

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

(ehemaliger Direktor: Prof. Dr. Falkai)

**Störungen des verbalen Arbeitsgedächtnisses bei Zwangspatienten in  
Abhängigkeit von der Informationsmenge und spezifischer  
Verarbeitungsanforderungen**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*

der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2013

Vorgelegt von: Sarah Bochem

Geboren am 30.01.1981 in Saarburg im Kreis Trier-Saarburg

## Inhaltsverzeichnis:

1. Zusammenfassung .....	3
1.1. Deutsch.....	3
1.2. Englisch.....	5
2. Einleitung .....	8
2.1. Klinische Grundlagen der Zwangserkrankung:.....	8
2.1.1. Epidemiologie .....	8
2.1.2. Symptomatik und Komorbidität.....	8
2.1.3. Ätiologie und Pathophysiologie .....	11
2.1.4. Therapie.....	21
2.2. Arbeitsgedächtnis .....	22
2.2.1. Allgemeines zum Gedächtnis.....	22
2.2.2. Das menschliche Arbeitsgedächtnis.....	28
2.2.3. Funktionell neuroanatomische Grundlagen des Arbeitsgedächtnisses .....	33
2.2.4. Funktionelle Neuroanatomie des Arbeitsgedächtnisses bei den unterschiedlichen Aufgabentypen .....	40
2.2.5. Funktionelle und strukturelle Veränderungen des Gehirns bei Zwangserkrankungen .....	42
2.2.6. Neuropsychologische Studien bei Patienten mit Zwangsstörungen in Bezug auf die Arbeitsgedächtnisleistung .....	42
2.3. Eigene Fragestellung und Hypothesen.....	44
3. Methodik.....	47
3.1. Rekrutierung der Stichproben .....	47
3.1.1. Einschlusskriterien .....	47
3.1.2. Ausschlusskriterien .....	48
3.2. Vorgehen bei der Untersuchung:.....	48
3.2.1. Räumlichkeiten, Hard- und Software.....	48
3.3. Experimentelles Design.....	49
3.3.1. Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung anhand von Fragebögen .....	55
3.3.2. Statistische Auswertung .....	56
4. Ergebnisse.....	57
4.1. Gesamtgruppenvergleich.....	57
4.1.1. Verbale Arbeitsgedächtnisleistungen.....	57
4.1.2. Korrelationen der Arbeitsgedächtnisleistung mit demographischen Variablen.....	62
5. Diskussion .....	64
5.1. Kurze Zusammenfassung der Resultate .....	64
5.2. Gruppenunterschiede in den einzelnen Arbeitsgedächtnisaufgaben.....	64
5.3. Mögliche Zusammenhänge zwischen Arbeitsgedächtnisleistung und den demographischen und klinischen Variablen .....	68
5.4. Konklusion.....	71
6. Literaturverzeichnis .....	73
7. Danksagung.....	81
8. Lebenslauf.....	82

# **1. Zusammenfassung**

## **1.1. Deutsch**

### **Arbeitsgedächtnisfunktion bei Zwangsstörung**

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der verbalen Arbeitsgedächtnisleistung in Abhängigkeit der Informationsmenge, der spezifischen Verarbeitungsanforderung und den demographischen Variablen bei Zwangspatienten. Welchen Einfluss Zwangsstörungen auf das verbale Arbeitsgedächtnis ausüben, soll anhand von computergestützten Experimenten verdeutlicht werden.

Zwangsstörungen kommen in 2% der Allgemeinbevölkerung vor. Die Ursache liegt häufig in einem Insuffizienzerleben und in einer Verdrängung aggressiver und nicht normkonformer Wünsche und Impulse. (S. Brunnhuber, S. Frauenknecht, K. Lieb, 2005).

Unterschiedliche neurobiologische Modelle wurden für die Pathophysiologie der Zwangsstörung entwickelt, die sich gegenseitig ergänzen. Hierzu gehörte das Modell des dysfunktionalen kortikostrialen Regelkreises sowie die zentrale Rolle der Amygdala und das neuro-serotonerge Modell. (A. Kordon, Fritz Hohagen, Neurobiologische Aspekte zur Ätiologie und Pathophysiologie der Zwangsstörung 2000; 50; 428-434).

Anhand neurobiologischer Modelle kann die Zwangsstörung erklärt werden, die eine Hyperaktivität im Bereich des linken inferior frontalen Cortex, dem mittleren Teil des linken inferioren frontalen Sulcus, dem linken IFJ-Areal und dem intraparietalen Kortex zeigt und einen Kompensationsprozess widerspiegelt, der aufgrund des Arbeitsgedächtnisdefizits bei Zwangspatienten benötigt wird.

Der Sitz des Arbeitsgedächtnisses wird im präfrontalen Cortex vermutet. Die Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses, welche durch eine Kurzspeicherkapazität, die sogenannte Gedächtnisspanne, gekennzeichnet ist, kann Informationen, wenn sie nicht aktiv aufrechterhalten werden, in Bruchteilen von Sekunden verlieren. Die begrenzte Kapazität des Arbeitsgedächtnisses wird demnach für die Begrenztheit kognitiver Leistungen insbesondere bei komplexen

Denkaufgaben verantwortlich gemacht (z.B. Anderson, 1983; Baddeley, 1986). Visuelle Informationen gehen viel schneller verloren als akustische, wenn sie nicht verbalisiert werden (J. Hitch und Alan D. Baddeley). Informationen werden zeitlich geordnet; Vergessen erfolgt durch Überschreiben und kann durch Wiederholen vermieden werden. Bei Weiterverarbeitung gelangt es in das Langzeitgedächtnis.

Das Arbeitsgedächtnis ist eine hochgradige generelle Ressource des kognitiven Systems, das für zahlreiche Aufgaben verantwortlich ist (z.B. Anderson, 1983; Baddeley, 1986).

Insgesamt weisen neuropsychologische Studien bei Zwangsstörungen auf ein intaktes verbales Arbeitsgedächtnis hin.

Defizite zeigen sich lediglich in Studien, bei denen die Zwangspatienten spontane Strategien zur Endkodierung vorgegebener Stimuli anwenden müssen (Decksbacher et al., 2005) oder im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis bei erhöhtem Schwierigkeitsgrad (Purcell et al., 1998 b).

Andere Studien können diese Ergebnisse nicht replizieren. Eine mögliche Erklärung für diese Inhomogenität wird in der Heterogenität der Zwangsstörung, aber auch in der geringen Spezifität der Testverfahren gesehen.

In der vorliegenden Pilotstudie wurden 19 Zwangspatienten und 19 gesunde Kontrollen untersucht, die hinsichtlich des Alters, des Geschlechts und des Bildungsstandes gematcht wurden.

Die Studie soll überprüfen, ob eine Überschreitung oder eine Manipulation des Arbeitsgedächtnisses bei Patienten mit einer Zwangsstörung ein Defizit hervorruft.

Weiter soll überprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen verschiedenen Einflussfaktoren wie der Schwere der Symptomatik, der Erkrankungsdauer, dem Age of onset, der Depressionsschwere sowie dem Bildungsstand, und der Arbeitsgedächtnisfunktion besteht.

Die Datenanalyse zeigt, dass bei einer Leistungsdifferenz zwischen highload-lowload, der eine Überschreitung der Arbeitsgedächtniskapazität widerspiegelt, ein statistischer Trend vorliegt.

Signifikant schlechtere Leistungen konnten bei Patienten mit Zwangsstörungen in keiner weiteren Aufgabe festgestellt werden.

Hinsichtlich der verschiedenen Einflussfaktoren auf die Arbeitsgedächtnisleistung konnte keine eindeutige Signifikanz beobachtet werden.

Diese Ergebnisse decken sich mit denen der Literatur, die nicht per se von einem Arbeitsgedächtnisdefizit bei Zwangserkrankten ausgeht, sondern einen Zusammenhang in der Abhängigkeit der Komplexität der Aufgabe, d.h. den Typen der Aufgabenstellung, sieht.

## **Summary**

### **1.2. Englisch**

#### **Working memory function in connection with OCD (obsessive-compulsive disorder)**

This dissertation deals with verbal working memory performance according to the amount of available information, the handling of account demographic variables by OCD patients.

Computer-based experiments shall show clarify which influence OCDs exert on the verbal working memory.

OCDs occur in 2% of the general public. The cause is often to be found in an experience of insufficiency as well as in a repression of wishes and impulses which are aggressive and do not meet the standards. (S. Brunnhuber, S. Frauenknecht, K. Lieb, 2005). Different neurobiological models, which complement each other, were developed for pathophysiology of the obsessive-compulsive disorder, they supplement themselves.

These include the model of dysfunctional kortikostriatal closed-loop control circuit, amygdalocentric model and the neurochemical model. (A. Kordon, Fritz Hohagen, *Neurobiologische Aspekte zur Ätiologie und Pathophysiologie der Zwangsstörung* 2000; 50; 428-434).

OCD can be explained by means of a neurobiological model, which shows a hyperactivity in the left inferior frontal cortex, the middle part of the left inferior frontal sulcus, the left IFJ area and the intraparietal cortex. It reflects compensatory processing that was required because of deficiencies in OCD-working memory.

The position of the working memory is suspected to be in the prefrontal cortex. In the working memory, whose productive efficiency is limited by its short-term memory capacity, the so-called memory margin, in which information, if they cannot be maintained actively, get lost in a split second. The limited capacity of the working memory is therefore held responsible for the limitedness of cognitive performance, particularly concerning complex problems (e.g. Anderson, 1983; Baddeley, 1986). Visual information get lost more easily than acoustic information if they are not verbalised (taken from Wikipedia, the free encyclopaedia, according to Graham J. Hitch and Alan D. Baddeley). Information are ordered chronologically; overwriting causes oblivion and this can be avoided by repetition. If it is processed further, it gets into the LTM (long-term memory). The working memory is a profoundly general resource of the cognitive system and is responsible for various tasks (e.g. Anderson, 1983; Baddeley, 1986).

Altogether, neuropsychological studies point to an intact verbal working memory in connection with OCD. There were only deficits in studies in which the OCD patients had to apply spontaneous strategies for encoding given stimuli (Decksbacher et al., 2005) or in the visual-spatial working memory with an increased degree of difficulty (Purcell et al., 1998 b).

Other studies cannot replicate these results. A possible explanation for this inhomogeneity is supposed to be in the heterogeneity of OCD but also in the low specificity of the test procedure. In the current pilot study, 19 OCD patients and 19 healthy controls were examined respectively to their age, gender and educational background. The study shall verify if an exceeding or a manipulation

of OCD patients' working memory cause a deficit. In the simple verbal rehearsal-tasks, no deficits shall be shown.

Furthermore, it is to be examined if there is a connection between different influencing factors like the severity of the symptoms, the period of affection, the age of onset, the severity of depression and the educational background as well as the working memory function. The data analysis shows a statistic trend in the performance difference between high-load/low-load, which reflects a transgression of the working memory capacity. Significantly worse performances were concerning OCD patients could not be found in any other task.

With respect to the different influencing factors to the working memory performance, no clear significance could be found. These results coincide with those found in literature that do not take working memory deficits in OCD patients as starting point per se, but see a connection in the dependence of the complexity of the task, i.e. the kind of set task.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Klinische Grundlagen der Zwangserkrankung:**

#### **2.1.1. Epidemiologie:**

Die Zwangserkrankung ist die der vierthäufigste psychiatrischen Störung nach der Phobie, dem Substanzmißbrauch und der Major Depression mit einer transkulturellen relativ stabilen Sechsmonats-Punktprävalenz von 1 bis 2% und einer Lebenszeitprävalenz von 2 bis 3% (W. Ecker, 2002, A. Kordon/ F. Hohagen Neurobiologische Aspekte zur Ätiologie und Pathophysiologie der Zwangsstörung 2000; 50; 428-434)

Unterschieden werden Zwangsstörungen, bei denen die Betroffenen ihr Verhalten und/oder ihre Gedanken als unsinnig und irrational (Ich-dyston) oder als richtig, rational und gerechtfertigt (Ich-synton) erleben.

Die Geschlechterverteilung ist bei der Zwangsstörung nahezu ausgeglichen (55% Frauen zu 45% Männer).

Die Störung beginnt in der Adoleszenz oder im jungen Erwachsenenalter, durchschnittlich mit 23 Jahren.

Nur 5% der Erkrankungen manifestieren sich nach dem 40 Lebensjahr (S. Brunner, S. Frauenknecht, K. Lieb, S. 251-255).

Transkulturelle Untersuchungen zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen verschiedenen Kulturkreisen oder Ländern (S. Brunner, S. Frauenknecht, K. Lieb, S. 251).

#### **2.1.2. Symptomatik und Komorbidität**

Das Zustandsbild bei Zwangspatienten ist geprägt von einer Heterogenität, welche sich als pflichtbewusstes, korrektes, aber unflexibles, pedantisches und eigensinniges Verhalten äußert.

Zwangsstörungen beginnen häufig schleichend (vor allem Kontrollzwänge), aber auch eine akut einsetzende Symptomatik ist (häufig bei Waschwängen) möglich. Überwiegend verlaufen sie chronisch, Spontanremissionen sind sehr selten.

Diagnostische Kriterien der Zwangsstörung nach ICD-10 (F42):

A. Entweder Zwangsgedanken oder Zwangshandlungen oder beides an den meisten Tagen über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen.

B. Die Zwangsgedanken (Ideen oder Vorstellungen) und Zwangshandlungen zeigen folgende Merkmale:

1. Sie werden als eigene Gedanken/ Handlungen von den Betroffenen angesehen und nicht als von anderen Personen oder Einflüssen eingegeben.

2. Sie wiederholen sich dauernd und werden als unangenehm empfunden und mindestens ein Zwangsgedanke oder ein Zwangshandlung wird als übertrieben und unsinnig anerkannt.

3. Die Betroffenen versuchen, Widerstand zu leisten (bei lange bestehenden Zwangsgedanken und Zwangshandlungen kann der Widerstand allerdings sehr gering sein). Gegen mindestens einen Zwangsgedanken oder eine Zwangshandlung wird gegenwärtig erfolglos Widerstand geleistet.

4. Die Ausführung eines Zwangsgedanken oder einer Zwangshandlung ist für sich genommen nicht angenehm (dies sollte von einer vorübergehenden Erleichterung, von Spannungen und Angst, unterschieden werden).

C. Die Betroffenen leiden unter den Zwangsgedanken und Zwangshandlungen oder werden in ihrer sozialen oder individuellen Leistungsfähigkeit behindert, meist durch den besonderen Zeitaufwand.

D. Häufigstes Ausschlusskriterium: Die Störung ist nicht bedingt durch eine andere psychische Störung, wie Schizophrenie und verwandte Störungen (F2) oder affektive Störungen (F3).

Die Zwangssymptomatik hängt eng mit der komorbiden Persönlichkeitsstörung zusammen (Ecker & Kraft, 2005). Die Hauptmerkmale der anankastischen Persönlichkeitsstörung sind der Perfektionismus, das Beschäftigen mit der Ordnung, die Sparsamkeit, die Kontrolle sowie eine übertriebene Orientierung an Normen, Regeln und Systeme (S. Brunner, et al, 2005).

Dieses Verhaltensmuster führt bei den Patienten häufig zu einem „chronischen Gefühl mangelnder Sicherheit“ und zeigt mehrheitlich soziale Interaktionsprobleme (W. Eckert, S. 101).

Im kognitiven Bereich werden alle erlebten Erfahrungen mit „richtig“ oder „falsch“ bewertet, Situationen als „Zwischenstufe“ wahrzunehmen ist extrem schwierig. Dieses wird als **dichotomes Denken** bezeichnet (S. Brunner et al, 2005).

Die Diagnose der anankastischen Persönlichkeitsstörung erfolgt nach dem ICD-10; mindestens vier der folgenden Eigenschaften müssen vorliegen:

- Gefühle von starkem Zweifel und übermäßiger Vorsicht
- Ständige Beschäftigung mit Details, Regeln, Listen, Ordnung, Organisation, oder Plänen
- Perfektionismus, der die Fertigstellung von Aufgaben behindert
- Übermäßige Gewissenhaftigkeit und Skrupelhaftigkeit
- Unverhältnismäßige Leistungsbezogenheit unter Vernachlässigung bis zum Verzicht auf Vergnügen und zwischenmenschliche Beziehungen
- Übertriebene Pedanterie und Befolgung sozialer Konventionen
- Rigidität und Eigensinn
- Unbegründetes Bestehen darauf, dass andere sich exakt den eigenen Gewohnheiten unterordnen, oder unbegründete Abneigung dagegen, andere etwas machen zu lassen

Häufig haben Zwangspatienten, die ambulant verhaltenstherapeutisch (und teilweise medikamentös) behandelt werden, zusätzlich eine Persönlichkeitsstörung.

Überwiegend kommt Cluster C („ängstlich“) vor, das Maximum liegt bei der Dependenz, gefolgt von selbstunsicheren und zwanghaften Persönlichkeitsstörungen. Histrionische, narzisstische, passager-aggressive, schizotypische, paranoide, schizoide und antisoziale Persönlichkeiten können ebenfalls die Krankheit begleiten (W. Ecker, S. 102-104).

Eine Verhaltensstudie (S. Ruppert, et al, 2001) fand bei 616 getesteten Zwangspatienten eine Gesamtkomorbidität von 38%, d.h. 38% der Patienten wiesen zusätzlich eine weitere psychiatrische Diagnose auf.

Affektive Störungen traten in 22,1% der Fälle auf, Angststörungen in 6,5%.

Die festgelegten Komorbiditätsraten bestätigen im Wesentlichen die in der Literatur aufgeführten Zahlen.

### **2.1.3. Ätiologie und Pathophysiologie**

Meist beginnt die Zwangserkrankung in der Kindheit oder im frühen Erwachsenenalter und ist mit komorbiden psychischen Erkrankungen assoziiert. Zwangspatienten zeigen eine Lebenszeitprävalenz für Depressionen von etwa 70% und für Angsterkrankungen von 50% (W. Ecker 2002).

Ein Zusammenhang zwischen neurologischen Erkrankungen und der Zwangsstörung wurde seit Jahren beschrieben.

So wurden Zwangssymptome nach Schädelhirntraumata und bei Epilepsie dokumentiert sowie bei Geburtstraumata.

Außerdem zeigten sich bei Zwangspatienten in überdurchschnittlicher Häufigkeit unspezifische neurologische Störungen so genannte „neurological soft sign“.

Weiterhin gibt es eine Reihe von neurologischen Erkrankungen, welche eine Schädigung der Basalganglien zeigen und relativ häufig mit einer Zwangssymptomatik korrelieren.

Das Gilles de la Tourette-Syndrom geht mit einer Häufigkeit von 55-74% gemeinsam mit einer Zwangssymptomatik einher, weiterhin zeigte Economo in den 30er Jahren einen Zusammenhang zwischen extrapyramidal-motorischen Bewegungsstörungen (Parkinson-Syndrom) und Zwangssymptomatik.

Die Chorea minor Sydenham ist als weitere Erkrankung der Basalganglien aufzuführen, deren Beginn und Besserung der Bewegungsstörung mit der Zwangssymptomatik parallel verläuft.

Zusammenfassend besteht die Hypothese, dass ein Zusammenspiel zwischen einer Dysfunktion im kortikostrialen Regelkreis sowie einer Störungen der Amygdala und des serotonergen Systems besteht.

Weitere Einflüsse von heterogenen Faktoren werden vermutet, die auf genetischen, infektiösen, traumatischen, metabolischen oder degenerativen

Ursachen beruhen (F. Hohagen/ Korden A, Neurobiologische Aspekte zur Ätiologie und Pathophysiologie der Zwangsstörung 2000; 50; 428-434).

Zwillingsstudien ergaben eine höhere Konkordanz bei eineiigen Zwillingen (53-87%) gegenüber zweieiigen Zwillingen (22-47%).

Neuere Familienuntersuchungen wiesen ebenfalls auf genetische Faktoren hin, die bei frühem Erkrankungsalter signifikant größer waren als bei späterem (U. Hegler et al.).

### **Psychodynamisches Erklärungsmodell**

Die Zwangsstörung wird als Abwehrmechanismus eines Abhängigkeits-Autonomie-Konfliktes angesehen, der damit in einen für das Bewusstsein tolerablen Bereich gelangt.

Der Konflikt basiert auf aggressiven Impulsen des Es und einem rigiden und strengen Über-Ich, der sich als Störung in der analen Phase gebildet hat.

Eltern, die das Autonomiebestreben eingrenzen, führen zu der Ausbildung des rigiden Über-Ichs, indem sie mit Liebesentzug bestrafen, sehr unnachgiebig und streng sind.

Ein Insuffizienzleben und die Veränderung aggressiver oder nicht normenkonformer Wünsche und Impulse äußern sich in einer Reaktionsbildung des Verhaltens, die den inakzeptablen Bedürfnissen genau entgegengesetzt ist.

Interpersonell und lerntheoretisch orientierte Autoren betonen die Bedeutung einer gering entwickelten Selbstachtung bei rigidem, strengem Erziehungsstil der Eltern, welche Verhaltensweisen, die nicht ihren eigenen entsprechen und autonom sind, bestrafen.

