

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Professor Dr. med. H.-J. Möller

Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale bei Patienten mit Zwangserkrankungen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Doris Gohle
aus
München
2005

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. U. Hegerl

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. B. Schoser
Prov. Dr. med. K. Mees

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. G. Juckel

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 16.06.2005

Danksagung

Diese Arbeit wäre ohne die Hilfe vieler nicht möglich gewesen. Ich möchte daher all denen danken, die zu dem Entstehungsprozess beigetragen haben.

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Hegerl, der mir die Arbeit in der Abteilung für Klinische Neurophysiologie überhaupt erst ermöglicht hat und das dazu notwendige Umfeld schuf. Auch danke ich Dr. med. Georg Juckel für die inhaltlichen Anregungen, seine Unterstützung und die Diskussionen. Jörg Kunz und Jan Stefanek danke ich für ihre Hilfe bei den immer wieder auftretenden PC-Problemen, Dr. Oliver Pogarell für seine kritischen Diskussionen und Anregungen ebenso wie Dr. Christoph Mulert, der mir vor allem bei der LORETA zur Seite stand. Auch danke ich den EEG-Damen der Abteilung, die mir nicht nur bei den Ableitungen halfen, sondern mich auch mit Kaffee und Kuchen motivierten, ebenso wie Wolfgang Kotsowilis, der durch seine unverkennbare Art manch einen Tiefpunkt auffing. Dr. Roland Mergl danke ich für seine geduldige Hilfe bei der Statistik und auch meinem „Co-Doktoranden“ Holger Augustin möchte ich für die vielen Anregungen und Diskussionen, ob in der Abteilung oder bei einem Glas Bier, danken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Mann Christoph, der mir immer wieder mit Rat und Tat beiseite stand, meinen PC zu Hause wartete und meinen Ansprüchen entsprechend aufrüstete und mich durch viele Gespräche und geduldiges Zuhören motivierte, nicht aufzugeben. Außerdem danke ich meinem Bruder Peter für die Wiederherstellung manch einer verloren geglaubten Datei und meiner Schwester Brigitte für das Korrekturlesen des Manuskripts ganz herzlich.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	4
1. 1 ZWANGSERKRANKUNGEN	4
1. 1. 1 Historie	4
1. 1. 2 Epidemiologie	5
1. 1. 3 Symptomatologie	5
1. 1. 4 Phänomenologie	7
1. 1. 5 Geschlechterverteilung	8
1. 1. 6 Krankheitsbeginn	8
1. 1. 7 Verlauf der Zwangserkrankung	8
1. 1. 8 Komorbidität	9
1. 1. 9 Selbst- und Fremdratingverfahren	10
1. 1. 10 Therapie	10
1. 2 GRUNDLAGEN DER ZWANGSERKRANKUNG	11
1. 2. 1 Psychologische Modelle	11
1. 2. 1. 1 Lerntheoretisches/neuropsychologisches Modell	12
1. 2. 1. 2 Kognitives Modell	12
1. 2. 1. 3 Psychodynamisches Modell	12
1. 2. 2 Neurobiologisches Entwicklungsmodell	13
1. 2. 3 Genetische Grundlage und Geburtskomplikationen	13
1. 2. 4 Die Rolle des Alters bei Krankheitsbeginn	14
1. 2. 5 Neuroanatomische Hypothese	15
1. 2. 6 Neurochemische Hypothese (Serotonin-Hypothese)	16
1. 2. 6. 1 Serotonin und das zentrale serotonerge System	17
1. 2. 6. 2 Clomipramin	18
1. 2. 6. 3 Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	19
1. 2. 6. 4 5-Hydroxyindolessigsäure	19
1. 2. 6. 5 Periphere Indikatoren	20
1. 2. 6. 6 Sonstige Indikatoren	20
1. 3 LAUTSTÄRKEABHÄNGIGKEIT DER AKUSTISCH EVOZIERTEN N1/P2- KOMPONENTE ALS NEUROPHYSIOLOGISCHER INDIKATOR	21
1. 4 EVOZIERTE POTENTIALIA	24
1. 4. 1 Entstehung der evozierten Potentiale	24
1. 4. 2 Die Komponenten der evozierten Potentiale	26
1. 4. 3 N1/P2-Komponente	27
1. 4. 3. 1 Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale (LAAEP) und das „augmenting-reducing-Prinzip“	28
1. 4. 3. 2 Parametrisierung der Lautstärkeabhängigkeit	29
1. 4. 3. 3 Einfluss von Kovariablen auf die Lautstärkeabhängigkeit	30
1. 5 DIPOLQUELLENANALYSE (BESA)	31
1. 6 LORETA	34

2. HYPOTHESEN UND FRAGESTELLUNGEN	35
3. METHODIK	38
3.1 ETHIK	38
3.2 STUDIENTEILNEHMER	38
3.2.1 Patienten mit Zwangsstörungen	38
3.2.2 Gesunde Probanden	42
3.3 EEG-ABLEITUNG	43
3.4 MITTELUNG DES EEG	45
3.5 DURCHFÜHRUNG DER DIPOLQUELLENANALYSE (BESA).....	46
3.6 MESSUNG DER STROMDICHTEVERTEILUNG (LORETA).....	47
3.7 STATISTISCHE AUSWERTUNG	48
4. ERGEBNISSE	48
4.1 VORUNTERSUCHUNG	48
4.1.1 Restvarianz und Artefaktrate	49
4.1.2 Einfluss des Allgemeinzustandes, der Rauch- und Trinkgewohnheiten sowie der Ausbildung und familiären Situation auf die LAAEP.....	50
4.1.3 Einfluss der klinischen Vorgeschichte auf die LAAEP	50
4.1.4 Hemisphärenunterschiede der LAAEP	51
4.1.5 Geschlechtsspezifische Unterschiede der LAAEP.....	52
4.1.6 Einfluss des Alters auf die LAAEP	52
4.1.7 Zusammenhang zwischen LAAEP und begleitender depressiver Stimmung	54
4.2 HAUPTUNTERSUCHUNG	55
4.2.1 Unterschiede der LAAEP von Patienten und Kontrollen.....	55
4.2.2 Änderungen der Patienten-LAAEP durch die Gabe von Sertralin.....	56
4.2.3 Einfluss des Alters bei Krankheitsbeginn auf die LAAEP	59
4.2.4 Familienanamnese und LAAEP	61
4.2.5 Unterschiede in der LAAEP von Patienten mit verschiedenen Symptomen	62
4.2.6 Psychopathologisches Korrelat zu den beobachteten Veränderungen der LAAEP	63
4.2.7 Prädiktion	66
4.2.8 LAAEP nach LORETA und ihr Vergleich mit BESA	70

5. DISKUSSION	71
5. 1 DIE LAAEP VON PATIENTEN UND KONTROLLEN IM VERGLEICH UND IHRE ÄNDERUNG UNTER SERTRALIN	72
5. 2 EINFLUSS DES ERSTERKRANKUNGSALTERS.....	74
5. 3 FAMILIENANAMNESE UND GENETISCHE FAKTOREN.....	75
5. 4 ZWANGSSYMPTOME UND LAAEP	76
5. 5 LAAEP UND PSYCHOPATHOLOGIE UND IHRE EIGNUNG ALS PRÄDIKTOR FÜR DAS ANSPRECHEN AUF SERTRALIN	76
5. 6 VERGLEICH VON LORETA UND BESA.....	79
5. 7 VERGLEICH MIT DER PILOTSTUDIE UND ERWEITERUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS	81
5. 7. 1 Pilotstudie.....	81
5. 7. 2 Erweiterung des Patienten- und Probandenkollektivs auf 48 Teilnehmer	83
5. 8 IST DIE LAAEP ALS INDIKATOR FÜR DIE ZENTRALE SEROTONERGE AKTIVITÄT GEEIGNET?.....	84
5. 9 STUDIENDAUER UND SERTRALIN	85
5. 10 GESAMTDISKUSSION UND SEROTONIN-HYPOTHESE DER ZWANGSERKRANKUNG.....	87
5. 10. 1 Mögliche Rolle anderer Transmitter-Systeme	88
5. 10. 2 Serotonin-Hypothese contra neuroanatomische Hypothese.....	90
5. 10. 3 Rolle der 5-HT-Rezeptoren bei der Zwangserkrankung	93
5. 11 AUSBLICK.....	94
6. ZUSAMMENFASSUNG	95
7. LITERATURVERZEICHNIS	98
8. ANHANG	124

1. Einleitung

Den meisten Menschen sind Zwangsphänomene in der einen oder anderen Form bekannt, wie etwa die Frage: „Habe ich die Türe wirklich abgeschlossen und habe ich den Herd abgeschaltet?“ oder ähnliches. Wenn die Gedanken jedoch nicht mehr kontrollierbar sind und immer wieder gedacht bzw. bestimmte Handlungen immer wieder ausgeführt werden müssen, ist dies pathologisch. Neben speziellen Serotonin-Agonisten wie Clomipramin erzielt man mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI: selective serotonin reuptake inhibitors) bei Patienten mit Zwangsstörungen eine gute Wirkung (Goodman et al. 1992; Hoehn-Saric et al. 2000; Picinelli et al. 1995; Überblick bei Mavrogiorgou und Hegerl 2002). Daher wird vermutet, dass eine serotonerge Minderfunktion an der Pathogenese von Zwangserkrankungen beteiligt ist (Carrillo-de-la-Peña et al. 2000). Das Problem aber war bisher, einen zuverlässigen Indikator für die zentrale serotonerge Aktivität beim Menschen zu finden. Die Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale (LAAEP) wird als ein solcher Indikator diskutiert (Hegerl und Juckel 1993; Juckel et al. 1999). In der vorliegenden Studie wurde daher die LAAEP von Patienten mit Zwangserkrankungen vor und nach einer 10-wöchigen Gabe des Serotonin-Agonisten Sertralin bestimmt und mit der LAAEP von gesunden Kontrollpersonen verglichen. Nach Hegerl und Juckel (1993) kann ein Anstieg der serotonergen Aktivität anhand der Abnahme der LAAEP gemessen werden.

1.1 Zwangserkrankungen

1.1.1 Historie

Eine Beschreibung des Zwangs als eigenständige Erkrankung erfolgte erstmals im Jahre 1838 von dem französischen Psychiater Esquirol. 1877 veröffentlichte Karl Westphal seine grundlegende Arbeit „Über Zwangsvorstellungen“ und grenzte somit das Phänomen „Zwang“ diagnostisch und klinisch als eine eigenständige Krankheit ein. Lange Zeit wurde dieses psychopathologische Phänomen jedoch vernachlässigt bzw. als Ausdruck einer depressiven Erkrankung angesehen. 1884 entwickelte Sigmund Freud sein analytisches Modell zur Entstehung von Zwangssymptomen und beschrieb die Zwangsneurose. Zur gleichen Zeit begann Tuke die Ursache der Zwangserkrankung in einem neurobiologischen Zusammenhang zu sehen. Er war der Meinung, eine kortikale Dysfunktion sei der Grund (nach Deister 1996).

Längere Zeit wurde der Erkrankung keine besondere Beachtung mehr geschenkt, bis sich Mitte der 80er Jahre in Folge epidemiologischer Untersuchungen das Interesse an dem Störungsbild verstärkte. Durch die weitgehend einheitliche Definition der Zwangsstörungen anhand der DSM-III (-IV) und ICD-10 Kriterien wurde ein weiterer Schritt geschaffen, um die Ursachen insbesondere im neurobiologischen Bereich zu erforschen. Zwangsstörungen gehören nach dem Klassifikationssystem von DSM-IV zu der diagnostischen Gruppe der Angststörungen. Nach ICD-10 bildet die Störung einen eigenen Unterabschnitt (F 42) unter den „neurotischen, Belastungs- und somatoformen Störungen“.

1. 1. 2 Epidemiologie

Älteren Studien zufolge haben Zwangsstörungen in der Allgemeinbevölkerung eine Prävalenzrate von nur 0,05% (Woodruff 1963). Nach neueren epidemiologischen Studien im Zuge der *Epidemiologic Catchment Area Survey* (ECA, Karno et al. 1988) jedoch kommen Zwangsstörungen wesentlich häufiger vor als früher angenommen. Einigen Autoren zufolge besteht eine Sechsmonats-Prävalenz von 1,6-2% (Myers et al. 1984; Weissman und Merikangas 1986). Nach Robins et al. (1984) und Regier et al. (1988) bilden sogar 2,5% der Allgemeinbevölkerung im Laufe ihres Lebens behandlungsbedürftige Zwangszustände aus. 1998 wurde von Bebbington als Ergebnis einer Übersicht über neun Studien die Sechsmonats-Prävalenz von 0,7-2,1% bestätigt. Zwangsstörungen stellen somit mit einer Punkt-Prävalenz von 1-2% und einer Lebenszeit-Prävalenz von 2-3% (Süllwold et al. 1994) hinter Phobien, Substanzmissbrauch und der Majoren Depression die vierthäufigste psychiatrische Erkrankung dar und zeigen eine circa doppelt so hohe Prävalenzrate wie die Schizophrenie und die Panikstörung (Kapfhammer 2000).

1. 1. 3 Symptomatologie

Zwangsstörungen sind ein diagnostisch relativ gut abgrenzbares Krankheitsbild. Das klinische Bild der Zwangserkrankung ist durch immer wiederkehrende Gedanken, Impulse oder Handlungen gekennzeichnet, die von den Betroffenen als unsinnig erkannt und nicht oder nur kaum verhindert werden können. Diese Stereotypen müssen nach DSM IV (300.3) mehr als eine Stunde am Tag in Anspruch nehmen bzw. nach ICD-10 (F 42) seit mindestens zwei Wochen bestehen und den Patienten im privaten oder beruflichen Leben beeinträchtigen. Eine bewusste Ablenkung (gedanklich oder durch Handlungen) bzw. Gedankenunterdrückung

bewirkt in der Regel statt einer Verminderung ein gehäuftes Auftreten der Zwangsgedanken. Um die Zwang auslösenden Situationen zu vermeiden, entwickeln viele Betroffene initial ein Vermeidungsverhalten ähnlich dem bei Phobien. Zwischen den Vermeidungsstrategien und den eigentlichen Zwangshandlungen findet sich oft ein fließender Übergang (Niedermeier, Hegerl et al. 1998).

Klinisch betrachtet werden Zwangsgedanken *ohne* offene Zwangshandlungen und Zwangsgedanken *mit* offenen Zwangshandlungen unterschieden (Rachman und Hodgson 1980). Allgemein gebräuchlicher aber ist die Unterscheidung zwischen Zwangshandlungen und Zwangsgedanken, die jeweils noch mehrfach untergliedert werden können. Im folgenden werden die häufigsten Zwänge kurz vorgestellt.

Zwangsgedanken („*obsessions*“)

Zwangsvorstellungen sind sich immer wieder gegen den inneren Widerstand aufdrängende lästige Bilder oder Gedanken, die von den betroffenen Personen als abstoßend, quälend und sinnlos empfunden werden. Sie sind nicht oder nur schwer zu verscheuchen. Nach Rachman und Hodgson (1980) werden die Zwangsgedanken in drei Untergruppen aufgeteilt: **Zwangsimpulse** sind innere Dränge eine Handlung zu begehen, die beschämend, störend oder bedrohlich sein kann und meist sexueller oder aggressiver Natur ist. Sie werden jedoch meist nicht ausgeführt. **Zwangsbilder** sind nicht unterdrückbare Bilder meist aggressiver, obszöner oder sexueller Inhalte. **Zwanghaftes Zweifeln** dagegen ist durch sich aufdrängende Gedanken gekennzeichnet, die sich auf eigene Handlungen bzw. deren Auswirkung auf das Umfeld beziehen (jemanden angefahren zu haben, die Haustüre nicht verschlossen zu haben).

Zwangshandlungen („*compulsions*“)

Zwangshandlungen sind meist ritualisierte und stereotyp ausgeführte Handlungen, die nicht oder nur kaum unterbunden werden können. Sie werden gegen den eigenen inneren Widerstand ausgeführt und als unsinnig erlebt. Das Nichtausführen führt zu Anspannung und großer Angst. Meist werden sie infolge von Zwangsgedanken ausgeführt, um die daraus resultierende Angst/Anspannung zu reduzieren. Dabei verliert sich im Laufe der Zeit der Zusammenhang zwischen Gedanken und Handlung und die Handlungen werden zunehmend stereotyper. Die neutralisierenden Verhaltensweisen führen zu vorübergehender Erleichterung oder sind mit der Vorstellung verbunden, dass die Anspannung/Angst gestiegen wäre, wenn

das Ritual nicht ausgeführt worden wäre. Allerdings verlieren die Zwangshandlungen mit der Zeit einen Teil ihrer entlastenden Wirkung, was wiederum zu einer Zunahme der Zwangshandlungen, sowohl was Häufigkeit als auch Intensität betreffen kann, führt (Niedermeier et al. 1998).

Zwangshandlungen werden im allgemeinen in drei Untergruppen aufgeteilt, wobei nach der Y-BOCS-Symptomcheckliste (Goodman et al. 1989a & 1989b) noch weitere Untergliederungen möglich sind (Ordnungs- und Sammelzwänge etc.):

Kontrollzwänge folgen vorausgehenden Zwangsgedanken, Fehler gemacht zu haben (Briefe mehrmals auf Rechtschreibfehler kontrollieren; das Ausgeschaltetsein des Lichtschalters/Herds kontrollieren; Fahrstrecke abfahren um sicherzugehen, niemanden überfahren zu haben). **Waschzwänge** werden verursacht durch die Angst vor Verschmutzung oder Infektion (ritualisierte Waschvorgänge, Desinfizierung von Wohnung und Kleidung). Eine Sonderform der Zwangshandlungen ist der **Gedankenzwang oder Zählzwang**, bei dem die durch Zwangsgedanken aufkommende Anspannung durch gedankliche Rituale neutralisiert wird (auf einen Zwangsgedanken hin x-mal bis bestimmte Zahl zählen bzw. x-mal bestimmten Satz denken).

1. 1. 4 Phänomenologie

Zwangshandlungen ohne Zwangsgedanken sind selten. Nach Rasmussen und Eisen (1994) leiden ca. 60% der Patienten an einer Kombination aus beiden und nach Winkelmann et al. (1994) sind es sogar 90%. Eine Trennung der einzelnen Zwangskategorien ist oftmals schwer, da bei ca. 60% der Patienten multiple Zwangsgedanken und bei fast 50% multiple Zwangshandlungen auftreten. Dennoch werden die Erscheinungsformen der Zwangsstörung wie folgt beschrieben: Bei den Zwangshandlungen dominieren die Kontrollzwänge (63%), gefolgt von Wasch- (50%) und Zählzwängen (36%). Bei den Zwangsgedanken dagegen dominieren die Verschmutzungsängste (45%). Weiterhin stehen pathologisches Zweifeln (42%), Ängste um den eigenen Körper (36%), das Bedürfnis nach Symmetrie (31%) und aggressive Impulse im Vordergrund (28%) (nach Rasmussen und Eisen 1994).

1. 1. 5 Geschlechterverteilung

Die meisten Studien kommen zu dem Ergebnis, dass bei der Zwangsstörung die Geschlechterverteilung in etwa gleich ist, wenn auch ein ganz leichtes, aber nur in Ausnahmefällen signifikantes Überwiegen von Frauen beobachtet worden ist (Rachman und Hodgson 1980; Rasmussen und Eisen 1991 & 1992; Reinecker und Zaudig 1995). Dieser zum Teil angegebene Geschlechterunterschied lässt sich jedoch nach sorgfältiger Kontrolle verschiedener zu berücksichtigender Faktoren kaum bestätigen (Winkelmann et al. 1994). Zu berücksichtigen ist, dass das Geschlechterverhältnis vom Alter der untersuchten Patientengruppe abhängen kann: da Männer und Jungen gegenüber Frauen und Mädchen häufig in früheren Jahren erkranken (s. **Kap. 1. 1. 6**), sind männliche Patienten umso häufiger vertreten, je früher der Erkrankungsbeginn ist (bis hin zu einem Geschlechterverhältnis von 3:2) (Swedo et al. 1989b).

1. 1. 6 Krankheitsbeginn

Zwangsstörungen treten häufig erstmals im jungen Erwachsenenalter oder in der Adoleszenz zwischen 20 und 26 Jahren auf, wobei das durchschnittliche Ersterkrankungsalter für Erwachsene um das 22. Lebensjahr datiert wird (Minichiello et al. 1990). Viele Studien weisen jedoch darauf hin, dass Frauen im Mittel etwas später als Männer erkranken (Bogetto et al. 1999, Karno et al. 1988; Zohar 1999). Ungefähr zwei Drittel der Erkrankungen beginnen vor dem 25. Lebensjahr. Nach Pauls et al. (1995) sollen es sogar 80% sein, die vor dem 18. Lebensjahr erkranken. 30 bis 50% der Patienten erkranken schon während der Kindheit (meist zwischen dem 10. und 14. Lebensjahr) mit einem ersten Erkrankungsbeginn-Gipfel um das 11. und einem zweiten um das 14. Lebensjahr (Honjo et al. 1989). Lediglich 15% der Patienten erkranken noch nach dem 35. Lebensjahr. Man vermutet, dass je nach Alter bei Krankheitsbeginn unterschiedliche Ursachen für die Entstehung von Zwang eine Rolle spielen können (s. auch **Kap. 1. 2. 4**).

1. 1. 7 Verlauf der Zwangserkrankung

Die meisten Studien berichten von einem chronisch stabilen oder progredienten Verlauf der Zwangsstörung. Ein episodischer oder phasischer Verlauf mit symptomfreien Phasen oder völliger Remission nach Beginn der Erkrankung ist selten (nach Zaudig 1998). Die

Erkrankung kann sowohl akut, nach Marks (1987) sogar innerhalb von Stunden, als auch schleichend beginnen. Der Verlauf einer Zwangsstörung mit Beginn in der Kindheit oder Jugend erweist sich insgesamt als prognostisch ungünstig (siehe Übersichtsartikel Neudörfl 1996). Die Zwangserkrankung neigt dazu, sich im Krankheitsverlauf auszubreiten und immer größere Bereiche des Alltags zu besetzen. Durch das häufig ausgeprägte Vermeidungsverhalten werden immer weitere Situationen und Orte vermieden und die üblichen Alltagsaktivitäten werden durch zeitintensive Zwangsrituale vernachlässigt. Sozialer Rückzug, Verwahrlosung und ernstzunehmende körperliche Folgen (z. B. bei exzessivem Waschzwang) aber auch psychiatrische Erkrankungen bis hin zu Suizidversuchen treten häufig hinzu (nach Deister 1996).

1. 1. 8 Komorbidität

Die Zwangserkrankung zeigt eine hohe Komorbidität hinsichtlich einer Reihe von psychiatrischen Störungen. Bei einem hohem Prozentsatz der Patienten, besonders bei denen mit langer Krankheitsdauer und sozialer Beeinträchtigung, besteht zusätzlich zum Zwangssymptom eine depressive bzw. Angst-Symptomatik. Die gefundenen Komorbiditätsraten schwanken jedoch stark je nach Studie. So ergeben sich bezüglich der Komorbidität mit Angststörung Werte zwischen 6,5% (607 untersuchte Patienten, Ruppert et al. 2001) und 54% (n= 108, Crino und Andrews 1996). Die Angaben für eine zusätzliche affektive Störung schwanken zwischen 13% (n=58, Rasche-Räuchle et al. 1995) und 50% (n=108, Crino und Andrews 1996). Nach Rasmussen und Eisen (1991) fanden sich sogar bei 67% der Patienten im Krankheitsverlauf sekundäre Depressionen. Allerdings sind solche Angaben mit Vorsicht zu bewerten, da es je nach verwendetem Klassifikationssystem und nach Art der Erhebung zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen in verschiedenen Untersuchungen kommen kann. Neben Angsterkrankungen und depressiver Symptomatik besteht noch eine hohe Komorbiditätsrate für Persönlichkeitsstörungen wie Borderline oder histrionische Persönlichkeitsstörungen (McKay et al. 1996; Rasche-Räuchle et al. 1995; Torres und Del-Porto 1995). Die Komorbiditätsrate für Schizophrenie beträgt circa 12% (Karno et al. 1988). Anders als bei zwangskranken Erwachsenen werden bei etwa 25-30% der erkrankten Kinder und Jugendlichen eine erhöhte Komorbiditätsrate zur Tic-Erkrankung und zum Tourette-Syndrom festgestellt. Allerdings ist unklar, ob die Tic-Störung eine komorbide Störung darstellt oder als Unterart der Zwangserkrankung zu werten ist (Rapoport et al. 1994). Möglicherweise ist die enge Vergesellschaftung der Zwangserkrankung mit der Tic- und Tourette-Störung auf

eine genetische Transmission zurückzuführen, denn in der Verwandtschaft von Tourette-Patienten treten häufig auch Zwangserkrankungen auf (Pauls et al. 1986).

1. 1. 9 Selbst- und Fremdratingverfahren

Es stehen verschiedene diagnostische Ratingverfahren zur Verfügung, mit deren Hilfe man Schweregrad, Art und Ausmaß der Zwangserkrankung sowie den Therapieverlauf erfassen kann. Das gegenwärtig gebräuchlichste Ratingverfahren für Zwangsstörungen ist die *Yale-Brown-Obsessive-Compulsive-Scale* (Y-BOCS, Goodman et al. 1989a & 1989b, in der deutschen Bearbeitung von Hand und Büttner-Westphal 1991). Die Y-BOCS ist ein Fremdratingverfahren das aus 10-19 Items besteht. Sie setzt sich aus einer Symptomcheckliste und einem Schweregradschema zusammen. Ein Selbstratingverfahren stellt der *Maudsley Obsessive Compulsive Inventory* (MOCI, Hodgson und Rachman 1997) dar. Anhand von 30 Items wird in einem „richtig-falsch“ Antwortschema der Schweregrad und die Symptomausprägung der Zwangserkrankung erfasst (s. **Anhang**).

1. 1. 10 Therapie

Zur Therapie der Zwangserkrankung stehen medikamentöse wie nichtmedikamentöse Behandlungsverfahren zur Verfügung. Für die Beurteilung des Therapieerfolges wird in den meisten Studien von einer 20-50%igen, neuerdings meist 35%igen Reduktion auf der Y-BOCS-Skala als Response-Kriterium ausgegangen. Als psychotherapeutische Behandlungsmethode hat sich die Verhaltenstherapie bei der Behandlung von Zwangserkrankungen bewährt. Im Gegensatz zur Depressionserkrankung sind bei der Zwangsstörung nur Antidepressiva wirksam, die den Wirkmechanismus eines potenten Serotonin-Wiederaufnahmehemmers haben (s. **Kap. 1. 2. 6. 3**). Anfänglich wurde das trizyklische Antidepressivum Clomipramin, dann Fluoxetin, ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) eingesetzt, bis sich zeigte, dass alle SSRI eine gute Wirkung bei der Behandlung der Zwangsstörung zeigen, wie viele plazebokontrollierte Studien belegen (Übersicht bei Mavrogiorgou und Hegerl 2002; Metaanalyse bei Abramowitz 1997). Hauptsächlich aufgrund dieser Tatsache wurde die Serotonin-Hypothese der Zwangserkrankung postuliert (s. **Kap. 1. 2. 6**). Insgesamt kann 50-70% der Patienten mit Zwangsstörungen mit einer alleinigen Psycho- bzw. Psychopharmakotherapie geholfen werden und eine Kombination aus beiden verspricht sogar noch größere Erfolge (Gosciniak et al. 1998; Mavrogiorgou und Hegerl

1999; van Balkom et al. 1994). Weitere, nichtmedikamentöse Therapiemöglichkeiten wären therapeutischer Schlafentzug, Elektrokrampftherapie (Khanna et al. 1988; Wohlfahrt 1996) oder neurochirurgische Eingriffe wie Thermokapsulo-, Gammakapsulo- und Zingulotomie. Letztere versprechen zwar Erfolge, werden aber nur bei schwersten, therapieresistenten Patienten in Erwägung gezogen (Baer et al. 1995; Jenike et al. 1991; Mindus und Nyman 1991; Mindus und Jenike 1992; Spangler et al. 1996).

1.2 Grundlagen der Zwangserkrankung

Die Gründe für die Entstehung von Zwang sind bisher noch weitgehend ungeklärt. Es existieren einige, zum Teil schon ältere psychologische Modelle. In den letzten 15 Jahren wurden dazu enorme Fortschritte bei der Erforschung der neurobiologischen Ursachen der Zwangserkrankung sowie ihrer Behandlung gemacht. Für die Bedeutung biologischer Faktoren bei der Zwangsstörung sprechen eine Vielzahl von Befunden. Aber bisher existiert noch kein überzeugendes Erklärungsmodell für die Entstehung der Erkrankung. Da die Befunde der funktionellen Bildgebung Hinweise auf eine Beteiligung des orbitofrontalen Kortex liefern und die Erfolge bei der medikamentösen Therapie für eine pathogenetische Rolle des serotonergen Systems sprechen, entstanden daher im Wesentlichen zwei Hypothesen für die Ursache von Zwang: die neuroanatomische und die neurochemische Hypothese. Im folgenden werden verschiedene Erklärungsansätze und die daraus entstandenen pathogenetischen Modelle von Zwang erläutert.

1.2.1 Psychologische Modelle

Es gibt keine zufriedenstellende psychologische Theorie, welche die komplexen Aspekte der Entstehung und Aufrechterhaltung von Zwang ausreichend erklären könnte. Dennoch bieten die nachfolgenden Modellvorstellungen einige interessante Aspekte zur Ätiologie und stellen die Basis für einen verhaltenstherapeutischen Ansatz dar, der sich bei der Therapie der Zwangserkrankung als effektiv erweist. Eine ausführliche Diskussion der verschiedenen Modelle findet sich bei Reinecker (1994).

1. 2. 1. 1 Lerntheoretisches/neuropsychologisches Modell

In dem *Zwei-Faktoren-Modell* von Mowrer (1947) kommt es im ersten Schritt, der *klassischen Konditionierung*, durch die Kopplung einer zunächst neutralen Situation mit einer aversiven Konfliktsituation zu einem konditionierten Stimulus, welcher eine konditionierte Reaktion (Angst/Anspannung) auslöst. Im weiteren Verlauf löst schon die ursprünglich neutrale Situation alleine die Angstreaktion aus. Im zweiten Schritt, der *instrumentellen oder operanten Konditionierung*, werden Verhaltensweisen, welche die unangenehme Situation, nämlich die konditionierte Reaktion auf den ursprünglich neutralen Reiz beenden oder vermeiden, durch vorübergehende Angstreduktion negativ verstärkt. Dies bewirkt, dass schon allein die Konfrontation mit dem angstausslösenden Stimulus als Folge die operant konditionierte Reaktion auslöst.

Dass viele Betroffene erst nach einiger Zeit eine Erklärung für ihre Zwänge haben, erklären Swedo et al. (1989b) entsprechend der *James-Lange-Theorie*: nach dieser entsteht die Attribution von Emotionen erst sekundär, infolge der Selbstbeobachtung physiologischer Reaktionen. Während das lerntheoretische Modell nur für die Entstehung von Zwangshandlungen gilt, werden Zwangsgedanken und -impulse mit einem kognitionspsychologischen Ansatz erklärt.

1. 2. 1. 2 Kognitives Modell

Dieses Modell geht davon aus, dass aufdringliche, für viele Menschen aber emotional neutrale Gedanken von Patienten mit Zwangsstörungen anders bewertet werden und eine negative affektive Bedeutung erhalten. Somit lösen sie beim Patienten Unwohlsein und Ängste aus. Der Patient versucht daraufhin, seinen Zustand offen (Rituale) oder verdeckt (Gegengedanken) zu neutralisieren. Das gelingt auch kurzfristig, erhöht jedoch wiederum die Bedeutung des aufdringlichen Gedankens. Das führt zu einer Rückkopplungsschleife, welche die Zwangshandlung stabilisiert (Salkovskis und Kirk 1989).

1. 2. 1. 3 Psychodynamisches Modell

Nach diesem Modell sind Patienten mit Zwangsstörungen triebdynamisch durch einen ausgeprägten Kontrast zwischen Es und Über-Ich gekennzeichnet: Triebphäre und Gewissen sind zugleich stark angelegt. Dieses wird gefördert durch Frustrierung der kindlichen Triebbedürfnisse in der Jugend, z. B. strenge Erziehung, Verpönung sexueller Regungen mit Straf-

androhung, übertriebene Reinlichkeit des Kleinkindes und Anhalten zu Sauberkeit und Ordnung.

1. 2. 2 Neurobiologisches Entwicklungsmodell

Moll (1999) versucht verschiedene Befunde in einem einzigen Modell zu integrieren. Dabei geht er zunächst von medizinischen/neurologischen Faktoren aus wie entzündliche, toxische, genetische oder immunologische Prozesse oder Sauerstoff- und Nährstoffmangel. Diese verursachen in bestimmten Gehirnbereichen Schädigungen. Durch wiederholte Benutzung werden neuronale Regelmechanismen, die aus zu bewältigenden Aufgaben resultieren, gebahnt. Kommen allerdings neue Anforderungen hinzu, die als nicht zu bewältigend erlebt werden, kommt es zu einer unspezifischen Aktivierung neuronaler Netzwerke und zum Stress. Bisher erfolgreiche Bewältigungsstrategien und deren neuronale Grundlage werden destabilisiert. Um die entstandene Verunsicherung wieder unter Kontrolle zu bringen, werden bestimmte Bewältigungsstrategien auf die neue Situation angewendet. Ist eine Strategie erfolgreich, d. h. wird eine Abnahme der Angst erlebt, wird diese immer wieder eingesetzt und es kommt zu einer Bahnung der zugrundeliegenden neuronalen Erregungsabläufe.

