

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller

**Untersuchung der hirnelektrischen Aktivität bei
Patienten mit Zwangsstörung und gesunden
Kontrollpersonen mittels EEG und Low Resolution
Electromagnetic Tomography (LORETA)**

**DISSERTATION
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

Vorgelegt von Malte Folkerts

aus München

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Oliver Pogarell

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Axel Steiger
Prof. Dr. med. Gerd Laux

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Gregor Leicht

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reiser FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 04. 03. 2010

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
1. Einleitung	4
1.1 Die Zwangsstörung	4
1.1.1 Historische Entwicklung des Konzepts der Zwangsstörung	4
1.1.2 Epidemiologie, Verlauf und Komorbidität	5
1.1.3 Symptomatik und Phänomenologie der Zwangsstörung	6
1.1.4 Diagnostik der Zwangsstörung	7
1.1.4.1 Diagnostische Kriterien der Zwangsstörung nach DSM-IV (300.3)	7
1.1.4.2 Diagnostische Kriterien der Zwangsstörung nach ICD-10 (F42)	8
1.1.5 Pathogenese der Zwangsstörung	9
1.1.5.1 Psychologische Erklärungsmodelle	9
1.1.5.2 Neurobiologische Grundlagen	11
1.1.6 Therapie der Zwangsstörung	20
1.1.6.1 Psychopharmakotherapie	20
1.1.6.2 Psychotherapie	21
1.1.6.3 Neurochirurgie	22
1.1.7 Therapieeinflüsse und Prädiktion des Therapieerfolgs bei Patienten mit Zwangsstörung	23
1.1.7.1 Therapieeinflüsse	23
1.1.7.2 Prädiktion der Therapieresponse	24
1.2 LORETA-Analyse	26
1.2.1 Das inverse Problem der EEG-Quellenanalyse	26
1.2.2 Die LORETA als Lösungsansatz für das inverse Problem	26
1.2.3 Lokalisationsgenauigkeit der LORETA	27
2. Fragestellung	29
3. Methoden	31
3.1 Studienkollektiv	31
3.1.1 Patienten mit Zwangsstörung	31
3.1.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	32
3.1.1.2 Screeninguntersuchung	33

3.1.2 Gesunde Probanden	36
3.1.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	36
3.2 Studiendesign	36
3.2.1 Therapie	36
3.2.2 Kriterien für Therapieresponse	37
3.3 EEG-Aufzeichnung und –Bearbeitung.....	37
3.3.1 EEG-Aufzeichnung.....	37
3.3.2 Bearbeitung der EEG-Rohdaten	38
3.4 LORETA-Analyse.....	39
3.4.1 Vorgehensweise bei der LORETA-Analyse	39
3.4.2 LORETA-ROI-Analyse.....	39
3.5 Biometrie und Statistik	41
3.5.1 LORETA-Statistik	41
3.5.2 Weitere statistische Methodik (SPSS)	42
4. Ergebnisse	43
4.1 Alter	43
4.2 Anzahl der EEG-Segmente.....	43
4.3 Untersuchung von Aktivierungsunterschieden	43
4.3.1 Vergleich von Patienten und gesunden Probanden	43
4.3.2 Untersuchung von Therapieeffekten.....	45
4.3.2.1 Vergleich der Gesamtgruppe der Patienten zum Zeitpunkt vor und nach Therapie	45
4.3.2.2 Vergleich der Responder zum Zeitpunkt vor und nach Therapie	45
4.3.2.3 Vergleich der Nonresponder zum Zeitpunkt vor und nach Therapie.....	47
4.3.3 Untersuchung der Therapieresponseprädiktion	48
4.3.3.1 Vergleich der Responder und Nonresponder vor Therapie	51
4.3.3.2 Vergleich der Responder und Nonresponder nach Therapie.....	56
4.4 Zusammenhang zwischen hirnelektrischer Aktivität und Psychopathologie.....	57
5. Diskussion.....	60
5.1 Vergleich von Patienten mit Zwangsstörung und gesunden Probanden.....	60
5.2 Untersuchung von Therapieeinflüssen.....	63
5.3 Untersuchung der Therapieprädiktion	64
5.4 Zusammenhang zwischen hirnelektrischer Aktivität und Psychopathologie.....	66

6. Zusammenfassung	68
7. Literaturverzeichnis	71
8. Danksagung	84

1. Einleitung

1.1 Die Zwangsstörung

1.1.1 Historische Entwicklung des Konzepts der Zwangsstörung

Die Zwangsstörung wurde erstmals 1838 durch den französischen Psychiater Jean Esquirol als eigenständige Krankheit beschrieben (Esquirol 1838). Grundlegend für die weitere Entwicklung des Konzepts der Zwangsstörung war eine noch heute gültige „Definition der Zwangsvorstellungen“, die der Berliner Neurologe und Psychiater Carl Westphal 1877 veröffentlichte. Nach dieser Definition sind Zwangsvorstellungen dadurch gekennzeichnet, dass sie „bei übrigens intakter Intelligenz und, ohne durch einen gefühls- oder affektartigen Zustand bedingt zu sein, gegen den Willen des betreffenden Menschen in den Vordergrund des Bewusstseins treten, sich nicht verscheuchen lassen, den normalen Ablauf der Vorstellungen hindern und durchkreuzen“. Es sind Vorstellungen, „welche der Befallene stets als abnorme, ihm fremdartige anerkennt, und denen er mit seinem gesunden Bewusstsein gegenübersteht“ (Westphal 1877).

In den folgenden Jahren wurden Zwangssymptome als Ausdruck depressiver Störungen angesehen. 1894 führte Sigmund Freud in einem analytischen Modell zur Entstehung von Zwangssymptomen den Begriff der Zwangsneurose ein und beschrieb diese als eigenständige Erkrankung mit spezifischer Ätiologie (Freud 1894). Tuke sah im selben Jahr die Ursache der Zwangsstörungen in einer kortikalen Dysfunktion (Tuke 1894).

Bereits 1912 veröffentlichte Karl Jaspers ausführliche und bis heute weitgehend gültige Beschreibungen der Psychopathologie bei Zwangsstörungen: „Der Zwangskranke wird verfolgt von Vorstellungen, die ihm nicht nur fremd, sondern unsinnig erscheinen und denen er doch folgen muss, als ob sie wahr seien. Tut er es nicht, so befällt ihn grenzenlose Angst. Der Kranke z.B. muss etwas tun, sonst stirbt eine Person oder es geschieht ein Unheil. Es ist als ob sein Tun und Denken magisch das Geschehen verhindere oder bewirke. Er baut seine Gedanken zu einem System von Bedeutungen, seine Handlungen zu einem System von Zeremonien und Riten aus. Aber jede Ausführung hinterlässt den Zweifel, ob er es auch richtig, auch vollständig macht. Der Zweifel zwingt ihn, von vorne anzufangen“ (Jaspers 1912).

1980 wurden im Rahmen der Entwicklung des DSM-III (Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, 3. Revision) (American-Psychiatric-Association 1980) operationale Kriterien für die Zwangsstörung erarbeitet und als Krankheitsbild der

„Obsessive-Compulsive-Disorder“ definiert. Überarbeitungen gingen in das DSM-III-R (American-Psychiatric-Association 1987) und in das DSM-IV bzw. DSM-IV-TR (American-Psychiatric-Association 2000) mit ein. Die Definition der Zwangsstörung nach ICD-10 und DSM-IV TR (siehe Kap. 1.1.4) wird aktuell als verbindlich angesehen.

1.1.2 Epidemiologie, Verlauf und Komorbidität

Die Prävalenz der Zwangsstörung wurde bis in die 80er Jahre unterschätzt und die Zwangsstörung als eine eher seltene und schwer zu therapierende Krankheit angesehen (Carey et al. 1980). Im Rahmen der „National Epidemiologic Catchment Area Study“ wurden die ersten epidemiologischen Daten zur Zwangsstörung erhoben, die eine 6-Monatsprävalenz von 1,6% und eine Lebenszeitprävalenz von 2,5% ergaben (Karno et al. 1988). Gegenwärtig zählt die Zwangsstörung zu den zehn häufigsten psychiatrischen Erkrankungen und nimmt in dieser Liste nach den Phobien, dem Substanzmissbrauch und der Major Depression den vierten Rang ein (Karno et al. 1988; Kapfhammer 1999).

Im Unterschied zu anderen Angststörungen und affektiven Erkrankungen sind bei der Zwangsstörung die Geschlechter annähernd gleich oft betroffen, wobei sich ein leichtes, jedoch nicht signifikantes Überwiegen von Frauen zeigt (Stein 2002).

Für das Erstmanifestationsalter der Zwangsstörung geht man von einer bimodalen Verteilung aus. In Studien zur Zwangsstörung bei Jugendlichen zeigte sich ein durchschnittliches Ersterkrankungsalter von etwa zehn Jahren und in Studien zur Zwangsstörung bei Erwachsenen ein durchschnittliches Ersterkrankungsalter von etwa 21 Jahren (Karno et al. 1988; Rasmussen und Eisen 1992; Geller et al. 1996; Geller et al. 1998). Die überwiegende Zahl der Fälle tritt vor dem 25. Lebensjahr auf (de Silva und Rachman 2004). Die Ergebnisse mehrerer Studien zeigten zudem, dass Männer im Mittel einige Jahre früher als Frauen erkranken (Karno et al. 1988; Bogetto et al. 1999; Zohar 1999). Die Entwicklung von Zwangsstörungen jenseits des 50. Lebensjahres ist äußerst selten.

Erste Kontakte zu therapeutischen Einrichtungen oder ambulante Therapieversuche finden im Mittel sieben bis siebeneinhalb Jahre nach Beginn der Erkrankung statt (Rachman und Hodgson 1980). Als Gründe dafür gelten Scham oder Angst vor Stigmatisierung, deren real erfahrenes Ausmaß jedoch weit unter dem befürchteten Ausmaß der Stigmatisierung liegt (Stengler-Wenzke et al. 2004). Infolgedessen liegt das Alter der Patienten bei therapeutischem Erstkontakt meist bei etwa 30 Jahren (Marks 1987).

Die Zwangsstörung verläuft in der Regel chronisch (Pinto et al. 2006). Episodische oder phasische Verläufe mit symptomfreien Intervallen sind selten, eine nennenswerte Tendenz zur Spontanremission besteht nicht (Zaudig 2002). Es gibt kaum Berichte über

Komplettremissionen (Skoog und Skoog 1999), allerdings ist eine Besserung der Symptomatik im Verlauf der Krankheit nicht ungewöhnlich (Angst et al. 2004).

Die Zwangsstörung zeigt eine hohe Komorbidität zu einer Reihe von psychiatrischen Erkrankungen. Je nach Studie weisen die gefundenen Komorbiditätsraten jedoch Schwankungen auf. Zu den häufigsten komorbiden Erkrankungen zählen affektive Störungen und Angststörungen (Pigott et al. 1994; Hollander et al. 1996), aber auch vermeidendependente und histrionische Persönlichkeitsstörungen sowie Borderline-Erkrankungen (Rasche-Räuchle et al. 1995).

1.1.3 Symptomatik und Phänomenologie der Zwangsstörung

Charakteristisch für das klinische Bild der Zwangsstörung sind Zwangsgedanken und Zwangshandlungen, die in der angelsächsischen Literatur als „obsessions“ und „compulsions“ bezeichnet werden (Englische Bezeichnung der Zwangsstörung: obsessive-compulsive disorder, OCD).

Die Zwangsgedanken sind Ideen, bildhafte Vorstellungen und dringhafte Impulse, die von den Betroffenen als abstoßend, sinnlos und quälend empfunden werden und nicht oder nur sehr schwer zu verdrängen sind. Häufige Inhalte von Zwangsgedanken sind die Befürchtung einer Verschmutzung oder Infektion, Kontrollbedürfnisse oder aggressive Impulse. Zwangsgedanken werden von den Betroffenen im Unterschied zu Eingebungen bei psychotischen Störungen klar als eigene Gedanken und als nicht von außen kommend oder eingegeben identifiziert.

Die Zwangshandlungen haben stereotypen Charakter oder folgen bestimmten Regeln. Sie werden wie die Zwangsgedanken als unangenehm oder sinnlos empfunden, verschaffen den Patienten jedoch häufig vorübergehend Erleichterung. Sie werden ausgeführt, um die durch Zwangsgedanken erzeugte Angst oder Anspannung zu reduzieren oder um ein befürchtetes Ereignis abzuwenden (Details siehe: Niedermeier und Zaudig 2002).

Zwangsgedanken und Zwangshandlungen können bei den Betroffenen einen extremen Leidensdruck verursachen. Bei entsprechendem Schweregrad machen sie einen geregelten Tagesablauf unmöglich und beeinträchtigen berufliche Leistungen sowie soziale Beziehungen oder Aktivitäten (siehe Diagnosekriterien Kap. 1.1.4).

Nur selten treten Zwangshandlungen ohne Zwangsgedanken auf. Im Rahmen einer Studie mit 616 Patienten gaben nur 12% der Patienten das alleinige Auftreten von Zwangsgedanken (ohne Zwangshandlungen) an (Reinecker und Zaudig 1995). Für die Erscheinungsformen der Zwangsgedanken und Zwangshandlungen ergab die oben genannte

Studie folgende prozentuale Verteilung: 42% der Patienten gaben Kontrollzwänge, 21% Waschzwänge und 25% sowohl Kontroll- als auch Waschzwänge an.

Neben den im Vordergrund der klinischen Symptomatik stehenden Zwangshandlungen und Zwangsgedanken, können bei Patienten mit Zwangsstörung häufig weitere klinische Auffälligkeiten auftreten (Niedermeier und Zaudig 2002). Von Bedeutung sind hier vor allem die formalen Denkstörungen. Das Denken der Patienten ist hier z. B. durch Einengung auf zwangsspezifische Themen, Grübeln, Perseverationen oder Weitschweifigkeit gekennzeichnet, daneben können auch inhaltliche Denkstörungen auftreten. Mittelpunkt der kognitiven Störung ist bei der Zwangsstörung häufig ein alles dominierender Zweifel (Kapfhammer 1999). Daneben treten auch Anspannung, Angst, Verzweiflung und Unruhe auf.

1.1.4 Diagnostik der Zwangsstörung

Zur Diagnose der Zwangsstörung stehen Kataloge diagnostischer Kriterien zur Verfügung. Die aktuell verbindlichen Kriterien sind die des DSM-IV-TR (Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen in der vierten Auflage, Textrevision [American-Psychiatric-Association 2000; deutsche Version: Saß et al. 1996]) und der ICD-10 (Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in der 10. Auflage [siehe Dilling et al. 2004]).

Während die Zwangsstörung im DSM-IV in den Abschnitt „Angststörungen“ integriert ist, bildet sie in der ICD-10 einen Unterabschnitt im Kapitel „Neurotische, Belastungs- und Somatoforme Störungen.“

1.1.4.1 Diagnostische Kriterien der Zwangsstörung nach DSM-IV-TR (300.3)

Voraussetzung für die Diagnose einer Zwangsstörung nach DSM-IV-TR ist das Vorhandensein von Zwangsgedanken oder Zwangshandlungen (Kriterium A). Der Patient empfindet die Zwangsgedanken oder Zwangshandlungen als übertrieben oder unbegründet (Kriterium B). Die Zwangsgedanken oder Zwangshandlungen gehen mit einer psychosozialen Belastung und Zeitaufwand einher (Kriterium C). Weitere psychische Störungen, sowie Drogen- und Medikamenteneinflüsse müssen als Ursache der Zwangsstörung ausgeschlossen werden (Kriterien D und E). Die diagnostischen Kriterien der Zwangsstörung nach DSM-IV-TR sind in Tabelle 1.1 zusammengefasst.

Tabelle 1.1: Diagnostische Kriterien der Zwangsstörung nach DSM-IV-TR (300.3) (Zaudig und Niedermeier 2002)

<p>A. Es sind Zwangsgedanken oder Zwangshandlungen vorhanden</p> <p>Zwangsgedanken (Kriterien 1.-4. müssen vorliegen):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiederholte und anhaltende Gedanken, Impulse oder Vorstellungen, die als aufdringlich und unangemessen empfunden werden und ausgeprägte Angst und Unbehagen hervorrufen. 2. Die Gedankenimpulse oder Vorstellungen sind nicht nur übertriebene Sorgen über reale Lebensprobleme. 3. Die Person versucht diese Gedankenimpulse oder Vorstellungen zu ignorieren bzw. zu unterdrücken oder sie mit Hilfe anderer Gedanken oder mit Tätigkeit zu neutralisieren. 4. Die Person erkennt, dass die Zwangsgedanken, -impulse oder -vorstellungen eigene Gedanken darstellen und nicht von außen aufgezwungen werden. <p>Zwangshandlungen (Kriterien 1. und 2. müssen erfüllt sein):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiederholte und beabsichtigte Verhaltensweisen (waschen, ordnen, kontrollieren) oder gedankliche Handlungen (beten, zählen, Wörter wiederholen), zu denen sich die Person gezwungen fühlt. 2. Die Verhaltensweisen oder gedanklichen Handlungen dienen dazu, Unwohlsein oder Angst zu verhindern oder zu reduzieren oder gefürchteten Ereignissen und der Situation vorzubeugen.
<p>B. Die Zwangsgedanken oder Zwangshandlungen werden vom Betroffenen als übertrieben oder unbegründet angesehen</p>
<p>C. Die Zwangsgedanken oder Zwangshandlungen verursachen eine erhebliche psychosoziale Beeinträchtigung und sind zeitaufwendig (sie dauern mehr als 1 Stunde pro Tag)</p>
<p>D. Andere psychische Störungen müssen ausgeschlossen werden.</p>
<p>E. Medizinische Krankheitsfaktoren, Drogen und Medikamente müssen als Verursachung der Zwangsstörung ebenfalls ausgeschlossen werden.</p>

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

In der ICD-10 wird die Zwangsstörung in drei diagnostische Subtypen unterteilt:

- Zwangsstörung mit überwiegend Zwangsgedanken (F42.0)
- Zwangsstörung mit überwiegend Zwangshandlungen (F42.1)
- Mischtyp, in dem sowohl Zwangsgedanken als auch Zwangshandlungen auftreten (F42.2)

Nach ICD-10 erfordert die Diagnose einer Zwangsstörung das Bestehen von Zwangsgedanken oder Zwangshandlungen über mindestens zwei Wochen (Kriterium A). Die Patienten nehmen die Zwangsgedanken und -handlungen als ihre eigenen, jedoch gleichzeitig als übertrieben und unsinnig wahr. Sie versuchen sich der als unangenehm empfundenen Ausführung zu widersetzen (Kriterium B). Die Zwangsstörung geht mit einer starken psychosozialen Belastung einher (Kriterium C). Affektive Störungen und Schizophrenie gelten als häufigste Ausschlussdiagnosen, andere psychisch oder organisch bedingten Störungen müssen ebenfalls ausgeschlossen werden (Kriterium D). Die

diagnostischen Kriterien der Zwangsstörung nach ICD-10 sind in Tabelle 1.2 zusammengefasst.

Tabelle 1.2: Diagnostische Kriterien der Zwangsstörung nach ICD-10 (F42) (Zaudig und Niedermeier 2002)

A. Zwangsgedanken und/oder Zwangshandlungen bestehen mindestens 2 Wochen lang.
B. Zwangsgedanken bzw. -handlungen müssen alle folgenden Merkmale aufweisen: <ol style="list-style-type: none"> 1. Zwangsgedanken/-handlungen werden als eigene Gedanken/Handlungen angesehen und nicht als von anderen Personen oder Einflüssen eingegeben. 2. Sie wiederholen sich dauernd, werden als unangenehm empfunden und meist als übertrieben oder unsinnig anerkannt. 3. Die Betroffenen versuchen, Widerstand zu leisten. 4. Die Ausführung eines (einer) Zwangsgedankens/-handlung ist unangenehm.
C. Die Zwangsgedanken/-handlungen führen zu einer massiven psychosozialen Beeinträchtigung.
D. Häufigste Ausschlusskriterien stellen die Schizophrenie und die affektiven Störungen dar.

1.1.5 Pathogenese der Zwangsstörung

Während die Zwangsstörung früher als eine psychogen bedingte Erkrankung angesehen wurde, entwickelte sich in den letzten Jahren die Vorstellung von der Zwangsstörung als ein durch Störungen spezifischer neuronaler Schaltkreise hervorgerufener neuropsychiatrischer Zustand (Stein und Fineberg 2007).

1.1.5.1 Psychologische Erklärungsmodelle

Die wichtigsten psychologischen Erklärungsansätze zur Entstehung von Zwangsstörungen sind vor allem lerntheoretische Modelle, das kognitive Modell sowie das psychoanalytische Modell. Psychologische Theorien liefern keine ausreichenden Erklärungen zur Entstehung von Zwangsstörungen und besitzen aktuell eher eine historische Bedeutung. Sie stellen jedoch die Basis verhaltenstherapeutischer Ansätze dar, die bei der Therapie der Zwangsstörung eine hohe Effektivität aufweisen (siehe Kap. 1.1.6.2).

Lerntheoretische Erklärungsmodelle

Lerntheoretische Ansätze zur Entstehung der Zwangsstörung sehen die Störung und ihre Symptome als erworben bzw. erlernt an. Demzufolge lernt ein Individuum durch Assoziation mit einer unangenehmen oder beängstigenden Erfahrung, sich vor eigentlich harmlosen

Dingen zu fürchten. Es lernt ebenfalls, dass sich diese Furcht durch bestimmte Verhaltensweisen reduzieren lässt.

Das bekannteste lerntheoretische Modell, das Zwei-Faktoren-Modell nach Mowrer (Mowrer 1947), kombiniert die klassische und die operante Konditionierung. Im ersten Schritt, der klassischen Konditionierung, wird ein bislang neutraler Reiz, z. B. eine verschmutzte Klinke, durch wiederholte Assoziation mit einem aversiven Reiz, z. B. einer emotionalen Belastung, zu einem konditionierten Reiz, der eine konditionierte emotionale Reaktion (Angst oder Anspannung) hervorruft. In einem zweiten Schritt, der operanten Konditionierung, kommt es zur negativen Verstärkung und infolgedessen zur habituellen Ausführung von Verhaltensweisen, die der Patient als angst- oder spannungsreduzierend erfahren hat. Im klinischen Bild stellen diese Verhaltensweisen die Zwangshandlungen (z.B. Wasch- oder Kontrollzwänge) dar. Im Zuge einer sogenannten Reizgeneralisierung werden die Zwangshandlungen im weiteren Krankheitsverlauf zunehmend auch durch vom ursprünglichen Reiz abweichende Stimuli hervorgerufen.

Das Zwei-Faktoren-Modell nach Mowrer setzt die Existenz einer initialen traumatischen Erfahrung als Ausgangspunkt für die Entwicklung einer Zwangsstörung voraus. Der Mehrheit der Patienten mit Zwangsstörung ist jedoch keine derartige Erfahrung als Ausgangspunkt ihrer Erkrankung erinnerlich (de Silva und Rachman 2004).

Kognitive Erklärungsmodelle

Grundlage kognitiver Erklärungsmodelle ist die Annahme, dass unangenehme und unerwünschte Gedanken, Vorstellungen oder Impulse, die den Zwangsgedanken von Patienten mit Zwangsstörung ähneln, bei allen Menschen auftreten können (Rachman und de Silva 1978). Während gesunde Menschen in der Lage sind, diese Gedanken und Impulse nach Prüfung auf Handlungsrelevanz zu ignorieren, messen Patienten mit Zwangsstörung diesen Gedanken übermäßige Bedeutung bei. Die Ursache hierfür sehen kognitive Erklärungsmodelle in besonders strengen und rigiden Überzeugungen (sog. belief systems), die die Patienten z.B. im Rahmen der Erziehung von den Eltern übernommen haben. Charakteristische Inhalte der Belief-Systeme von Patienten mit Zwangsstörung sind Schuld, Verantwortlichkeit, Unsicherheit, Zweifel und Annahme eines negativen Ausgangs (Niedermeier und Bossert-Zaudig 2002). Die infolgedessen negative affektive Bewertung der Gedanken löst bei den Patienten auf physiologischer und emotionaler Ebene Anspannung und Angst aus, die sie durch Zwangsrituale oder Gegengedanken zu neutralisieren versuchen. Dies führt einerseits zu einer kurzzeitigen Spannungs- bzw. Angstreduktion, andererseits gewinnen die Zwangsgedanken auf diese Weise an Bedeutung, was zur Stabilisierung der Zwangshandlungen führt.

Psychoanalytische Modelle

Psychoanalytische Modelle sehen Zwangsgedanken und Zwangshandlungen als Symptome eines unbewussten inneren Konfliktes. Demnach werden Gedanken oder Impulse, die Angst verursachen, aus dem Bewusstsein verdrängt und können sich in der weiteren Entwicklung als neurotische Symptome manifestieren. Die Zwangsstörung wird mit der analen Phase in Verbindung gebracht. Die Frustrierung kindlicher Triebbedürfnisse in dieser Phase, z.B. durch rigide oder zu frühe Sauberkeitserziehung seitens der Eltern, führt zu einer erhöhten Anfälligkeit für die Zwangsstörung. Zwangshandlungen und Zwangsgedanken werden als Abwehrmechanismen gesehen, die der Unterdrückung der ursprünglichen Ängste dienen.

1.1.5.2 Neurobiologische Grundlagen

Hinweise für die Bedeutung neurobiologischer Faktoren in der Pathogenese der Zwangsstörung liefern sowohl die Ergebnisse von Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren, als auch die Befunde neuropsychiatrischer und neuropsychologischer Tests bei Patienten mit Zwangsstörung. Aber auch das Auftreten von Zwangssymptomen im Rahmen neurologischer Erkrankungen mit Basalganglienbeteiligung weist auf eine relevante pathogenetische Rolle dieser Hirnbereiche hin (Schiepek et al. 2007).

So scheint beim Krankheitsbild der Encephalitis lethargica ein Zusammenhang zwischen dem post-enzephalitischen Auftreten von Parkinsonismus und Zwangssymptomen und striatalen Laesionen zu bestehen (Cheyette und Cummings 1995). Auch bei neurologischen Erkrankungen wie dem Tourette-Syndrom, der Chorea Huntington oder dem idiopathischen Morbus Parkinson, die allesamt mit einer Beteiligung der Basalganglien einhergehen, treten häufig Zwangssymptome auf (Stein et al. 1994). Ausgehend vom Befund einer hohen Rate von Zwangssymptomen bei an Chorea minor Sydenham erkrankten Patienten (Swedo et al. 1989) werden auch autoimmunologische Prozesse als ätiologischer Faktor der Zwangsstörung diskutiert. So scheint eine Gruppe neuropsychiatrischer Erkrankungen bei Kindern, die auch die Zwangsstörung umfasst (PANDAS, engl.: pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections), durch eine Dysfunktion der Basalganglien, die anfällig für antineuronale Antikörper sind, verursacht zu werden (Swedo und Leonard 1994).

Umgekehrt zeigen Patienten mit Zwangsstörung in neuropsychiatrischen und neuropsychologischen Untersuchungen gehäuft Zeichen einer zerebralen Dysfunktion, z. B. sog. "neurologische soft signs" oder Defizite in Exekutivfunktionen oder in non-verbalen Gedächtnisfunktionen (Hollander et al. 1990; Purcell et al. 1998). Diese Befunde sind zwar nicht durchgehend konvergent, unterstützen jedoch neuroanatomische und neurochemische

Hypothesen, die von einer Dysfunktion des Frontallappens und der Basalganglien ausgehen (Kuelz et al. 2004).

Neuroanatomie

Das aktuell am weitesten verbreitete Modell zur Erklärung der Pathogenese der Zwangsstörung, das sogenannte orbitofronto-striatale Modell, basiert im Wesentlichen auf Befunden aus der funktionellen Bildgebung und konzentriert sich auf Störungen kortiko-striataler-thalamo-kortikaler Regelkreise (Saxena et al. 1998; Saxena und Rauch 2000). Es stellt – unter Einbeziehung neuer Daten – eine Weiterführung früherer pathophysiologischer Theorien dar (Insel 1988; Rapoport und Wise 1988; Modell et al. 1989; Baxter et al. 1990).

Grundlagen des orbitofronto-striatalen Modells

Die Ergebnisse von Studien, die mit funktionell-bildgebenden Verfahren wie funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT), Positronenemissionstomographie (PET) und Single-Photonenemissionscomputertomographie (SPECT) durchgeführt wurden, bilden die Grundlage, auf der das orbitofronto-striatale Modell entwickelt wurde. Diese Verfahren messen die regionale Durchblutung bzw. den regionalen Stoffwechsel des aktiven Gehirns (z. B. während der Bearbeitung bestimmter kognitiv-emotionaler Aufgaben), so dass aus den Ergebnissen auf die Aktivität bestimmter Hirnareale rückgeschlossen werden kann (Schiepek et al. 2007). Frühe PET-Studien zeigen bei Patienten mit Zwangsstörung eine signifikant erhöhte Glukosemetabolismusrate in beiden zerebralen Hemisphären, sowie beidseits im Nucleus caudatus und im Gyrus orbitalis (Baxter et al. 1987; Baxter et al. 1988). Die Hyperaktivität des orbitofrontalen Kortex bestätigte sich in späteren PET-Studien, die die neuronale Aktivität in Ruhe bzw. nach Symptomprovokation untersuchten (Nordahl et al. 1989; Swedo et al. 1989; Sawle et al. 1991; McGuire et al. 1994; Rauch et al. 1994; Cottraux et al. 1996), allerdings konnte dieser Befund in anderen Studien nicht repliziert werden (Martinot et al. 1990; Perani et al. 1995; Busatto et al. 2000; Saxena et al. 2001). Als mögliche Ursachen für diese unterschiedlichen Befunde gelten Unterschiede innerhalb der Studiengruppen bezüglich Geschlecht, Händigkeit und Intelligenz sowie unterschiedliche Ausschlusskriterien für komorbide Patienten (Menzies et al. 2008). Eine Metaanalyse von PET- und SPECT-Studien bei Patienten mit Zwangsstörung zeigt allerdings konsistente Unterschiede zwischen Patienten mit Zwangsstörung und gesunden Kontrollpersonen für den Gyrus orbitalis und den Kopf des Nucleus caudatus (Whiteside et al. 2004).

Indirekte Hinweise für die Beteiligung der Basalganglien in der Pathologie der Zwangsstörung liefern Befunde, die belegen, dass sich bei Patienten mit fokalen Läsionen im Bereich des Striatums oder des Pallidums klinisch häufig Zwangssymptome zeigen (Rapoport und Wise 1988; Laplane et al. 1989). Zudem erwies sich der Bereich des

ventralen Nucleus caudatus als mögliches Ziel einer Tiefenhirnstimulation (engl. deep brain stimulation [DBS]) bei der therapieresistenten Zwangsstörung (Aouizerate et al. 2004).

Auch Studien, die mit funktioneller Magnetresonanztomographie durchgeführt wurden unterstützen die Theorie der orbitofronto-striatalen Dysfunktion bei der Zwangsstörung (Übersicht bei Friedlander und Desrocher 2006). Eine Metaanalyse von fMRT-Fall-Kontroll-Studien zeigte darüberhinaus weitere konsistente Aktivierungsunterschiede im Bereich des lateralen präfrontalen, des mittleren okzipitalen und des parietalen Kortex sowie des Zerebellums (Menzies et al. 2008).

Die Ergebnisse struktureller Untersuchungen des Gehirns mittels kranialer Computertomographie (CCT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) deuten auf strukturelle Abweichungen bei Patienten mit Zwangsstörung hin, sind insgesamt aber weniger konsistent (Übersicht bei Aigner et al. 2005). Ein mehrfach replizierter Befund ist ein reduziertes Volumen im Bereich des orbitofrontalen Kortex (Szeszko et al. 1999; Choi et al. 2004; Kang et al. 2004; Atmaca et al. 2006; Atmaca et al. 2007). Strukturelle Abweichungen wurden jedoch auch in den Basalganglien, dem Thalamus, den Amygdala, dem anterioren cingulären Kortex und dem Hippocampus gefunden (Scarone et al. 1992; Robinson et al. 1995; Jenike et al. 1996; Rosenberg und Keshavan 1998; Atmaca et al. 2006; Choi et al. 2006; Atmaca et al. 2007). Auch hinsichtlich des striatalen Volumens liegen inkonsistente Befunde vor. So zeigten einige Untersuchungen ein vermindertes striatales Volumen bei Zwangspatienten (Robinson et al. 1995; Szeszko et al. 2004), während in einer weiteren Untersuchung ein erhöhtes Volumen des Kopfes des rechten Nucleus caudatus gefunden wurde (Scarone et al. 1992) und in einer Übersichtsarbeit zwischen Patienten mit Zwangsstörung und gesunden Kontrollpersonen keine konsistenten Unterschiede bezüglich des Volumens des Nucleus caudatus gefunden wurden (Aylward et al. 1996). Beweise für spezifische strukturelle neuroanatomische Veränderungen bei Patienten mit Zwangsstörung gibt es bislang nicht. Der trotz Anwendung unterschiedlicher Untersuchungsmethoden immer wieder replizierte Befund eines erniedrigten Volumens des orbitofrontalen Kortexes scheint jedoch ein stabiles Ergebnis zu sein, könnte jedoch auch einen „Publication Bias“ darstellen (Menzies et al. 2008).