Dies führt zu einem aggressiven Verhalten des Kindes gegenüber den Bezugspersonen, was aber auch als „Gefahr“ für die zwischenmenschliche Beziehung angesehen wird. Das Kind lernt, sich an Normen und Regeln zu halten, um die Umwelt unter Kontrolle zu halten und damit negative Gefühle zu vermeiden (S. Brunner, S. Frauenknecht, K. Lieb, S. 252, 304-305).

Dieses unsichere Bindungsmuster führt zur bewussten Angst alleine und somit ohne eine bestimmte Person lebensunfähig zu sein (ängstlich- klammernde Bindung). Seltener ist die vermeidende Bindung, ein überautonomes „Auf-sich-selbst-gestellt sein“. Hier wird der Nähemangel nicht bedauert, sondern als selbstverständlich hingenommen.

Es kommt zu einem Selbstbehauptungsdefizit, Zwangskranken fehlt dadurch eine „autonome Zugehörigkeit“ (Röper, 1998).

Vermutlich handelt es sich bei leichten Zwängen in der Kindheit um biologische „Preparedness“, so genannte Sicherheitsinseln, die bei Sicherheitsbedarf genutzt werden.

Im Zusammenhang mit psychosozialen Herausforderungen tritt der Zwang meistens in einer späteren Lebensphase auf (W. Ecker, S.107).

### **Neurobiologische Ursachen und ihre Modelle:**

Die beteiligten Hirnareale bei der Zwangsstörung sind nicht auf einen bestimmten Ort festgelegt.

Anhand von drei Erklärungsmodellen soll die Pathophysiologie der Zwangsstörung vorgestellt werden:

- a) Modell der dysfunktionalen kortikostrialen Regelkreise
- b) Die zentrale Rolle der Amygdala
- c) Neurochemisch-serotonerges Modell.

### ***Modell der dysfunktionalen kortikostrialen Regelkreise:***

Hierzu gehören der präfrontale Kortex, das paralimbische System, der kortikostriale Regelkreis, die im Einzelnen nachfolgend erläutert werden.

Der präfrontale Kortex:

Der präfrontale Kortex vermittelt einige kognitive Funktionen wie die Reaktionsinhibition, die Planung, die Organisation, die Kontrolle und das Überprüfen von komplexen Aufgaben.

Die präfrontale Dysfunktion ist somit mit Enthemmung, Inflexibilität, Perseveration, Stereotypie oder Desorganisation verbunden.

Unterschieden werden der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC), der beim Lernen, bei der Gedächtnisleistung und beim Planen eine wichtige Rolle spielt und der orbitofrontale Kortex, der sich in einen posteriormedialen orbitofrontalen (PMOFC) und einen anteriorlateralen orbitofrontalen (ALOFC) aufteilt.

Der posteriormediale, orbitofrontale Kortex (PMOFC) stellt einen Teil des paralimbischen System dar und ist an Motivation und Affektregulation beteiligt, der anteriorlaterale orbitofrontale Kortex (ALOFC) reguliert das Sozialverhalten und inhibiert Reaktionen (Hohagen F./ Kordan A. Neurobiologische Aspekte zur Ätiologie und Pathophysiologie der Zwangsstörung 2000; 50; 428-434).

Das paralimbische System:

Zu dem paralimbischen Kortex zählen PMOFC, Gyrus cinguli und die Insel, die in der Vermittlung intensiver Emotionen, insbesondere Angst bedeutsam sind (Hohagen F./ Kordan A. Neurobiologische Aspekte zur Ätiologie und Pathophysiologie der Zwangsstörung 2000; 50; 428-434).

Kortikostriatale Regelkreise:

Das Striatum, welches das Putamen, den Nucleus caudatus und den Nucleus accumbens beinhaltet, ist beteiligt an motorischen Funktionen, kognitiven Prozessen und Affekten.

Einzelne Regelkreise werden hier unterschieden:

1. die kortikothalamisch-reziproken; monosynaptische Verbindungen, die bewusst initiierte Efferenzen und dem Bewusstsein zugängliche Informationen vermitteln.
2. die kollateralen kortikostriatohalamischen Verbindungen, welche die Information auf der Ebene des Thalamus modulieren, so dass eine automatische Informationsverarbeitung ohne Bewußtseinspräsentation möglich ist.

Das Striatum funktioniert als Filter von externen Zuflüssen, weiterhin steuert es stereotypische, regelhaft ablaufende Prozesse, die keine Bewusstseinsinhalte benötigen (Hohagen F./ Kordan A. Neurobiologische Aspekte zur Ätiologie und Pathophysiologie der Zwangsstörung 2000; 50; 428-434).

Die kortikostriothalamischen Kollateralen bestehen aus zwei Schleifen, einer direkten und einer indirekten.

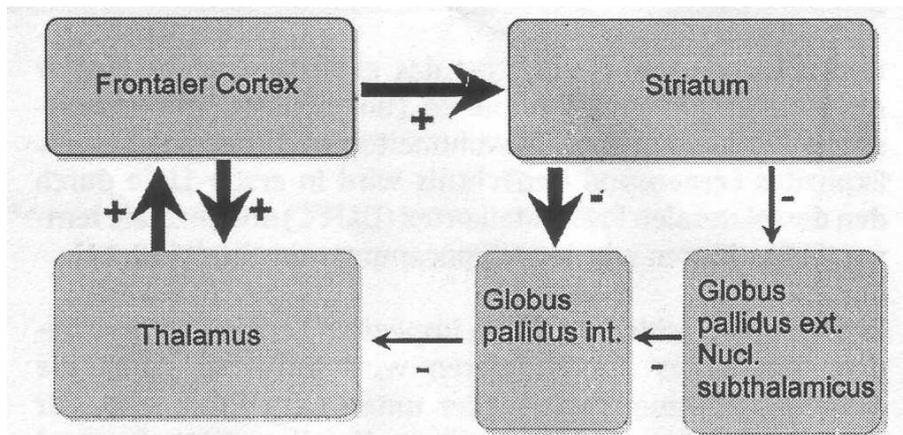
Die Projektion vom Striatum über den Globus pallidus internus bis hin zum Thalamus wird als direkte Schleife bezeichnet, diese wirkt exzitatorisch auf den Thalamus.

Die indirekte Schleife verläuft vom Striatum über den Globus pallidus externus zum Globus pallidus internus und inhibiert den Thalamus.

Ein Gleichgewicht der beiden Schleifen wird durch das parallele Arbeiten und die entgegengesetzte Wirkung im Bereich des Thalamus hergestellt.

Mikroanatomisch besteht das Striatum aus Modulen, sogenannten Striosomen, netzwerkartige Zellverbände mit umgebener Matrix. Striosome besitzen hauptsächlich Dopamin D1-Rezeptoren, Matrixneurone Dopamin D2 und Serotoninrezeptoren.

Informationen erhalten die Striosome aus dem limbischen System, dem orbitofrontalen Kortex und dem Gyrus cinguli anterior, die sie in die Substantia nigra (pars compacta) projizieren, Afferenzen aus dem restlichen frontalen Assoziationskortex werden in die Matrixneuronen vermittelt. Durch dieses System, welches sich über das gesamte Striatum erstreckt, wird eine Integration verschiedener Regelkreise ermöglicht. Insbesondere das limbische System nimmt dadurch Einfluss auf die kortikostriatalen Regelkreise.



**Abb. 2** Pathophysiologiemodell der Zwangsstörung. Nach dieser Modellvorstellung führt eine Imbalance zwischen der direkten und indirekten Schleife des orbitofrontalen-subkortikalen Kortex zur Zwangssymptomatik. Die direkte Regelschleife hat einen erhöhten Tonus und ist überaktiv, so dass Verhaltensweisen repetitiv und situationsinadäquat ablaufen. Die indirekte Regelschleife ist im Tonus reduziert und kann daher ablaufende Verhaltensmuster nicht mehr supprimieren, was den Wechsel zu neuen Verhaltensweisen erschwert.

(1)

(Abb. A. Kordon, F.Hohagen, Neurobiologische Aspekte zur Ätiologie und Pathophysiologie der Zwangsstörung 2000; 50; 428-434)

Die kortiko-striale Hypothese zur Pathophysiologie:

Untersuchungen mit funktioneller Bildgebung (PET, fMRI) zeigten eine Überaktivität im Bereich des orbitofrontalen Kortex, im Gyrus cinguli anterior und im Nucleus caudatus und eine Verminderung des erhöhten Metabolismus nach erfolgreicher medikamentöser oder verhaltenstherapeutischer Behandlung. Neuropsychologische Studienergebnisse wiesen auf ein Defizit der frontostrialen Funktion hin.

Neurochirurgische Unterbrechungen in diesem Bereich führten zur Reduktion der Zwangssymptomatik.

Die Hypothese verwies auf eine positive Rückkopplungsschleife zwischen Kortex und Thalamus, die repetitive (Zwang-) Gedanken vermitteln, während das Striatum für repetitive Handlungsmuster im Sinne von Zwangsritualen verantwortlich gemacht wurde.

Angesichts der momentanen Datenlage wurden verschiedene Versionen eines Pathogenese-Modells entwickelt, in denen sich zeigte, dass alle von einem hochregulierten kortiko-thalamischen Regelkreis ausgingen.

Bei einer neueren, revidierten Version wurde angenommen, dass ein Gleichgewicht zwischen direkter und indirekter Schleife im kortikostriathalamischen Regelkreis bei Gesunden vorlag, welches die Aktivität des Thalamus modulierte, während eine Inbalance zwischen direktem und indirektem Regelkreis zugunsten des direkten System bei Zwangserkrankten vorherrschte.

Dieses führte zu einer Exzitation oder Disinhibition des Thalamus und somit zu einer Hochregulation der kortikothalamischen Verbindung (Hohagen F./ Kordan A. Neurobiologische Aspekte zur Ätiologie und Pathophysiologie der Zwangsstörung 2000; 50; 428-434).

Modell der striatalen Topographie der Zwangsspektrumerkrankungen:

Nach Ergebnissen von Studien mit funktioneller Bildgebung wird angenommen, dass das paralimbische System (PMOFC) Affekte wie Angst bei Zwangsstörung oder Körperdysmorphophobie hervorruft und für einen inneren Drang beim Tourette-Syndroms oder Trichotillomanie verantwortlich ist.

Der ventrale Regelkreis, der den ALOFC und das ventromediale Kaudatum umfasst, wird für Zwangsgedanken verantwortlich gemacht (Hohagen F./ Kordan A. Neurobiologische Aspekte zur Ätiologie und Pathophysiologie der Zwangsstörung 2000; 50; 428-434).

Defizite des impliziten Lernens:

Es werden bei der Informationsverarbeitung in Zusammenhang mit den Funktionen Lernen und Gedächtnis das explizite (mit bewusster Anteilnahme) und das implizite (unbewusste, mit motorischen Fähigkeiten und Gewohnheiten verbundene) Lernen unterschieden.

Der dorsolaterale Präfrontalkortex (DLPFC) und mediale temporale Strukturen, wie der Hippocampus, vermitteln das explizite Lernen, während es verschiedene Arten des impliziten Lernens gibt:

- a) Klassische Konditionierung, die teilweise über die Amygdala vermittelt wird.
- b) Stereotypische Handlungsabläufe und Fertigkeiten, die das kortikostriale System ausführt.

Zusammenfassend besteht ein Defizit im impliziten Informationsverarbeitungsprozess bei Annahme einer striatalen Dysfunktion bei Zwangserkrankungen.

Fehler der Filterfunktion des Thalamus sind auf eine gestörte Modulation durch die kortikostrialthalamischen Regelkreise zurückzuführen, welche aufdrängende Ereignisse, Gedanken und Impulse auslösen.

Demzufolge bekommen Informationen, die normalerweise effizient über das kortikostriale System ohne Einschaltung des Bewusstseins (implizit) verarbeitet werden, infolge der striatalen Dysfunktion, Zugang in das explizite Verarbeitungssystem.

Infolge der Dysfunktion des kortikostrialthalamischen Regelkreises werden die Persistenz und das Wiederauftreten der Symptomatik erklärt (Hohagen F./ Kordan A. Neurobiologische Aspekte zur Ätiologie und Pathophysiologie der Zwangsstörung 2000; 50; 428-434).

Repetitives Verhalten moduliert die Überstimulation des Thalamus:

Dieses Modell besagt, dass das repetitive Verhalten die benachbarten intakten strialthalamischen Netzwerke aktiviert, welche zu einer Modulation des Thalamus führen könnte und die damit verbundenen striatalen Dysfunktion kompensieren könnte (Hohagen F./ Kordan A. Neurobiologische Aspekte zur Ätiologie und Pathophysiologie der Zwangsstörung 2000; 50; 428-434).

### ***Die zentrale Rolle der Amygdala***

Anatomisch befindet sich die Amygdala im medialen Temporallappen in einem Komplex von zahlreichen Subnuklei.

Experimentelle Evidenzen zeigen, dass die Amygdala auf biologisch relevante Reize mit einem erhöhten Arousal und einer emotionalen Antwort reagiert.

Internale und externale sensorische Reize erreichen die Amygdala über den lateralen Nucleus. Durch verschiedene Nuklei werden die Informationen verarbeitet und nach ihrer emotionalen Bedeutung für den Organismus gewichtet. Von verschiedenen Kortexarealen erhält die Amygdala Informationen, einschließlich vom paralimbischen Kortex, dem Thalamus und dem Hippokampus.

Weiterhin besitzt die Amygdala eine große Anzahl an Efferenzen in die verschiedenen Hirnareale, die wichtigsten sind die direkten Projektionen in den orbitofrontalen und präfrontalen Kortex, zum Striatum, in den Thalamus und in den Hippokampus.

Die Amygdala liegt zwischen den Kortexarealen sensorischer Informationsverarbeitung (Afferenzen) und den Arealen motorischer und autonomer Systeme (Efferenzen).

Eine Aktivierung des autonomen Nervensystems durch Reaktion der Amygdala auf biologische Reize ermöglicht motorische Reflexe und reguliert den Gesamtarousal des Organismus.

Die Efferenzen der Amygdala sind dabei vorherrschend, d.h. wenn die Amygdala einmal aktiviert wurde, ist sie nicht einfach durch reziproke Projektion derselben Region inhibierbar.

Des Weiteren erreichen externale sensorische Reize sehr schnell und direkt die Amygdala, noch bevor sie den Kortex erlangen.

In Zusammenschau der Amygdala und des ventralen Striatums sowie der exzitatorischen amygdalostrialen Projektion ist es denkbar, dass durch Angst eine Aktivierung der Amygdala automatisierte Verhaltensprogramme auslöst, wie sie bei striataler Aktivierung zu sehen ist.

Eine kontinuierliche Aktivierung des Striatums führt möglicherweise über die Aktivierung des Nucleus accumbens (ein klassisches Belohnungssystem des Gehirns) innerhalb des ventralen Striatums zu einer Beruhigung; die Inhibition der Amygdala reduziert die Angst.

Nach Morgan et al. (zitiert nach Hohagen F./ Kordan A. 2000) besteht eine weitere wichtige Verknüpfung über den orbitofrontalen Kortex zwischen Striatum und Amygdala.

Der orbitofrontale Kortex projiziert direkt zum basolateralen und lateralen Nuclei der Amygdala, die stark innerviert sind durch den inhibitorischen Transmitter GABA, an denen Benzodiazepine ebenfalls anxiolytisch wirken.

In dieses System greifen Verhaltenstherapiemethoden wie Reizkonfrontation mit Reaktionsverhinderungen wahrscheinlich ein.

Therapien, deren Ziel eine Löschung ist, ermöglichen einen Veränderungsprozess, d.h. der orbitofrontale Kortex kann die Aktivität der Amygdala inhibieren und kontrollieren (Hohagen F./ Kordan A. Neurobiologische Aspekte zur Ätiologie und Pathophysiologie der Zwangsstörung 2000; 50; 428-434).

### ***Das neurochemisch-serotonerge Modell der Zwangsstörung:***

Die serotonerge Hypothese der Zwangsstörung stützt sich auf die beobachtete antiobsessionale Wirksamkeit der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer.

Die Tatsache, dass eine serotonerg modulierte Medikation wirksam ist impliziert nicht notwendigerweise ein dysfunktionales serotonerges System bei Zwangsstörungen.

Diese Hypothese ist aktuell noch ungeprüft.

Tierversuche zeigen, dass Antidepressiva die serotonerge Transmission potenzieren. Bei den Serotonin-Wiederaufnahmehemmern ist diese Potenzierung möglicherweise die Folge einer Desensitisierung der Autorezeptoren.

Mansari und Mitarbeiter (zitiert nach Hohagen F./ Kordan A. 2000) zeigten, dass im lateralen frontalen Kortex die Serotonin-Wiederaufnahmehemmer bedingten Veränderungen in der serotonergen Transmission schneller auftraten als im medialen frontalen Kortex/ inkl. orbitofrontaler Kortex), dieses entspricht der Beobachtung, dass der antidepressive Effekt der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer früher eintritt als der antiobsessionale Effekt.

Neuere Daten zeigen, dass die Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wirksam werden durch die Down-Regulation präsynaptischer 5-HT<sub>1D</sub>-Autorezeptoren im orbitofrontalen Kortex.

In der Substantia nigra und im Striatum finden sich diese Autorezeptoren.

Die pathophysiologische Heterogenität kann Erklärungsversuche für das unterschiedlichen Ansprechen von SSRI-Monopräparaten und SSRI-

Kombinations-Präparaten und das Nichtansprechen der SSRI-Medikation geben (Hohagen F./ Kordan A. Neurobiologische Aspekte zur Ätiologie und Pathophysiologie der Zwangsstörung 2000; 50; 428-434).

### **Die PANDAS (Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infections)-Hypothese**

Neuere Studien haben gezeigt, dass bei einer Untergruppe der Patienten mit Zwangsstörungen parainfektiose immunologische Prozesse eine pathogenetische Rolle spielen.

Infektionen mit  $\beta$ -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A werden hauptsächlich verantwortlich gemacht für die abrupt auftretende Zwangssymptomatik, die zum Teil auch einen episodischen Verlauf mit Verschlechterung nehmen kann.

Die Antikörperbildung, die die Immunreaktion kennzeichnet, sollte mit den Neuronen der Basalganglien kreuzreagieren und zu Läsionen in diesem Bereich führen.

Je nach Schädigungsmuster kommt es zu Auffälligkeiten. (U. Hegerl, V. Henkel, O. Pogarell, S. 231)

#### **2.1.4. Therapie**

60-80% der Zwangspatienten profitieren von einer serotonerg wirksamen trizyklischen antidepressiven Therapie oder bevorzugt von einer Therapie mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern. Es ist darauf zu achten, dass bei Zwangsstörungen die Dosierung höher gewählt werden muss und dass es zu einem deutlich späteren Ansprechen der Substanzen bei Patienten mit Zwangserkrankungen kommt als bei Patienten mit Depressionen.

Therapieresistente Zwangsstörungen werden zusätzlich mit einem niedrigdosierten atypischen Neuroleptikum behandelt.

Begleitend zu der pharmakologischen Behandlung werden gute Erfolge mit einer kognitiven Verhaltenstherapie erzielt, die Einsicht in die Psychodynamik des eigenen Konfliktes bringt, das Über-Ich entlastet, Schuldgefühle abbaut und tabuisierte Wünsche und Bedürfnisse berücksichtigt.

Eine Familien – und/ oder Partnerschaftstherapie kann die eigentliche Therapie unterstützen (S. Brunnhuber, S. Frauenknecht, K. Lieb, S. 249-250).

Im Anschluss an die Behandlung sind Selbsthilfegruppen für den prognostischen Verlauf günstig.

Im experimentellen Stadium neuerer Studien befinden sich antivirale und antibiotische Pharmakotherapien, die sich auf die PANDAS-Hypothese berufen (W. Ecker, S.151).

## **2.2. Arbeitsgedächtnis**

### **2.2.1. Allgemeines zum Gedächtnis**

Das menschliche Gedächtnis wird aufgeteilt in eine zeitliche und inhaltliche Dimension.

Die zeitliche Komponente ist unterteilt in ein Phasenmodell mit Encodierung, Speicherung und Abruf, in ein Kurzzeitgedächtnis vs. Langzeitgedächtnis, in ein retrogrades vs. anterogrades Gedächtnis sowie in ein retrospektives vs. prospektives Gedächtnis.

Die inhaltliche Komponente unterteilt sich in explizites und implizites Gedächtnis.

Beide Dimensionen sind nicht überschneidungsfrei.

**Tabelle 1:** Grundlegende Differenzierungen des Gedächtnisses

Dimension	Unterscheidungen
Zeit	<ul style="list-style-type: none"><li>– Phasenmodell: Encodierung, Speicherung, Abruf</li><li>– Kurzzeitgedächtnis vs. Langzeitgedächtnis</li><li>– Retrogrades vs. anterogrades Gedächtnis (Altgedächtnis vs. Neugedächtnis)</li><li>– Retrospektives Gedächtnis vs. prospektives Gedächtnis</li></ul>
Inhalt	<ul style="list-style-type: none"><li>– explizites (deklaratives) Gedächtnis vs. implizites (nondeklaratives) Gedächtnis</li></ul>

(2)

**Tbl. 1** (D. Schellig, R. Drechsler, D. Heinemann, W. Sturm; Handbuch neuropsychologischer Testverfahren S. 333)

Veranschaulicht wird es durch Tabelle 1 (D. Schellig, R. Drechsler, D. Heinemann, W. Sturm; Handbuch neuropsychologischer Testverfahren S.333).