1. 2. 3 Genetische Grundlage und Geburtskomplikationen

Die früher geäußerte Vermutung, dass Geburtskomplikationen eine größere pathogenetische Rolle spielen, kann nicht gehalten werden, wie in einer unselektierten Geburtskohortenstudie an 930 Personen gezeigt wurde (Douglas et al. 1995). Manchen Autoren zufolge scheinen auch genetische Faktoren keine allzu große Rolle zu spielen (Black und Noyes 1990; Insel et al. 1983; McKeon und Murray 1987; Rasmussen 1994). Andere Autoren dagegen vermuten, dass genetische Ursachen zumindest bei einer Untergruppe der Patienten mit Zwangsstörungen eine Rolle spielen (z. B. Pauls 1992; Rasmussen und Eisen 1990). Zwillingsuntersuchungen bestärken dies. So fanden Carey und Gottesman (1981) bei dem Vergleich von je 15 ein- und zweieiigen Zwillingen eine Konkordanzrate von 87% versus 47% und andere Autoren bestätigen eine Konkordanzrate von 53-87% für monozygote und 15-50% für dizygote Zwillinge (Andrews et al. 1990; Inouye 1965; McGuffin und Mawson 1980; Rasmussen und Tsuang 1986). Anzumerken ist, dass genetischen Faktoren je nach Alter bei Krankheitsbeginn eine unterschiedlich wichtige Rolle zugesprochen wird. Dabei scheint vor allem bei Patienten mit frühem Krankheitsbeginn eine erhöhte genetische Belastung

vorzuliegen. Während die Untersuchung der Erkrankungsraten von Patienten-Verwandten insgesamt ein inkonsistentes Bild ergeben, fanden Pauls und Alsobrook (1999) bei der getrennten Untersuchung der Verwandten von früh erkrankten Patienten eine signifikant erhöhte Erkrankungsrate (s. auch **Kap. 1. 2. 4**).

1. 2. 4 Die Rolle des Alters bei Krankheitsbeginn

Abhängig vom Alter bei Krankheitsbeginns können Untersuchungen zufolge unterschiedliche Ursachen für die Entstehung von Zwang eine Rolle spielen, so dass das Vorkommen verschiedener Subtypen der Zwangserkrankung mit verschiedenen Pathomechanismen in Betracht gezogen werden muss (Busatto et al. 2001). Leckman et al. (1997) unterscheiden dabei zwischen drei Untergruppen: einer Gruppe mit *familiärer (genetischer)* Komponente, einer *infektiösen/immunologischen* und einer *nicht-familiären* Komponente. Auch Kopfverletzungen können Zwangssymptome auslösen (Hendler et al. 1999). So fungieren vor allem bei nach dem sechzigsten Lebensjahr an Zwang erkrankten Patienten Hirninfarkte oder ähnliche strukturelle Läsionen als Auslöser (Simpson und Baldwin 1995; Swoboda und Jenike 1995).

Motorische Auffälligkeiten und GTS

Patienten mit frühem Krankheitsbeginn unterscheiden sich von denen mit spätem bezüglich feinmanumotorischer Parameter (Mavrogiorgou et al. 2001), haben häufig neurologische Auffälligkeiten und weisen eine höhere Komorbiditätsrate zur Tic-Erkrankung oder dem Gilles de la Tourette-Syndrom (GTS) auf (Denckla 1989; Geller et al. 1998). GTS geht oftmals mit einer Basalganglien-Störung einher. Unklar ist aber, inwieweit Patienten mit einer Tic-Störung eine Untergruppe der Patienten mit Zwangsstörungen darstellen oder die Tic-Störung als komorbide Störung zu werten ist.

Genetische Faktoren

Gerade bei in jungen Jahren Erkrankten scheinen genetische Faktoren eine verstärkte Rolle zu spielen. So fanden Bellodi et al. (1992) sowie Pauls et al. (1995) bei Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn eine drastisch erhöhte Prävalenzrate für Zwangserkrankungen oder GTS bei deren Verwandten ersten Grades. In einer Studie von Nestadt et al. (2000) betrug die

familiäre Belastung bei 276 untersuchten Patienten mit einem Ersterkrankungsalter unter 18 Jahren 13,8% gegenüber 0% von 49 untersuchten Patienten mit späterem Ersterkrankungsalter.

PANDAS

Entzündlich-immunologische Prozesse, etwa durch Infektionen mit der Gruppe A β -hämolytische Streptokokken (GABHS), können bei Kindern neben Chorea Sydenham auch Zwangssymptome auslösen (Leonard 1997; Überblick bei Leonard und Swedo 2001). Das Auftreten von Zwangssymptomen in Verbindung mit einer früheren GABHS-Infektion im Kindesalter wurde als das Störungsbild PANDAS („*pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections*“) definiert. Die Symptomatik beginnt plötzlich, verschlechtert sich während akuter Streptokokkeninfektionen und beinhaltet oftmals Tics, Hyperaktivität und choreiforme Bewegungsabläufe. Bei Kindern mit rheumatischem Fieber, Chorea Sydenham und PANDAS wurde eine vermehrte Expression des B-Zell-Markers D8/17 gefunden. Außerdem fand sich bei Patienten mit Zwangsstörungen ein gehäuftes Auftreten von Antikörpern gegen ein 83kD Hirnprotein. Das Antikörper-Vorkommen korrelierte mit der Expression des B-Zell-Antigens (Übersicht bei Riddle 1999). Eine Modellvorstellung basiert auf der Vorstellung, dass die während der Infektion gebildeten Antikörper mit Neuronen im Bereich der Basalganglien reagieren, was dort zu Schädigungen führen kann. So werden abhängig vom Ort der Schädigung verschiedene Auffälligkeiten (Tics, Zwangsstörungen, etc.) vermutet. Auch bei anderen Infektionen wie beispielsweise Lyme-Borreliose wurde ein möglicher Zusammenhang zur Zwangserkrankung beziehungsweise Gilles de la Tourette-Syndrom gefunden (Riedel et al. 1998). Welche Bedeutung dieser Subgruppe der Zwangserkrankung bei erwachsenen Patienten zukommt, ist noch unklar.

1. 2. 5 Neuroanatomische Hypothese

Neurologische Erkrankungen, vor allem Erkrankungen der Basalganglien wie etwa idiopathischer Morbus Parkinson, Chorea Huntington, das Meige- und Gilles de la Tourette-Syndrom sind häufig mit Zwangserkrankungen vergesellschaftet. Ebenso treten Zwangssymptome häufig im Zusammenhang mit Anfallsleiden, bei fokalen Hirnläsionen, bei Schädel-Hirn-Traumata und bei entzündlich/immunologischen Hirnerkrankungen wie Ekonomo-Enzephalitis, Enzephalitis lethargica oder Chorea Sydenham auf (Cummings 1985;

Levin und Duchowny 1991; McKeon et al. 1984; Pauls und Leckman 1986; Swedo et al. 1989a). Dies und der Umstand, dass Patienten mit Zwangsstörungen oftmals neurologische Auffälligkeiten zeigen (Behar et al. 1984; Denckla 1989; Hollander et al. 1990) stellen konkrete Hinweise auf eine neuroanatomische Grundlage der Zwangserkrankung dar, ebenso wie die Erfolge von Thermokapsulo-, Gammakapsulo- und Zingulotomie bei der Behandlung von ansonsten therapieresistenten Patienten (Baer et al. 1995; Jenike et al. 1991; Mindus und Nyman 1991; Mindus und Jenike 1992; Spangler et al. 1996).

Die Befunde der strukturellen Bildgebung wie der kranialen Computer-Tomographie (CCT) oder der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) bei Patienten mit Zwangsstörungen sind heterogen. Konsistenter dagegen sind die Befunde der funktionellen Bildgebung wie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und der Single-Photonen-Emissions-Tomographie (SPECT). Sie sprechen für eine Hyperaktivität im Frontalkortex sowie einer reduzierten modulatorischen Aktivität in den Basalganglien. Aufgrund dieser Befunde wurde die neuroanatomische Hypothese postuliert: dabei wird von einer Dysfunktionalität des orbitofrontalen-subcorticalen Schaltkreises mit neuronaler Überaktivität im orbitofrontalen Kortex sowie einer verringerten modulatorischen Aktivität in den Basalganglien ausgegangen (Coffey et al. 1994; Cottraux et al. 1996; Lopez-Ibor et al. 2000; Malloy et al. 1989; Rauch und Savage 1997; Serra et al. 1994; Swedo et al. 1989a & 1989c; Übersicht bei Saxena et al. 1998 sowie Saxena und Rauch 2000).

1. 2. 6 Neurochemische Hypothese (Serotonin-Hypothese)

Der Serotonin-Hypothese der Zwangserkrankung liegen verschiedene empirische Befunde zugrunde, die aber nicht immer konsistent sind. Das Hauptargument für eine serotonerge Dysfunktion findet sich in dem Umstand, dass serotonerg wirksame Antidepressiva wie Clomipramin bzw. selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) im Gegensatz zu noradrenerg wirksamen Medikamenten eine gute Wirksamkeit bei der Behandlung von Zwangserkrankungen zeigen (Goodman et al. 1990b). Zwar gibt es auch Hinweise auf die Beteiligung anderer Transmitter-Systeme, etwa dem dopaminergen, bei zumindest einer Untergruppe der Patienten mit Tics, besonders mit Gilles de la Tourette-Syndrom (Goodman et al. 1990a), allerdings gilt die therapeutische Wirkung serotonerg wirksamer Medikamente als der aussagekräftigste Hinweis für eine pathogenetische Rolle des Serotonin-Systems.

Das Problem war bisher, einen zuverlässigen Indikator für zentrale serotonerge Vorgänge zu

finden. Zwar vermutet man auch aufgrund einiger peripherer Indikatoren eine Störung des serotonergen Systems bei Patienten mit Zwangsstörungen, allerdings sind solche Nachweise nicht eindeutig. Sie lassen nur bedingt Rückschlüsse auf den Zustand der zentralen serotonergen Transmission zu, da der genaue Zusammenhang zwischen peripheren Indikatoren und dem zentralen serotonergen System unklar ist. Die Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale gilt dagegen als zuverlässiger Indikator für die zentrale serotonerge Aktivität beim Menschen.

1. 2. 6. 1 Serotonin und das zentrale serotonerge System

Serotonin wurde erstmals 1948 durch Rapport und seine Mitarbeiter beschrieben (Rapport et al. 1948). Dabei beschrieben sie einen Stoff, der Gefäßkonstriktionen auslöst. Ein Jahr später wurde die genaue chemische Struktur (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) und die Tatsache entdeckt, dass es sich dabei um denselben Stoff handelt, der *Enteramin* genannt wurde. Über 90% des im gesamten Körper vorhandenen Serotonins finden sich in den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltraktes und nur etwa 1% entfallen auf das Gehirn. Davon werden wiederum 90% in der Epiphyse gespeichert und nur 0,1% verbleiben für das zentrale serotonerge System (Hüther und Rüter 2000).

Das zentrale serotonerge System

Das zentrale Serotonin-System gehört zu den phylogenetisch und ontogenetisch ältesten neuromodulatorischen Systemen. Serotonin wird von einer Gruppe von Nervenzellen produziert, deren Zellkörper in den dorsalen Raphekernen des Hirnstamms liegen (Hüther und Rüter 2000). In den Raphekernen befinden sich zwar vergleichsweise wenige Neuronen (ca. 250 000 im *Nc. raphe dorsalis*), diese weisen jedoch einen extrem hohen Verzweigungsgrad auf und innervieren so gut wie alle Bereiche des gesamten Zentralnervensystems (ZNS). Der gesamte Neokortex wird über monosynaptische Projektionen innerviert, wobei die höchste Innervationsdichte sowie die höchste Syntheserate in den primären sensorischen Kortizes, vor allem im primären akustischen Kortex gefunden wurde (Azmitia und Gannon 1986; Lewis et al. 1986).

Innerhalb der sensorischen Kortizes wird die Schicht IV am dichtesten von serotonergen Neuronen innerviert (Berger et al. 1988; de Lima et al. 1988; Lewis et al. 1986; Morrison et al. 1982). Diese Kortex-Schicht empfängt fast alle spezifischen sensorischen Eingänge aus

dem Thalamus. Serotonerge Projektionen zu primären sensorischen Kortizes sind daher in der Lage, die neuronale Aktivität am Anfangsstadium der Signalverarbeitung zu modulieren (Morrison et al. 1982).

Serotonerge Neuronen zeichnen sich im Wachzustand durch eine sehr stabile und regelmäßige Feuerrate aus. Sie werden kaum durch sensorische Umwelteinflüsse beeinflusst, ändern sich aber systematisch mit dem Wach-Schlaf-Rhythmus (zur Übersicht siehe Jacobs und Azmitia 1992). Da bei Depolarisation eines serotonergen Neurons nur ein Teil des Serotonins in den synaptischen Spalt entlassen wird und ein Großteil in den Extrazellularraum ohne synaptischen Kontakt gelangt, ist das serotonerge System gut geeignet, eine globale tonisch modulierende Funktion auf die sensorische Signalverarbeitung auszuüben. Das Serotonin-System ist daher in der Lage, eine homöostatische bzw. allgemeine „Aktivierungsfunktion“ im ZNS einzunehmen, d.h. den Aktivierungszustand bestimmter Strukturen mit dem Arousal des Organismus abzugleichen (Jacobs et al. 1990). Das serotonerge System ist allerdings in sich heterogen und steht in Wechselwirkung mit anderen neuromodulatorischen Systemen wie dem noradrenergen und dem dopaminergen.

1. 2. 6. 2 Clomipramin

Lopez-Ibor und seine Mitarbeiter berichteten schon Ende der 60er Jahre über die Wirksamkeit des trizyklischen Antidepressivums (TZA) Clomipramin (Anafranil), einem Serotonin-Agonisten, bei der Behandlung der Zwangserkrankung (Lopez-Ibor und Fernandez-Cordoba 1967). Viele nachfolgende plazebokontrollierte Untersuchungen bestätigten die Wirksamkeit dieses Medikaments (De Veugh-Geiss et al. 1989; Katz und De Veugh-Geiss 1989; Katz et al. 1990; Montgomery 1980; Montgomery et al. 1990), wobei die mit 520 untersuchten Patienten sehr aussagekräftige Studie der *Clomipramine–Collaborative–Study–Group* besonders hervorzuheben ist (De Veugh-Geiss et al. 1991). Die therapeutische Wirkung spricht für eine Beteiligung des serotonergen Systems an der Zwangserkrankung. TZA sind jedoch relativ unspezifische Medikamente. So hemmt Clomipramin und vor allem sein Metabolit Desmethyl-Clomipramin neben der Serotonin–Wiederaufnahme auch die Wiederaufnahme von Noradrenalin sowie diverse Rezeptoren wie z. B. die muskarinischen.

1. 2. 6. 3 Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

In den letzten 15 Jahren wurden zunehmend selektivere Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) entwickelt, welche gezielt die Serotonin-Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt unterbinden, indem sie einen hochspezifischen Membrantransporter hemmen. So wird die Serotonin-Wiederaufnahme um mehr als zehnfach stärker blockiert als die von Noradrenalin (Feighner und Boyer 1996). Für viele SSRI ist im Rahmen großer kontrollierter Studien die Wirksamkeit bei Zwangsstörungen eindeutig belegt worden, wobei die Wirksamkeit vergleichbar ist mit der von Clomipramin (Metaanalyse bei Abramowitz 1997; siehe auch Überblick bei Mavrogiorgou und Hegerl 2002 sowie Pigott und Seay 1999). Dies und der Umstand, dass durch eine Gabe von Metergolin, einem Serotonin-Antagonisten, die therapeutische Wirkung der SSRI teilweise wieder rückgängig gemacht werden kann, sind sehr aussagekräftige Hinweise für einen serotonergen Pathomechanismus der Zwangserkrankung (Hegerl und Mavrogiorgou 2002; Murphy et al. 1989).

Sertralin (Zoloft®) ist seit 1997 als Antidepressivum in Deutschland zugelassen und wird als weiterer SSRI für die Behandlung von Zwangsstörungen untersucht. Viele Studien belegen seine Wirksamkeit (Cartwright und Hollander 1998; Chouinard et al. 1990; Chouinard 1992; Greist et al. 1995a & 1995b; Rasmussen et al. 1997).

1. 2. 6. 4 5-Hydroxyindolessigsäure

Zwar gibt es Hinweise auf einen serotonergen Pathomechanismus der Zwangserkrankung (s. oben), ein Problem jedoch ist es, einen zuverlässigen Indikator für die zentrale serotonerge Aktivität zu finden. Zur Beurteilung des serotonergen Systems stehen verschiedene klinische Möglichkeiten zur Verfügung, wie z. B. der Nachweis von 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA), dem Serotonin-Hauptmetaboliten, in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF). Bei Patienten mit Zwangsstörungen wurden sowohl höhere Liquorkonzentrationen von 5-HIAA im Vergleich zu Gesunden gemessen (Asberg et al. 1982; Insel et al. 1985) als auch eine signifikante Korrelation ($r=0,75$) zwischen der Abnahme der 5-HIAA-Konzentration im Liquor und der Besserung der Zwangssymptomatik unter Clomipramin-Behandlung (Thoren et al. 1980). Der genaue Zusammenhang zwischen dem Abbauprodukt und der zentralen serotonergen Aktivität ist allerdings unbekannt.

1. 2. 6. 5 Periphere Indikatoren

Auf der Suche nach weiteren Nachweismöglichkeiten der zentralen serotonergen Transmission wurde z. B. die Freisetzung von Prolaktin und Kortisol nach der Gabe serotonerger Challenge-Substanzen (*Stimulationstest*) untersucht. Eingesetzt wurde z. B. Meta-Chlorophenyl-Piperazin (mCPP) als 5-HT-Agonist¹. Nach einer Gabe von mCPP fanden sich aber bei Patienten mit Zwangsstörungen widersprüchliche Ergebnisse, die nur schwer interpretierbar sind. Die Verwendung des Amphetaminderivats Fenfluramin bringt etwas konsistentere Ergebnisse: Fenfluramin erhöht die Serotonin-Freisetzung und hemmt seine Wiederaufnahme. Sein Abbauprodukt Norfenfluramin hat zudem direkt Serotonin-agonistische Effekte. Außerdem wirkt das Razemat DL-Fenfluramin als Dopamin-Antagonist. Bei Patienten mit Zwangsstörungen fand sich einigen Autoren zufolge eine verminderte Prolaktin- und Kortisol-Freisetzung nach Fenfluramin-Gaben im Vergleich zu gesunden Kontrollen, allerdings gibt es auch Studien, die diese Befunde nicht stützen (Übersicht bei Hegerl und Mavrogiorgou 2002). Selektive 5-HT_{1a}-Agonisten wie Buspiron und Ipsapiron dagegen scheinen keine veränderte Prolaktin- oder Kortisolresponse bei Patienten mit Zwangsstörungen hervorzurufen, was ein Hinweis darauf sein könnte, dass die 5-HT_{1a}-Rezeptoren keine wesentliche Rolle bei der Entstehung von Zwang spielen (Hegerl und Mavrogiorgou 1999).

Thrombozyten-Messungen, mit welchen der Serotonin-Transport in den Blutplättchen nachgewiesen wird, zeigten eine signifikante Korrelation ($r=0,78$) zwischen der Abnahme der 5-HT-Konzentration in den Thrombozyten und der klinischen Besserung unter einer Clomipramin-Behandlung bei Kindern mit Zwangserkrankungen (Flament et al. 1987). Außerdem fanden sich erhöhte Serotonin-Konzentrationen im Vollblut bei Patienten mit Zwangsstörungen mit positiver Familienanamnese (Hanna et al. 1993).

1. 2. 6. 6 Sonstige Indikatoren

Zusätzlich zu den peripheren Indikatoren oder dem Nachweis von 5-HIAA in der CSF werden zur Zeit verschiedene nuklearmedizinische Methoden erforscht, um beispielsweise die Dichte

¹ zu bemerken ist, dass mCPP nur ein partieller Serotonin-Agonist ist. Auf beispielsweise den 5-HT₃-Rezeptor hat mCPP auch eine antagonistische Wirkung. Die agonistische Wirkung bezieht sich vor allem auf den 5-HT_{2c}-Rezeptor, aber auch auf die 5-HT_{2a}, und 1b-Rezeptoren. Zudem beeinflusst mCPP auch die 5-HT-Wiederaufnahme.

der Serotonin-Transporter im Gehirn *in vivo* durch die Substanz β -CIT darzustellen. Dabei fand sich einer aktuellen Studie von Pogarell et al. (2003) zufolge bei Patienten mit frühem Krankheitsbeginn eine signifikant höhere Serotonin-Transporter-Dichte, was einen weiteren Hinweis auf eine serotonerge Dysfunktion bei Patienten mit Zwangsstörungen darstellt.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass zwar die Vielzahl der Befunde für einen Zusammenhang zwischen zentralen serotonergen Vorgängen und der Zwangserkrankung sprechen, jedoch noch keine eindeutigen Belege für eine serotonerge Dysfunktion als Pathomechanismus bestehen. Das selektive Ansprechen auf Serotonin-Agonisten und Clomipramin ist das stärkste Argument für eine pathogenetische Rolle des zentralen serotonergen Systems geblieben. Der Nachweis der serotonergen Aktivität mittels biochemischer Parameter ist sehr zweifelhaft, da der genaue Zusammenhang zwischen peripheren Indikatoren und auch der therapeutischen Wirksamkeit der SSRI und der zentralen serotonergen Transmission noch unbekannt ist. Die gebrachten Befunde geben demnach nur Auskunft über bestimmte Unterfunktionen des serotonergen Systems und lassen keinen Rückschluss auf die Art der serotonergen Störung zu. Das Problem ist demnach, einen geeigneten Indikator für die sich im Gehirn abspielende serotonerge Transmission zu finden. Die Lautstärkeabhängigkeit der akustisch evozierten Potentiale gilt als ein solcher Indikator.

1. 3 Lautstärkeabhängigkeit der akustisch evozierten N1/P2-Komponente als neurophysiologischer Indikator

Die Lautstärkeabhängigkeit der akustisch evozierten Potentiale, die LAAEP (N1/P2-Komponent, s. **Kap. 1. 4. 3**) scheint im Gegensatz zu den oben erwähnten Indikatoren (s. **Kap. 1. 2. 6. 4 ff.**) ein zuverlässiger Indikator für die zentrale serotonerge Aktivität beim Menschen zu sein. Teile des auditorischen Kortex werden unterschiedlich stark serotonerg innerviert, wobei der primäre akustische Kortex, in dem die N1/P2-Komponente hauptsächlich generiert wird, besonders stark innerviert wird. Zusätzlich generiert aber auch der sekundäre akustische Kortex, der jedoch nicht oder nur kaum serotonerg innerviert wird, dieses späte AEP (s. **Kap. 1. 4. 3**).

In tierexperimentellen und klinischen Studien konnte belegt werden, dass eine geringe zentrale serotonerge Aktivität zu einer größeren Lautstärkeabhängigkeit führt als eine starke

und vice versa (**Abb. 1. 3**; siehe auch Hegerl und Juckel 1993). So verdeutlichten Studien an Katzen den Zusammenhang zwischen der Serotonin-Neurotransmission und der LAAEP. In einer Studie von Juckel et al. (1997) konnte gezeigt werden, dass die systemische Applikation von Ketanserin, einem 5-HT₂-Antagonisten, bei Katzen zu einer Zunahme der LAAEP führte (abgeleitet epidural über dem akustischen Kortex), die Gabe des 5-HT_{1a}-Agonisten 8-OH-DPAT dagegen zu einer Abnahme. Dies wurde aber nur für die LAAEP des primären und nicht des sekundären akustischen Kortex gefunden. Der 5-HT_{1a}-Antagonist Spiperon blockiert die 5-HT_{1a}-Autorezeptoren und erhöht somit die Feuerrate dieser Neuronen in den Raphekernen (Fornal et al. 1994). Bei der gezielten Applikation in die dorsalen Raphekern wurde eine Abnahme der Intensitätsabhängigkeit der AEP beobachtet. Umgekehrt führte die lokale Gabe von 8-OH-DPAT, das durch die Aktivierung der 5-HT_{1a}-Autorezeptoren zu einer Abnahme der Feuerrate serotonerger Neuronen führt, zu einer Zunahme der LAAEP (Juckel et al. 1999).

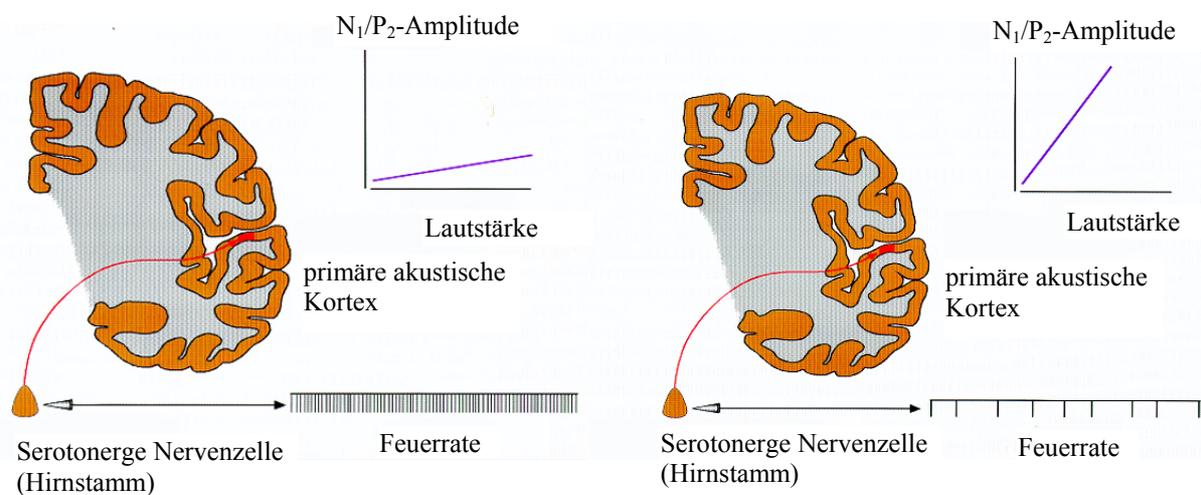


Abb. 1. 3: Eine starke serotonerge Neurotransmission, wie sie beispielsweise durch eine hohe Feuerrate serotonerger Neuronen verursacht wird, resultiert in einer schwachen LAAEP des primären akustischen Kortex und umgekehrt (nach Hegerl et al. 2001).

Die Befunde beim Menschen bestärken ebenfalls die Annahme, dass die Intensitätsabhängigkeit evozierter Potentiale als Indikator für die zentrale serotonerge Neurotransmission in Betracht gezogen werden kann (Hegerl und Juckel 1993; Wang et al. 1996; Übersicht bei

Hegerl et al. 2001). So korreliert beispielsweise die Konzentration von 5-HIAA in der CSF negativ mit der Intensitätsabhängigkeit visuell evozierter Potentiale (von Knorring und Perris 1981), und Serotonin-Agonisten (z. B. Zimelidin) führen zu einer Abnahme der Intensitätsabhängigkeit (von Knorring et al. 1980). Ähnlich nimmt unter Einfluss von Alkohol, welcher Serotonin-agonistische Effekte aufweist (Tollefson 1991), die LAAEP sowohl bei alkoholkranken Patienten wie gesunden Probanden ab (Hegerl et al. 1996b). Und durch eine mindestens 14-tägige Gabe von Lithium, welches ebenfalls Serotonin-agonistische Effekte aufweist (Müller-Oerlinghausen 1985; Odagaki et al. 1992), verkleinert sich die Intensitätsabhängigkeit (Hegerl 1989). Nach Hegerl und seinen Mitarbeitern (1998) haben auch Patienten mit hohen Scores auf der Serotonin-Syndrom-Skala² eine extrem niedrige LAAEP im Vergleich zu Patienten mit weniger Punkten auf der Skala.

Nochmals zu betonen ist, dass vor allem die LAAEP des primären, nicht aber die des sekundären akustischen Kortex wegen der unterschiedlichen serotonergen Innervation als Indikator für die serotonerge Neurotransmission gilt. Eine Veränderungen der serotonergen Aktivität, hervorgerufen beispielsweise durch einen Serotonin-Agonisten oder selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, würde sich demnach in Abhängigkeit der Wirkungsweise sowie der verabreichten Dosis nur anhand einer veränderten LAAEP des primären akustischen Kortex erkennen lassen. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die serotonerge Aktivität keinen exakt messbaren „Wert“ darstellt, sondern vielmehr nur Aussagen getroffen werden können in Hinblick auf „erhöhte“ oder „verminderte“ Transmission.

In diesem Kapitel wurde Befunde angesprochen, die dafür sprechen, dass die LAAEP als Indikator der zentralen serotonergen Aktivität fungieren kann. Im folgenden wird auf die LAAEP und ihre Entstehung näher eingegangen.

² das Serotonin-Syndrom ist eine ernstzunehmenden Nebenwirkung, die unter Behandlung mit Serotonin-Agonisten auftreten kann.

1.4 Evozierte Potentiale

Das Gehirn ist permanent aktiv, ereigniskorrelierte (evozierte) Potentiale treten jedoch nur als zeitlich gekoppelte Reaktionen auf bestimmte Reize (mentale, psychologische, enterozeptive oder sensorische) auf. Sie sind charakteristische Potentialveränderungen mit Amplituden von nur wenigen μV , die mit Elektroden am Skalp abgeleitet werden können. Wie tierexperimentelle Studien belegen, werden sie durch die postsynaptischen Potentiale erzeugt (Mitzdorf 1985).

1.4.1 Entstehung der evozierten Potentiale

Aktionspotentiale leiten die Aktivität einer Nervenzelle durch Axone über weite Distanzen. Durch ihre kurze Dauer von nur etwa 1ms und ihre geringen Summationseffekte sind sie jedoch kaum in der Lage, die an der Kopfoberfläche messbaren Potentialschwankungen zu erzeugen. Diese entstehen vielmehr durch die elektrischen Vorgänge bei der Übertragung von einer Nervenzelle auf die andere mittels Neurotransmitter an den Synapsen (Gallinat und Hegerl 1998). Dabei kommt es an der postsynaptischen Membran zu transmembranösen Ionenströmen. Die dort entstehenden Schwankungen des Ruhemembranpotentials werden entweder als *exzitatorische postsynaptische Potentiale* (EPSP, Depolarisation der postsynaptischen Membran) oder *inhibitorische postsynaptische Potentiale* (IPSP, Hyperpolarisation der postsynaptischen Membran) bezeichnet.

EPSPs entstehen überwiegend an den apikalen Enden der kortikalen Pyramidenzellen und bewirken einen Einstrom positiver Ionen (z. B. Na^+) in das Zellinnere. In der Einstromzone bewirkt das eine relative negative Ladung des Extrazellularraumes. Am proximalen Ende der Pyramidenzellen kommt es dagegen zu einem gleichzeitigen Ausstrom positiver Ladung. Dadurch werden die proximalen Extrazellulargebiete positiviert. Die Ladungsdifferenz zwischen apikalen und proximalen Extrazellularräumen bewirkt einen Ionenfluss von dem positiv geladenen zu dem negativen Pol, der sich über weite Bereiche ausbreitet und den kortikalen Feldpotentialen zugrunde liegt. Dieser Spannungsgradient (Stromfluss) verläuft parallel zum aufsteigenden Dendriten und wird als Einzelzelldipol bezeichnet (**Abb. 1.4.1**).

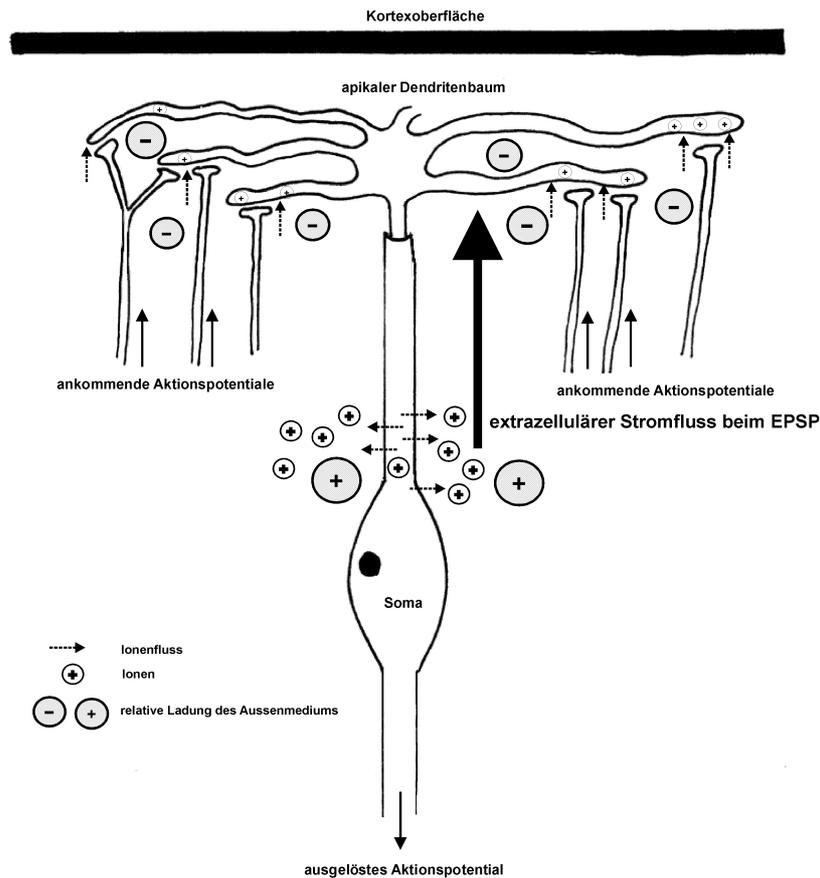


Abb. 1. 4. 1: Entstehung des an der Kortexoberfläche messbaren Stromflusses durch exzitatorische Potentiale. Der Spannungsgradient, der durch den zwischen apikalen und proximalen Teil der Nervenzelle stattfindenden Ionenfluss erzeugt wird, wird als Einzelzeldipol bezeichnet (schwarzer Pfeil) (nach Gallinat und Hegerl 1998).