Das orbitofronto-striatale Modell

Alexander et al. beschreiben die Existenz sog. parallel angelegter „fronto-striataler Schleifen“, die den präfrontalen Kortex, die Basalganglien und den Thalamus miteinander verbinden (Alexander et al. 1986). Kortikale Areale (z.B. orbitofrontaler Kortex [OFC], präfrontaler Kortex [PFC], anteriorer cingulärer Kortex [ACC]) sowie frontale und parietale motorische Areale aktivieren striatale Kernregionen, die über den Globus pallidus mit dem Thalamus in Verbindung stehen, der wiederum mit den kortikalen Ausgangsstrukturen kommuniziert (Schiepek et al. 2007). Die unterschiedlichen fronto-striatalen Regelkreise sind

für die Vermittlung unterschiedlicher Verhaltensfunktionen zuständig und wohl auch für die Symptomatik unterschiedlicher psychiatrischer Erkrankungen von Bedeutung (Saxena und Rauch 2000). Dabei scheint die Dysfunktion orbitofronto-subkortikaler Regelkreise im Vergleich mit anderen psychiatrischen Erkrankungen relativ spezifisch für die Zwangsstörung zu sein (Baxter et al. 1996; Purcell et al. 1998).

Das Modell des kortiko-striatalen-thalamo-kortikalen Regelkreises beschreibt eine direkte Bahn, die vom präfrontalen Kortex über das Striatum und den Globus pallidus internus zum Thalamus läuft und eine indirekte Bahn, die vom präfrontalen Kortex über das Striatum und zusätzlich über das sogenannte indirekte Basalganglienskontrollsystem (bestehend aus Globus pallidus externus und Nucleus subthalamicus) zum Globus pallidus internus und weiter zum Thalamus läuft (siehe Abb. 1.1). Impulse über die direkte Bahn führen im Sinne einer positiven Rückkopplung zu einer Disinhibition des Thalamus und zu einer Aktivierung des Systems, während Impulse über die indirekte Bahn im Sinne einer negativen Rückkopplung eine Inhibition des Thalamus und seiner kortikalen Projektionen und somit ein situationsadäquates und flexibles Verhalten bewirken (Saxena und Rauch 2000).

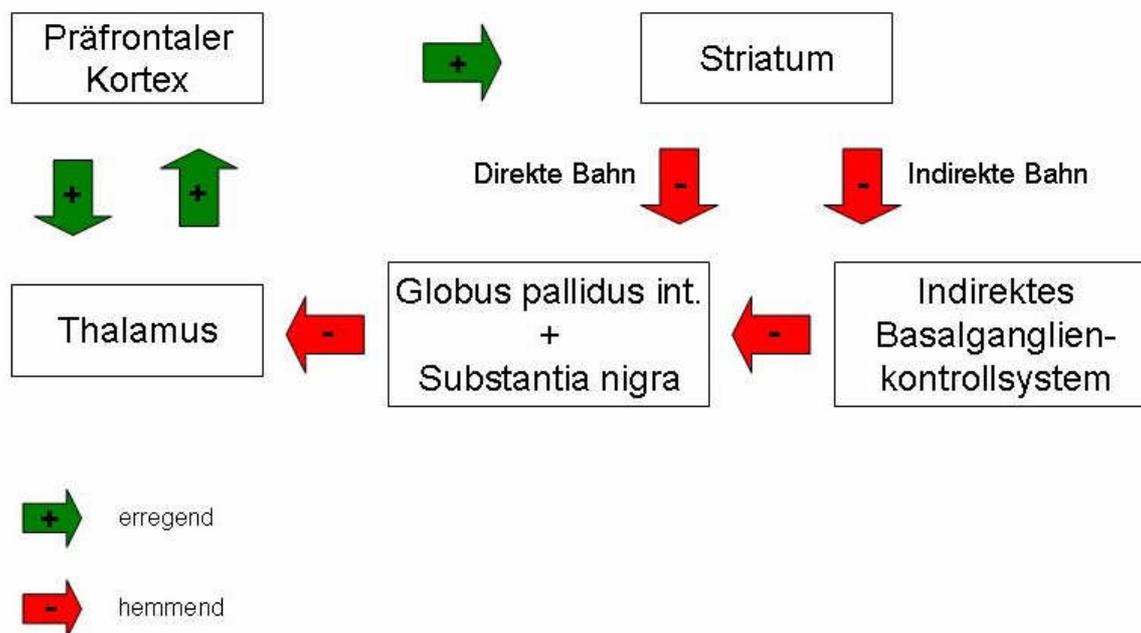


Abb. 1.1: Modell des kortiko-striatalen-thalamo-kortikalen Regelkreises im physiologischen Zustand (Saxena und Rauch 2000)

Nach dem orbito-frontalen Modell liegt bei der Zwangsstörung eine relative Tonuserhöhung der direkten im Vergleich zur indirekten Bahn vor, es kommt somit zur Verschiebung des

Gleichgewichts. Folge ist eine Abnahme der modulatorischen Funktionen, die die Basalganglienstrukturen (Putamen, Pallidum, Nucleus subthalamicus, Nucleus caudatus) auf den Thalamus ausüben und somit eine gesteigerte thalamokortikale Erregbarkeit und frontale Hyperaktivität. Diese Störung kortiko-subkortikaler Regelkreise führt zu mangelhafter Flexibilität in der Anpassung von Handlungsmustern und kognitiven Vorgängen an aktuelle Umweltbedingungen. Klinisch manifestiert sich die Störung dieser Regelkreise dann im Auftreten von Zwangshandlungen bzw. Zwangsgedanken (Saxena und Rauch 2000; Schiepek et al. 2007).

Neurochemie

Neurochemische Erklärungsansätze zur Pathogenese der Zwangsstörung konzentrierten sich zunächst auf eine Beteiligung des serotonergen Systems. Ausgehend von der in der pharmakologischen Therapie der Zwangsstörung überlegenen Wirksamkeit von Substanzen, die die Serotonin-Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt hemmen, entwickelte sich die Hypothese einer serotonergen Dysfunktion als relevanter Faktor in der Pathophysiologie der Zwangsstörung. Neuere Befunde deuten jedoch an, dass neben dem serotonergen auch das dopaminerge System in der Pathogenese der Zwangsstörung eine Rolle spielt.

Serotonin (5-Hydroxytryptamin; 5-HT)

Die Zellen des zentralen Serotoninsystems befinden sich in den Raphekernen des Hirnstamms. Trotz der geringen Anzahl serotonerger Neurone (im Nucleus raphe dorsalis liegen ca. 250000 Neurone) innervieren diese aufgrund ihrer umfangreichen axonalen Verzweigung fast das gesamte zentrale Nervensystem. Aktuell sind über 15 verschiedene Rezeptoren bekannt, über die die serotonerge Neurotransmission erfolgt. Zudem bestehen Wechselwirkungen mit dem dopaminergen sowie dem noradrenergen System, so dass man das Serotoninsystem als ein in sich heterogenes System bezeichnet (Hegerl und Mavrogiorgou 2002).

Für eine Beteiligung des serotonergen Systems in der Pathogenese der Zwangsstörung spricht – in Übereinstimmung mit dem orbitofronto-striatalen Modell – die Innervation des kortiko-striatalen-thalamo-kortikalen Regelkreises durch serotonerge Neuronen, deren inhibitorische Funktion bei Patienten mit Zwangsstörung gestört zu sein scheint (Insel 1992). Erste Hinweise auf eine Beteiligung des serotonergen Systems lieferten Berichte über die Wirksamkeit des trizyklischen Antidepressivums Clomipramin, dessen Wirkung vornehmlich in der Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme besteht, in der Pharmakotherapie der Zwangsstörung (Fernandez Cordoba und Lopez-Ibor Alino 1967; Van Renynghe de 1968). Diese klinischen Beobachtungen konnten in mehreren placebokontrollierten Studien objektiviert werden (Marks et al. 1980; Montgomery 1980; Thoren et al. 1980; Katz et al. 1990; Montgomery et al. 1990; DeVaugh-Geiss et al. 1991). Auch die therapeutische

Wirksamkeit von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) bei Patienten mit Zwangsstörung, die in diversen Studien belegt werden konnte (siehe Kap. 1.1.6.1), gilt als Indiz für die Beteiligung des serotonergen Systems in der Pathogenese der Zwangsstörung.

Des Weiteren lässt das Ergebnis einer Studie, die eine positive Korrelation zwischen der Verbesserung der Zwangssymptomatik und der Abnahme der Liquorkonzentration von 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA), dem Hauptmetaboliten von Serotonin (5-HT), während der Therapie mit Clomipramin zeigte (Thoren et al. 1980), einen Zusammenhang zwischen dem Serotoninsystem und der Pathogenese der Zwangsstörung vermuten. Untersuchungen der 5-HIAA-Baseline-Liquorkonzentration bei Patienten mit Zwangsstörung und gesunden Kontrollpersonen lieferten allerdings inkonsistente Ergebnisse (Insel et al. 1985; Leckman et al. 1995). Untersuchungen von peripheren serotonergen Markern bei Zwangsstörung, wie z.B. der Serotoninkonzentration im Vollblut oder in den Thrombozyten, zeigen ebenfalls uneinheitliche Ergebnisse (Flament et al. 1987; Hanna et al. 1991; Brewerton et al. 1993; Delorme et al. 2004; Delorme et al. 2005). Die Interpretation dieser Daten ist problematisch, da die Beziehung zwischen peripheren serotonergen Marken und zentraler serotonerger Neurotransmission bislang noch unklar ist.

Um weitere Informationen über die Rolle des Serotoninsystems bei Patienten mit Zwangsstörung zu erlangen, wurden sogenannte „Challenge-Studien“ durchgeführt. Hier erfolgt nach Gabe von Challenge-Substanzen (z.B. Meta-Chlorophenyl-Piperazin [mCPP]), die mit Serotoninrezeptoren interagieren (Hamik und Peroutka 1989; Baumann et al. 1995; Eriksson et al. 1999) neben der Beurteilung der Zwangssymptomatik eine Messung der Prolaktin- und Kortisol-Freisetzung, die u.a. durch das serotonerge System beeinflusst wird. Eine Reihe von mCPP-Studien bei Patienten mit Zwangsstörung lieferte Hinweise auf eine serotonerge Dysfunktion, die Ergebnisse sind aber nicht konsistent. So zeigten einige Studien nach mCPP-Gabe eine Exazerbation der Zwangssymptomatik (Zohar et al. 1987; Hollander et al. 1992; Pigott et al. 1993), andere jedoch keine Veränderung (Charney et al. 1988; Goodman et al. 1995; Ho Pian et al. 1998; Khanna et al. 2001; de Leeuw und Westenberg 2008). Auch für die Prolaktin- und Kortisolantwort nach Stimulation fanden sich unterschiedliche Ergebnisse (Zohar et al. 1987; Charney et al. 1988; Hollander et al. 1992; Khanna et al. 2001; de Leeuw und Westenberg 2008).

Auch verschiedene Untersuchungen mit funktionell-bildgebenden Verfahren zeigen – trotz teilweiser Inkonsistenz der Ergebnisse – bei Patienten mit Zwangsstörung Veränderungen des serotonergen Systems auf. Pogarell et al. fanden in einer SPECT-Untersuchung mit dem Radioliganden β -CIT eine erhöhte Serotonintransporterdichte im Bereich des Mittelhirns und des Hirnstamms bei Patienten mit Zwangsstörung im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (Pogarell et al. 2003). Auch eine PET-Untersuchung mit einem Serotonin-Rezeptorliganden (Rezeptor 5-HT_{2A}) zeigte für Patienten mit Zwangsstörung eine erhöhte 5-

HT_{2A}-Rezeptordichte im Bereich des Nucleus Caudatus, die als mögliche Kompensation eines Serotoninmangels in den Basalganglien interpretiert wird (Adams et al. 2005). Zwei weitere SPECT-Untersuchungen mit dem Liganden IBZM zeigten jedoch bei Patienten mit Zwangsstörung eine reduzierte Serotonintransporterdichte im Bereich des Mittelhirns und des Thalamus (Stengler-Wenzke et al. 2004; Hesse et al. 2005), während eine SPECT-Untersuchung mit β -CIT und MRT-Koregistrierung (van der Wee et al. 2004) und eine PET-Untersuchung (Simpson et al. 2003) keine Unterschiede zwischen Patienten mit Zwangsstörung und gesunden Kontrollpersonen fanden. Mögliche Ursachen für die Inkonsistenz der Befunde könnten in der Heterogenität der Studienpopulationen liegen, da bei psychopharmakologisch vorbehandelten Patienten regulatorische Mechanismen auf Rezeptorebene denkbar sind (Schiepek et al. 2007).

Insgesamt zeigen die aufgeführten Beispiele, dass für die Beteiligung einer serotonergen Dysfunktion in der Pathogenese der Zwangsstörung zwar viele Hinweise, aber keine Beweise existieren. Zudem existieren auch Befunde, die gegen eine kausale Beteiligung des Serotoninsystems in der Pathogenese der Erkrankung sprechen. So liegt der Prozentsatz der nach Behandlung mit unterschiedlichen SSRI-Präparaten therapierefraktären Patienten zwischen 20 und 50 Prozent (Goodman et al. 1992; Denys et al. 2002), d. h., dass für diesen Teil der Patienten mit Zwangsstörung eine Hemmung der Serotoninwiederaufnahme zur Symptomlinderung nicht ausreicht. Und obwohl die Serotoninproduktion von der Verfügbarkeit der Aminosäure Tryptophan abhängt, kam es bei Patienten mit Zwangsstörung, die einer Tryptophandepletion unterzogen wurden, nicht zur Exazerbation der Symptomatik (Berney et al. 2006).

Dopamin

Anhaltspunkte für eine bedeutsame Beteiligung des Neurotransmitters Dopamin an der Pathogenese der Zwangsstörung liefern Untersuchungen an Tiermodellen der Zwangsstörung sowie pharmakologische und bildgebende Studien (Denys et al. 2004; Westenberg et al. 2007).

Eine Untersuchung erforschte das Verhalten transgener Mäuse, bei denen durch die Exprimierung einer intrazellulären Form des Cholera-toxins eine Stimulation dopaminerger Neuronen, die den Dopamin-1-(D₁)-Rezeptor in Kortex und Amygdala exprimieren, erreicht wurde. Infolge der chronischen Stimulation zeigten die transgenen Tiere ein zwanghaftes Verhalten, das mit Symptomen menschlicher Patienten mit Zwangsstörung vergleichbar ist (Campbell et al. 1999). In einem anderen Tiermodell zeigten Ratten, die mit dem selektiven Dopamin-2/3-(D_{2/3})-Rezeptoragonisten Quinpirol behandelt wurden ritualähnliche Verhaltensweisen, die dem Kontrollverhalten menschlicher Zwangspatienten gleichen (Einat und Szechtman 1995; Szechtman et al. 1998; Ben-Pazi et al. 2001; Szechtman et al. 2001). Diese Befunde lassen eine Beteiligung des dopaminergen Systems, insbesondere des D₁-

und des D₂-Rezeptors, an den Mechanismen, die Zwangsverhalten zugrunde liegen, vermuten.

Indirekte Hinweise stammen aus Behandlungsstudien mit Psychopharmaka, die die dopaminerge Aktivität im Gehirn beeinflussen. Während in einer Studie eine Monotherapie mit Clozapin bei therapierefraktären erwachsenen Patienten mit Zwangsstörung keinen signifikanten Effekt zeigte (McDougle et al. 1995) und das Auftreten von Zwangssymptomen unter antipsychotischer Therapie vielfach beschrieben ist (Übersicht bei Lykouras et al. 2003) wurde die Effektivität von Antipsychotika in Kombination mit SSRIs in diversen Studien beschrieben (Übersicht bei Denys et al. 2004). Als mögliche Erklärung gilt der Vorschlag, dass Antagonismus am 5-HT_{2A}-Rezeptor über eine Erhöhung der Feuerrate dopaminerger Neurone zu einer Verschlechterung der Zwangssymptomatik führt, während Antagonismus am D₂-Rezeptor über eine Inhibierung dopaminerger Neurone eine Reduktion der Zwangssymptomatik bewirkt (Ramasubbu et al. 2000).

Zur Untersuchung der Funktion des dopaminergen Systems bei der Zwangsstörung trägt auch die Darstellung von Dopamintransportern und -rezeptoren mit PET und SPECT bei. Eine SPECT-Studie mit dem Dopamintransporterliganden β-CIT zeigte bei Patienten mit Zwangsstörung eine erhöhte Dopamintransporterdichte im Bereich der linken Basalganglien, ein möglicher Hinweis auf einen gesteigerten dopaminergen Tonus (van der Wee et al. 2004). Kim et al. fanden in einer SPECT-Untersuchung mit dem Liganden IPT ebenfalls eine erhöhte Dopamintransporterdichte im Bereich der rechten Basalganglien und eine Tendenz zu einer erhöhten Dopamintransporterdichte im Bereich der linken Basalganglien (Kim et al. 2003), während Pogarell et al. mit β-CIT-SPECT keine signifikanten Unterschiede bezüglich der striatalen Dopamintransporterdichte fanden (Pogarell et al. 2003) und Hesse et al. über eine erniedrigte Dopamintransporterdichte in den Basalganglien berichten (Hesse et al. 2005). Eine IBZM-SPECT-Untersuchung zeigte bei Patienten mit Zwangsstörung eine erniedrigte Ligandenbindung im Bereich des linken Nucleus caudatus, mögliche Folge einer Down-Regulation der D₂-Rezeptoren (Denys et al. 2004).

Zusammenfassend lassen die aufgeführten Befunde auf eine Beteiligung des dopaminergen Systems schließen. So soll eine erhöhte Dopamintransporterdichte in Zusammenhang mit einer Down-Regulation der D₂-Rezeptoren auf erhöhte synaptische Dopaminkonzentration im Bereich der Basalganglien bei der Zwangsstörung hinweisen (Westenberg et al. 2007). Die Hypothese einer erhöhten dopaminergen Neurotransmission in den Basalganglien ist auch mit dem orbitofrontalen Modell der Zwangsstörung vereinbar. Die direkte Bahn des kortiko-striatalen-thalamo-kortikalen Regelkreises wird überwiegend über D₁-Rezeptoren, die indirekte Bahn überwiegend über D₂-Rezeptoren aktiviert. Zudem liegt in den Basalganglien die Dichte der D₁-Rezeptoren über der der D₂-Rezeptoren. Erhöhte Dopaminkonzentrationen führen so wahrscheinlich über eine dominante D₁-regulierte direkte Bahn zu einer

Hyperaktivierung des kortiko-striatalen-thalamo-kortikalen Regelkreises (Westenberg et al. 2007).

Neurogenetik

Häufig findet sich bei Patienten mit Zwangsstörung eine positive Familienanamnese dieser Erkrankung. Bei Kindern und Heranwachsenden mit Zwangsstörung liegt der Anteil der Patienten mit positiver Familienanamnese zwischen 25 und 30% (Swedo et al. 1989; Lenane et al. 1990), bei erwachsenen Patienten zwischen 5 und 11% (Rasmussen und Tsuang 1986) und damit über dem Risiko der Normalbevölkerung von 2-3% (Karno et al. 1988). Auch in Vergleichsstudien lag der Anteil der Patienten mit positiver Familienanamnese (10,3-11,7%) signifikant über dem Anteil nicht-psychiatrisch erkrankter Kontrollpersonen (1,9-2,7%) (Pauls et al. 1995; Nestadt et al. 2000). Auch Zwillingsstudien legen die Bedeutung eines genetischen Faktors in der Pathogenese der Zwangsstörung nahe. So zeigen 14 veröffentlichte Zwillingsstudien eine Konkordanzrate von 67,5% für monozygote und eine Konkordanzrate von 31% für dizygote Zwillinge (Billiet et al. 1998).

Funktionelle genetische Polymorphismen – überwiegend in Genen, die das serotonerge und dopaminerge System betreffen – scheinen ebenfalls an der Pathogenese der Zwangsstörung beteiligt zu sein (Pato et al. 2002). Und eine Untersuchung des gesamten Genoms lieferte Hinweise für die besondere Bedeutung mehrerer Genloci bei der Zwangsstörung (Shugart et al. 2006).

Synopsis

Die Interaktion zwischen kortikalen Regionen, den Basalganglien und dem Thalamus nimmt in der Pathogenese der Zwangsstörung eine Schlüsselstellung ein. Die Zwangsstörung scheint das Resultat einer Störung der Informationsverarbeitung innerhalb dieser Verbindungen zu sein. Es ist jedoch noch unklar, ob die dargestellten Befunde als Ursachen oder Folgen der Zwangserkrankung zu sehen sind (Aouizerate et al. 2004).

Zu klären ist, ob teilweise inkonsistente Befunde allein auf methodische Unterschiede zurückzuführen sind. Ein Aspekt ist der Zustand, in dem sich der Patient im Moment der Datenerhebung befindet und in welchem Ausmaß es dem Untersucher gelingt, den gewünschten emotionalen oder kognitiven Zustand herbeizuführen und den Patienten in diesem Zustand zu halten (Remijnse et al. 2005). Zudem sollten die Untersuchungsmethoden im Hinblick auf die Anzahl der untersuchten Patienten und Probanden und die Anpassung der Gruppen unter anderem bezüglich Alter, Geschlecht und Ausbildungsniveau optimiert werden (Menzies et al. 2008).

Der Großteil der mittels bildgebender Verfahren erhobener Befunde beruht auf Vergleichen zwischen Patienten mit Zwangsstörung und gesunden Kontrollpersonen. Um die krankheitspezifische Bedeutung bestimmter Befunde besser beurteilen zu können, schlagen

einige Autoren eine Änderung der Herangehensweise bei der Untersuchung der Pathogenese der Zwangsstörung. So könnte eine Unterteilung der Zwangsstörung in Subkategorien (z.B. Kontaminierung/Waschzwang, Zwangsvorstellungen/Kontrollzwang, Symmetrie/Ordnungszwang, zwanghaftes Sammeln) (Mataix-Cols et al. 2005; Mataix-Cols 2006) oder der Vergleich von Zwangspatienten mit Patienten, die an anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen leiden neue Erkenntnisse liefern (Remijnse et al. 2005). Auch die Interpretation von in PET- oder fMRT-Studien erhobenen Daten wird von einigen Autoren kritisch gesehen. Sie regen an, die funktionelle Bedeutung von Hypoperfusion oder Hyperaktivierung in spezifischen Hirnregionen und deren Folgen für eine neuronale Antwort zu hinterfragen. Denn bislang existieren keine eindeutigen Beweise dafür, dass eine erhöhte Blutflussrate (bzw. eine erhöhte Glukoseutilisation) direkt eine Erhöhung der Anzahl neuronaler Aktionspotentiale zur Folge hat (Whiteside et al. 2004; Remijnse et al. 2005).

1.1.6 Therapie der Zwangsstörung

Die gängigen Therapieansätze für Patienten mit Zwangsstörung umfassen die Psychotherapie und die Psychopharmakotherapie. Bei besonderen therapieresistenten Fällen stehen als Ultima Ratio neurochirurgische Verfahren zur Verfügung.

1.1.6.1 Psychopharmakotherapie

Die Ergebnisse psychopharmakologischer Studien bei Patienten mit Zwangsstörung haben gezeigt, dass Patienten in erster Linie von einer Behandlung mit Präparaten profitieren, die die Wiederaufnahme des Transmitters Serotonin aus dem synaptischen Spalt inhibieren. Hierzu zählen das trizyklische Antidepressivum Clomipramin und die modernen selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) (Übersicht bei Fineberg und Gale 2005). Tabelle 1.3 gibt einen Überblick über die Präparate, deren potentielle Wirksamkeit in Studien untersucht wurde.

Tabelle 1.3: Spezifische Psychopharmakotherapie der Zwangsstörung (Fineberg und Gale 2005)

Spezifische Psychopharmakotherapie der Zwangsstörung		
<u>Wirksam</u>	<u>Unwirksam</u>	<u>Potentiell wirksam in Kombination mit SSRI</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Clomipramin • Fluvoxamin • Fluoxetin • Sertralin • Paroxetin • Citalopram • Escitalopram 	<ul style="list-style-type: none"> • Trizyklische Antidepressiva (außer Clomipramin) • Monoaminoxidaseinhibitoren • Lithium • Benzodiazepine • Buspiron 	<ul style="list-style-type: none"> • Konventionelle Antipsychotika (z.B. Haloperidol) • Atypische Neuroleptika (z.B. Olanzapin, Quetiapin, Risperidon) • Clonazepam

Der Wirkmechanismus der SSRI besteht in der Hemmung eines spezifischen und hochaffinen Membrantransportproteins, das die Wiederaufnahme des in den synaptischen Spalt und den Extrazellulärraum sezernierten Serotonins in das präsynaptische Neuron katalysiert und somit Serotonin aus dem Wirkungsbereich entfernt (Hegerl und Mavrogiorgou 2002). Nach einer initialen durch serotonerge Autorezeptoren (v. a. durch die Serotoninrezeptor-Subtypen 5-HT_{1A} und 5-HT_{1B}) bedingten Abnahme kommt es nach einer Latenzzeit von einigen Wochen zum Anstieg der extrazellulären Serotoninkonzentration (el Mansari et al. 1995; Gardier et al. 1996).

SSRI sind im Allgemeinen gut verträglich und bei der Psychopharmakotherapie der Zwangsstörung die Substanzgruppe der ersten Wahl. Innerhalb der Gruppe der SSRI wurde die Wirksamkeit der in Tabelle 1.3 genannten Substanzen in placebo-kontrollierten Studien nachgewiesen. Die Auswahl des Präparates sollte sich an der individuellen Verträglichkeit und an möglichen Interaktionen mit anderen verordneten Substanzen orientieren (Stein und Fineberg 2007). Vergleichsstudien haben gezeigt, dass SSRI im Vergleich zu Clomipramin bei gleicher Effektivität in der Behandlung der Zwangsstörung von den Patienten weitaus besser vertragen werden (Übersicht bei Stein und Fineberg 2007).

Bei Patienten, die sich auch nach kritischer Überprüfung der Diagnose Zwangsstörung als therapieresistent gegenüber SSRI erweisen, kommt eine zusätzliche Gabe von Dopaminantagonisten in Betracht. In zahlreichen Studien konnte die Wirksamkeit sowohl von Antipsychotika der ersten Generation als auch neuerer, besser verträglicher atypischer Neuroleptika gezeigt werden (Übersicht bei Fineberg et al. 2006).

1.1.6.2 Psychotherapie

Aufgrund unzureichender Wirksamkeitsbelege wird der Einsatz psychoanalytischer Therapieverfahren in der Behandlung der Zwangsstörung nicht empfohlen (NICE 2005).

Mittlerweile haben sich verhaltenstherapeutische Ansätze als gängigste Therapieverfahren etabliert. Die Verhaltenstherapie war das erste psychotherapeutische Verfahren, dessen Wirksamkeit bei der Zwangsstörung in empirischen Untersuchungen nachgewiesen werden konnte (Marks 1997). Sie hat sich sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten mit Zwangsstörung als wirksam erwiesen (Greist 1994; March et al. 2001). Die Grundlage der Verhaltenstherapie bilden die Verfahren der Exposition und der Reaktionsverhinderung. Der Patient wird zunächst mit einer gefürchteten Situation konfrontiert und versucht anschließend mit Hilfe des Therapeuten Prozesse zur Verhinderung von Vermeidungsverhalten zu erarbeiten (Bossert-Zaudig et al. 2002).

Kognitiven Verfahren kommt Bedeutung vor allem in der Therapie von Zwangsgedanken zu. Die Patienten werden angehalten Gedanken zu reevaluieren und Verhaltensexperimente auszuführen, um die Gültigkeit ihrer Zwangsgedanken zu überprüfen (Stein und Fineberg 2007). Kognitive Verfahren scheinen ähnlich wirksam wie verhaltenstherapeutische Verfahren zu sein, bislang existieren jedoch keine spezifischen empirischen Kriterien zur Therapieentscheidung zwischen kognitiver oder Verhaltenstherapie (Abramowitz 1997; NICE 2005).

In der klinischen Praxis kommt zumeist, unter der Überlegung, dass die Anwendung von Verfahren der Exposition und Reaktionsverhinderung zunächst kognitiver Modifikationen bedürfen, die „kognitive Verhaltenstherapie“ zum Einsatz (Stein und Fineberg 2007).

1.1.6.3 Neurochirurgie

Bei Patienten, die trotz Anwendung aller psychopharmakologischer und psychotherapeutischer Möglichkeiten über Jahre hinweg keine Besserung der Zwangssymptomatik zeigen und mit massiven psychosozialen Behinderungen leben müssen, kommt als Ultima Ratio ein neurochirurgischen Eingriff in Frage. Obwohl es keine Daten aus kontrollierten Studien gibt, werden verschiedene Eingriffe durchgeführt, mit dem Ziel Verbindungen zwischen dorsolateralen und orbitomedialen Bereichen des Frontallappens und limbischen und thalamischen Strukturen zu unterbrechen: anteriore Cingulotomie, anteriore Kapsulotomie, subkaudale Traktotomie und limbische Leukotomie (Jenike 2004). In prospektiven Studien zur Cingulotomie und Kapsulotomie zeigten etwa 45% der Patienten eine Reduktion von mindestens 35% auf den zur Messung der Schwere der Symptome verwendeten Skalen (Cosgrove und Rauch 1995). Als Nebeneffekte derartiger neurochirurgischer Eingriffe können jedoch Krampfanfälle, Gewichtszunahme, chronische Kopfschmerzen und seltener auch Einschränkungen kognitiver Funktionen oder Persönlichkeitsveränderungen auftreten.

Eine therapeutische Alternative stellt die Tiefenhirnstimulation (DBS) dar, die sich bereits bei der Behandlung von Bewegungsstörungen, wie z.B. dem Morbus Parkinson als effektiv erwiesen hat. Vorläufige Daten mehrerer unkontrollierter Studien und einer kontrollierten Studie deuten an, dass sich dieses Verfahren auch bei der Zwangsstörung als wirksam erweisen könnte (Gabriels et al. 2003; Mallet et al. 2008).

1.1.7 Therapieeinflüsse und Prädiktion des Therapieerfolgs bei Patienten mit Zwangsstörung

1.1.7.1 Therapieeinflüsse

In mehreren Studien mit den funktionell-bildgebenden Verfahren PET und SPECT wurden mittels Vergleichsmessungen vor und nach beziehungsweise im Laufe einer Therapie die Einflüsse einer Pharmakotherapie mit Clomipramin bzw. SSRIs und einer Verhaltenstherapie untersucht.

Eine PET-Studie bei Patienten mit Zwangsstörung zeigte nach mindestens einjähriger Pharmakotherapie mit Clomipramin beziehungsweise Fluoxetin bilateral eine signifikante Abnahme der Metabolismusrate im OFC (Swedo et al. 1992). In einer weiteren PET-Studie, die sowohl die Einflüsse einer Pharmakotherapie mit Fluoxetin als auch die einer kognitiven Verhaltenstherapie untersuchte, zeigten Therapieresponder beider Gruppen eine signifikante Abnahme der Metabolismusrate im rechten Nucleus caudatus, während Nonresponder keine Veränderungen zeigten (Baxter et al. 1992). In einer zweiten Studie, die die Einflüsse nach einer zehnwöchigen kognitiven Verhaltenstherapie mittels PET untersuchte, fand sich in der Gruppe der Responder verglichen mit der Gruppe der Nonresponder ebenfalls eine beidseitig signifikante Abnahme der Metabolismusrate im Nucleus Caudatus (Schwartz et al. 1996). Eine PET-Studie zeigte bei Patienten mit Zwangsstörung nach Behandlung mit den SSRIs Fluvoxamin oder Fluoxetin oder mit Clomipramin eine signifikante Abnahme der Metabolismusrate im cingulären Kortex (Perani et al. 1995). Der Befund einer Abnahme der Metabolismusrate im rechten anterolateralen OFC und im rechten Nucleus caudatus bei Patienten mit Zwangsstörung, die auf eine Therapie mit Paroxetin ansprachen, konnte in einer weiteren PET-Studie repliziert werden (Saxena et al. 1999).