In der Encodierungsphase werden neue Informationen beabsichtigt (intentional) oder ohne Einprägungsabsicht (inzidentell) ins Gedächtnis aufgenommen.

Es können proaktive Interferenzen, d.h. die vorangegangene Information beeinflusst das aktuell Gelernte, bzw. retroaktiven Interferenz auftreten, hier können Beschäftigungen mit ähnlichen Informationen die spätere Gedächtnisleistung beeinträchtigen.

Dies ist zu erklären mit einem unterschiedlich langen Intervall nach der Encodierung, in welchem die Gedächtnisinhalte gespeichert werden, bevor auf sie wieder zugegriffen werden kann. In dieser Phase sind die Informationen noch vulnerabel.

Beim Abruf von gespeicherten Gedächtnisinhalten kann dies bewusst (explizit) oder unbewusst (implizit) erfolgen.

Der Abruf erfolgt weitestgehend in Form der Wiedergabe (freie Reproduktion oder Reproduktion mit Abrufhilfen) oder eines Wiedererkennens (Rekognition).

**Tabelle 2:** Phasen von Gedächtnisprozessen und diagnostisch relevante Aspekte

Enkodierung	Speicherung	Abruf
<ul style="list-style-type: none"><li>- intentional vs. inzidentell</li><li>- proaktive Interferenz</li><li>- Strategieinsatz</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Dauer</li><li>- retroaktive Interferenz</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Explizit vs. implizit</li><li>- freier Abruf</li><li>- Abruf mit Hinweisreizen</li><li>- Wiedererkennen (Rekognition)</li></ul>

(3)

**Tbl. 2** (D. Schellig, R. Drechsler, D. Heinemann, W. Sturm; Handbuch neuropsychologischer Testverfahren, S.334)

Eine einheitliche Definition dieser drei Phasen zeigt sich in der Literatur nicht, v.a. die Grenze zwischen Enkodierung und Speicherung, so dass eine spezifischere Unterscheidung des Abgrenzungsproblems von vielen Autoren gefordert wird.

So unterschied z.B. Markowitsch (1999) zwischen Informationsaufnahme, Einspeicherung, Konsolidierung, Ablagerung und Abruf.

Das Phasenmodell beschreibt Funktionen, so dass die Betrachtung der Interaktionen der drei Phasen wichtig ist.

Eine Unterscheidung zwischen Kurzzeitgedächtnis und Langzeitgedächtnis ist besonders bei Gedächtnisstörungen für die Diagnostik relevant, da diese zeitlich nicht aufeinander aufbauen, sondern gleichzeitig miteinander interagieren.

Das Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis ist ein im Sekundenbereich liegender Informationsspeicher mit begrenzter Kapazität für neu aufgenommene Informationen. Die Kapazität von neuer Information ist beschränkt auf einen sogenannten „Supraspan-Bereich“, welcher circa 7 Informationseinheiten kurzfristig „online“ halten kann.

Durch das Wiederholen (rehearsal) ist auch eine längerfristige Speicherung im Kurzzeitgedächtnis möglich.

Das Langzeitgedächtnis zeigt keine Begrenzung hinsichtlich der Speicher- oder Aufnahmekapazität, so dass komplexere und/ oder länger andauernde Gedächtnisleistungen im Langzeitgedächtnis verarbeitet werden.

Unterschieden werden ein explizites (deklaratives) und ein implizites (nondeklaratives) Langzeitgedächtnis.

Das explizite Gedächtnis beinhaltet sowohl persönliche Erlebnisse, welche räumlich und zeitlich festgelegt sind (episodisches Gedächtnis) und als

Erinnerungen („das bewusste mentale Wiedererleben“) dienen als auch Informationen, die räumlich und zeitlich unabhängig sind (semantisches Gedächtnis). Diese können ohne „Bewusstsein des mentalen Wiedererlebens“ als bekannt abgerufen werden.

Das bewusste Erinnern repräsentierter Informationen ist das charakteristische Merkmal des expliziten Gedächtnisses.

Die Konsolidierungsprozesse sind material-, kontext-, aber hauptsächlich zeitabhängig. In welchem Zeitraum die Konsolidierungsprozesse ablaufen, wird kontrovers diskutiert. Diskutiert werden zwei „Zeitgrenzen“ im Konsolidierungsprozess:

a) der spezifische Speicherprozess während des Schlafs mit ihren unterschiedlichen Konsolidierungsleistungen in den REM- und NonREM-Phasen.

Hier soll durch eine Restrukturierung von hippokampusabhängigen Gedächtnisrepräsentation während des NonREM-Schlafs die Konsolidierung frisch gelernt werden.

b) Konsolidierungsprozesse, die zwei bis drei Stunden nach der Einspeicherung auftreten, führen zu einem stabileren Gedächtnisverlauf.

Begründet wird dieses durch eine neurophysiologische Hypothese, die für die Konsolidierung der expliziten Gedächtnisinhalte in der Langzeitpotenzierung einen wichtigen Mechanismus sieht.

Die langfristige Speicherung wird durch ein weit verzweigtes neuronales Neuroanatomisch liegen die Strukturen für das Einspeichern und die Konsolidierung neuer Inhalte des expliziten Langzeitgedächtnisses im temporo-medialen Kortex (Hippokampus und angrenzender entorinaler, perirhinaler und parahippokampaler Kortex) sowie in diecephalen Strukturen (anteriorer Thalamus, mediodorsale und unspezifische Kerne im medialen Thalamusbereich) und Strukturen des basalen Vorderhirns.

Bei episodischen Informationen werden primär linkshemisphärische und bei semantischen Informationen eher rechtshemisphärische Strukturen aktiviert.

Netzwerk gewährleistet, den Grundspeicher bildet der zerebrale Assoziationskortex.

Die temporo-medialen Strukturen, die der Einspeicherung und Konsolidierung dienen sowie der anterolaterale, temporale und inferotemporale Neokortex,

spielen eine relevante Rolle in der Speicherung und im Abrufen von Informationen.

Weiterhin besteht eine Hemisphärenasymmetrie (Endkodierung episodischer Informationen finden sich links präfrontal und semantischer Informationen rechts, Abruf episodischer Inhalte temporo-frontal rechts und semantischer Inhalte temporo-frontal links).

Bedeutsam für den Abruf sind im Weiteren der inferolaterale präfrontale Kortex und der temporopolare Kortex, die durch den Fasciculus uncinatus bidirektional miteinander verbunden sind.

Die frontalen Strukturen übernehmen die willentlich/ intentionsgesteuerte Einleitung des Abrufens und die Monitoring-Aufgabe. Die Koordination des Zugriffes von Informationen sowie die Integration emotionaler Komponenten wird den temporalen Regionen zugeschrieben.

Das prospektive Gedächtnis, welches eine spezifische Form des expliziten Gedächtnisses darstellt, beschreibt ein auf die Zukunft gerichtetes Gedächtnis für Handlungsabsichten.

Somit stellt es sowohl Anforderungen an das episodische Gedächtnis sowie an exekutive Hirnfunktionen und bildet eine Schnittstelle zwischen Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Handeln.

Das implizite Gedächtnis besteht aus erfahrungsbedingten Verhaltensänderungen und Fertigkeiten, die in der Regel unbewusst ablaufen.

Es fasst eine heterogene Gruppe von Leistungen zusammen, die Fertigkeiten ohne subjektives Bewusstwerden oder Erfahrungen verändern oder entwickeln, dazu gehören:

Priming- („Bahnungs“-) Phänome, Wahrnehmungslernen, Lernen motorischer und kognitiver Fertigkeiten, Aufbau von Gewohnheiten, emotionales Lernen, klassische Konditionierung sowie einfaches nichtassoziatives Lernen etc..

Squire (1981/1982 und 1992) unterscheidet vier Formen des impliziten Gedächtnisses:

- a) Priming
- b) Prozedurales Gedächtnis (das Lernen von motorischen, Wahrnehmungs- und kognitiven Fertigkeiten sowie den Aufbau von Gewohnheiten)
- c) Klassische Konditionierung mit emotionaler und motorischer Komponente
- d) Einfaches nichtassoziatives Lernen (Squire & Knowlton 2000)

Neuroanatomisch werden den Priming-Prozessen neocorticale Strukturen (v. a. uni- und polymodale sensorische Strukturen des Kortex) zugeordnet, dem prozeduralen Gedächtnis das Striatum, das Cerebellum und der Neokortex, dem Lernen emotionaler Reaktionen v.a. die Amygdala und den motorischen Reaktionen das Cerebellum. Dem nichtassoziativen Lernen werden neuronale Reflexschaltungen als relevante Strukturen im funktionalen Netzwerk zugewiesen.

Die neuronalen Netzwerke, die während des Bearbeitens einer Aufgabe aktiviert sind, sind es auch, wenn darin Priming-Effekte oder prozedurales Lernen stattfinden; Beides zeigt sich dann in einer reduzierten Aktivierung, da Priming und prozedurales Lernen zu einer Erleichterung der Aufgabenbearbeitung führen. Ein weiterer wichtiger Faktor sind Emotionen, welche die Gedächtnisleistung in der Regel verbessern.

Es lassen sich die Dimensionen Valenz (Bewertung von angenehm/ positiv bis unangenehm/ negativ) und Arousal (Erregung von hoch bis niedrig, von aufregend bis beruhigend) bei Emotionen unterscheiden, welche verschiedenen neuronalen Netzwerken unterliegen.

Die Amygdala spielt eine besondere Rolle, sie moduliert das Speichern in den für das episodische Gedächtnis zentralen medio-temporalen Schaltkreisen und erleichtert die Gedächtnisleistungen in anderen neuronalen Netzwerken.

Durch zusätzliche Aktivierungen präfrontaler Cortexareale werden die Erinnerungsleistungen im Hinblick auf die Valenz bestimmt.

Der anteriore cinguläre Kortex spielt bei Emotionen, die durch das Abrufen von Gedächtnisinhalte induziert werden, eine besondere Rolle (D. Schellig, R. Drechsler, D. Heinemann, W. Sturm; Handbuch neuropsychologischer Testverfahren, S. 333-342).

**Tabelle 4:** Gedächtnisrelevante funktionale Netzwerke des Langzeitgedächtnisses

Langzeitgedächtnis	
<p><b>Explizites Langzeitgedächtnis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Episodisches Gedächtnis</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufnahme: Einspeicherung und Konsolidierung</li> <li>• Speicherung</li> <li>• Abruf</li> </ul> </li>   <li>– <i>Semantisches Gedächtnis</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einspeicherung/ Konsolidierung</li> <li>• Speicherung</li> <li>• Abruf</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Hippocampus und angrenzender entorhinaler, perirhinaler und parahippocampaler Kortex</li> <li>→ anteriorer und medialer Thalamus</li> <li>→ Strukturen des basalen Vorderhirns</li>   <li>→ Cerebraler Kortex (v. a. Assoziationskortex, insbesondere anterolateraler temporaler und inferotemporaler Neokortex)</li>   <li>→ inferolateraler präfrontaler Kortex im Zusammenwirken mit dem temporopolareren Kortex</li> <li>→ zumindest zeitlich begrenzt: die für das Einspeichern relevanten Strukturen (s. o.)</li>   <li>} → Wie episodisches Gedächtnis (s. o.)</li> </ul>
<p><b>Implizites Langzeitgedächtnis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Priming („Bahnung“)</li> <li>– Prozedurales Gedächtnis: Fertigkeiten/Gewohnheiten (Skills und Habits)</li> <li>– Klassisches Konditionieren <ul style="list-style-type: none"> <li>• emotionale Reaktionen</li> <li>• motorische Reaktionen</li> </ul> </li> <li>– einfaches nichtassoziatives Lernen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Neokortex</li>   <li>→ Striatum (&amp; Cerebellum, Cortex)</li>   <li>→ Amygdala</li> <li>→ Cerebellum</li>   <li>→ Reflexbahnen</li> </ul>

(4)

**Tbl. 4** (D. Schellig, R. Drechsler, D. Heinemann, W. Sturm; Handbuch neuropsychologischer Testverfahren S.341)

### 2.2.2. Das menschliche Arbeitsgedächtnis

Das Arbeitsgedächtnis wurde 1974 von Alan D. Baddeley und Graham J. Hitch als ein Dreikomponentenmodell entworfen (Abb.1).

Baddeley stellte fest, dass das Arbeitsgedächtnis mehrere Aufgaben unterschiedlichen Aufgabentyps gleichzeitig ausführen konnte und nicht, wie man bis dahin annahm, sich mit nur einer Aufgabe beschäftigte.

Der Sitz des Arbeitsgedächtnisses wird im präfrontalen Kortex vermutet, der gekennzeichnet ist durch seine Kurzspeicherkapazität, in der bewusste Informationen verarbeitet werden.

Aktuelle Wahrnehmungen und Informationen aus dem Langzeitgedächtnis werden dort verarbeitet.

Das Arbeitsgedächtnis dient der vorübergehenden Speicherung und Manipulation von Informationen sowie dem strategischen Denken und der Problemlösung.

Nach Baddeley und Hitch besteht das Arbeitsgedächtnis aus einer zentralen Exekutive, die als eine komplexe, aufmerksamkeitsregulierende Kontrollinstanz funktioniert sowie zwei domänenspezifischen Systemen, die für die bloße Aufrechterhaltung mentaler Repräsentationen von Informationen verschiedener Modalitäten verantwortlich sind.



(5)

**Abb.1:** Das Arbeitsgedächtnis von Baddeley und Hitch 1974

- Die **phonologische Schleife** (Phonological Loop), deren Kapazität einige Sekunden beträgt, wird unterteilt in den passiven phonologischen Speicher und den artikulatorischen Kontrollprozess. Der passive Speicher ist eng mit der Sprachwahrnehmung verbunden und behält Sprachlaute bevor sie verblassen. Den artikulatorischen Kontrollprozess verbindet man mit der Sprachproduktion, d.h. er frischt sprachliche Informationen durch aktives inneres Sprechen (verbales Rehearsal) auf und verhindert somit das Verblassen. Gesprochene Informationen gelangen unverzüglich in den passiven phonologischen Speicher, wobei geschriebene Informationen erst nach innerlichem Sprechen verbalisiert und somit in eine phonische Form kodiert werden können, die dann eine Aufnahme möglich macht. Durch das Rehearsal können die Informationen länger im Kurzzeitgedächtnis gespeichert werden, geschieht dies nicht, gehen die Informationen verloren.

Weiterhin werden der phonologische Ähnlichkeits- und der Wortlängeneffekt mit der phonologischen Schleife in Zusammenhang gebracht. Der phonologische Ähnlichkeitseffekt weist darauf hin, dass ähnlich klingende Wörter schlechter zu merken sind als unähnliche. Der Wortlängeneffekt beschreibt eine Gegebenheit, die in Abhängigkeit zur Kapazität steht. Kurze Worte werden somit besser gemerkt als lange, da nur so viele Wörter gespeichert werden können, die sich in einem Zeitintervall von zwei Sekunden ablesen lassen.

Daraus folgt, dass die Gedächtnisspanne determiniert ist, da anzahlmäßig weniger lange Wörter abgelesen werden können als kurze Wörter und somit eine geringere Anzahl an langen Worten wiederholt werden kann.

Die digit-span-Aufgabe stellt eine typische Aufgabe zur Überprüfung der phonologischen Schleife dar.

- Der **räumlich- visuelle Skizzenblock** (Visuospatial Sketchpad) ist die zur kurzfristigen Speicherung von visuellen und räumlichen Eindrücken benötigte Komponente mit begrenzter Kapazität.

Die räumlichen (z.B. Objektposition, -bewegung) und die visuellen (z.B. Farbe, Form)Verarbeitungssysteme sind getrennt voneinander und stören einander in ihren Aufgaben kaum.

Neuere Untersuchungen von Awh und Jonides (2001) stellten fest, dass der Erhalt visuell-räumlicher Informationen durch ein aufmerksamkeitsbasierendes Rehearsal möglich wird.

- Die **zentrale Exekutive** wird in einigen Bereichen des Frontal- und Parietallappens (Baddeley, 2003) vermutet und ist die wichtigste, aber am wenigstens erforschte Komponente des Arbeitsgedächtnisses.

Baddeley sieht die wesentlichen Funktionen der zentralen Exekutiven in der Herstellung einer Verbindung mit dem Langzeitgedächtnis, Aufmerksamkeit zu fokussieren, sich zu bewegen und zu trennen zwischen verschiedenen Aufgaben, z.B. bei Dual-Test-Aufgaben.

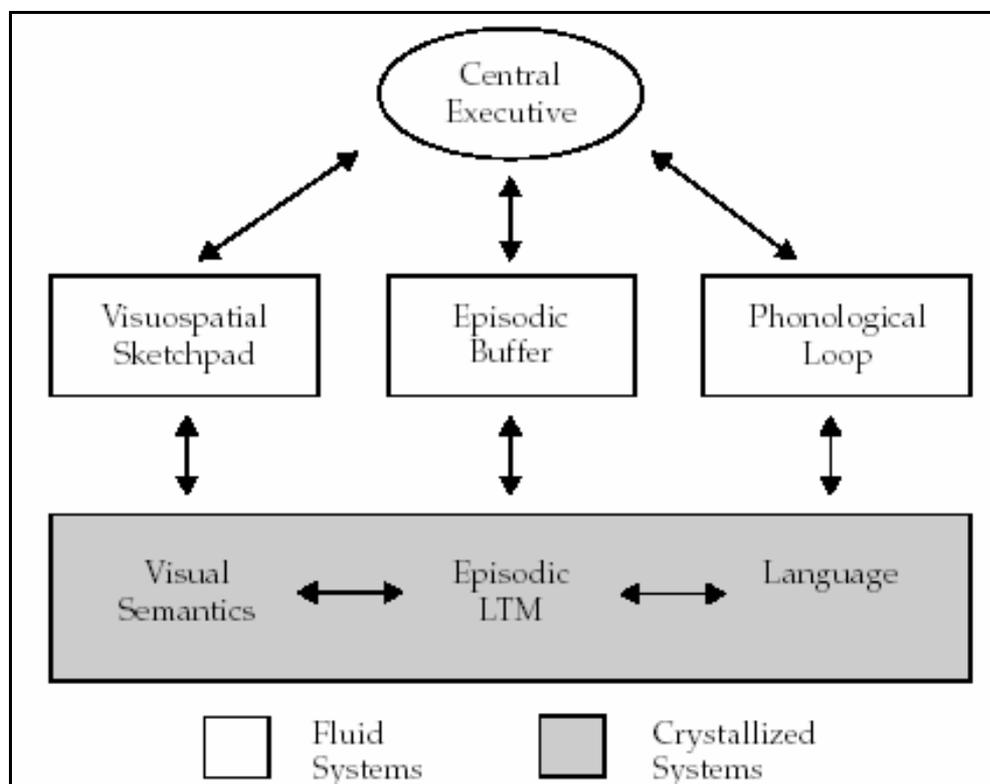
Baddeley beschließt, dass für die Aufmerksamkeitsmodulation ein intaktes Arbeitsgedächtnis vorhanden sein muss (Baddeley, 2003).

- Der **episodische „Buffer“**, ein multimodales Speichersystem mit limitierter Kapazität, kann als eigenständige Komponente angesehen werden, welcher aber eher von der zentralen Exekutiven gesteuert wird. Er wurde im Jahr 2000 dem Modell zugefügt (Baddeley, 2000).

Durch seine multidimensionale Kodierung kann der episodische Buffer als Schaltstelle zwischen verschiedenen Systemen wirken und die Informationen der einzelnen Subsysteme integrieren, dies erleichtert die Kodierung für die Exekutive (Abb.2).

Der episodische Buffer kann visuelle und phonologische Informationen in Form von Episoden speichern und somit die Gedächtnisspanne auf Sätze mit mehr als 15 Wörtern umfassen (vgl. Eselsbrücken), die ohne ihn aus fünf bis sechs nicht zusammenhängenden Worten besteht. (Baddeley, 2003).

Als eine Art von „Download“ wird die Speicherung von Informationen des Langzeitgedächtnisses in den episodischen Puffer bezeichnet. (Baddeley, 2003)



(6)

**Abb.2:** Arbeitsgedächtnismodell nach BADDELEY (2003)

Zusammenfassend bestehen die Aufgaben des Arbeitsgedächtnisses in der Bearbeitung akustischer bzw. visueller Informationen, als auch in dem Zusammenfügen einzelner Informationen in ganzheitliche Episoden.

Die geringe Speicherkapazität von  $7\pm 2$  Elementen führt dazu, dass die Informationen in Bruchteilen von Sekunden verloren gehen, wenn sie nicht aktiv (so genannte Rehearsal) aufrechterhalten werden. Die Menge an Informationen, die gleichzeitig abgerufen und verarbeitet werden kann, bezeichnet man als Gedächtnisspanne. Die Informationen sind zeitlich geordnet und können überschrieben werden; visuelle Informationen gehen viel schneller verloren als akustische, wenn diese nicht verbalisiert werden.

Das Broca Areal, welches im linken Frontalhirn lokalisiert ist, ist an der Sprachproduktion beteiligt und steht im Zusammenhang mit den akustischen Kontrollprozessen. Hier zeigte sich eine gesteigerte Aktivität.