Bei IPSPs verhält es sich genau umgekehrt: IPSPs entstehen hauptsächlich nahe dem Zellsoma. Der Ausstrom positiv geladener Ionen (z. B. K^+) bewirkt eine Hyperpolarisation der postsynaptischen Membran mit relativer Positivierung des Extrazellularraumes im proximalen Bereich und dadurch einen korrespondierenden Einstrom positiver Ionen am apikalen Ende der Pyramidenzelle, was sich in einer Negativierung des Extrazellularraumes ausdrückt. Da jedoch die inhibitorischen Synapsen weiter von der Kortexoberfläche entfernt sind als die exzitatorischen, haben die durch IPSPs verursachten elektrischen Vorgänge der Erregungsübertragung eine geringere Bedeutung für die am Skalp abgeleiteten Potentialschwankungen als die mehr apikal entstehenden EPSPs (Gallinat und Hegerl 1998).

1. 4. 2 Die Komponenten der evozierten Potentiale

Evozierte Potentiale (EPs) treten in einem bestimmten Zeitbereich nach einem Stimulus auf. Die akustisch evozierten Potentiale (AEPs) sind gut untersucht und ihre Ableitung verhältnismäßig einfach durchzuführen. AEPs werden häufig als Parameter in der Psychiatrie verwendet, da ihre Ausprägung durch die serotonerge Neurotransmission beeinflusst wird (s. **Kap. 1. 3**) und sie somit von möglicher klinischer Relevanz sind (Hegerl 1988; Hegerl et al. 1996a).

In **Abb. 1. 4. 2** sind die nach akustischer Stimulation auftretenden EPs schematisiert und mit logarithmischer Zeitachse dargestellt. Potentiale mit Latenzen von weniger als 100ms werden als frühe oder *exogene*³, EPs mit Latenzen von mehr als 100ms als späte oder *endogene*⁴ Potentiale bezeichnet.

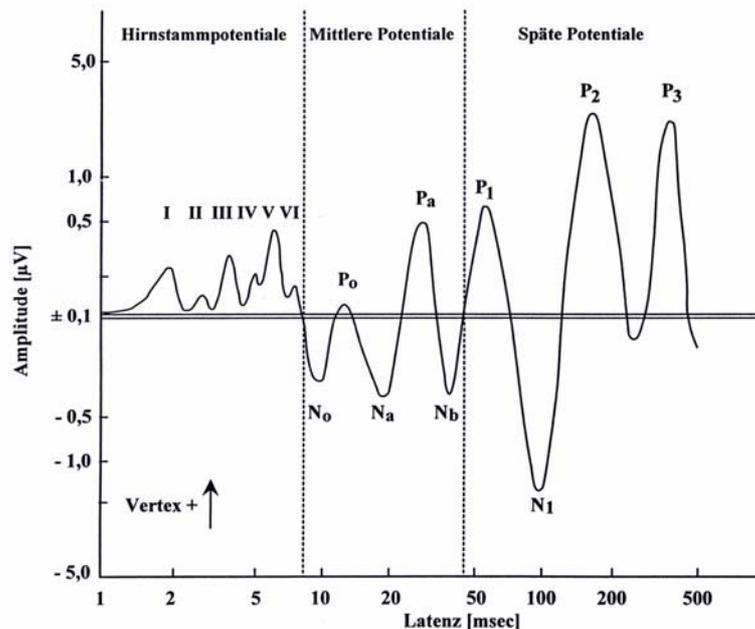


Abb. 1. 4. 2: Darstellung der hauptsächlichsten Komponenten evozierter Potentiale nach akustischer Stimulation. Die Zeitachse ist logarithmisch aufgetragen (aus Hegerl 1998).

³ „exogen“, weil ihre intraindividuelle Varianz hauptsächlich durch physikalische Stimulus-Parameter (Modalität, Intensität, Interstimulusintervall) beeinflusst wird.

⁴ „endogen“, da sie durch psychologische Konstrukte wie Wachheit, Motivation, Aufmerksamkeit u.ä. beeinflusst werden (Hegerl 1998). Die Bezeichnung endogene und exogene Potentiale zeigt sich jedoch als wenig geeignet, die EPs zu klassifizieren, da schon nach 20ms die selektive Aufmerksamkeit deutliche Effekte auf die EPs haben kann (Hillyard et al. 1973) und umgekehrt auch physikalische Gegebenheiten Einfluss auf späte Potentiale haben können, wie z. B. auf die P300 (Johnson 1989; Sugg und Polich 1995).

Die Nomenklatur der EPs ist uneinheitlich: Von einigen Autoren werden die Potentiale wie in **Abb. 1. 4. 2** bezeichnet (N1, P2), von anderen dagegen durch Angabe der Gipfellatenz und der Polarität (N100, P200). Zur Parametrisierung werden im einfachsten Fall die Latenzen (verstrichene Zeit seit dem Reizbeginn bis zum Gipfelpunkt des jeweiligen Potentials) und die Amplituden (positivster bzw. negativster Potential-Wert innerhalb des Zeitfensters) herangezogen. Es gibt aber auch weitere Parameter, wie z. B. die Intensitätsabhängigkeit, auf die im folgenden näher eingegangen wird.

1. 4. 3 N1/P2-Komponente

Die akustisch evozierte N1/P2- Komponente wird vor allem im primären akustischen Kortex im oberen Temporalbereich (*Gyrus temporalis superior*) sowie im sekundären akustischen Kortex im oberen und lateralen Temporalbereich generiert. Sie gehört mit einer Latenz von etwa 100ms nach dem Stimulus (z. B. Ton) zu den späten akustisch evozierten Potentialen, wobei ihre Amplitude intensitätsabhängig ist (**Abb. 1. 4. 3**). Die N1/P2 Komponente (Kurvenabschnitt vom Beginn der N1-Kurve bis zum Ende der P2-Kurve) ist individuell stabiler als die N1 oder P2 einzeln betrachtet.

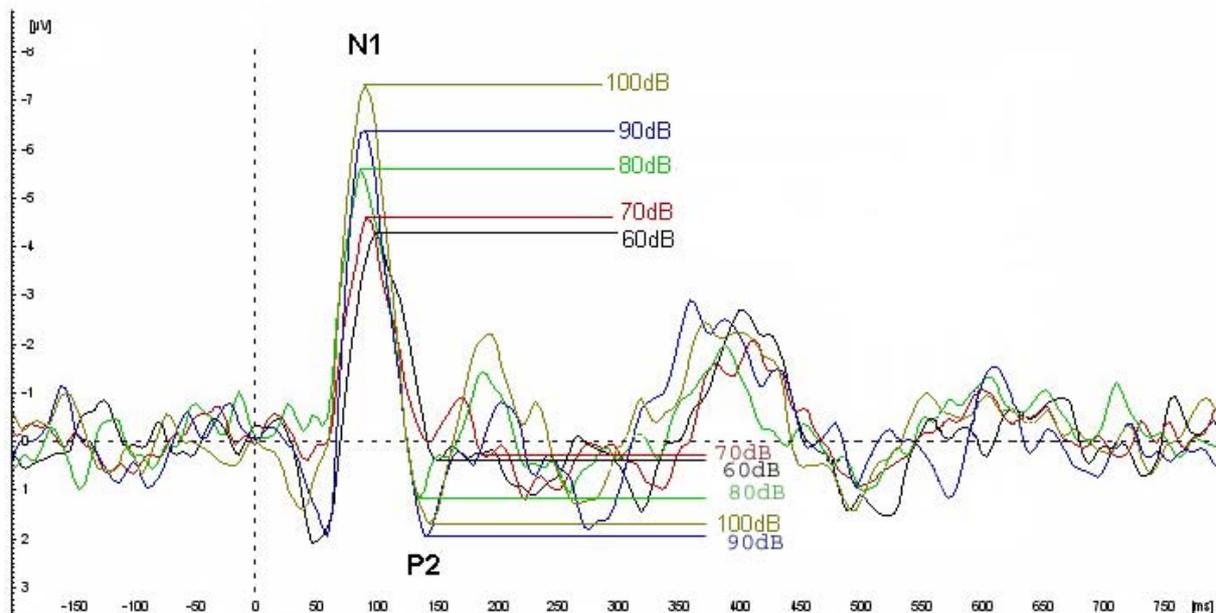


Abb. 1. 4. 3: Übereinandergelegte evozierte Potentiale der fünf Lautstärken eines gesunden Probanden. Deutlich zu erkennen ist eine Zunahme der N1/P2-Amplitude.

Auditorischer Kortex, A1 oder Brodmann Feld 41

Das Kernstück des menschlichen Hörsystems ist der auditorische Kortex. Er liegt innerhalb des *Heschl'scher Gyrus* im *Planum temporale* (im *Gyrus temporalis superior*, innerhalb der *Sylvischen Furche*) und wird von sieben sekundären Gebieten umgeben. Dieses Kortexareal wird von verschiedenen Relaiszellen des *Corpus geniculatum mediale* (Kerne des dorsalen Thalamus) innerviert. Obwohl das Hauptgebiet im Temporallappen liegt kann man davon ausgehen, dass sich der auditorische Kortex auch in Parietallappen-Gebiete ausdehnt, etwa in das *parietale Operculum* (Gewebe oberhalb der *Fissura lateralis*) und in den inferioren parietalen Kortex (posteriores Ende der *Fissura lateralis*). Der auditorische Kortex ist tonotop organisiert mit einer ausgeprägten anatomischen Asymmetrie. So ist bei Rechtshändern der primäre auditorische Kortex (*Heschl'scher Gyrus*) rechts größer ausgebildet, der sekundäre (*Planum temporale*) dagegen links (Kolb und Wishaw 1996).

1. 4. 3. 1 Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale (LAAEP) und das „augmenting-reducing-Prinzip“

Obwohl die N1/P2-Komponente von der Stimulusintensität (Lautstärke des dargebotenen Tones) abhängig ist, zeigt sich eine auffallend hohe individuelle Variabilität (Buchsbaum und Pfefferbaum 1971; Buchsbaum 1974; Schlechter und Buchsbaum 1973). Während bei manchen Personen eine Intensitätszunahme des Stimulus zu einer Amplitudenzunahme führt (*Augmenter*), ändern sich bei einem Teil der Personen die evozierten Potential-Amplituden mit zunehmender Reizstärke nicht bzw. nehmen sogar ab (*Reducer*) (Buchsbaum und Silverman 1968). Dieses ursprünglich von Petrie (1960) für kinästhetische Nacheffekte formulierte *augmenting-reducing-Prinzip* wurde von Buchsbaum und Silverman (1968) weiterentwickelt und für evozierte Potentiale übernommen (Buchsbaum und Pfefferbaum 1971; Buchsbaum et al. 1983). Vermutet wird, dass das *augmenting-reducing-Prinzip* einen zentralen Regelmechanismus darstellt, der den Organismus vor sensorischer Über- bzw. Unterstimulation schützen soll (Buchsbaum 1976 & 1986; von Knorring et al. 1978). Während bei der Reducer-Charakteristik das Nervensystem in Anlehnung an das Pavlovsche Gesetz der „transmarginalen Hemmung“ vor Überstimulation intensiver Reize geschützt wird, weisen Augmenter eine höhere Schwelle der „transmarginalen Hemmung“ auf. Sie reagieren stärker auf schwache Reize (Silverman et al. 1969). Eine zunehmende Reizintensität führt bei diesen auch im oberen Bereich noch zu einer Zunahme der neuronalen Antwort. Das Prinzip weist jedoch viele Kritikpunkte auf und die Intensitätsabhängigkeit evozierter Potentiale sollte

nicht als dichotomes Merkmal, sondern als kontinuierliche Variable gesehen werden. Statt der Begriffe *Augmenter-Reducer* wird in dieser Arbeit deshalb der neutralere Begriff *Lautstärkeabhängigkeit* verwendet und somit für akustische Reize *Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale* (LAAEP).

1. 4. 3. 2 Parametrisierung der Lautstärkeabhängigkeit

Es ist wichtig, einen einheitlichen Parameter für die Lautstärkeabhängigkeit zu bestimmen. Die von Buchsbaum und Pfefferbaum (1971) propagierte *least-square-Technik*, bei der eine einfache Regressionsgerade den Amplitudenwerten zu den verschiedenen Intensitätsstufen angepasst wird (Amplituden-Stimulus Funktion: ASF), wurde wegen der Nonlinearität der Intensitätsfunktion kritisiert (Connolly und Cruzelier 1982a & 1982b; Iacono et al. 1982; Pineda et al. 1991). So ist z. B. oft ein leichtes Amplitudenplateau im mittleren Intensitätsbereich zu finden. Um den Einfluss von Extremwerten zu minimieren wurde daher als Alternative der *median-slope* eingeführt: Dabei wird der Median aus allen möglichen Verbindungsgeraden zwischen den verschiedenen Amplitudenwerten errechnet. Bei fünf verschiedenen Lautstärken ist das der Median aus 10 Regressionsgeraden, wobei die Steigung der gemittelten Gerade die Amplitudenerhöhung der Potentiale in Abhängigkeit der Lautstärke in $\mu\text{V}/10\text{dB}$ angibt (**Abb. 1. 4. 3. 2**).

Intraindividuell ist die Intensitätsabhängigkeit evozierter Potentiale aller Modalitäten eine recht stabile Variable (Birchall und Claridge 1979; Buchsbaum und Pfefferbaum 1971; Soskis und Shagass 1974; Stark und Norton 1974; von Knorring et al. 1978). Erste Hinweise auf genetische Determinanten wurden gefunden (Buchsbaum 1974; Sandor et al. 1999; Siegel und Driscoll 1996). Nach Hegerl et al. (1994) wurde für die LAAEP von 40 gesunden Probanden eine Test-Retest-Reliabilität von $r=0,88$ für die N1/P2-Amplitude gefunden, wodurch sie an Bedeutung als verlässlicher biologischer Parameter gewinnt. In vorliegender Studie betrug die Test-Retest-Reliabilität des tangentialen Dipols der 31 gesunden Probanden $r=0,77$, die LAAEP der radialen Dipole zeigte sich dagegen weniger stabil und betrug nur $r=0,18$.

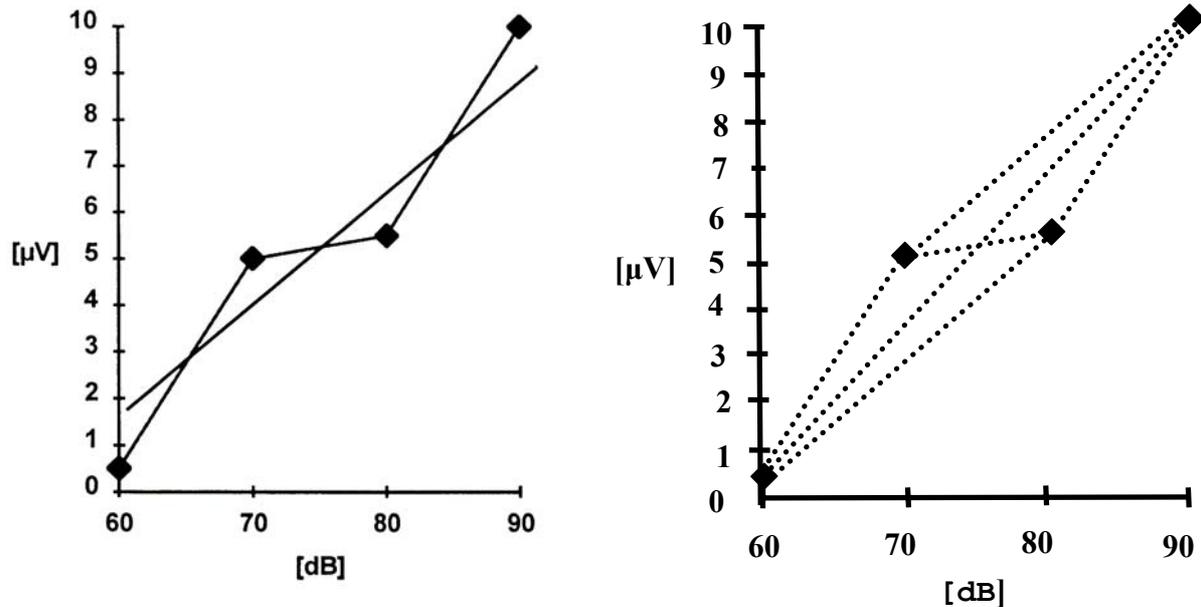


Abb. 1. 4. 3. 2: Links: Nach der *least-square-Technik* wird zur Bestimmung der LAAEP eine Regressionsgerade durch die zu den einzelnen Intensitätsstufen gewonnenen Amplituden-Werte gelegt. **Rechts:** Alternativ dazu wird beim *median-slope* die Steigung aus allen möglichen Verbindungsgeraden (gestrichelte Linien) zwischen den verschiedenen Amplituden-Werten errechnet.

1. 4. 3. 3 Einfluss von Kovariablen auf die Lautstärkeabhängigkeit

In der Literatur finden sich teils widersprüchliche Hinweise bezüglich der Auswirkung bestimmter elementarer Einflussgrößen auf die Lautstärkeabhängigkeit. Bei dem Vergleich von Studien verschiedener Modalitäten (AEP, VEP, SEP) wirkt sich zudem erschwerend aus, dass die Ergebnisse aufgrund methodischer Unterschiede nur bedingt übertragbar sind.

Einfluss von Alter und Geschlecht

Bezüglich möglicher Alters- oder Geschlechtseinflüsse finden sich in der älteren Literatur sehr inkonsistente Befunde (Buchsbaum und Pfefferbaum 1971; Buchsbaum und Silverman 1968; Buchsbaum et al. 1974 & 1983; Hegerl et al. 1989; von Knorring et al. 1978). Einigen Autoren zufolge hat das Alter zwar einen Einfluss auf die P2-Komponente (verlängerte Latenz), nicht aber auf die N1-Komponente (zur Übersicht siehe Pfefferbaum et al. 1980). Hegerl und seine Mitarbeiter (1985) konnten jedoch bei der Untersuchung der P2-

Komponente von 54 Probanden keinen Alterseffekt erkennen. Dies wurde auch in darauffolgenden Studien anhand der N1/P2-Komponente von 33 Gesunden bestätigt (Hegerl et al. 1988 & 1992). Widersprüchlich dazu wurde bei 40 gesunden Probanden eine negative Korrelation zwischen dem Alter und der LAAEP beobachtet (Hegerl et al. 1994). Einflüsse des Geschlechts oder Interaktions-Phänomene zwischen „Alter“ und „Geschlecht“ auf die LAAEP bestanden jedoch nicht. Umgekehrt fand sich aber bei Frauen im Vergleich zu Männern eine größere P2-Amplitude (Hegerl et al. 1985). Als Grund für die im Literaturvergleich deutlich unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich des Ausmaßes der Altersabhängigkeit später evozierter Potentiale vermuten Hegerl und seine Mitarbeiter, dass es sich dabei nicht um Alters- oder Geschlechtseffekte handelt, sondern dass die verschiedenen Ergebnisse Ausdruck unterschiedlicher Erwartungs- oder Motivationshaltung der untersuchten Probanden sind.

Händigkeit und Hemisphärenunterschiede

Zu einer möglicherweise verschieden ausgeprägten Intensitätsabhängigkeit der Hemisphären gibt es unterschiedliche Befunde: So wurden sowohl Asymmetrien gefunden (Lolas et al. 1987) als auch nicht (Buchsbaum und Pfefferbaum 1971). Die Händigkeit scheint jedoch keinen Einfluss auf die Intensitätsabhängigkeit zu haben, wie letztere Autoren für visuell erzeugte Potentiale gezeigt haben.

Habituations-Phänomene

Langandauernde Habituations-Phänomene während der Ableitedauer sind nicht bekannt. Teilweise wurde jedoch eine Kurzzeithabituations beobachtet (Buchsbaum und Pfefferbaum 1971; Lutzenberger et al. 1980). Um diesen möglichen Effekt bei den ersten Stimulusantworten zu vermeiden, wurden in vorliegender Studie die ersten Reizantworten der Stimulusserie verworfen (s. **Kap. 3. 4**).

1. 5 Dipolquellenanalyse (BESA)

Bei der Dipolquellenanalyse handelt es sich um die Untersuchung von mathematisch errechneten Stromquellen (Dipole) der an der Kopfhaut abgeleiteten hirnelektrischen

Aktivität, wie z. B. der evozierten Potentiale. Dadurch können die sich auf dem Skalp überlappenden Subkomponenten der N1/P2-Komponente getrennt werden und zumindest teilweise ihren generierenden kortikalen Strukturen zugeordnet werden (Hegerl et al. 1994). Jeder Stromdipol stellt annäherungsweise den Summenstromfluss eines ausgewählten kortikalen Areals dar. Die N1/P2-Komponente kann durch die Aktivität von zwei Dipolen pro Hemisphäre erklärt werden: ein tangentialer Dipol im oberen Temporalbereich im Bereich der Heschl'schen Querwindung (vertikal zum *Planum temporale*), der überwiegend die Aktivität des primären akustischen Kortex widerspiegelt, und ein radialer Dipol im lateralen Temporalbereich im lateralen Teil des *Gyrus temporale superior* (horizontal zum *Planum temporale*), der hauptsächlich die Aktivität sekundärer akustischer Areale repräsentieren dürfte (**Abb. 1. 5. 1**). Der Vorteil der Dipolquellenanalyse gegenüber traditionellen Skalp-Ableitungen ist somit, dass die LAAEP primärer akustischer Areale getrennt von derjenigen der sekundären akustischen Areale untersucht werden kann, die sich hinsichtlich der serotonergen Innervation deutlich unterscheiden (Pineda et al. 1991, s. auch **Kap. 1. 3**).

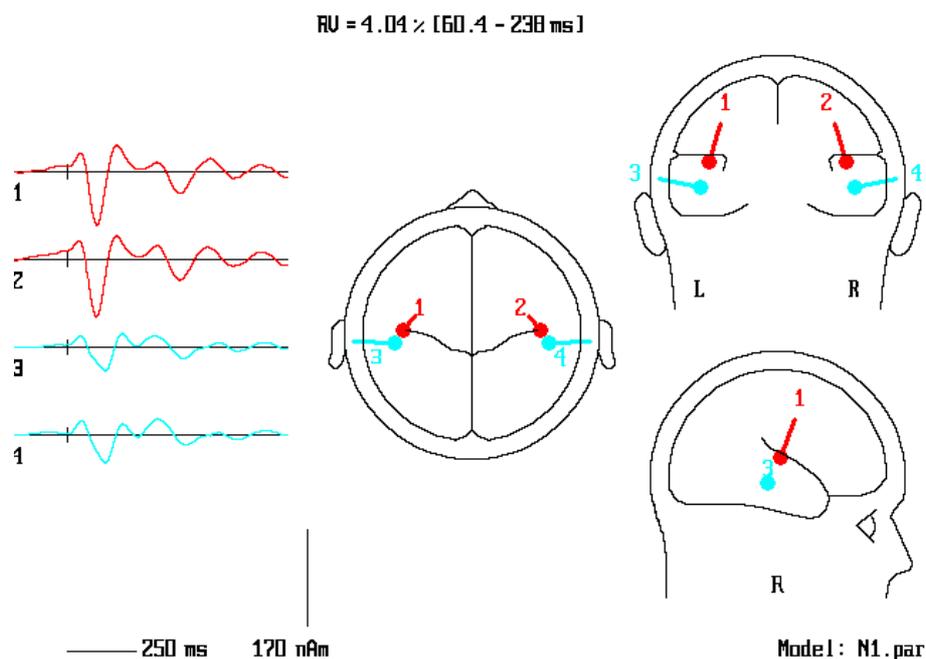


Abb. 1. 5. 1: Dipolquellenanalyse mit BESA der N1/P2-Potentiale der 31 untersuchten Patienten mit Zwangsstörungen: Mit zwei Dipolen pro Hemisphäre können etwa 96 % der Skalp-potentiale im Zeitbereich von 60-240ms erklärt werden, wobei ein Hauptteil der Varianz durch die tangentialen Dipole (1, 2) erklärt wird (primärer akustischer Kortex). Mit etwas verlängerter Latenz treten die kleineren Dipolquellenpotentiale der radialen Dipole (3, 4) auf (sekundärer akustischer Kortex).

Die Dipolquellenanalyse kann mit Hilfe des Computerprogramms *Brain Electrical Source Analysis* (BESA, Scherg 1990 & 1991; Scherg und Picton 1991) durchgeführt werden. Diejenigen Dipolparameter, welche die am Skalp gemessene hirnelektrische Aktivität am besten erklären, werden durch iterative Verfahren und Optimierungsalgorithmen bestimmt. Die Aktivität eines umschriebenen Kortexareals wird durch einen äquivalenten Dipol repräsentiert, der senkrecht zur Kortexoberfläche lokalisiert ist. Die Dipolquellenpotentiale werden durch direkte lineare Näherung festgelegt (Scherg und Picton 1991). Ein sphärisches 3-Schalen-Kopfmodell, welches das Gehirn als eine Kugel repräsentiert die von drei konzentrischen und unterschiedlich leitfähigen Schalen (Liquor/Gehirnhäute, Kalotte, Kopfhaut) umgeben ist (Hämäläinen und Sarvas 1987), hat sich als brauchbares Modell erwiesen, um die geometrischen Gegebenheiten und die Ausbreitung des durch den Stromdipol generierenden elektrischen Feldes möglichst genau abzubilden (Übersicht bei Scherg 1991).

Wandernde und stationäre Dipole

Eine Unterscheidung zwischen wandernden und stationären Dipolquellen ist wichtig. Erstere, bei denen für jeden Zeitpunkt neue Dipole mit neuer Lokalisation errechnet werden, erschweren die Dipolberechnung stark. In vorliegender Arbeit wird daher von stationären Dipolen ausgegangen, welche zwar ihre Dipolstärke, nicht aber ihre Lokalisation oder Orientierung über die Zeit ändern. Dadurch kann man nicht nur die Skalppotentiale, sondern auch deren Verläufe zur Berechnung der Dipole heranziehen. Die Skalppotential-Verläufe aller Kanäle werden auf die Aktivitäts-Verläufe einiger weniger Dipole reduziert, was einer physiologisch sinnvollen Datenreduktion entspricht (Scherg 1991).

Skalpdataen

Bei der Auswertung der Skalpdataen werden die Oberflächendaten gemittelt, gegen die verbundenen Mastoide (A1-A2) verschaltet und anschließend die Peaks N1 und P2 an der Elektrode Cz bestimmt. Da laut Literatur die LAAEP der tangentialen Dipolaktivität bei der Dipolquellenanalyse eine höhere Reliabilität ($r=0,88$) aufweist im Vergleich zu der über einen Zeitraum von drei Wochen gemessenen LAAEP der Skalpdataen ($r=0,71-0,78$) (Gallinat und Hegerl 1994; Hegerl et al. 1988 & 1994), wurde in vorliegender Arbeit auf eine Auswertung der Skalpdataen verzichtet.

1.6 LORETA

Eine weitere Möglichkeit die LAAEP zu berechnen ist mittels Stromdichte-Messung im 3-D-Talairach-Raum⁵ mittels des Programms LORETA (*Low Resolution Electromagnetic Tomography*; Pascual-Marqui et al. 1994 & 1999; Pascual-Marqui 1999) gegeben. LORETA ist ein funktionelles bildgebendes Verfahren, das auf bestimmten elektrophysiologischen und neuroanatomischen *Constraints* basiert. So wird der Kortex als eine Ansammlung von Raum-Koordinatenpunkten (Voxel) angesehen und die Kortexoberfläche als eine Ansammlung von Oberflächen-Elementen mit bekannter Orientierung. Der wohl entscheidende Unterschied dieser Methode gegenüber der Dipolquellenanalyse besteht darin, dass in LORETA keine eingeschränkten Annahmen über die Anzahl aktiver Hirnregionen gemacht werden müssen. In vorliegender Arbeit wurden daher zum Vergleich der beiden Methoden die Daten der Patienten mit Zwangsstörungen am ersten Untersuchungstag mit BESA und LORETA ausgewertet und miteinander verglichen. Bei LORETA wird aus den Skalpdata die Verteilung von elektrischer Aktivität bzw. lokalisierte Stromquellen und Senken im elektrischen Feld (Stromdichte) im Kortex berechnet, wobei von den folgenden zwei physiologischen Annahmen ausgegangen wird:

- Nur die elektrische Aktivität in der grauen Substanz des Kortex (standardisiert im Talairach-Raum) ist für das Oberflächen-EEG-Signal verantwortlich.
- Benachbarte Neuronen bzw. Neuronengruppen verhalten sich aufgrund der Kolumnenstruktur des Kortex in ihrer Aktivität ähnlich, also verhalten sich auch benachbarte Raum-Koordinatenpunkte (Voxel) ähnlich.

LORETA geht davon aus, dass die glatteste Aktivitätsverteilung die plausibelste ist (*smoothness assumption*). Daraus ergibt sich, dass für jeden Punkt im Gehirn die Stromdichte so nahe wie möglich an der durchschnittlichen Dichte der nächsten Nachbarsneuronen liegt, was ja auch dem Aktivitätsmuster der kolumnenartig angeordneten kortikalen Neuronenverbänden nahe kommt. Die Stromdichtewerte zeigen somit einen fließenden Übergang zwischen benachbarten Voxeln an. Das Problem bei dieser Annahme ist, dass die Voxel viel größer als einzelne Neuronen sind. Die Konsequenz ist daher eine relativ geringe räumliche Auflösung.

Für die Auswertung der LAAEP werden 12 Voxel-Koordinaten herangezogen. Die Koordinaten basieren auf Berechnungen, die anhand von 20 MRT-Bilder gesunder Probanden

⁵ Brain Imaging Center, Montreal Neurological Institute (Talairach und Tournoux 1988).

erstellt wurden. Koordinaten, die mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 75% zum primären akustischen Kortex gehören, wurden dem gröberen Voxel-Raum der LORETA angepasst, wobei die dort gefundene Links-Rechts-Asymmetrie auch in LORETA übernommen wurde (links: 2172mm³, rechts: 1329mm³, Details s. Mulert et al. 2002). Deshalb werden der linken Hemisphäre sieben und der rechten fünf Voxel zugeordnet. Aus den 12 Stromdichtewerten pro Stimulus wird der Mittelwert berechnet, welcher somit der Aktivierung des primären akustischen Kortex im Zeitbereich der N1/P2-Komponente entspricht. Mit zunehmender Lautstärke ist mit einer zunehmenden Aktivierung zu rechnen. Die LAAEP wird als Amplituden-Stimulus-Funktion in pAmp/mm² gemessen.

2. Hypothesen und Fragestellungen

Wie in **Kap. 1. 2. 6** gezeigt wurde, kann aufgrund vieler Hinweise davon ausgegangen werden, dass der Zwangserkrankung eine zentrale serotonerge Minderfunktion zugrunde liegt. In **Kap. 1. 3** wurde außerdem gezeigt, dass die Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale (N1/P2-Komponente) des primären akustischen Kortex, welche durch den tangentialen Dipol repräsentiert werden kann (Mittelwert aus dem rechten und linken Dipol)⁶, als Indikator für den Funktionszustand des zentralen serotonergen Systems beim Menschen geeignet ist. Ausgehend von diesen beiden Hintergrund-Annahmen wurden die nachfolgenden Hypothesen und Fragestellungen formuliert.

Voruntersuchungen

Bevor man den eigentlichen Fragestellungen nachgehen kann, sind eine Reihe von Voruntersuchungen nötig, um beispielsweise die Güte der LAAEP als Indikator zu testen oder mögliche Kovarianz-Einflüsse ausschließen zu können. Folgende explorativen Untersuchungen wurden daher der Hauptuntersuchung vorangestellt:

⁶ bei der im Zuge dieser Arbeit auftretenden Gleichstellung von primärem akustischen Kortex und tangentialem Dipol ist zu berücksichtigen, dass der Dipol zwar überwiegend, jedoch vmtl. nicht ausschließlich die Aktivität des betreffenden Kortexareals abbilden dürfte. Das gleiche gilt auch für den radialen Dipol und sekundären akustischen Kortex.