In einer Studie mit SPECT zeigte sich nach Therapie mit Fluoxetin eine erniedrigte Aufnahme von Technetium-99m Hexamethylpropylenaminoxim (Tc-99m HMPAO) im Bereich des mediofrontalen Kortex (Hoehn-Saric et al. 1991). Eine weitere SPECT-Studie, die den Effekt einer Therapie mit Citalopram untersuchte – jedoch an einem heterogenen Kollektiv aus Patienten mit Zwangsstörung, Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung und

Patienten mit Sozialphobie – zeigte für die Gesamtheit der Patienten nach Therapie eine erniedrigte HMPAO-Aufnahme in je einem Voxel im Bereich des superioren Cingulums, des rechten Thalamus, des anterioren Cingulums und des linken Hippocampus (Carey et al. 2004). In einer anderen SPECT-Studie mit dem Liganden Technetium-99m Ethinylcysteinat (Tc-99m ECD) bei Patienten mit Zwangsstörung wurden Messungen während Symptomprovokation und im Ruhezustand sowohl vor als auch nach einer sechsmonatigen Therapie mit Sertralin durchgeführt. Im Unterschied zu anderen Studien zeigten Responder während Symptomprovokation nach Therapie eine Zunahme der Aktivität im linken anterioren temporalen Kortex. Nonresponder zeigten im Ruhezustand eine Abnahme der Aktivität im linken Gyrus frontalis inferior (Hendler et al. 2003).

Zusammengefasst zeigen die genannten Studien weitgehend konsistent unabhängig von der Untersuchungsmethode sowie von Art und Dauer der Therapie eine Abnahme der Aktivität nach beziehungsweise im Verlauf einer Therapie, vor allem im orbitofrontalen Kortex (OFC) und im Nucleus caudatus.

1.1.7.2 Prädiktion der Therapieresponse

Die Ergebnisse von Studien mit funktionell-bildgebenden Verfahren wurden vielfach im Hinblick auf eine Prädiktion des Therapieerfolges anhand der zerebralen Aktivität vor der Therapie untersucht. Denn obwohl die Wirksamkeit von Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) vielfach in Studien bewiesen wurde, sprechen etwa 40% der Patienten mit Zwangsstörung nicht auf eine Initialtherapie mit einem SSRI an (Goodman et al. 1993). Darüberhinaus haben Patienten mit Zwangsstörung, die auf eine erste Therapie mit einem SSRI nicht ansprechen, im Vergleich zu Patienten, die auf eine erste Therapie mit einem SSRI ansprechen, eine um 25% geringere Chance, von einer Therapie mit einem anderen SSRI zu profitieren (Stein et al. 2001). So könnte die Möglichkeit, bereits vor Therapiebeginn Aussagen über das Ansprechen eines Patienten auf eine bestimmte Therapie treffen zu können, dazu beitragen die Behandlungsstrategien bei Patienten mit Zwangsstörung effizienter zu gestalten.

Ein vor Therapie erniedrigter Glukosemetabolismus, vor allem im Bereich des orbitofrontalen Kortex (OFC), konnte bei Patienten mit Zwangsstörung wiederholt mit einem besseren Ansprechen auf eine Therapie mit Clomipramin bzw. einem SSRI assoziiert werden. So wiesen in einer Studie Responder einer Therapie mit Clomipramin niedrigere Glukosemetabolismusraten im rechten OFC und im rechten anterioren Cingulum als Nonresponder auf (Swedo et al. 1992). In einer anderen Studie wiesen einerseits Responder einer Fluoxetintherapie eine erniedrigte Metabolismusrate im linken OFC auf, während andererseits Responder einer kognitiven Verhaltenstherapie eine erhöhte Metabolismusrate

im linken OFC zeigten (Brody et al. 1998). Auch eine weitere PET-Studie zeigte bei Respondern einer Paroxetintherapie eine vor Therapie im OFC beidseits signifikant erniedrigte Metabolismusrate (Saxena et al. 1999).

In einer weiteren PET-Studie konnte der Befund einer bei Respondern einer Fluvoxamintherapie prätherapeutisch erniedrigten regionalen zerebralen Blutflussrate im OFC repliziert werden, im Unterschied zu anderen Studien zeigten Responder aber zudem eine prätherapeutisch erhöhte regionale zerebrale Blutflussrate im posterioren cingulären Kortex (PCC) (Rauch et al. 2002). In einer anderen PET-Studie war eine Verbesserung der Zwangssymptomatik nach Therapie mit dem SSRI Paroxetin mit einem prätherapeutisch erhöhten Glukosemetabolismus im rechten Nucleus Caudatus assoziiert (Saxena et al. 2003).

In einer SPECT-Studie (Tc99 m-ECD) zeigten Responder auf eine Therapie mit Sertralin bei Untersuchungen während Symptomprovokation eine signifikant niedrigere Hirnperfusion als Nonresponder im dorsal-kaudalen anterioren Cingulum und im rechten Nucleus caudatus (Hendler et al. 2003). Im Unterschied dazu fand sich in einer weiteren SPECT-Studie (HMAPO) bei Patienten mit Zwangsstörung, die mit Sertralin oder Desipramin behandelt wurden, in der Gruppe der Therapieresponder ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Medikation, eine erhöhte regionale zerebrale Blutflussrate im orbitofrontalen Kortex (links>rechts), im cingulären Kortex und in den Basalganglien (Hoehn-Saric et al. 2001).

In zwei PET-Studien bei Patienten mit Zwangsstörung, die nicht auf frühere Therapieversuche mit SSRI angesprochen hatten, zeigten zum einen Patienten mit niedrigeren Metabolismusraten im Bereich des Striatums und hohen Metabolismusraten im Bereich des anterioren cingulären Kortex ein besseres klinisches Ansprechen auf eine Therapie mit Risperidon (Buchsbaum et al. 2006) und zum anderen Patienten mit erhöhten präoperativen Metabolismusraten im Bereich des PCC ein besseres Ergebnis nach anteriorer Cingulotomie (Rauch et al. 2001).

Die unseres Wissens bislang einzige Studie, die mögliche Prädiktoren einer Therapieresponse bei Patienten mit Zwangsstörung mit dem neurophysiologischen Verfahren Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA) untersuchte, zeigte bei Therapierespondern im Vergleich zu Nonrespondern eine vor Therapie signifikant niedrigere Aktivität im Beta-Frequenzband im Bereich des rostralen ACC und des Gyrus frontalis medialis (Fontenelle et al. 2006).

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse der genannten Studien darauf hin, dass Patienten mit Zwangsstörung, die unterschiedliche Hirnaktivierungsmuster aufweisen von unterschiedlichen Therapieansätzen profitieren könnten. Mehrfach repliziert wurde der Befund einer prätherapeutisch erniedrigten Aktivität im Bereich des orbitofrontalen Kortex bei Respondern einer SSRI-Therapie.

1.2 LORETA-Analyse

1.2.1 Das inverse Problem der EEG-Quellenanalyse

Mit dem Elektroenzephalogramm (EEG) kann die elektrische Aktivität des Gehirns durch die Ableitung von Spannungsschwankungen an der Kopfoberfläche aufgezeichnet werden. Das Oberflächen-EEG besitzt nur eine mäßige räumliche Auflösung, da es nur die Aktivität oberflächlicher Hirnregionen abbilden kann, besitzt im Unterschied zu funktionellbildgebenden Verfahren mit hoher räumlicher Auflösung wie fMRT oder PET, aber eine sehr hohe zeitliche Auflösung.

Nichtinvasive Methoden zur Messung der hirnelektrischen Aktivität stellen Verfahren dar, die es erlauben unter Anwendung mathematischer Algorithmen von an der Kopfoberfläche aufgezeichneten EEG-Daten auf intrazerebrale Quellen dieser hirnelektrischen Aktivität rückzuschließen. Als inverses Problem bezeichnet man die Schwierigkeit, die Lokalisation dieser Quellen zu bestimmen. Grundsätzlich lassen sich die Lösungsansätze für das inverse Problem in lineare Ansätze, zu denen auch die Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA) zählt und nicht-lineare Ansätze unterteilen. Der Hauptunterschied zwischen diesen Lösungsansätzen ist, dass bei nicht-linearen Ansätzen a priori eine Annahme über die Anzahl der zulässigen Quellen getroffen wird, bei linearen Ansätzen alle möglichen Quellen gleichzeitig in die Berechnung miteinbezogen werden.

1.2.2 Die LORETA als Lösungsansatz für das inverse Problem

Die LORETA (Pascual-Marqui et al. 1994) stellt einen linearen Lösungsansatz für das inverse Problem dar, der auf der ebenfalls linearen Minimum-Norm-Methode von Hämäläinen und Ilmoniemi basiert (Hämäläinen und Ilmoniemi 1994). Ausgehend von der physiologisch etablierten These, dass benachbarte Neuronenpopulationen synchron aktiv werden und somit gleichen Ladungszustand besitzen (Llinas 1988; Gray et al. 1989; Silva et al. 1991) wurde die Minimum-Norm-Methode um die sogenannte „smoothness-assumption“ erweitert. Das bedeutet, dass aus den möglichen Quellenlokalisierungen von der LORETA diejenige ausgewählt wird, die der These der synchronen Aktivität benachbarter Neuronenpopulationen am ehesten entspricht.

Der dreidimensionale Lösungsraum der LORETA für das inverse Problem umfasst die kortikale graue Substanz und den Hippocampus und wird durch LORETA in 2394 Volumenelemente, sogenannte Voxel, mit einer Kantenlänge von 7mm aufgeteilt (Pascual-

Marqui et al. 1999). Grundlage dieses Lösungsraumes ist der digitalisierte Talairach-Atlas (Talairach und Tournoux 1988), der vom Brain Imaging Centre, Montreal Neurologic Institute zur Verfügung gestellt wird. Ein Voxel wird dem Lösungsraum der LORETA zugerechnet, wenn es folgende Kriterien erfüllt:

- Die Wahrscheinlichkeit, zur grauen Substanz zu gehören ist größer als die, zur weißen Substanz zu gehören.
- Die Wahrscheinlichkeit, zur grauen Substanz zu gehören ist größer als die, zum Liquor zu gehören.
- Die Wahrscheinlichkeit, zur grauen Substanz zu gehören ist grundsätzlich größer als 33%.

Die dreidimensionale Registrierung der EEG-Elektrodenkoordinaten erfolgt nach dem Vorschlag von Towle et al. (Towle et al. 1993) und ermöglicht somit die Anpassung der von einem beliebigen menschlichen Kopf abgeleiteten EEG-Daten an das Talairach-Modell.

Die LORETA ist ein etabliertes neurophysiologisches Verfahren und wurde in diversen Untersuchungen zur Lokalisation intrazerebraler Quellen von mittels EEG erfasster hirnelektrischer Aktivität beansprucht (Mulert et al. 2001; Pizzagalli et al. 2001; Mulert et al. 2004; Mulert et al. 2007).

1.2.3 Lokalisationsgenauigkeit der LORETA

Im Unterschied zu nicht-linearen Lösungsansätzen wird bei der LORETA als linearem Lösungsansatz für das inverse Problem keine Aussage über die Anzahl der zulässigen Quellen getroffen. Aus der Anwendung der oben beschriebenen „smoothness assumption“ ergibt sich jedoch bei punktförmigen Quellen der hirnelektrischen Aktivität eine im Vergleich zur Lokalisation nicht-linearer Verfahren (Dipolquellenanalyse) eine relativ unscharfe Lösung. Das Aktivitätsmaximum wird innerhalb des unscharfen Bereichs dennoch korrekt lokalisiert. In der Regel ist die intrazerebrale Quelle in der Neurophysiologie nicht punktförmig, so dass die LORETA realistischere Lösungen als die Dipolquellenanalyse ermöglichen dürfte.

Die LORETA weist bei der Lokalisation sowohl künstlich generierter als auch realer Quellen im dreidimensionalen Raum eine hohe Validität auf (Pascual-Marqui et al. 1994). Basierend auf Untersuchungen von Cohen et al. (Cohen et al. 1990) gibt der Entwickler der LORETA, Pascual-Marqui, eine Lokalisationsgenauigkeit von mindestens 14 Millimetern an und konnte zeigen, dass im Vergleich mit anderen Lösungsansätzen für das inverse Problem (minimum norm [MN], weighted minimum norm [WMN], Backus und Gilbert, weighted resolution optimization [WROP]) nur die LORETA eine korrekte dreidimensionale Lokalisation intrazerebraler Generatoren ermöglichte, während die anderen Verfahren vor allem bei der Quellenlokalisierung in tiefen Hirnregionen Fehler aufwiesen (Pascual-Marqui 1999).

Auch in unabhängigen Studien konnten bereits bekannte intrazerebrale Quellen mit der LORETA korrekt lokalisiert werden (Waberski et al. 2000; Grova et al. 2006). In einer anderen Untersuchung wies die LORETA im Vergleich zu anderen untersuchten Verfahren, darunter auch Verfahren zur Dipolquellenanalyse, einen signifikant kleineren Prozentsatz an unerkannten Quellen auf (Yao und Dewald 2005). Wichtige positive Ergebnisse lieferten auch Untersuchungen zur Validierung der LORETA im Vergleich mit bildgebenden Verfahren wie fMRI (Mulert et al. 2004), struktureller MRT (Worrell et al. 2000) und PET (Pizzagalli et al. 2003).

2. Fragestellung

Theoretische Modelle zur Pathophysiologie der Zwangsstörung postulieren eine Störung fronto-subkortikaler Regelkreise, die den präfrontalen Kortex, die Basalganglien und Bereiche des Thalamus verbinden, im Sinne einer Hyperaktivität dieser Regionen (Saxena und Rauch 2000). Als weitere für die Zwangsstörung relevante Hirnregionen gelten unter anderem der orbitofrontale Kortex (OFC) und der anteriore cinguläre Kortex (ACC) (Schiepek et al. 2007). Patienten mit Zwangsstörung zeigen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen vor allem in funktionell-bildgebenden Untersuchungen Aktivitätsabweichungen im Sinne einer Hyperaktivität in den oben genannten Hirnregionen, die sich als erhöhte Glucoseutilisation (PET) beziehungsweise erhöhte Perfusionsrate (fMRT) äußert.

Mehrere Studien mit funktionell-bildgebenden Verfahren zeigten durch Vergleichsuntersuchungen zum Zeitpunkt vor und nach Therapie bei Patienten mit Zwangsstörung nach einer Pharmakotherapie mit SSRIs, einer Verhaltenstherapie oder einem neurochirurgischen Eingriff eine Aktivitätsabnahme in bestimmten Hirnregionen. Konsistente Ergebnisse fanden sich unabhängig von der Wahl des bildgebenden Verfahrens und der Therapie für den orbitofrontalen Kortex (OFC) und den Nucleus caudatus. Zudem fiel die Aktivitätsabnahme bei Therapierespondern im Vergleich zu Nonrespondern in einem Teil der Studien signifikant stärker aus (Übersicht bei Saxena und Rauch 2000).

Obwohl die Wirksamkeit selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) bei Patienten mit Zwangsstörung in vielen Studien bewiesen wurde (siehe Kap. 1.1.6.1) spricht etwa die Hälfte der Patienten nicht adäquat auf eine Therapie mit SSRI an (Greist et al. 1995). Die Identifikation zuverlässiger Prädiktoren einer Therapieresponse könnte betroffenen Patienten daher langwierige Therapieveruche mit letztlich unwirksamen Medikamenten ersparen. Überdies könnten solche Prädiktoren weitere Hinweise zur Aufklärung der Pathophysiologie der Zwangsstörung liefern (Saxena et al. 2003). Eine erniedrigte Aktivität im Bereich des orbitofrontalen Kortex (OFC) konnte bei Patienten mit Zwangsstörung unabhängig von der Untersuchungsmethode wiederholt mit einem besseren Ansprechen auf eine Therapie mit einem SSRI assoziiert werden. Für den Bereich des anterioren cingulären Kortex (ACC) liegen keine derart konsistenten Ergebnisse vor, obwohl der ACC eine relevante Struktur innerhalb kortiko-subkortikaler Regelkreise darstellt. Jedoch zeigte die unseres Wissens bislang einzige Studie, die mögliche Prädiktoren einer Therapieresponse bei Patienten mit Zwangsstörung mit LORETA untersuchte, bei Therapierespondern im Vergleich zu Nonrespondern eine prätherapeutisch signifikant niedrigere Aktivität im Beta-Frequenzband im Bereich des rostralen ACC und des Gyrus frontalis medialis (Fontenelle et al. 2006).

Die genannten Befunde stammen zum großen Teil aus Untersuchungen mit funktionell bildgebenden Verfahren, die zwar eine hohe räumlich, jedoch eine geringe zeitliche Auflösung besitzen und sollen in unserer Studie mit LORETA, die eine hohe zeitliche, jedoch geringere räumliche Auflösung besitzt, untersucht werden. Im Einzelnen sollen in dieser Arbeit folgende Fragen geklärt werden:

- Bestehen Unterschiede bezüglich der hirnelektrischen Aktivität zwischen Patienten mit Zwangsstörung und gesunden Kontrollpersonen und wo sind diese möglichen Unterschiede lokalisiert? Aufgrund der Ergebnisse früherer Studien kann eine Hyperaktivität der Patienten in frontalen Hirnregionen oder im anterioren cingulären Kortex vermutet werden.
- Besteht ein Zusammenhang zwischen Abnormalitäten der hirnelektrischen Aktivität bei Patienten mit Zwangsstörung und psychopathologischen Daten?
- Welchen Einfluss hat eine zehnwöchige Kombinationstherapie bestehend aus dem SSRI Sertralin und einer multimodalen Verhaltenstherapie auf die hirnelektrische Aktivität? Aufgrund der Ergebnisse früherer Studien kann eine Aktivitätsabnahme vermutet werden.
- Unterscheiden sich Responder und Nonresponder vor Therapiebeginn hinsichtlich ihrer hirnelektrischen Ruheaktivität und lassen sich Aussagen im Sinne einer möglichen Therapieresponseprädiktion treffen?

3. Methoden

3.1 Studienkollektiv

3.1.1 Patienten mit Zwangsstörung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ruhe-EEG-Ableitungen von 68 Patienten mit Zwangsstörung, die im Rahmen eines Forschungsprojektes zur Prädiktion der Response auf eine Kombinationstherapie bestehend aus dem SSRI Sertralin und einer multimodalen Verhaltenstherapie rekrutiert wurden, untersucht. Aus diesem Kollektiv wurden 43 Patienten zweimal – vor und nach Therapie – in der Abteilung für Klinische Neurophysiologie der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München u.a. mittels EEG-Ableitung untersucht.

Von den ursprünglich 76 für das Forschungsprojekt rekrutierten Patienten mit Zwangsstörung wurden 8 Patienten, die einmal, sowie 2 Patienten, die zweimal mittels EEG untersucht wurden von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen, da ihre Ruhe-EEG-Ableitungen aufgrund von Artefakten nicht analysiert werden konnten oder nicht die geforderte Mindestlänge aufwiesen (siehe Kap. 3.2.3). Die Tabelle 3.1 gibt einen Überblick über das untersuchte Kollektiv.

Die in das Forschungsprojekt einbezogenen Patienten mit Zwangsstörung wurden stationär in der Psychosomatischen Klinik Windach (Direktor: Prof. M. Zaudig) behandelt und waren durch einen Prüfarzt unter Berücksichtigung der diagnostischen Kriterien der Zwangsstörung nach DSM-IV (Saß et al. 1996) für das Forschungsprojekt rekrutiert worden. Die stationären Patienten wurden nach einem semistandardisierten Therapieprogramm aus multimodaler Verhaltenstherapie und pharmakologischer Therapie mit dem SSRI Sertralin behandelt.

Tab. 3.1: Beschreibung der untersuchten Patienten mit Zwangsstörung und der gesunden Kontrollpersonen

<i>Stichprobe mit einer EEG-Ableitung (n=68)</i>			
	Patienten mit Zwangsstörung	Gesunde Probanden	Signifikanz
Alter (in Jahren) (MW±SD)	34,7 (±10,6)	37,6 (±13,0)	n.s.
Geschlecht (m/w)	37/31	37/31	n.s.
Alter bei Erkrankungsbeginn	21,1 (±9,5) (n=66)	-	
Erkrankungsdauer	12,7 (±9,1) (n=66)	-	
<i>Stichprobe mit zwei EEG-Ableitungen (n=41)</i>			
	Patienten mit Zwangsstörung		
Alter (in Jahren) (MW±SD)	34,5 (±9,8)		
Geschlecht (m/w)	23/18		
Alter bei Erkrankungsbeginn	21,8 (±9,4)		
Erkrankungsdauer	12,8 (±9,3)		

3.1.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Zugelassen wurden nur volljährige weibliche und männliche Patienten mit der Diagnose einer Zwangsstörung nach DSM-IV, die vor Therapiebeginn einen Mindestwert von 18 auf der Y-BOCS-Skala (Goodman et al. 1989a; Goodman et al. 1989b) aufwiesen. Die Teilnahme war freiwillig und konnte von Seiten der Patienten jederzeit abgebrochen werden. Alle Patienten hatten zu Beginn des Forschungsprojektes eine schriftliche Einverständniserklärung gemäß §§ 40-41 AMG und der Deklaration von Helsinki (World-Medical-Association 1997) abgegeben.

Folgende Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Sertralin oder dessen Hilfsstoffen
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Keine Garantie einer zuverlässigen Kontrazeptionsmethode
- Schwangerschaftswunsch für den Studienzeitraum oder bis zu einem Monat danach
- Diagnose einer der folgenden behandlungsbedürftigen psychiatrischen Primärerkrankung neben der Zwangsstörung:
 - Organische Erkrankungen des Gehirns (ICD-10: F0)
 - Tourette-Syndrom (ICD-10: F95.2)
 - Alkohol- oder Opioidabhängigkeit (ICD-10: F10.2, F11.2)

- Schizophrenie (ICD-10: F20), wahnhafte Störungen (ICD-10: F22) oder schizoaffektive Störungen (ICD-10: F20)
- Manische Episode (ICD-10: F30) oder bipolar affektive Störungen (ICD-10: F31)
- Epilepsie (ICD-10: G40)

Patienten mit anhaltenden depressiven Störungen (insbesondere Dysthymie nach ICD-10: F34.1), mit leichten depressiven Episoden (ICD-10: F32) oder mit rezidivierenden depressiven Störungen (ICD-10: F33) konnten rekrutiert werden, sofern sie die übrigen Einschlusskriterien erfüllten.

- Erhöhtes Suizidrisiko
- Pharmakotherapie mit Monoaminoxidase-Hemmstoffen oder Lithium, wenn diese nicht mindestens zwei Wochen vor Studienbeginn abgesetzt worden war.
- Pharmakotherapie mit Fluoxetin oder anderen serotonergen Substanzen oder Medikamenten, bei denen Interaktionen mit Sertralin auftreten können (z.B. Tryptophan, Fenfluramin, Buspiron, Sumatriptan, Ondansetron, Granisetron oder Amineptin).
- Frühere erfolglose Behandlung der Zwangsstörung mit Sertralin oder einem anderen SSRI als Monotherapie oder Teil einer Kombinationstherapie.
- Anamnestisch bekannte schwere Allergien oder Unverträglichkeitsreaktionen auf Medikamente.
- Instabile Schilddrüsenerkrankungen
- Lebererkrankungen (Quick-Wert < 60 % und Transaminasenerhöhung über zweifachen Normwert)
- Andere schwere Erkrankungen
- Mangelnde Motivation oder sonstige emotionale oder intellektuelle Probleme, die die Einverständniserklärung außer Kraft setzen könnten oder die Fähigkeit des Patienten, die Studienregeln zu erfüllen, einschränken.
- Teilnahme an anderen klinischen Studien mit noch nicht zugelassenen Präparaten einen Monat vor oder während der Studie.
- Blutspenden während bzw. innerhalb eines Monats nach der Studie.
- Vorliegen einer Hörstörung

3.1.1.2 Screeninguntersuchung

Im Rahmen der Screeninguntersuchung wurden das Alter, die Schulbildung und Ausbildungsdauer, der Tabak- und Alkoholkonsum, Anamnese und Familienanamnese aufgenommen sowie eine umfassende körperliche Untersuchung durchgeführt.

Der psychopathologische Zustand der Patienten wurde mittels folgender Fremdbeurteilungsskalen erfasst (siehe Tab. 2.2):

- Die Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) (Goodman et al. 1989a; Goodman et al. 1989b) in einer mit Genehmigung des Autors modifizierten deutschen Version (Hand und Büttner-Westphal 1991) zur Erfassung des Schweregrades und der symptomatischen Ausprägung der Zwangserkrankung.
- Die Clinical Global Impressions severity and improvement scores (CGI) (Guy 1976) zur allgemeinen Erfassung des aktuellen Schweregrades und der Veränderung des psychischen Gesamtstatus der Patienten.
- Die Hamilton Depression Scale in der 17-Item-Version (HAMD-17) (Hamilton und Guy 1976) zur Detektion einer depressiven Komorbidität.

Zur Erfassung des subjektiven Krankheitserlebens wurden folgende Selbstbeurteilungsskalen verwendet:

- Das Maudsley Obsessive-Compulsive Inventory (MOCI) (Hodgson und Rachman 1977) zur Erfassung des Schweregrades und der symptomatischen Ausprägung der Zwangserkrankung.
- Das Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al. 1961) in der deutschen Fassung (Hautzinger et al. 1992) zur Erfassung einer depressiven Komorbidität.
- Das State-Trait-Anxiety-Inventory (STAI) (Laux et al. 1981) in der Version X-1 zur Erfassung der momentanen Zustandsangst des untersuchten Patienten.

Untersuchungsergebnisse

Tabelle 3.2 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Screeninguntersuchung. Bei 3 Patienten mit Zwangsstörung lagen keinerlei Ergebnisse hinsichtlich ihrer psychopathologischen Befunde vor.

Hinsichtlich der Familienanamnese wiesen 34 der 68 Patienten keine psychiatrisch relevanten Erkrankungen auf. Unter den übrigen 32 Patienten fanden sich bei 14 Patienten Fälle von Zwangsstörung in der nächsten Verwandtschaft (Geschwister, Eltern, Großeltern). Bei 18 Patienten fanden sich in der nächsten Verwandtschaft andere psychiatrisch relevante Erkrankungen (Affektive Störungen, Alkoholabhängigkeit, Drogenmissbrauch). 2 Patienten machten keine Angaben hinsichtlich ihrer Familienanamnese.

Tab. 3.2: Psychopathologische Charakteristika der Patienten mit Zwangsstörung

Stichprobe mit einer EEG-Ableitung (n=68)			
Variablen	Baseline		
Y-BOCS Gesamtscore	25,38 ($\pm 5,88$) (n=65)		
Y-BOCS Subscore (Zwangshandlungen)	12,11 ($\pm 3,51$) (n=65)		
Y-BOCS Subscore (Zwangsgedanken)	13,28 ($\pm 3,33$) (n=65)		
CGI	5,47 ($\pm 0,94$) (n=64)		
HAMD-17	13,79 ($\pm 6,25$) (n=61)		
MOCI	13,61 ($\pm 4,76$) (n=59)		
BDI	18,33 ($\pm 8,10$) (n=58)		
STAI (Version X-1)	54,45 ($\pm 9,79$) (n=62)		
Pos. FA (ja/nein)	32/34 (n=66)		
Stichprobe mit zwei EEG-Ableitungen (n=41)			
	Baseline	Nach 10 Wochen (unter Sertralin und multimodaler VT)	Signifikanz
Y-BOCS Gesamtscore	25,29 ($\pm 5,78$)	14,44 ($\pm 7,94$)	p<0,01, T=8,74
Y-BOCS Subscore (Zwangshandlungen)	11,83 ($\pm 3,79$)	6,73 ($\pm 4,12$)	p<0,01, T=7,54
Y-BOCS Subscore (Zwangsgedanken)	13,46 ($\pm 2,77$)	7,71 ($\pm 4,22$)	p<0,01, T=8,32
CGI	5,61 ($\pm 0,77$)	5,03 ($\pm 2,18$) (n=40)	n.s.
HAMD-17	12,78 ($\pm 6,08$) (n=40)	9,15 ($\pm 7,09$) (n=40)	p<0,01, T=3,26
MOCI	13,22 ($\pm 4,27$) (n=36)	9,12 ($\pm 5,98$) (n=34)	p<0,01, T=5,36
BDI	17,27 ($\pm 8,67$) (n=37)	13,94 ($\pm 12,70$) (n=36)	p<0,05, T=2,42
STAI (Version X-1)	54,18 ($\pm 10,25$) (n=40)	46,59 ($\pm 13,81$) (n=37)	p<0,01, T=3,21
Pos. FA (ja/nein)	23/18	-	

3.1.2 Gesunde Probanden

Die Kontrollgruppe der gesunden Probanden setzte sich aus Freiwilligen, die Mitarbeiter der Psychiatrischen Klinik der LMU München für die Teilnahme an einer EEG-Aufzeichnung gewinnen konnten, zusammen. Sie war mit den Patienten mit Zwangsstörung bezüglich Alter und Geschlecht vergleichbar (siehe Tab. 3.1) und wurde den Patienten diesen Kriterien entsprechend zugematcht.

3.1.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Teilnehmen konnten volljährige gesunde Männer und Frauen, die zuvor eine schriftliche Einverständniserklärung gemäß §§ 40-41 AMG und der Deklaration von Helsinki (World-Medical-Association 1997) unterschrieben hatten.

Folgende Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Psychiatrische Erkrankungen
- Neurologische Erkrankungen einschließlich otologischer Störungen
- Allgemeinerkrankungen
- Einnahme psychotroper Substanzen in den zurückliegenden 14 Tagen

3.2 Studiendesign

3.2.1 Therapie

Die Patienten mit Zwangsstörung wurden im Rahmen der Studie einer zehnwöchigen Kombinationstherapie aus psychopharmakologischer Behandlung mit dem SSRI Sertralin und multimodaler Verhaltenstherapie unterzogen.

Zur Vermeidung eventueller Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka durchliefen die Patienten vor Beginn der Sertralin-Therapie eine Auswaschphase, die je nach eingenommenen Pharmaka zwischen drei und 14 Tagen betrug.

Die Initialdosis lag bei ein Mal 50 mg Sertralin pro Tag und wurde zunächst für 4 Wochen konstant gehalten. Sprachen die Patienten innerhalb dieses Zeitraums nur schlecht auf die Therapie an, d.h. lag die Reduktion des Y-BOCS-Scores unter zehn Prozent, wurde die Dosis bei Verträglichkeit auf 100 mg pro Tag erhöht. Bei weiterer Persistenz der Symptomatik Ende der 7. Woche wurde die Dosis bei Verträglichkeit auf 150 mg pro Tag

erhöht. Die individuellen Dosierungen (50 mg bzw. 100 mg bzw. 150 mg) wurden bis zum Ende der 10. Woche konstant gehalten.

Die multimodale Verhaltenstherapie beinhaltete verschiedene Komponenten wie Flooding (Reizkonfrontation), Gestaltungstherapie, Selbstsicherheitstraining, Familien- bzw. Partnertherapie und Probeurlaub. Diese unterschiedlichen Komponenten wurden in festgelegter Abfolge in einer Gruppe eingesetzt.

Sowohl zu Beginn als auch nach Abschluss der zehnwöchigen Kombinationstherapie wurden die Patienten elektrophysiologisch untersucht.

3.2.2 Kriterien für Therapieresponse

Patienten, die nach der zehnwöchigen Kombinationstherapie auf der Yale-Brown-Obsessive-Compulsive-Scale (YBOCS) eine Reduktion des Ausgangswertes um mindestens 50% zeigten wurden als Responder, Patienten die eine Reduktion von weniger als 50% zeigten als Nonresponder erfasst.