Das Merken von Worten verursacht im inferioren parietalen Kortex eine Aktivitätsverstärkung.

Das Intentionsgedächtnis, das für absichtliche Handlungen verantwortlich ist, greift auf Strukturen des Arbeitsgedächtnisses zurück.

Neuere Studien wichen von dem o.g. Modell ab, sie beschreiben ein rein kognitives Modell.

Neurobiologische Modelle hinsichtlich der Ursache von Zwangsstörungen vermuteten eine Hyperaktivität des Frontalhirns, die Ausdruck einer verstärkten Rückkopplung zwischen Thalamuskernen und orbitofrontalen Kortex sein könnte.

Wahrscheinlich ist dies Folge einer mangelnden Hemmung aufgrund einer Basalganglienstörung (v.a. Nucleus caudatus).

Aufgrund dieser Störungen ist von einem rein kognitiven Modell auszugehen. Bisherige neuropsychologische Studien zur Zwangsstörung zeigten meist divergierende Ergebnisse, dass am ehesten mit der geringen Spezifität der Testverfahren und der Heterogenität der Zwangsstörungen zu sehen war. (Gruber O. et al. 2008, Compensatory hyperactivations as markers of latent working memory dysfunctions in patients with obsessive-compulsive disorder: an fMRI study).

### **2.2.3. Funktionell neuroanatomische Grundlagen des Arbeitsgedächtnisses**

Physiologische Prozesse der neuronalen Aktivität als Ausdruck der Hirnfunktion könnten anhand von Positronenemissionstomographie (PET), Single Photonen Emissions-Computertomographie (SPECT) und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) gezeigt werden.

Studien mit PET und fMRT wiesen auf ein bihemisphärisches fronto-parietales Netzwerk unter Einbeziehung des anterioren cingulären Kortex hin, das im Zusammenhang mit Arbeitsgedächtnisprozessen steht.

Der präfrontale Kortex ist aufgeteilt in einen ventrolateralen und dorsolateralen Bereich, welche funktionell unterschiedliche Aufgaben übernehmen, u.a. dienen sie dem Arbeitsgedächtnis und der exekutiven Kontrolle. Weiterhin zeigt sich, dass die beiden Regionen in einer hierarchischen Beziehung zueinander stehen (Wagner 2001).

Einfache mnemonische Prozesse wie der Vergleich und die Reproduktion von Information finden im ventrolateralen präfrontalen Kortex (VLPFC) statt, der mit den posterioren Assoziationsarealen verbunden ist. Der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC), der mit dem VLPFC zusammenhängt, ist zusätzlich aktiviert, wenn Kontrollen der mnemonischen Prozesse erforderlich sind, wie z.B. bei Manipulation von Information im Arbeitsgedächtnis oder bei Kapazitätsüberschreitung (Petrides M. 1994, Wagner 2001)

Der ventrolaterale Kortex umfasst die Brodman-Areale BA 44, 45 und 47, der dorsolaterale sowohl laterale als auch mediale Teile des präfrontalen Kortex, zu ihnen gehört BA46 und überlappend BA9, welcher den superioren Anteil des dorsolateralen präfrontalen Kortex repräsentiert.

Verschiedene Areale des PFC zeigen Afferenzen und Efferenzen zu posterior gelegenen kortikalen Assoziationsarealen, in denen Informationen bezüglich der Kurzzeitgedächtnisprozesse verarbeitet werden.

Es gibt Hinweise, dass der präfrontale Kortex entlang anteriorer Anteile des Sulcus frontalis intermedius beim phonologischen Arbeitsgedächtnis aktiv ist, während der posteriore Abschnitt an visuellen Arbeitsgedächtnisprozessen beteiligt ist und anteriore Abschnitte entlang des Sulcus principalis wahrscheinlich für die auditorischen Prozesse notwendig sind.

In der Studie von Gruber O. und von Cramon D.Y. (2001) fand sich keine strikte kortikale Trennung zwischen phonologischen und visuellen Arbeitsgedächtnis-Prozessen unter einer artikulatorischen Suppression, jedoch zeigte sich ein überlappendes neuronales Netzwerke mit gebietsspezifischer, unterschiedlicher Aktivität .

Evolutionsgeschichtlich bedingt zeigte die Studie von O. Gruber, E. Gruber, P. Falkai 2005 (Neuronale Korrelate gestörter Arbeitsgedächtnisfunktionen bei schizophrenen Patienten) ein funktionell-neuroanatomisches Arbeitsgedächtnismodell, welches aus zwei unterschiedlichen und teilweise voneinander abgrenzbaren neuronalen Systemen besteht, die jedoch wahrscheinlich auch miteinander interagieren.

Das eine System, welches auch beim nicht-menschlichen Primaten gefunden wurde und vermutlich ein phylogenetisch älteres multimodales Arbeitsgedächtnis darstellt, mit mehreren domänspezifischen präfrontoparietalen und präfrontotemporalen Netzwerken .

Das andere System fand sich in der linken Hemisphäre (Broca-Areal, laterale und mediale prämotorischer und posterior-parieale Kortex), das Sprachareal, welches sich im Laufe der Zeit entwickelte und dem das verbale Rehearsal zugrunde liegt, welches einen prädominanten Arbeitsmechanismus darstellt.

Dies wurde durch die verbalen Aufgaben bestätigt, welche die klassischen Areale des verbalen Arbeitsgedächtnisses aktivierten, d.h. den linken prämotorischen Kortex einschließlich des Broca- Areals sowie Bereiche des rechten Cerebellums (S. Kittel, O. Gruber, D.Y. von Cramon, 2001).

In der Verzögerungs- und Behaltensphase („Delay“) waren sowohl VLPFC und DLPFC, in Abhängigkeit von der Arbeitsgedächtnislast und der exekutiven Komponente, mit einbezogen. In der Antwortphase war der DLPFC ebenfalls involviert (D`Esposito M., 2001).

Die Aktivierungsstärke des DLPFC war primär abhängig von der exekutiven Anforderung.

Höhere kognitive Funktionen wie das Planen, das logische Denken und das Manipulieren von Informationen hängen von einer Vielzahl von elementaren Prozessen ab, einschließlich dem Speichern von Informationen.

Dies findet im Rahmen des Arbeitsgedächtnisses statt (D`Esposito et al. 1999, Petrides et al, 1993, Postle et al, 1999). Die Hauptaufgabe des

Arbeitsgedächtnisses besteht somit in der Vorbereitung von Aktionen und nicht in der Erhaltung von Informationen.

Neuere Studien zeigten, dass es mit zunehmenden Arbeitsgedächtnisanforderungen es zu einer Aktivierungsabschwächung im VLPFC während der Einprägungs (Encoding) -Phase kam, gleichzeitig die Intensität der Rekrutierung des DLPFC während der Behaltens (Maintenance) und der Abruf (Retrieval)-Phase zunahm (Pedrides M., 2000). Einen Überblick verschiedener PET-Untersuchungen zeigten Smith et al. (1998).

Sie verwendeten ein Sternberg-Paradigma, ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit, eine Modifizierung dieses Paradigmas benutzten, welches für die Untersuchung des verbalen und räumlichen Arbeitsgedächtnisses benötigt wurde. Basierend auf einer delay-response Aufgabe beruhte das Sternberg-Paradigma.

D.h. der Proband sollte für eine gewisse Zeit eine Anzahl von Items behalten und bei einzelnen oder mehreren vorgeschlagenen Items entscheiden, ob diese in der zuvor gezeigten Aufgabe enthalten waren oder nicht. Als erstes wurde das verbale Arbeitsgedächtnis betrachtet: Die Kontrollaufgaben in den funktionell-bildgebenden Studien dienten dazu, aus den komplexen Aktivierungen im Rahmen einer Arbeitsgedächtnisaufgabe (, die auch motorische und visuelle Aktivierungen umfassten,) diejenigen zu extrahieren, die spezifisch mit dem Arbeitsgedächtnis involviert waren. Kontrollaufgaben enthalten zum Beispiel identische motorische und sensorische Teilaufgaben, ohne jedoch eine Arbeitsgedächtnisaufgabe darzustellen. Durch die Kontrastierung von Arbeitsgedächtnisaufgaben und einer solchen passenden Kontrollaufgabe, wurden die unspezifischen (motorischen und sensorischen) Aktivierungen heraussubtrahiert, d.h. die Arbeitsgedächtniskomponente wurde extrahiert. Dies spiegelte sich in einer erhöhten Aktivierung in der linken Hemisphäre wider. Weitere aktivierte Gebiete waren der linke posteriore parietale Kortex (Brodmann Area (BA 40), das Broca Areal (BA 44) und der linke prämotorische Kortex, sowie das linke supplementäre motorische Gebiet (BA 6). Die letzten drei Gebiete waren für die Rehearsal-Funktion zuständig, während das linke posteriore parietale Areal für den Lagerungsprozess, also ein reiner Speicherprozess, verantwortlich war.

Die Rehearsal-Komponente stellte eine separate Funktion dar, sowohl neurologisch als auch kognitiv. Ein Anwachsen in diesen Regionen bei einer höheren Gedächtnislast war in der parietalen Area linearer als im Broca-Areal.

Des Weiteren wurde das räumliche Arbeitsgedächtnis betrachtet, in dem alle signifikanten Aktivierungen bei der Kontrollaufgabe auf der rechten Hemisphäre lagen. Zu den Gebieten zählt der rechte posteriore parietale Kortex (BA 40), der anteriore occipitale Kortex (BA 19), das prämotorische Gebiet (BA 6) und das inferiore präfrontale Areal (BA 47). Das räumliche Rehearsal wurde durch die prämotorische und die superior posteriore parietale Area vermittelt, die Gebiete der Lagerungskomponente umfassten den inferioren posterior parietalen und den anterior occipitalen Kortex.

In einer Inhibitionsaufgabe, und somit exekutiven Komponente, fanden sich signifikante Aktivierungen des linken präfrontalen Kortex (BA 45) gegenüber der Kontrollaufgabe. Nachfolgende Experimente zeigten ähnliche Aktivierungsmuster, jedoch eher bilateral (vgl. Gruber und Cramon 2003). Solche funktionell-anatomische Trennung bestätigten auch die Studien von J. Jonides et al., 1998, J. A. Fiez et al, 1996. Zurowski et al. (2002) beschrieb ein bilaterales Netzwerk sowohl für die phonologischen als auch für die räumlichen Informationen bei Benutzung n-back-Aufgaben, welche aus dem Gyrus frontalis medius (BA 9/46), Kortexanteilen entlang des (posterioren) superioren frontalen Sulcus (BA 6/8), sowie aus dem inferioren Parietallappen bestand. N-back Aufgaben beinhalteten sequentiell dargebotene Items, bei denen der Proband entscheiden musste, ob der aktuell präsentierte Stimulus schon im n-ten Durchgang zuvor gezeigt wurde oder nicht.

Einige Areale, wie der Sulcus frontalis superior und der Sulcus intraparietalis bilateral (BA 39/40 und BA 7) zeigen für die räumlichen Stimuli eine auf der rechten Hemisphäre liegende Dominanz.

Als eher allgemeine Repräsentation phonologischer Verarbeitungsstrategien wurde das Broca-Areal angesehen. Es zeigten sich sowohl bei verbalen Arbeitsgedächtnisaufgaben als auch bei Kontrollaufgaben Aktivierungen in diesem Bereich.

Nystrom und Kollegen (2000) fanden ebenfalls keine spezielle Trennung zwischen den aktivierten Gebieten des verbalen und dem visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis.

Erklärungsansätze für die ungleichen Ergebnisse gaben Gruber et al. (2003), da n-back Aufgaben im Gegensatz zu Sternberg-Paradigma-Aufgaben nicht nur für die bloße Aufrechterhaltung von Informationen nötig waren, sondern noch weitere kognitive Prozesse benötigten (z.B. die kontinuierliche Aktualisierung des Gedächtnisspeichers sowie die zeitliche Ordnung der präsentierten Items) und somit heterogen, d.h. nicht spezifisch für einen kognitiven Prozess waren.

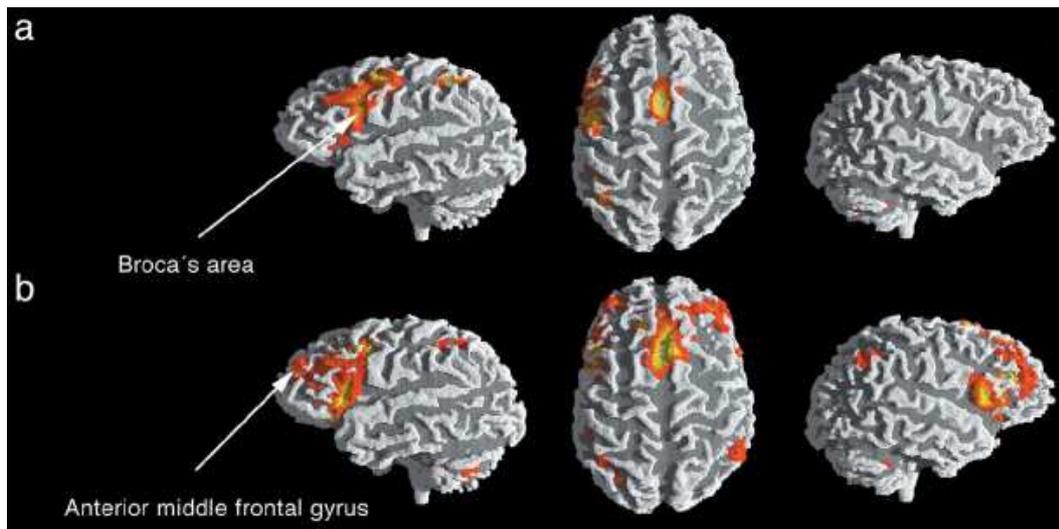
Von großem Interesse war die Arbeit von Gruber et al. (2003) und (2008, "The Neural Implementation of working memory").

In der fMRT-Studie von 2003 wurden das verbale und das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis anhand eines abgewandelten Sternberg-Paradigmas untersucht, jeweils als Einzelaufgabe unter artikulatorischer bzw. visueller Suppression.

Die verbalen Aufgaben aktivierten zum größten Teil linkshemisphärisch frontale und parietale Regionen (Broca-Areal und Gyrus präcentralis) und das kontralaterale Cerebellum. Eine duale Architektur des verbalen Arbeitsgedächtnisses wurde ermittelt, d.h. es war unterteilt in eine nonartikulatorische Aufrechterhaltung von phonologischen Informationen und dem verbalen Rehearsal, dem speziell der präcentralen Gyrus zugeordnet wurde. So unterschied man also zwei getrennte Systeme, ein links-lateralisiertes prämotorisches-parietales Netzwerk, das dem verbalen Rehearsal diente und ein bilaterales anteriores präfrontales/inferiores-parietales Netzwerk, welches der nonartikulatorischen Erhaltung von phonologischer Information entsprach (Abb.3).

Die Studie von O. Gruber, E. Gruber, P. Falkai 2005 (Neuronale Korrelate gestörter Arbeitsgedächtnisfunktionen bei schizophrenen Patienten) wie oben erwähnt, zeigte ebenfalls ein funktionell-neuroanatomisches Arbeitsgedächtnismodell, welches aus zwei unterschiedlichen aber nur teilweise voneinander abgrenzbaren neuronalen Systemen bestand, die möglicherweise miteinander interagierten.

Das Aktivierungsmuster änderte sich unter visuell-räumlicher Suppression (Augenbewegungen) kaum, allerdings ließ sich unter artikulatorischer Suppression (Wiederholtes Zählen von eins bis vier) eine deutliche bilaterale Aktivierung des frontoparietalen Netzwerkes erkennen, die den anterioren Teil des Sulcus intermedius frontalis, den inferioren parietalen Lappen und den anterioren cinguläre Cortex umfasste.



(7)

**Abb. 3:** Hirnaktivierungen während der Durchführung der verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe mit aktivem Rehearsal-Mechanismus (a) sowie phonologisches AG unter artikulatorischer Suppression (b) nach GRUBER, 2003.

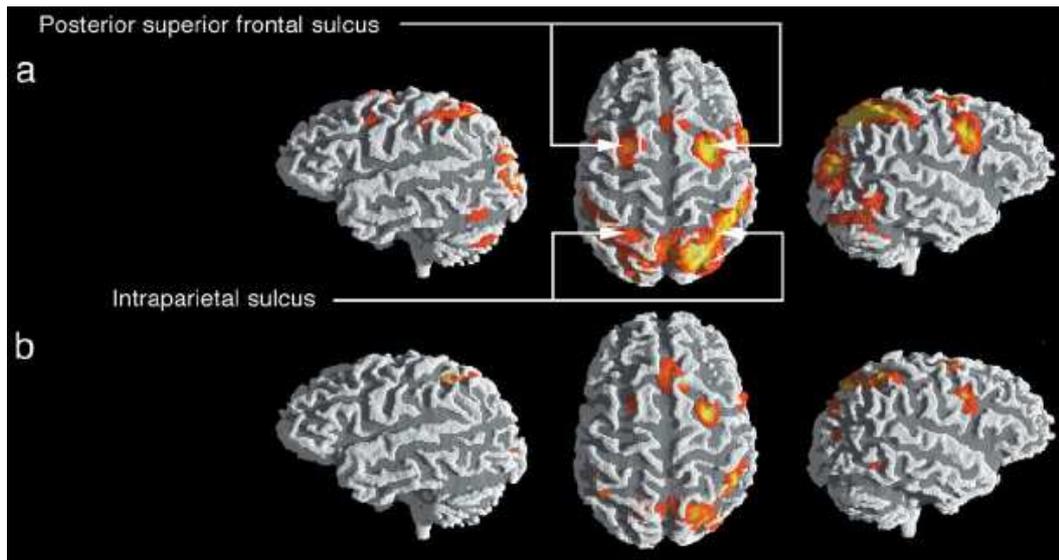
Eine solche duale Architektur wurde für das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis nicht gefunden.

Es zeigte sich ein anderes bilaterales präfrontales Netzwerk, das sich im aktivierten Zustand der visuell-räumlichen Aufgaben (visuell-räumliches Rehearsal) präsentierte.

Zu diesen Regionen gehörten der posteriore Teil des Sulcus frontalis superior, der Sulcus intraparietalis, der Sulcus präcentralis, der intraoccipitale und occipitotemporale Sulcus, das Cerebellum, der rechtsseitige Teil des Gyrus frontalis medius, der inferiore Parietallappen und der inferiore temporale Gyrus.

Im Gegensatz zu der verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe kamen keine Veränderungen der Netzwerkaktivität unter artikulatorischer Suppression vor, allerdings unter visuell-räumlicher Suppression.

Eine Aktivitätsminderung wurde entlang des occipitalen, temporalen Sulci sowie in den bilateralen Teilen des Cerebellum gefunden, ebenso in anderen multiplen Hirngebieten (Abb.4).



(8)

**Abb. 4:** Hirnaktivierungen während der Durchführung der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe mit aktivem Rehearsal-Mechanismus (a) sowie unter visuell-räumlicher Suppression (b) nach GRUBER, 2003.

Die in dieser Studie gefundenen domänenspezifische unterschiedlichen kortikalen Netzwerke unterstützen die Ergebnisse von Smith et al. (1998), Jonides et al., 1998 und Fiez et al., 1996.

Diese Resultate konnten auch in Studien von Salmon et al. (1996), die ebenfalls unterschiedliche Hirnregionen für das visuelle und das verbale Arbeitsgedächtnis fanden, aufgezeigt werden.

Es zeigten sich in der Studie auch einige Hirnareale, die sowohl bei der verbalen als auch bei der visuell-räumlichen Aufgabe aktiv waren, d.h. es waren Hirngebiete, die der generellen Gedächtniserhaltung dienen.

Diese Regionen, wie der rechte Gyrus frontalis medius, der supplementär motorische Kortex, der anteriore und mittlere Anteile entlang des Kortex des bilateralen Sulcus intraparietalis kamen als Kandidatenregionen für den episodischen Buffer in Frage.

Die Betrachtung der Studie von Tsukiura et al. (2001) war für die vorliegende Arbeit ebenso von Interesse. Sie überprüfte anhand von einer Digit-Span-Aufgabe das neuronale Verhalten bei Erhaltungsprozessen der Information und Manipulationsprozessen im verbalen Arbeitsgedächtnis.

Eine klare prozessspezifische Trennung der beiden wurde gefunden bei denen sich einige Gebiete überlappten.

Spezielle Aktivierungen im echten mittleren Gyrus (BA 9/46) und im linken präzentralen Gyrus (BA 6) waren assoziiert mit dem Manipulationsprozess.

Für den Erhaltungsprozess wurden der rechte mittlere (rechter BA11/10) und der mediale frontale Gyrus (BA 6), der rechte inferiore parietale Lappen (BA 40), sowie der linke mittlere Kortex ( BA 9 ) und die inferioren frontalen Gyri (BA 44) aktiviert gefunden.

In der Studie von Reuter-Lorenz et al. (2000) wurde der Einfluss des Alter eines Menschen auf die Lateralisierung des Arbeitsgedächtnisses erläutert.

Sie fanden eine klare Trennung des verbalen und räumlichen Arbeitsgedächtnisses bei jungen Erwachsenen, hingegen ein globales Muster im Alter, das sich durch eine bilaterale anteriore Aktivierung in beiden Aufgabentypen äußerte.