1. Mittels Test-Retest-Reliabilität wurde die Langzeitstabilität der LAAEP der tangentialen und radialen Dipole (Mittelwerte aus den rechten und linken Dipolen) überprüft.
2. Der Einfluss von Restvarianz (RV, derjenige Prozentsatz der Aktivität, der nicht durch das Dipolmodell erklärt werden kann) und Artefaktrate (Mittelungszahl, Anzahl der artefaktfreien EEG-Kurvenverläufe) auf die LAAEP wurde untersucht.
3. Ein Einfluss von Faktoren wie körperlicher Allgemeinzustand, Alkoholkonsum, Rauchgewohnheiten, familiäre Situation und der Bildungsstand (gemessen anhand der Ausbildungsjahre) sowie der Einfluss der klinischen Vorgeschichte auf die LAAEP wurde untersucht.
4. Es wurde überprüft, ob die LAAEP der rechten und linken Hemisphäre, von Frauen und Männern oder alten und jungen Patienten gleich ist oder ob Unterschiede bestehen.
5. Außerdem wurde der Einfluss einer begleitenden depressiven Symptomatik (BDI, Hamilton) auf die LAAEP und der Zusammenhang dieser mit den Scores weiterer psychiatrischen Rating-Skalen (STAIX, CGI) untersucht.

Hauptuntersuchungen

Die Vorgehensweise der beiden Hauptfragestellungen ist hypothesengeleitet:

Hypothese 1: Unmedizierte Patienten mit Zwangsstörungen weisen als Ausdruck einer erniedrigten zentralen serotonergen Aktivität eine signifikant größere LAAEP des primären akustischen Kortex (Mittelwert aus rechtem und linken tangentialen Dipol) auf als eine gesunde, den Patienten nach Alter und Geschlecht zugematchte Kontrollgruppe.

Aus der *Hypothese 1* leitet sich die erste der beiden Hauptfragen vorliegender Arbeit ab:

Hauptfrage 1: Haben Patienten mit Zwangsstörungen eine unterschiedliche LAAEP des mittleren tangentialen Dipols (Mittelwert aus rechtem und linken Dipol) im Vergleich zu gesunden Kontrollen, insbesondere eine größere LAAEP (konfirmatorische Testung)? Zusätzlich wird explorativ ein eventueller Seitenunterschied untersucht.

Hypothese 2: Eine 10-wöchige Behandlung der zwangserkrankten Patienten mit dem SSRI Sertralin bewirkt einen Anstieg der zentralen serotonergen Aktivität, der sich durch eine signifikante Abnahme der LAAEP des primären akustischen Kortex (Mittelwert beider Hemisphären des tangentialen Dipols) bemerkbar macht.

Aus der *Hypothese 2* resultiert die zweite Hauptfrage:

Hauptfrage 2: Verringert sich die mittlere LAAEP der Patienten unter der Therapie mit Sertralin (konfirmatorische Testung)? Explorativ wird dies auch für die rechte und linke Hemisphäre getrennt untersucht.

Darüber hinaus ergaben sich einige weitere Fragestellungen, welche sich jedoch nicht von Hypothesen ableiten lassen. Den nachfolgenden Nebenfragen wurde daher explorativ nachgegangen:

Frage 3: Spielt das Alter, in dem die Zwangserkrankung begonnen hat, eine Rolle bei der Ausprägung der LAAEP, insbesondere bestehen Unterschiede zwischen der LAAEP der in der Kindheit oder Pubertät erkrankten Patienten und der LAAEP von Patienten, die erst zu einem späteren Zeitpunkt erkrankten und welchen Einfluss auf die LAAEP hat die Dauer der Erkrankung?

Frage 4: Welchen Einfluss hat die Familienanamnese auf die LAAEP?

Frage 5: Unterscheiden sich Patienten mit unterschiedlichen Zwangsausprägungen (Zwangsgedanken/-handlungen) hinsichtlich ihrer LAAEP?

Frage 6: Gehen eventuelle Änderungen der LAAEP unter der Behandlung mit entsprechenden psychopathologischen Änderungen (YBOCS, MOCI) einher?

Frage 7: Ist die LAAEP als Prädiktor für ein Ansprechen von Patienten mit Zwangserkrankungen auf Sertralin geeignet?

Frage 8: Abschließend wurde der Frage nachgegangen, ob die LAAEP mittels der BESA-Methode mit der LAAEP, die nach der LORETA-Methode berechnet wurde, vergleichbar ist.

3. Methodik

3.1 Ethik

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine offene 16-wöchige Therapiestudie mit dem SSRI Sertralin. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission des Fachbereichs geprüft und genehmigt. Die Teilnahme war für Patienten wie Probanden freiwillig und konnte jederzeit abgebrochen werden. Eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie gemäss §§ 40-41 AMG und der Deklaration von Helsinki (Somerset West, Südafrika 1996) wurde von allen Teilnehmern vor Beginn der Studie eingeholt.

3.2 Studienteilnehmer

3.2.1 Patienten mit Zwangsstörungen

Bei den Patienten handelte es sich um stationär in der Psychosomatischen Klinik Windach aufgenommene Patienten mit Zwangsstörungen. Die Diagnose „Zwangserkrankung“ nach DSM-IV-Kriterien wurde beim Screening (14 bis drei Tage vor Behandlungsbeginn) durch den Prüfarzt der Klinik gesichert. Dieser wählte 76 Patienten für die Studie aus, deren Y-BOCS-Score beim Screening ≥ 18 betrug. Es wurden nur Patienten zu Studienzwecken zugelassen, die:

- mindestens 18 Jahre alt waren
- weder schwanger waren noch stillten und die eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwendeten
- keine anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Sertralin oder Hilfsstoffen aufwiesen
- kein erhöhtes Suizidrisiko hatten
- außer der Zwangserkrankung keine weitere psychiatrische Primärerkrankung hatten (ICD-10: F0, F 10.2, F11.2, F20, F22, F25, F30, F31, F95.2, G40)
- keine MAO-Hemmer, Lithium, Fluoxetin oder andere serotonerge Substanzen, bei denen eine Wechselwirkung mit Sertralin besteht (Tryptophan, Fenfluramin, Buspiron,

Sumatriptan, Ondansetron, Graniseton, Amineptin) innerhalb der zwei bzw. fünf Wochen vor Studienbeginn bekommen hatten

- früher nicht schon einmal erfolglos gegen die Zwangsstörung mit einem selektiven Serotonininhibitor behandelt wurden
- keine schweren Erkrankungen, keine Schilddrüsen-, Lebererkrankungen oder multiple Unverträglichkeitsreaktionen auf Medikamente bzw. schwere Allergien hatten
- normal hören konnten
- nicht beabsichtigten, Blut während oder innerhalb eines Monats nach der Studie zu spenden
- an keiner anderen klinischen Studie mit noch nicht zugelassenen oder bereits auf dem Markt befindlichen Präparaten innerhalb eines Monats vor Beginn oder während der Studie teilnahmen
- nicht durch emotionale oder intellektuelle Probleme bzw. mangelnde Motivation bei der Erfüllung der Studienanforderungen eingeschränkt waren

Beim Screening wurden das Alter, Ausbildungsdauer und –status, der Alkohol- und Tabakkonsum sowie Anamnese und Familienanamnese erfasst. Außerdem fand eine umfassende körperliche Untersuchung und die Feststellung des psychopathologischen Zustands mittels folgender psychometrischer Testverfahren statt: **Fremdbeurteilungsinstrumente:** *Yale-Brown-Obsessive-Compulsive-Scale* (Y-BOCS, Goodman et al. 1989a & 1989b; in der deutschen Bearbeitung von Hand und Büttner-Westphal 1991), *Hamilton-Depression-Scale* (HAMD-17, Hamilton 1960) und *Clinical-Global- Impressions* (CGI 1976); **Selbstbeurteilungsverfahren:** *Maudsley-Obsessive-Compulsive-Inventory* (MOCI, Hodgson und Rachman 1997), *State-Trait-Anxiety-Inventory* (STAIX, Laux et al. 1981) sowie *Beck-Depression-Inventory* (BDI, Beck und Steer 1987).

Zur Baseline-Untersuchung, die 8,1 ±5,8 Tage nach dem Screening erfolgte, wurde der psychopathologische Zustand erneut erfasst. Die Rating-Scores und soziodemographischen Daten sind in **Tab. 3. 2. 1. 1** angegeben. Die EEG-Ableitung mit Erfassung der AEPs sowie eine Manuomotorik- und Mimik-Untersuchung fanden in der Psychiatrischen Klinik der LMU in München statt.

Nach der Baseline-Untersuchung erhielten die Patienten neben einer standardisierten, multimodal strukturierten Verhaltenstherapie (detaillierte Methode s. Hauke 1994 & 1998) bis zu 150mg Sertralin/Tag über eine Zeitspanne von 10 Wochen. Nach Ablauf dieser 10 Wochen ($70,3 \pm 3,7$ Tage) wurde ihr psychopathologischer Zustand erneut eingeschätzt (Y-BOCS, MOCI, HAMD-17, CGI, STAIX, BDI) und die elektrophysiologischen Untersuchungen der Baseline wurden wiederholt. Von den 76 zur Erstuntersuchung erschienenen Patienten kamen nur noch 50 Personen zum zweiten Termin, die anderen Patienten hatten die Therapie abgebrochen bzw. verweigerten die weitere Teilnahme an der Studie. Nur Patienten, die an beiden Ableitungsterminen erschienen waren und deren EEG-Ableitung auch beide Male auswertbar war, sind in vorliegende Untersuchung mit eingeschlossen worden.

Tab. 3. 2. 1. 1: Beschreibung der Patienten und Kontrollen nach soziodemographischen und klinischen Aspekten (Baseline-Untersuchung). Von zwei Probanden fehlen die Angaben zu den Ausbildungsjahren.

	Patienten (n=31)	Kontrollen (n=31)
Geschlecht	17 Männer, 14 Frauen	17 Männer, 14 Frauen
Alter	33,52 \pm 10,41	36,97 \pm 12,98
Ausbildungsjahre	12,67 \pm 2,83	15,69 \pm 4,65
Erkrankungsdauer in Jahren	10,02 \pm 7,21	–
Alter bei Erkrankungsbeginn	23,55 \pm 11,23	–
MOCI	13,97 \pm 4,03	4,62 \pm 4,20
Y-BOCS Zwangsgedanken	13,26 \pm 2,32	–
Y-BOCS Zwangshandlungen	12,00 \pm 3,03	–
Y-BOCS Gesamtwert	25,26 \pm 4,28	–
BDI	17,39 \pm 8,95	–
HAMD-17	12,32 \pm 5,99	–
STAIX	53,55 \pm 10,47	–
CGI	5,65 \pm 0,55	–

Von den 50 zu beiden Terminen erschienenen Patienten waren acht der AEPs aufgrund der zu geringen Mittelungszahlen (<40) nicht auswertbar (s. **Kap. 3. 4**), sieben hatten eine nicht akzeptable BESA-Lösung und bei zwei Patienten schlug die Speicherung der Daten fehl. Zwei weitere Patienten fielen aus der Studie heraus, da sie Medikamente während der Studienzeit eingenommen hatten, die als Ausschlusskriterium galten. Insgesamt konnte daher nur von 31 Patienten die LAAEP ausgewertet werden (14 Frauen, 17 Männer im Alter von 18 bis 58 Jahren, kein signifikanter Unterschied im Bezug auf das Alter: $35,43 \pm 11,17$ vs. $32,06 \pm 9,77$). 27 der Patienten waren rechtshändig, drei links- und einer beidhändig veranlagt.

28 der 31 Patienten besaßen Erfahrungen mit einer früheren, meist lange zurückliegenden Psychotherapie. Vier Patienten besuchten unter fünf ambulante Therapiestunden, acht zwischen sechs und 25 Stunden, 14 zwischen 26 und 160 Stunden und zwei zwischen 161 und 300 Stunden. Am häufigsten war eine Verhaltenstherapie, gefolgt von Gesprächspsychotherapie und nur selten eine Psychoanalyse durchgeführt worden. 13 Patienten waren noch unmittelbar vor der Aufnahme in psychotherapeutischer Behandlung. 20 der 31 Patienten hatten medikamentöse Vorerfahrungen, 18 davon erhielten in den 12 Monaten vor Studienbeginn eine Pharmakotherapie (Amitriptylin n=1, Anafranil n=2, Bupropion n=1, Cipramil n=1, Citalopram n=1, Clomipramin n=2, Doxepin n=1, Fluoxetin n=4, Fluvoxamin n=1, Paroxetin n=2, Sertralin n=1, Tavor n=1). Drei weitere Patienten hatten Stangyl (n=1) bzw. Aurorix (n=2) erhalten und sechs Patienten waren in diesem Zeitraum überhaupt nicht medikamentös behandelt worden. Von drei Patienten fehlen diesbezügliche Angaben. Außerdem befanden sich 11 der Patienten schon mindestens einmal in stationärer Behandlung und vier Patienten hatten einen Suizidversuch hinter sich. Angaben zur Motivation für die vorgesehenen Therapie lagen von 28 Patienten vor. Demnach waren drei Patienten „kaum“, 13 „etwas“ und 12 „sehr“ motiviert.

28 der 31 Patienten hatten sowohl Zwangsgedanken als auch Zwangshandlungen gemischt, bei den restlichen drei waren nur Angaben zum Zielsymptom (das am stärksten ausgeprägte Symptom) vorhanden. In **Tab. 3. 2. 1. 2** sind die Zwangsinhalte und Zielsymptome der Patienten angegeben. Mehrangaben über das Zielsymptom waren möglich, bei fünf Patienten fehlten diesbezügliche Angaben zum Zielsymptom. 58,1% der Patienten gaben an, vor allem unter Zwangshandlungen zu leiden und 9,7% unter Zwangsgedanken. 16,1% empfanden die Gedanken ebenso belastend wie die Handlungen.

Der körperliche Allgemeinzustand der 31 Patienten war bis auf drei Ausnahmen (Adipositas, reduzierter Ernährungszustand, allgemein reduzierter Gesundheitszustand) ohne besondere

Auffälligkeiten. Auch der Alkoholkonsum der Patienten war mit einer Ausnahme (14l Bier sowie 0,7l Wein pro Woche) unauffällig.

Tab. 3. 2. 1. 2: Die 31 Patienten mit Zwangsstörungen und deren Zwangsinhalte (**links:** Zwangshandlungen, **rechts:** Zwangsgedanken) sowie Angaben zu den Zielsymptomen (ZS).

Zwangshandlungen:	n=	davon das ZS	Zwangsgedanken:	n=	davon das ZS
Kontrollzwänge	25	14	bezogen auf mögliche Kontaminationen	21	3
Waschzwänge	21	9	aggressiver Inhalte	19	5
Wiederholungszwänge	18	4	bezogen auf das Sammeln oder Aufbewahren von Gegenständen	12	1
Ordnungszwänge	12	4	bezogen auf Symmetrie/ Genauigkeit	11	2
Sammelzwänge	11	2	mit religiösen Inhalten	9	0
Zählzwänge	9	2			

3. 2. 2 Gesunde Probanden

Durch eine Zufallsstichprobe des Münchner Einwohnermeldeamtes wurden 200 gesunde männliche und weibliche Probanden über 18 Jahre aus der Münchner Bevölkerung ausgewählt und zur freiwilligen Teilnahme an der Studie eingeladen. Die Teilnahme erfolgte gegen eine finanzielle Aufwandsentschädigung.

Die in dieser Arbeit untersuchte LAAEP ist nur ein Teilprojekt einer umfassenden Untersuchung (Ansprechpartner: Dr. Dan Rujescu, Psychiatrische Klinik der LMU München). Neben der EEG-Ableitung mit Erfassung der AEPs wurde auch eine Befragung zur Krankheitsgeschichte des Probanden, ein Persönlichkeitsfragebogen (TPQ), ein Intelligenz- und Allgemeinwissenstest, eine Blutprobenentnahme und eine Manumotorik- sowie Mimik-Untersuchung durchgeführt. An jedem der beiden Untersuchungstermine wurde zusätzlich der MOCI-Score der Probanden erfasst. In dem in dieser Arbeit untersuchten Teilprojekt „EEG-Ableitung und Erfassung der AEPs“ galten als Ausschlusskriterien:

- neurologische Erkrankungen einschließlich Gehörschaden
- psychiatrische Störungen
- Herzkrankheiten
- Allgemeinerkrankungen, welche die Durchführung der notwendigen Untersuchungen nicht erlauben
- die Einnahme von psychotropen Substanzen in den zurückliegenden 14 Tagen
- pathologische Kurvenverläufe in dem Ruhe-EEG

200 Probanden wurden elektrophysiologisch untersucht. Die Probanden wurden nach ca. 14 Wochen ($102 \pm 24,24$ Tage) ein zweites Mal unter den gleichen Versuchsbedingungen zur EEG-Ableitung eingeladen. 137 Probanden erschienen zu beiden Untersuchungsterminen, erfüllten bei keiner der beiden Untersuchungen ein Ausschlusskriterium und wiesen auswertbare Daten auf (genügend große Mittelungszahlen etc.). Sie konnten somit in die Studie mit einbezogen werden. Aus diesem Kollektiv wurden 31 Personen im Alter von 21 bis 61 Jahren ausgewählt, welche sowohl bezüglich des Alters, der Händigkeit (alle Probanden bis auf eine Ausnahme waren rechtshändig) als auch bezüglich des Geschlechts den 31 Patienten mit Zwangsstörungen am besten zugeteilt werden konnten (**Tab. 3. 2. 1. 1**).

Die ausgewählten 17 Männer und 14 Frauen unterschieden sich nicht signifikant im Bezug auf ihr Alter ($38,24 \pm 14,30$ vs. $35,43 \pm 11,52$). In Bezug auf die Dauer der Ausbildung wiesen sie jedoch circa drei Ausbildungsjahre mehr auf als die Patienten ($12,67 \pm 2,83$ vs. $15,69 \pm 4,65$; $p \leq 0,01$; T-Test für unabhängige Stichproben). Da aber bei zwei Probanden diesbezügliche Angaben fehlen, ist nicht mit Sicherheit von einem allgemein höherem Ausbildungsstand auszugehen. Die Probanden hatten erwartungsgemäß deutlich weniger Punkte auf der MOCI-Skala als die Patienten.

3.3 EEG-Ableitung

Vor der EEG-Ableitung unterzogen sich die Teilnehmer einem Hörtest um sicherzugehen, dass kein Hörfehler vorlag (Audiogramm von 0,1-8kHz, Audiometer: PHILIPS HP 8745/10).

Sie mussten mindestens ein Hörvermögen von 30dB bei einer Frequenz von 1000Hz aufweisen, um abgeleitet werden zu können.

Jeder Teilnehmer wurde erneut über die Untersuchung aufgeklärt und daraufhin aufgefordert, in einem elektromagnetisch abgeschirmten, schalldichten Raum in einem bequemen Sessel Platz zu nehmen. Mit einem abrasiven Gel (*skin pure*, Firma: *Nihon Kohden*) wurde die Haut an den haarfreien Stellen, an denen Elektroden positioniert werden sollten (Augenwinkel, Mastoide, Stirn) entfettet, aufgeraut und die Elektroden mittels einer individuell angepassten Elektrodenkappe angelegt (*Electro-Cap Electrode System*⁷, 30 Elektroden, erweitertes 10/20 System, Standardelektrodenposition⁸). Des Weiteren wurden drei Zusatzelektroden (*E-21 Disk Electrodes*) an den Mastoiden (*A1*, *A2*) und als Elektro-Okulogramm (*EOG*) circa 1cm lateral des Auges platziert, um Augenbewegungen zu erfassen (**Abb. 3. 3**). Der Kontakt zwischen Kopfhaut und Elektroden wurde durch ein Elektroden-Gel hergestellt (*Electro-Gel*TM). Die Elektrode *Cz* diente als Referenzelektrode, über *Gnd* wurde geerdet. Durch die digitale Aufzeichnung des EEG ist es möglich, die Verschaltung auch im Nachhinein noch zu ändern (bipolare Verschaltung, Referenz- oder Quellenverschaltung).

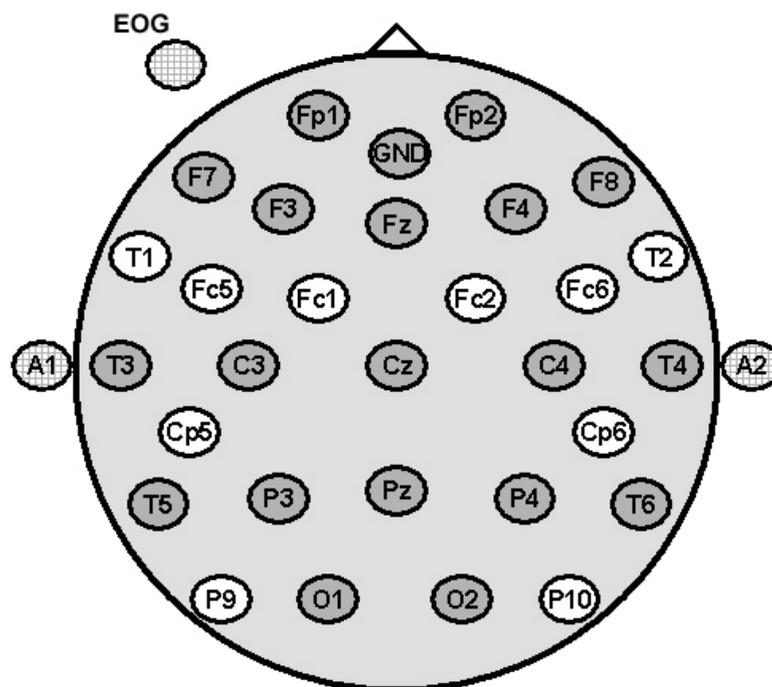


Abb. 3. 3: Elektrodenschema Neuroscan

⁷ Firma: *Electro-Cap International, Inc. (ECI)*, Eaton, Ohio.

⁸ Nomenklatur siehe *American Electroencephalographic Society* (Sharbrough et al. 1991).

Vor Beginn der Ableitung wurden die Hautwiderstände aller 32 Kanäle überprüft. Diese lagen in der Regel unter $5k\Omega$. Anschließend wurde das kontinuierlich registrierte EEG visuell betrachtet, um einen Eindruck von der Qualität der Kanäle zu erlangen.

Die Teilnehmer konnten während der gesamten Ableitung vom Nebenraum aus durch eine Glasscheibe gesehen werden. Bevor die akustisch evozierten Potentiale abgeleitet wurden, wurde erst ein Routine-EEG von sieben Minuten durchgeführt. Dieses wurde nach üblichen klinischen Gesichtspunkten visuell ausgewertet.

Anschließend an das Routine-EEG erhielten die Teilnehmer die Anweisung, während des Zuhörens der angebotenen Töne entspannt und ruhig liegen zu bleiben, die Gesichtsmuskulatur nicht zu bewegen sowie die Augen offen und möglichst unbewegt zu halten. Um die Augenbewegungen zu minimieren, war in der Ableitkabine ein Bild als Fixpunkt angebracht. Über Kopfhörer wurden während der darauffolgenden ca. 17-minütigen Ableitung der AEPs binaural 500 Sinustöne (1000Hz, 30ms Dauer, inklusive 10ms Anstieg und 10ms Abfall, 1800 bis 2200ms Tonabstand) mit fünf verschiedenen Tonintensitäten (60, 70, 80, 90 und 100dB SPL, kalibriert mit einem Sound-Level-Meter, Fa. MES) in pseudo-randomisierter Form vorgespielt, d. h. jeweils ca. 100 Töne pro Lautstärke. Die Audiostimulation erfolgte durch das Programm *Brainstim* mittels einer Soundkarte.

Die EEG-Ableitung wurde mit einer Samplingrate von 250Hz und analogen Bandpassfiltern von 0,15 bis 50Hz sowie einem 50Hz-Notch-Filter digital aufgezeichnet. Für die AEP-Ableitung und Auswertung wurde das EEG-System mit SynAmps-Verstärkern der Fa. Neuroscan benutzt (Fa. MES, München; Programm *Brain Vision*).

3.4 Mittelung des EEG

Studien-EEGs, bei denen das Routine-EEG keine Auffälligkeiten gezeigt hatte, wurden nach der Prüfung auf ihre Verwertbarkeit auf weitere Auswertungsschritte vorbereitet:

Segmentierung: Die ersten fünf Reizantworten wurden verworfen, um mögliche Effekte der kurzfristigen Habituation auszuschließen. Die ca. 500 verbleibenden und 1000ms dauernden Intervalle (200ms vor und 800ms nach jedem dargebotenen Ton) wurden in *Neuroscan* mit dem Programm *Brain-Vision-Analyzer* nach den fünf verschiedenen Tönen getrennt. Hierfür wurde auf Average-Referenz-Daten umgerechnet (alle Elektroden dienen als Referenz für alle Elektroden, Hochpassfilter: 0,16Hz, Tiefpassfilter: 70Hz).

Baseline-Korrektur: Die Baseline wurde mit Referenz zur Prästimulus-Baseline korrigiert (von -200ms bis Stimulus).

Artefakt-Eliminierung: Antworten, deren Spannung in einem der Kanäle $\pm 50\mu\text{V}$ überstiegen, wurden ausgeschnitten. Dadurch werden Artefakte, die z. B. durch Schlucken, Augen-, Gesichts- oder Kopfbewegungen entstehen, sowie technische Artefakte weitestgehend herausgefiltert. Die verbleibende Anzahl an artefaktfreien Kurvenverläufen (Mittelungszahl) musste mindestens 40 Antworten betragen (Mittelung aus allen fünf Tönen), sonst wurde die Messung als „unauswertbar“ nicht in die Studie miteinbezogen.

Mittlung: Die verbliebenen Reizantworten je Ton wurden übereinander gelegt und gemittelt. Dadurch kann das AEP aus dem EEG-Hintergrundrauschen herausgefiltert werden (s. **Abb. 1. 4. 3**).

3. 5 Durchführung der Dipolquellenanalyse (BESA)

Mit Hilfe des Programms *Brain Electrical Source Analysis* (BESA, s. **Kap. 1. 5**) wurde die Dipolquellenanalyse durchgeführt. Dabei wird von zwei Dipolen pro Hemisphäre ausgegangen: ein temporo-basaler (tangentialer) Dipol, der hauptsächlich die Aktivität des primären akustischen Kortex widerspiegelt und ein temporo-superiorer (radialer) Dipol, der überwiegend die Aktivität des sekundären akustischen Kortex abbilden dürfte (Scherg 1991, Scherg und Picton 1991).

Die gemittelten Reizantworten eines jeden Patienten wurden in BESA eingelesen, wobei die Daten von 250 auf 97 Punkte reduziert wurden. Es erfolgte wiederum eine Baseline-Korrektur und eine digitale Filterung (Hochpassfilter 1Hz, Tiefpassfilter 20Hz, 24dB/Oktave roll-off). Als Average-Referenz-Daten haben alle Elektrodenpositionen eine gleiche Gewichtung für die Dipolquellenanalyse. Für jeden EEG-Kanal wurde eine aus allen Intervallen gemittelte Kurve für jede Intensität errechnet (**Abb. 3. 5**). Die fronto-polaren Elektroden (*Fp1*, *Fp2*) und die Zusatzelektrode am Auge (*EOG*) wurden in diese Berechnung nicht miteingeschlossen, da sie aufgrund ihrer Lokalisation stark von Augenartefakten überlagert sein können. Die fünf Intensitätskurven wurden anschließend zu einer einzigen Mittelungskurve zusammengefasst (*Grand Average*). Aus den verschiedenen großen Reizantworten an den verschiedenen Elektroden wurden in Anlehnung an ein Modell die beiden Dipole pro Hemisphäre errechnet. Um Lokalisations-Effekte auf die Dipol-Amplituden auszuschließen, wurde davon ausge-

gangen, dass sich die Dipole hinsichtlich Orientierung und Lokalisation inter-hemisphäral spiegelsymmetrisch verhalten. Der negativste Peak (N1) wurde innerhalb des Zeitfensters von 60-160ms nach dem Stimulus und der positivste Peak (P2) innerhalb von 140-240ms nach dem Ton markiert. War keine N1/P2-Komponente innerhalb dieses Zeitfensters zu erkennen, galt die Ableitung als unauswertbar.

Die Restvarianz (RV, Varianz der gemessenen Skalpdataen) gibt den Prozentsatz der Aktivität an, der nicht durch das Dipolmodell erklärt werden kann.

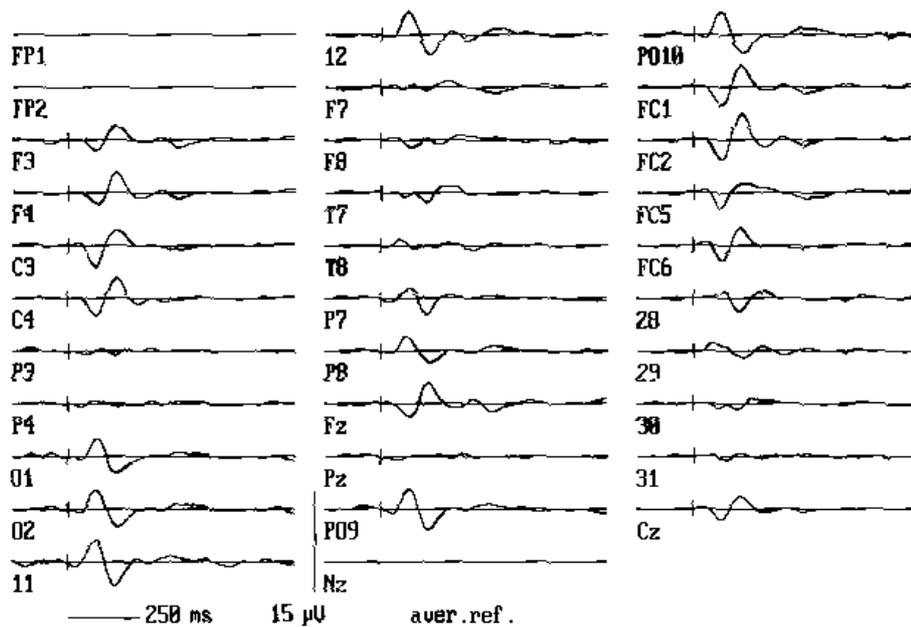


Abb. 3. 5: Gemittelter Kurvenverlauf eines Patienten an jedem Einzelnen der 32-EEG-Kanäle (*Fp1*, *Fp2* und das *EOG*, hier *Nz* genannt, wurden aufgrund der Augenartefakte nicht berechnet). Die N1/P2 Komponente kommt deutlich zur Darstellung.

3. 6 Messung der Stromdichteverteilung (LORETA)

Zusätzlich zu BESA wurden die Daten der ersten Ableitung der Patienten mit Zwangsstörungen auch mit *Low Resolution Electromagnetic Tomography* (LORETA, s. **Kap. 1. 6**) ausgewertet. Dazu wird die Stromdichteverteilung für jede der fünf Lautstärke-Potentiale innerhalb des Zeitfensters der N1/P2-Komponente (60-240ms) im primären akustischen Kortex errechnet. Die Vorverarbeitung der Daten erfolgte wie in **Kap. 3. 4** beschrieben. Wegen Klassifikationsschwierigkeiten im Talairach-Raum wurden zur LORETA-Auswertung nur 27 Elektroden herangezogen und die Elektroden *A1-A2* sowie *T1-T2* ausgeschlossen.

3.7 Statistische Auswertung

Die vorverarbeiteten Daten wurden in *SPSS 10.07* für Windows eingelesen und statistisch ausgewertet. Alle Variablen wurden mit dem *Kolmogorov Smirnov-Test* bei einer Stichprobe auf Normalverteilung geprüft. Um Gruppenunterschiede zu testen wurde der *Student T-Test* (zweiseitig) angewendet, bei sehr kleinen Stichproben der *Mann-Whitney-U-Test*. Um Korrelationen zwischen klinischen und elektrophysiologischen Variablen zu erkennen, wurde der *Pearson-* bzw. *Spearman-Korrelationskoeffizient* verwendet. Der Vergleich von mehreren Gruppen wurde mittels ANOVA und nachfolgendem Post-Hoc-Vergleich durchgeführt: bei Varianzhomogenität (*Levene-Test*) wurde der *Scheffé-Test* ($\alpha=0,05$), bei Varianzheterogenität der *Tamhane-Test* verwendet. Außerdem wurde eine 2 x zweifaktorielle MANOVA mit Messwertwiederholung angewandt (Prüfgröße Wilks λ ; Greenhouse-Geißer-Korrektur der Freiheitsgrade). P-Werte kleiner als 0,1 wurden als statistische Tendenz gewertet und ein p-Wert kleiner als 0,05 galt als signifikant.

4. Ergebnisse

4.1 Voruntersuchung

Die Prüfung aller nachfolgend verwendeten Variablen auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test bei einer Stichprobe) ergab, dass die Variablen normalverteilt sind und mit den gängigen Tests, die eine Normalverteilung voraussetzen, ausgewertet werden können.

Die Test-Retest-Reliabilität der Probanden zeigte, dass nur die tangentialen Dipole eine über die Zeit stabile Variable darstellen, nicht aber die radialen (s. **Tab. 4. 1**). Auf die radialen Dipole wird daher im weiteren nicht detaillierter eingegangen werden.