3.3 EEG-Aufzeichnung und –Bearbeitung

3.3.1 EEG-Aufzeichnung

Die EEG-Aufzeichnung wurde unter standardisierten Bedingungen in einem elektromagnetisch abgeschirmten Raum durchgeführt. Jeder Teilnehmer wurde vor Beginn ausführlich über die Untersuchung aufgeklärt. Während der EEG-Ableitung lagen die Probanden und Patienten in einem bequemen Sessel und konnten durch eine Glasscheibe vom Nebenraum aus beobachtet werden. Sie erhielten die Anweisung, entspannt und ruhig zu liegen, die Gesichtsmuskulatur nicht zu bewegen und die Augen geschlossen und ruhig zu halten.

Die EEG-Aufzeichnung erfolgte über eine individuell angepasste Elektrodenkappe (Electro-Cap Electrode System der Firma Electro-Cap International, Inc. [ECI], Eaton, Ohio). Die 32 Elektroden waren nach dem erweiterten internationalen 10/20-System (American Electroencephalographic Society, 1991) standardisiert angeordnet. 29 Elektroden sowie die Erdungselektrode (Fc1=Gnd) waren in die Kappe integriert, drei Zusatzelektroden waren an den Mastoiden links und rechts (A1, A2) und als Elektrookulogramm (EOG) circa 1 cm lateral des Auges platziert (siehe Abb. 3.1). Der Kontakt zwischen Kopfhaut und Elektroden wurde durch ein Elektrodengel (Electro-Gel™ der Firma Electro-Cap International, Inc. [ECI], Eaton, Ohio) hergestellt. Die Hautwiderstände aller 32 Kanäle wurden vor Beginn der

Aufzeichnung überprüft und lagen in der Regel unter 5 k Ω . Zur Aufzeichnung wurde ein digitales 32-Kanal-EEG-Gerät der Firma *BEST* verwendet. Das EEG wurde mit einer Abtastrate von 250 Hz und analogen Bandpassfiltern (0,16 – 70 Hz) digital aufgezeichnet. Alle Kanäle wurden gegen die gemeinsame Referenz Cz gemessen.

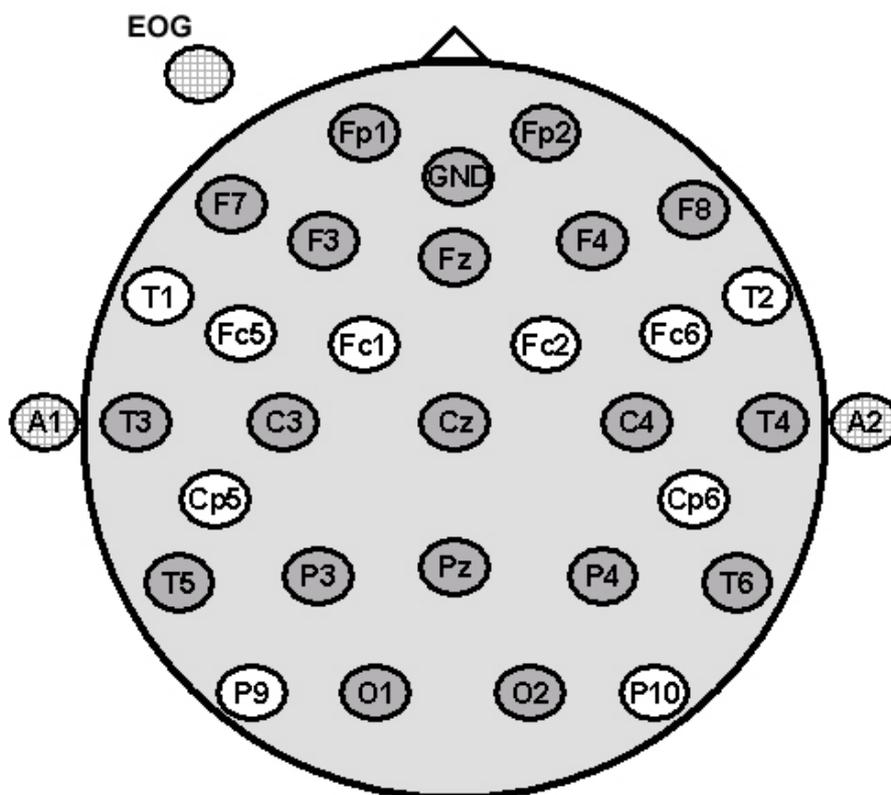


Abb. 3.1 Schematische Darstellung der verwendeten Elektrodenanordnung

3.3.2 Bearbeitung der EEG-Rohdaten

Die Bearbeitung der aufgezeichneten EEG-Rohdaten wurde computergestützt mit dem Programm *Brain Vision Analyzer* Version 1.05 der Firma *Brain Products GmbH* (München) durchgeführt.

Die EEG-Rohdaten wurden zunächst einer zweifachen visuellen Artefaktkontrolle unterzogen. Artefakte durch Muskelkontraktionen, Augen- oder Lidbewegungen sowie Phasen eingeschränkter Wachheit wurden eliminiert. Die verbliebenen Rohdaten wurden in 2048 ms (512 Datenpunkte) lange Segmente geteilt, die die Grundlage für die weitere Bearbeitung darstellten. Sowohl Patienten als auch Probanden mussten als

Einschlusskriterium mindestens 30 Segmente, d.h. 61,44 Sekunden EEG-Aufzeichnung, aufweisen.

Für die Auswertung mit LORETA wurden die EEG-Daten auf eine Durchschnittsreferenz umgerechnet und die Daten der folgenden 27 der ursprünglich 32 Kanäle exportiert: C3, C4, CP5, CP6, Cz, F3, F4, F7, F8, FC1, FC2, FC5, FC6, Fp1, Fp2, Fz, O1, O2, P3, P4, P9, P10, Pz, T3, T4, T5, T6.

3.4 LORETA-Analyse

3.4.1 Vorgehensweise bei der LORETA-Analyse

Zur Berechnung der intrazerebralen Stromdichteverteilung wurden die EEG-Daten der Patienten mit Zwangsstörung und der gesunden Probanden mit der Software LORETA (siehe Kap. 1.2), Version 2/2003, analysiert.

Die Grundlage für die LORETA-Analyse bildeten die pro Patient bzw. Proband gewonnenen artefaktfreien 2048ms langen Segmente. Die Segmente jedes Patienten bzw. Probanden wurden zunächst einer LORETA-Cross-Spektrum-Analyse für folgende Frequenzbänder unterzogen: Delta (1,5-6,0Hz), Theta (6,5-8,0Hz), Alpha1 (8,5-10,0Hz), Alpha2 (10,5-12,0Hz), Beta1 (12,5-18,0Hz), Beta2 (18,5-21,0Hz) und Beta3 (21,5-30,0Hz). Zusätzlich wurde eine Analyse für das gesamte Frequenzspektrum (Omega, 1,5-30,0Hz) erstellt.

Anhand der Daten der Cross-Spektrum-Analyse berechnet die LORETA-Software die Stromdichtewerte als linear gewichtete Summe der im vorgegebenen EEG abgeleiteten oberflächlichen elektrischen Potentiale für jedes Voxel. Die Einheit der in der LORETA-Analyse gewonnenen Stromdichtewerte ist $\mu\text{A}/\text{mm}^2$.

3.4.2 LORETA-ROI-Analyse

Zur Untersuchung der mittleren LORETA-Stromdichtewerte in spezifischen definierten Hirnregionen, sogenannten „Regions of Interest“ (ROIs), wurde das Programm „ROI-Extractor“ verwendet, das von Dr. Marco Congedo (Centre National de la Recherche Scientifique) entwickelt wurde. Zur Berechnung der mittleren Stromdichtewerte einer ROI, werden zunächst die Mittelwerte für jedes Voxel der betreffenden ROI und anschließend der Mittelwert über alle Voxel der ROI errechnet. In der vorliegenden Arbeit verwendeten wir die ROIs „Anteriorer cingulärer Kortex affektiv“ („ACC affektiv“) und „Orbitofrontaler Kortex“ („OFC“). Die Ergebnisse zahlreicher Studien legen eine Beteiligung dieser Hirnareale an der Pathophysiologie der Zwangsstörung nahe (Schiepek et al. 2007).

- Die ROI „ACC affektiv“ (siehe Abb. 3.2) basiert auf den Ergebnissen früherer funktioneller und anatomischer Studien (Devinsky et al. 1995; Vogt et al. 1995). Sie besteht aus 25 Voxeln aus den Brodmann Arealen 24, 25 und 32 und erstreckte sich im Talairach-Raum von $x = -10$ bis $x = 11$, von $y = 3$ bis $y = 45$ und von $z = -6$ bis $z = 8$. Alle Voxel dieser ROI wurden von der LORETA im anterioren cingulären Kortex lokalisiert.

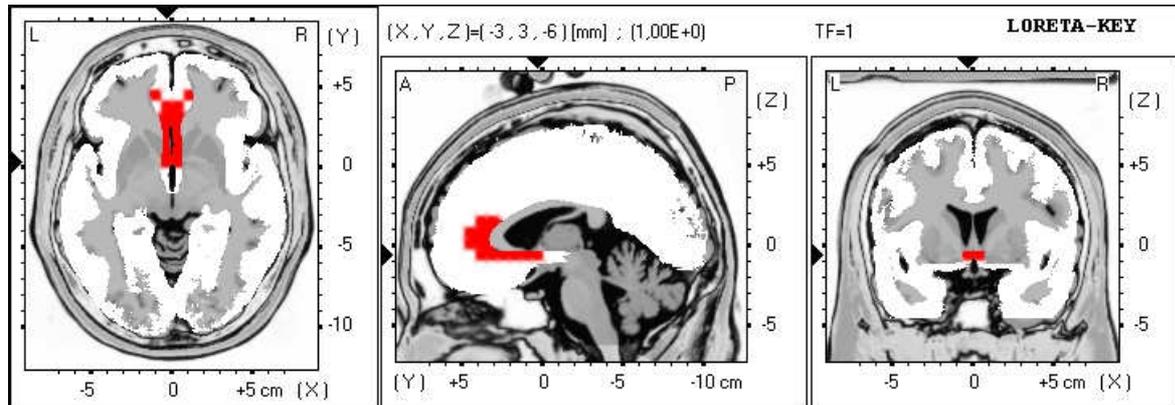


Abb. 3.2: Intrazerebrale Lokalisation der Region of Interest (ROI) „ACC affektiv“ (rot)

- Die ROI „OFC“ (siehe Abb. 3.3) basiert auf den Ergebnissen früherer funktioneller und anatomischer Untersuchungen (Petrides und Pandya 1994; Chiavaras et al. 2001). Sie besteht aus 298 Voxeln aus den Brodmann Arealen 10, 11, 25 und 47 und erstreckte sich im Talairach-Raum von $x = -45$ bis $x = 52$, von $y = 9$ bis $y = 65$ und von $z = -25$ bis $z = 24$. Die Voxel dieser ROI wurden von der LORETA im inferioren, medialen, mittleren und superioren Gyrus frontalis, im Gyrus rectus und im Gyrus orbitalis lokalisiert.

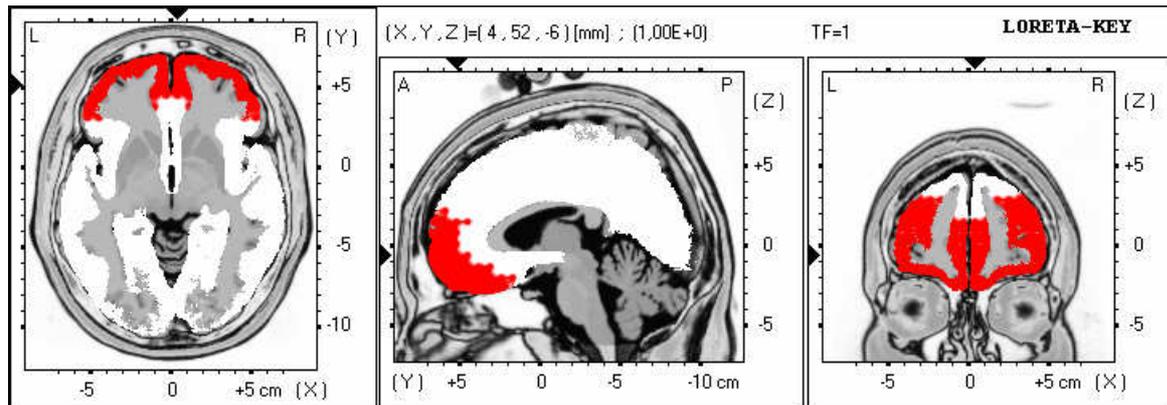


Abb. 3.3: Intrazerebrale Lokalisation der Region of Interest (ROI) „OFC“ (rot)

3.5 Biometrie und Statistik

3.5.1 LORETA-Statistik

Zur Ermittlung von Unterschieden bezüglich der hirnelektrischen Aktivierung zwischen zwei Gruppen (z.B. Patienten und Probanden, Responder und Non-Responder) wurden die mittleren Stromdichtewerte dieser Gruppen verglichen. Hierzu wurde die in der LORETA-Software enthaltene voxelweise T-Statistik für unabhängige bzw. gepaarte Stichproben verwendet.

Die verwendete T-Statistik ist ein nichtparametrisches Verfahren. Nach einer Anzahl von Permutationsschritten wird eine Randomisierungsverteilung erstellt und kritische T-Werte für jedes einzelne Voxel berechnet (Holmes et al. 1996; Nichols und Holmes 2002). Ausgangspunkt der Analyse ist die Zuordnung der Label „Ruhe“ oder „Aktivierung“ zu den jeweiligen Messwerten unter Annahme der Nullhypothese (H_0). Gibt es tatsächlich keine Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen, wären die Bezeichnungen „Ruhe-Messwert“ bzw. „Aktivierungs-Messwert“ ohne Bedeutung und jede andere zufällige Verteilung der Label ergäbe ein gleich plausibles statistisches Resultat.

Die LORETA-T-Statistik führt für jedes Frequenzband 5000 Permutationen der Zuordnung der Label zu den Messwerten durch und erstellt im Anschluss eine t-Verteilung. Die Annahme oder Ablehnung der Nullhypothese wird durch den Maximalwert des beobachteten statistischen Bildes bestimmt. Diese Maximum T-Statistik berücksichtigt somit das Problem des multiplen Testens: T_{\max} sei der Maximalwert innerhalb der intrazerebralen Voxelwerte des statistischen Bildes für die Labelzuordnung x . Bei Zutreffen der Nullhypothese H_0 , d.h. es gibt keine Aktivierungsunterschiede innerhalb der untersuchten Gruppen, ist T_{\max} genauso wahrscheinlich wie jeder beliebige Randomisierungswert, da die anderen Möglichkeiten der Labelzuordnung bei der initialen Zuordnung ebenso wahrscheinlich waren.

Folglich entspricht, unter Annahme der Nullhypothese, die Wahrscheinlichkeit ein statistisches Ergebnis mit einem maximalen intrazerebralen Wert zu erhalten, der gleich groß oder größer als T_{\max} ist, genau dem Anteil an Randomisierungswerten, die gleich groß oder größer als T_{\max} sind. Hieraus ergibt sich für die Nullhypothese ein p-Wert < 0.05 , wenn T_{\max} über der 95. Percentile der Randomisierungswerte liegt (Holmes et al. 1996).

Der p-Wert für die Maximalstatistik wurde bereits errechnet (siehe oben). Für jedes weitere der 2394 Voxel lässt sich nun ein spezifischer p-Wert errechnen, der dem Anteil der Randomisierungswerte, die gleich groß oder größer als der Wert dieses spezifischen Voxels sind, entspricht.

3.5.2 Weitere statistische Methodik (SPSS)

Weitere statistische Untersuchungen der Patienten und der gesunden Probanden bezüglich des Alters, der psychopathologischen Daten, der mittleren Anzahl der verwendeten EEG-Segmente und zum Vergleich der hirnelektrischen Aktivität in den ausgewählten „Regions of Interest“ wurden mittels Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen und mittels T-Tests bei unabhängigen bzw. gepaarten Stichproben unter Verwendung des Programms SPSS für Windows (SPSS Inc., Chicago, USA, Version 15.0) durchgeführt. Die Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen den ermittelten Aktivitätswerten – beziehungsweise ihrer Veränderungen – in den einzelnen Frequenzbändern in den Regions of Interest (ROI) und den psychopathologischen Daten erfolgte wegen des unterschiedlichen Skalierungsniveaus anhand von Korrelationsanalysen unter Berechnung des Korrelationskoeffizienten Rho nach Spearman. Die Grenze für Signifikanz wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt, ein Ergebnis von $p \leq 0,10$ wurde als statistische Tendenz gewertet.

4. Ergebnisse

4.1 Alter

Bezüglich des Durchschnittsalters fanden sich weder zwischen Patienten (n=68) und Probanden (n=68) ($34,7 \pm 10,6$ vs. $37,6 \pm 13,0$ Jahre; $T=1,47$, $p=0,15$) noch zwischen Respondern (n=20) und Nonrespondern (n=21) ($35,0 \pm 8,9$ vs. $34,1 \pm 10,7$ Jahre; $T=0,31$, $p=0,76$) signifikante Unterschiede.

4.2 Anzahl der EEG-Segmente

Bezüglich der Anzahl der 2048ms langen EEG-Segmente fanden sich zwischen Patienten (n=68) und Probanden (n=68) keine signifikanten Unterschiede ($94,5 \pm 39,1$ vs. $87,7 \pm 39,3$ Segmente; $T=1,02$, $p=0,31$). Auch innerhalb der Gruppe der zweimal untersuchten Patienten (n=41) bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt vor Therapie und dem Zeitpunkt nach Therapie ($95,0 \pm 39,9$ vs. $91,5 \pm 37,2$ Segmente; $T=0,48$, $p=0,63$).

Zwischen Respondern (n=20) und Nonrespondern (n=21) fanden sich zum Zeitpunkt vor Therapie keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Anzahl der EEG-Segmente ($88,3 \pm 26,3$ vs. $101,3 \pm 49,4$ Segmente; $T=1,04$, $p=0,30$). Zum Zeitpunkt nach Therapie wiesen Responder im Unterschied zu Nonrespondern signifikant weniger Segmente auf ($79,5 \pm 25,4$ vs. $102,9 \pm 43,3$ Segmente, $T=2,10$, $p<0,05$). Innerhalb der Respondergruppe ($88,3 \pm 26,3$ vs. $79,5 \pm 25,4$ Segmente; $T=1,94$, $p=0,07$) und innerhalb der Nonrespondergruppe ($101,3 \pm 49,4$ vs. $102,9 \pm 43,3$ Segmente; $T=0,12$, $p=0,91$) fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Zeitpunkten vor und nach Therapie.

4.3 Untersuchung von Aktivierungsunterschieden

4.3.1 Vergleich von Patienten und gesunden Probanden

Den Patienten mit Zwangsstörung (n=68) wurden entsprechend Alter und Geschlecht gesunde Probanden (n=68) zugematcht. Die psychopathologischen Daten der Patienten zeigt Tabelle 3.2 in Kapitel 3.1.1.

LORETA-Analyse

Der Vergleich der hirnelektrischen Ruheaktivität zwischen Patienten (n=68) und gesunden Kontrollpersonen (n=68) zeigte in allen untersuchten Frequenzbändern mit Ausnahme des

Frequenzbandes Beta1 (12,5-18,0 Hz) eine Hyperaktivität der Patienten, die im Frequenzband Delta (1,5-6,0 Hz) signifikant ausfiel ($T=2,81$, $p<0,05$). Tabelle 4.1 beschreibt die Voxel, in denen sich signifikante Aktivierungsunterschiede fanden, Abbildung 4.1 zeigt das Aktivierungsmaximum im Frequenzband Delta (1,5-6,0 Hz).

Tabelle 4.1: Charakteristika der Voxel, für die sich signifikante Stromdichteunterschiede zwischen Patienten und gesunden Probanden zeigten

Frequenzband	Talairach-Koordinaten X, Y, Z	T-Wert (Signifikanzniveau)	Anatomie
Delta	11 59 29	3,06 ($p<0,05$)	BA 10 (Gyrus frontalis superior)

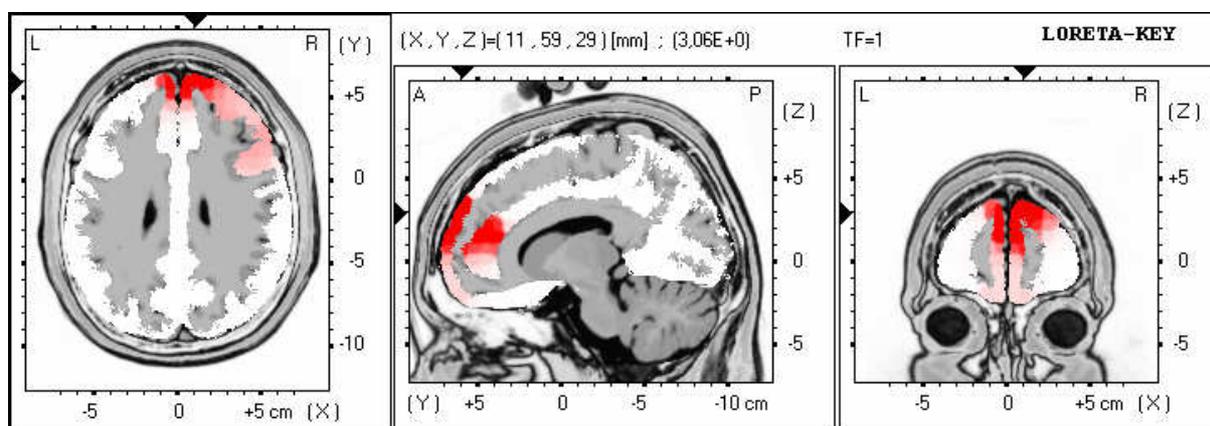


Abb. 4.1: Aktivierungsmaximum im Frequenzband Delta (1,5-6,0 Hz). Bildarstellung des Ergebnisses der voxelweisen LORETA T-Statistik für den Vergleich der hirnelektrischen Aktivität (Stromdichteunterschiede) bei Patienten und gesunden Probanden. Die rote Färbung steht für eine erhöhte Aktivität der Patienten. Die schwarzen Pfeile deuten auf das Voxel mit dem maximalen T-Wert 3,06 mit den Talairach-Koordinaten x, y, z = 11, 59, 29 (BA 10, Gyrus frontalis superior). 5%-p-Wert-Schwelle: $T=2,81$; T-Wert des Maximums: 3,06

ROI-Analyse

Die ROI-Analyse zeigte im Bereich „ACC affektiv“ eine signifikant höhere Ruheaktivität der Patienten sowohl für das Frequenzband Delta (1,5-6,0 Hz) ($T=2,46$, $p<0,05$) als auch für das Frequenzband Beta3 (21,5-30,0 Hz) ($T=2,47$, $p<0,05$).

Im Bereich „OFC“ fand sich eine höhere Ruheaktivität der Patienten mit Trend zur Signifikanz im Frequenzband Delta (1,5-6,0 Hz) ($T=1,92$; $p<0,10$) und im Frequenzband Beta3 (21,5-30,0 Hz) ($T=1,84$, $p<0,10$).

4.3.2 Untersuchung von Therapieeffekten

4.3.2.1 Vergleich der Gesamtgruppe der Patienten zum Zeitpunkt vor und nach Therapie

Die psychopathologischen Daten der Subgruppe der Patienten ($n=41$), die sowohl vor als auch nach Therapie untersucht wurden, erfuhren in allen Rating-Skalen (ausgenommen CGI) eine signifikante Reduktion im Therapieverlauf. Die genauen Daten zeigt Tabelle 3.2 in Kapitel 3.1.1.

LORETA-Analyse

Der Vergleich der hirnelektrischen Aktivität der Gesamtgruppe der Patienten, die sowohl vor als auch nach Therapie untersucht wurden ($n=41$), zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt vor Therapie und dem Zeitpunkt nach Therapie.

ROI-Analyse

Bei der ROI-Analyse fanden sich weder im Bereich „ACC affektiv“ noch im Bereich „OFC“ signifikante Aktivierungsunterschiede im Therapieverlauf.

4.3.2.2 Vergleich der Responder zum Zeitpunkt vor und nach Therapie

LORETA-Analyse

Beim Vergleich der Gruppe der Responder zum Zeitpunkt vor ($n=20$) und nach Therapie ($n=20$) zeigte sich zum Zeitpunkt vor gegenüber nach Therapie eine signifikante Hypoaktivität in den Frequenzbändern Beta1 (12,5-18,0 Hz) ($T=3,17$, $p<0,05$) und Beta3 (21,5-30,0 Hz) ($T=3,11$, $p<0,05$), d.h. im Therapieverlauf erfolgte eine Aktivitätszunahme. Tabelle 4.2 beschreibt die Voxel, in denen sich signifikante Aktivierungsunterschiede fanden, die Abbildungen 4.2 und 4.3 zeigen die Aktivierungsmaxima in den Frequenzbändern Beta1 (12,5-18,0 Hz) und Beta3 (21,5-30,0 Hz).

Tabelle 4.2: Charakteristika der Voxel, für die sich signifikante Stromdichteunterschiede innerhalb der Gruppe der Responder zu den Zeitpunkten vor und nach Therapie zeigten

Frequenzband	Talairach-Koordinaten X, Y, Z	T-Wert (Signifikanzniveau)	Anatomie
Beta1	-45 24 22	3,40 (p<0,05)	BA 46 (Gyrus frontalis med.)
	-52 24 29	3,40 (p<0,05)	BA 46 (Gyrus frontalis med.)
	-45 24 29	3,40 (p<0,05)	BA 46 (Gyrus frontalis med.)
	-24 45 29	3,18 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis sup.)
	-31 52 29	3,18 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis sup.)
Beta3	-31 -18 -34	3,22 (p<0,05)	BA 20 (Uncus, Limbic Lobe)
	-31 -11 -27	3,22 (p<0,05)	BA 20 (Uncus, Limbic Lobe)
	-31 -18 -27	3,22 (p<0,05)	BA 36 (Gyrus parahippocampalis)

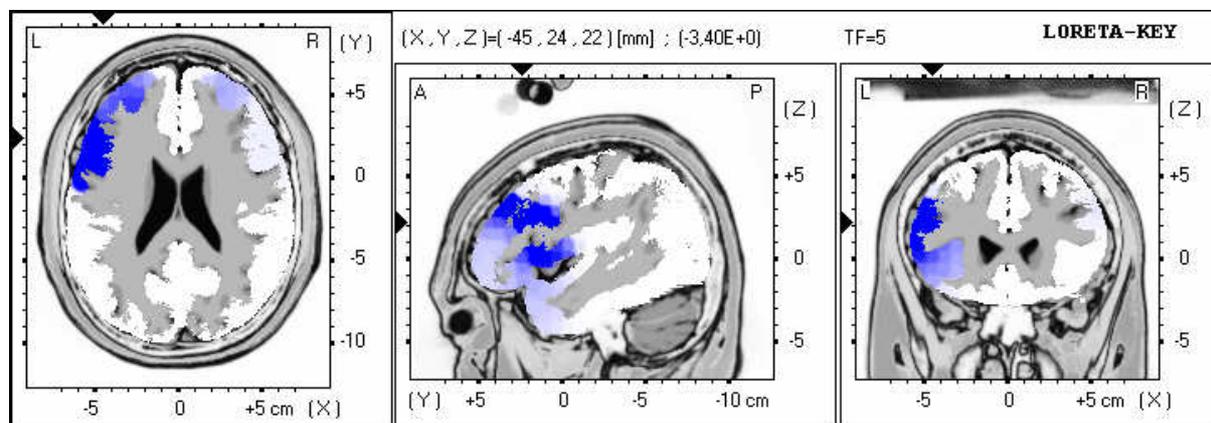


Abb. 4.2: Aktivierungsmaximum im Frequenzband Beta1 (12,5-18,0Hz). Bildarstellung des Ergebnisses der voxelweisen LORETA T-Statistik für den Vergleich der hirnelektrischen Aktivität (Stromdichteunterschiede) bei Respondern zum Zeitpunkt vor und nach Therapie. Die blaue Färbung steht für eine erniedrigte Aktivität zum Zeitpunkt vor gegenüber nach Therapie. Die schwarzen Pfeile deuten auf das Voxel mit dem maximalen T-Wert 3,40 mit den Talairach-Koordinaten x, y, z = -45, 24, 22 (BA 46, Gyrus frontalis medialis). 5%-p-Wert-Schwelle: T=3,17; T-Wert des Maximums: 3,40.

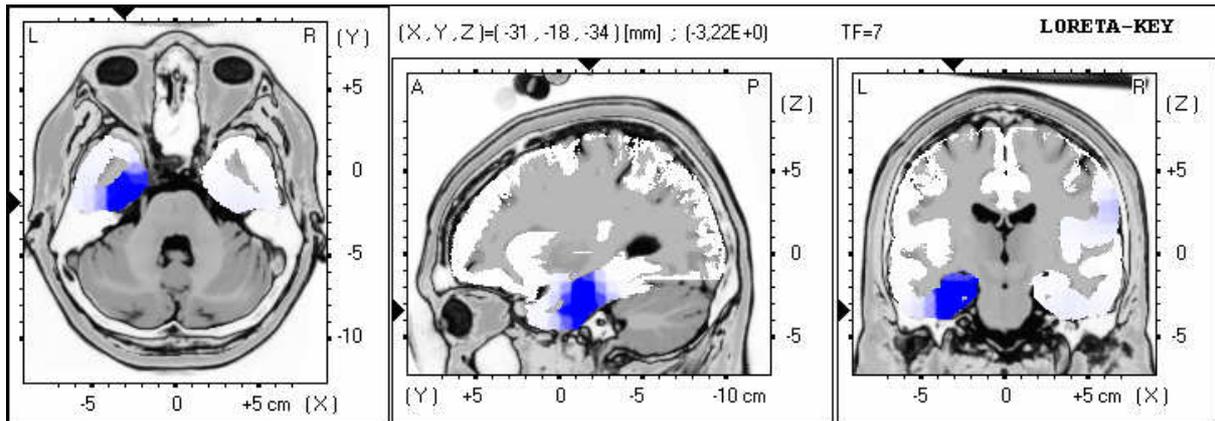


Abb. 4.3: Aktivierungsmaximum im Frequenzband Beta3 (21,5-30,0Hz). Bilddarstellung des Ergebnisses der voxelweisen LORETA T-Statistik für den Vergleich der hirnelektrischen Aktivität (Stromdichteunterschiede) bei Respondern zum Zeitpunkt vor und nach Therapie. Die blaue Färbung steht für eine erniedrigte Aktivität zum Zeitpunkt vor gegenüber nach Therapie. Die schwarzen Pfeile deuten auf das Voxel mit dem maximalen t-Wert 3,22 mit den Talairach-Koordinaten $x, y, z = -45, 24, 22$ (BA 46, Gyrus frontalis medialis). 5%-p-Wert-Schwelle: $T=3,11$; T-Wert des Maximums: 3,22.

ROI-Analyse

Bei der ROI-Analyse fand sich im Bereich „ACC affektiv“ eine Hypoaktivität zum Zeitpunkt vor gegenüber nach Therapie mit einem Trend zur Signifikanz im Frequenzband Alpha1 (8,5-10,0 Hz) ($T=1,77, p<0,10$).

Im Bereich „OFC“ zeigte sich eine Hypoaktivität zum Zeitpunkt vor gegenüber nach Therapie mit einem Trend zur Signifikanz in den Frequenzbändern Alpha1 (8,5-10,0 Hz) ($T=2,05, p<0,10$) und Beta1 (12,5-18,0 Hz) ($T=1,80, p<0,10$) sowie eine signifikante Hypoaktivität zum Zeitpunkt vor gegenüber nach Therapie im Frequenzband Alpha2 (10,5-12,0 Hz) ($T=2,15, p<0,05$).