#### **2.2.4. Funktionelle Neuroanatomie des Arbeitsgedächtnisses bei den unterschiedlichen Aufgabentypen**

Unter Rehearsal-Bedingung (innere Stimme), die Probanden artikulierte die Buchstaben, war das linkslateralisierte Netzwerk, d.h. das Broca-Areal (BA 44) einschließlich dem prämotorischen und parietalen Hirnregionen und das rechte Cerebellum aktiviert (O. Gruber 2001).

Erschwerte man die Rehearsal-Bedingung zusätzlich mit einer Überschreitung der Gedächtnisspanne bzw. -kapazität mit acht Items, d.h. die Probanden konnten die Buchstaben nicht artikulieren (inneres Ohr), waren folgende Areale involviert:

bilaterale Aktivierungen des präfronto-parietalen Netzwerkes einschließlich anteriore Teile des mittleren frontalen Gyrus und supramarginalen Gyrus.

Der anteriore mittlere frontale Gyrus beteiligte sich an der phonologischen Speicherung, wann immer die Kapazität des Mechanismus überschritten wurde.

Eine weitere Modifikation der Rehearsal-Aufgabe war das Merken von verbaler Information (anhand Buchstaben) in einer bestimmten Reihenfolge.

Aktivierungen fanden sich in einem links lateralisierten Netzwerk, einschließlich

posteriorer Regionen, den supramarginalen Gyri, dem Broca-Areal und dem dorsolateralen Kortex.

Die dorsolaterale prämotorische Region spielte wahrscheinlich die entscheidende Rolle bei seriellen Item-Prozessen, die Broca-Region war eher an dem phonologischen Output beteiligt (R. N. A. Henson et al., 2000).

Regionen, die während des verbalen Rehearsal aktiviert waren, befanden sich in dem linken prämotorischen Kortex, einschließlich der der Broca Region sowie in dem linken intraparietalen Sulcus und im rechten Cerebellum.

Die letztgenannte Aufgabe wurde durch eine zusätzliche Manipulation verändert, so dass weitere zusätzliche Hirnregionen aktiviert wurden.

Eine bilaterale Aktivierung wurde sowohl bei höchster Gedächtnisleistung ohne Suppression als auch bei niedrigeren Gedächtnisleistungen unter akustischer Suppression entlang des anterioren mittleren frontalen Gyrus gezeigt.

Der anteriore mittlere frontale Gyrus war immer dann an der phonologischen Schleife beteiligt, wenn die Kapazität überschritten wurde, welche der Artikulation und dem Rehearsal unterlag (vgl. Gruber, Kittel, Cramon, (2001) The role of the anterior prefrontal cortex in verbal working memory: an fMRI study on its sensitivity to interferences and load variations).

## **2.2.5. Funktionelle und strukturelle Veränderungen des Gehirns bei Zwangserkrankungen**

Patienten mit Zwangstörungen zeigten eine verminderte Aktivität in subkortikalen Strukturen (Breiter et al.1996, Raucher et al. 1997b, 2001) sowie eine frontale Überaktivität, vor allem im Bereich der orbitofrontalen Strukturen.

Weiterhin wurde eine Dysfunktion frontaler subkortikaler basalganglionärer Regelkreise bei Zwangserkrankungen nachgewiesen.

Diese Hyperaktivität des lateralen orbito-frontalen Kortex (OFC), des anterioren cingulären Cortex und des Nucleus caudatus regulieren in Zusammenarbeit das Verhalten.

In der Studie von Evans, Lewis und Whiteside (2004) spielte der Nucleus caudatus bei Zwangserkrankungen eine zentrale Rolle.

Bestätigt wurden diese Befunde durch ein neues MRT-Analyseverfahren (Kim et al (2001), das auf eine erhöhte Dichte der grauen Substanz im Frontalhirn hinwies.

Die Studie von F. Hohagen/ Korden A. (Neurobiologische Aspekte zur Ätiologie und Pathophysiologie der Zwangsstörung 2000) stellte die Hypothese auf, dass ein Zusammenspiel zwischen einer Dysfunktion im kortikostrialen Regelkreis sowie einer Störungen der Amygdala und des serotonergen Systems bestand.

Weitere Einflüsse von heterogenen Faktoren wurden vermutet, die auf genetischen, infektiösen, traumatischen, metabolischen oder degenerativen Ursachen beruhten.

Diese Ergebnisse weisen auf eine Heterogenität der Erkrankung hin.

## **2.2.6. Neuropsychologische Studien bei Patienten mit Zwangsstörungen in Bezug auf die Arbeitsgedächtnisleistung**

Bisher gab es nur wenige Studien, die das Arbeitsgedächtnis bei Zwangspatienten untersuchten.

In einer Studie, in der das prozedurale und das deklarative Gedächtnis anhand von Pursuit Rotor Aufgabe und dem Rey Auditory Verbal Test geprüft wurde, ergab sich, dass Patienten mit einer Zwangsstörung besser in früheren Tests abschnitten als die Kontrollen, aber nicht in späteren Trial-Blöcken bei der Pursuit Rotor Aufgabe.

Weiterhin zeigten sie eine intakte Kodierung und Retrieval (Abruf) im deklarativen Gedächtnis, aber ein abnorm gesteigertes prozedurales Gedächtnis in der frühen Lernphase.

Die wahrscheinlichste Ursache war eine Überaktivität des Striatums. Diese Ergebnisse deckten sich mit früheren Studien (Roth et al. 2004).

In einem California Verbal Learning Test hatten Zwangserkrankte Schwierigkeiten 16-Items nach 20 Minuten wiederzugeben, die auf Schwierigkeiten in der semantischen Clustering- (Zusammenfassungs-) Strategie während der Lernphase zurückzuführen waren (T. Deckersbach et al., 2005).

Weiterhin fanden Savage et al. 2000 heraus, dass Zwangspatienten Schwierigkeiten in der Benutzung von organisatorischen Strategien bei der Rey-Osterrieth Aufgabe hatten.

Die organisatorische Gedächtnisstrategie war entscheidend für die Kodierung und das Abrufen (Zurückholen) von Informationen.

Auf Grund dieser und anderer Studien wurde davon ausgegangen, dass die defizitäre Gedächtnisleistung bei Zwangspatienten auf der Schwierigkeit der Anwendung systematischer Organisationsstrategien in der Enkodierungsphase beruhte und sie nicht per se Gedächtnisdefizite hatten.

Sicherlich trug das geringe Selbstvertrauen in die eigene Gedächtnisleistung bei Zwangspatienten zu einer Verschlechterung der Ergebnisse bei. Dies zeigten Studien von Ecker und Engelkamp 1995 und Mac Donald et al. 1997 (zitiert nach Carol M. Woods et al., 2002) bei Patienten mit Kontrollzwängen.

### **2.3. Eigene Fragestellung und Hypothesen**

Diese Arbeit beschäftigte sich mit der Identifikation dysfunktionaler neuronaler Strukturen in Bezug auf die verbale Arbeitsgedächtnisleistung bei unterschiedlicher Komplexität der Arbeitsgedächtnisaufgaben bei Zwangspatienten.

Bislang zeigte sich, in den nur wenigen Studien, die das Arbeitsgedächtnis bei Zwangspatienten untersuchten, dass Zwangspatienten in einfachen verbalen Arbeitsgedächtnisaufgaben (lowload-Aufgabe und order-Aufgabe) normale Leistungen erbrachten, was auf ein intaktes Rehearsal schließen ließ. Weiterhin konnte dargestellt werden, dass sich bei zunehmender Komplexität der Aufgabenstellung (highload sowie reorder-Aufgabe), d.h. entweder war die Informationsmenge, die zu behalten war, zu groß oder die Information musste noch im Arbeitsgedächtnis bearbeitet werden (d.h. Manipulationsaufgabe), Defizite sich zeigten.

Die lowload-Aufgabe konnte alleine durch die Verwendung des artikulatorischen Rehearsalmechanismus gelöst werden, dessen neuronale Korrelate in fMRT-Vorstudien beschrieben wurden.

Die zusätzliche Koaktivierung eines zweiten neuronalen Systems, das der nicht-artikulatorischen Aufrechterhaltung phonologischer Information diene, verlangte die highload-Aufgabe (Gruber O. et al. (2001), Gruber et al. (2002), Gruber et al. (2003)).

Der Vergleich zwischen den beiden Aufgabentypen (d.h. die ermittelten Differenzwerte in der Leistung) sollte die Funktionstüchtigkeit des neuronalen Mechanismus der nicht-artikulatorischen Aufrechterhaltung phonologischer Informationen sowie die funktionierende Interaktion zwischen den beiden neuronalen Mechanismen testen.

Bezüglich der Leistungsdifferenz zwischen den beiden Aufgaben, die Zwangspatienten statistisch von den gesunden Kontrollen unterschieden, könnte dies als eine Dysfunktion des nicht-artikulatorischen Mechanismus gedeutet werden oder als eine gestörte Interaktion zwischen beiden neuronalen Mechanismen.

Die Bildung einer Differenz zwischen den Leistungsdaten in der reorder- und order-Aufgabe testete gezielt auf Defizite in den Manipulationsprozessen im verbalen Arbeitsgedächtnis.

Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung und der großen Variabilität der Symptomatik konnte nicht exakt mit einem einheitlichen Ergebnis gerechnet werden.

Die nachfolgenden Hypothesen werden von Ergebnissen früherer Studien abgeleitet, welche zeigten, dass die Leistung des artikulatorischen Rehearsals (lowload- und order-Aufgabe) bei Zwangspatienten unbeeinträchtigt waren, es jedoch Hinweise für Defizite im nichtartikulatorischen Aufrechterhalten phonologischer Informationen und bei exekutiven Manipulationskomponenten (highload- und reorder-Aufgaben) gab.

#### Hypothese 1:

In der Rehearsal-Aufgabe, d.h. die lowload-Aufgabe, welche einer einfachen verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe entspricht, unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht voneinander. Folglich ist ein Vorhandensein eines Defizits fraglich, was für die Intaktheit des Rehearsalechanismus spricht.

Kuelz et al. (2004) fanden ebenfalls in neuropsychologischen Studien Beweise, die für ein intaktes verbales Arbeitsgedächtnis bei OCD-Patienten sprachen.

Jüngere Studien zeigten Beeinträchtigungen in verbalen Gedächtnisleistungen bei OCD-Patienten auf (K. Sawamura et al., 2005).

Auch in der Studie von Savage et al. (2000), in denen Probanden Strategien zur Endcodierung vorgegebener Stimuli anwenden mussten, zeigten sich Defizite in der verbalen Gedächtnisleistung.

Per se ist nicht von einem Gedächtnisdefizit auszugehen, da die Defizite wahrscheinlich abhängig sind von der Komplexität des Stimulusmaterials (Gruber O. et al. 2008, Compensatory hyperactivations as markers of latent working memory dysfunctions in patients with obsessive- compulsive disorder: an fMRI study), d.h. ein Defizit nur bei komplexen/ schwierigen Aufgaben auftritt.

### Hypothese 2:

Patienten mit Zwangsstörungen zeigen ein Leistungsdefizit in Aufgaben, in der die Gedächtniskapazität überschreitet wird und so nur noch ein eingeschränktes verbales Rehearsal möglich ist (highload-Aufgabe).

In der Studie von O. Gruber et al. (2008) fanden sich Defizite in den verbalen Gedächtnisleistungen unter Suppressionsbedingungen, d.h. das Rehearsal war intakt, das non-artikulatorische System wies Defizite auf.

### Hypothese 3:

In der order-Aufgabe ist das Vorhandensein eines Defizits ebenfalls fraglich, da ähnlich wie in Hypothese 1 ein intaktes Rehearsal unter keinem hohen Schwierigkeitslevel noch möglich ist (Purcell et al., 1998 a, van der Wee et al., 2003).

### Hypothese 4:

Ebenso wie in Hypothese 2 ist auch hier angenommen, dass Patienten mit Zwangsstörungen Defizite in der Manipulationsaufgabe aufweisen, d.h. Informationen im Arbeitsgedächtnis werden manipuliert, die Komplexität der Aufgabenstellung steigt und ein verbales Rehearsal wird verhindert.

In der Studie von D. C. Glahn et al. (2002) wurden Informationen im räumlichen Arbeitsgedächtnis manipuliert und es zeigte sich, dass der dorsolaterale präfrontale Cortex bei der Manipulation intern gehaltener Information eine wichtige Rolle spielte.

Eine Beteiligung gleicher Regionen wies Nystrom et al. (2000) nach.

Weiterhin zeigen sich größere Aktivierungen in der letztgenannten Region bei expliziten Manipulationen intern gehaltener Informationen als für delay-response Aufgaben (vgl. Sternberg-Paradigma).

## **3. Methodik**

### **3.1. Rekrutierung der Stichproben**

Zwei verschiedene Gruppen von Versuchsprobanden wurden rekrutiert:

1. Patienten mit der Primärdiagnose „Zwangsstörung“ nach ICD 10 F 42 (Zwangspatienten)
2. Personen ohne aktuelle psychische Erkrankung (Kontrollpersonen)

Die Studie umfasste 19 Zwangspatienten und 19 Kontrollpersonen, deren verbale Arbeitsgedächtnisfunktionen getestet wurden.

Die teilnehmenden Patienten waren stationär in der Psychiatrie des Uniklinikums Homburg oder befanden sich in ambulanter Behandlung.

Die Rekrutierung erfolgte bei den ambulanten Patienten.

Nach eingehender Aufklärung gaben alle Probanden ihr schriftliches Einverständnis, dass ihre Daten für wissenschaftliche Zwecke benutzt werden durften.

Die Rekrutierung der Kontrollpersonen erfolgte im Rahmen des privaten Umfeldes des Untersuchers oder der Mitarbeiter des Universitätsklinikums des Saarlandes. Weitere Charakteristiken sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

#### **3.1.1. Einschlusskriterien**

In diese Studie wurden Patienten mit der Diagnose Zwangsstörung sowie Kontrollpersonen im Alter zwischen 18 und 65 Jahre eingeschlossen.

Das Patientengut beinhaltete 6x Kontrollzwänge, 6x Waschwänge, 2x Erinnerungszwänge, 2x Wiederholungszwang, 2x Zwangsgedanken und 1x Zählzwang.

Nebendiagnosen waren F 63.3 (1 Patient), F 32.9 (3 Patienten), F 95.9 (2 Patienten), sowie verschiedene Psychosen (F29): F 60.8 (1 Patient), F 60.6 und

F 32.3 (1 Patient), F 32.3 (1 Patient), F 22.0 (1 Patient), F 60.8 und F 60.5 (1 Patient), F 60.5 (1 Patient), sowie F 40.1 (1 Patient).

Demographische Faktoren	Kontrollen (n=19)		Patienten (n=19)		
	Mittelwert	Standard-abweichung	Mittelwert	Standard-abweichung	p-Wert
Alter	37.5	10.75	36.95	9.89	0.592
Bildungsjahre	13.26	2.1	13.79	2.35	0.259
Age of onset			18.7	9.38	
Erkrankungsdauer			18.2	12.5	

(9)

**Tbl 1:** Charakterisierung der Probanden

### 3.1.2. Ausschlusskriterien

Ein Ausschluss lag bei einem aktuellen oder einem vergangenen, einer bedeutenden hirnorganischen Erkrankungen (z.B. Schädelhirntrauma oder Erkrankungen mit Veränderungen des zerebralen Metabolismus) internistischen oder neurologischen Erkrankung, z.B. Tumorleiden, sowie bei Substanzmissbrauch (Ausnahme Nikotin) vor.

Zusätzlich galt für Kontrollpersonen die Abwesenheit von aktuellen oder früheren vorhandenen psychischen Erkrankungen.

## 3.2. Vorgehen bei der Untersuchung:

### 3.2.1. Räumlichkeiten, Hard- und Software

Die Durchführung der Versuche fand in einem dafür vorgesehenen Testlabor, in der Neurologie/Psychiatrie der Universität Homburg statt. In dem Raum befanden

sich ein Tisch mit einem Computer und ein Stuhl, der einen Abstand von circa 50-60 cm vom Bildschirm hatte.

Vor Testungsbeginn wurden die Vorhänge zugezogen, nur ein Deckenlicht war angestellt, dieses reflektierte sich nicht auf dem Computerbildschirm. Der Raum war geschlossen.

Diese Vorkehrungen waren wichtig, um eventuelle Störgrößen auszuschließen. Sie wurden bei allen Patienten und Kontrollen berücksichtigt.

Das Programm ERTS (Experimental Run Time System, Version 3.11, BeriSoft Cooperation, Frankfurt am Main) lief im MS DOS-Programm auf einem handelsüblichen PC ab.

Die vier Aufgaben bezogen sich auf das verbale Arbeitsgedächtnis, welche auch eine visuell-räumliche Komponente beinhaltete. Anhand von Einzelaufgaben (single tasks), die das einfache Aufrechterhalten von Informationen verlangten, das Überschreiten der eigentlichen Gedächtnisspanne erzeugten und Manipulationen durch Cues ausübten, wurde das Arbeitsgedächtnis somit überprüft.

### **3.3. Experimentelles Design**

Zu den einzelnen Aufgabentypen:

„Lowload“: Es wurden für zwei Sekunden vier Buchstaben in Reihe, im Zentrum des Bildschirms, präsentiert. Der Proband wurde gebeten, sie sich innerlich aufzusagen. Die Merkphase betrug 4,5 Sekunden, während in dieser Zeit ein Fixationskreuz erschien.

Die Antwortphase dauerte insgesamt drei Sekunden, davon waren zwei Sekunden die Präsentation des Lösungsbuchstabens.

Die beiden Antworttasten (linke und rechte Alt-Taste) waren in allen vier Aufgaben gleich belegt, d.h. linker Tastendruck bedeutete, der/die dargebotene/n Buchstabe/n entsprach/en einem der vorher gezeigten Buchstaben bzw. der Serie der vorher gezeigten bzw. nach Umstellung erhaltenen Buchstabenfolge. Der rechte Tastendruck bedeutete das jeweilige Gegenteil („Non-match“).

Diese Aufgabe wurde allein durch die Verwendung des Rehearsalmechanismus gelöst, dessen neuronale Korrelate in fMRT-Vorstudien (z.B. O. Gruber und D.Y. von Cramon 2001) beschrieben wurden.

„Highload“: Der gleiche Aufgabentyp wurde hier präsentiert, allerdings mit acht Buchstaben (Trails), aufgeteilt in 2x 4 Buchstaben, zentriert auf dem Bildschirm. Der einzige Unterschied zur „lowload“-Aufgabe war, dass die erste Präsentationszeit gewollt verdoppelt, d.h. auf vier Sekunden erhöht wurde.

Hierdurch wurde gewährleistet, dass für die einzelnen präsentierten Buchstaben in beiden Aufgaben gleich viel Zeit zum Enkodieren blieb, was die Vergleichbarkeit der Leistungen in beiden verschiedenen Aufgaben ermöglichte. Die anderen Zeiten waren identisch.

Diese Aufgabe, die im „Supraspan-Bereich“ lag, verlangte im Vergleich zu der Lowload-Aufgabe die zusätzliche Koaktivierung eines zweiten neuronalen Systems, das der nichtartikulatorischen Aufrechterhaltung phonologischer Information diene.

Der Vergleich zwischen den beiden Aufgaben, d.h. die ermittelten Differenzwerte in den Leistungen, testete sowohl die Funktionstüchtigkeit der non-artikulatorischen Aufrechterhaltung von phonologischen Informationen als auch auf die funktionierende Interaktion zwischen den beiden neuronalen Mechanismen.

„Order“: Hier wurden wie bei „lowload“ vier Buchstaben ins Zentrum des Bildschirms projiziert, allerdings lag der Merkschwerpunkt auf der Reihenfolge der Serie von vier Buchstaben („Serial order memory“).

Diese Bedingung diene insbesondere als adäquater Vergleichsbedingung für die reorder-Aufgabe, die aber über den serial order-Aspekt hinaus auch noch die Manipulation der Information im Arbeitsgedächtnis (d.h. Umstellung der Buchstabenreihenfolge) erforderte.

War in der Abfragephase die angebotene Buchstabenreihenfolge identisch mit der, die man sich merken sollte, so bestätigt die linke Alt-Taste dieses. Bei unterschiedlicher Reihenfolge wurde die rechte Alt-Taste gedrückt.

Die Zeiten entsprachen denen von den „lowload“-Aufgaben.

„Reorder“: Wie bei „order“ konzentrierte sich auch diese Aufgabe auf die Buchstabenreihenfolge, die für zwei Sekunden vorgeführt wurde.

Zusätzlich wurden zwei Vertauschungsregeln der Buchstaben festgelegt, um eine Umstellung der Buchstaben während der Präsentation zu verhindern, d.h. dass die Umstellung nicht im Verlauf der Gedächtnisaufgabe erfolgte.

Die erste Vertauschungsregel besagte, dass der dritte Buchstabe an die erste Stelle rückte dann der erste an die zweite Stelle platziert wurde, der vierte an die dritte Stelle gesetzt wurde und der zweite Buchstabe als letztes kam (3142).

Nach dem gleichen Prinzip erfolgte die zweite Vertauschungsregel (2143).