Tab. 4. 1: Test-Retest-Reliabilität der tangentialen und radialen Dipole (Pearson-Korrelationskoeffizient)

	Ableitung 2					
	tangentialer Dipol			radialer Dipol		
	LAAEP _{mittel}	LAAEP _{rechts}	LAAEP _{links}	LAAEP _{mittel}	LAAEP _{rechts}	LAAEP _{links}
Ableitung 1	0,77**	0,54**	0,83**	0,18	0,18	0,18

** : $p \leq 0,01$

Ist nachfolgend nur LAAEP angegeben, ist immer die LAAEP des primären akustischen Kortex (tangentialer Dipol) gemeint. Mit LAAEP_{mittel} ist die gemittelte LAAEP (Mittelwert aus rechter und linker Hemisphäre) gemeint. Diese kann auch nur mit *mittel* abgekürzt sein. Bei einer Hemisphärenunterscheidung wird LAAEP_{rechts} (LAAEP rechts tangential) bzw. LAAEP_{links} (LAAEP links tangential) verwendet.

4. 1. 1 Restvarianz und Artefaktrate

Die Restvarianz (RV; s. **Kap. 3. 5**) der individuellen Dipolmodelle der Patienten und Probanden war vergleichbar. Auch die Artefaktraten (s. **Kap. 3. 4**) der beiden Gruppen unterschieden sich nicht (**Tab. 4. 1. 1**).

Tab. 4. 1. 1: Mittelwert und Standardabweichung der Restvarianz und Artefaktrate von Patienten und gesunden Probanden am ersten Untersuchungstermin (T-Test für unabhängige Stichproben; n. s.: nicht signifikant).

	Patienten	Kontrollen	T-Test
Restvarianz	10,5 ±4,3	12,0 ±5,8	n. s.
Artefaktrate	67,9 ±17,4	72,7 ±15,4	n. s.

Die Artefaktrate hatte auch keinen Einfluss auf die RV (Zwang: $r = -0,08$; Gesund: $r = -0,04$; n. s.; Pearson-Korrelation). Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der RV und der LAAEP der Patienten des tangentialen Dipols ($r = -0,11$) oder zwischen der Artefaktrate und der LAAEP gefunden ($r = 0,06$; n. s.).

4. 1. 2 Einfluss des Allgemeinzustandes, der Rauch- und Trinkgewohnheiten sowie der Ausbildung und familiären Situation auf die LAAEP

Eine Beziehung zwischen der LAAEP und dem körperlichen Allgemeinzustand oder dem Alkoholkonsum wurde nicht gefunden. Ebenso fand sich kein Zusammenhang zwischen der LAAEP und den Rauchgewohnheiten (ausschließlich Zigarettenraucher und ein ehem. Marihuanaraucher, Spearman-Korrelation). Raucher ($n=19$), ehemalige Raucher ($n=6$) oder Nichtraucher ($n=6$) hatten keine unterschiedliche LAAEP. Ein Einfluss der familiären Situation (Kinder, ledig/verheiratet etc.) oder des Ausbildungs- bzw. Berufsstandes (**Tab. 4. 1. 2**) auf die LAAEP wurde nicht erkannt (einfaktorielle ANOVA bzw. Spearman-Test). Auch die Anzahl der Ausbildungsjahre (s. **Tab. 3. 2. 1**) korrelierte nicht mit der LAAEP ($r = -0,05$; Pearson-Korrelation).

Tab. 4. 1. 2: Angaben zum Ausbildungsstatus der Patienten. Von einem Patienten fehlen die Angaben.

	Hauptschul- abschluss	Mittlere Reife	Abitur	Lehre*	Meister*	Hochschul- studium*
Anzahl	12	11	5	18	2	2

* Überschneidungen mit den anderen Variablen

4. 1. 3 Einfluss der klinischen Vorgeschichte auf die LAAEP

Detaillierte Angaben zur klinischen Vorgeschichte der Patienten finden sich im **Kap. 3. 2. 1**. Demnach hatten die meisten Patienten schon vor Studienbeginn Erfahrungen in einer ambulanten und/oder pharmakologischen Therapie. Die LAAEP unterschied sich jedoch nicht zwischen Patienten, die in der Vergangenheit schon mindestens eine ambulante Therapie

hinter sich hatten (n=28) oder nicht (n=3) ($0,27 \pm 0,24$ vs. $0,27 \pm 0,29$; T-Test für unabhängige Stichproben) bzw. mindestens eine stationäre Aufnahme hinter sich hatten (n=11) oder nicht (n=20) ($0,20 \pm 0,11$ vs. $0,31 \pm 0,28$). Auch die medikamentöse Vorbehandlung hatte keinen Einfluss auf die Größe der LAAEP: Patienten mit (n=20) oder ohne (n=9) pharmakologischer Erfahrung hatten keine unterschiedlich ausgeprägte LAAEP ($0,29 \pm 0,25$ vs. $0,26 \pm 0,22$).

4. 1. 4 Hemisphärenunterschiede der LAAEP

Da die Gehirnhemisphären nicht völlig gleich sind, ist ein Hemisphärenunterschied auch bei akustisch evozierten Potentialen denkbar. Es zeigte sich aber, dass weder die radiale noch tangentiale LAAEP einen signifikanten Hemisphärenunterschied bei Patienten mit Zwangserkrankungen aufwies. Bei den Kontrollen konnte jedoch für den linken tangentialen Dipol eine signifikant größere LAAEP als für den rechten festgestellt werden (Tab. 4. 1. 4; Abb. 4. 1. 5).

Tab. 4. 1. 4: Vergleich der LAAEP beider Hirnhemisphären von Patienten und Kontrollen zur Baseline (T-Test für gepaarte Stichproben).

	LAAEP _{rechts}	LAAEP _{links}	T-Test
Zwang	$0,30 \pm 0,28$	$0,25 \pm 0,22$	n. s.
Kontrollen	$0,16 \pm 0,13$	$0,21 \pm 0,18$	$p \leq 0,05$

Da ein Hemisphärenunterschied der LAAEP bei den Patienten nicht statistisch gesichert ist und ein Rechts-Links-Vergleich nicht immer erforderlich ist, werden, trotz des bei der Kontrollgruppe gefundenen Seitenunterschieds, im weiteren Verlauf dieser Arbeit meist nur die gemittelte Werte der beiden Hirnhälften angegeben. Zu betonen ist, dass alle folgenden Auswertungen sowohl für die rechte wie linke Hemisphäre getrennt vorgenommen wurden. Wenn signifikante Unterschiede gefunden wurden, ist dies angegeben.

4. 1. 5 Geschlechtsspezifische Unterschiede der LAAEP

Weder für die Patienten mit Zwangsstörungen noch für die gesunde Vergleichsgruppe konnte ein geschlechtsspezifischer Unterschied der LAAEP festgestellt werden (*Zwang*: $0,26 \pm 0,19$ [Männer] vs. $0,28 \pm 0,29$ [Frauen]; *Gesund*: $0,21 \pm 0,15$ [Männer] vs. $0,15 \pm 0,13$ [Frauen]; T-Test für unabhängige Stichproben, **Abb. 4. 1. 5**). Auch im sekundären akustischen Kortex (radiale Dipole) bestand kein Unterschied. Die LAAEP von Frauen und Männern wurde daher im weiteren Verlauf der Arbeit zusammen ausgewertet.

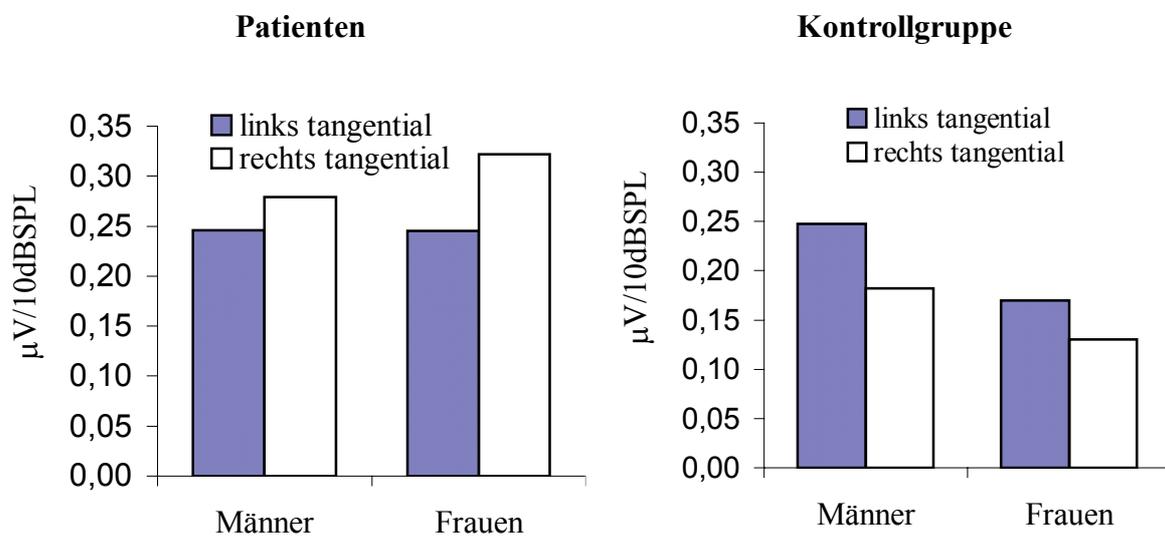


Abb. 4. 1. 5: Die LAAEP der Patienten und Kontrollen, aufgeteilt nach Geschlecht und Hirnhemisphären. Während sich die Geschlechter nicht unterscheiden, wurde bei den Kontrollen links eine größere LAAEP als rechts gefunden.

4. 1. 6 Einfluss des Alters auf die LAAEP

Der Altersdurchschnitt zwischen Patienten und Probanden war vergleichbar ($33,52 \pm 10,41$ Jahre [Zwang] vs. $36,97 \pm 12,98$ Jahre [Gesund], n. s.). Der nach dem Median gebildete Gruppenvergleich zwischen „jung“ und „alt“ ergab keinen Unterschied in der LAAEP (**Tab. 4. 1. 6**). Dies galt sowohl für die tangentialen als auch radialen Dipole.

Tab. 4. 1. 6: Der Vergleich von „jungen“ und „alten“ Patienten mit Zwangsstörungen sowie Kontrollen. Die LAAEP unterschied sich nicht signifikant (T-Test für unabhängige Stichproben).

		„jung“	„alt“	T-Test
Zwang	Median, Anzahl	<36 Jahre, n=15	≥36 Jahre, n=16	-
	LAAEP	0,31 ±0,20	0,23 ±0,27	n. s.
Gesund	Median, Anzahl	≤31 Jahre, n=16	>31 Jahre, n=15	-
	LAAEP	0,15 ±0,11	0,22 ±0,17	n. s.

Auch eine Korrelation der LAAEP mit dem Alter ergab keinen signifikanten Zusammenhang. Das Alter hat demnach keinen Einfluss auf die LAAEP (LAAEP_{Zwang}: $r = -0,24$; LAAEP_{Gesund}: $r = 0,05$; Pearson-Korrelation; s. **Abb. 4. 1. 6**). Das galt auch für die radialen Dipole.

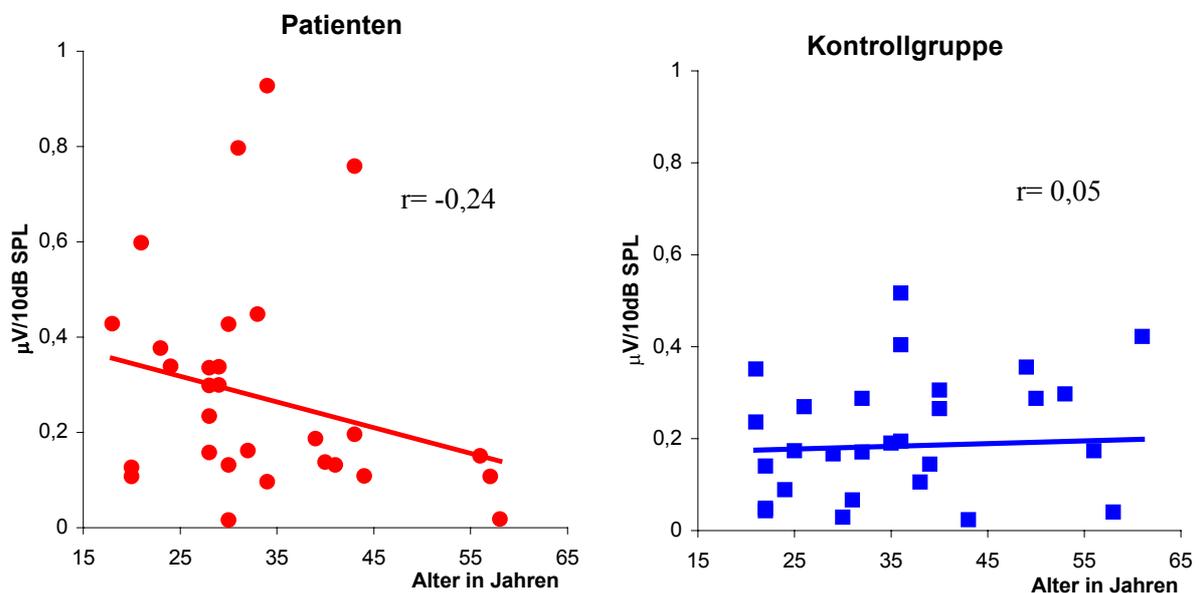


Abb. 4. 1. 6: Zusammenhang zwischen dem Alter und der LAAEP (Pearson-Korrelation) von Patienten mit Zwangsstörungen (**links**) und Kontrollen (**rechts**). Die Streubreite vor allem bei den Patienten ist groß.

4. 1. 7 Zusammenhang zwischen LAAEP und begleitender depressiver Stimmung

Die untersuchten Patienten mit Zwangsstörungen zeigten eine deutliche depressive Symptomatik (HAMD, BDI, s. **Tab. 3. 2. 1. 1**). Drei der 31 Patienten hatten einen früheren Suizidversuch hinter sich und ein weiterer sogar zwei. Ein Zusammenhang zwischen einer begleitenden depressiven Symptomatik und der LAAEP wurde jedoch nicht festgestellt (**Tab. 4. 1. 7**). Auch fand sich kein Unterschied in der LAAEP derjenigen Patienten mit (n=4) und ohne (n=27) vorausgegangenen Suizidversuch ($0,23 \pm 0,19$ vs. $0,28 \pm 0,25$; T-Test für unabhängige Stichproben).

Zusammenhang mit weiteren psychiatrischen Rating-Skalen

Die LAAEP der Patienten korrelierte weder mit der Ausprägung einer begleitenden Angststörung (STAIX) noch mit dem CGI („Schweregrad und Zustandsänderung des allgemeinen, nicht zwangsspezifischen Gesamtzustandes“, **Tab. 4. 1. 7**). Andere psychiatrische Begleiterkrankungen kamen in dem untersuchten Patientenkollektiv nicht vor, da diese zum Studienausschluss führten.

Tab. 4. 1. 7: Korrelationskoeffizienten (r) nach Spearman zwischen psychopathologischen Begleiterscheinungen und der LAAEP. Die Korrelationen waren äußerst gering.

	BDI	HAMD	STAIX	CGI
LAAEP	0,13	0,08	0,07	-0,1

4.2 Hauptuntersuchung

4.2.1 Unterschiede der LAAEP von Patienten und Kontrollen

Die in dieser Studie untersuchten Patienten mit Zwangsstörungen zeigten entsprechend der *Hypothese 1* (Kap. 2) eine (tendenziell) größere LAAEP des primären akustischen Kortex (tangentialer Dipol) als die gesunde Vergleichsgruppe:

	Zwang	Gesund	T-Test für unabhängige Stichproben
LAAEP _{mittel}	0,27 ±0,24	0,18 ±0,14	p=0,08

Bei genauerer Betrachtung der Werte fällt auf, dass der Unterschied vor allem im rechten Dipol vorhanden waren (Abb. 4.2.1). Die LAAEP der Patienten mit Zwangsstörungen war dort fast doppelt so groß wie die der Kontrollen (signifikant). Im linken tangentialen Dipol war die Diskrepanz gering und nicht signifikant:

	Zwang	Gesund	T-Test für unabhängige Stichproben
LAAEP _{rechts}	0,30 ±0,28	0,16 ±0,13	p≤0,01
LAAEP _{links}	0,25 ±0,22	0,21 ±0,18	n. s.

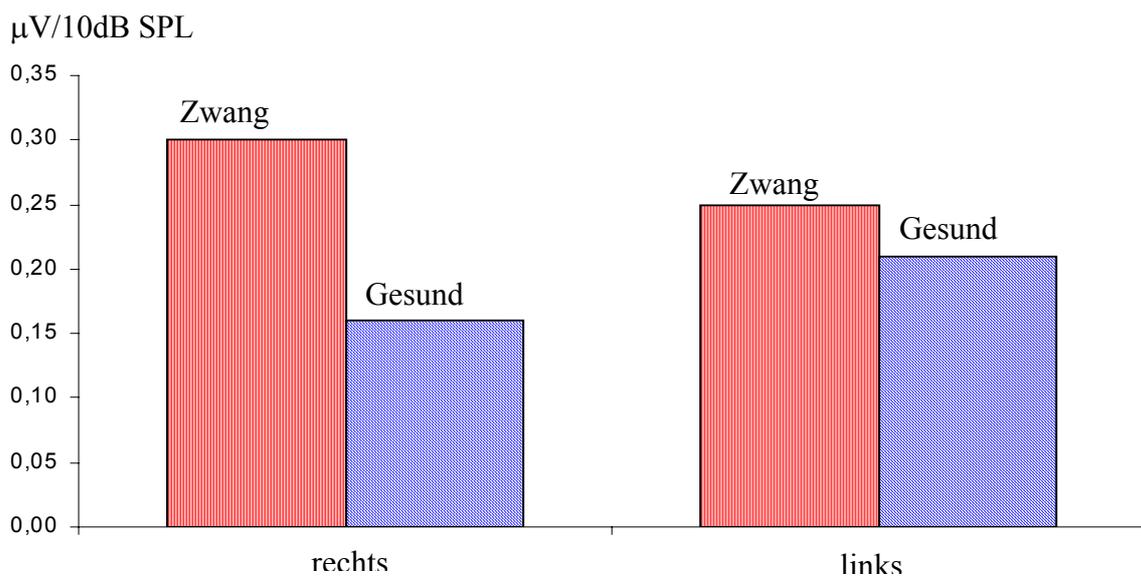


Abb. 4.2.1: Tangentiale Dipole der Patienten mit Zwangsstörungen versus Kontrollen, aufgeteilt nach Hemisphären.

Im serotonerg kaum innervierten radialen Dipol dagegen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der LAAEP von Gesunden und Patienten mit Zwangsstörungen festgestellt werden, weder im Mittel noch für eine Seite (rechts/links) extra betrachtet.

4. 2. 2 Änderungen der Patienten-LAAEP durch die Gabe von Sertralin

Es zeigte sich, dass die LAAEP des primären akustischen Kortex der Patienten unter der 10-wöchigen Behandlung mit Sertralin und standardisierter Verhaltenstherapie (VT) abnahm (statistische Tendenz). Die Abnahme war in beiden Hemisphären gleich stark ausgeprägt (Abnahme jeweils um $0,05\mu\text{V}/10\text{dB SPL}$; **Tab. 4. 2. 2. 1**). Sertralin hatte auf die LAAEP des sekundären akustischen Kortex dagegen keinen Einfluss (**Abb. 4. 2. 2. 1**).

Tab. 4. 2. 2. 1: LAAEP des tangentialen Dipols der Patienten vor und nach der Behandlung mit Sertralin (T-Test für gepaarte Stichproben).

	Abl.1	Abl.2	T-Test
LAAEP _{mittel}	0,27 ±0,24	0,22 ±0,20	p=0,08
LAAEP _{rechts}	0,30 ±0,28	0,25 ±0,25	p=0,07
LAAEP _{links}	0,25 ±0,22	0,20 ±0,19	n. s.

Bei der Kontrollgruppe dagegen blieb die LAAEP über den Zeitraum der beiden Untersuchungstermine hinweg äußerst stabil ($\text{LAAEP}_{\text{Abl. 1}} = \text{LAAEP}_{\text{Abl. 2}} = 0,18 \pm 0,14$). Die LAAEP änderte sich auch nicht für die rechte ($0,16 \pm 0,13/\pm 0,17$) oder linke Hemisphäre ($0,21 \pm 0,18/\pm 0,16$) getrennt betrachtet.

Unter der Behandlung mit Sertralin nahm die LAAEP der Patienten zwar ab und glich sich derjenigen der Kontrollgruppe an (**Abb. 4. 2. 2. 2**), im rechten tangentialen Dipol blieb aber ein Unterschied als statistische Tendenz erkennbar (**Tab. 4. 2. 2. 2**).

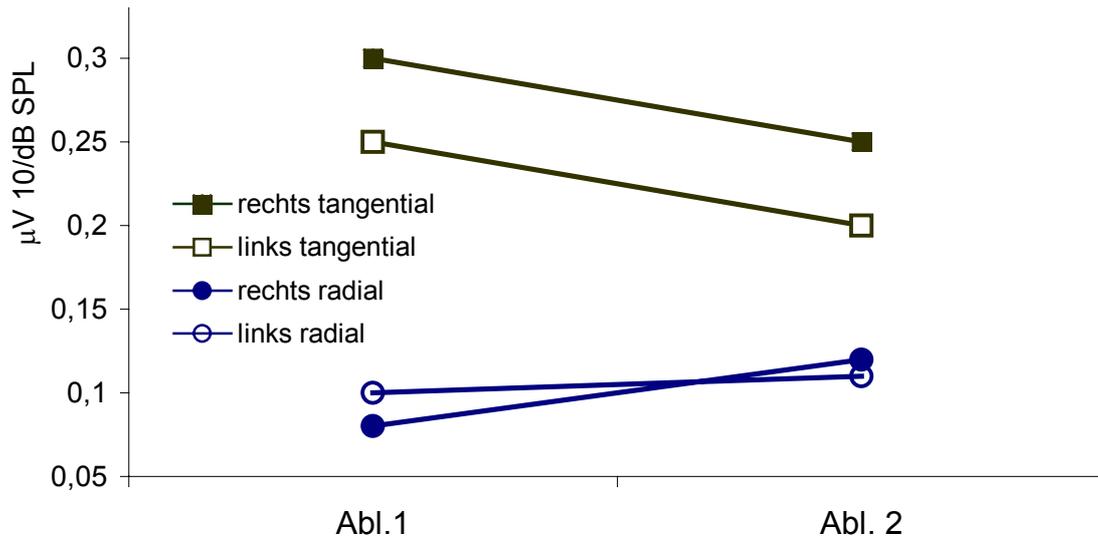


Abb. 4. 2. 2. 1: Die LAAEP der nach Hemisphären getrennten tangentialen und radialen Dipole der Patienten zu beiden Untersuchungsterminen. Eine Abnahme erfolgte nur tangential.

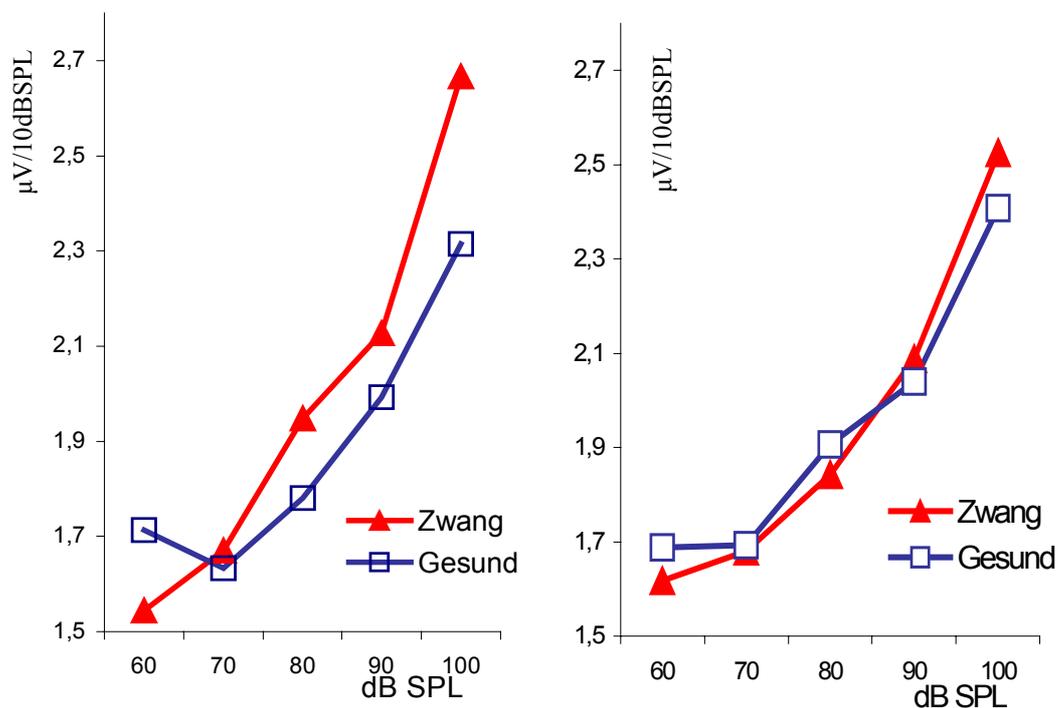


Abb. 4. 2. 2. 2: Links: LAAEP der Patienten mit Zwangsstörungen und der Kontrollgruppe zu Beginn der Untersuchung. **Rechts:** Nach den 10 Behandlungswochen unter Sertralin und standardisierter VT hatte sich die LAAEP der Patienten derjenigen der Kontrollgruppe angeglichen.

Tab. 4. 2. 2. 2: Vergleich der LAAEP am zweiten Untersuchungstag (T-Test für unabhängige Stichproben).

	Zwang	Gesund	T-Test
LAAEP _{mittel}	0,22 ±0,20	0,18 ±0,14	n. s.
LAAEP _{rechts}	0,25 ±0,25	0,15 ±0,17	p=0,09
LAAEP _{links}	0,20 ±0,19	0,21 ±0,16	n. s.

In einer MANOVA mit Messwertwiederholungen deutete sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Zwangsstörungen und den Kontrollen im Zeitverlauf an (Faktor Zeit: Baseline vs. Woche 10: $F_{1/60}=2,41$; Zwischensubjekt-Faktor Gruppe: Patienten vs. Kontrollen: $F_{1/60}=2,16$; Interaktion: Zeit x Gruppe: $F_{1/60}=2,07$; n. s.; **Abb. 4. 2. 2. 3**).

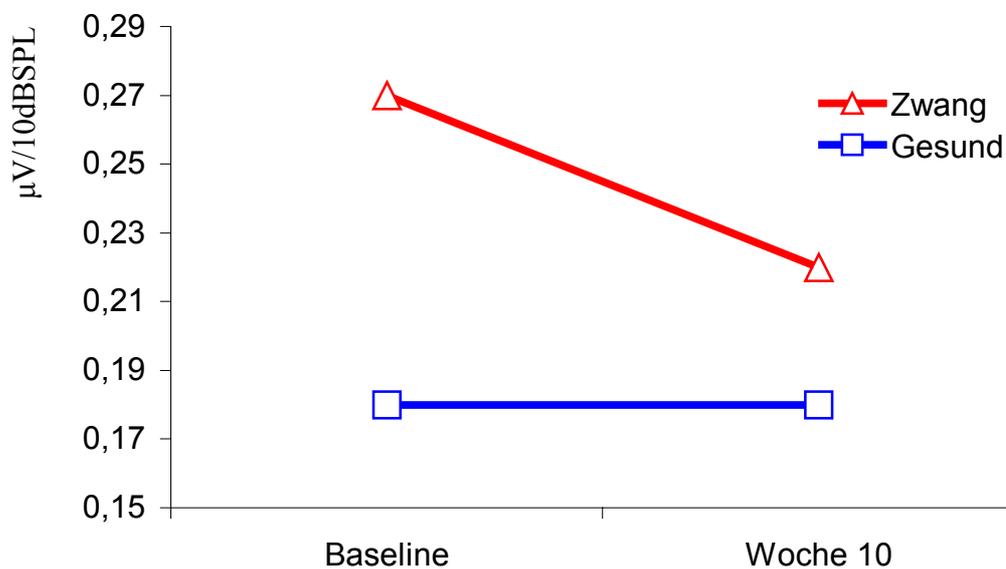


Abb. 4. 2. 2. 3: Der tangentielle Dipol der Patienten und Probanden im Zeitverlauf. Während die LAAEP der Patienten abnahm, erwies sich die der Kontrollen als äußerst stabil.

4. 2. 3 Einfluss des Alters bei Krankheitsbeginn auf die LAAEP

Je nach Alter bei Erkrankungsbeginn werden unterschiedliche Subtypen von Zwangserkrankungen vermutet (**Kap. 1. 2. 4**). Als neurophysiologisches Korrelat könnten sich Differenzen zwischen den in jungen Jahren und zu einem späteren Zeitpunkt erkrankten Patienten finden lassen. Daher wurde untersucht, ob das Alter, in dem die Zwangserkrankung begonnen hat, eine Rolle bei der Ausprägung der LAAEP spielt.

Bei den untersuchten Patienten lag der durchschnittliche Beginn der Erkrankung bei $23,50 \pm 11,34$ Jahren. Zwischen dem Ersterkrankungsalter und der LAAEP fand sich die Tendenz einer negativen Korrelation ($r = -0,35$; $p = 0,06$; Pearson-Korrelation) und für die $LAAEP_{links}$ war diese Korrelation signifikant ($r = -0,38$; $p \leq 0,05$). Das heißt, die Patienten mit einem frühem Erkrankungsbeginn neigten zu einer größeren LAAEP als die Patienten mit einem späteren (**Abb. 4. 2. 3**). Obwohl die untersuchten Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn zum Untersuchungszeitpunkt insgesamt jünger waren als die Patienten mit spätem Erkrankungsalter, muss das Lebensalters nicht berücksichtigt werden, da es keinen Einfluss auf die Ausprägung der LAAEP hatte (s. **Kap. 4. 1. 6**).

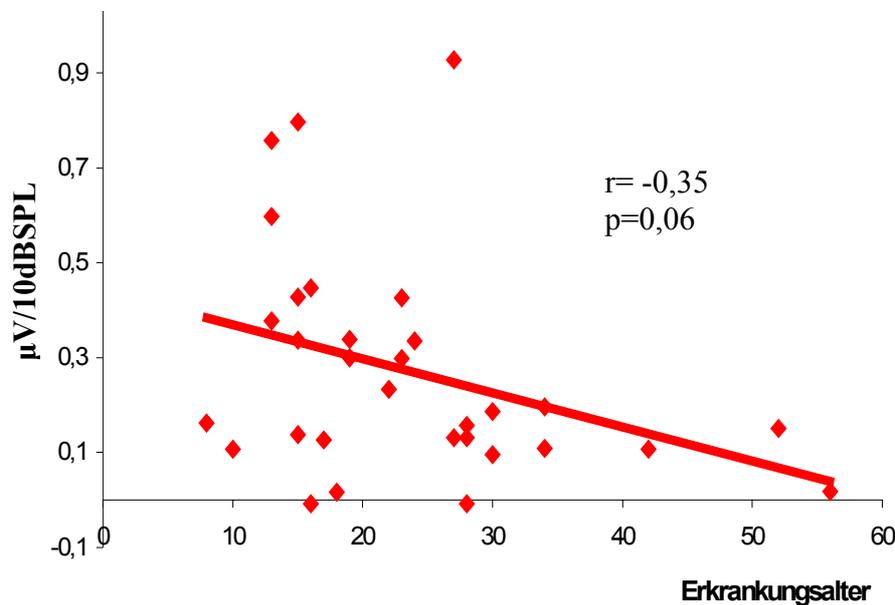


Abb. 4. 2. 3. Pearson-Korrelation zwischen dem Ersterkrankungsalter und dem tangentialen Dipol. Je früher der Erkrankungsbeginn lag, desto größer fiel die LAAEP aus (statistische Tendenz).

Der am frühesten erkrankte Patient dieser Studie war acht Jahre alt, als die Zwangsstörung begann und der am ältesten Erkrankte war bei Krankheitsbeginn 56 Jahre alt. Bei dem nach dem Median (22 Jahre) gebildeten Vergleich von „frühem“ (≤ 22 Jahre, $n=16$) und „spätem“ (>22 Jahre, $n=15$) Krankheitsbeginn ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Ausprägung der LAAEP ($0,32 \pm 0,24$ vs. $0,22 \pm 0,23$; T-Test für unabhängige Stichproben). Nach Rosario-Campos et al. (2001) ist der Erkrankungsbeginn jedoch bimodal und für mögliche Subtypen der Zwangserkrankung ist der Erkrankungsbeginn im Kindesalter im Gegensatz zu dem im Erwachsenenalter ausschlaggebend. Daher wurden die LAAEP der nach diesem Gesichtspunkt eingeteilten Patienten miteinander verglichen: bildete man die beiden Gruppen nach „Beginn vor der Pubertät“ (<16 . Lebensjahr) beziehungsweise „Beginn nach der Pubertät“ (≥ 16 . Lebensjahr), so wurde deutlich, dass Personen, die vor dem 16. Lebensjahr eine Zwangserkrankung entwickelten ($n=9$), eine signifikant größere LAAEP hatten als Personen, die erst ab dem 16. Lebensjahr ($n=22$) erkrankten (mittel & links: $p \leq 0,05$; rechts: $p=0,07$; T-Test für unabhängige Stichproben, Mittelwerte s. **Tab. 4. 2. 3**). Dabei war die LAAEP der jung Erkrankten nahezu doppelt so groß wie die der spät Erkrankten oder die der Kontrollen. In einer einfaktoriellen ANOVA zeigte sich, dass sich nur die vor dem 16. Lebensjahr Erkrankten signifikant von den Kontrollen unterschieden (**Tab. 4. 2. 3**).