4.3.2.3 Vergleich der Nonresponder zum Zeitpunkt vor und nach Therapie

LORETA-Analyse

Beim Vergleich der Gruppe der Nonresponder zum Zeitpunkt vor ($n=21$) und nach Therapie ($n=21$) fand sich für das Frequenzband Beta1 (12,5-18,0Hz) eine signifikante Hyperaktivität zum Zeitpunkt vor gegenüber nach Therapie ($T=3,11, p<0,05$). Eine Hyperaktivität zum Zeitpunkt vor gegenüber nach Therapie mit einem Trend zur Signifikanz fand sich für die Frequenzbänder Alpha1 (8,5-10,0Hz) ($T=2,90, p<0,10$), Alpha2 (10,5-12,0Hz) ($T=2,92, p<0,10$) und Beta2 (18,5-21,0Hz) ($T=2,73, p<0,10$). Im Therapieverlauf kam es folglich zu einer Aktivitätsabnahme. Tabelle 4.3 beschreibt die Voxel, in denen sich signifikante

Aktivierungsunterschiede fanden, Abbildung 4.4 zeigt das Aktivierungsmaximum im Frequenzband Beta1 (12,5-18,0 Hz).

Tabelle 4.3: Charakteristika der Voxel, für die sich signifikante Stromdichteunterschiede in der Gruppe der Nonresponder zum Zeitpunkt vor und nach Therapie zeigten

Frequenzband	Talairach-Koordinaten X, Y, Z	T-Wert (Signifikanzniveau)	Anatomie
Beta1	39 10 -6	3,20 (p<0,05)	BA 13 (Sub-Lobar)

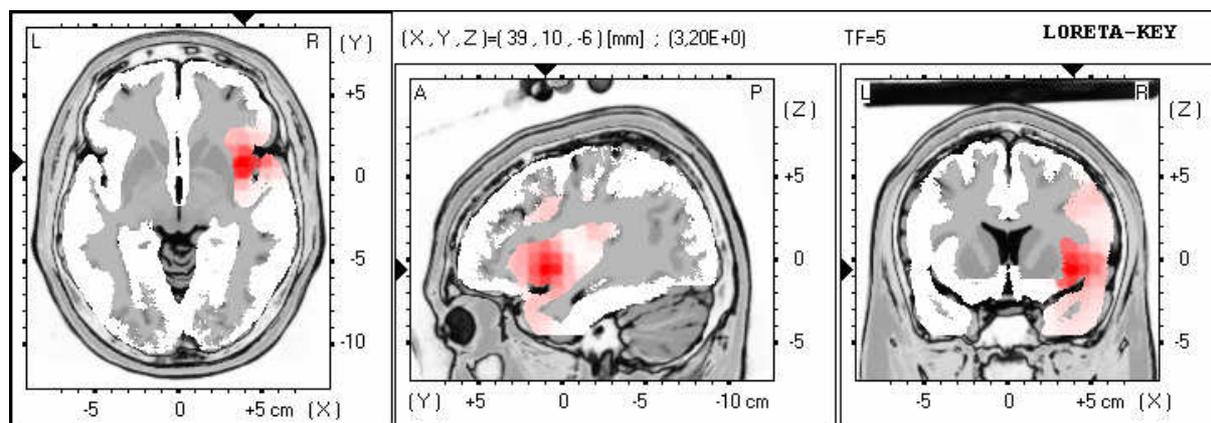


Abb. 4.4: Aktivierungsmaximum im Frequenzband Beta1 (12,5-18,0Hz). Bilddarstellung des Ergebnisses der voxelweisen LORETA T-Statistik für den Vergleich der hirnelektrischen Aktivität (Stromdichteunterschiede) bei Nonrespondern zum Zeitpunkt vor und nach Therapie. Die rote Färbung steht für eine erhöhte Aktivität zum Zeitpunkt vor gegenüber nach Therapie. Die schwarzen Pfeile deuten auf das Voxel mit dem maximalen t-Wert 3,20 mit den Talairach-Koordinaten x, y, z = 39, 10, -6 (BA 13, Sub-Lobar). 5%-p-Wert-Schwelle: $t=3,11$; t-Wert des Maximums: 3,20

ROI-Analyse

Bei der ROI-Analyse fanden sich weder im Bereich „ACC affektiv“ noch im Bereich „OFC“ signifikante Aktivierungsunterschiede im Therapieverlauf.

4.3.3 Untersuchung der Therapieresponseprädiktion

Innerhalb der Gruppe der sowohl vor als auch nach Therapie untersuchten Patienten erfüllten nach zehnwöchiger Kombinationstherapie 20 Patienten die Kriterien für Therapieresponse. 21 Patienten sprachen nicht in dem geforderten Ausmaß auf die Therapie an.

Hinsichtlich der erhobenen klinischen Daten wiesen die Therapieresponder nach der zehnwöchigen Therapie signifikant niedrigere Werte als die Therapienonresponder in den Variablen YBOCS-Gesamtscore, YBOCS-Subscore Zwangshandlungen, YBOCS-Subscore Zwangsgedanken, Maudsley Obsessive-Compulsive Inventory und State-Trait-Anxiety Inventory auf. Zudem fand sich in der Gruppe der Responder eine signifikant stärkere Reduktion des Wertes der Variablen YBOCS-Gesamtscore, YBOCS-Subscore Zwangshandlungen, YBOCS-Subscore Zwangsgedanken und State-Trait-Anxiety Inventory. Tabelle 4.4 gibt einen Überblick über Unterschiede hinsichtlich der klinischen Daten zwischen Respondern und Nonrespondern.

Tabelle 4.4: Vergleich der klinischen Daten von Respondern und Nonrespondern.

	<i>Responder (n=20)</i>	<i>Nonresponder (n=21)</i>	<i>Signifikanz</i>
Ersterkrankungsalter (Jahre)	22,3 ($\pm 10,5$)	21,2 ($\pm 8,3$)	n. s.
Krankheitsdauer (Jahre)	12,7 ($\pm 9,7$)	12,8 ($\pm 9,0$)	n. s.
<i>Baseline</i>			
Y-BOCS Gesamtscore	25,15 ($\pm 6,21$)	25,43 ($\pm 5,49$)	n. s.
Y-BOCS Subscore (Zwangshandlungen)	11,80 ($\pm 4,20$)	11,86 ($\pm 3,47$)	n. s.
Y-BOCS Subscore (Zwangsgedanken)	13,35 ($\pm 2,96$)	13,57 ($\pm 2,64$)	n. s.
CGI	5,45 ($\pm 0,61$)	5,76 ($\pm 0,89$)	n. s.
HAMD-17	13,90 ($\pm 6,55$)	11,65 ($\pm 5,53$) (n=20)	n. s.
MOCI	12,61 ($\pm 4,63$) (n=18)	13,83 ($\pm 3,92$) (n=18)	n. s.
BDI	15,21 ($\pm 8,31$) (n=19)	19,44 ($\pm 8,73$) (n=18)	n. s.
STAI (Version X-1)	53,55 ($\pm 10,03$)	54,80 ($\pm 10,69$) (n=20)	n. s.
<i>Woche 10</i>			
Y-BOCS Gesamtscore	8,30 ($\pm 4,04$)	20,29 ($\pm 6,09$)	p<0,01, t=7,39
Y-BOCS Subscore (Zwangshandlungen)	3,90 ($\pm 2,17$)	9,43 ($\pm 3,71$)	p<0,01, t=5,86
Y-BOCS Subscore (Zwangsgedanken)	4,40 ($\pm 2,44$)	10,86 ($\pm 2,94$)	p<0,01, t=7,64
CGI	4,75 ($\pm 2,57$)	5,30 ($\pm 1,72$) (n=20)	n. s.
HAMD-17	8,30 ($\pm 7,40$)	10,00 ($\pm 6,85$) (n=20)	n. s.
MOCI	7,06 ($\pm 5,18$) (n=17)	11,18 ($\pm 6,17$) (n=17)	p<0,05, t=2,11
BDI	10,11 ($\pm 12,37$) (n=18)	17,78 ($\pm 12,17$) (n=18)	n. s.
STAI (Version X-1)	40,67 ($\pm 13,40$) (n=18)	52,21 ($\pm 11,97$) (n=19)	p<0,01, t=2,77
<i>Differenz Baseline – Woche 10</i>			
Y-BOCS Gesamtscore	16,85 ($\pm 5,82$)	5,14 ($\pm 4,91$)	p<0,01, t=6,97
Y-BOCS Subscore (Zwangshandlungen)	7,90 ($\pm 3,60$)	2,43 ($\pm 3,14$)	p<0,01, t=5,20
Y-BOCS Subscore (Zwangsgedanken)	8,95 ($\pm 3,52$)	2,71 ($\pm 2,76$)	p<0,01, t=6,33
CGI	0,70 ($\pm 2,32$)	0,45 ($\pm 1,54$) (n=20)	n. s.
HAMD-17	5,60 ($\pm 5,69$)	1,47 ($\pm 7,53$) (n=19)	n. s.
MOCI	5,93 ($\pm 5,42$) (n=15)	2,87 ($\pm 2,75$) (n=15)	n. s.
BDI	5,71 ($\pm 11,37$) (n=17)	2,65 ($\pm 8,62$) (n=17)	n. s.
STAI (Version X-1)	13,83 ($\pm 14,94$) (n=18)	1,83 ($\pm 11,98$) (n=18)	p<0,05, t=2,66

4.3.3.1 Vergleich der Responder und Nonresponder vor Therapie

LORETA-Analyse

Beim Vergleich von Respondern (n=20) und Nonrespondern (n=21) vor der Therapie fand sich eine signifikante Hypoaktivität der Responder in den Frequenzbändern Beta1 (12,5-18,0 Hz) ($T=2,86$, $p<0,05$), Beta2 (18,5-21,0 Hz) ($T=2,81$, $p<0,05$) und Beta3 (21,5-30,0 Hz) ($T=2,76$, $p<0,05$). Tabelle 4.5 beschreibt die Voxel, in denen sich signifikante Aktivierungsunterschiede fanden, die Abbildungen 4.5 bis 4.7 zeigen die Aktivierungsmaxima für die Frequenzbänder Beta1 (12,5-18,0 Hz), Beta2 (18,5-21,0 Hz) und Beta3 (21,5-30,0 Hz).

Tabelle 4.5: Charakteristika der Voxel, für die sich signifikante Stromdichteunterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern zum Zeitpunkt vor Therapie zeigten

<i>Frequenzband</i>	<i>Talairach-Koordinaten X, Y, Z</i>	<i>T-Wert (Signifikanzniveau)</i>	<i>Anatomie</i>
Beta1	25 52 29	2,90 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis sup.)
	32 45 29	2,90 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis med.)
	25 45 29	2,90 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis sup.)
	32 45 22	2,90 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis med.)
	25 45 22	2,90 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis med.)
	25 52 36	2,90 (p<0,05)	BA 09 (Gyrus frontalis sup.)
	18 52 36	2,90 (p<0,05)	BA 09 (Gyrus frontalis sup.)
	32 52 29	2,90 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis sup.)
	-38 59 1	3,26 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis med.)
	-31 59 15	3,26 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis med.)
	-31 59 8	3,26 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis med.)
	-38 59 8	3,26 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis med.)
	-52 10 8	3,31 (p<0,05)	BA 44 (Gyrus frontalis inf.)
	-59 10 8	3,31 (p<0,05)	BA 44 (Gyrus praecentralis)
	-59 17 15	3,31 (p<0,05)	BA 44 (Gyrus frontalis inf.)
	-59 10 15	3,31 (p<0,05)	BA 44 (Gyrus praecentralis)
-52 17 8	3,31 (p<0,05)	BA 44 (Gyrus praecentralis)	
Beta2	39 52 22	2,88 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis sup.)
	32 52 22	2,88 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis sup.)
	32 45 22	2,88 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis med.)
	-59 3 -13	2,98 (p<0,05)	BA 21 (Gyrus frontalis med.)
	-52 -4 -27	3,01 (p<0,05)	BA 21 (Gyrus frontalis med.)
	-59 -4 -27	3,01 (p<0,05)	BA 20 (Gyrus fusiformis)
	-59 -4 -34	3,01 (p<0,05)	BA 20 (Gyrus temporalis inf.)
	-59 3 -27	3,01 (p<0,05)	BA 21 (Gyrus temporalis med.)
	-52 -4 -34	3,01 (p<0,05)	BA 20 (Gyrus temporalis inf.)
	-24 59 22	3,03 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis sup.)
	-24 52 22	3,03 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis med.)
	-31 52 22	3,03 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis sup.)
	-24 45 15	3,03 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis med.)
	-59 3 29	3,29 (p<0,05)	BA 06 (Gyrus praecentralis)
	-59 3 22	3,29 (p<0,05)	BA 06 (Gyrus praecentralis)
	-59 -4 22	3,29 (p<0,05)	BA 04 (Gyrus praecentralis)
Beta3	39 45 29	2,80 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis med.)
	25 45 29	2,80 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis sup.)
	32 45 29	2,80 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis med.)
	46 -32 -20	2,97 (p<0,05)	BA 20 (Gyrus fusiformis)
	39 -32 -20	2,97 (p<0,05)	BA 20 (Gyrus fusiformis)
	32 -32 -27	2,97 (p<0,05)	BA 36 (Gyrus parahippocampalis)
	46 -32 -27	2,97 (p<0,05)	BA 20 (Gyrus fusiformis)
	39 -32 -27	2,97 (p<0,05)	BA 36 (Gyrus parahippocampalis)
	53 -60 -20	3,00 (p<0,05)	BA 37 (Gyrus fusiformis)
	53 -46 -20	3,00 (p<0,05)	BA 37 (Gyrus fusiformis)

46 -60 -20	3,00 (p<0,05)	BA 37 (Gyrus fusiformis)
60 -60 -13	3,00 (p<0,05)	BA 37 (Gyrus temporalis inf.)
39 -60 -20	3,00 (p<0,05)	BA 37 (Gyrus fusiformis)
46 -46 -20	3,00 (p<0,05)	BA 37 (Gyrus fusiformis)
39 -46 -20	3,00 (p<0,05)	BA 37 (Gyrus fusiformis)
32 -46 -20	3,00 (p<0,05)	BA 37 (Gyrus fusiformis)
60 -53 -20	3,00 (p<0,05)	BA 20 (Gyrus temporalis inf.)
53 -53 -20	3,00 (p<0,05)	BA 37 (Gyrus fusiformis)
46 -46 -13	3,00 (p<0,05)	BA 37 (Sub-Gyral)
53 -53 -13	3,00 (p<0,05)	BA 37 (Gyrus temporalis med.)
46 -53 -20	3,00 (p<0,05)	BA 37 (Gyrus fusiformis)
46 -53 -13	3,00 (p<0,05)	BA 37 (Gyrus fusiformis)
39 -53 -20	3,00 (p<0,05)	BA 37 (Gyrus fusiformis)
53 -46 -27	3,00 (p<0,05)	BA 37 (Gyrus fusiformis)
32 -53 -20	3,00 (p<0,05)	BA 37 (Gyrus fusiformis)
53 -60 -13	3,00 (p<0,05)	BA 37 (Gyrus temporalis med.)
46 -46 -27	3,00 (p<0,05)	BA 37 (Gyrus fusiformis)
-24 52 22	3,04 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis med.)
-31 52 22	3,04 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis sup.)
-24 45 22	3,04 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis med.)
-31 45 22	3,04 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis med.)
-24 45 15	3,04 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis med.)
-24 52 29	3,04 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis sup.)
-31 52 29	3,04 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis sup.)
-24 45 29	3,04 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis sup.)
-31 45 29	3,04 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis med.)
-38 45 29	3,04 (p<0,05)	BA 10 (Gyrus frontalis med.)
-66 -11 15	3,27 (p<0,05)	BA 42 (Gyrus temporalis transv.)
-38 17 29	3,31 (p<0,05)	BA 09 (Gyrus frontalis med.)
-45 17 29	3,31 (p<0,05)	BA 46 (Gyrus frontalis med.)
-52 17 29	3,31 (p<0,05)	BA 09 (Gyrus frontalis inf.)
-52 10 29	3,31 (p<0,05)	BA 09 (Gyrus frontalis inf.)
-45 24 22	3,31 (p<0,05)	BA 46 (Gyrus frontalis med.)
-52 24 22	3,31 (p<0,05)	BA 45 (Gyrus frontalis inf.)
-45 17 22	3,31 (p<0,05)	BA 45 (Gyrus frontalis inf.)
-52 17 22	3,31 (p<0,05)	BA 45 (Gyrus frontalis inf.)
-45 10 22	3,31 (p<0,05)	BA 09 (Gyrus frontalis med.)
-52 10 22	3,31 (p<0,05)	BA 45 (Gyrus frontalis inf.)
-59 10 22	3,31 (p<0,05)	BA 45 (Gyrus frontalis inf.)
-59 3 22	3,31 (p<0,05)	BA 06 (Gyrus praecentralis)
-52 17 36	3,31 (p<0,05)	BA 09 (Gyrus frontalis med.)
-52 24 29	3,31 (p<0,05)	BA 46 (Gyrus frontalis med.)
-52 -53 -20	4,06 (p<0,01)	BA 37 (Gyrus fusiformis)
-45 -60 -20	4,06 (p<0,01)	BA 37 (Gyrus fusiformis)
-52 -60 -20	4,06 (p<0,01)	BA 37 (Gyrus fusiformis)
-52 -53 -13	4,06 (p<0,01)	BA 37 (Gyrus fusiformis)
-59 -60 -13	4,06 (p<0,01)	BA 37 (Gyrus temporalis inf.)
-45 -53 -20	4,06 (p<0,01)	BA 37 (Gyrus fusiformis)
-38 -18 -20	4,33 (p<0,01)	BA 20 (Sub-Gyral)

	-24 -25 -27	4,33 (p<0,01)	BA 35 (Gyrus parahippocampalis)
	-31 -25 -27	4,33 (p<0,01)	BA 35 (Gyrus parahippocampalis)
	-31 -18 -27	4,33 (p<0,01)	BA 36 (Gyrus parahippocampalis)
	-38 -18 -27	4,33 (p<0,01)	BA 20 (Sub-Gyral)

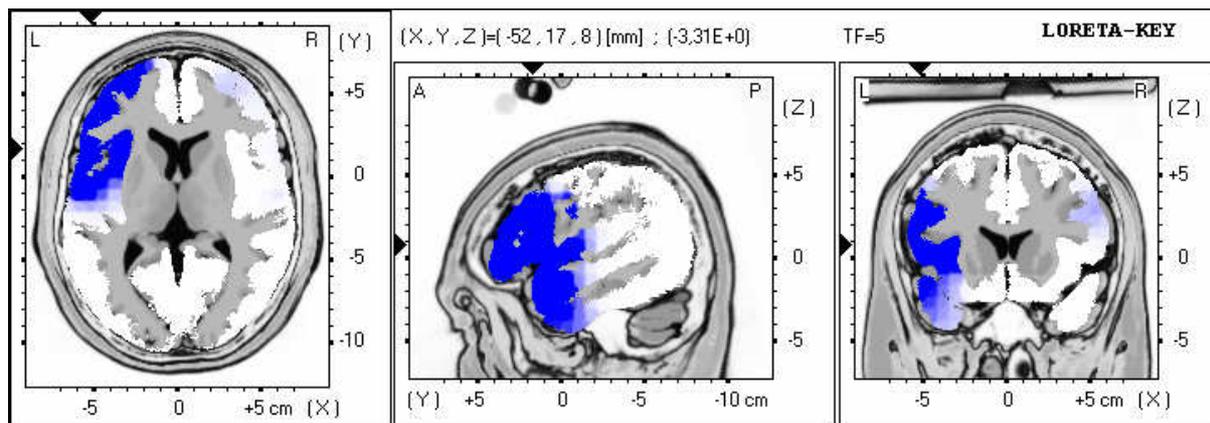


Abb. 4.5: Aktivierungsmaximum im Frequenzband Beta1 (12,5-18,0Hz). Bilddarstellung des Ergebnisses der voxelweisen LORETA T-Statistik für den Vergleich der hirnelektrischen Aktivität (Stromdichteunterschiede) bei Respondern und Nonrespondern zum Zeitpunkt vor Therapie. Die blaue Färbung steht für eine erniedrigte Aktivität der Responder. Die schwarzen Pfeile deuten auf das Voxel mit dem maximalen T-Wert 3,31 mit den Talairach-Koordinaten x, y, z = -52, 17, 8 (BA 44, Gyrus praecentralis). 5%-p-Wert-Schwelle: T=2,86; T-Wert des Maximums: 3,31.

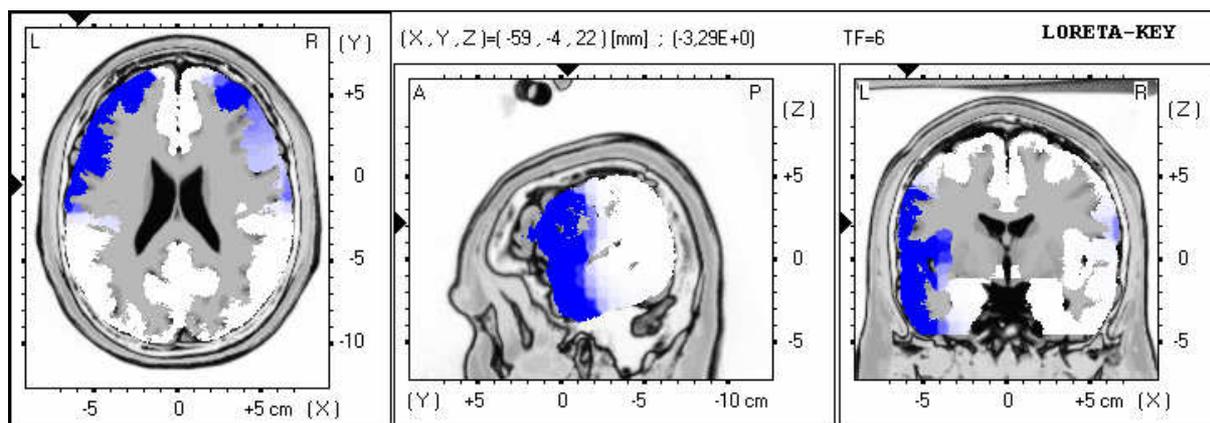


Abb. 4.6: Aktivierungsmaximum im Frequenzband Beta2 (18,5-21,0Hz). Bilddarstellung des Ergebnisses der voxelweisen LORETA T-Statistik für den Vergleich der hirnelektrischen Aktivität (Stromdichteunterschiede) bei Respondern und Nonrespondern zum Zeitpunkt vor Therapie. Die blaue Färbung steht für eine erniedrigte Aktivität der Responder. Die schwarzen Pfeile deuten auf das Voxel mit dem maximalen T-Wert 3,29 mit den Talairach-Koordinaten x, y, z = -59, -4, 22 (BA 04, Gyrus praecentralis). 5%-p-Wert-Schwelle: T=2,81; T-Wert des Maximums: 3,29.

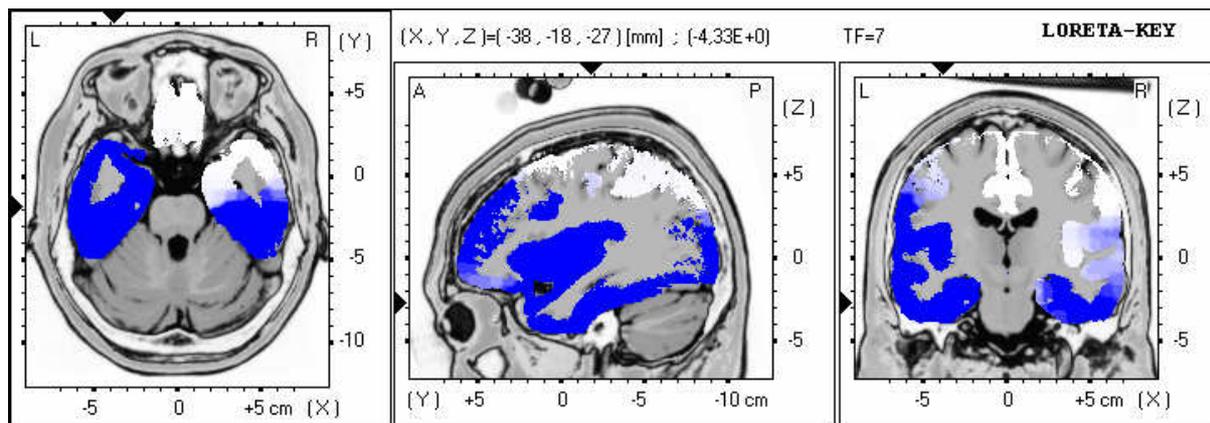


Abb. 4.7: Aktivierungsmaximum im Frequenzband Beta3 (21,5-30,0Hz). Bilddarstellung des Ergebnisses der voxelweisen LORETA T-Statistik für den Vergleich der hirnelektrischen Aktivität (Stromdichteunterschiede) bei Respondern und Nonrespondern zum Zeitpunkt vor Therapie. Die blaue Färbung steht für eine erniedrigte Aktivität der Responder. Die schwarzen Pfeile deuten auf das Voxel mit dem maximalen T-Wert 4,33 mit den Talairach-Koordinaten $x, y, z = -38, -18, 27$ (BA 20, Sub-Gyral). 5%-p-Wert-Schwelle: $T=2,76$; T-Wert des Maximums: 4,33.

ROI-Analyse

Die ROI-Analyse zeigte für den Bereich „ACC affektiv“ eine Hypoaktivität der Responder mit einem Trend zur Signifikanz in den Frequenzbändern Beta1 (12,5-18,0 Hz) ($T=2,06, p=0,05$) und Beta2 (18,5-21,0 Hz) ($T=2,04, p=0,05$) sowie eine signifikante Hypoaktivität der Responder im Frequenzband Alpha2 (10,5-12,0 Hz) ($T=2,06, p<0,05$).

Im Bereich „OFC“ fand sich eine signifikante Hypoaktivität der Responder in den Frequenzbändern Alpha2 (10,5-12,0 Hz) ($T=2,81, p<0,01$), Beta1 (12,5-18,0 Hz) ($T=2,50, p<0,05$) und Beta2 (18,5-21,0 Hz) ($T=2,50, p<0,05$).

4.3.3.2 Vergleich der Responder und Nonresponder nach Therapie

LORETA-Analyse

Der Vergleich von Respondern ($n=20$) und Nonrespondern ($n=21$) zum Zeitpunkt nach Therapie zeigte in keinem der untersuchten Frequenzbänder signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

ROI-Analyse

Bei der ROI-Analyse fanden sich weder im Bereich „ACC affektiv“ noch im Bereich „OFC“ signifikante Aktivierungsunterschiede zum Zeitpunkt nach Therapie.

4.4 Zusammenhang zwischen hirnelektrischer Aktivität und Psychopathologie

Die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der hirnelektrischen Aktivität und den erhobenen psychopathologischen Daten erfolgte mittels Korrelationsanalysen zwischen den Ergebnissen der ROI-Analyse und den psychopathologischen Daten unter Berechnung des Korrelationskoeffizienten Rho nach Spearman (vgl. Kap. 3.5.2).

Patienten mit Zwangsstörung zum Zeitpunkt vor Therapie

In der Gruppe der Patienten mit Zwangsstörung, die nur zum Zeitpunkt vor Therapie untersucht wurden und für die klinische Daten vorlagen (n=65), fanden sich weder für die ROI „ACC affektiv“ noch für die ROI „OFC“ signifikante Zusammenhänge zwischen der hirnelektrischen Aktivität und den erhobenen psychopathologischen Daten. Insbesondere fanden sich keine Zusammenhänge zwischen der prätherapeutischen hirnelektrischen Ruheaktivität und der Schwere der Zwangserkrankung, das heißt dem prätherapeutischen YBOCS-Score.

Patienten mit Zwangsstörung zu den Zeitpunkten vor und nach Therapie

In der Gruppe der Patienten, die sowohl zum Zeitpunkt vor als auch zum Zeitpunkt nach Therapie untersucht wurde (n=41), fand sich im Bereich der ROI „ACC affektiv“ eine signifikant positive Korrelation auf dem Niveau von 0,05 zwischen der Veränderung der hirnelektrischen Aktivität zum Zeitpunkt vor und nach Therapie (Aktivitätsveränderung = Aktivität nach Therapie – Aktivität vor Therapie) und der Reduktion des YBOCS-Scores in Prozent für die Frequenzbänder Delta (2-seitig, Rho=0,33, p=0,035), Alpha1 (2-seitig, Rho=0,36, p=0,019), Alpha2 (2-seitig, Rho=0,34, p=0,031) und Beta3 (2-seitig, Rho=0,38, p=0,015) (siehe Abb. 4.8).

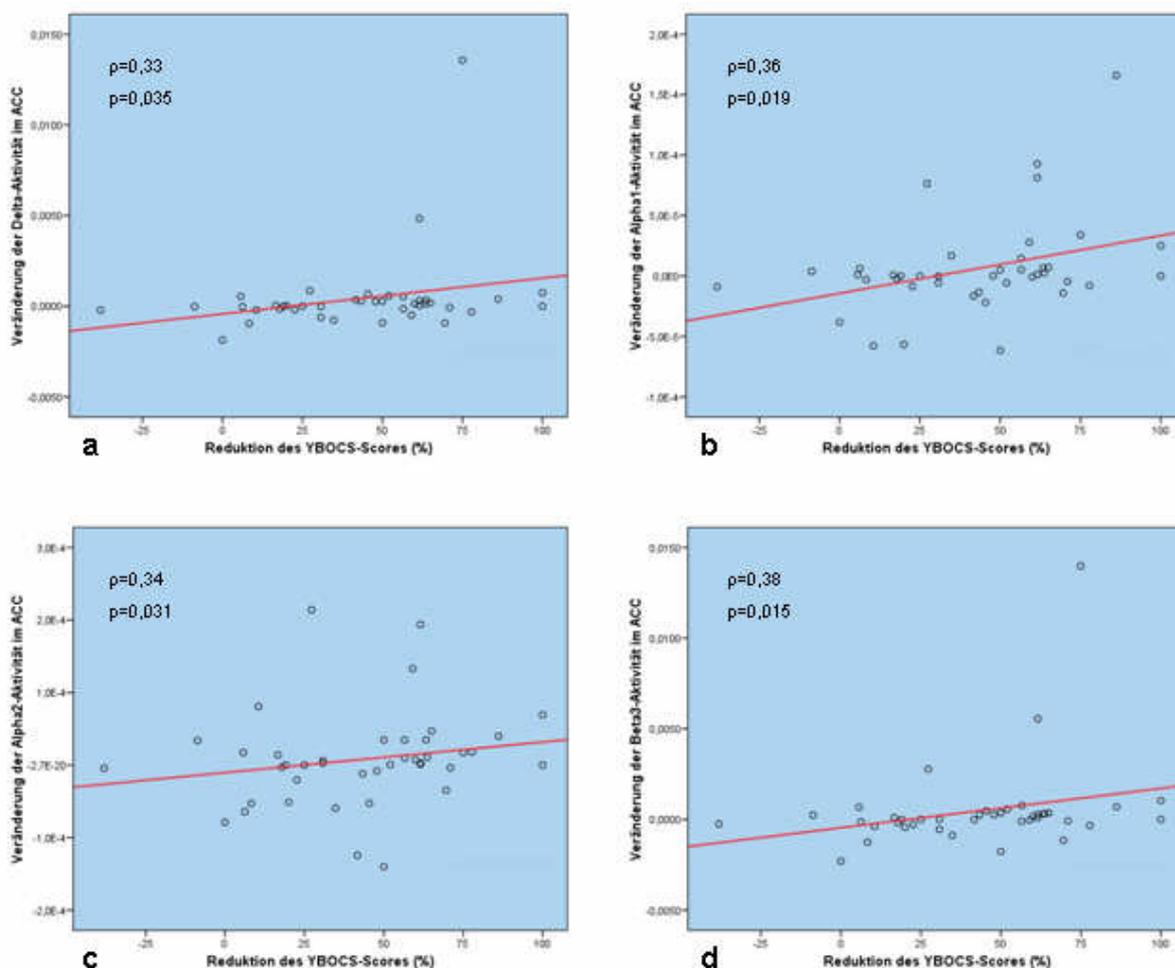


Abb. 4.8: Signifikant positive Korrelationen zwischen der Veränderung der hirnelektrischen Aktivität im affektiven ACC in den Frequenzbändern Delta (a), Alpha1 (b), Alpha2 (c) und Beta3 (d) (in $\mu\text{Ampere}/\text{mm}^2$) und der prozentualen Reduktion des YBOCS-Scores ($n=41$).