Entweder wurde ein Punkt (d.h., die erste Vertauschungsregel: 3142 galt), oder zwei Punkte präsentiert (d.h., die zweite Vertauschungsregel: 2143 galt). Dieser Cue wurde in zufälliger Abfolge, allerdings in gleicher Häufigkeit, für 0,5 Sekunden präsentiert.

Gedanklich sollten diese Umstellungen erfolgen, die Merkphase, in der ebenfalls ein Fixationskreuz erschien, betrug vier Sekunden. War der für zwei Sekunden angezeigte Lösungsvorschlag richtig, sollte mit der linken Alt-Taste bestätigt werden, war er falsch, sollte mit der rechten Alt-Taste geantwortet werden. Für die Antwort erhielt der Proband eine Sekunde Zeit.

Die Vertauschungsregeln dienten der Manipulation der Information im Arbeitsgedächtnis.

Die Bildung einer Differenz zwischen den Leistungsdaten in der reorder- und in der order-Aufgabe testete gezielt die Differenz in den Manipulationsprozessen im verbalen Arbeitsgedächtnis.

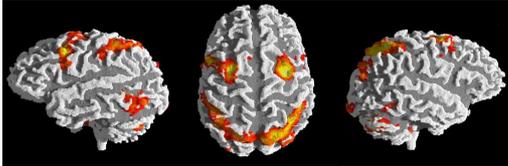
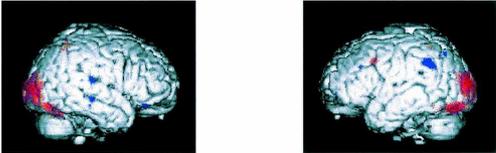
Für die Aufgabe „Verbales Rehearsal“ erhielten die Probanden die Instruktion, sich die vier Buchstaben in Leserichtung, also von links nach rechts innerlich aufzusagen.

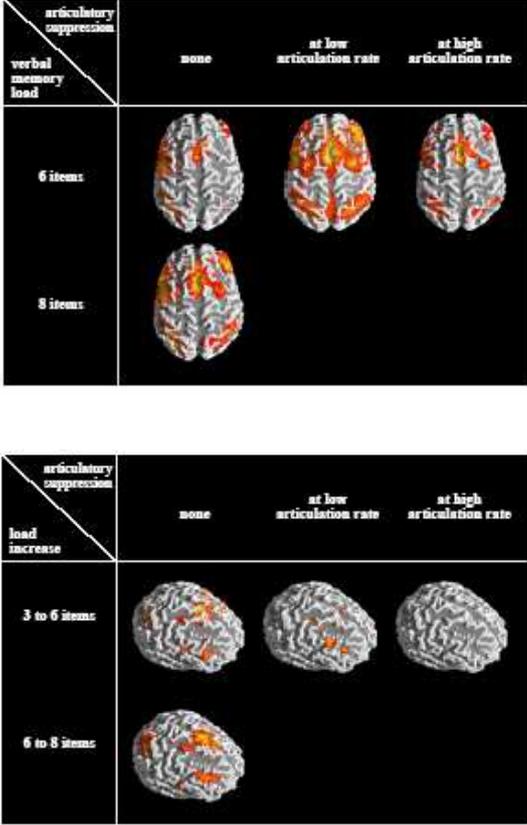
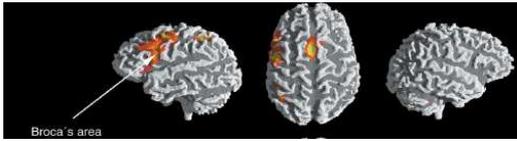
Die gleiche Anweisung bekamen sie auch bei der Aufgabe, in der die Gedächtnisspanne überschritten wurde, in dem es acht Buchstaben waren (highload).

In der Manipulationsaufgabe sollten die Probanden die vier Buchstaben einmal innerlich aufsagen und dann je nach Cue die Buchstaben im Kopf umdrehen.

Die Schreibweise (Groß- und Kleinschreibung) der Probe- und Zielbuchstaben wurde variiert, um eine visuelle Speicherung zu umgehen.

**Systematische Aufgabendarstellung:**

Kognitive Prozesse im AG	Neuronale Korrelate	low-load	high-load	order	re-order
Manipulation im verbalen AG	<p>Siehe O. Gruber, S. Kittel &amp; D.Y. von Cramon, Manipulation of sequential verbal information in working memory causes neuronal interference effects similar to the effects of articulatory suppression (2002)</p> 				X
Serial order Memory („Reihenfolgen-Gedächtnis“)	<p>Siehe Henson R.N.A, Burgess N., Frith C.D.; Recoding, Storage, rehearsal and grouping in verbal short-term memory: an fMRI study; Neuropsychologia 38 (2000)</p> <p>C Sequence Probe vs. Letter Probe</p> 			X	X

<p>Nicht-artikulatorische Aufrechterhaltung phonologischer Information</p>	<p>Siehe O. Gruber, von Cramon, S.Kittel The Role of the anteriore prefrontal cortex in verbal working memory: an fMRI Study on is sensitivity to interference and load variations. (2001)</p> 		X		X
<p>Artikulatorisches Rehearsal</p>	<p>The functional neuroanatomy of human woking memory revisited Evidence from 3 T fMRI studies using classical domain-specific interference tasks Siehe O. Gruber an d. Yves von Cramon (2003)</p> 	X	X	X	X

(10)

Abbildung der neuronalen Korrelate aus den jeweiligen Arbeiten:

Entweder absolvierte der Proband die Testung in der Reihenfolge „lowload“-Aufgabe, „highload“-Aufgabe, „order“-Aufgabe und „reorder“-Aufgabe oder aber „order“-Aufgabe, „reorder“-Aufgabe, „lowload“-Aufgabe und „highload“-Aufgabe. Bei Unverständnis wurde die Aufgabenstellung nochmals besprochen und erläutert.

Die Testung begann mit einer Übung, die solange ausgeführt wurde, bis der Proband die Aufgabenstellung und Durchführung verstanden hatte. Dies dauerte meist 20-50 Minuten.

Die einzelnen experimentellen Aufgaben wurden direkt vor der eigentlichen Übung mittels einer unabhängigen Aufgabe erlernt, d.h. lediglich die generelle Aufgabendurchführung konnte eintrainiert werden.

Den eigentlichen Test startete man mit „lowload“, Leerzeichen, Patienten-Nummer, Leerzeichen, „lowload“, wenn der Proband die Übung wirklich verstanden hatte.

#### Zur Erklärung des Experimentes:

Jede Teilaufgabe beinhaltete 50 Aufgaben, nach 25 Aufgaben war eine kurze Pause vorgesehen, deren Länge der Proband selbst bestimmen konnte. In allen Experimenten ging es darum, sich gewisse Buchstaben (außer I, J, K, Q, U, X, Y, Z) zu behalten nachdem man sie sich in Leserichtung von links nach rechts durchgelesen hatte. Danach verschwanden die Buchstaben und es schlossen sich die Merkphase und schließlich die Abfragephase an.

Wichtig war, dass der Proband die Augen während des Experimentes immer offen hatte, bei „Nichtwissen“ nicht antworten sollte und drei Sekunden Zeit für die Antwort hatte.

Außerdem sollte sich der Proband bei allen vier Experimenten die Buchstaben in der fest vorgegebenen Reihenfolge innerlich aufsagen, damit wurde die phonologische Schleife aktiviert (verbales Rehearsal). Auf die geschriebene Buchstabenform sollte nicht geachtet werden, sondern auf die Lautfarbe der Buchstaben.

In dieser Studie wurden nicht alle vier Aufgaben in der Reihenfolge komplett ausbalanciert, sondern es wurden zwei prinzipielle Teilreihenfolgen vorab festgelegt, so dass nach einer niedrigen load-Aufgabe immer als zweites die

Aufgabe mit einer höheren load-Aufgabe folgte, während die reorder-Aufgabe generell erst nach der ersten order-Aufgabe erfolgte.

Sinn dieser Fragestellung war es, die komplexeren Anforderungen erst nach Aufgaben mit basaleren Anforderungen an den Patienten zu stellen.

Die Reihenfolge, ob im Experiment zunächst eine load-Variation oder aber die Variation der Manipulationsanforderung erfolgte, wurde jedoch über die einzelnen Patienten und die gesunden Probanden gleichermaßen ausbalanciert.

Hierdurch wurden systematische Reihenfolge-Effekt, so genannte „Counter Ballancing“, als konfundierende Faktoren im Studiendesign (zumindest teilweise) ausgeschlossen.

### **3.3.1. Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung anhand von Fragebögen**

Nach der Testung am Computer bekamen sowohl die Patienten als auch Kontrollpersonen einige Fragebögen, die auf die Bildung, Händigkeit, Medikation und Schweregrad der Krankheit abzielten bzw. bei den Kontrollpersonen Zwänge (durch SKID II-Bogen) ausschlossen.

Zur besseren Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung des Patienten wurden die CGI „Clinical Global Impression Scale“ und MADRAS „Montgomery Asberg Depression Scale“ - Fragebögen benutzt.

Der Gemütszustand des Patienten bei CGI konnte zwischen 0-7 bewertet werden, bei MADRAS im Rahmen von 0-6.

Von den Probanden wurden eigenständig der BDI „Beck Depressions Inventar“ ausgefüllt, der die Skalenwerte von 0-3 hatte. Die Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS), die den Schweregrad des momentanen Zustandbildes der Zwangserkrankung widerspiegelte, wurde nur von den Patienten ausgefüllt.

Der SKID II-Bogen bestand aus 117 Fragen, die von den Kontrollprobanden ausgefüllt wurden, um eine Zwangserkrankung auszuschließen.

### **3.3.2. Statistische Auswertung**

Die Eingabe der gespeicherten Information, d.h. die jeweiligen Antworten der Patienten und Kontroll-Probanden wurden in der Software ERST gespeichert und im DOS-Modus ausgewertet, somit wurden die prozentualen richtigen Antworten ermittelt.

Durch den Kolmogorow-Smirnow –Test wurde die Normalverteilung überprüft. Alle Daten waren normal verteilt, so dass ein T-Test für unabhängige Stichproben verwendet werden konnte.

Die Apriori- Hypothese wurde bei der highload-Aufgabe und der reorder-Aufgabe angenommen, d.h. die Hypothese legte einen bestimmten Unterschied fest, so dass hier ein einseitiger T-Test durchgeführt werden konnte.

Ein zweiseitiger T-Test wurde sowohl bei der lowload-Aufgabe als auch bei der highload-Aufgabe durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Gesamtgruppenvergleich**

#### **4.1.1. Verbale Arbeitsgedächtnisleistungen**

Im Gesamtgruppenvergleich zeigten die Zwangspatienten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der verbalen Arbeitsgedächtnisaufgaben (siehe Tabelle 2).

Diese Ergebnisse bezogen sich auf alle vier verschiedenen Aufgaben ( $p > 0,05$ ).

In den beiden Einfachaufgaben (lowload und order) schnitten beide Gruppen im Vergleich zu den komplexeren Aufgaben besser ab, d.h. es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

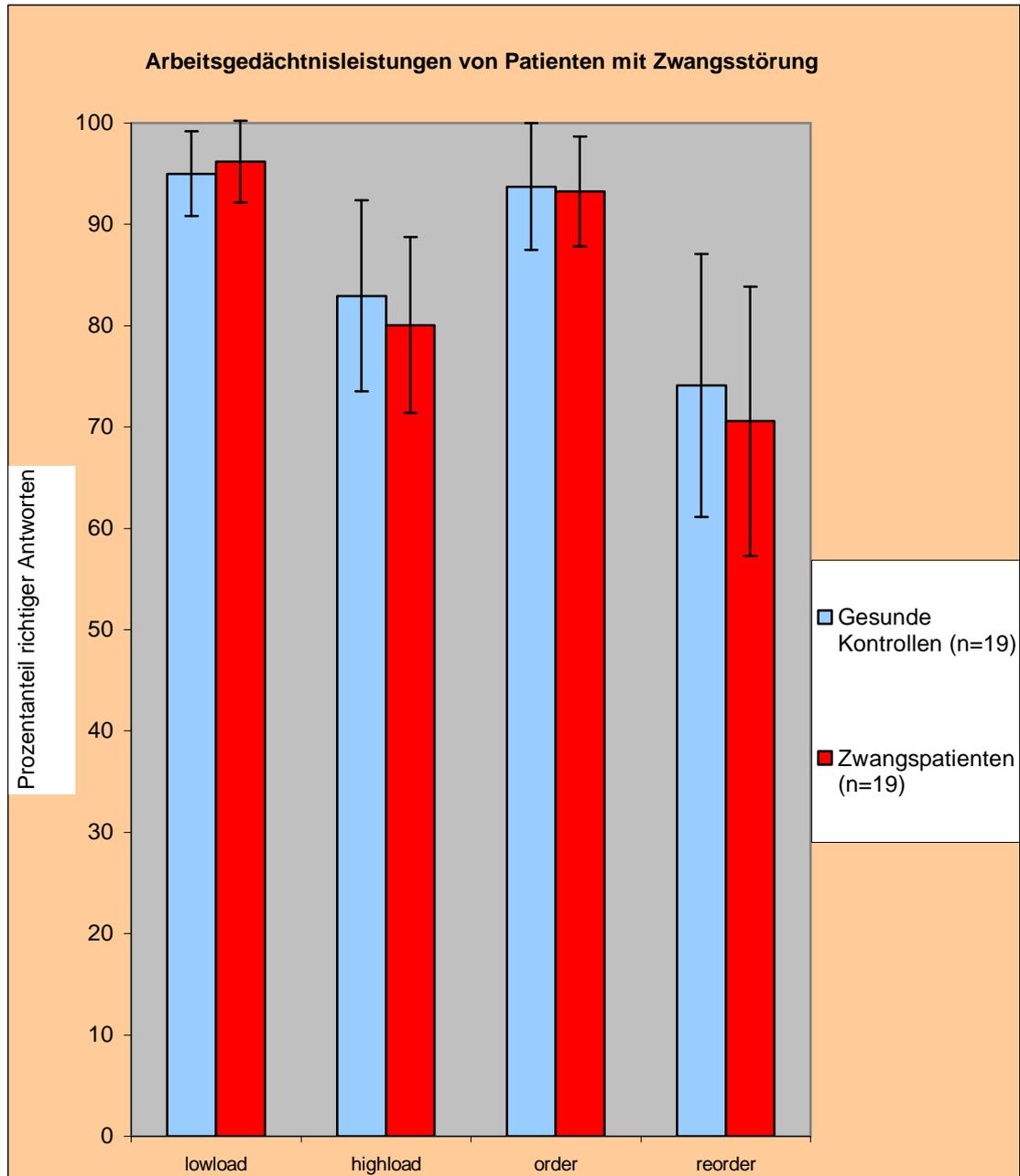
Aus der deskriptiven Statistik konnte entnommen werden, dass die Zwangspatienten in der lowload-Aufgabe besser waren als die Kontrollgruppe, bei den übrigen Aufgaben erbrachten die Kontrollprobanden die besseren Ergebnisse, diese Befunde waren aber nicht signifikant.

**Tabelle 2: Testleistungen im verbalen Arbeitsgedächtnis im Gesamtgruppenvergleich**

Testleistung in % richtig gelöster Aufgaben	Kontrollgruppe (n = 19)		Patienten (n = 19)		<b>P</b>
	<i>Mittelwert</i>	<i>Standard-abweichung</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standard-abweichung</i>	
Verbales AG mit geringer Item-Anzahl (lowload)	95	4.19	96.2	4.05	0.375
Verbales AG mit hoher Item-Anzahl (highload)	82.9	9.44	80.1	8.69	0.335
Verbales AG (geringe Item-Anzahl) und Reihenfolge-„Gedächtnis“ (order)	93.7	6.26	93.3	5.42	0.807
Verbales AG und Reihenfolge-„Gedächtnis“ und Manipulation im AG (reorder)	74.1	12.96	70.6	13.3	0.411

(11)

Die Daten in Tabelle 2 werden in dem Schaubild 1 nochmals verdeutlicht.



(12)

**Abbildung 1**

Betrachtete man die Leistungsdifferenz zwischen der highload-Aufgabe und der lowload- Aufgabe, so ließ sich beobachten, dass sich ein statistischer Trend ( $p=0,064$ ) abzeichnete (Tabelle 3).

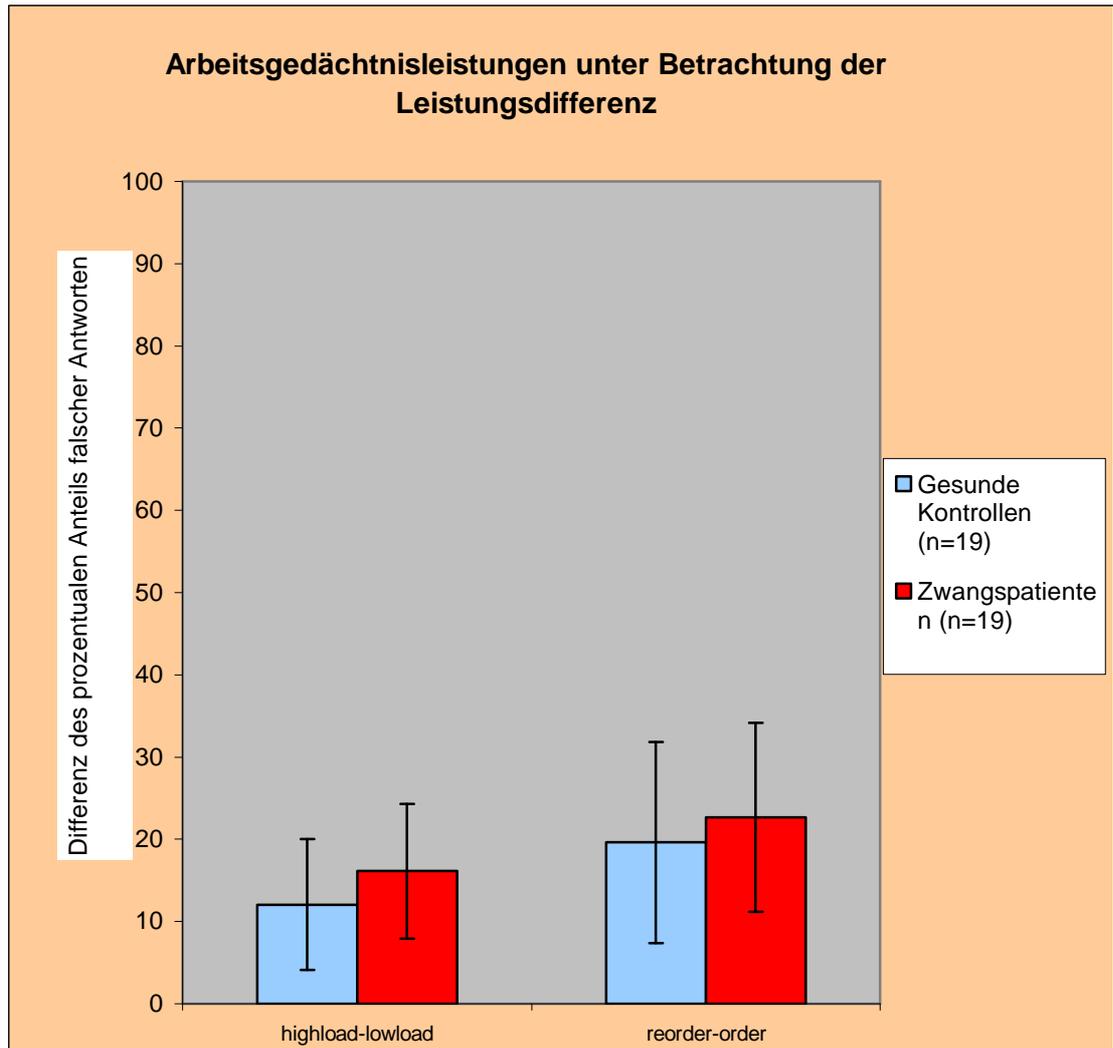
Ein weiterer statistischer Trend ließ sich bei reorder-order nicht erkennen ( $p=0,215$ ).

Diese Daten wurden in Abbildung 2 veranschaulicht.

**Tabelle 3: Abhängigkeit von der Informationsmenge und spezifischer  
Verarbeitungsanforderungen bzw. Manipulationsanforderungen  
für den Leistungsindex**

Differenz des prozentualen Anteils falscher Antworten	Kontrollgruppe (n = 19)		Patienten (n = 19)		<i>P</i> (1- seitig)
	<i>Mittelwert</i>	<i>Standard- abweichung</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standard- abweichung</i>	
Highload- lowload	-12.1	7.95	-16.1	8.19	<b>0.064</b>
Reorder- order	-19.6	12.2	-22.7	11.5	0.215

(13)



(14)

Highload - lowload: Zusätzliche Fehler, die aus höherer Belastung der reinen Haltefunktion des Arbeitsgedächtnisses resultieren.

Reorder - order: Zusätzliche Fehler, die aufgrund der Manipulationsanforderung resultieren.

### Abbildung 2

Aus den oben genannten Daten konnte geschlossen werden, dass die Hypothese 1, die Hypothese 2 und die dritte Hypothese als bestätigt angesehen werden konnten, auch wenn die Ergebnisse für die zweite Hypothese nicht signifikant waren.