Tab. 4. 2. 3: Übersicht über Alter, Geschlechteraufteilung und LAAEP der Patienten, die vor (V) und nach (N) dem 16. Lebensjahr (LJ.) erkrankten sowie der Kontrollen (K). Bei der LAAEP sind Mittelwert und Standardabweichung sowie ANOVA (F) angegeben. Als Post-Hoc-Test wurde der Scheffé- (mittel, links) bzw. Tamahane-Test (rechts) verwendet.

	V (<16. LJ.) (n=9)	N (≥ 16 . LJ.) (n=22)	Kontrollen (n=31)	F _{2/60}	Post-Hoc-Vgl.
Geschlecht	2 Frauen 7 Männer	12 Frauen 10 Männer	14 Frauen 17 Männer	-	-
Alter	28,56 \pm 8,89	35,64 \pm 10,43	36,97 \pm 12,98	-	-
LAAEP_{mittel}	0,41 \pm 0,26	0,21 \pm 0,21	0,18 \pm 0,14	5,27	V>N*; V>K**
LAAEP_{rechts}	0,44 \pm 0,34	0,24 \pm 0,23	0,16 \pm 0,13	6,49	V>K*
LAAEP_{links}	0,38 \pm 0,2	0,19 \pm 0,20	0,21 \pm 0,18	3,56	V>N*; V>K°

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; ° $p = 0,07$

Einfluss der Dauer der Zwangserkrankung auf die LAAEP

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer lag bei den untersuchten Patienten insgesamt bei $10,02 \pm 7,21$ Jahren, wobei der am längsten Erkrankte seit 30 Jahren, der am kürzesten Erkrankte dagegen erst ein halbes Jahr unter der Zwangserkrankung litt. Vergleich man die LAAEP von den nach dem Median (9 Jahre) gebildeten Gruppen derer, die weniger oder gleich ($n=16$) bzw. mehr als 9 Jahre ($n=15$) erkrankt waren, so fand man keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($0,28 \pm 0,24$ vs. $0,26 \pm 0,24$; T-Test für unabhängige Stichproben). Die Korrelation zwischen der Erkrankungsdauer und der LAAEP zeigte ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge ($r=0,20$; Pearson-Korrelation). Die LAAEP ist demnach auch bei langer Erkrankungsdauer eine stabile Variable, deren Ausprägung sich nicht über die Zeit ändert.

4. 2. 4 Familienanamnese und LAAEP

Vermutet wird, dass genetische Ursachen zumindest bei einer Untergruppe der Patienten mit Zwangsstörungen eine Rolle spielen (**Kap. 1. 2. 3**). Demzufolge sind Auffälligkeiten in der Verwandtschaft der Patienten zu erwarten. Bei mindestens 17 der in vorliegender Studie untersuchten Patienten, also mehr als der Hälfte, kamen relevante psychische Krankheiten in der Familienanamnese vor: 10 der Patienten hatten einen auffälligen Angehörigen, fünf zwei, einer drei und ein Patient sogar fünf psychisch kranke Familienangehörige (s. **Tab. 4. 2. 4**). Von den sechs Patienten mit einem zwangserkrankten nächsten Familienangehörigen war in vier Fällen der Vater, in zweien die Schwester betroffen.

Tab. 4. 2. 4: Übersicht über die 28 Angehörigen der 17 betroffenen Patienten und deren psychische Auffälligkeiten (Mehrfachnennungen möglich).

	Anzahl Angehörige
Affektive Störungen	10
Depressionen	2
Zwangsstörung	6
Alkohol- oder Drogenmissbrauch	4
Angst-/Panikstörung	3
Hypochondrie	2
Suizid	1

Ein Unterschied zwischen Patienten mit Auffälligkeiten in der Familienanamnese (n=17) und solchen ohne Auffälligkeiten (n=14) fand sich nicht in Bezug auf die LAAEP (T-Test für unabhängige Stichproben). Auch unter Berücksichtigung der Erkrankungsformen der Angehörigen ließ sich keine unterschiedlich ausgeprägte LAAEP erkennen (einfaktorielle ANOVA).

4. 2. 5 Unterschiede in der LAAEP von Patienten mit verschiedenen Symptomen

Es ist davon auszugehen, dass den verschiedenen Zwangsinhalten (Zwangsgedanken/-handlungen) unterschiedliche neuronale Ursachen zugrunde liegen, welche sich als elektrophysiologisches Korrelat in der LAAEP widerspiegeln. Da aber mehr als 90% der Patienten sowohl Zwangsgedanken wie -handlungen hatten (s. **Kap. 3. 2. 1**), war eine klare Trennung schwierig. Zur Unterscheidung eignet sich daher am ehesten das am stärksten ausgeprägte Symptom (Zielsymptom, s. **Tab. 3. 2. 1. 2**). In **Tab. 4. 2. 5** sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der LAAEPs angegeben. Wegen der teils geringen Gruppengröße konnten statistische Unterschiede jedoch nicht zuverlässig berechnet werden. Patienten mit hauptsächlich Zwangsgedanken scheinen aber eine kleinere LAAEP als solche mit Zwangshandlungen gehabt zu haben. Und die LAAEP derjenigen, die sowohl Zwangshandlungen wie -gedanken als Zielsymptom hatten, scheint größer als die LAAEP derjenigen mit nur einem Zielsymptom gewesen zu sein. Im Bezug auf die teils geringen Fallzahlen ist das Ergebnis jedoch vorsichtig zu bewerten.

Tab. 4. 2. 5: Mittelwerte, Standardabweichung der LAAEP (tangentialer Dipol) von Patienten die als Zielsymptom Zwangsgedanken, Zwangshandlungen oder beides hatten. Zu den Unterschieden siehe Text.

	Zwangsged. (n=3)	Zwangshandl. (n=18)	Zwangsged. und -handl. (n=5)	Zielsymptom fehlt (n=5)
LAAEP _{mittel}	0,14 ±0,13	0,20 ±0,14	0,39 ±0,23	0,49 ±0,41
LAAEP _{rechts}	0,19 ±0,04	0,22 ±0,17	0,42 ±0,33	0,53 ±0,46
LAAEP _{links}	0,09 ±0,22	0,18 ±0,12	0,36 ±0,18	0,45 ±0,37

4. 2. 6 Psychopathologisches Korrelat zu den beobachteten Veränderungen der LAAEP

Um zu erkennen, ob die LAAEP von der Schwere der Zwangsausprägung beeinflusst wird, wurde die LAAEP mit den Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen für Zwang (MOCI und Y-BOCS) in Beziehung gesetzt. Die untersuchten Patienten hatten nach der Y-BOCS eine schwere Zwangssymptomatik (s. **Tab. 2. 1. 1. 1**) und der MOCI-Score der Patienten war ca. dreimal so hoch wie derjenige der gesunden Vergleichsgruppe ($13,97 \pm 4,03$ vs. $4,62 \pm 4,20$; $p \leq 0,01$; T-Test für unabhängige Stichproben). Weder Männer und Frauen noch „jüngere“ oder „ältere“ Patienten (Median: 36 Jahre) unterschieden sich bezüglich der Scores (MOCI, Y-BOCS-Gesamtwert [Y-BOCS-GW]; T-Test für unabhängige Stichproben). Auch bei der separaten Unterteilung der Y-BOCS nach der Symptomausprägung (Y-BOCS-Zwangsgedanken [Y-BOCS-GD] und Y-BOCS-Zwangshandlungen [Y-BOCS-HD]) wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden. Die Patienten wurden somit für die weiteren Berechnungen zusammengefasst. Bei den Kontrollen konnte bezüglich des MOCI-Scores ebenfalls kein Unterschied zwischen den Geschlechtern oder Altersgruppen gefunden werden (Alters-Median: 31 Jahre).

Korrelation zur Baseline

Die LAAEP der Patienten korrelierte nicht mit den psychopathologischen Daten (**Tab. 4. 2. 6. 1**). Das heißt, eine große LAAEP ging nicht mit einer stärkeren Symptomausprägung einher und vice versa. Ein geringer Zusammenhang wurde jedoch zwischen der LAAEP der linken Hemisphäre und der Ausprägung von Zwangshandlungen gefunden ($r = -0,36$; $p \leq 0,05$; Spearman-Korrelation). Aufgrund des geringen Korrelationskoeffizienten ist dieses jedoch vorsichtig zu bewerten.

Tab. 4. 2. 6. 1: Korrelationskoeffizienten (r) nach Spearman zwischen den Ratingverfahren zur Psychopathologie und der Elektrophysiologie zur Baseline. Die Korrelationen erwiesen sich als gering, Zusammenhänge wurden keine gefunden.

	MOCI	Y-BOCS-GD	Y-BOCS-HD	Y-BOCS-GW
LAAEP _{Tag 1}	-0,01	0,14	-0,33	-0,27

Veränderung der Psychopathologie im Untersuchungsverlauf

Unter der 10-wöchigen Behandlung mit Sertralin und VT besserten sich die Patienten klinisch deutlich: sowohl der MOCI- wie Y-BOCS-Score der Patientengruppe nahm signifikant ab (**Tab. 4. 2. 6. 2**). Die Y-BOCS-Werte halbierten sich nahezu. Ein ausgeprägter Unterschied zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe blieb aber dennoch bestehen: der MOCI-Score der Patienten war nach der 10-wöchigen Behandlung noch immer ca. dreimal so groß wie derjenige der Kontrollen ($8,97 \pm 5,29$ vs. $2,96 \pm 3,53$; $p \leq 0,01$; T-Test für unabhängige Stichproben)⁹.

Tab. 4. 2. 6. 2: Mittelwertsvergleich der MOCI- und Y-BOCS-Scores vom ersten und zweiten Untersuchungstag (T-Test für gepaarte Stichproben).

	Baseline	Woche 10	T-Test
MOCI Patienten	13,97 \pm 4,03	8,97 \pm 5,29*	$p \leq 0,01$
Y-BOCS-GD	13,26 \pm 2,32	7,26 \pm 3,98	$p \leq 0,01$
Y-BOCS-HD	12,00 \pm 3,03	6,39 \pm 3,39	$p \leq 0,01$
Y-BOCS-GW	25,26 \pm 4,28	13,65 \pm 6,95	$p \leq 0,01$

* n=30

Korrelieren die psychopathologischen mit den elektrophysiologischen Änderungen während des Behandlungszeitraums ?

Korrelierte man die LAAEP des zweiten Untersuchungstags mit den Rating-Scores nach 10 Wochen („verbessertes Zustand“), so fand sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang (Spearman-Korrelation). Diese Variablen gaben aber eher Aufschluss über den momentanen Zustand der Patienten statt über die unter der Behandlung eingetretenen Veränderungen. Als Maßstab für die Verbesserung der Psychopathologie eignete sich daher besser die *Differenz* zwischen den beiden Testergebnissen (Differenz der Scores zur Baseline und nach 10 Wochen). Ebenso wurden die elektrophysiologischen Veränderungen anhand der Differenzen der LAAEP berechnet („LAAEP_{am Tag 1} minus LAAEP_{am Tag 2}“). Ein Zusammenhang zwi-

⁹ die bei den Probanden beobachtete Abnahme des Scores um circa 1,5 Punkte dürfte auf dem korrekteren Beantworten der teils schwer zu verstehenden Fragen am zweiten Untersuchungstag begründet sein.

schen der „Verbesserung der Zwangssymptomatik“ und der Veränderung der LAAEP konnte jedoch nicht gefunden werden (**Tab. 4. 2. 6. 3**).

Tab. 4. 2. 6. 3: Korrelationskoeffizient (r) nach Spearman zwischen der Differenz (Δ : „vor Behandlung minus nach Behandlung“) der MOCI- sowie Y-BOCS-Scores und der Differenz der Elektrophysiologie (LAAEP). Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den Variablen, die Korrelationskoeffizienten sind äußerst gering.

	Δ MOCI	Δ Y-BOCS-GD	Δ Y-BOCS-HD	Δ Y-BOCS-GW
Δ LAAEP _{Tag1-Tag2}	0,26	-0,03	-0,05	-0,02

Vergleich der Psychopathologie von Patienten, deren LAAEP im Behandlungszeitraum zu- oder abnahm

Bisher wurde die LAAEP als kontinuierliche Variable gehandhabt. Nachfolgend aber werden die Patienten nach der Art ihrer unter der Therapie aufgetretenen LAAEP-Veränderung getrennt untersucht. Unterschieden werden kann dabei zwischen Patienten, deren LAAEP im Behandlungsverlauf abnahm ($n=18$) oder zunahm beziehungsweise gleich blieb ($n=13$).

Tab. 4. 2. 6. 4: Vergleich der Rating-Score-Differenzen (Δ : Score zur Baseline minus Werte nach 10 Wochen) derjenigen Patienten, deren LAAEP im Behandlungsverlauf abnahm oder gleich blieb bzw. zunahm. Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichung. Es sind keine signifikanten Unterschiede vorhanden (T-Test für unabhängige Stichproben).

	LAAEP nahm ab ($n=18$)	LAAEP nahm zu ($n=13$)	T-Test
Δ MOCI	5,83 \pm 3,81	3,50 \pm 3,10	n. s.
Δ Y-BOCS-GD	6,61, \pm 4,67	5,15 \pm 4,63	n. s.
Δ Y-BOCS-HD	5,94 \pm 3,84	5,15 \pm 3,84	n. s.
Δ Y-BOCS-GW	12,56 \pm 7,61	10,31 \pm 8,74	n. s.

Ein Zusammenhang zwischen zu- oder abnehmenden LAAEP und klinischer Verbesserung (Δ MOCI; Δ Y-BOCS) konnte für keine der Subgruppen gefunden werden (Spearman-Korrelation), beziehungsweise auch kein Gruppenunterschied bezüglich der Veränderungen der Klinik zwischen den Patienten mit zu- oder abnehmender LAAEP (**Tab. 4. 2. 6. 4**). Dies zeigt abermals, dass die Veränderungen der LAAEP unabhängig von denen der Psychopathologie waren.

4. 2. 7 Prädiktion

Um zu untersuchen, ob anhand der LAAEP-Ausprägung eine Vorhersage bezüglich des Ansprechens der Patienten auf Sertralin getroffen werden kann, wurde die LAAEP des ersten Untersuchungstags zunächst mit den Rating-Scores nach 10 Wochen („verbessertes Zustand“) korreliert. Dabei wurde ein signifikanter Zusammenhang zum Y-BOCS-Gesamtwert gefunden: je größer die LAAEP vor Behandlungsbeginn ausfiel, desto mehr Punkte hatten die Patienten noch nach der Behandlung ($r=0,74$; $p\leq 0,01$; Spearman-Korrelation). Wie aber in **Kap. 4. 2. 6** schon erläutert wurde, ist die Differenz der Rating-Scores ein besserer Indikator für Änderungen der Psychopathologie. Die LAAEP korrelierte jedoch nicht mit den Differenzen der Rating-Scores (**Tab. 4. 2. 7. 1**).

Tab. 4. 2. 7. 1: Korrelationskoeffizient (r) nach Spearman zwischen der LAAEP und der Differenz der Rating-Scores (Δ : „vor Behandlung minus nach Behandlung“). Zusammenhänge bestanden nicht.

	Δ MOCI	Δ Y-BOCS-GD	Δ Y-BOCS-HD	Δ Y-BOCS-GW
LAAEP _{Tag 1}	0,11	0,00	-0,17	-0,09
LAAEP _{Tag 2}	0,00	0,07	-0,05	0,00

Nicht bei allen Patienten zeigte die Behandlung mit Sertralin und begleitender VT den gewünschten klinischen Erfolg. Daher wurde die LAAEP derjenigen Patienten, deren Behandlung erfolgreich ablief mit der LAAEP von denjenigen verglichen, bei denen sich keine klinische Verbesserung zeigte. So wurde die Lautstärkeabhängigkeit der Patienten, deren Symptome sich um 1/3 der Punkte auf der Y-BOCS-Gesamtskala nach der 10-

wöchigen Behandlung verbessert hatten („Responder“: n=20) mit der LAAEP von jenen verglichen, die kein Drittel Symptomverminderung erreichten („Nonresponder“: n=11). Sofern nichts anderes angegeben ist, wird nachfolgend als Response-Kriterium von einer 30%igen Verbesserung des Y-BOCS-Scores ausgegangen.

Haben Responder eine andere LAAEP als Nonresponder ?

Zwischen Respondern und Nonrespondern zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Lautstärkeabhängigkeit (**Tab. 4. 2. 7. 2**). Bezüglich der LAAEP fanden sich auch dann keine Unterschiede, wenn man statt dem 30%igen von einem 50%igen Response-Kriterium ausging (Responder: n=15; Nonresponder: n=16; $0,35 \pm 0,25$ vs. $0,29 \pm 0,25$; T-Test für unabhängige Stichproben).

Ändert sich die LAAEP von Respondern anders als die der Nonresponder während der Therapie?

Unter **Kap. 4. 2. 2** wurde gezeigt, dass die LAAEP der Patienten mit Zwangsstörungen unter der Behandlung mit Sertralin abnahm und sich der LAAEP der Kontrollgruppe annäherte (statistische Tendenz). Betrachtet man die Abnahme für Responder und Nonresponder getrennt, erkennt man, dass der beobachtete Effekt hauptsächlich auf die Nonresponder beschränkt war:

	LAAEP _{Tag 1}	LAAEP _{Tag 2}	T-Test für gepaarte Stichproben
Responder (n=20)	$0,26 \pm 0,24$	$0,24 \pm 0,21$	n. s.
Nonresponder (n=11)	$0,29 \pm 0,25$	$0,19 \pm 0,21$	$p \leq 0,05$

Während die LAAEP der Responder nur um 7,7% abnahm, verringerte sich diejenige der Nonresponder um 34,5% und erreichte fast den Wert der Kontrollgruppe ($0,18 \pm 0,14$; (**Abb. 4. 2. 7, links**)). Die Abnahme der LAAEP erfolgte zwar jeweils in beiden Hemisphären, bei den Nonrespondern jedoch war rechts die Abnahme am deutlichsten ausgeprägt ($0,29 \pm 0,28$ vs. $0,18 \pm 0,23$; $p=0,08$) (**Abb. 4. 2. 7, rechts**)).

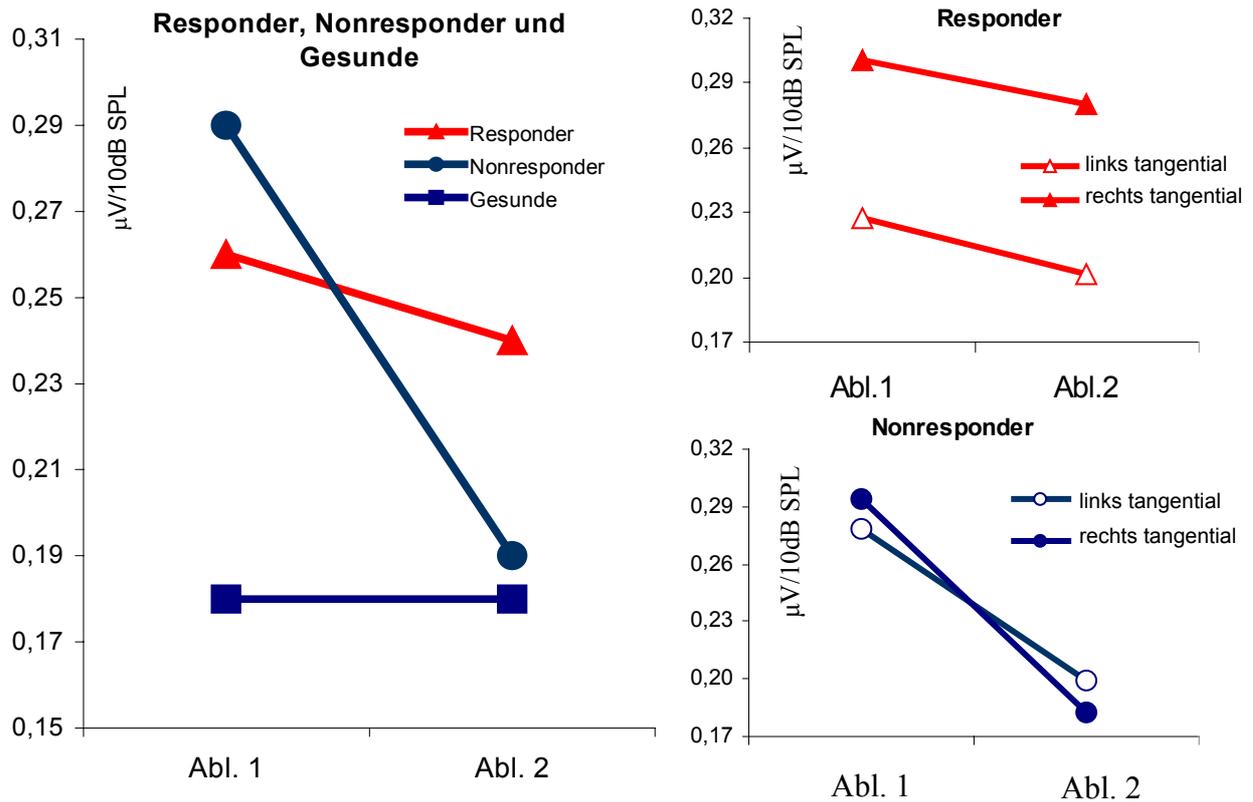


Abb. 4. 2. 7: Links: Änderungen der LAAEP (tangentialer Dipol) während der 10 Behandlungswochen von Respondern, Nonrespondern sowie der Kontrollen. Die Abnahme der LAAEP war bei den Nonrespondern am stärksten ausgeprägt. **Rechts:** Die Abnahme der LAAEP von Respondern (oben) und Nonrespondern (unten) erfolgte jeweils in beiden Hemisphären.

Verändert sich die LAAEP der Responder und Nonresponder entsprechend der Änderung des Y-BOCS-Scores während des Behandlungszeitraums ?

Der Vergleich der Differenz des Y-BOCS- und MOCI-Scores zu den beiden Terminen („Verbesserung der Symptomatik“) mit der Differenz der LAAEP zeigte, dass weder bei den Respondern noch Nonrespondern ein Zusammenhang zwischen der Differenz der LAAEP und der Zwangssymptomatik-Verbesserung bestand (Y-BOCS: Responder: $r=0,30$; Nonresponder: $r=0,21$; Spearman-Korrelation). Auch unter Berücksichtigung der Unterteilung in Zwangsgedanken oder Zwangshandlungen (Y-BOCS) konnten keine Korrelationen gefunden werden.

Vergleich von Respondern, Nonrespondern und der Kontrollgruppe

Bei dem Vergleich der LAAEP von Respondern, Nonrespondern und der Kontrollgruppe fand sich in einer einfaktoriellen ANOVA kein signifikanter Unterschied zwischen der LAAEP dieser Gruppen (**Tab. 4. 2. 7. 2**).

Tab. 4. 2. 7. 2: Mittelwerte und Standardabweichung der LAAEP von Respondern, Nonrespondern und der Kontrollgruppe. In einer einfaktoriellen ANOVA unterschieden sich die Gruppen nicht (Post-Hoc-Vgl.: Scheffé-Test).

	Responder (n=20)	Nonresponder (n=11)	Kontrollen (n=31)	F_{2/59}	Post -hoc- Vgl.
LAAEP_{mittel}	0,26 ±0,24	0,29 ±0,25	0,18 ±0,14	1,57	n. s.
LAAEP_{rechts}	0,30 ±0,28	0,29 ±0,28	0,16 ±0,13	3,29	n. s.
LAAEP_{links}	0,23 ±0,21	0,28 ±0,24	0,21 ±0,18	0,44	n. s.

Unterscheidet sich die LAAEP von Respondern und Nonrespondern je nach Ersterkrankungs- alter?

Bei den Respondern war die LAAEP derjenigen, deren Erkrankungsbeginn vor der Pubertät lag (n=7), circa 2,5 mal größer als die LAAEP derer, die erst nach dem 16. Lebensjahr erkrankten (n=13). Für die linke oder rechte Hemisphäre einzeln betrachtet war der Unterschied jeweils signifikant und im Mittel als statistische Tendenz erkennbar. Die LAAEP der Nonresponder dagegen zeigte keinen solchen Unterschied (**Tab. 4. 2. 7. 3**). Obwohl wegen der niedrigen Fallzahlen der Mann-Whitney-U-Test verwendet wurde, ist das Testergebnis aufgrund der Stichprobengröße vorsichtig zu bewerten.

Tab. 4. 2. 7. 3: Vergleich der LAAEP (Mittelwert mit Standardabweichung) der Responder (R-LAAEP) und Nonresponder (NR-LAAEP), aufgeteilt nach Patienten, die vor und nach dem 16. Lebensjahr erkrankten und Mann-Whitney-U-Test. Signifikante Unterschiede fanden sich nur bei den Respondern.

	Beginn ≤16J (R=7; NR=2)	Beginn >16 J. (R= 13; NR=9)	Z (Mann-Whitney- U)	Asymptotische Sign. (2-seitig)
R- LAAEP_{mittel}	0,44 ±0,31	0,17 ±0,11	-1,67	p=0,09
R-LAAEP_{rechts}	0,51 ±0,36	0,19 ±0,15	-1,94	p≤0,05
R-LAAEP_{links}	0,37 ±0,29	0,15 ±0,01	-2,18	p≤0,05
NR-LAAEP_{mittel}	0,27 ±0,14	0,30 ±0,31	-0,57	n. s.
NR-LAAEP_{rechts}	0,26 ±0,15	0,32 ±0,34	0,00	n. s.
NR-LAAEP_{links}	0,28 ±0,15	0,28 ±0,29	-0,57	n. s.

4. 2. 8 LAAEP nach LORETA und ihr Vergleich mit BESA

Mit LORETA wurden nur die Daten der ersten Ableitung der Patienten mit Zwangsstörungen ausgewertet. Dabei werden im Gegensatz zu BESA keine Dipole, sondern die Stromdichte errechnet (s. **Kap. 1. 5**). Der Vergleich der Lautstärkeabhängigkeit, einmal mit BESA und das andere Mal mit LORETA errechnet, zeigte, dass die beiden Methoden nicht miteinander korrelierten (**Tab. 4. 2. 8**).

Tab. 4. 2. 8.: Pearson-Korrelationskoeffizienten (r) zwischen der LAAEP der 31 Patienten mit Zwangsstörungen nach BESA und der LAAEP nach LORETA

	LAAEP_{links}	LAAEP_{rechts}	LAAEP_{mittel}
LAAEP	-0,12	-0,14	-0,39

Betrachtet man sich das Streudiagramm der nach beiden Methoden berechneten LAAEP, fällt auf, dass die Streubreite nach BESA wesentlich größer ausfiel als bei LORETA (**Abb. 4. 2. 8**).

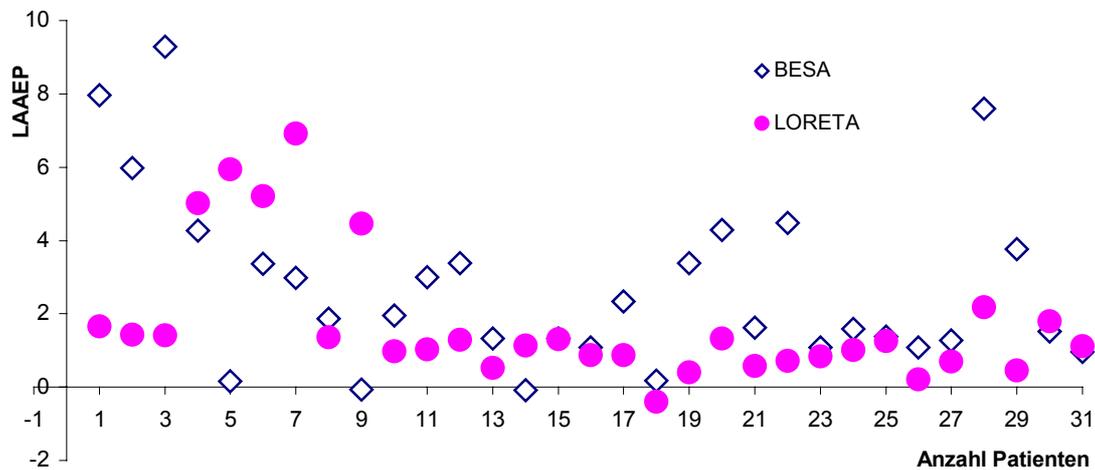


Abb. 4. 2. 8: Vergleich der Methode nach BESA und LORETA anhand der LAAEP der 31 Patienten. Die Streubreite bei BESA war wesentlich größer als bei LORETA.

5. Diskussion

Es zeigte sich, dass nur die LAAEP des primären akustischen Kortex (tangentialer Dipol) eine ausreichende Langzeitstabilität (Test-Retest-Reliabilität) aufwies, um als Indikator-Variable geeignet zu sein. Die LAAEP der Patienten unterschied sich weder zwischen Männern und Frauen, noch wurde ein Hemisphärenunterschied festgestellt oder ein Einfluss von Kofaktoren (Rauch- und Trinkgewohnheiten, Ausbildungsjahre, familiäre Situation, körperlicher Allgemeinzustand, klinische Vorgeschichte, Alter, BDI, HAMD, STAIX und CGI). Sie wurde daher für alle Patienten zusammengefasst ausgewertet. Beim Vergleich der LAAEP von Patienten und Kontrollen zeigte sich, dass der aus rechter und linker Hemisphäre gemittelte tangentialer Dipol der Patienten größer war als die LAAEP der Kontrollgruppe (statistische Tendenz), für die rechte Hemisphäre separat betrachtet war dieser Unterschied signifikant. Die radialen Dipole dagegen unterschieden sich nicht. Unter der Behandlung mit Sertralin und

standardisierter Verhaltenstherapie nahm die LAAEP der Patienten ab (rechts und mittel: statistische Tendenz), während sich die LAAEP der Kontrollen als äußerst stabil erwies.

Vor dem 16. Lebensjahr erkrankte Patienten hatten eine signifikant größere LAAEP als im Erwachsenenalter Erkrankte oder als die Kontrollen, wobei das Ersterkrankungsalter negativ mit der Größe der LAAEP korrelierte (links: signifikant, mittel: statistische Tendenz). Die Familienanamnese spielte keine Rolle bei der Ausprägung der LAAEP. Ein signifikanter Zusammenhang zur Psychopathologie (Y-BOCS) konnte nur für die linke Hemisphäre gefunden werden. Zwar bestand ein signifikanter Bezug zwischen der Größe der LAAEP zu Untersuchungsbeginn und dem Y-BOCS-Score der Patienten nach 10 Wochen, aber ein Zusammenhang zwischen der LAAEP der unmedizierten Patienten oder der Veränderung der LAAEP und einer dementsprechenden Veränderung der Psychopathologie während des Behandlungszeitraumes wurde nicht gefunden.

Responder und Nonresponder unterschieden sich nicht bezüglich der Ausprägung ihrer LAAEP, aber bei der genaueren Untersuchung der beobachteten Abnahme der LAAEP unter der Therapie zeigte sich, dass diese sich im Wesentlichen nur auf die Nonresponder beschränkte. Auch zeigte sich, dass diejenigen Responder, die schon vor dem 16. Lebensjahr erkrankt waren, eine mehr als doppelt so große LAAEP hatten wie diejenigen, welche nach dem 16. Lebensjahr erkrankt waren (rechts und links signifikant, mittel: statistische Tendenz). Bei den Nonrespondern fand sich dieser Unterschied nicht. Der abschließende Vergleich von BESA und LORETA zeigte, dass die beiden Methoden nicht miteinander korrelierten und zu unterschiedlichen Ergebnissen führten.

5.1 Die LAAEP von Patienten und Kontrollen im Vergleich und ihre Änderung unter Sertralin

Die in vorliegender Studie gefundene größere LAAEP der tangentialen Dipole von den Patienten mit Zwangsstörungen im Vergleich zu den Probanden sowie die Tatsache, dass sich die radialen Dipole nicht zwischen den beiden Gruppen unterschieden, steht zwar im Einklang mit der unter **Kap. 2** genannten *Hypothese 1*, entgegen den Erwartungen waren die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen jedoch nur für die rechte Hemisphäre signifikant, nicht aber im Mittel (statistische Tendenz).

Während sich die LAAEP der gesunden Vergleichsgruppe nicht über die Zeit änderte und sich somit als eine stabile Variable erwies, entsprach die unter der SSRI-Behandlung beobachtete Veränderung der Patienten-LAAEP den Erwartungen gemäß *Hypothese 2* insofern, als dass zwar eine Abnahme erfolgte, diese war jedoch nur als statistische Tendenz erkennbar (rechts und mittel). Erwartungsgemäß fand die Abnahme der LAAEP nur im primären, serotonerg stark innervierten akustischen Kortex statt, nicht jedoch im sekundären.