Im Bereich der ROI „OFC“ fand sich für dieselbe Gruppe eine signifikant positive Korrelation auf dem Niveau von 0,01 zwischen der Veränderung der hirnelektrischen Aktivität zum Zeitpunkt vor und nach Therapie (Aktivitätsveränderung = Aktivität nach Therapie – Aktivität vor Therapie) und der Reduktion des YBOCS-Scores in Prozent für die Frequenzbänder Alpha2 (2-seitig, $Rho=0,40$, $p=0,010$) und Beta3 (2-seitig, $Rho=0,42$, $p=0,006$), eine signifikant positive Korrelation auf dem Niveau von 0,05 für die Frequenzbänder Delta (2-seitig, $Rho=0,33$, $p=0,038$), Theta (2-seitig, $Rho=0,34$, $p=0,031$), Alpha1 (2-seitig, $Rho=0,38$, $p=0,015$) und Beta1 (2-seitig, $Rho=0,34$, $p=0,028$) (siehe Abb. 4.9).

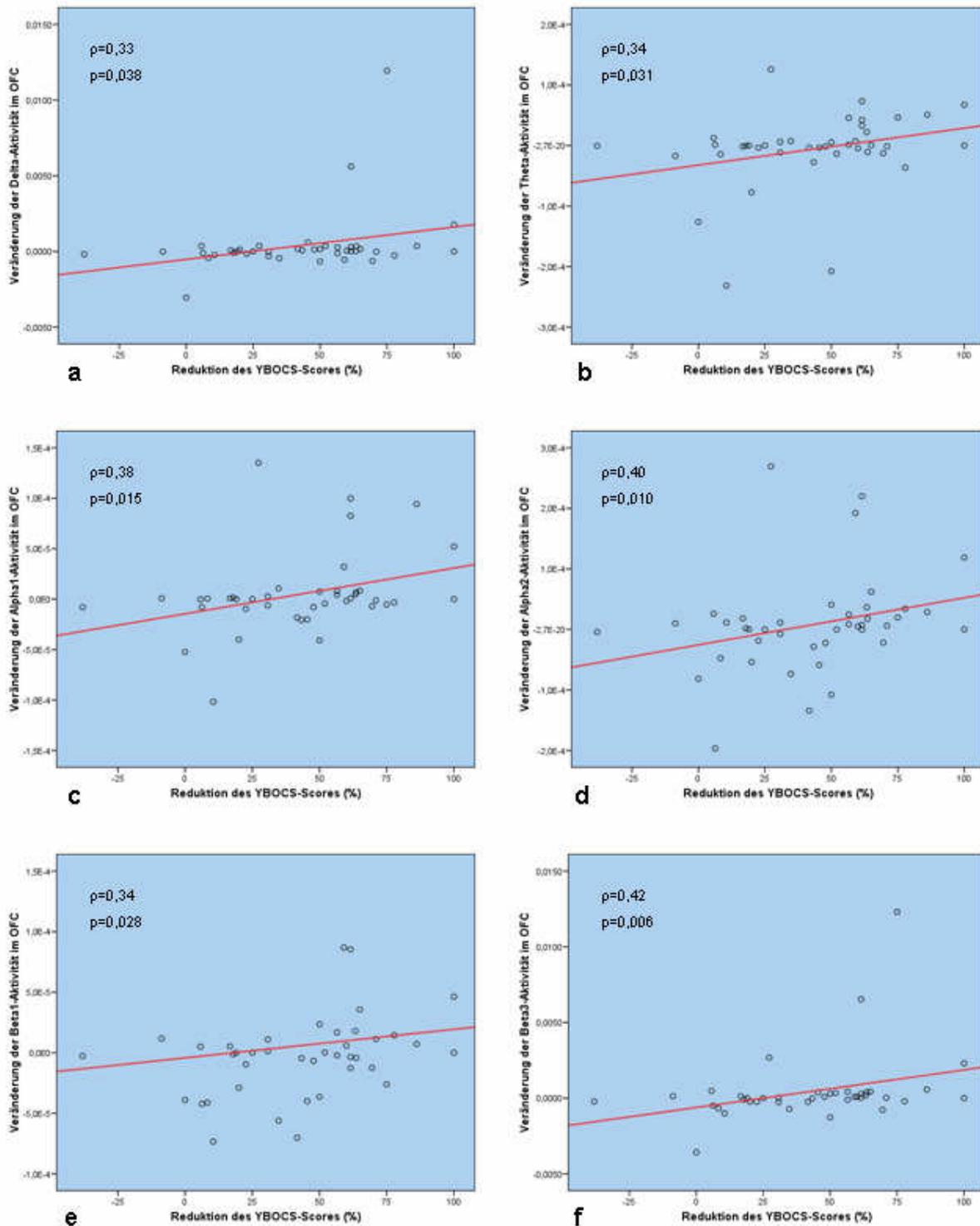


Abb. 4.9: Signifikant positive Korrelationen zwischen der Veränderung der hirnelektrischen Aktivität im OFC in den Frequenzbändern Delta (a), Theta (b), Alpha1 (c), Alpha2 (d), Beta1 (e) und Beta3 (f) (in $\mu\text{Ampere}/\text{mm}^2$) und der prozentualen Reduktion des YBOCS-Scores ($n=41$).

5. Diskussion

5.1 Vergleich von Patienten mit Zwangsstörung und gesunden Probanden

Bei der vergleichenden Untersuchung der Ruhe-EEG-Ableitungen von Patienten mit Zwangsstörung und von nach Alter und Geschlecht gematchten gesunden Probanden mittels LORETA konnten wir die a priori aufgestellte Hypothese einer erhöhten hirnelektrischen Ruheaktivität in verschiedenen Frequenzbändern der Patienten mit Zwangsstörung bestätigen. Der Ausgangspunkt dieser signifikanten Hyperaktivität der Patienten im Delta-Frequenzband (1,5-6,0 Hz) wurde von der LORETA im Bereich des Brodmann-Areals 10 (Gyrus frontalis superior) und somit im Bereich des orbitofrontalen Kortex lokalisiert. Dieses Ergebnis bestätigte sich auch in einer weiterführenden Analyse zweier Regions of Interest (ROIs). Im Bereich „Orbitofrontaler Kortex“ (OFC) fanden wir eine Hyperaktivität der Patienten mit Trend zur Signifikanz (Frequenzbänder Delta [1,5-6,0 Hz] und Beta3 [21,5-30,0 Hz]), im Bereich „affektiver anteriorer cingulärer Kortex“ (ACC affektiv) eine signifikant höhere Ruheaktivität der Patienten (Frequenzbänder Delta [1,5-6,0 Hz] und Beta3 [21,5-30,0 Hz]).

Unsere Ergebnisse sind konsistent mit Befunden zahlreicher Studien, die bei Patienten mit Zwangsstörung eine erhöhte zerebrale Aktivität im Vergleich zu gesunden Probanden zeigten und stimmen auch mit Erklärungsmodellen zur Pathophysiologie der Zwangsstörung überein, die eine frontale Hyperaktivität infolge von Störungen in kortiko-subkortikalen Regelkreisen postulieren (siehe Kap. 1.1.5.2). Die Funktion dieser Regelkreise soll in der Vernetzung von Hirnregionen bestehen, die an der Verarbeitung von emotionalen Informationen und der folgenden Initiierung weitgehend unbewusster Verhaltensmuster beteiligt sind. Bei Patienten mit Zwangsstörung kommt es infolge von Dysfunktionen innerhalb dieser Regelkreise zur Ausbildung von Zwangsvorstellungen und –handlungen (Saxena et al. 2001).

Erste Studien mit PET, in denen die zerebrale Aktivität über die Rate des Glukosemetabolismus bestimmt wird, zeigten bei Patienten mit Zwangsstörung gegenüber gesunden Kontrollen signifikant erhöhte Metabolismusraten bilateral im orbitofrontalen Kortex und bilateral im Nucleus Caudatus (Baxter et al. 1987; Baxter et al. 1988). Diese Ergebnisse konnten für den orbitofrontalen Kortex (OFC) in weiteren PET-Studien sowohl bei Messungen in Ruhe (Nordahl et al. 1989; Swedo et al. 1989) als auch bei Messungen während Symptomprovokation (McGuire et al. 1994; Rauch et al. 1994; Cottraux et al. 1996) repliziert werden. Eine weitere PET-Studie zeigte eine signifikant erhöhte Metabolismusrate

im cingulären Kortex, im Thalamus und im Komplex Putamen/Pallidum, während sich im Bereich des OFC jedoch keine Auffälligkeiten fanden (Perani et al. 1995). Im Gegensatz zu den oben aufgeführten Studien fanden Martinot und Kollegen in einer FDG-PET-Untersuchung bei Patienten mit Zwangsstörung im Vergleich zu gesunden Kontrollen niedrigere absolute Metabolismusraten in allen untersuchten Hirnregionen einschließlich des lateralen präfrontalen Kortex (Martinot et al. 1990). Mögliche Ursachen dieses gegensätzlichen Befundes könnten die Definition untersuchter Regions of Interest nach funktionellen statt wie in anderen Studien nach anatomischen Kriterien (Whiteside et al. 2004) und eine erhebliche depressive Komorbidität innerhalb des untersuchten Kollektivs darstellen (Saxena und Rauch 2000). Weitere Untersuchungen von Patienten mit Zwangsstörung und gesunden Kontrollpersonen erfolgten mit HMPAO- bzw. ECD-SPECT, einer Methode zur Messung der regionalen zerebralen Durchblutung. In mehreren SPECT-Studien fanden sich im OFC, sowie im Nucleus Caudatus und im Thalamus bei Patienten mit Zwangsstörung erniedrigte Blutflussraten (Lucey et al. 1995; Lucey et al. 1997; Crespo-Facorro et al. 1999; Busatto et al. 2000). Diese scheinbar gegensätzlichen Befunde sind allerdings nicht zwangsläufig widersprüchlich, da mittels PET und SPECT unterschiedliche Prozesse untersucht werden. So scheint es zwar ungewöhnlich, aber durchaus denkbar, dass in einem Hirnareal aufgrund erhöhter Aktivierung der Glukosemetabolismus erhöht ist, aufgrund der Konstriktion von Blutgefäßen, der lokale Blutfluss in diesem Hirnareal jedoch erniedrigt ist (Whiteside et al. 2004).

Eine Studie zeigte bei Patienten mit Zwangsstörung eine Beeinträchtigung von Entscheidungsprozessen (Cavedini et al. 2002). Dieser Befund passt zu einer Beteiligung des anterioren cingulären Kortex (ACC) an der Pathogenese der Zwangsstörung. Der ACC setzt sich aus einem ventral und rostral gelegenen affektiven Anteil und einem dorsalen kognitiven Anteil zusammen (Ketter et al. 2003). Der affektive Anteil ist mit der Amygdala, dem orbitofrontalen Kortex und der Inselregion verschaltet. Dieses Netzwerk verbindet Aufmerksamkeit und Emotion und ist an der Generierung von Entscheidungsprozessen beteiligt (Devinsky et al. 1995). Unser Ergebnis einer erhöhten Aktivität im Bereich des ACC bei Patienten mit Zwangsstörung ist konsistent mit den Ergebnissen mehrerer Studien, die bei Patienten mit Zwangsstörung eine erhöhte Aktivierung des anterioren cingulären Kortex (ACC) und des orbitofrontalen Kortex (OFC) sowohl in Ruhe (Swedo et al. 1989) als auch bei Untersuchung während Symptomprovokation (Rauch et al. 1994; Breiter et al. 1996; Cottraux et al. 1996; Adler et al. 2000) zeigen.

Mehrere neurophysiologische Studien bei Patienten mit Zwangsstörung mit quantitativem EEG (QEEG) und EEG mit Berechnung von Power-Spektren zeigten Veränderungen bei Patienten mit Zwangsstörung vorwiegend in frontalen und frontotemporalen Regionen (Kuskowski et al. 1993; Pritchep et al. 1993; Karadag et al. 2003; Pogarell et al. 2006).

Obwohl die Ergebnisse der einzelnen Studien nur zum Teil konsistent sind, deuten sie auf mögliche abweichende Aktivierungsmuster in frontalen kortikalen Regionen bei Patienten mit Zwangsstörung hin. Die unseres Wissens bislang einzige LORETA-Studie, die jedoch nicht Patienten mit Zwangsstörung, sondern lediglich Personen mit „Zwangssymptomatik“ und gesunde Kontrollen untersuchte, zeigte für Individuen mit Zwangssymptomatik eine erhöhte Betabandaktivität im cingulären Kortex (Sherlin und Congedo 2005).

In unserer Arbeit fanden wir bei Patienten mit Zwangsstörung im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine erhöhte Aktivität unter anderem im Delta-Frequenzband. Die Zunahme der hirnelektrischen Aktivität im EEG im Bereich niedriger Frequenzen gilt bei psychiatrischen Patienten als nicht ungewöhnlich und wird als unspezifischer Indikator für eine erhöhte Anfälligkeit des zentralen Nervensystems gedeutet (Herrmann und Winterer 1996; Hughes und John 1999). Die Autoren einer Untersuchung zur Lokalisation von Generatoren der mittels EEG abgeleiteten hirnelektrischen Aktivität interpretieren eine erhöhte Aktivität im Bereich niedriger Frequenzen jedoch mit der Aktivierung entsprechender frontal lokalisierter Generatoren (Michel et al. 1992). Ein möglicher Einfluss dieser Generatoren langsamer Aktivität wird auch für Patienten mit Zwangsstörung diskutiert (Kuskowski et al. 1993). Generell sollten frontal lokalisierte Veränderungen der hirnelektrischen Aktivität mit Vorsicht interpretiert werden, da die Möglichkeit einer Verfälschung der Daten durch Artefakte, insbesondere durch Augenbewegungen und Zwickern, besteht. Die EEG-Daten, die die Grundlage unserer Arbeit darstellen, wurden jedoch von zwei unabhängigen Untersuchern visuell auf Artefakte kontrolliert. Zudem fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Zwangsstörung und gesunden Kontrollpersonen bezüglich der Anzahl der ein- bzw. ausgeschlossenen EEG-Segmente, so dass die signifikanten Unterschiede der hirnelektrischen Aktivität im Delta-Frequenzband ein verlässliches Ergebnis darstellen.

Trotz zum Teil inkonsistenter Befunde, die wohl auf unterschiedliche Untersuchungsmethoden (PET, SPECT, EEG), unterschiedliche Untersuchungsbedingungen (Ruhe, Symptomprovokation), demographische Unterschiede in Patienten- bzw. Kontrollkollektiven (Geschlecht, Bildungsniveau etc.) sowie auf unterschiedlich hohe und zum Teil sehr kleine Fallzahlen zurückzuführen sind, stellen Aktivierungsunterschiede zwischen Patienten mit Zwangsstörung und gesunden Kontrollen im Bereich des orbitofrontalen Kortex und des anterioren cingulären Kortex einen relativ robusten und mehrfach replizierten Befund dar. Zusammenfassend ist unser Ergebnis einer erhöhten hirnelektrischen Aktivität bei Patienten mit Zwangsstörung im Bereich von ACC und OFC gut mit pathophysiologischen Modellen der Zwangsstörung vereinbar.

5.2 Untersuchung von Therapieeinflüssen

Zur Untersuchung möglicher Auswirkungen der zehnwöchigen Kombinationstherapie aus multimodaler Verhaltenstherapie und Psychopharmakotherapie mit Sertralin verglichen wir die vor und nach Therapie aufgezeichneten EEG-Daten der Patienten. Anders als angenommen, fanden sich jedoch beim Vergleich der vor und nach Therapie aufgezeichneten EEG-Daten des gesamten Patientenkollektivs keine signifikanten Unterschiede. Allerdings kam es sowohl in der Gruppe der Responder als auch in der Gruppe der Nonresponder unter Therapie zu signifikanten Aktivitätsveränderungen, jedoch in entgegengesetzten Richtungen: Nonresponder zeigten nach Therapie eine signifikant niedrigere Aktivität im Bereich der Brodmann-Area 13 als vor Therapie, das heißt, unter Therapie kam es zur Aktivitätsabnahme. Responder hingegen zeigten nach Therapie eine signifikant höhere Aktivität als vor Therapie – unter anderem im Bereich des OFC – das heißt, unter Therapie erfolgte eine Aktivitätszunahme.

Diese Befunde scheinen auf den ersten Blick im Widerspruch zu den Ergebnissen mehrerer Studien zu stehen, die bei Patienten mit Zwangsstörung unter beziehungsweise nach einer Verhaltens- oder Pharmakotherapie eine Abnahme der Aktivität vor allem im Bereich des OFC und des Nucleus caudatus zeigten (Übersicht bei (Saxena und Rauch 2000). Möglicherweise sind diese Inkonsistenzen jedoch auf methodische Unterschiede zurückzuführen. So wurden in den oben zitierten Studien neben der Anwendung unterschiedlicher Verfahren aus der funktionellen Bildgebung (PET, SPECT) auch zum Teil extrem kleine Patientenkollektive (minimal 5, maximal 20 Patienten) untersucht. Auch wurden die Patienten nicht immer standardisierten Therapieschemata unterzogen, so dass in mehreren Studien innerhalb des untersuchten Studienkollektivs bis zu drei verschiedene SSRIs verabreicht wurden. In keiner der Studien wurden Patienten untersucht, die mit Sertralin therapiert worden waren. Des Weiteren war auch der Abstand zwischen den Messungen in den verschiedenen Studien unterschiedlich lang (minimal 8-12 Wochen, maximal 7 Monate).

Eine SPECT-Studie (Tc-99m ECD), die an 26 Patienten mit Zwangsstörung – und damit ebenfalls an einem vergleichsweise großen Patientenkollektiv – Effekte einer sechsmonatigen Therapie mit Sertralin mittels Scans im Ruhezustand und während Symptomprovokation untersuchte, lieferte Ergebnisse, die Übereinstimmungen mit den Ergebnissen unserer Arbeit aufweisen. So zeigten Therapieresponder im Therapieverlauf ebenfalls eine Aktivitätszunahme vor allem linksseitig im Bereich des orbitofrontalen Kortex – allerdings nicht im Ruhezustand, sondern während Symptomprovokation. Therapienonresponder dagegen wiesen im Therapieverlauf bei Messung im Ruhezustand eine Aktivitätsabnahme ebenfalls im linken orbitofrontalen Kortex auf (Hendler et al. 2003).

Einige Autoren postulieren, dass sich die Verbesserung einer depressiven Symptomatik als Aktivitätszunahme im präfrontalen Kortex auswirkt (Mayberg et al. 1999; Kennedy et al. 2001). Eine Kontamination unserer Ergebnisse durch die Einflüsse einer depressiven Komorbidität scheint aber unwahrscheinlich, da sich die Gruppe der Responder weder in der Schwere noch in der Verbesserung ihrer depressiven Symptomatik signifikant von der Gruppe der Nonresponder unterscheidet.

Die Ergebnisse unserer Arbeit weisen Übereinstimmungen mit den Ergebnissen der unseres Wissens bislang einzigen Studie überein, die die Effekte einer Therapie mit Sertralin auf die intrazerebrale Aktivität bei Patienten mit Zwangsstörung untersucht hat. Zudem spricht die vergleichsweise hohe Patientenzahl und das standardisierte Studiendesign für die Validität unserer Daten. Inkonsistenzen mit den Ergebnissen früherer Studien könnten mit den oben erläuterten methodischen Unterschieden, insbesondere mit kleineren Patientenzahlen und unterschiedlichen Therapieregimes und Medikamenten, in Zusammenhang stehen. Hier ist auch zu beachten, dass das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientenkollektiv einer Kombinationstherapie unterzogen wurde, so dass die beobachteten Therapieeffekte nicht eindeutig der multimodalen Verhaltenstherapie oder der Pharmakotherapie mit Sertralin zugeschrieben werden können.

5.3 Untersuchung der Therapieprädiktion

Der Vergleich der im Vorfeld der Therapie erhobenen EEG-Daten der im Verlauf als Responder und Nonresponder klassifizierten Patienten zeigte, dass eine niedrigere prätherapeutische Aktivität im gesamten Beta-Frequenzband (12,5-30,0 Hz) vor allem in frontalen Hirnregionen mit einem besseren Ansprechen auf die Kombinationstherapie aus multimodaler Verhaltenstherapie und Pharmakotherapie mit Sertralin assoziiert war. Darüberhinaus zeigte die Region-of-Interest-Analyse, dass eine erniedrigte Aktivität in den Frequenzbändern Alpha2 (10,5-12,0 Hz), Beta1 (12,5-18,0 Hz) und Beta2 (18,5-21,0 Hz) im Bereich „OFC“ und eine erniedrigte Aktivität im Frequenzband Alpha2 (10,5-12,0 Hz) im Bereich „ACC affektiv“ ebenfalls mit einem besseren Ansprechen auf die Kombinationstherapie aus multimodaler Verhaltenstherapie und Pharmakotherapie mit Sertralin assoziiert war.

Unsere Daten stimmen mit den Ergebnissen früherer Studien mit anderen Methoden überein, die einen Zusammenhang zwischen dem klinischen Ansprechen auf eine Therapie und der Aktivität in bestimmten Hirnregionen zeigten. So wiesen Responder einer SSRI-Therapie in mehreren Studien bei prätherapeutischen PET-Untersuchungen niedrigere

Glukosemetabolismusraten im Bereich des orbitofrontalen Kortex als Nonresponder auf (Swedo et al. 1989; Brody et al. 1998; Saxena et al. 1999; Rauch et al. 2002).

Der rostrale Anteil des anterioren cingulären Kortex, der auch als affektive Subdivision des ACC gilt, scheint auch bei der Prädiktion der Therapieresponse bei Patienten mit affektiven Störungen von Bedeutung zu sein. So konnte in Studien mit PET (Mayberg et al. 1997) und LORETA (Pizzagalli et al. 2001; Mulert et al. 2007) eine erhöhte Glukosemetabolismusrate beziehungsweise eine erhöhte Thetaaktivität im rostralen ACC jeweils mit einem besseren Ansprechen auf eine Therapie assoziiert werden. Bei Patienten mit Zwangsstörung zeigten mehrere Studien im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen eine Hyperaktivität im rostralen ACC, sowohl bei Messung in Ruhe (Swedo et al. 1989), als auch bei Messung während Symptomprovokation (Rauch et al. 1994; Breiter et al. 1996; Adler et al. 2000) und in einer der Studien war eine erniedrigte Aktivität im Bereich des rostralen ACC mit einem besseren klinischen Ansprechen auf die Therapie assoziiert (Swedo et al. 1989).

Darüber hinaus konnten wir in unserer Arbeit das Ergebnis der unseres Wissens bislang einzigen Studie, die Prädiktoren einer Therapieresponse bei Patienten mit Zwangsstörung mittels LORETA untersuchte, erstmalig replizieren: Innerhalb eines Kollektivs von 17 Patienten mit Zwangsstörung, die mit unterschiedlichen Psychopharmaka therapiert wurden, fanden die Autoren für die Gruppe der Therapieresponder ebenfalls eine prätherapeutisch signifikant niedrigere Aktivität im Beta-Frequenzband im rostralen anterioren cingulären Kortex und im Gyrus frontalis medialis (orbitofrontaler Kortex) (Fontenelle et al. 2006).

Auch neurophysiologische Untersuchungen mit quantitativem EEG (QEEG) zeigten für Patienten mit Zwangsstörung im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine Erniedrigung der Aktivität im Beta-Frequenzband in fronto-temporalen Bereichen (Tot et al. 2002; Karadag et al. 2003), wobei der Befund einer erniedrigten Aktivität im Beta-Frequenzband in einer der Studien (Tot et al. 2002) auf die Gruppe der Therapieresponder bei EEG-Aufzeichnung während Hyperventilation beschränkt war.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse einer Studie, die nach simultaner Aufzeichnung von PET und LORETA eine positive Korrelation zwischen der zerebralen Blutflussrate und der Betaaktivität zeigte (Gamma et al. 2004), und den oben zitierten Befunden zur Therapieprädiktion (Swedo et al. 1989; Fontenelle et al. 2006) erscheint es nicht unwahrscheinlich, dass unser Befund einer erniedrigten hirnelektrischen Aktivität in der Respondergruppe im Bereich des orbitofrontalen Kortex und des rostralen anterioren cingulären Kortex einen erniedrigten Metabolismus in den entsprechenden Hirnregionen widerspiegelt. Unsere Ergebnisse weisen zudem auf eine Beteiligung des rostralen ACC in der Pathophysiologie der Zwangsstörung hin, die in der Literatur mehrfach postuliert wurde und zeigen, dass neurophysiologische Techniken, die diese hirnelektrischen Abnormitäten widerspiegeln für die Prädiktion der Therapieresponse von Bedeutung sein können.

5.4 Zusammenhang zwischen hirnelektrischer Aktivität und Psychopathologie

In der vorliegenden Arbeit ließen sich keine signifikanten Korrelationen zwischen der prätherapeutischen hirnelektrischen Ruheaktivität und psychopathologischen Daten (YBOCS-Score) feststellen. Die Schwere der Zwangserkrankung spiegelt sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv demnach nicht in der Höhe der prätherapeutischen hirnelektrischen Ruheaktivität wider. Auch bestanden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der prätherapeutischen hirnelektrischen Ruheaktivität und der Veränderung des YBOCS-Scores.

In einigen früheren Studien konnten allerdings signifikante Korrelationen zwischen Daten der funktionellen Bildgebung und psychopathologischen Befunden aufgezeigt werden. So bestand in einer PET-Studie ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen der Höhe des Glukosemetabolismus im OFC und der Schwere der Zwangssymptomatik (Swedo et al. 1989). Auch in Studien zur Therapieresponseprädiktion fanden sich signifikante Korrelationen. In einer PET-Studie bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem erhöhten Glukosemetabolismus im linken OFC und einem besseren Ansprechen auf eine Verhaltenstherapie sowie zwischen einem erniedrigten prätherapeutischen Glukosemetabolismus im linken OFC und einem besseren Ansprechen auf eine Therapie mit Fluoxetin (Brody et al. 1998). Der Befund eines signifikanten Zusammenhangs zwischen einem erniedrigten prätherapeutischen Glukosemetabolismus sowohl im linken als auch im rechten OFC und einem besseren Ansprechen auf eine SSRI-Therapie (Paroxetin) wurde in einer weiteren PET-Studie repliziert (Saxena et al. 1999). In einer anderen PET-Studie bestand dagegen ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem erhöhten prätherapeutischen Glukosemetabolismus im rechten Nucleus Caudatus und einem besseren Ansprechen auf eine Therapie mit Paroxetin (Saxena et al. 2003). Diese zum Teil inkonsistenten Befunde und die Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Korrelationen zwischen der prätherapeutischen hirnelektrischen Ruheaktivität und psychopathologischen Daten (YBOCS-Score) aufgezeigt werden konnten sind möglicherweise auf methodische Unterschiede zurückzuführen. So wurden sowohl unterschiedliche Untersuchungsverfahren angewandt als auch unterschiedliche Methoden zur Bestimmung der untersuchten Regions of Interests (ROIs) herangezogen. Dazu kommen Unterschiede bezüglich der Größe des Untersuchungskollektivs und der verabreichten Medikation.

Allerdings zeigten sich in der vorliegenden Arbeit signifikant positive Korrelationen zwischen der Veränderung der hirnelektrischen Ruheaktivität und der prozentualen Reduktion des

YBOCS-Scores im Therapieverlauf sowohl im Bereich der ROI „ACC affektiv“ als auch im Bereich der ROI „OFC“. Je höher die Zunahme der hirnelektrischen Ruheaktivität im Therapieverlauf ausfiel, desto stärker war auch die Verbesserung der Zwangssymptomatik zu beobachten, die sich als umso größere Reduktion des YBOCS-Scores widerspiegelte. Auch in früheren PET-Studien zeigten die Autoren signifikant positive Korrelationen zwischen der Veränderung des Glukosemetabolismus und der Veränderung des YBOCS-Scores auf. So korrelierte in einer Studie bei Patienten, die mit Fluoxetin behandelt worden waren die prozentale Veränderung des Glukosemetabolismus im rechten Nucleus Caudatus signifikant mit der prozentualen Veränderung des YBOCS-Scores (Baxter et al. 1992). Allerdings war die Verbesserung der Zwangssymptomatik umso stärker, je größer die Abnahme des Glukosemetabolismus ausfiel. Auch in einer weiteren Studie bestanden signifikant positive Korrelationen zwischen der Abnahme des Glukosemetabolismus im linken OFC und der Reduktion des YBOCS-Scores (Schwartz et al. 1996). In einer SPECT-Studie, die bei 26 mit Sertralin behandelten Patienten mit Zwangsstörung für die Gruppe der Responder ebenfalls eine Aktivitätszunahme und für die Gruppe der Nonresponder ebenfalls eine Aktivitätsabnahme im Therapieverlauf zeigte, werden jedoch keine Angaben zu Zusammenhängen zwischen Daten der funktionellen Bildgebung und der Psychopathologie gemacht (Hendler et al. 2003).

Die Ursachen für diese auf den ersten Blick widersprüchlichen Ergebnisse liegen wohl in methodischen Unterschieden bezüglich Untersuchungstechnik, ROI-Auswahl und –Analyse und Studiendesign sowie in unterschiedlich hohen Patientenzahlen und unterschiedlichen Medikationen (siehe auch Kapitel 5.2). Unser Ergebnis der signifikant positiven Korrelationen zwischen der Veränderung der hirnelektrischen Ruheaktivität im rostralen ACC und im OFC und der prozentualen Reduktion des YBOCS-Scores im Therapieverlauf passt zu den aufgezeigten Aktivitätsunterschieden zwischen Therapierespondern und Nonrespondern im Vorfeld der Behandlung und zur Dynamik ihrer hirnelektrischen Aktivität im Therapieverlauf: Therapieresponder zeigten eine Aktivitätszunahme, Therapiononresponder eine Aktivitätsabnahme. Die Tatsache, dass sich keine signifikanten Korrelationen zwischen prätherapeutischer hirnelektrischer Aktivität und Symptomstärke (YBOCS-Score), aber signifikante Korrelationen zwischen der Veränderung der hirnelektrischen Aktivität und der Veränderung der Symptomstärke im Therapieverlauf zeigten, deutet darauf hin, dass im untersuchten Patientenkollektiv möglicherweise eher Trait- gegenüber State-Aspekten überwiegen. Darüberhinaus untermauern die Befunde jedoch die Bedeutung dieser Hirnregionen in der Pathophysiologie der Zwangsstörung.

6. Zusammenfassung

Die Zwangsstörung (engl. *Obsessive Compulsive Disorder, OCD*) ist eine durch Zwangsgedanken und Zwangshandlungen charakterisierte chronische neuropsychiatrische Erkrankung, die zum Formenkreis der Angststörungen gezählt wird. Mit einer Lebenszeitprävalenz von etwa 2,5 Prozent stellt die Zwangsstörung die vierthäufigste psychiatrische Erkrankung dar. Aufgrund von einer durch die Patienten befürchteten Stigmatisierung oder von mangelnder Krankheitseinsicht werden Patienten mit Zwangsstörung nicht selten unterdiagnostiziert oder unterbehandelt. Die Ergebnisse innerhalb der letzten Jahrzehnte durchgeführter Studien weisen auf eine Beteiligung frontaler Hirnregionen, des cingulären Kortex und der Basalganglien an der Pathogenese der Zwangsstörung hin. Das aktuell wohl verbreitetste Modell zur Erklärung der Pathogenese der Zwangsstörung geht von einer orbitofrontalen Hyperaktivität bei Patienten mit Zwangsstörung im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen infolge von Störungen in kortiko-subkortikalen Regelkreisen aus.

Etablierte Therapiemethoden der Zwangsstörung stellen die Psychopharmakotherapie und die Verhaltenstherapie dar. Obwohl die Wirksamkeit von selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) vielfach in Studien bewiesen wurde, sprechen etwa 40% der Patienten mit Zwangsstörung nicht auf eine Initialtherapie mit einem SSRI an (Goodman et al. 1993). Darüberhinaus haben Patienten mit Zwangsstörung, die auf eine erste Therapie mit einem SSRI nicht ansprechen, im Vergleich zu Patienten, die auf eine erste Therapie mit einem SSRI ansprechen, eine um 25% geringere Chance, von einer Therapie mit einem anderen SSRI zu profitieren (Stein et al. 2001). Die Möglichkeit, bereits vor Therapiebeginn Aussagen über das Ansprechen eines Patienten auf eine bestimmte Therapie zu treffen, könnte dazu beitragen die Behandlungsstrategien bei Patienten mit Zwangsstörung effizienter zu gestalten. Denkbar wären unter anderem eine Verkürzung der Behandlungszeit, eine Reduktion des Auftretens unerwünschter Wirkungen und insgesamt eine Senkung der Behandlungskosten.