#### 4.1.2. Korrelationen der Arbeitsgedächtnisleistung mit demographischen Variablen

Des Weiteren wurde der Einfluss von der Erkrankungsdauer und von dem Age of onset, d.h. dem Erkrankungsbeginn, auf die Beantwortung der Aufgaben getestet.

**Tabelle 4: Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer, dem Alter bei Erkrankungsbeginn und der Arbeitsgedächtnisleistung (bei richtigen Antworten)**

	Patienten (n=19)			
	low-load	high-load	Order	Reorder
Erkrankungs-dauer	-0.43	-0.365	-0.161	-0.346
Age of onset	0.459*	0.543*	0.643**	0.325

(15)

Korrelation auf einem Signifikanzniveau von 0.05 ( 2-seitig )\*

Korrelation auf einem Signifikanzniveau von 0.01 ( 2-seitig )\*\*

Es fand sich keine signifikante Korrelation zwischen Erkrankungsdauer und Leistung (in Einklang mit der Studie von Purcell et al. (1998 )).

Im Gegensatz dazu zeigte das Alter bei Erkrankungsbeginn eine positive Korrelation mit der Leistung.

Je höher das Alter bei Erkrankungsbeginn war, d.h. je später die Zwangsstörung sich manifestierte, desto höher war der Prozentsatz richtiger Antworten.

In Tabelle 5 wurden der Einfluss der Bildung und der Einfluss der krankheitsbedingten Faktoren auf die Arbeitsgedächtnisleistung dargestellt.

Der „Clinical Global Impression Scale“ (CGI)- und der „Montgomery Asberg Depression Scale“ (MADRAS)- Fragebogen wurden für die Fremdeinschätzung des aktuellen Krankheitszustandes des Patienten eingesetzt.

Eine Selbsteinschätzung des vorliegenden Erkrankungszustandes konnte der Zwangspatient in dem „Beck Depression Inventar“ (BDI)-, der das Ausmaß einer Depression widerspiegelte sowie in dem „Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale“ (Y-BOCS) -Fragebogen, in der die Schwere der Gesamtstörung zum Ausdruck kam, abgeben.

**Tabelle 5: Zusammenhang mit dem Bildungsstand, dem CGI, dem MADRAS, dem BDI, der Y-BOCS und dem Arbeitsgedächtnis**

	Patienten (n =19)			
	low-load	high-load	Order	Reorder
Bildungsstand	0.274	0.157	0.381	0.236
CGI	- 0.490*	-0.386	-0.358	-0.34
Madras	-0.147	- 0.571*	-0.4	-0.451
BDI	-0.227	-0.288	-0.243	-0.383
Y-BOCS	-0.276	-0.056	-0.177	0.008

(16)

Korrelation auf einem Signifikanzniveau von 0,05 (2-seitig)\*

Korrelation auf einem Signifikanzniveau von 0,01 (2-seitig)\*\*

In Tabelle 5 wurden die Korrelationen der Arbeitsgedächtnisleistungen in Bezug auf die o.g. Variablen dargestellt.

Alle Variablen, mit Ausnahme des Bildungsstandes, waren negativ mit dem Prozentanteil richtiger Antworten korreliert.

## **5. Diskussion**

### **5.1. Kurze Zusammenfassung der Resultate**

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit der Fragestellung, ob sich Zwangspatienten hinsichtlich der Funktionsleistung verschiedener verbaler Arbeitsgedächtnisprozesse von gesunden Kontrollpersonen unterscheiden und ob ein Zusammenhang zwischen der verbalen Arbeitsgedächtnisleistung und dem Bildungsstand, der Erkrankungsdauer, dem Alter des Ersterkrankungsbeginn und dem Erkrankungszustand (CGI, BDI, Y-BOCS, Madras) bestand.

Es wurde das verbale Arbeitsgedächtnis (artikulatorische Rehearsal und das „Reihenfolge-Gedächtnis“) durch zwei Einfachaufgaben (lowload und order) getestet, die das artikulatorische Rehearsal und das „Reihenfolgen-Gedächtnis“ überprüften.

Durch eine Kapazitätsüberschreitungs- und eine Manipulationsaufgaben wurde zusätzlich noch die nicht-artikulatorische Aufrechterhaltung phonologischer Information getestet.

Zusammenfassend zeigte sich ein statistischer Trend in der Leistungsdifferenz zwischen der lowload-Aufgabe und der highload-Aufgabe, die auf eine Dysfunktion des nicht artikulatorischen phonologischen Speichermechanismus schließen ließen.

Weiterhin konnte eine Beeinflussung auf die Arbeitsgedächtnisleistung in Bezug auf das Alter bei Erkrankungsbeginn (Age of onset) sowie dem aktuellen Erkrankungszustand festgestellt werden.

### **5.2 Gruppenunterschiede in den einzelnen Arbeitsgedächtnisaufgaben**

Signifikante Unterschiede konnten hinsichtlich der Leistungsfähigkeit zwischen Zwangspatienten und Kontrollprobanden nicht festgestellt werden. Es zeichnete sich lediglich ein statistischer Trend in der Leistungsdifferenzbildung zwischen der lowload-Aufgabe und der highload-Aufgabe ab.

Erwartungsgemäß fanden sich keine signifikanten Defizite zwischen den Zwangspatienten und den gesunden Kontrollen bei der Rehearsal-Aufgabe und der „Reihenfolge-Gedächtnis-Aufgabe, so dass die Nullhypothese in Arbeitshypothese 1 und 3 verworfen werden konnte.

Diese Resultate deckten sich mit anderen Studien, die davon ausgingen, dass Zwangspatienten nicht per se Gedächtnisdefizite aufwiesen, sondern Abhängigkeiten bestehen zur Komplexität des Stimulusmaterials und dem Typ der Aufgabenstellung (Purcell et al. 1998 b und O. Gruber et al. 2008 (Compensatory hyperactivations as markers of latent working memory dysfunctions in patients with obsessive-compulsive disorder: an fMRI study)).

Eine weitere Erklärung könnte in einem Kompensationsmechanismus liegen, der das ursprüngliche neuronale Netzwerk durch ein weiteres unterstützt und durch den geringen Schwierigkeitsgrad nutzbar ist (Ciesielski et al. 2005).

Die zweite Arbeitshypothese bestätigte sich nur zum Teil, da sich die deskriptiven Leistungsunterschiede bei höherer Informationsmenge umkehrten, d.h. ein statistischer Trend ( $p= 0,064$ ) zeichnete sich bei der Untersuchung der Leistungsdifferenz zwischen der lowload-Aufgabe und der highload-Aufgabe zwar ab, aber es lag kein signifikanter Unterschied vor.

Diese Ergebnisse wurden bestätigt durch die Studie von Gruber O. et al. 2008 (Compensatory hyperactivations as markers of latent working memory dysfunctions in patients with obsessive-compulsive disorder: an fMRI study), die ebenfalls bei „höheren“ Arbeitsgedächtnisleistungen im Rahmen komplexerer Arbeitsgedächtnisaufgaben Hinweise auf Defizite bzw. Dysfunktionen des nicht-artikulatorischen phonologischen Speichermechanismus fand.

Studien, die sich mit räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben beschäftigten, zeigten, dass die Zwangserkrankten klare Durchführungsdefizite bei einem hohen Schwierigkeitslevel aufwiesen, nicht aber bei einem niedrigen (Purcell et al., 1998 a, van der Wee et al., 2003).

Diese Leistungsdifferenz zwischen den beiden Aufgaben, die Zwangspatienten von den gesunden Kontrollen unterschieden, könnte als eine Dysfunktion des nichtartikulatorischen Mechanismus gedeutet werden.

In der Studie von Gruber et al. 2008 (Compensatory hyperactivations as markers of latent working memory dysfunctions in patients with obsessive-compulsive disorder: an fMRI study) wurde anhand einer Suppressionsaufgabe des verbalen

Arbeitsgedächtnisses gezeigt, dass die Bereiche (linker inferiorer frontal verbundene Region (IFJA), der linke frontale operculare Kortex, der mittlere Teil von dem linken inferioren Sulcus und ein kleiner Teil innerhalb der intraparietalen Sulci) bei den Zwangserkrankungspatienten sehr aktiv waren.

Eine mögliche Erklärung war, dass diese Hyperaktivität bei Zwangspatienten das Defizit, welches im Arbeitsgedächtnis bei Zwangspatienten vorkam, kompensierte (Gruber O. et al. 2008, Compensatory hyperactivations as markers of latent working memory dysfunctions in patients with obsessive-compulsive disorder: an fMRI study).

Nach Gruber et al 2006 (Neuroimage) war die IFJA-Region verbunden mit dem Verbalisationsmechanismus.

Die präsentierten Ergebnisse zeigten abnorme Hirnaktivierungen während der Bearbeitung dieser Aufgaben im verbalen Arbeitsgedächtnis. OCD-Patienten, die keine Verhaltensmanifestation von Arbeitsgedächtnisdefiziten aufwiesen, konnten die Störungen des Arbeitsgedächtnisses gut durch eine unterstützende Funktion kompensieren, die der IFJA-Region unterlag.

Die Hypothese des Kompensationsmechanismus griff die Studie von Ciesielski et al. (2005), zur Erklärung der unterschiedlichen Hirnaktivierungen einzelner Gebiete bei Zwangspatienten von räumlich-temporalen Muster, dargestellt durch magnetoencephalographische Signale in der Encoding- sowie in der Speicherungsphase und beim Abruf der Informationen, ebenfalls auf.

Sie fanden während der Encodingphase ansteigende Aktivierungen in der Region der anterioren Insel und reduzierte Signale im posterioren-inferioren parietalen Kortex.

Eine Reduktion der Impulse wurde in dem occipitalen, parietalen, superioren temporalen Sulcus sowie im dorsolateralen präfrontalen Kortex innerhalb der Speicherungsverarbeitung gefunden.

Die Abrufphase stellte ein signifikantes Anwachsen der Aktivierung in der rechten anterioren Insel dar, die sich auf die orbitale Region und den rechten superioren temporalen Sulcus ausbreitete. Entlang des linken parietalen Kortex wurde eine reduzierte Aktivität gefunden.

Die Studie von K. Sawamura et al. (2005), die Defizite im verbalen Arbeitsgedächtnis fand, welche in einen Zusammenhang mit der Schwierigkeit

des Benutzens der organisatorischer Strategien gebracht wurde, unterstützen diese Vermutung.

Allerdings zeigten andere Forschungen, dass ein reduzierter Gebrauch von organisatorischen Strategien, der zu einem Teil zu der zentralen exekutiven Funktion gehörte, bei OCD- Patienten nicht bei allen kognitiven Leistungen vorhanden war (Roth et al., 2004).

Die Ergebnisse der reorder-Aufgabe, die eine numerische Leistungsminderung bei Zwangspatienten auslöste, ließen sich mit den o.g. Studien vereinbaren. D.h. es zeigten sich bei komplexeren Aufgabenstellungen, die exekutive Leistungen im Sinne von Manipulationsprozessen im Arbeitsgedächtnis erforderten, teilweise Defizite bei Zwangspatienten.

In dieser Arbeit erreichten die beobachteten Unterschiede allerdings nicht das Signifikanzniveau.

Hinsichtlich der Entstehung von Zwangssymptomen wurde ein hoch regulierter kortiko-striato-thalamischer Regelkreis vermutet, der eine positive Rückkopplungsschleife zwischen Kortex und Thalamus darstellte.

Weiterhin wurde davon ausgegangen, dass eine Inbalance zwischen direktem und indirektem Regelkreis bei Zwangspatienten vorlag, der zu Gunsten des direkten Systems zu einer Disinhibition des Thalamus führte und damit zu einer Hochregulierung der kortiko-thalamischen Verknüpfung (W. Ecker, S. 140).

Die direkte Projektion sollte für die Aufmerksamkeitsfokussierung bei komplexen Verhaltensabläufen eine wichtige Rolle spielen, der indirekte Weg diene der Modulation der direkten Schleife, so dass auch ein alternatives Verhalten möglich war (Lepow, 2004, S. 212).

Durch die Hyperaktivität war es denkbar, dass Zwangspatienten eine Umfokussierung der Aufmerksamkeit, d.h. ein Wechsel von der Bearbeitung der Alternativaufgabe zu dem Informationsabruf schwerer gefallen ist als gesunden Probanden (Gruber O. et al. 2008, Compensatory hyperactivations as markers of latent working memory dysfunctions in patients with obsessive-compulsive disorder: an fMRI study).

Dies könnte eine weitere Erklärung für die Leistungsdifferenz im verbalen Arbeitsgedächtnis zwischen der lowload-Aufgabe und der highload-Aufgabe bei Zwangspatienten sein.

Einige Studien (z.B. Greisberg, S. et al., 2003) wiesen darauf hin, dass eine Leistungsminderung bei erhöhter Aufgabengeschwindigkeit bei Zwangspatienten vorlag.

Diese früheren Resultate waren Ausgangspunkt der Arbeitshypothese, die teilweise bestätigt wurden.

Die reorder-Aufgabe beinhaltet eine räumliche Arbeitsgedächtniskomponente. D.h. die Manipulation im verbalen Arbeitsgedächtnis erfolgte speziell im „räumlichen“ Umstellen der Buchstabenreihenfolge wobei vermutlich visuell-räumliche Mechanismen eine Hauptrolle spielten.

Es zeigte sich keine Signifikanz durch die Vertauschung der Buchstabenreihenfolge je nach „Cue“, was zum einen, wie oben erwähnt, mit dem Kompensationsmechanismus erklärt werden konnte, zum anderen aber auch mit dem Schwierigkeitsgrad der Aufgabenstellung an sich.

Sowohl die Patienten als auch die Kontrollen brauchten eine lange Trainingsphase um die Aufgaben durchführen zu können.

Jüngste Studien fanden konträre Funde, die eine Assoziation zwischen OCD-Erkrankten und spezifischen Defiziten im räumlichen Arbeitsgedächtnis zeigten, besonders wenn der Schwierigkeitsgrad erhöht war.

Es ist noch nicht geklärt, ob diese Defizite mit einer Dysfunktion der Hirnregionen assoziiert waren, die für das räumliche Arbeitsgedächtnis gebraucht wurde oder im Zusammenhang mit einer Funktionsstörung exekutiver Funktionen stand (van der Wee et al., 2003, Barnett, R. et al, 1999).

### **5.3. Mögliche Zusammenhänge zwischen Arbeitsgedächtnisleistung und den demographischen und klinischen Variablen**

Im Zusammenhang mit der verbalen Arbeitsgedächtnisleistung und dem Bildungsstand sowie dem Erkrankungszustand (CGI, BDI, Y-BOCS, Madras) zeigten sich mit Ausnahme zweier Werte, dem CGI-Wert bei der low-load-Aufgabe und bei dem Madras-Wert bei der high-load-Aufgabe, keine Signifikanzen bei den Zwangspatienten im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe.

D.h. je höher der CGI-Wert lag, desto schlechter schlossen die Patienten die low-load-Aufgabe ab, ebenso trat ein schlechteres Abschneiden bei der high-load-Aufgabe auf, je höher der Madras-Wert war.

Die BDI-Resultate bestätigen frühere Studien, die ebenfalls keine Korrelation zwischen der Schwere depressiver Symptome und neuropsychologischen Dysfunktionen bei OCD-Patienten fanden (Schmidtke et al., 1998, Purcell et al., 1998 b, Deckersbach et al., 2000).

Weiterhin wurde kein Zusammenhang zwischen der Schwere der Zwangssymptomatik (Y-BOCS) und der kognitiven Funktion in dieser Arbeit gefunden, dies wurde von früheren Studien (Schmidtke et al., 1998, Deckersbach et al., 2000) unterstützt.

In neueren Studien, wie in der Studie von Gruber O. et al. 2008 (Compensatory hyperactivations as markers of latent working memory dysfunctions in patients with obsessive-compulsive disorder: an fMRI study), zeigte sich eine Korrelation zwischen der Schwere der Zwangssymptomatik und der Aktivität in mehreren frontalen und parietalen Hirnregionen während der Arbeitsgedächtnisaufgabe.

Weiterhin wurde in dieser Studie veranschaulicht, dass nach Symptomprovokation die subcorticalen, frontalen und parietalen Regionen, die während der Arbeitsgedächtnis-Aufgabe Aktivität zeigten, gestört waren.

Hyperaktivitäten kamen im IFJ, im mittleren Teil des linken inferior frontalen Sulcus, im linken inferiore frontalen Cortex und im intraparietalen Kortex vor.

Ein Bezug zwischen den Bildungsjahren und neurologischen Beeinträchtigungen konnte nicht gefunden werden, dies belegte auch die Studie von Kuelz et al., 2004.

Purcell et al., 1998 a, b fanden dagegen eine positive Korrelation zwischen den neuropsychologischen Funktionen und der Symptomstärke.

Keine signifikanten Korrelationen fanden sich zwischen Erkrankungsdauer und Arbeitsgedächtnisleistung (in Einklang mit Purcell et al., 1998), allerdings zeigte sich, dass das Alter bei Ersterkrankung positiv mit der Arbeitsgedächtnisleistung korreliert war.

D.h. je höher das Alter bei der Ersterkrankung war, desto höher war der Prozentsatz richtiger Antworten.

Der mittlere Altersdurchschnitt lag bei den gesunden Kontrollen bei 37,5 Jahren, 36,95 Jahre betrug er bei den Zwangspatienten.

In dieser Arbeit nahmen sieben Patienten mit einem late-onset (ab 25 Jahre) teil, bei denen das kognitive Profil noch nicht klar war.

Ein Teil der Patienten war medikamentös behandelt, die restlichen Probanden benötigten keine Medikation. Dies konnte einen möglichen Einfluss auf die Ergebnisse genommen haben, wie in der Studie von Kuelz et al. (2003) ebenfalls belegt, die eine Beeinflussung in der Geschwindigkeit und in der Informationsverarbeitung bei Einnahme von Serotonin-Reuptake-Inhibitoren fand. In der Studie von O. Gruber et al. 2008 (Compensatory hyperactivations as markers of latent working memory dysfunctions in patients with obsessive-compulsive disorder: an fMRI study) wurde auf den negativen Zusammenhang zwischen der Schwere der Zwangssymptomatik und der Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses bei den verbalen Suppressionsaufgaben hingewiesen, Bezug nehmend auch auf die fMRT-Studie von Nakao u.a. 2005.

Im Gegensatz dazu gab es einige andere Studien, wie z.B. Millierey et al. (2000) Maitaix-Cols et al. (2002), die keine Leistungsbeeinträchtigung unter Medikation zwingend beobachten konnten.

Eine Komorbidität kann mit anderen psychiatrischen Erkrankungen bei OCD-Patienten bestehen. Häufig ist sie mit anderen Angststörungen, wie z.B. Essstörungen oder Major Depression, verbunden (Tukel et al. 2002, Overbeek et al., 2002). Auch neurologische Störungen wie das Tourett-Syndrom, Chorea und andere Störungen mit Basalganglien-Dysfunktion korrelieren häufig mit der Zwangssymptomatik.

Zukünftige Studien sollten zusätzlich untersuchen, inwieweit spezifischere Arbeitsgedächtnisdefizite, die Zwangspatienten bei komplexeren Aufgaben zeigten, als diagnosespezifisch zu erachten sind.

Eine Studie von Deckersbach et al. (2005) zeigte Schwierigkeiten im episodischen Gedächtnis bei OCD-Patienten, assoziiert mit Schwierigkeiten in der spontanen Durchführung von verbaler organisatorischer Strategie während der Encoding-Phase. Die Problematik der spontanen Durchführung von verbaler organisatorischer Strategie wiesen auch Patienten mit bipolarer Störung (euthym) auf, auch wenn sie genaue Instruktionen bekamen (Deckersbach et al., 2005).

Vergleiche zwischen länger abstinenten Heroinabhängigen und Zwangspatienten zeigten ähnliche Beeinträchtigungen im Arbeitsgedächtnis (Papageorgiou et al. 2003).

In der Studie von Purcell R. und Kollegen (1998) wurden neuropsychologische Defizite bei Zwangspatienten, unipolaren Depressiven, bei Patienten mit Panikstörungen und gesunden Kontrollen verglichen. Sie fanden heraus, dass Zwangspatienten im räumlichen Arbeitsgedächtnis, im räumlichen Wiedererkennen sowie in der motorischen Aufnahme und Durchführung Defizite zeigten.

Depressive Menschen und Patienten, die unter Panikstörungen litten, unterschieden sich in ihren Leistungen nicht von den gesunden Kontrollen.

Selektive Defizite wurden sowohl in der exekutiven Funktion als auch im visuellen Arbeitsgedächtnis gefunden im Vergleich mit Patienten, die unipolare Depressionen und/oder Panikstörungen aufwiesen.

Die Studie von Gruber O. et al. 2008 (Compensatory hyperactivations as markers of latent working memory dysfunctions in patients with obsessive-compulsive disorder: an fMRI study) wies auf die Möglichkeit hin, dass das Ausmaß der neuroanatomischen Störung bei Zwangspatienten vom Ausmaß der Pathologie abhängig sein könnte.

Bei einigen dieser Studien ist unter Umständen zu kritisieren, dass die Aussagen zu einer möglichen Diagnosespezifität ohne direkten statistischen Vergleich zwischen den Patientengruppen getroffen wurden.