Einfluss der Hemisphären auf die LAAEP

In dieser Arbeit wurde bei den Patienten kein signifikanter Unterschied in der Ausprägung der LAAEP der beiden Hemisphären gefunden, der Unterschied zwischen den Patienten und Probanden bestand aber hauptsächlich für den rechten tangentialen Dipol (Unterschied 14 $\mu\text{V}/10\text{dB SPL}$; $p \leq 0,01$; **Kap. 4. 2. 1**). Die Differenz im Linken war dagegen gering (4 $\mu\text{V}/10\text{dB SPL}$, n. s.). Bei den Kontrollen jedoch erwies sich die LAAEP des linken tangentialen Dipols signifikant größer als die des rechten. Da die Gehirnhemisphären bekanntermaßen nicht völlig gleich sind und ihnen zum Teil, wie beispielsweise die Händigkeit des Menschen zeigt, unterschiedliche Funktionen zugeschrieben werden (Kolb und Whishaw 1996), wäre es denkbar, dass auch die LAAEP nicht von beiden Hemisphären gleichermaßen generiert wird. So fanden Arato et al. (1991) im Orbital-Frontalkortex bei Gesunden rechts mehr (mit serotonergen Mechanismen in Zusammenhang stehende) Imipramin-Bindungsstellen als links. Der fehlende Hemisphärenunterschied der LAAEP bei den Patienten könnte einen Hinweis auf eine dortige Funktionsstörung darstellen. Da ein Unterschied in der LAAEP zwischen den Patienten und Probanden hauptsächlich für den rechten tangentialen Dipol gefunden wurde und nicht links, spräche das für eine verringerte serotonerge Aktivität der rechten Hemisphäre mit der daraus resultierenden pathologischen Vergrößerung der rechts-hemisphären LAAEP. Auch Kuskowski et al. (1993) fanden in quantitativen EEG-Untersuchungen eine Hypoaktivität in der rechten Hemisphäre von Patienten mit Zwangsstörungen. Ergebnisse verschiedener Studien sprechen jedoch auch gegen die hier geäußerte Möglichkeit einer rechts-hemisphären Störung: so fanden Towey et al. (1990 & 1993) links eine größere N2-Amplitude und Morault et al. (1997) fanden bei Patienten mit Zwangsstörungen bezüglich der N1/P2-Komponente links verlängerte Latenzen. Auch die Ergebnisse der funktionellen Bildgebung weisen häufig auf links-hemisphärele (Frontallappen-) Störungen hin (Ko 1996; Lucey et al. 1997).

Nachfolgend werden die weiteren Ergebnisse vorliegender Arbeit diskutiert und Ursachen für das nur teilweise Übereinstimmen der Hauptegebnisse mit der *Hypothese 1* und *2* gesucht.

5.2 Einfluss des Ersterkrankungsalters

Während das Alter der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt keinen Einfluss auf die Ausprägung der LAAEP zu haben scheint, spielt dagegen das Alter bei Krankheitsbeginn eine umso entscheidendere Rolle. So war in vorliegender Studie die LAAEP der Patienten, die bis zum Alter von 16 Jahren erkrankt waren, nahezu doppelt so groß wie die der erst nach dem 16. Lebensjahr Erkrankten und mehr als doppelt so groß wie die LAAEP der Kontrollen (rechts, links und mittel; **Tab. 4. 2. 3**). Zudem korrelierte die Größe der LAAEP negativ mit dem Ersterkrankungsalter. Das heißt, vor allem jung erkrankte Patienten zeichneten sich durch eine der *Hypothese 1* entsprechenden, vergrößerte LAAEP ab. Deutlich erkennbar wurde dieser Effekt auch bei der gesonderten Untersuchung der Responder: dabei hatten diejenigen Responder mit frühem Erkrankungsbeginn sogar eine mehr als doppelt so große LAAEP als jene Responder, die erst später erkrankten (s. **Kap. 5. 5**).

Die elektrophysiologischen Befunde weisen auf unterschiedliche Pathomechanismen in Abhängigkeit vom Ersterkrankungsalter hin. Auch die in der Literatur angegebenen Befunde der funktionellen Bildgebung sprechen für eine unterschiedliche neurobiologische Ursache der Zwangserkrankung bei in frühen und späteren Jahren Erkrankten. So wurde beispielsweise eine unterschiedliche Durchblutungsrate in frontal-subcorticalen Schaltkreisen je nach Ersterkrankungsalter gefunden (Busatto et al. 2001). Außerdem sprechen Leonard (1997) und Rosario-Campos et al. (2001) zufolge jung erkrankte Patienten schlechter auf eine Medikation an als Patienten, die erst später erkranken. Dies konnte in vorliegender Studie aber nicht eindeutig bestätigt werden: zwar respondierte von den 22 Patienten mit einem Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter 13 Patienten (59,1%), während sich bei neun (40,9%) die Klinik nicht besserte, aber von den neun Patienten, deren Ersterkrankungsbeginn vor der Pubertät (≤ 16 Jahre) lag, respondierte 77,8% und nur 22,2% nicht (sieben vs. zwei Patienten). Allerdings sind die kleinen Fallzahlen zu berücksichtigen.

Motorische Auffälligkeiten, GTS und PANDAS

Ein weiter Hinweis auf unterschiedliche Pathomechanismen bei in frühen und späteren Jahren Erkrankten liefern Beobachtungen, denen zufolge Patienten mit frühem Krankheitsbeginn sich von denen mit spätem bezüglich motorischer und neurologischer Parameter unterscheiden und vermehrt Tic-Erkrankungen oder GTS aufweisen (s. **Kap. 1. 2. 4**). Das Vorhandensein oder Fehlen dieser Auffälligkeiten und Tics wurde jedoch in dieser Studie nicht ausreichend berücksichtigt. Auch liegen zu den in dieser Studie untersuchten Patienten keine Informationen zu früheren Infektionen vor, die auf PANDAS (s. **Kap. 1. 2. 4**) hinweisen könnten. Diesbezüglich können daher auch keine Aussagen getroffen werden. Der infektiöse/immunologische Aspekt als zwangsauslösender Pathomechanismus verdient aber zukünftig verstärkt beachtet zu werden, da sich hieraus neue Therapieansätze abzeichnen, wie beispielsweise Plasma-Austausch und Immunglobulin-Gaben (Übersicht bei Hegerl et al. 2002).

Die Dauer der Zwangserkrankung scheint sich nicht auf die LAAEP auszuwirken: auch bei langandauernder Erkrankungsdauer konnten keine signifikanten Veränderungen der LAAEP im Vergleich zu der LAAEP der weniger lang Erkrankten gefunden werden. Die hohe individuelle Stabilität der N1/P2-Komponente (s. **Kap. 1. 4. 3. 2**) bleibt demnach auch bei einer chronischen Erkrankung wie Zwang bestehen.

5. 3 Familienanamnese und genetische Faktoren

In vorliegender Studie hatten sechs der 31 Patienten (19,4%) einen zwangskranken Vater oder Schwester und bei 12 Angehörigen (38,7%) traten affektive Störungen und Depressionen in der Familie auf (**Kap. 4. 2. 4**). Da bei all diesen Störungen serotonerge Dysfunktionen als Mitverursacher der Krankheit vermutet werden (Kasper 1997), bestärkt die häufig beobachtete, auffällige Familienanamnese die Annahme eines zentralen serotonergen Pathomechanismus bei Zwang. Vermutet wird, dass vor allem die schon im Kindes- oder Jugendalter erkrankten Patienten eine erhöhte genetische Belastung aufweisen (**Kap. 1. 2. 3 & 1. 2. 4**). Widersprüchlich dazu ist aber der Umstand, dass von den hier untersuchten 17 Patienten mit Auffälligkeiten in der Familienanamnese nur vier waren, die schon vor dem 16. Lebensjahr erkrankt waren. 13 der Patienten mit verwandtschaftlichen Besonderheiten

erkrankten dagegen erst zu einem späteren Zeitpunkt. Hinzu kommt, dass fünf der sechs an Zwang erkrankten Angehörigen in der Verwandtschaft eines erst im Erwachsenenalter erkrankten Patienten vorkamen. Denkbar ist jedoch, dass die Angaben der Patienten mit Zwangsstörungen bezüglich psychischer Krankheiten in ihrer Verwandtschaft möglicherweise unvollständig sind. Trotz der hier gefundenen widersprüchlichen Ergebnisse kann aber aufgrund vieler belegten Studien dennoch davon ausgegangen werden, dass das Alter bei Erkrankungsbeginn einen familiären Subtyp der Erkrankung charakterisiert (s. **Kap. 1. 2. 3 & 1. 2. 4**).

5. 4 Zwangssymptome und LAAEP

In vorliegender Arbeit zeichnete sich ab, dass Patienten mit verschiedenen Zielsymptomen auch eine unterschiedliche LAAEP aufwiesen. So war die LAAEP derjenigen Patienten mit überwiegend Zwangshandlungen größer als die LAAEP derjenigen mit hauptsächlich Zwangsgedanken (**Kap. 4. 2. 5**). Allerdings ist dies vorsichtig zu bewerten, da dieser Unterschied aufgrund der geringen Gruppengrößen nicht statistisch bewiesen werden konnte. Hinzu kommt, dass eine klare Untergliederung der Zwangsinhalte schwierig ist, weil die meisten Patienten multiple Symptome aufwiesen (s. **Tab. 3. 2. 1. 2**), die Einteilung der Patienten jedoch nur aufgrund des am stärksten ausgeprägten Symptoms erfolgte. Eine zuverlässige Aussage ist somit nicht möglich. Der hier gefundene Hinweis spräche aber für unterschiedliche neurobiologische Ursachen der beiden Symptom-Kategorien ebenso wie der in der Literatur beschriebene Umstand, dass sich in der Behandlung von Zwangshandlungen oder –gedanken jeweils verschiedene Therapieansätze bewähren (Abel 1993).

5. 5 LAAEP und Psychopathologie und ihre Eignung als Prädiktor für das Ansprechen auf Sertralin

Die LAAEP der Patienten korrelierte nicht mit den psychopathologischen Daten zur Baseline (Y-BOCS, MOCI), mit Ausnahme einer geringen Korrelation zwischen der linken Hemisphäre und den Zwangshandlungen, was aber vermutlich auf Zufall beruht. Auch wurde kein Zusammenhang zwischen der Verbesserung der Klinik und den LAAEP-Veränderungen

gefunden (**Kap. 4. 2. 6**). Bemerkenswert ist, dass die LAAEP nicht mit der Symptomausprägung korrelierte. Obwohl die Korrelation der LAAEP mit dem Y-BOCS-Score zum zweiten Untersuchungszeitpunkt ($r=0,74$; $p\leq 0,01$) auf den ersten Blick vermuten lässt, dass die Aussicht auf eine Verbesserung der Klinik umso geringer war, je größer die LAAEP vor Behandlungsbeginn ausfiel, stimmt dies aber nicht unbedingt, da die Y-BOCS-Scores am zweiten Untersuchungstag keine wirklich geeigneten Variablen zur Beurteilung der Response darstellen. Die Differenz der Rating-Scores dagegen stellt den tatsächlichen Maßstab für die Verbesserung der Symptome dar. Es bestand jedoch kein Zusammenhang zwischen der LAAEP und der Verbesserung der Zwangssymptomatik.

Responder und Nonresponder

Auch wenn die Patienten je nach klinischem Erfolg in Responder und Nonresponder eingeteilt wurden, fand sich keine unterschiedlich ausgeprägte LAAEP. Bei genauerer Betrachtung wurde jedoch festgestellt, dass sich die beobachtete Abnahme der LAAEP während der Therapie hauptsächlich auf die LAAEP der Nonresponder beschränkte (Abnahme um $10\mu\text{V}/10\text{dB SPL}$) und dabei rechts am ausgeprägtesten war. Die LAAEP der Responder dagegen verkleinerte sich nur geringfügig (Abnahme um $2\mu\text{V}/10\text{dB SPL}$). In gewissem Maß könnte diese Beobachtung nur auf Zufall beruhen. Dass aber keinerlei Zusammenhang zwischen der LAAEP und der Psychopathologie gefunden wurde in Kombination mit dem Ergebnis, dass während der Behandlung die LAAEP derjenigen Patienten abnahm, die keine Verbesserung ihrer Zwangssymptomatik erfuhren, ist widersprüchlich zu der Erwartung, dass elektrophysiologische und psychopathologische Veränderungen analogerweise stattfinden. Es wäre aufgrund der in **Kap. 2** postulierten Hypothesen und Vorannahmen zu erwarten gewesen, dass 1.) die Ursache der Zwangserkrankung ein Serotonin-Defizit darstellt, welches 2.) mit serotonerg wirksamen Medikamenten erfolgreich behandelt werden kann und dass 3.) die LAAEP den jeweiligen serotonergen Funktionszustand zuverlässig indiziert beziehungsweise 4.) sich während des Behandlungszeitraums aufgrund des verabreichten SSRI verringert.

Die hier gefundenen Ergebnisse stimmen nicht völlig mit den eben genannten Folgerungen überein, wobei aber aufgrund der unter der Behandlung abnehmenden LAAEP ein Zusammenhang des serotonergen System und der LAAEP zu bestehen scheint. Auch die Güte der LAAEP als Indikator für zentrale serotonerge Vorgänge muss als hinreichend zuverlässig

angesehen werden (s. **Kap. 5. 8**). Demnach muss der Grund für den hier gefundenen Widerspruch in der Ursache für Zwangserkrankungen begründet sein (s. **Kap. 5. 10**).

LAAEP in der Literatur als Prädiktor

Den Ergebnissen vorliegender Arbeit zufolge können keine Aussagen aufgrund der Größe der LAAEP vor Behandlungsbeginn und den durch die Therapie zu erwartenden Verbesserungen der Psychopathologie bei Patienten mit Zwangsstörungen getroffen werden. In der Literatur gibt es jedoch häufig Hinweise darauf, dass die LAAEP sich als Prädiktor auf Serotonin-agonistische Substanzen erwiesen hat. So besserten sich in einer Studie mit 29 depressiven Patienten nach 4 Wochen SSRI-Behandlung die Symptome derjenigen Patienten signifikant, welche vor Behandlung eine größere LAAEP hatten (Gallinat et al. 2000). Und von anderen Autoren wurde ein Zusammenhang zwischen der LAAEP und dem Ansprechen von depressiven Patienten auf eine präventive Lithiumtherapie gefunden (zur Übersicht siehe Hegerl et al. 2001). Aber nicht nur bei Depressionen, auch bei anderen Krankheiten scheint eine Vorhersage der Response anhand der LAAEP möglich zu sein: so respondi-erten von 32 Kindern mit Aufmerksamkeitsstörungen die Kinder mit einer größeren LAAEP auf Methylphenidate (Dykman et al. 1983) und von 13 autistischen Kindern sprachen die sechs auf Fenfluramin positiv an, welche vor Behandlung eine größere LAAEP hatten (Bruneau et al. 1989). Der Grund für die voneinander abweichenden Befunde könnte zum einen darin begründet sein, dass aufgrund der unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen verschiedene Studien schlecht miteinander vergleichbar sind. Nicht außer acht gelassen werden darf, dass die in dieser Arbeit untersuchten Patienten nicht nur einen SSRI, sondern auch eine begleitende Verhaltenstherapie erhielten.

Rolle der Verhaltenstherapie

Auch wenn alle Patienten gleichermaßen an der Verhaltenstherapie (VT) teilnahmen, ruft sie bei verschiedenen Personen unterschiedliche Effekte hervor (Brody et al. 1998). Hinweise in der Literatur sprechen für einen unterschiedlichen Therapieerfolg je nach Symptomausprägung: Nach einer Übersichtsarbeit von Abel (1993) zeigte sich die VT (meist Exposition in Kombination mit Reaktionsverminderung) bei der Behandlung von Patienten mit reinen Zwangshandlungen wirksamer als eine Therapie mit Clomipramin. Clomipramin erwies sich dagegen bei Patienten mit reinen Zwangsgedanken und gleichzeitigen Depressionen

wirksamer. Und da Schwartz et al. (1992) in ihrer Studie fanden, dass sich bei Patienten mit Zwangsstörungen der beobachtete Hypermetabolismus nach einer Verhaltenstherapie in den betreffenden Hirnstrukturen normalisierte (aus Gosciniak et al. 1998), dürfte der VT somit ein nicht kalkulierbarer Effekt auf die Veränderungen sowohl der Psychopathologie als auch der Elektrophysiologie zuzuschreiben sein. Außerdem lassen die Befunde vermuten, dass die Ausprägung der Zwangssymptome möglicherweise auch ein wichtiger Faktor für die zu erwartende Response ist. Wegen der geringen Fallzahlen wurde aber die Statistik zum Vergleich der Response zwischen den Gruppen nicht durchgeführt.

Ersterkrankungsalter

Ein deutlicher Unterschied in der LAAEP je nach Ersterkrankungsalter wurde nur bei den Respondern gefunden, nicht aber bei den Nonrespondern: schon früh erkrankte Responder hatten eine circa 2½fach größere LAAEP als erst nach der Pubertät Erkrankte (**Tab. 4. 2. 7.3**). Der Einfluss des Ersterkrankungsalters wurde schon in **Kap. 5. 2** diskutiert. Dieses Ergebnis liefert aber einen weiteren Hinweis auf die Heterogenität der Zwangserkrankung.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die LAAEP möglicherweise als Prädiktor bei der Zwangserkrankung fungieren kann, falls verschiedene Faktoren wie beispielsweise das Ersterkrankungsalter und Zielsymptome berücksichtigt werden. Weitere gezielte Untersuchungen mit größeren Fallzahlen wären dazu notwendig.

5. 6 Vergleich von LORETA und BESA

Es gab keine Korrelation zwischen der LAAEP, die mit BESA und der LAAEP, die mit LORETA ausgewertet wurde. So betrug der Korrelationskoeffizient beim Vergleich der beiden Methoden nur $r = -0,39$. Mulert et al. (2002) kamen bei demselben Vergleich anhand der LAAEP von 15 depressiven Patienten zu einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,4$. Da es aber bisher kaum Studien von LORETA die LAAEP betreffend gibt, können noch keine zuverlässigen Aussagen zu deren Eignung als valider Indikator für das zentrale serotonerge System gemacht werden. LORETA scheint aber diesbezüglich eine vielversprechende Methode zu sein (s. dazu Anderer et al. 2000 und Mulert et al. 2002). Die Untersuchung der

Langzeitstabilität der LORETA-LAAEP (Test-Retest-Reliabilität) stellt dazu den nächsten wichtigen Schritt dar.

Die geringe Korrelation zwischen den beiden Methoden BESA und LORETA verwundert, da ja das gleiche Patientenkollektiv ausgewertet wurde, und in beiden Methoden Aktivitäten des primären akustischen Kortex als Auswertungsgrundlage herangezogen wurden: das eine Mal wurde die LAAEP aufgrund von Summendipolaktivitäten, nach der anderen Methode anhand von Stromdichtewerten berechnet. Da die Auswerteschritte für beide Methoden zu Beginn der Analyse die selben sind, bleiben nur wenige Erklärungsansätze aus methodischer Sicht. Ein Unterschied bestand bei LORETA darin, dass nur 27 Elektroden anstatt der 29 bei BESA zur Auswertung herangezogen wurden. Die temporal gelegenen Elektroden *A1-A2* und *T1-T2* wurden wegen Klassifikationsschwierigkeiten im Talairach-Raum ausgeschlossen. Das Wegfallen der vier Elektroden dürfte jedoch die Ergebnisse nicht so schwerwiegend beeinflussen und erklärt die unterschiedlichen Ergebnisse nicht zufriedenstellend. Der wohl entscheidendste Unterschied der beiden Methoden besteht darin, dass in der bildgebenden LORETA im Gegensatz zu BESA keine eingeschränkten Annahmen über die Anzahl aktiver Hirnregionen gemacht werden. Während in BESA von zwei stationären, den tangentialen und radialen Dipolen mit über die Zeit gleichbleibender Lokalisation und Orientierung ausgegangen wird und die im EEG aufgezeichnete Aktivität aller Elektroden auf die akustischen Kortizes zurückgerechnet werden, werden in der anatomisch genaueren LORETA auch Aktivitätszentren außerhalb der akustischen Bereiche zugelassen. Dies scheint physiologisch sinnvoll zu sein, da es gerade unter den Patienten einigen Personen sehr schwer fiel, das für die Ableitung geforderte „still Sitzen“, „Augen offen Halten“ und „an nichts Denken“ durchzuhalten, so dass vermutlich neben dem akustischen Kortex auch andere Hirnbereiche aktiviert waren. Andererseits bestehen auch einige Kritikpunkte bezüglich LORETA: so sind nach Meinung von Kincses et al. (1999) die elektro- und neurophysiologischen Constraints in LORETA willkürlich und ohne physiologischen Bezug. Michel et al. (1999) kritisieren eine angeblich nicht korrekte Lokalisation in LORETA und auch Mendendez und Ansdino (2000) berichten von einem teilweisen Lokalisations-Irrtum von zwei bis drei Voxeln bei der Quellen-Lokalisation (Überblick bei Pascual-Marqui et al. 2002a).

Der Vorteil der LAAEP-Berechnung mit BESA besteht darin, dass mit BESA der primäre akustische Kortex getrennt von dem sekundären untersucht werden kann. So repräsentiert der tangentiale Dipol die Aktivität des superioren Bereichs des Temporallappens und der radiale die des lateralen Bereichs. Die genauen anatomischen Kenntnisse über den primären

akustischen Kortex und die geringe Anzahl aktiver Hirnregionen ermöglichen die Entwicklung eines stabilen Dipol-Modells. Ein Problem besteht aber darin, dass große Teile des superioren Temporallappens gar nicht zum primären akustischen Kortex gehören und eine vollständige Trennung des primären und sekundären akustischen Kortex auch mit dieser Methode nicht möglich ist. Brechmann und Scheich (2001) zeigten jedoch anhand einer mittels fMRI (*functional magnetic resonance imaging*) gemessenen Lautstärkeabhängigkeit, dass große Unterschiede zwischen dem primären und sekundären auditorischen Kortex bestehen. Demnach wäre eine klare Trennung zwischen den Regionen für eine exakte Messung der LAAEP erforderlich. In LORETA dagegen ist von Vorteil, dass die Stromdichte nur in den entsprechenden Voxeln, also anatomisch genauer lokalisierbar, berechnet wird. Eine Kombination aus beiden Methoden könnte vermutlich die Genauigkeit der LAAEP-Berechnung erheblich verbessern.

5. 7 Vergleich mit der Pilotstudie und Erweiterung des Patientenkollektivs

5. 7. 1 Pilotstudie

Carrillo-de-la-Peña und ihre Mitarbeiter veröffentlichten im Jahr 2000 die Pilotstudie, in der die LAAEP von 22 unmedizierten, stationären Patienten mit Zwangsstörungen mit der LAAEP von ebenso vielen, nach Alter und Geschlecht zugematchten Kontrollen verglichen wurde. In ihrer Studie wurde jedoch anders als in vorliegender Arbeit kein Unterschied zwischen der LAAEP von Patienten und Kontrollen gefunden. Warum die Pilotstudie zu anderen Ergebnissen kommt als die Hauptstudie könnte mehrere Ursachen haben.

Studienteilnehmer

Zum einen wurden in der Pilotstudie knapp ein Drittel weniger Patienten und Gesunde untersucht (n=22 vs. n=31). Mögliche elektrophysiologische „Ausreißer“ könnten daher bei der Pilotstudie das Ergebnis stark beeinflusst haben. Zum anderen unterschied sich die Zusammensetzung der Kontrollgruppe in den beiden Studien: in der Pilotstudie wurden Studenten, Freunde, Klinikmitarbeiter und Angehörige als Probanden herangezogen. Dabei ist davon auszugehen, dass die soziale Klassenzugehörigkeit und der (Aus-)Bildungsstand der

Probanden höher und nicht mit den Patienten vergleichbar war. In der Hauptstudie dagegen setzte sich das Kollektiv aus einer Zufallsstichprobe der Münchner Bevölkerung zusammen. Die Probanden kamen aus allen sozialen Klassen und waren somit dem Patientenkollektiv ähnlich.

Untersuchungszeitpunkt und Schwere der Krankheit

Eine weitere mögliche Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse findet sich in den Patientenkollektiven: die Patienten der Hauptstudie waren akut krank und wurden noch vor Therapiebeginn elektrophysiologisch untersucht. Die Patienten der Pilotstudie dagegen befanden sich zum Studienzeitpunkt schon mitten oder sogar schon am Ende einer Verhaltenstherapie (VT) und waren möglicherweise schon auf dem Wege der Besserung beziehungsweise schon stark gebessert. Ein Einfluss der VT auf biologische Parameter ist nicht auszuschließen (Baxter et al. 1992; Schwartz et al. 1996; s. auch **Kap. 5. 5**). Zudem waren die Patienten der Hauptstudie wesentlich kränker als die der Pilotstudie, bei denen der Y-BOCS-Mittelwert knapp sieben Punkte niedriger lag ($25,3 \pm 4,3$ vs. $17,7 \pm 8,0$). Ein Mindestwert von 18 Punkten war Aufnahmebedingung in die Hauptstudie. Möglich ist, dass sich bei nur leichter Zwangssymptomatik keine Unterschiede in der LAAEP und dem serotonergen System im Vergleich zu Gesunden finden lassen und dass erst ein „Schwellenwert“ von mindestens mittelstarker Symptomatik überschritten werden muss, um elektrophysiologische Differenzen erkennen zu können. Aufgrund des Untersuchungszeitpunktes der Pilotstudie ist unklar, ob diese Patienten weniger krank waren als diejenigen der Hauptstudie, oder ob die schon begonnene Therapie bereits Wirkung zeigte.

Die Pilotstudie kann somit keine zuverlässigen Aussagen über die LAAEP von unbehandelten Patienten treffen. Weder in der Pilot- noch Hauptstudie wurde eine signifikante Korrelation zwischen der Schwere der Zwangserkrankung und der LAAEP gefunden. Dennoch könnte sich der Unterschied in der Ausprägung der Zwangssymptomatik zum Studienzeitpunkt insofern auf die elektrophysiologische Variable ausgewirkt haben, als dass die stärker erkrankten Hauptstudien-Patienten während des Untersuchungszeitpunkts verstärkt zwanghaftes Verhalten, Anspannung und Nervosität zeigten. So waren in der Hauptstudie von den 73 Patientenableitungen 25 aufgrund okulärer Artefakte nicht auswertbar, während in der Pilotstudie nur zwei von 24 Ableitungen deshalb herausfielen.

Medikamentöse Vorerfahrung

Eine weitere Ursache für die verschiedenen Ergebnisse der beiden Studien könnte in der unterschiedlichen medikamentösen Vorerfahrung der Patienten begründet sein: während in der Pilotstudie nur 9% (n=2) der Patienten eine frühere Pharmakotherapie hinter sich hatten, waren in der Hauptstudie 58% (n=18) in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn medikamentös behandelt worden. Trotz der in der Hauptstudie für psychotrope Substanzen eingehaltenen Auswaschzeit von zwei Wochen ist ein Einfluss einer länger zurückliegenden medikamentösen Behandlung auf die LAAEP nicht gänzlich auszuschließen.

Methodische Aspekte

Die methodischen Aspekte waren nur geringfügig unterschiedlich: in der Pilotstudie wurden leisere Tonlautstärken der Tonstimulation verwendet (54, 64, 74, 84, 94dB SPL) als in der Hauptstudie (60, 70, 80, 90, 100dB SPL). Dies dürfte aber nicht der Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studien sein, da die Studien ja getrennt voneinander ausgewertet wurden. D. h. die Patienten und Probanden wurden für jede Studie relativ zueinander ausgewertet. Eventuell vorhandene Unterschiede in der LAAEP müssten somit erkennbar gewesen sein.

5. 7. 2 Erweiterung des Patienten- und Probandenkollektivs auf 48 Teilnehmer

In einer unveröffentlichten Arbeit von Juckel (2001) wurden 17 zusätzliche Patienten mit Zwangsstörungen zu den 31 hier ausgewerteten Patienten herangezogen, also insgesamt 48 Patienten mit nahezu gleichem Zwang-Score (Y-BOCS: 25,1 ±4,3) wie in vorliegender Studie. Die Auswahlkriterien entsprachen den in dieser Studie angewandten Kriterien ebenso wie die Auswahl und Zuweisung einer entsprechenden Anzahl von Kontrollpersonen. Auch die Auswertung erfolgte nach der gleichen Vorgehensweise. Juckel erzielte ähnliche Ergebnisse wie in dieser Arbeit. So fand er einen signifikanten Unterschied der LAAEP zwischen Patienten und Probanden für den tangentialen Dipol (0,28 ±0,22 vs. 0,17 ±0,14; $p \leq 0,01$; T-Test), nicht aber für die radialen Dipole. Außerdem bestätigte sich bei ihm der größere LAAEP-Unterschied von Patienten, die früh erkrankten (<17,5 Jahre, n=23) und Kontrollen (0,31 ±0,25 vs. 0,17 ±0,14; $p \leq 0,01$), im Gegensatz zu dem kleineren Unter-

schied zwischen der LAAEP von spät Erkrankten ($>17,5$ Jahre, $n=25$) und den Gesunden ($0,24 \pm 10,19$ vs. $0,17 \pm 10,14$; $p=0,08$). Diese Ergebnisse entsprechen der Erwartung gemäß der *Hypothese 1* (s. **Kap. 2**) und weisen erneut darauf hin, dass das Ersterkrankungsalter Untergruppen der Zwangspatienten markiert (s. **Kap. 5. 2**). Da nur zu 31 der 48 von Juckel untersuchten Patienten eine zweite AEP-Ableitung vorlag, entspricht die Verlaufsuntersuchung dem Ergebnisteil dieser Arbeit (**Kap. 4**).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die wahrscheinlichsten Ursachen für das unterschiedliche Ergebnis der Pilot- und Hauptstudie in den unterschiedlichen Fallzahlen sowie der verhaltenstherapeutischen Vorbehandlung und der unterschiedlichen Schwere der Erkrankung zu finden ist. Da in der Hauptstudie das Personenkollektiv größer war und die Patienten im Gegensatz zu denjenigen der Pilotstudie noch gänzlich unbehandelt zur Baseline untersucht wurden, ist das Ergebnis vorliegender Hauptstudie als verlässlicher anzusehen. Die Ergebnisse werden durch die Befunde, die man bei Erweiterung des Patientenkollektivs auf 48 Teilnehmer erhält, bestätigt.

5. 8 Ist die LAAEP als Indikator für die zentrale serotonerge Aktivität geeignet?

Eine der Annahmen dieser Arbeit besteht darin, dass die LAAEP ein geeigneter Indikator für zentrale serotonerge Vorgänge ist (**Kap. 1. 3**). Dazu ist es notwendig, dass sie eine stabile Variable darstellt. In vorliegender Arbeit lag die Test-Retest-Reliabilität der LAAEP des primären akustischen Kortex (tangentialer Dipol) der Kontrollgruppe mit $r=0,77$ zwar unter dem in der Literatur angegebenen Wert von $r=0,88$ (Hegerl et al. 1994), allerdings errechnete sich der in der Literatur angegebene Wert aus der LAAEP von 40 Probanden, also knapp einem Viertel mehr als in dieser Studie ($n=31$) herangezogen wurden. Der Literaturwert ist somit als zuverlässig anzusehen. Die radialen Dipole dagegen zeigten sich in dieser Arbeit, ebenso wie auch in der Literatur angegeben, als instabil über die Zeit ($r=0,18$).

Die Eignung der LAAEP als Indikator für zentrale serotonerge Vorgänge wurde zum einen durch die Tatsache bestätigt, dass sich die LAAEP der Patienten mit Zwangsstörungen unter Sertralin änderte, diejenige der unmedizierten Kontrollgruppe dagegen nicht. Zum anderen waren die Veränderungen nur im primären, stark serotonerg innervierten Kortex zu finden.

Der sekundäre akustische Kortex (radiale Dipole) dagegen zeigte sich erwartungsgemäß ungeeignet, zentrale serotonerge Vorgänge anzuzeigen. In Katzenversuchen wurde die Beziehung der LAAEP zu dem Serotonin-System bereits belegt und ebenso bestätigen viele Studien an Menschen den Zusammenhang (s. **Kap. 1. 3**). Allerdings scheint die Spezifität dieses Index nicht eindeutig zu sein: So vermuten Juckel et al. (1997), dass auch andere Neurotransmitter-Systeme wie etwa das cholinerge die LAAEP beeinflussen können. Die hier gefundenen, teils widersprüchlichen Ergebnisse beim Vergleich von Psychopathologie mit der Elektrophysiologie könnten auf Einflüsse anderer Transmitter zurückzuführen sein (s. **Kap. 5. 10. 1**). Unklar ist auch, inwieweit die LAAEP, welche ja hauptsächlich im primären akustischen Kortex generiert wird, serotonerge Störungen anderer Hirnregionen, welche als an der Entstehung von Zwang beteiligt angesehen werden, zuverlässig anzeigen kann.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die LAAEP zwar ein guter Indikator für zentrale serotonerge Funktionszustände zu sein scheint, einzelne lokale beziehungsweise chemische Spezifitäten jedoch noch unklar sind.