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung und Lokalisation möglicher Unterschiede bezüglich der hirnelektrischen Aktivität zwischen Patienten mit Zwangsstörung und gesunden Kontrollpersonen. Aufgrund der in der Literatur postulierten Hyperaktivität orbitofrontaler Bereiche infolge von Störungen in kortiko-subkortikalen Regelkreisen konnten Auffälligkeiten in anatomisch relevanten Strukturen wie dem orbitofrontalen Kortex und dem cingulären Kortex vermutet werden. Innerhalb der Patientengruppen sollten Zusammenhänge zwischen hirnelektrischen Auffälligkeiten und psychopathologischen Befunden bei Patienten mit Zwangsstörung überprüft werden.

Zweitens sollten mögliche Effekte einer zehnwöchigen Kombinationstherapie bestehend aus dem SSRI Sertralin und einer multimodalen Verhaltenstherapie auf die hirnelektrische Aktivität untersucht werden. Hier ließ sich infolge der Ergebnisse früherer Studien eine Aktivitätsabnahme vermuten.

Letztlich sollte zur Untersuchung der Therapieresponseprädiktion die Frage nach möglichen Unterschieden bezüglich der hirnelektrischen Aktivität zwischen Therapierespondern und –nonrespondern geklärt werden.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die Ruhe-EEG-Aufzeichnungen von 68 unbehandelten Patienten mit Zwangsstörung und 68 den Patienten entsprechend Alter und Geschlecht zugematchten gesunden Kontrollpersonen untersucht. Anschließend wurde ausgehend von den in entspannter Wachheit aufgezeichneten EEG-Daten mittels Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA) und der implementierten T_{max} -Statistik die Verteilung der Stromdichteunterschiede im Talairach-Raum berechnet.

Wir fanden im Delta-Frequenzband (1,5-6,0 Hz) eine signifikant erhöhte Ruheaktivität für die Gruppe der Patienten, die im Bereich des Gyrus frontalis superior lokalisiert war. Zusätzlich wurden Region-of-Interest-Analysen (ROI-Analysen) für den rostralen anterioren cingulären Kortex („ACC affektiv“) und den orbitofrontalen Kortex („OFC“) durchgeführt. Hierbei zeigten die statistischen Gruppenvergleiche für den rostralen anterioren cingulären Kortex bei den Patienten eine signifikant erhöhte Ruheaktivität in den Frequenzbändern Delta (1,5-6,0 Hz) und Beta3 (21,5-30,0 Hz); im orbitofrontalen Kortex fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Bei 41 der ursprünglich 68 Patienten wurde mit der oben genannten Methodik der Einfluss der zehnwöchigen Kombinationstherapie untersucht, indem die Ruhe-EEG-Aufzeichnungen vor und nach Therapie verglichen wurden. Sowohl in der LORETA-Analyse als auch in der ROI-Analyse fanden wir für die Gesamtgruppe der Patienten keine signifikanten Aktivitätsunterschiede. Signifikante Aktivitätsunterschiede zeigten sich jedoch bei der Untersuchung der Subgruppen der Therapieresponder beziehungsweise –nonresponder: Therapieresponder wiesen prätherapeutisch signifikant niedrigere Aktivitäten als im Therapieverlauf sowohl in der LORETA-Analyse (Frequenzbänder Beta1 [12,5-18,0 Hz] und Beta3 [21,5-30,0 Hz]) als auch in der ROI-Analyse für den affektiven ACC (Frequenzband Alpha2 [10,5-12,0 Hz]) auf, unter Therapie erfolgte demnach eine Aktivitätszunahme. Therapienonresponder wiesen dagegen eine prätherapeutisch signifikant höhere Aktivität als im Therapieverlauf in der LORETA-Analyse auf (Frequenzband Beta1 [12,5-18,0 Hz]), das heißt, unter Therapie kam es zur Aktivitätsabnahme.

Beim Vergleich der Subgruppen der Responder und Nonresponder vor Beginn der Therapie fanden wir in der LORETA-Analyse eine signifikant niedrigere Aktivität der Responder für das gesamte Betafrequenzband (12,5-30,0 Hz) und auch die ROI-Analyse lieferte für die

Subgruppe der Responder im affektiven ACC (Frequenzband Alpha2 [10,5-12,0 Hz]) und im orbitofrontalen Kortex (Frequenzbänder Alpha2 [10,5-12,0 Hz], Beta1 [12,5-18,0 Hz] und Beta2 [18,5-21,0 Hz]) signifikant niedrige Ruheaktivitätswerte. Beim Vergleich der beiden Subgruppen im Therapieverlauf fanden sich weder in der LORETA-Analyse noch in der ROI-Analyse signifikante Aktivitätsunterschiede.

Darüber hinaus zeigten sich sowohl für die ROI „ACC affektiv“ als auch für die ROI „OFC“ signifikant positive Korrelationen zwischen dem Grad der Aktivitätsveränderung (Aktivität nach Therapie minus Aktivität vor Therapie) und der prozentualen Reduktion des YBOCS-Scores im therapeutischen Verlauf jeweils für die Frequenzbänder Delta (1,5-6,0 Hz), Alpha1 (8,5-10,0 Hz), Alpha2 (10,5-12,0 Hz) und Beta3 (21,5-30,0 Hz) („ACC affektiv“) beziehungsweise für die Frequenzbänder Delta (1,5-6,0 Hz), Theta (6,5-8,0 Hz), Alpha1 (8,5-10,0 Hz), Alpha2 (10,5-12,0 Hz), Beta1 (12,5-18,0 Hz) und Beta3 (21,5-30,0 Hz) („OFC“).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, die unter Verwendung des tomographischen Lokalisationsverfahrens LORETA durchgeführt wurde, sind in vielen Punkten konsistent mit den Ergebnissen aktueller Untersuchungen bei Patienten mit Zwangsstörung, die größtenteils mit Verfahren der funktionellen Bildgebung (PET, SPECT, fMRT) durchgeführt wurden und auf denen die gängigen Erklärungsmodelle zur Pathogenese der Zwangsstörung basieren. Nur in wenigen Studien erfolgte die Analyse dabei an einem ähnlich großen Untersuchungskollektiv wie in der vorliegenden Arbeit. So wurde die Hypothese einer vor allem orbitofrontal lokalisierten Hyperaktivität als Charakteristikum der Zwangsstörung in der vorliegenden Arbeit bestätigt. Zudem zeigen die Ergebnisse, dass sich Responder und Nonresponder einer antiobsessiven Kombinationstherapie anhand des Grades ihrer hirnelektrischen Ruheaktivität bereits im Vorfeld einer Behandlung mit dem non-invasiven elektrophysiologischen Verfahren LORETA unterscheiden lassen. Auch fanden sich signifikant positive Korrelationen zwischen der Verbesserung des YBOCS-Scores und dem Grad der Aktivitätsveränderung im therapeutischen Verlauf. Die Patienten mit Zwangsstörung, die im Vorfeld einer Therapie eine niedrigere hirnelektrische Ruheaktivität aufweisen, die im Therapieverlauf ansteigt, scheinen demnach in höherem Maße von einer antiobsessiven Kombinationstherapie zu profitieren. Unsere Ergebnisse stärken die Bedeutung neurophysiologischer Methoden für die Identifikation unterschiedlicher Aktivierungsmuster bei Patienten mit Zwangsstörung und die damit verbundene mögliche Prädiktion der Therapieresponse. Die Prädiktion der Therapieresponse auf der Grundlage der hirnelektrischen Ruheaktivität könnte in Zukunft zum besseren Verständnis von Mechanismen der Therapieresponse und auch zur Entwicklung neuer Therapiemethoden bei therapieresistenten Patienten beitragen.

7. Literaturverzeichnis

- Abramowitz, J. S. (1997). "Effectiveness of psychological and pharmacological treatments for obsessive-compulsive disorder: a quantitative review." J Consult Clin Psychol **65**(1): 44-52.
- Adams, K. H., E. S. Hansen, L. H. Pinborg, S. G. Hasselbalch, C. Svarer, S. Holm, T. G. Bolwig und G. M. Knudsen (2005). "Patients with obsessive-compulsive disorder have increased 5-HT_{2A} receptor binding in the caudate nuclei." Int J Neuropsychopharmacol **8**(3): 391-401.
- Adler, C. M., P. McDonough-Ryan, K. W. Sax, S. K. Holland, S. Arndt und S. M. Strakowski (2000). "fMRI of neuronal activation with symptom provocation in unmedicated patients with obsessive compulsive disorder." J Psychiatr Res **34**(4-5): 317-24.
- Aigner, M., W. Zitterl, D. Prayer, U. Demal, M. Bach, L. Prayer, T. Stompe und G. Lenz (2005). "Magnetic resonance imaging in patients with obsessive-compulsive disorder with good versus poor insight." Psychiatry Res **140**(2): 173-9.
- Alexander, G. E., M. R. DeLong und P. L. Strick (1986). "Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex." Annu Rev Neurosci **9**: 357-81.
- American-Psychiatric-Association (1980). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third edition (DSM-III). Washington, D.C., American Psychiatric Association.
- American-Psychiatric-Association (1987). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third edition revise (DSM-III-R). Washington, D.C., American Psychiatric Association.
- American-Psychiatric-Association (2000). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth edition, text revision (DSM-IV-TR). Washington, D.C., American Psychiatric Association.
- Angst, J., A. Gamma, J. Endrass, R. Goodwin, V. Ajdacic, D. Eich und W. Rossler (2004). "Obsessive-compulsive severity spectrum in the community: prevalence, comorbidity, and course." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **254**(3): 156-64.
- Aouizerate, B., D. Guehl, E. Cuny, A. Rougier, B. Bioulac, J. Tignol und P. Burbaud (2004). "Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology." Prog Neurobiol **72**(3): 195-221.
- Atmaca, M., B. H. Yildirim, B. H. Ozdemir, B. A. Aydin, A. E. Tezcan und A. S. Ozler (2006). "Volumetric MRI assessment of brain regions in patients with refractory obsessive-compulsive disorder." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **30**(6): 1051-7.
- Atmaca, M., H. Yildirim, H. Ozdemir, E. Tezcan und A. K. Poyraz (2007). "Volumetric MRI study of key brain regions implicated in obsessive-compulsive disorder." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **31**(1): 46-52.
- Aylward, E. H., G. J. Harris, R. Hoehn-Saric, P. E. Barta, S. R. Machlin und G. D. Pearlson (1996). "Normal caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder assessed by quantitative neuroimaging." Arch Gen Psychiatry **53**(7): 577-84.
- Baumann, M. H., D. C. Mash und J. K. Staley (1995). "The serotonin agonist m-chlorophenylpiperazine (mCPP) binds to serotonin transporter sites in human brain." Neuroreport **6**(16): 2150-2.
- Baxter, L. R., Jr., M. E. Phelps, J. C. Mazziotta, B. H. Guze, J. M. Schwartz und C. E. Selin (1987). "Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls." Arch Gen Psychiatry **44**(3): 211-8.
- Baxter, L. R., Jr., S. Saxena, A. L. Brody, R. F. Ackermann, M. Colgan, J. M. Schwartz, Z. Allen-Martinez, J. M. Fuster und M. E. Phelps (1996). "Brain Mediation of Obsessive-Compulsive Disorder Symptoms: Evidence From Functional Brain Imaging Studies in the Human and Nonhuman Primate." Semin Clin Neuropsychiatry **1**(1): 32-47.

- Baxter, L. R., Jr., J. M. Schwartz, K. S. Bergman, M. P. Szuba, B. H. Guze, J. C. Mazziotta, A. Alazraki, C. E. Selin, H. K. Ferng, P. Munford und et al. (1992). "Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder." Arch Gen Psychiatry **49**(9): 681-9.
- Baxter, L. R., Jr., J. M. Schwartz, B. H. Guze, K. Bergman und M. P. Szuba (1990). "PET imaging in obsessive compulsive disorder with and without depression." J Clin Psychiatry **51 Suppl**: 61-9; discussion 70.
- Baxter, L. R., Jr., J. M. Schwartz, J. C. Mazziotta, M. E. Phelps, J. J. Pahl, B. H. Guze und L. Fairbanks (1988). "Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder." Am J Psychiatry **145**(12): 1560-3.
- Beck, A. T., C. H. Ward, M. Mendelson, J. Mock und J. Erbaugh (1961). "An inventory for measuring depression." Arch Gen Psychiatry **4**: 561-71.
- Ben-Pazi, A., H. Szechtman und D. Eilam (2001). "The morphogenesis of motor rituals in rats treated chronically with the dopamine agonist quinpirole." Behav Neurosci **115**(6): 1301-17.
- Berney, A., D. Sookman, M. Leyton, S. N. Young und C. Benkelfat (2006). "Lack of effects on core obsessive-compulsive symptoms of tryptophan depletion during symptom provocation in remitted obsessive-compulsive disorder patients." Biol Psychiatry **59**(9): 853-7.
- Billiet, E. A., M. A. Richter und J. L. Kennedy (1998). Genetics of obsessive-compulsive disorder. Obsessive-Compulsive Disorder. Theory, Research and Treatment. R. P. Swinson, M. M. Antony, S. Rachman and M. A. Richter. New York, Guilford Press: 181-206.
- Bogetto, F., S. Venturello, U. Albert, G. Maina und L. Ravizza (1999). "Gender-related clinical differences in obsessive-compulsive disorder." Eur Psychiatry **14**(8): 434-41.
- Bossert-Zaudig, S., M. Zaudig und M. Simon (2002). Aktuelle empirische Befunde zur Effektivität der Verhaltenstherapie bei Zwangsstörung. Die Zwangsstörung. Diagnostik und Therapie. M. Zaudig, W. Hauke und U. Hegerl. Stuttgart, Schattauer: 107-123.
- Breiter, H. C., S. L. Rauch, K. K. Kwong, J. R. Baker, R. M. Weisskoff, D. N. Kennedy, A. D. Kendrick, T. L. Davis, A. Jiang, M. S. Cohen, C. E. Stern, J. W. Belliveau, L. Baer, R. L. O'Sullivan, C. R. Savage, M. A. Jenike und B. R. Rosen (1996). "Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder." Arch Gen Psychiatry **53**(7): 595-606.
- Brewerton, T. D., M. F. Flament, J. L. Rapoport und D. L. Murphy (1993). "Seasonal effects on platelet 5-HT content in patients with OCD and controls." Arch Gen Psychiatry **50**(5): 409.
- Brody, A. L., S. Saxena, J. M. Schwartz, P. W. Stoessel, K. Maidment, M. E. Phelps und L. R. Baxter, Jr. (1998). "FDG-PET predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive compulsive disorder." Psychiatry Res **84**(1): 1-6.
- Buchsbaum, M. S., E. Hollander, S. Pallanti, N. Baldini Rossi, J. Platholi, R. Newmark, R. Bloom und E. Sood (2006). "Positron emission tomography imaging of risperidone augmentation in serotonin reuptake inhibitor-refractory patients." Neuropsychobiology **53**(3): 157-68.
- Busatto, G. F., D. R. Zamignani, C. A. Buchpiguel, G. E. Garrido, M. F. Glabus, E. T. Rocha, A. F. Maia, M. C. Rosario-Campos, C. Campi Castro, S. S. Furuie, M. A. Gutierrez, P. K. McGuire und E. C. Miguel (2000). "A voxel-based investigation of regional cerebral blood flow abnormalities in obsessive-compulsive disorder using single photon emission computed tomography (SPECT)." Psychiatry Res **99**(1): 15-27.
- Campbell, K. M., L. de Lecea, D. M. Severynse, M. G. Caron, M. J. McGrath, S. B. Sparber, L. Y. Sun und F. H. Burton (1999). "OCD-Like behaviors caused by a neuropotentiating transgene targeted to cortical and limbic D1+ neurons." J Neurosci **19**(12): 5044-53.
- Carey, G., Gottesman, II und E. Robins (1980). "Prevalence rates for the neuroses: pitfalls in the evaluation of familiarity." Psychol Med **10**(3): 437-43.

- Carey, P. D., J. Warwick, D. J. Niehaus, G. van der Linden, B. B. van Heerden, B. H. Harvey, S. Seedat und D. J. Stein (2004). "Single photon emission computed tomography (SPECT) of anxiety disorders before and after treatment with citalopram." BMC Psychiatry **4**: 30.
- Cavedini, P., G. Riboldi, A. D'Annuncci, P. Belotti, M. Cisima und L. Bellodi (2002). "Decision-making heterogeneity in obsessive-compulsive disorder: ventromedial prefrontal cortex function predicts different treatment outcomes." Neuropsychologia **40**(2): 205-11.
- Charney, D. S., W. K. Goodman, L. H. Price, S. W. Woods, S. A. Rasmussen und G. R. Heninger (1988). "Serotonin function in obsessive-compulsive disorder. A comparison of the effects of tryptophan and m-chlorophenylpiperazine in patients and healthy subjects." Arch Gen Psychiatry **45**(2): 177-85.
- Cheyette, S. R. und J. L. Cummings (1995). "Encephalitis lethargica: lessons for contemporary neuropsychiatry." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **7**(2): 125-34.
- Chiavaras, M. M., G. LeGoualher, A. Evans und M. Petrides (2001). "Three-dimensional probabilistic atlas of the human orbitofrontal sulci in standardized stereotaxic space." Neuroimage **13**(3): 479-96.
- Choi, J. S., D. H. Kang, J. J. Kim, T. H. Ha, J. M. Lee, T. Youn, I. Y. Kim, S. I. Kim und J. S. Kwon (2004). "Left anterior subregion of orbitofrontal cortex volume reduction and impaired organizational strategies in obsessive-compulsive disorder." J Psychiatr Res **38**(2): 193-9.
- Choi, J. S., H. S. Kim, S. Y. Yoo, T. H. Ha, J. H. Chang, Y. Y. Kim, Y. W. Shin und J. S. Kwon (2006). "Morphometric alterations of anterior superior temporal cortex in obsessive-compulsive disorder." Depress Anxiety **23**(5): 290-6.
- Cohen, D., B. N. Cuffin, K. Yunokuchi, R. Maniewski, C. Purcell, G. R. Cosgrove, J. Ives, J. G. Kennedy und D. L. Schomer (1990). "MEG versus EEG localization test using implanted sources in the human brain." Ann Neurol **28**(6): 811-7.
- Cosgrove, G. R. und S. L. Rauch (1995). "Psychosurgery." Neurosurg Clin N Am **6**(1): 167-76.
- Cottraux, J., D. Gerard, L. Cinotti, J. C. Froment, M. P. Deiber, D. Le Bars, G. Galy, P. Millet, C. Labbe, F. Lavenne, M. Bouvard und F. Mauguier (1996). "A controlled positron emission tomography study of obsessive and neutral auditory stimulation in obsessive-compulsive disorder with checking rituals." Psychiatry Res **60**(2-3): 101-12.
- Crespo-Facorro, B., J. A. Cabranes, M. I. Lopez-Ibor Alcocer, B. Paya, C. Fernandez Perez, M. Encinas, J. L. Ayuso Mateos und J. J. Lopez-Ibor, Jr. (1999). "Regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients with and without a chronic tic disorder. A SPECT study." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **249**(3): 156-61.
- de Leeuw, A. S. und H. G. Westenberg (2008). "Hypersensitivity of 5-HT₂ receptors in OCD patients. An increased prolactin response after a challenge with meta-chlorophenylpiperazine and pre-treatment with ritanserin and placebo." J Psychiatr Res **42**(11): 894-901.
- de Silva, P. und S. Rachman (2004). Prevalence and related factors. Obsessive-Compulsive Disorder - The Facts. P. de Silva and S. Rachman. New York, Oxford University Press.
- Delorme, R., C. Betancur, J. Callebort, N. Chabane, J. L. Laplanche, M. C. Mouren-Simeoni, J. M. Launay und M. Leboyer (2005). "Platelet serotonergic markers as endophenotypes for obsessive-compulsive disorder." Neuropsychopharmacology **30**(8): 1539-47.
- Delorme, R., N. Chabane, J. Callebort, B. Falissard, M. C. Mouren-Simeoni, F. Rouillon, J. M. Launay und M. Leboyer (2004). "Platelet serotonergic predictors of clinical improvement in obsessive compulsive disorder." J Clin Psychopharmacol **24**(1): 18-23.
- Denys, D., N. van der Wee, J. Janssen, F. De Geus und H. G. Westenberg (2004). "Low level of dopaminergic D₂ receptor binding in obsessive-compulsive disorder." Biol Psychiatry **55**(10): 1041-5.

- Denys, D., H. Van Meegen und H. Westenberg (2002). "The adequacy of pharmacotherapy in outpatients with obsessive-compulsive disorder." Int Clin Psychopharmacol **17**(3): 109-14.
- Denys, D., J. Zohar und H. G. Westenberg (2004). "The role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: preclinical and clinical evidence." J Clin Psychiatry **65 Suppl 14**: 11-7.
- DeVeauh-Geiss, J., R. Katz, P. Landau und E. al. (1991). "Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. the clomipramine collaborative study group." Arch Gen Psychiatry **48**(8): 730-738.
- Devinsky, O., M. J. Morrell und B. A. Vogt (1995). "Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour." Brain **118 (Pt 1)**: 279-306.
- Dilling, H., W. Mombour und M. Schmidt (2004). Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien. Bern, Huber.
- Einat, H. und H. Szechtman (1995). "Perseveration without hyperlocomotion in a spontaneous alternation task in rats sensitized to the dopamine agonist quinpirole." Physiol Behav **57**(1): 55-9.
- el Mansari, M., C. Bouchard und P. Blier (1995). "Alteration of serotonin release in the guinea pig orbito-frontal cortex by selective serotonin reuptake inhibitors. Relevance to treatment of obsessive-compulsive disorder." Neuropsychopharmacology **13**(2): 117-27.
- Eriksson, E., G. Engberg, O. Bing und H. Nissbrandt (1999). "Effects of mCPP on the extracellular concentrations of serotonin and dopamine in rat brain." Neuropsychopharmacology **20**(3): 287-96.
- Esquirol, J. E. D. (1838). Des Maladies Mentales. Paris, Lafayette.
- Fernandez Cordoba, E. und J. Lopez-Ibor Alino (1967). "[Use of monochlorimipramine in psychiatric patients who are resistant to other therapy]." Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr **26**(2): 119-47.
- Fineberg, N. A. und T. M. Gale (2005). "Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder." Int J Neuropsychopharmacol **8**(1): 107-29.
- Fineberg, N. A., T. M. Gale und T. Sivakumaran (2006). "A review of antipsychotics in the treatment of obsessive compulsive disorder." J Psychopharmacol **20**(1): 97-103.
- Flament, M. F., J. L. Rapoport, D. L. Murphy, C. J. Berg und C. R. Lake (1987). "Biochemical changes during clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder." Arch Gen Psychiatry **44**(3): 219-25.
- Fontenelle, L. F., M. V. Mendlowicz, P. Ribeiro, R. A. Piedade und M. Versiani (2006). "Low-resolution electromagnetic tomography and treatment response in obsessive-compulsive disorder." Int J Neuropsychopharmacol **9**(1): 89-94.
- Freud, S. (1894). Die Abwehr-Neuropsychosen. Gesammelte Werke. Frankfurt, Fischer 1968. **Bd 1**.
- Friedlander, L. und M. Desrocher (2006). "Neuroimaging studies of obsessive-compulsive disorder in adults and children." Clin Psychol Rev **26**(1): 32-49.
- Gabriels, L., P. Cosyns, B. Nuttin, H. Demeulemeester und J. Gybels (2003). "Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases." Acta Psychiatr Scand **107**(4): 275-82.
- Gamma, A., D. Lehmann, E. Frei, K. Iwata, R. D. Pascual-Marqui und F. X. Vollenweider (2004). "Comparison of simultaneously recorded [H₂(15)O]-PET and LORETA during cognitive and pharmacological activation." Hum Brain Mapp **22**(2): 83-96.
- Gardier, A. M., I. Malagie, A. C. Trillat, C. Jacquot und F. Artigas (1996). "Role of 5-HT_{1A} autoreceptors in the mechanism of action of serotonergic antidepressant drugs: recent findings from in vivo microdialysis studies." Fundam Clin Pharmacol **10**(1): 16-27.
- Geller, D., J. Biederman, J. Jones, K. Park, S. Schwartz, S. Shapiro und B. Coffey (1998). "Is juvenile obsessive-compulsive disorder a developmental subtype of the disorder? A review of the pediatric literature." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry **37**(4): 420-7.

- Geller, D. A., J. Biederman, S. Griffin, J. Jones und T. R. Lefkowitz (1996). "Comorbidity of juvenile obsessive-compulsive disorder with disruptive behavior disorders." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry **35**(12): 1637-46.
- Goodman, W. K., C. J. McDougle, L. C. Barr, S. C. Aronson und L. H. Price (1993). "Biological approaches to treatment-resistant obsessive compulsive disorder." J Clin Psychiatry **54 Suppl**: 16-26.
- Goodman, W. K., C. J. McDougle und L. H. Price (1992). "Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder." J Clin Psychiatry **53 Suppl**: 29-37.
- Goodman, W. K., C. J. McDougle, L. H. Price, L. C. Barr, O. F. Hills, J. F. Caplik, D. S. Charney und G. R. Heninger (1995). "m-Chlorophenylpiperazine in patients with obsessive-compulsive disorder: absence of symptom exacerbation." Biol Psychiatry **38**(3): 138-49.
- Goodman, W. K., L. H. Price, S. A. Rasmussen, C. Mazure, P. Delgado, G. R. Heninger und D. S. Charney (1989b). "The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity." Arch Gen Psychiatry **46**(11): 1012-6.
- Goodman, W. K., L. H. Price, S. A. Rasmussen, C. Mazure, R. L. Fleischmann, C. L. Hill, G. R. Heninger und D. S. Charney (1989a). "The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability." Arch Gen Psychiatry **46**(11): 1006-11.
- Gray, C. M., P. König, A. K. Engel und W. Singer (1989). "Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties." Nature **338**(6213): 334-7.
- Greist, J. H. (1994). "Behavior therapy for obsessive compulsive disorder." J Clin Psychiatry **55 Suppl**: 60-8.
- Greist, J. H., J. W. Jefferson, K. A. Kobak, D. J. Katzelnick und R. C. Serlin (1995). "Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis." Arch Gen Psychiatry **52**(1): 53-60.
- Grova, C., J. Daunizeau, J. M. Lina, C. G. Benar, H. Benali und J. Gotman (2006). "Evaluation of EEG localization methods using realistic simulations of interictal spikes." Neuroimage **29**(3): 734-53.
- Guy, W. (1976). ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Washington, D.C., Department of Health, Education and Welfare.
- Hamalainen, M. S. und R. J. Ilmoniemi (1994). "Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates." Med Biol Eng Comput **32**(1): 35-42.
- Hamik, A. und S. J. Peroutka (1989). "1-(m-chlorophenyl)piperazine (mCPP) interactions with neurotransmitter receptors in the human brain." Biol Psychiatry **25**(5): 569-75.
- Hamilton, M. und W. Guy (1976). Hamilton Depression Scale. CIPS-Skalen. Berlin, Beltz.
- Hand, I. und H. Büttner-Westphal (1991). "Die Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS): Ein halbstrukturiertes Interview zur Beurteilung des Schweregrades von Denk- und Handlungszwängen." Verhaltenstherapie **1**: 223-225.
- Hanna, G. L., A. Yuwiler und D. P. Cantwell (1991). "Whole blood serotonin in juvenile obsessive-compulsive disorder." Biol Psychiatry **29**(8): 738-44.
- Hautzinger, M., M. Bailer, H. Worall und F. Keller (1992). Das Beck Depressioninventar - BDI. Bern, Huber.
- Hegerl, U. und P. Mavrogiorgou (2002). Biologische Grundlagen von Zwangsstörungen. Die Zwangsstörung - Diagnostik und Therapie. M. Zaudig, W. Hauke und U. Hegerl. Stuttgart, Schattauer: 43-63.
- Hendler, T., E. Goshen, S. Tzila Zwas, Y. Sasson, G. Gal und J. Zohar (2003). "Brain reactivity to specific symptom provocation indicates prospective therapeutic outcome in OCD." Psychiatry Res **124**(2): 87-103.
- Herrmann, W. M. und G. Winterer (1996). "[Electroencephalography in psychiatry--current status and outlook]." Nervenarzt **67**(5): 348-59.
- Hesse, S., U. Müller, T. Lincke, H. Barthel, T. Villmann, M. C. Angermeyer, O. Sabri und K. Stengler-Wenzke (2005). "Serotonin and dopamine transporter imaging in patients with obsessive-compulsive disorder." Psychiatry Res **140**(1): 63-72.

- Ho Pian, K. L., H. G. Westenberg, J. A. den Boer, W. I. de Bruin und P. P. van Rijk (1998). "Effects of meta-chlorophenylpiperazine on cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder and controls." Biol Psychiatry **44**(5): 367-70.
- Hodgson, R. J. und S. Rachman (1977). "Obsessional-compulsive complaints." Behav Res Ther **15**(5): 389-95.
- Hoehn-Saric, R., G. D. Pearlson, G. J. Harris, S. R. Machlin und E. E. Camargo (1991). "Effects of fluoxetine on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients." Am J Psychiatry **148**(9): 1243-5.
- Hoehn-Saric, R., T. E. Schlaepfer, B. D. Greenberg, D. R. McLeod, G. D. Pearlson und S. H. Wong (2001). "Cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients with major depression: effect of treatment with sertraline or desipramine on treatment responders and non-responders." Psychiatry Res **108**(2): 89-100.
- Hollander, E., C. M. DeCaria, A. Niteescu, R. Gully, R. F. Suckow, T. B. Cooper, J. M. Gorman, D. F. Klein und M. R. Liebowitz (1992). "Serotonergic function in obsessive-compulsive disorder. Behavioral and neuroendocrine responses to oral m-chlorophenylpiperazine and fenfluramine in patients and healthy volunteers." Arch Gen Psychiatry **49**(1): 21-8.
- Hollander, E., S. Greenwald, D. Neville, J. Johnson, C. D. Hornig und M. M. Weissman (1996). "Uncomplicated and comorbid obsessive-compulsive disorder in an epidemiologic sample." Depress Anxiety **4**(3): 111-9.
- Hollander, E., E. Schiffman, B. Cohen, M. A. Rivera-Stein, W. Rosen, J. M. Gorman, A. J. Fyer, L. Papp und M. R. Liebowitz (1990). "Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder." Arch Gen Psychiatry **47**(1): 27-32.
- Holmes, A. P., R. C. Blair, J. D. Watson und I. Ford (1996). "Nonparametric analysis of statistic images from functional mapping experiments." J Cereb Blood Flow Metab **16**(1): 7-22.
- Hughes, J. R. und E. R. John (1999). "Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **11**(2): 190-208.
- Insel, T. R. (1988). "Obsessive-compulsive disorder: a neuroethological perspective." Psychopharmacol Bull **24**(3): 365-9.
- Insel, T. R. (1992). "Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder." Arch Gen Psychiatry **49**(9): 739-44.
- Insel, T. R., E. A. Mueller, I. Alterman, M. Linnoila und D. L. Murphy (1985). "Obsessive-compulsive disorder and serotonin: is there a connection?" Biol Psychiatry **20**(11): 1174-88.
- Jaspers, K. (1912). Allgemeine Psychopathologie. 9. unver. Aufl. Berlin, Springer 1973.
- Jenike, M. A. (2004). "Clinical practice. Obsessive-compulsive disorder." N Engl J Med **350**(3): 259-65.
- Jenike, M. A., H. C. Breiter, L. Baer, D. N. Kennedy, C. R. Savage, M. J. Olivares, R. L. O'Sullivan, D. M. Shera, S. L. Rauch, N. Keuthen, B. R. Rosen, V. S. Caviness und P. A. Filipek (1996). "Cerebral structural abnormalities in obsessive-compulsive disorder. A quantitative morphometric magnetic resonance imaging study." Arch Gen Psychiatry **53**(7): 625-32.
- Kang, D. H., J. J. Kim, J. S. Choi, Y. I. Kim, C. W. Kim, T. Youn, M. H. Han, K. H. Chang und J. S. Kwon (2004). "Volumetric investigation of the frontal-subcortical circuitry in patients with obsessive-compulsive disorder." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **16**(3): 342-9.
- Kapfhammer, H. P. (1999). Zwangsstörung. Psychiatrie und Psychotherapie. H.-J. Möller, G. Laux und H.-J. Kapfhammer. Berlin, Springer: 1228-1246.
- Karadag, F., N. K. Oguzhanoglu, T. Kurt, A. Oguzhanoglu, F. Atesci und O. Ozdel (2003). "Quantitative EEG analysis in obsessive compulsive disorder." Int J Neurosci **113**(6): 833-47.
- Karno, M., J. M. Golding, S. B. Sorenson und M. A. Burnam (1988). "The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities." Arch Gen Psychiatry **45**(12): 1094-9.