#### **5.4. Konklusion**

Die vorliegenden Ergebnisse dieser Arbeit wiesen darauf hin, dass Beeinträchtigungen im Rahmen einer komplexen Arbeitsgedächtnisaufgabe im verbalen Arbeitsgedächtnis bei Patienten mit Zwangsstörungen vorliegen könnten. Die aus der Literatur abgeleiteten Arbeitshypothesen konnten in dieser Arbeit partiell bestätigt werden.

Erklärt wurde dieses Problem mit einer Dysfunktion im neuronalen System, d.h. es bestanden Hinweise auf ein Defizit im nicht-artikulatorischen phonologischen Speichermechanismus.

Für die nachfolgenden Studien wäre es wünschenswert, eine größere Fallzahl an Patienten zu rekrutieren, um den genauen Einfluss der Heterogenität der Erkrankung auf das verbale Arbeitsgedächtnis herauszufinden.

Es könnte weiterhin der Medikamenteneffekt hinsichtlich der Klinik der Patienten sowie seine Auswirkung auf die Arbeitsgedächtnisfunktion überprüft werden.

Wie in 5.3. schon erwähnt, sollten zukünftige Studien zusätzlich untersuchen, inwieweit spezifischere Arbeitsgedächtnisdefizite, die Zwangspatienten bei komplexeren Aufgaben aufweisen, als diagnosespezifisch zu erachten sind.

Dies würde zu einer exakteren Identifikation gestörter neurologischer Systeme bei kognitiven Prozessen im Arbeitsgedächtnis führen.

Durch eine präzisere Differenzierung der Einflussnahme von anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen auf das Arbeitsgedächtnis wäre es möglich, eine verbesserte Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Studien, die bis heute sehr inhomogen sind, zu erreichen.

Zusammenfassend war es partiell in dieser Arbeit gelungen, eine Beeinträchtigung im verbalen Arbeitsgedächtnis im Rahmen komplexer Arbeitsgedächtnisaufgaben bei Patienten mit Zwangsstörungen zu zeigen.

Es besteht die Notwendigkeit, Zwangsstörungen, die eine heterogene Erkrankung darstellen, in mehrere unterschiedliche Subgruppen aufzuteilen und sie danach zu untersuchen.

Mögliche Einflussfaktoren, wie der Beginn der Erkrankung, die Schwere der Symptomatik etc., müssen stärker beachtet werden.

## **6. Literaturverzeichnis**

1. Anderson, J. R. (1983) *The Architecture of Cognition* Cambridge: Harvard University Press.
2. Awh, E. & Jonides, J. (2001): Overlapping mechanism of attention and spatial working memory. *Trends Cogn Sci.* 5: 119-126
3. Baddeley, A. D. & Hitch, (G. J. 1974) Working memory. In G. H. Bower (Ed.) *Recent advances in learning and motivation* (Vol. VIII, pp. 47-90) New York: Academic Press.
4. Baddeley, A. D. *Working Memory*. Oxford: Oxford University Press, 1986
5. Baddeley A. (2000) The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences* 4 (11): 418–423 (November 2000)
6. Baddeley A (2003) Working memory: Looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience* 4: 829-839
7. Barnett R., Maruff P., Purcell R. Wainwright K., Kyrios M., Brewer W., Pantelis C. 1999 Impairment of olfactory identification in obsessive-compulsive disorder. *Psychological Medicine* 29 (5) 1227-1233
8. Breiter H. C. et al 1996, Functional MRI and the study of OCD: from symptom provocation to cognitive-behavioral probes of cortico-striatal systems and the amygdala. *Neuroimage* 4 (3 Pt 3), S. 127-138.
9. Brunnhuber S., Frauenknecht S., K. Lieb (5te Auflage 2005) *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie* 251-255, S. 304 Urban und Fischer Verlag
10. Ciesielski K. T., Hamalainen M.S., Lesnik P.G., Geller D.A., Ahlfors S.P. 2005. Increased MEG activation in OCD reflects a compensatory mechanism specific to the phase of a visual working memory task. *Neuroimage* 24 (4): 1180-1191
11. Deckersbach T. C. R. Savage, D.D. Dougherty, A. Bohné, R. Loh, A. Nierenberg, G. Sachs and S.L. Rauch: Spontaneous and directed application of verbal learning strategies in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder, *Bipolar Disorders* 2005: 7: 166-175
12. D'Esposito et al, 1999; Bradley R. Postle et al, 1999, Berg 1999, Functional neuroanatomical double dissociation of mnemonic and executive control processes contributing to working memory performance, Vol. 96 no. 22, 12959-12964
13. D'Esposito M., Postle BR, Rypma B. Prefrontal cortical contributions to working memory; evidence from event-related fMRI studies *Exp Brain Res* 2001, 133:3-11

14. Ecker W. & Kraft S. (2005). Psychoeduktion in der Verhaltenstherapie der Zwangsstörung. In: Behrendt, B.& Schaub, A.(Hrsg.), Psychoedukation und Selbstmanagement. Verhaltenstherapeutische Ansätze zur Krankheitsbewältigung für die klinische Praxis. S. 273-321. Tübingen: DGVT-Verlag.
15. Ecker W., Die Behandlung von Zwängen, 2002, S. 9, S. Frauenknecht, S. Brunnhuber, K. Lieb, Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie S. 304/305
16. Evans D. W. Lewis, M. D., Whiteside E. (2004). The role of the orbitofrontal cortex in normally developing compulsive-like behaviours and obsessive-compulsive disorder. *Brain and White side*, S. P. & Abramowitz, J. S. (2004) *Obsessive-Compulsive Symptoms and the Expression of Anger. Cognitive Therapy and Research*, 28, 259-268
17. Fiez J.A., Raife EA, Balota DA, Schwarz JP, Raichle and Petersen (1996). A positron emission tomography study of the short-term maintenance of verbal information. *Journal of Neuroscience*, Vol. 16, 808-822
18. Glahn D.C., J. Kim, M. S. Cohen, V.P. Pontanen, S. Therman, S. Bava, T. G. M. Van Erp, M. Manninen, M. Huttunen, J. Lönnqvist, C. G. Stordertskjöld-Nordenstam, and T. D. Cannon  
Maintenance and Manipulation in spatial working memory; *NeuroImage* 17, 201-213 (2002)
19. Greisberg, S., Mc Kay, D., 2003. Neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: a review and treatment implications. *Clinical Psychology Review* 23,95-117
20. Gruber O., von Cramon DY (2001) Domain-specific distribution of working memory processes along human prefrontal and parietal cortices: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters*, 297, 29-32.
21. Gruber O., Kittel S., D.Y. von Cramon, The role of the anterior prefrontal cortex in verbal working memory: an fMRI study on its sensitivity to interferences and load variations. *Cognitive Neuroscience Society Annual Meeting Programm: a supplement of Journal of Cognitive Neuroscience*, 85, 2001.
22. Gruber O., Effects of Domain-specific Interference on Brain Activation Associated with Verbal Working Memory Task Performance. Max Planck Institute of Cognitive Neuroscience, Leipzig, Germany, *Cerebral Cortex* Nov 2001; 11: 1047-1055
23. Gruber O., S. Kittel, D.Y. von Cramon; The role of the anterior prefrontal cortex in verbal working memory: an fMRI study on its sensitivity to interference and load variations; Max Planck Institute of Cognitive Neuroscience, Leipzig, Germany, *Journal of Cognitive Neuroscience* 2001
24. Gruber O. (2002) The co-evolution of language and working memory capacity in the human brain. In: M. Stamenov and V. Gallese (Eds.) *Mirror Neurons and the*

- Evolution of Brain and Language. *Advances in Consciousness Research*, 42 (Series B). Amsterdam & Philadelphia: John Benjamins, pp. 77-86.
25. Gruber O., S. Kittel & D. Yves von Camon; Manipulation of sequential verbal information in working memory causes neuronal interference effects similar to the effects of articulatory suppression. 8<sup>th</sup> International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Sendai, Japan. Meeting Programm: a supplement of NeuroImage. Available on CD-Rom in NeuroImage, Vol. 16, No.2, 2002.
  26. Gruber O., von Cramon DY (2003) The functional neuroanatomy of human working memory revisited. Evidence from 3-T fMRI studies using classical domain-specific interference tasks. *Neuroimage* 19: 797-809
  27. Gruber O., E. Gruber, P. Falkai, Neuronale Korrelate gestörter Arbeitsgedächtnisfunktionen bei schizophrenen Patienten). *Radiologe* 2005, 45: 153-160
  28. Gruber O. et al 2006, Neural mechanisms of advance preparation in the task switching. *Neuroimage* 31, 887-895
  29. Gruber O. M.D.; Ilona Henseler, M.D.; Susane Kraft, Ph.D.; Christoph Krick, Ph. D.; Wolfgang Reith, M.D.; Peter Falkai, M. D., Compensatory hyperactivations as markers of latent working memory dysfunctions in patients with obsessive-compulsive disorder: an fMRI study. *J. Psychiatry Neurosci.* 2008; 33 (3): 209-15.
  30. Gruber O., *The Neural Implementation of Working Memory*, Department of Psychiatry, University of Goettingen, Germany, Springer-Verlag, 2008
  31. Hegerl U., V. Henkel, O. Pogarell; Neurobiologische Erklärungsansätze bei Zwangsstörungen, S. 228-233
  32. Henson R. N. A, Burgess N., Frith C. D.; Recoding, Storage, rehearsal and grouping in verbal short- term memory: an fMRI study; *Neuropsychologia* 38 (2000), 426-440
  33. Hohagen F./ Kordan A., Neurobiologische Aspekte zur Ätiologie und Pathophysiologie der Zwangsstörungen PpM P Psychother. Psychosom. med. Psychol. 2000; 50: 428-434
  34. Jonides J., Schumacher EH, Smith EE, Koepe RA, Awh E., Reuter-Lorenz, Marshuetz C., and Willis CR., 1998. The role of parietal cortex in verbal working memory. *The Journal of Neuroscience* 18 (13): 5026-5034
  35. Kim J.J., Lee M.C., Kim J, Kim I.Y., Kim S.I., Han M.H., Chang K.H., Kwon J.S.: Grey matter abnormalities in obsessive- compulsive disorder. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2001; 179: 330-4
  36. Kuelz A. K., Hohagen F. & Voderholzer, U. (2004) Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review. *Biological Psychiatry*, 65, 185-236

37. Lepow B., Neuropsychologie der Zwangsstörung. In: Lautenbacher, S. & Gauggel, S. (Hrsg.), Neuropsychologie psychischer Störungen: Springer, 2004
38. Mataix-Cols D., Alonso P., Pifarré J. M., Vallcjo J., 2002. Neuropsychological performance in medicated vs unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research* 109, 255-264.
39. Markowitsch, H. J. (1999) Gedächtnisstörungen. Stuttgart: Kohlhammer
40. Millierey M., Bouvard M., Aupetit J., Cottraux J., 2000. Sustained attention in patients with obsessive-compulsive disorder: a controlled study. *Psychiatry Research* 96 (3) 199-209
41. Nakao T. et al., Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom improvement: A functional magnetic resonance imaging study, *Biological Psychiatry*, Vol. 57, Issue 8, 2005, pp. 901-919
42. Nystrom L. E., Braver S. B., Sabb F. W., Delgado M. R., Noll D. C., and Cohen J. D. (2000). Working memory for letters, shapes, and locations: fMRI evidence against Stimulus-based regional organization in human prefrontal cortex. *Neuroimage* 11, 424-446
43. Overbeek T., Schruers K., Vermetten E., Griez E., 2002. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder and depression: prevalence, symptom severity, and treatment effect. *Journal of Clinical Psychiatry* 63, 1106-1112
44. Petrides M., Frontal lobes and working memory: evidence from investigations of the effects of cortical excisions in nonhuman primates. In: Boller F, Grafman J. (eds). *Handbook of Neuropsychology*. Amsterdam: Elsevier 1994; 59-82
45. Petrides M., The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. *Exp. Brain Res.* 2000; 133 44-54
46. Purcell R., Maruff P., Kyrios M., Pantelis C.; Cognitive deficits in Obsessive-Compulsive Disorder on Test of Frontal-Striatal Function, *Biological Psychiatry*, 43, 5, 1998, 348-357 (a)
47. Purcell R., Maruff Paul., Kyrios M., Pantelis C.; Neuropsychological Deficits in Obsessive-compulsive Disorder-a comparison with unipolar depression, panic disorder, and normal controls, *Arch. Gen. Psychiatry.* 1998; 55: 415-423 (b)
48. Rauch S.L. et al.: probing striatal function in obsessive-compulsive disorder. A PET study of implicit sequence learning. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1997b; 9: 568-573
49. Rauch S.L. et al.: Probing striato-thalamic function in obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome using neuroimaging methods. *Adv. Neurol.* 2001; 85: 207-224

50. Reuter-Lorenz P.A., Jonides J., Smith EE, Hartiey A., Miller A., Marshuetz C., Koeppel R.A., 2000. Age Differences in the frontal Lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET, *Journal of Cognitive Neuroscience*; Vol. 12, No.1, Pages 174-187
51. Röper, G. (1998) Auf der Suche nach Sicherheit. *Psychotherapie*, 3, S. 263-S. 280
52. Roth R. M.; Baribeau J., Milovan D., O'Connor K., Todorov C. Procedural and declarative memory in obsessive compulsive disorder. *Int. Neuropsychol soc.* 2004 Sep; 10 (5): 647-654
53. Roth R.M., Milovan D.L, Baribeau J., O'Connor K., Todorov C. Organizational strategy use in obsessive- compulsive disorder: *Psychiatry research* 128 (3) 267-272, 2004
54. Ruppert S., M. Zaudig, W. Hauke, C. Thora, H. S. Reinecker, Komorbidität und Zwangsstörung. Teil I: Achse-I-Komorbidität, *Verhaltenstherapie* 2001; 11: 104-111
55. Salmon, E., Van der Linden, M., Collette, F., Delfiore, G., Maquet, P., Degueldre, C., Luxen, A.& Franck, G. (1996). Regional brain activity during working memory tasks. *Brain*, 119, 1617-1625
56. Savage C. R., Deckersbach T., Wilhelm S., Rauch S. L., Baer L., Reid T. & Jenike, M. A. (2000) Strategic processing and episodic memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychology*, 14, 141-151
57. Sawamura K. Yoshitumi Nakashima, Masayuki Inone and Hiroshi Kurita; Short-term verbal Memory deficits in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry and clinical Neurosciences*, Volume 59, 5, 2005, 527- 532 (6)
58. Schellig D., R. Drechsler, D. Heinemann, W. Sturm; *Handbuch neuropsychologischer Testverfahren* (S. 333-342) 2009 Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG
59. Schmidtke K., Schorb A., Winkelmann G., Hohagen F., 1998. Cognitive frontal dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry* 43, 666-673
60. Smith E.E., Jonides J., (1998) Neuroimaging analyses of human working memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 12061-12068
61. Squire L. R. 1981/82 *The Neuropsychology of Human Memory*, *Annual Review of Neuroscience*, Vol. 5: 241-273
62. Squire L. R., *Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys and humans*, *Psychological Review*, Vol. 99 (2) 1992, 195-231

63. Squire L. R. & Knowlton 2000, The medial temporal lobe, the hippocampus, and the memory systems of the brain. In *The New Cognitive Neurosciences*, 2<sup>nd</sup> Edition. Cambridge MA, MIT Press pp 765-779
64. Tsukiura T., Fujii T., Takahashi T., Xiao R., Inase M., Iijima T., Yamadori A., Okuda J., (2001). Neuroanatomical discrimination between manipulating and maintaining processes involved in verbal working memory; a functional MRI study. *Brain Res. Cogn. Brain Res.*, 11 (1): 13-21
65. Tükel R., Polat A., Özdemir Ö., Aksüt D., Türksoy N., 2002. Comorbid conditions in obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive Psychiatry* 43, 204-209.
66. van der Wee N. J. A., Ramsey N. F., Jansma J. M., Denys D. A., van Meegen H. J., Westenberg H. M. & Kahn R. S. (2003) Spatial working memory deficits in obsessive-compulsive disorder are associated with excessive engagement of the medial frontal cortex. *NeuroImage*, 20 , 2271-2280
67. Wagner A.D., Anat Maril, Robert A. Bjork and D. L. Schacter, Prefrontal Contributions to Executive Control: fMRI Evidence for Functional Distinctions within Lateral Prefrontal Cortex, *NeuroImage* 14, 1337-1347 (2001)
68. Woods C. M., J. L. Vevea, D. L. Chambless, and U. J. Bayen: University of North Carolina at Chapel Hill; Are Compulsive Checkers Impaired in Memory? *Clinical Psychology-science and practice*, 2002 9, (4): 353-366
69. Zurowski B., Gostomzyk J., Gron G., Weller R., Schirrmeyer H., Neumeier B., Spitzer M., Reske S. N., Walter H. (2002) Dissociating a common working memory network from different neural substrates of phonological and spatial stimulus processing. *Neuroimage* 15: 45-57

### **Tabellen:**

- (1) Pathophysiologie der Zwangsstörung (Abb. A. Kordon, F.Hohagen, Neurobiologische Aspekte zur Ätiologie und Pathophysiologie der Zwangsstörung 2000; 50; 428-434)
- (2) Grundlegende Differenzierung des Gedächtnisses (D. Schellig, R. Drechsler, D. Heinemann, W. Sturm; Handbuch neuropsychologischer Testverfahren S.333)
- (3) Phasen von Gedächtnisprozessen und diagnostisch relevanter Aspekte

- (D. Schellig, R. Drechsler, D. Heinemann, W. Sturm; Handbuch neuropsychologischer Testverfahren, S.334)
- (4) Gedächtnisrelevante funktionale Netzwerke des Langzeitgedächtnisses (D. Schellig, R. Drechsler, D. Heinemann, W. Sturm; Handbuch neuropsychologischer Testverfahren S.341)
- (5) Das Arbeitsgedächtnis von Baddeley und Hitch 1974
- (6) Arbeitsgedächtnismodell nach BADDELEY (2003)
- (7) Hirnaktivierungen während der Durchführung der verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe mit aktivem Rehearsal-Mechanismus (a) sowie phonologisches AG unter artikulatorischer Suppression (b) nach GRUBER, 2003.
- (8) Hirnaktivierungen während der Durchführung der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe mit aktivem Rehearsal-Mechanismus (a) sowie unter visuell-räumlicher Suppression (b) nach GRUBER, 2003.
- (9) Charakterisierung der Probanden
- (10) Systematische Aufgabendarstellung
- (11) Testleistungen im verbalen Arbeitsgedächtnis im Gesamtgruppenvergleich
- (12) Arbeitsgedächtnisleistung von Patienten mit Zwangsstörungen
- (13) Abhängigkeit von der Informationsmenge und spezifischer Verarbeitungsanforderungen bzw. Manipulationsanforderung für den Leistungsindex
- (14) Arbeitsgedächtnisleistung unter Betrachtung der Leistungsdifferenz

- (15) Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer, dem Alter bei Erkrankungsbeginn und der Arbeitsgedächtnisleistung (bei richtigen Antworten)
- (16) Zusammenhang mit dem Bildungsstand, dem CGI, dem MADRAS, dem BDI, der Y-BOCS und dem Arbeitsgedächtnis

## **7. Danksagung**

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Oliver Gruber für die Ermöglichung der praktischen Durchführung dieser Doktorarbeit, für die gute Betreuung und die Unterstützung während der wissenschaftlichen Arbeit.

Ebenso möchte ich der Psychologin Frau Susanne Kraft danken, die mir geholfen hat, die Patienten zu rekrutieren und bei Fragen immer zur Verfügung stand.

Weiter möchte ich dem Forschungsteam des Neuroimaging-Labors der Psychiatrie sowie den Doktoranten Christine Martin und Eva Becker danken, die mich unterstützten.

Den Patienten und den Kontrollprobanden gilt ebenfalls mein Dank, ohne deren Mithilfe die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

In jeglicher Hinsicht bekam ich Hilfe von meinen Eltern, Stefanie und Wolfram Bochem, sowie von meinen Schwestern Laura und Nora, bei denen ich mich besonders bedanken möchte, sowie bei meinen Freunden Stephanie Kees, Katrin Ettmüller, Esther Huhnd, Miriam Moreth, Simone Lenz, Pia Engel, Christoph Heible, Marian Wehlus und Rudolf Schörghummer-Bochem, die mich in vielfältiger Weise unterstützten.

## ***8. Lebenslauf***

Geboren am 30.01.1981 in Saarburg

Von 1987 bis 1991: Besuch der städtische Grundschule St. Laurentius

1991-2001: Besuch des Gymnasiums Saarburg, Abitur

Zum Wintersemester 2001/2002: Studium der Humanmedizin an der Universitätsklinik Homburg.

2003: Ärztliche Vorprüfung

In der Forschungsabteilung für kognitive Neurowissenschaften in der Psychiatrie des Universitätsklinikums des Saarlandes begann ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Oliver Gruber im Dezember 2005 meine praktische Durchführung für die vorliegende Arbeit.

Februar 2007 : Praktisches Jahr an der Universitätsklinik Homburg

Juli 2008: ärztliches Examen

Seit Oktober 2008: Weiterbildungsassistentärztin der Inneren Medizin im Brüderkrankenhaus Trier