- Katz, R. J., J. DeVeugh-Geiss und P. Landau (1990). "Clomipramine in obsessive-compulsive disorder." Biol Psychiatry **28**(5): 401-14.
- Kennedy, S. H., K. R. Evans, S. Kruger, H. S. Mayberg, J. H. Meyer, S. McCann, A. I. Arifuzzman, S. Houle und F. J. Vaccarino (2001). "Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression." Am J Psychiatry **158**(6): 899-905.
- Ketter, T. A., P. W. Wang, A. Lembke und N. Sachs (2003). Physiological and pharmacological induction of affect. Handbook of affective sciences. J. R. Davidson, K. R. Scherer and H. H. Goldsmith. Oxford, Oxford University Press: 930-962.
- Khanna, S., J. P. John und L. P. Reddy (2001). "Neuroendocrine and behavioral responses to mCPP in Obsessive-Compulsive Disorder." Psychoneuroendocrinology **26**(2): 209-23.
- Kim, C. H., M. S. Koo, K. A. Cheon, Y. H. Ryu, J. D. Lee und H. S. Lee (2003). "Dopamine transporter density of basal ganglia assessed with [123I]IPT SPET in obsessive-compulsive disorder." Eur J Nucl Med Mol Imaging **30**(12): 1637-43.
- Kuelz, A. K., F. Hohagen und U. Voderholzer (2004). "Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review." Biol Psychol **65**(3): 185-236.
- Kuskowski, M. A., S. M. Malone, S. W. Kim, M. W. Dysken, A. J. Okaya und K. J. Christensen (1993). "Quantitative EEG in obsessive-compulsive disorder." Biol Psychiatry **33**(6): 423-30.
- Laplane, D., M. Levasseur, B. Pillon, B. Dubois, M. Baulac, B. Mazoyer, S. Tran Dinh, G. Sette, F. Danze und J. C. Baron (1989). "Obsessive-compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions. A neuropsychological, magnetic resonance imaging and positron tomography study." Brain **112 (Pt 3)**: 699-725.
- Laux, L., P. Glanzmann, P. Schaffner und C. D. Spielberger (1981). Fragebogen zur Erfassung von State- und Trait-Angst (STAI-G). Weinheim, Beltz.
- Leckman, J. F., W. K. Goodman, G. M. Anderson, M. A. Riddle, P. B. Chappell, M. T. McSwiggan-Hardin, C. J. McDougle, L. D. Scahill, S. I. Ort, D. L. Pauls und et al. (1995). "Cerebrospinal fluid biogenic amines in obsessive compulsive disorder, Tourette's syndrome, and healthy controls." Neuropsychopharmacology **12**(1): 73-86.
- Lenane, M. C., S. E. Swedo, H. Leonard, D. L. Pauls, W. Sceery und J. L. Rapoport (1990). "Psychiatric disorders in first degree relatives of children and adolescents with obsessive compulsive disorder." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry **29**(3): 407-12.
- Llinas, R. R. (1988). "The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function." Science **242**(4886): 1654-64.
- Lucey, J. V., D. C. Costa, G. Adshead, M. Deahl, G. Busatto, S. Gacinovic, M. Travis, L. Pilowsky, P. J. Ell, I. M. Marks und R. W. Kerwin (1997). "Brain blood flow in anxiety disorders. OCD, panic disorder with agoraphobia, and post-traumatic stress disorder on 99mTcHMPAO single photon emission tomography (SPET)." Br J Psychiatry **171**: 346-50.
- Lucey, J. V., D. C. Costa, T. Blanes, G. F. Busatto, L. S. Pilowsky, N. Takei, I. M. Marks, P. J. Ell und R. W. Kerwin (1995). "Regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disordered patients at rest. Differential correlates with obsessive-compulsive and anxious-avoidant dimensions." Br J Psychiatry **167**(5): 629-34.
- Lykouras, L., B. Alevizos, P. Michalopoulou und A. Rabavilas (2003). "Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **27**(3): 333-46.
- Mallet, L., M. Polosan, N. Jaafari, N. Baup, M. L. Welter, D. Fontaine, S. T. du Montcel, J. Yelnik, I. Chereau, C. Arbus, S. Raoul, B. Aouizerate, P. Damier, S. Chabardes, V. Czernecki, C. Ardouin, M. O. Krebs, E. Bardinet, P. Chaynes, P. Burbaud, P. Cornu, P. Derost, T. Bougerol, B. Bataille, V. Mattei, D. Dormont, B. Devaux, M. Verin, J. L. Houeto, P. Pollak, A. L. Benabid, Y. Agid, P. Krack, B. Millet und A. Pelissolo (2008). "Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder." N Engl J Med **359**(20): 2121-34.

- March, J. S., M. Franklin, A. Nelson und E. Foa (2001). "Cognitive-behavioral psychotherapy for pediatric obsessive-compulsive disorder." J Clin Child Psychol **30**(1): 8-18.
- Marks, I. (1997). "Behaviour therapy for obsessive-compulsive disorder: a decade of progress." Can J Psychiatry **42**(10): 1021-7.
- Marks, I. M. (1987). Fears, phobias and rituals. Panic, anxiety and their disorders. New York, Oxford University Press.
- Marks, I. M., R. S. Stern, D. Mawson, J. Cobb und R. McDonald (1980). "Clomipramine and exposure for obsessive-compulsive rituals: i." Br J Psychiatry **136**: 1-25.
- Martinot, J. L., J. F. Allilaire, B. M. Mazoyer, E. Hantouche, J. D. Huret, F. Legaut-Demare, A. G. Deslauriers, P. Hardy, S. Pappata, J. C. Baron und et al. (1990). "Obsessive-compulsive disorder: a clinical, neuropsychological and positron emission tomography study." Acta Psychiatr Scand **82**(3): 233-42.
- Mataix-Cols, D. (2006). "Deconstructing obsessive-compulsive disorder: a multidimensional perspective." Curr Opin Psychiatry **19**(1): 84-9.
- Mataix-Cols, D., M. C. Rosario-Campos und J. F. Leckman (2005). "A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder." Am J Psychiatry **162**(2): 228-38.
- Mayberg, H. S., S. K. Brannan, R. K. Mahurin, P. A. Jerabek, J. S. Brickman, J. L. Tekell, J. A. Silva, S. McGinnis, T. G. Glass, C. C. Martin und P. T. Fox (1997). "Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response." Neuroreport **8**(4): 1057-61.
- Mayberg, H. S., M. Liotti, S. K. Brannan, S. McGinnis, R. K. Mahurin, P. A. Jerabek, J. A. Silva, J. L. Tekell, C. C. Martin, J. L. Lancaster und P. T. Fox (1999). "Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness." Am J Psychiatry **156**(5): 675-82.
- McDougle, C. J., L. C. Barr, W. K. Goodman, G. H. Pelton, S. C. Aronson, A. Anand und L. H. Price (1995). "Lack of efficacy of clozapine monotherapy in refractory obsessive-compulsive disorder." Am J Psychiatry **152**(12): 1812-4.
- McGuire, P. K., C. J. Bench, C. D. Frith, I. M. Marks, R. S. Frackowiak und R. J. Dolan (1994). "Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena." Br J Psychiatry **164**(4): 459-68.
- Menzies, L., S. R. Chamberlain, A. R. Laird, S. M. Thelen, B. J. Sahakian und E. T. Bullmore (2008). "Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited." Neurosci Biobehav Rev **32**(3): 525-49.
- Michel, C. M., D. Lehmann, B. Henggeler und D. Brandeis (1992). "Localization of the sources of EEG delta, theta, alpha and beta frequency bands using the FFT dipole approximation." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **82**(1): 38-44.
- Modell, J. G., J. M. Mountz, G. C. Curtis und J. F. Greden (1989). "Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **1**(1): 27-36.
- Montgomery, S. A. (1980). "Clomipramine in obsessional neurosis: a placebo-controlled trial." Pharm Med **1**: 189-192.
- Montgomery, S. A., D. B. Montgomery und N. Fineberg (1990). "Early response with clomipramine in obsessive compulsive disorder--a placebo controlled study." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **14**(5): 719-27.
- Mowrer, O. H. (1947). "On the dual nature of learning - a re-interpretation of "conditioning" and "problem solving"." Harvard Educational Review **17**: 102-148.
- Mulert, C., J. Gallinat, R. Pascual-Marqui, H. Dorn, K. Frick, P. Schlattmann, S. Mientus, W. M. Herrmann und G. Winterer (2001). "Reduced event-related current density in the anterior cingulate cortex in schizophrenia." Neuroimage **13**(4): 589-600.
- Mulert, C., L. Jager, R. Schmitt, P. Bussfeld, O. Pogarell, H. J. Moller, G. Juckel und U. Hegerl (2004). "Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection." Neuroimage **22**(1): 83-94.

- Mulert, C., G. Juckel, M. Brunmeier, S. Karch, G. Leicht, R. Mergl, H. J. Moller, U. Hegerl und O. Pogarell (2007). "Prediction of treatment response in major depression: integration of concepts." J Affect Disord **98**(3): 215-25.
- Mulert, C., G. Leicht, O. Pogarell, R. Mergl, S. Karch, G. Juckel, H. J. Moller und U. Hegerl (2007). "Auditory cortex and anterior cingulate cortex sources of the early evoked gamma-band response: relationship to task difficulty and mental effort." Neuropsychologia **45**(10): 2294-306.
- Nestadt, G., J. Samuels, M. Riddle, O. J. Bienvenu, 3rd, K. Y. Liang, M. LaBuda, J. Walkup, M. Grados und R. Hoehn-Saric (2000). "A family study of obsessive-compulsive disorder." Arch Gen Psychiatry **57**(4): 358-63.
- NICE. (2005). "Clinical Guideline Obsessive-compulsive disorder: Core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder." from www.nice.org.uk.
- Nichols, T. E. und A. P. Holmes (2002). "Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples." Hum Brain Mapp **15**(1): 1-25.
- Niedermeier, N. und S. Bossert-Zaudig (2002). Psychologische Modelle zur Erklärung der Entstehung und Aufrechterhaltung von Zwangsstörungen. Die Zwangsstörung - Diagnostik und Therapie. M. Zaudig, W. Hauke und U. Hegerl. Stuttgart, Schattauer: 65-72.
- Niedermeier, N. und M. Zaudig (2002). Definition und Beschreibung der Zwangssphänomene. Die Zwangsstörung - Diagnostik und Therapie. M. Zaudig, W. Hauke und U. Hegerl. Stuttgart, Schattauer: 1-10.
- Nordahl, T. E., C. Benkelfat, W. E. Semple, M. Gross, A. C. King und R. M. Cohen (1989). "Cerebral glucose metabolic rates in obsessive compulsive disorder." Neuropsychopharmacology **2**(1): 23-8.
- Pascual-Marqui, R. (1999). "Review of methods for solving the EEG inverse problem." International J Bioelectromagnetism **1**: 75-86.
- Pascual-Marqui, R. D., D. Lehmann, T. Koenig, K. Kochi, M. C. Merlo, D. Hell und M. Koukkou (1999). "Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naive, first-episode, productive schizophrenia." Psychiatry Res **90**(3): 169-79.
- Pascual-Marqui, R. D., C. M. Michel und D. Lehmann (1994). "Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain." Int J Psychophysiol **18**(1): 49-65.
- Pato, M. T., C. N. Pato und D. L. Pauls (2002). "Recent findings in the genetics of OCD." J Clin Psychiatry **63 Suppl 6**: 30-3.
- Pauls, D. L., J. P. Alsobrook, 2nd, W. Goodman, S. Rasmussen und J. F. Leckman (1995). "A family study of obsessive-compulsive disorder." Am J Psychiatry **152**(1): 76-84.
- Perani, D., C. Colombo, S. Bressi, A. Bonfanti, F. Grassi, S. Scarone, L. Bellodi, E. Smeraldi und F. Fazio (1995). "[18F]FDG PET study in obsessive-compulsive disorder. A clinical/metabolic correlation study after treatment." Br J Psychiatry **166**(2): 244-50.
- Petrides, M. und D. P. Pandya (1994). Comparative architectonic analysis of the human and macaque frontal cortex. Handbook of Neuropsychology. J. Grafman and F. Boller. Amsterdam, Elsevier Science Publishers.
- Pigott, T. A., J. L. Hill, T. A. Grady, F. L'Heureux, S. Bernstein, C. S. Rubenstein und D. L. Murphy (1993). "A comparison of the behavioral effects of oral versus intravenous mCPP administration in OCD patients and the effect of metergoline prior to i.v. mCPP." Biol Psychiatry **33**(1): 3-14.
- Pigott, T. A., F. L'Heureux, B. Dubbert, S. Bernstein und D. L. Murphy (1994). "Obsessive compulsive disorder: comorbid conditions." J Clin Psychiatry **55 Suppl**: 15-27; discussion 28-32.
- Pinto, A., M. C. Mancebo, J. L. Eisen, M. E. Pagano und S. A. Rasmussen (2006). "The Brown Longitudinal Obsessive Compulsive Study: clinical features and symptoms of the sample at intake." J Clin Psychiatry **67**(5): 703-11.

- Pizzagalli, D., R. D. Pascual-Marqui, J. B. Nitschke, T. R. Oakes, C. L. Larson, H. C. Abercrombie, S. M. Schaefer, J. V. Koger, R. M. Benca und R. J. Davidson (2001). "Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis." Am J Psychiatry **158**(3): 405-15.
- Pizzagalli, D. A., T. R. Oakes und R. J. Davidson (2003). "Coupling of theta activity and glucose metabolism in the human rostral anterior cingulate cortex: an EEG/PET study of normal and depressed subjects." Psychophysiology **40**(6): 939-49.
- Pogarell, O., C. Hamann, G. Popperl, G. Juckel, M. Chouker, M. Zaudig, M. Riedel, H. J. Moller, U. Hegerl und K. Tatsch (2003). "Elevated brain serotonin transporter availability in patients with obsessive-compulsive disorder." Biol Psychiatry **54**(12): 1406-13.
- Pogarell, O., G. Juckel, P. Mavrogiorgou, C. Mulert, M. Folkerts, W. Hauke, M. Zaudig, H. J. Moller und U. Hegerl (2006). "Symptom-specific EEG power correlations in patients with obsessive-compulsive disorder." Int J Psychophysiol **62**(1): 87-92.
- Prichep, L. S., F. Mas, E. Hollander, M. Liebowitz, E. R. John, M. Almas, C. M. DeCaria und R. H. Levine (1993). "Quantitative electroencephalographic subtyping of obsessive-compulsive disorder." Psychiatry Res **50**(1): 25-32.
- Purcell, R., P. Maruff, M. Kyrios und C. Pantelis (1998). "Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of frontal-striatal function." Biol Psychiatry **43**(5): 348-57.
- Purcell, R., P. Maruff, M. Kyrios und C. Pantelis (1998). "Neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder: a comparison with unipolar depression, panic disorder, and normal controls." Arch Gen Psychiatry **55**(5): 415-23.
- Rachman, S. und P. de Silva (1978). "Abnormal and normal obsessions." Behav Res Ther **16**(4): 233-48.
- Rachman, S. und R. Hodgson (1980). Obsessions and compulsions. Englewood Cliffs, NJ, Prentice-Hall.
- Ramasubbu, R., A. Ravindran und Y. Lapiere (2000). "Serotonin and dopamine antagonism in obsessive-compulsive disorder: effect of atypical antipsychotic drugs." Pharmacopsychiatry **33**(6): 236-8.
- Rapoport, J. L. und S. P. Wise (1988). "Obsessive-compulsive disorder: evidence for basal ganglia dysfunction." Psychopharmacol Bull **24**(3): 380-4.
- Rasche-Räuchle, H., W. G. und H. F. (1995). "Zwangsstörungen - Diagnose und Grundlagen." Extracta Psychiatrica **9**(5): 22-31.
- Rasmussen, S. A. und J. L. Eisen (1992). "The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorder." Psychiatr Clin North Am **15**(4): 743-58.
- Rasmussen, S. A. und M. T. Tsuang (1986). "Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder." Am J Psychiatry **143**(3): 317-22.
- Rauch, S. L., D. D. Dougherty, G. R. Cosgrove, E. H. Cassem, N. M. Alpert, B. H. Price, A. A. Nierenberg, H. S. Mayberg, L. Baer, M. A. Jenike und A. J. Fischman (2001). "Cerebral metabolic correlates as potential predictors of response to anterior cingulotomy for obsessive compulsive disorder." Biol Psychiatry **50**(9): 659-67.
- Rauch, S. L., M. A. Jenike, N. M. Alpert, L. Baer, H. C. Breiter, C. R. Savage und A. J. Fischman (1994). "Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography." Arch Gen Psychiatry **51**(1): 62-70.
- Rauch, S. L., L. M. Shin, D. D. Dougherty, N. M. Alpert, A. J. Fischman und M. A. Jenike (2002). "Predictors of fluvoxamine response in contamination-related obsessive compulsive disorder: a PET symptom provocation study." Neuropsychopharmacology **27**(5): 782-91.
- Reinecker, H. S. und M. Zaudig (1995). Langzeiteffekte bei der Behandlung von Zwangsstörungen. Lengerich, Pabst Science Publishers.
- Remijnse, P. L., O. Van den Heuvel und D. Veltman (2005). "Neuroimaging in Obsessive-Compulsive Disorder." Current Medical Imaging Reviews **1**(3): 331-351.

- Robinson, D., H. Wu, R. A. Munne, M. Ashtari, J. M. Alvir, G. Lerner, A. Koreen, K. Cole und B. Bogerts (1995). "Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder." Arch Gen Psychiatry **52**(5): 393-8.
- Rosenberg, D. R. und M. S. Keshavan (1998). "A.E. Bennett Research Award. Toward a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder." Biol Psychiatry **43**(9): 623-40.
- Saß, H., H.-U. Wittchen und M. Zaudig (1996). Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen - DSM-IV. Übersetzung und Bearbeitung der 4. Aufl. des DSM-IV. Göttingen, Hogrefe.
- Sawle, G. V., N. F. Hyman, A. J. Lees und R. S. Frackowiak (1991). "Obsessional slowness. Functional studies with positron emission tomography." Brain **114 (Pt 5)**: 2191-202.
- Saxena, S., R. G. Bota und A. L. Brody (2001). "Brain-behavior relationships in obsessive-compulsive disorder." Semin Clin Neuropsychiatry **6**(2): 82-101.
- Saxena, S., A. L. Brody, M. L. Ho, S. Alborzian, M. K. Ho, K. M. Maidment, S. C. Huang, H. M. Wu, S. C. Au und L. R. Baxter, Jr. (2001). "Cerebral metabolism in major depression and obsessive-compulsive disorder occurring separately and concurrently." Biol Psychiatry **50**(3): 159-70.
- Saxena, S., A. L. Brody, M. L. Ho, N. Zohrabi, K. M. Maidment und L. R. Baxter, Jr. (2003). "Differential brain metabolic predictors of response to paroxetine in obsessive-compulsive disorder versus major depression." Am J Psychiatry **160**(3): 522-32.
- Saxena, S., A. L. Brody, K. M. Maidment, J. J. Dunkin, M. Colgan, S. Alborzian, M. E. Phelps und L. R. Baxter, Jr. (1999). "Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder." Neuropsychopharmacology **21**(6): 683-93.
- Saxena, S., A. L. Brody, J. M. Schwartz und L. R. Baxter (1998). "Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder." Br J Psychiatry Suppl(35): 26-37.
- Saxena, S. und S. L. Rauch (2000). "Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder." Psychiatr Clin North Am **23**(3): 563-86.
- Scarone, S., C. Colombo, S. Livian, M. Abbruzzese, P. Ronchi, M. Locatelli, G. Scotti und E. Smeraldi (1992). "Increased right caudate nucleus size in obsessive-compulsive disorder: detection with magnetic resonance imaging." Psychiatry Res **45**(2): 115-21.
- Schiepek, G., I. Tominschek, S. Karch, C. Mulert und O. Pogarell (2007). "[Neuroimaging and the neurobiology of obsessive-compulsive disorder]." Psychother Psychosom Med Psychol **57**(9-10): 379-94.
- Schwartz, J. M., P. W. Stoessel, L. R. Baxter, Jr., K. M. Martin und M. E. Phelps (1996). "Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder." Arch Gen Psychiatry **53**(2): 109-13.
- Sherlin, L. und M. Congedo (2005). "Obsessive-compulsive dimension localized using low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA)." Neurosci Lett **387**(2): 72-4.
- Shugart, Y. Y., J. Samuels, V. L. Willour, M. A. Grados, B. D. Greenberg, J. A. Knowles, J. T. McCracken, S. L. Rauch, D. L. Murphy, Y. Wang, A. Pinto, A. J. Fyer, J. Piacentini, D. L. Pauls, B. Cullen, J. Page, S. A. Rasmussen, O. J. Bienvenu, R. Hoehn-Saric, D. Valle, K. Y. Liang, M. A. Riddle und G. Nestadt (2006). "Genomewide linkage scan for obsessive-compulsive disorder: evidence for susceptibility loci on chromosomes 3q, 7p, 1q, 15q, and 6q." Mol Psychiatry **11**(8): 763-70.
- Silva, L. R., Y. Amitai und B. W. Connors (1991). "Intrinsic oscillations of neocortex generated by layer 5 pyramidal neurons." Science **251**(4992): 432-5.
- Simpson, H. B., I. Lombardo, M. Slifstein, H. Y. Huang, D. R. Hwang, A. Abi-Dargham, M. R. Liebowitz und M. Laruelle (2003). "Serotonin transporters in obsessive-compulsive disorder: a positron emission tomography study with [(11)C]McN 5652." Biol Psychiatry **54**(12): 1414-21.
- Skoog, G. und I. Skoog (1999). "A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder [see comments]." Arch Gen Psychiatry **56**(2): 121-7.
- Stein, D. J. (2002). "Obsessive-compulsive disorder." Lancet **360**(9330): 397-405.

- Stein, D. J. und N. Fineberg (2007). Obsessive-Compulsive Disorder. Oxford, Oxford University Press.
- Stein, D. J., E. Hollander und L. Cohen (1994). Neuropsychiatry of obsessive-compulsive disorder. Current Insights in Obsessive-Compulsive Disorder. E. Hollander, J. Zohar, D. Marazitti and B. Olivier. Chichester, Wiley.
- Stein, D. J., S. A. Montgomery, S. Kasper und P. Tanghoj (2001). "Predictors of response to pharmacotherapy with citalopram in obsessive-compulsive disorder." Int Clin Psychopharmacol **16**(6): 357-61.
- Stengler-Wenzke, K., M. Beck, A. Holzinger und M. C. Angermeyer (2004). "[Stigma experiences of patients with obsessive compulsive disorders]." Fortschr Neurol Psychiatr **72**(1): 7-13.
- Stengler-Wenzke, K., U. Muller, M. C. Angermeyer, O. Sabri und S. Hesse (2004). "Reduced serotonin transporter-availability in obsessive-compulsive disorder (OCD)." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **254**(4): 252-5.
- Swedo, S. E. und H. L. Leonard (1994). "Childhood movement disorders and obsessive compulsive disorder." J Clin Psychiatry **55 Suppl**: 32-7.
- Swedo, S. E., P. Pietrini, H. L. Leonard, M. B. Schapiro, D. C. Rettew, E. L. Goldberger, S. I. Rapoport, J. L. Rapoport und C. L. Grady (1992). "Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. Revisualization during pharmacotherapy." Arch Gen Psychiatry **49**(9): 690-4.
- Swedo, S. E., J. L. Rapoport, D. L. Cheslow, H. L. Leonard, E. M. Ayoub, D. M. Hosier und E. R. Wald (1989). "High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea." Am J Psychiatry **146**(2): 246-9.
- Swedo, S. E., J. L. Rapoport, H. Leonard, M. Lenane und D. Cheslow (1989). "Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Clinical phenomenology of 70 consecutive cases." Arch Gen Psychiatry **46**(4): 335-41.
- Swedo, S. E., M. B. Schapiro, C. L. Grady, D. L. Cheslow, H. L. Leonard, A. Kumar, R. Friedland, S. I. Rapoport und J. L. Rapoport (1989). "Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder." Arch Gen Psychiatry **46**(6): 518-23.
- Szechtman, H., M. J. Eckert, W. S. Tse, J. T. Boersma, C. A. Bonura, J. Z. McClelland, K. E. Culver und D. Eilam (2001). "Compulsive checking behavior of quinpirole-sensitized rats as an animal model of Obsessive-Compulsive Disorder(OCD): form and control." BMC Neurosci **2**: 4.
- Szechtman, H., W. Sulis und D. Eilam (1998). "Quinpirole induces compulsive checking behavior in rats: a potential animal model of obsessive-compulsive disorder (OCD)." Behav Neurosci **112**(6): 1475-85.
- Szeszko, P. R., S. MacMillan, M. McMeniman, S. Chen, K. Baribault, K. O. Lim, J. Ivey, M. Rose, S. P. Banerjee, R. Bhandari, G. J. Moore und D. R. Rosenberg (2004). "Brain structural abnormalities in psychotropic drug-naive pediatric patients with obsessive-compulsive disorder." Am J Psychiatry **161**(6): 1049-56.
- Szeszko, P. R., D. Robinson, J. M. Alvir, R. M. Bilder, T. Lencz, M. Ashtari, H. Wu und B. Bogerts (1999). "Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder." Arch Gen Psychiatry **56**(10): 913-9.
- Talairach, J. und P. Tournoux (1988). Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: Three-dimensional Proportional System. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Thoren, P., M. Asberg, L. Bertilsson, B. Mellstrom, F. Sjoqvist und L. Traskman (1980). "Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. II. Biochemical aspects." Arch Gen Psychiatry **37**(11): 1289-94.
- Thoren, P., M. Asberg, B. Cronholm, L. Jornestedt und L. Traskman (1980). "Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. I. A controlled clinical trial." Arch Gen Psychiatry **37**(11): 1281-5.
- Tot, S., A. Ozge, U. Comelekoglu, K. Yazici und N. Bal (2002). "Association of QEEG findings with clinical characteristics of OCD: evidence of left frontotemporal dysfunction." Can J Psychiatry **47**(6): 538-45.

- Towle, V. L., J. Bolanos, D. Suarez, K. Tan, R. Grzeszczuk, D. N. Levin, R. Cakmur, S. A. Frank und J. P. Spire (1993). "The spatial location of EEG electrodes: locating the best-fitting sphere relative to cortical anatomy." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **86**(1): 1-6.
- Tuke, T. H. (1894). "Imperative Ideas." Brain **17**: 179-197.
- van der Wee, N. J., H. Stevens, J. A. Hardeman, R. C. Mandl, D. A. Denys, H. J. van Megen, R. S. Kahn und H. M. Westenberg (2004). "Enhanced dopamine transporter density in psychotropic-naive patients with obsessive-compulsive disorder shown by [¹²³I]β-CIT SPECT." Am J Psychiatry **161**(12): 2201-6.
- Van Renynghe de, V. (1968). "[Use of anafranil (G 34586) in obsessive neuroses]." Acta Neurol Psychiatr Belg **68**(10): 787-92.
- Vogt, B. A., E. A. Nimchinsky, L. J. Vogt und P. R. Hof (1995). "Human cingulate cortex: surface features, flat maps, and cytoarchitecture." J Comp Neurol **359**(3): 490-506.
- Waberski, T. D., R. Gobbele, G. Herrendorf, B. J. Steinhoff, R. Kolle, M. Fuchs, W. Paulus und H. Buchner (2000). "Source reconstruction of mesial-temporal epileptiform activity: comparison of inverse techniques." Epilepsia **41**(12): 1574-83.
- Westenberg, H. G., N. A. Fineberg und D. Denys (2007). "Neurobiology of obsessive-compulsive disorder: serotonin and beyond." CNS Spectr **12**(2 Suppl 3): 14-27.
- Westphal, C. (1877). "Über Zwangsvorstellungen." Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten **8**: 734-750.
- Whiteside, S. P., J. D. Port und J. S. Abramowitz (2004). "A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder." Psychiatry Res **132**(1): 69-79.
- World-Medical-Association (1997). "World Medical Association declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects." Jama **277**(11): 925-6.
- Worrell, G. A., T. D. Lagerlund, F. W. Sharbrough, B. H. Brinkmann, N. E. Busacker, K. M. Cicora und T. J. O'Brien (2000). "Localization of the epileptic focus by low-resolution electromagnetic tomography in patients with a lesion demonstrated by MRI." Brain Topogr **12**(4): 273-82.
- Yao, J. und J. P. Dewald (2005). "Evaluation of different cortical source localization methods using simulated and experimental EEG data." Neuroimage **25**(2): 369-82.
- Zaudig, M. (2002). Epidemiologie, Komorbidität und Verlauf der Zwangsstörung. Die Zwangsstörung - Diagnostik und Therapie. W. Hauke, U. Hegerl and M. Zaudig. Stuttgart, Schattauer: 33-42.
- Zaudig, M. und N. Niedermeier (2002). Diagnose und Differentialdiagnose der Zwangsstörungen. Die Zwangsstörung. Diagnostik und Therapie. M. Zaudig, W. Hauke and U. Hegerl. Stuttgart, Schattauer.
- Zohar, A. H. (1999). "The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents." Child Adolesc Psychiatr Clin N Am **8**(3): 445-60.
- Zohar, J., E. A. Mueller, T. R. Insel, R. C. Zohar-Kadouch und D. L. Murphy (1987). "Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder. Comparison of patients and healthy controls." Arch Gen Psychiatry **44**(11): 946-51.

8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Möller danke ich für die Möglichkeit, meine Promotion an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie durchzuführen. Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Oliver Pogarell für die Überlassung des Themas sowie für seine kontinuierliche Beratung und motivierende Unterstützung beim Durchführen dieser Arbeit.

Herrn Dr. med. Gregor Leicht danke ich für die Einweisung in die Methoden der Elektrophysiologie, für seine freundschaftliche Mitbetreuung und für die Unterstützung bei der Lösung von Problemen, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Bei allen Mitarbeitern der Abteilung für Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung, insbesondere bei Frau Dr. hum. Biol. Susanne Karch und Herrn Dr. med. Christoph Mulert sowie bei meinen „Mitdoktoranden“, möchte ich mich herzlich für die außerordentlich angenehme und kollegiale Arbeitsatmosphäre bedanken.

Großer Dank gilt darüberhinaus Luci, meinen Eltern und meinem Bruder, die mich stets unterstützt haben.

Curriculum vitae

Persönliche Daten:

Name: Folkerts
 Vorname: Malte
 Geburtsdatum: 13.04.1981
 Geburtsort: München
 Familienstand: ledig

Ausbildung:

Grundschule an der Kirchenstraße München	09/1987 – 07/1991
Wilhelmsgymnasium München	09/1991 – 06/2000
Studium der Humanmedizin Ludwig-Maximilians-Universität München	10/2001 – 09/2003
Studium der Humanmedizin Universidad de Zaragoza	10/2005 – 06/2006
Studium der Humanmedizin Technische Universität München	10/2003 – 12/2008
Approbation als Arzt	01/2009

Berufliche Tätigkeiten :

Zivildienst:

Allergie- und Asthmaambulanz Kinderpoliklinik der LMU München	09/2000 – 07/2001
--	-------------------

Studienbegleitende Tätigkeiten:

Studentische Hilfskraft in der Abteilung für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, LMU München	03/2003 – 06/2007
Autoren- und Lektorentätigkeit bei Elsevier, Urban & Fischer Verlag München	03/2004 – 04/2005

Aktuelle Tätigkeit:

Assistenzarzt der Klinik für Kardiologie und internistische Intensivmedizin am Klinikum Bogenhausen München (Direktorin: Frau Prof. Dr. med. Ellen Hoffmann)	seit 07/2009
---	--------------