5.9 Studiendauer und Sertralin

Die vorliegende Studie dauerte 10 Wochen an. Sowohl in der Studie von Greist et al. (1995a) an 325 Patienten sowie in einer neueren Untersuchung an 167 Patienten (Kronig et al. 1999) konnte gezeigt werden, dass Sertralin nicht erst nach acht bis 12 Wochen Latenz (wie allgemein für die Pharmakotherapie der Zwangserkrankung angenommen wurde) wirksam ist, sondern dass dieses Medikament schon nach zwei bis vier Wochen und auch in einer geringen Dosierung (50mg/d) wirksam sein kann. Somit ist davon auszugehen, dass die Studiendauer von 10 Wochen bezüglich der benötigten Wirklatenz des SSRI lange genug angelegt war. Dennoch respondierten in vorliegender Studie nicht alle Patienten oder zeigten nur eine Teilresponse. Eine verzögerte Medikamentenwirksamkeit wurde zudem durch die nachträgliche Untersuchung der Response-Rate 16 Wochen nach Studienbeginn, also sechs Wochen nach Beendigung der Untersuchung, ausgeschlossen (45% Responder). An der Wirksamkeit von Sertralin bezüglich der Serotonin-Wiederaufnahmehemmung kann kein Zweifel bestehen: bei *in vitro*-Untersuchungen zeigte Sertralin eine um den Faktor 10 bessere Wirkung als Citalopram (<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/71.htm> 1996). Das mag ein

Grund sein, warum sich Sertralin gegenüber Clomipramin in einer Studie an 168 ambulanten Patienten mit Zwangsstörungen (Y -BOCS >20) signifikant überlegen erwies, sowohl was die Response-Rate nach 16 Wochen betraf (51% deutliche Besserung in der Sertralin-Gruppe und 43% in der Clomipramin-Gruppe) als auch die Abbruch-Rate aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen (11% vs. 26%) (Bisserbe et al. 1997; Metaanalyse bei Flament und Bisserbe 1997). Diesbezüglich gibt es aber auch widersprüchliche Befunde (Metaanalyse bei Greist et al. 1995c).

Auch kann an der Spezifität von Sertralin für Serotonin kein Zweifel bestehen: das Medikament gilt als hochspezifisch. So liegt das Verhältnis der Serotonin- zur Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung bei 840, und nur Citalopram zählt mit 3400 als noch selektiver (Bischoff 1997). Auch weist es *in vitro* keine nennenswerte Affinität zu muscarinisch-cholinergen, adrenergen, GABAergen, dopaminergen, histaminergen oder Benzodiazepin-Rezeptoren auf (Reiff et al. 1997). Ein Unterschied zwischen Sertralin und den übrigen SSRI besteht darin, dass Sertralin als bisher einziger SSRI eine relevante Affinität für den σ_1 -Rezeptor¹⁰ aufweist (Schmidt et al. 1989). Aber der durch die antagonistische Wirkung hervorgerufene, leicht neuroleptische (Bischoff 1997) und antipsychotische Effekt (Deutsch et al. 1988) dürfte keine entscheidende Rolle bei der Behandlung von Zwangserkrankungen spielen. Zu berücksichtigen bleibt aber, dass trotz hoher pharmakologischer Selektivität die klinische Selektivität nicht ganz gegeben ist, da auch ein hochselektiver SSRI wie Sertralin zu adaptiven Veränderungen in anderen Transmitter-Systemen führen kann. So wurde im Tierversuch für Sertralin auch eine β -down-Regulation gefunden (Byerley et al. 1987; Koe et al. 1987). Die genaue Wirkungsweise dieses SSRI oder die Ursache seiner therapeutischen Wirkung sowie der Grund für das Ausbleiben der Wirkung bei manchen der hier untersuchten Patienten bleibt somit unklar.

¹⁰ die sigma-Rezeptoren wurden früher zu den Opiat-Rezeptoren gezählt, stellen aber nach neueren Erkenntnissen eine eigene Untergruppe für bisher noch nicht identifizierte endogene Substanzen dar.

5. 10 Gesamtdiskussion und Serotonin-Hypothese der Zwangserkrankung

Die Serotonin-Hypothese der Zwangserkrankung basiert in erster Line auf dem Therapieerfolg durch serotonerge Medikamente. Auch in vorliegender Studie nahm unter der SSRI-Behandlung die Klinik signifikant ab (**Kap. 4. 2. 6**). Grundsätzlich kann jedoch nicht kausal aufgrund der Effektivität einer pharmakologischen Stoffgruppe auf eine Krankheits-Ätiologie geschlossen werden. Betrachtet man sich nämlich das Patientenkollektiv genauer, so stellt man fest, dass nur ein Teil der Patienten (n=20) auf die SSRI-Behandlung mit einer 30%igen Verbesserung (Y-BOCS) ansprach. 11 Patienten respondierten demnach nicht. Bemerkenswert ist, dass die LAAEP nicht mit der Symptomausprägung (Y-BOCS, MOCI) korrelierte. Wenn man die LAAEP zusätzlich mit den Y-BOCS-Werten beim „Screening“ vergleicht, also noch vor dem Untersuchungsbeginn, um einen möglichen Einfluss des Hospitalisierungseffekts erkennen zu können, fand sich ebenso kein Zusammenhang zwischen der Elektrophysiologie und Psychopathologie wie bei dem ergänzenden Vergleich der LAAEP mit dem Y-BOCS-Score der Patienten sechs Wochen nach dem zweitem Untersuchungstermin (Woche 16). Eine verzögerte Medikamentenwirksamkeit konnte somit ebenfalls ausgeschlossen werden. Auch in Studien mit bildgebenden Verfahren wurde das Fehlen einer Korrelation zwischen den biologischen Auffälligkeiten und der Schwere bzw. der Ausprägung der Zwangssymptome angemerkt (Übersicht bei Pogarell und Hegerl 2002). All diese Umstände sowie die Tatsache, dass die Veränderungen der LAAEP unter der Behandlung keinen Zusammenhang mit der klinischen Verbesserung der Zwangszustände zeigte, legt den Schluss nahe, dass serotonerge Dysfunktionen zwar an der Zwangserkrankung beteiligt sind, jedoch nicht die alleinige Ursache darstellen können. Serotonerge Fehlfunktionen kommen zudem auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen wie Depressionen vor. Außerdem werden beim *Tryptophan-Depletionstest*, bei dem die Auswirkung einer tryptophanfreien¹¹ Diät auf den Gemütszustand getestet wird, keine Zwangssymptome sondern vorübergehende leichte depressive Verstimmungen erzeugt (Barr et al. 1994). Viele Hinweise sprechen somit gegen eine alleinige pathogenetische Rolle des Serotonin-Systems bei Zwang. Da die Zwangserkrankung eine sehr vielseitige Erkrankung mit unterschiedlichen Symptomen und Ausprägungsformen ist (Zwangshandlungen- und gedanken, mit/ohne motorische Tics, Krankheitsbeginn etc.), kann eine so komplexe Erkrankung nicht nur auf einer Ursache, wie

¹¹ die essentielle Aminosäure *Tryptophan* ist der Ausgangsstoff für die Serotonin-Biosynthese.

einem Serotonin-Defizit, basieren (Lopez-Ibor et al. 2000). Rapoport et al. (1994) weisen darauf hin, dass die Serotonin-Hypothese vereinfacht ist. Sie vermuten eine veränderte Balance von Serotonin mit anderen Monaminen und/oder eine Veränderung der Rezeptorfunktion als Ursache für die pharmakologische Effektivität bestimmter Medikamente. Nachfolgend werden verschiedene Befunde dargestellt, die auf weitere mögliche Ursachen von Zwangserkrankung weisen und somit das nur teilweise Übereinstimmen vorliegender Ergebnisse mit den Erwartungen erklären.

5. 10. 1 Mögliche Rolle anderer Transmitter-Systeme

Das Dopamin-System

Eine der Ursache, warum nur ein Teil der Patienten auf den SSRI reagierte, könnte darin begründet sein, dass neben dem serotonergen auch andere Transmitter-Systeme eine Rolle in der Pathogenese von Zwang spielen. So scheint an bestimmten Formen der Zwangserkrankung, vor allem bei Patienten mit Tics wie dem Gilles de la Tourette-Syndrom, das dopaminerge System beteiligt zu sein (Eapen et al. 1997; Goodman et al. 1990a; Szechtman et al. 1999). Patienten mit motorischen Tics, die nicht auf Fluvoxamin ansprechen, können auf Dopamin-Antagonisten wie Haloperidol ansprechen (Mc Dougle et al. 1993). Weiterhin spricht für eine Beteiligung des Dopamin-Systems auch der Umstand, dass Dopamin-Agonisten, z. B. Amphetamine, bei Nagetieren stereotype Verhaltensweisen auslösen können und dass beim Menschen nach der Einnahme von L-DOPA und Stimulantien repetitives Verhalten beobachtet wurde (Rosenberg und Keshavan 1998).

Den dopaminerg innervierten Basalganglien (Smith und Kiehl 2000) wird eine pathogenetische Rolle bei Zwang zugeschrieben (**Kap. 5. 10. 2**). Nach Goodman et al. (1990b) liegen indirekte Einflüsse der Dopamin-Funktion über die Basalganglien vor und Lopez-Ibor et al. (2000) vermuten dort eine aufgrund neuronaler Dysfunktionen gestörte Dopamin-Serotonin-Beziehung als pathogenetischen Faktor. So besteht der Verdacht eines Ungleichgewichts zwischen den serotonergen und dopaminergen Transmitter-Systemen bei Patienten mit Zwangsstörungen und Tics (Goodman et al. 1990a). Die Tatsache, dass SSRI Parkinson-Syndrome als Ausdruck einer dopaminergen Unterfunktion auslösen können, spricht für den angenommenen reziproken Zusammenhang des serotonergen und dopaminergen Systems: demnach geht eine erhöhte serotonerge Neurotransmission mit einer erniedrigten dopaminergen einher und vice versa (aus Hegerl und Mavrogiorgou 1999).

Die Rolle des noradrenergen Systems

Andere Studien sprechen für eine Beteiligung des noradrenergen Systems (z. B. Hollander et al. 1991), wobei dies oft bestritten wird (Übersicht bei Mavrogiorgou und Hegerl 2002). So zeigte sich in einer Studie an 42 Patienten mit Zwangsstörungen Desipramin in seiner Wirksamkeit gegenüber derjenigen von Fluvoxamin deutlich unterlegen (Goodman et al. 1990b). Besonders überzeugend ist die doppelblinde, plazebokontrollierte 12-wöchige Multicenter-Studie an 166 Patienten (mit zusätzlichen depressiven Symptomen), in der sich Sertralin in seiner Wirksamkeit Desipramin deutlich überlegen zeigte (Hoehn-Saric et al. 2000). Obwohl allgemein von einer besseren Wirksamkeit serotonerger Substanzen gegenüber noradrenerger Medikamente berichtet wird, ist eine Beteiligung des noradrenergen Systems an der Zwangserkrankung nicht ausgeschlossen (Saxena und Rauch 2000).

Die Glutamat-Hypothese

Carlsson (2000) vermutet auch Störungen des Glutamin-Systems bei der Zwangserkrankung. Ihm zufolge legt die in den präfrontalen Regionen des Kortex beobachtete erhöhte Stoffwechselrate und Blutfluss eine Hyperaktivität glutaminerger Neuronen nahe. Dabei soll eine enge Wechselwirkung zwischen dem 5-HT_{2A}-Rezeptor und der glutaminergen Neurotransmission bestehen. Die Wirkung der SSRI wäre direkt auf einer Erhöhung der serotonergen Transmission und indirekt auf einer Reduzierung der glutaminergen Aktivität zurückzuführen.

Zwei Aspekte vorliegender Studie erschweren die Aussage bezüglich der Beteiligung der verschiedenen Transmitter-Systeme an der Pathophysiologie des untersuchten Patientenkollektivs: zum einen wurde in dieser Studie der zentrale Funktionszustand anhand der serotonerg modulierten LAAEP gemessen. Die Neurotransmission anderer Transmitter-Systeme kann damit nicht zuverlässig erkannt werden (s. dazu **Kap. 5. 8**). Zum anderen wurde bei der Anamnese der hier untersuchten Patienten nicht hinreichend auf das Vorhandensein von Tics geachtet. Eine gezielte Untersuchung dieser Untergruppe war somit nicht möglich. Es bleibt daher offen, ob sich die hier untersuchten Patienten mit motorischen Auffälligkeiten bezüglich der LAAEP und Response von solchen ohne Auffälligkeiten unterscheiden und inwieweit die hier untersuchten Patienten eher serotonerge oder andere neuromodulatorische Funktionsstörungen aufwiesen.

5. 10. 2 Serotonin-Hypothese contra neuroanatomische Hypothese

Es gibt Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der neurochemischen und neuroanatomischen Hypothese der Zwangserkrankung. So vermuten Delgado und Moreno (1998), dass die serotonerge Dysfunktion nur eine indirekte und nicht die direkte Ursache dieser Erkrankung darstellt, indem eine Störung der durch serotonerge Neuronen modulierten Gehirnkreise vorliegt. Nachfolgend wird nach biologischen Ursachen von Zwang gesucht und der Bezug zwischen den Befunden der bildgebenden Verfahren und der neuroanatomischen Hypothese sowie der Serotonin-Hypothese hergestellt.

Bildgebende Verfahren

Bildgebende Verfahren sprechen für eine besondere Rolle der Basalganglien, insbesondere des *Nucleus caudatus* und des orbitofrontalen Kortex bei der Pathogenese von Zwangsstörungen. So wurde mit der strukturellen Bildgebung (CCT, MRT) bei Patienten mit Zwangsstörungen zum Teil eine Verkleinerung des *Nc. caudatus* oder des Putamens, aber auch ein vergrößertes Volumen der Ventrikel beobachtet. Allerdings sind die Befunde nicht konsistent (Überblick bei Hoehn-Saric und Benkelfat 1994), und da sehr unterschiedliche strukturelle Veränderungen ähnliche zerebrale Funktionsstörungen hervorrufen können, sind die Ergebnisse struktureller Verfahren schwer interpretierbar. Interessante Ergebnisse liefert eine neuere Studie von Kim et al. (2001), in der mittels eines neuen statistischen MRT-Analyseverfahrens eine erhöhte Dichte der grauen Substanz im Frontalhirnbereich gefunden wurde. Die funktionellen Verfahren (PET, SPECT) liefern meist konsistente Ergebnisse. Mit Hilfe dieser Methoden wurde unter anderem eine erhöhte Aktivität (Blutfluss, Sauerstoffverbrauch und Glukosemetabolismus) im präfrontalen, orbitomedialen Frontal-Kortex und im cingulären Kortex gefunden sowie im Frontalhirn und *Nc. caudatus* (Übersicht bei Pogarell und Hegerl 2002). Dabei korrelierte die frontale Aktivität mit der Zwangssymptomatik (McGuire et al. 1994) und nahm unter Reizexposition zu (Breiter et al. 1996; Cottraux et al. 1996; Rauch et al. 1994). Umgekehrt nahm die frontale Hyperaktivität unter medikamentöser Behandlung (Paroxetin) oder Verhaltenstherapie ab (Saxena et al. 1999; Schwartz et al. 1996). Beobachtet wurde auch eine Aktivitätskopplung des orbitalen Kortex mit dem Kopf des *Nc. caudatus* und thalamischen Strukturen (de Groot et al. 1997; Towey et al. 1990; Überblick bei Hoehn-Saric und Benkelfat 1994). Die Aktivitätskopplung fehlte bei Gesunden oder Depressiven und verschwand bei Patienten mit Zwangsstörungen nach einer Therapie (Baxter et al. 1992).

Pathogenetisches Modell

Aufgrund der oben genannten Befunde und der beobachteten klinischen Besserung nach der chirurgischen Trennung orbitofrontaler Regionen von limbischen, thalamischen und striatalen Strukturen bei schwersterkrankten Patienten (Mindus et al. 1994) entstand die neuroanatomische Hypothese (**Kap. 1. 2. 5**). Obwohl die Rolle der einzelnen beteiligten Strukturen unbekannt ist, stellt man sich die Wirkungsweise des Schaltkreises bei Patienten mit Zwangsstörungen folgendermaßen vor: ausgehend von einer Dysfunktion in den Basalganglien kommt es zur fehlenden Hemmung des Thalamus, wodurch der orbitofrontale Kortex vermehrt aktiviert wird und es wiederum zu einer verstärkten positiven Rückkopplung mit dem medialen Thalamus kommt (Baxter et al. 1992; Insel 1992; Modell et al. 1989; Rapoport und Wise 1988). Die Basalganglien veranlassen, dass auf bestimmte Schlüsselreize Motorprogramme ausgeführt werden. Eine dortige Dysfunktion verhindert aber die Modulation oder Unterbrechung ablaufender motorischer Antwortmuster (Herpetz-Dahlmann 1992; Kordon und Hohagen 1998). Statt dessen kommt es zu einem unkontrollierten Ablauf einprogrammierter Verhaltensstrukturen. Der Umstand, dass eine Stimulation des *Gyrus cinguli anterior* und präfrontaler Hirnareale repetitive motorische Phänomene auslösen kann, bestärkt die Hypothese. Die beobachtete Fehlfunktion in den Basalganglien und im orbitofrontalen Kortex sowie cingulärem Kortex unterstreicht die Bedeutung des serotonergen Systems an der Pathophysiologie von Zwang, da in diesen Gehirnstrukturen hohe Serotonin-Konzentrationen gefunden wurden (Kasper 1997).

State- oder Trait-Merkmal?

Nach Martinot et al. (1990) liegt bei Zwang eine Störung der selektiven Aufmerksamkeit vor, die durch eine Veränderung aktivierender, zerebraler Informationssysteme verursacht wurde. Auch Hegerl et al. (2002) bezweifeln die Spezifität der beobachteten orbitofrontalen Hyperaktivität und weisen darauf hin, dass es sich dabei lediglich um einen Ausdruck erhöhter emotionaler Anspannung bzw. „Arousal“ handeln kann. Darauf weisen Versuche an gesunden Probanden hin, bei denen das Betrachten von affektiv getönten Bildern zu einer präfrontalen Aktivitätszunahme führte. Nach Hegerl ist die beobachtete orbitofrontale Hyperaktivität das Korrelat der akuten Symptomatik und nur ein zustandsabhängiges Phänomen und kein *Trait*-Merkmal. Die fehlende Korrelation zwischen LAAEP und Symptomschwere weist zwar auf ein *Trait*-Merkmal hin, dennoch ist unklar, ob es sich bei der LAAEP um ein *State*- oder

Trait-Merkmal handelt, da sich die Effekte beider Faktoren überlagern können (s. dazu Hegerl 1998).

Die neuroanatomische und die neurochemische Hypothese lassen sich somit nicht getrennt voneinander betrachten. Vielmehr scheinen sich beide Modelle zu ergänzen. So werden verschiedene Bereiche des Vorderhirns (Basalganglien, cingulärer Kortex), welche ja stark mit der Pathophysiologie der Zwangserkrankung in Verbindung gebracht werden, serotonerg innerviert. Ein Erklärungsversuch für die Ursache der komplexen Krankheit Zwang könnte im fehlenden Zusammenwirken der Transmitter in den verschiedenen Gehirnstrukturen begründet sein. So werden die Raphe-Neuronen, welche für die zentrale Serotoninproduktion verantwortlich sind (**Kap. 1. 2. 6. 1**) auch cholinerg, noradrenerg, dopaminerg, peptiderg, histaminerg und glutamaterg innerviert (Hüther und Rüter 2000). Eine Störung eines dieser Systeme kann folglich auch serotonerge Störungen nach sich ziehen. Das könnte der Grund sein, warum bei bestimmten Untergruppen der Patienten nicht-serotonerge Medikamente Wirkung zeigen.

Kleine Abweichungen der Dysfunktionalität können zu verschiedenen Ausprägungsformen ein und derselben Krankheit führen. Während beispielsweise eine Störung in den dorsalen Raphekernen, den Hauptproduzenten für Serotonin, einen weitreichenden Serotonin-Mangel im gesamten Gehirnbereich herbeiführen würde, würden sich Störungen in anderen Hirnregionen nicht so gravierend auf das gesamte Transmitter-System auswirken. Zwar würden diejenigen Hirnareale, welche mit der schadhafte Region verschaltet sind, auch mit beeinflusst werden, der Schaden bliebe aber möglicherweise regional/funktional beschränkt. Je nachdem, wo sich bei Zwang eine solche Störung befinden würde, könnten verschiedene Symptomausprägungen (Zwangshandlungen oder -gedanken, motorische Auffälligkeiten, begleitende depressive Symptomatik etc.) beobachtet werden.

Wie könnte aber eine solche Störung aussehen? Einerseits könnte eine Minderfunktion in den Raphekernen einen Mangel an Serotonin in verschiedenen Hirnregionen herbeiführen. Andererseits könnten Rezeptorstörungen, etwa deren Reaktion (z. B. Desensitivierung) oder Dichte verändert sein. Oder die 5-HT-Transporter-Aktivität könnte verändert sein. So fanden Pogarell et al. (2003) in einer Studie mit neun Patienten mit Zwangsstörungen mittels β -CIT eine 25%ig höhere Serotonin-Transporterdichte im Vergleich zu Gesunden. Unklar war aber, ob die erhöhten β -CIT-Bindungsstellen auf einer erhöhten Transporterdichte beruhten, was ja eine vermehrte Serotonin-Aufnahmekapazität bedeuten würde, oder aber auf einem

verminderten Serotonin-Level und den daraus resultierenden vermehrten freien Bindungsstellen. Beide Varianten bringen ein Serotonin-Defizit mit sich und würden Hinweise auf die pharmakologische Wirksamkeit von SSRI liefern. Nachfolgend wird die Wirkungsweise der SSRI dargestellt und die Rolle bestimmter Rezeptoren bei der Ursache von Zwang hinterfragt.

5. 10. 3 Rolle der 5-HT-Rezeptoren bei der Zwangserkrankung

Die serotonerge Neurotransmission erfolgt über eine Vielzahl von Rezeptoren. Insgesamt unterscheidet man bisher zwischen mindestens 15 verschiedenen 5-HT-Rezeptoren. Am besten untersucht sind die präsynaptischen Autorezeptoren 5-HT_{1a} (somatodendritisch) und 5-HT_{1d} (terminal), die aber beide auch postsynaptisch vorkommen können, sowie die postsynaptischen 5-HT_{2a}- und 5-HT_{2c}-Rezeptoren (Hüther und Rüter 2000).

Den möglichen Wirkmechanismus der SSRI stellt man sich folgendermaßen vor: SSRI hemmen einen spezifischen hochaffinen Membrantransporter an der Präsynapse, wodurch ein Großteil des in den synaptischen Spalt und Extrazellulärraum freigesetzten Serotonins nicht wieder in die präsynaptische Endigung aufgenommen wird. Durch die vermehrte Aktivierung üben aber die 5-HT_{1a}- und 5-HT_{1d}-Autorezeptoren einen gegenregulatorischen Effekt aus, wodurch es nicht zu dem erwarteten Anstieg der Serotonin-Konzentration im synaptischen Spalt kommt. Statt zu einer verstärkten serotonergen Neurotransmission kann es statt dessen sogar zu einer initialen Abnahme der serotonergen Neurotransmission kommen (Gardier et al. 1996; El Mansari et al. 1995). Nach längerfristiger Gabe eines SSRI nimmt aber die Empfindlichkeit der betreffenden Autorezeptoren (5-HT_{1a} oder 5-HT_{1d}) ab und sie desensitivieren. Lesch et al. (1991) zeigten dies für die 5-HT_{1a}-Rezeptoren. Gleichzeitig nehmen die postsynaptischen 5-HT₁-Rezeptoren in ihrer Empfindlichkeit zu (Müller und Eckert 1997). Deshalb kommt es erst nach einigen Wochen SSRI-Behandlung zu einer Zunahme des extrazellulären Serotonin-Gehalts. Mikrodialytischen Untersuchungen zufolge beträgt die Zeit bis zur Desensitivierung der terminalen 5-HT-Autorezeptoren nach einer SSRI-Behandlung im orbitofrontalen Kortex, dem ja eine besondere Bedeutung bei der Pathogenese von Zwang zugesprochen wird, acht Wochen und nicht drei Wochen wie in anderen Hirnbereichen (Blier und Bergeron 1996; El Mansari et al. 1995). Das entspricht der Zeitspanne, nach der eine SSRI-Behandlung bei Patienten mit Zwangsstörungen Wirkung zeigt (Wayne et al. 1992, s. auch Hegerl und Mavrogiorgou 1998). El Mansari et al. (1995)

nehmen an, dass die Desensitivierung der terminalen 5-HT_{1d}-Autorezeptoren im orbitofrontalen Kortex von wesentlicher Bedeutung für die pharmakotherapeutische Wirksamkeit der SSRI ist. Im Gegensatz dazu sind bei Zwangserkrankungen im Zusammenhang mit Tics ebenso wie bei GTS (aber nicht bei Zwang ohne Tics) Dopamin-Rezeptor-Antagonisten der Klasse D2 wirksam (Mc Dougle et al. 1994). Dieser Umstand betont nochmals das Vorkommen verschiedener Patienten-Untergruppen mit nicht homogenen Krankheitsursachen.

5.11 Ausblick

Psychiatrische Erkrankungen kommen in der Bevölkerung häufig vor. Die genauen Pathomechanismen sind aber meist unbekannt und erschweren somit eine gezielte Behandlung. Oftmals liegen die Ursachen im neurobiologischen Bereich, in einer Störung von neuromodulatorischen Schaltkreisen und/oder ihrer Transmitter-Systeme. Da die Erfassung des Funktionszustands zentraler Vorgänge beim Menschen aber äußerst schwierig ist, ist das Auffinden geeigneter, nicht-invasiver Indikatoren ein wichtiges Ziel in der Forschung. Während biochemische Parameter nur bedingt geeignet sind, zentralnervöse Vorgänge anzuzeigen, sind neurophysiologische Methoden ein vielversprechender Ansatz. Das EEG und die evozierten Potentiale zeichnen sich als nicht-invasive Methodik durch die relativ leichte Durchführbarkeit und die geringen Kosten aus. Durch das genaue Wissen über die Entstehung evozierter Potentiale (z. B. anhand von Tierversuchen) ließen sich nicht nur Aussagen über den Funktionszustand des serotonergen, sondern auch über andere Transmitter-Systeme machen: so hängt beispielsweise die P300 von cholinergen und auch noradrenergen Einflüssen ab (Übersicht bei Hegerl 1998). Eine gezielte Untersuchung aus einer Kombination bestimmter evozierter Potentiale, akustischer und auch anderer (somatosensorischer, visueller), könnte demnach ein umfassenderes Bild über die Grundlagen einer psychiatrischen Erkrankung wie der Zwangserkrankung liefern.

Die meisten Erkrankungen in der Psychiatrie sind komplexer Natur und weisen mannigfaltige Dysfunktionen auf, anstatt nur auf einer einzelnen Ursache wie einer bestimmten Transmitter-Störung zu beruhen. Noch dazu können sich die Patienten bezüglich des Verhältnisses der zugrundeliegenden Störungen unterscheiden. Eine Identifizierung möglicher, verschiedener Patienten-Untergruppen ist deshalb besonders wichtig, um eine gezielte Therapie auswählen

zu können. Wichtig ist, möglichst schnell, einfach und kostengünstig erkennen zu können, welcher Patient welche Behandlung benötigt, um mit möglichst wenig Nebenwirkung eine rasche Besserung oder Heilung zu erlangen.

Auch wenn die Berechnung der LAAEP mittels BESA als relativ zuverlässig angesehen wird, sollte sich das Interesse der Forschung auch auf neue, ausbaufähige Verfahren richten. So ist beispielsweise die Verbindung von elektrophysiologischen Parametern mit bildgebenden Methoden ein vielversprechendes Mittel, weitere Einblicke in den Funktionszustand zentralnervöser Vorgänge zu bekommen. Die neue LORETA-Methode, die derzeit in Erprobung befindliche sLORETA (standardisierte LORETA), ist eine aussichtsreiche Weiterentwicklung der ursprünglichen LORETA, bei der das Problem der Lokalisationsfehler behoben wurde (Pascual-Marqui et al. 2002b). Aber auch die neue Forschungsrichtung anhand der Radio-Ligandenmethode (β -CIT) ist ein geeignetes Mittel, um serotonerge und dopaminerge Vorgänge *in vivo* beim Menschen zu beobachten. So werden derzeit neue, selektivere Serotonin-Transporter-Liganden wie ADAM für SPECT und DASB für PET erprobt (s. Pogarell et al. 2003).

6. Zusammenfassung

Die Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale (LAAEP) gilt als Indikator für das zentrale serotonerge System, von dem aufgrund der Ergebnisse verschiedener biochemischer, pharmakologischer und neurophysiologischer Studien angenommen wird, dass es bei Patienten mit Zwangsstörungen eine Funktionsstörung aufweist. Der *Hypothese 1* entsprechend ist dies anhand einer größeren LAAEP der Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden erkennbar. Außerdem soll sich gemäß *Hypothese 2* die durch eine mehrwöchige SSRI-Behandlung ansteigende zentrale serotonerge Aktivität der Patienten in einer sich verringernden LAAEP widerspiegeln. Um diese Annahmen zu testen, wurde die LAAEP von 31 unmedizierten, stationären Patienten mit der Diagnose Zwangserkrankung nach ICD 10 und DSM IV mit der LAAEP von 31 nach Alter und Geschlecht gematchten gesunden Kontrollpersonen verglichen. Den Patienten und Kontrollen wurden fünf Töne unterschiedlicher Lautstärken vorgespielt und ihre akustisch evozierten Potentiale mittels EEG-Technik aufgezeichnet. Mit Hilfe von *Brain Electrical Source Analysis* (BESA) wurden aus den Daten zwei Dipole pro Hemisphäre errechnet: ein tangentialer, der überwiegend die Aktivität des

primären, serotonerg stark innervierten akustischen Kortex widerspiegelt und ein radialer, der hauptsächlich die Aktivität des serotonerg kaum innervierten sekundären akustischen Kortex repräsentiert. Als Maß für die Lautstärkeabhängigkeit wurde die Steigung des *median slope* herangezogen, eine gemittelte Verbindungsgerade aus den verschiedenen Amplitudenwerten zu den fünf Intensitäten.

Die Ergebnisse dieser Studie stützen die Annahme einer serotonergen Minderfunktion bei Patienten mit Zwangsstörungen insofern, als dass bei diesen eine signifikante (rechts) beziehungsweise tendenziell (mittel) größere LAAEP des tangentialen Dipols als bei der Kontrollgruppe gefunden wurde. Die radialen Dipole dagegen unterschieden sich nicht. Nach der 10-wöchigen Behandlung mit dem SSRI Sertralin und einer standardisierten Verhaltenstherapie wurden die Patienten und die unmedizierten Probanden erneut elektrophysiologisch untersucht. Dabei zeigte sich, dass sich die LAAEP der Probanden als stabile Variable erwies. Die LAAEP des primären akustischen Kortex der Patienten dagegen nahm unter der SSRI-Behandlung ab (statistische Tendenz), und glich sich den Werten der Probanden an. Die Abnahme erfolgte nur für die tangentialen Dipole. Die beiden Haupthypothesen können demzufolge nicht eindeutig bestätigt werden, da das Signifikanzniveau nicht bzw. nur für eine separate Hemisphäre erreicht wurde.

Es bestand kein Einfluss von Kofaktoren wie Alter, Geschlecht, Ausbildungstand, Genussmittelkonsum und klinischer Vorgeschichte oder einer komorbiden depressiven Stimmung auf die LAAEP. Ein Zusammenhang zwischen LAAEP und der Psychopathologie, gemessen anhand der Rating-Skalen Y-BOCS und MOCI wurde nicht gefunden. Bei der Verringerung der LAAEP des tangentialen Dipols im Verlauf der Untersuchung handelte es sich somit vermutlich um einen reinen Medikamenteneffekt, also einen direkten Effekt von Sertralin, und möglicherweise auch der Verhaltenstherapie, der unabhängig von der Psychopathologie war. Ein reiner Zeiteffekt konnte durch die Ableitungen der Kontrollgruppe ausgeschlossen werden. Unklar ist aber noch, warum die unter der Behandlung mit Sertralin beobachtete elektrophysiologische Veränderung nicht mit einer entsprechenden psychopathologischen Normalisierung einherging. Möglicherweise liegt zwar eine serotonerge Dysfunktion bei Zwangserkrankten vor, stellt jedoch nicht den ausschlaggebenden Verursacher der Krankheit dar. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist davon auszugehen, dass es sich bei Zwangsstörungen um eine heterogene Krankheit handelt mit verschiedenen Subtypen und Pathomechanismen. So werden je nach Alter bei Erkrankungsbeginn verschiedene Ursachen als Auslöser für Zwang angenommen. Die hier gefundene unterschiedliche Ausprägung der

LAAEP je nach Ersterkrankungsalter in Kindheit oder nach der Pubertät und die gefundene Korrelation zwischen Ersterkrankungsalter und LAAEP (links: signifikant, mittel: statistische Tendenz) weist in diese Richtung. Besonders deutlich trat dies beim Vergleich der LAAEP von früh und spät erkrankten Respondern in Erscheinung. Dabei zeichneten sich die in jungen Jahren Erkrankten durch eine größere LAAEP aus im Vergleich zu den spät Erkrankten. Auch scheinen die unterschiedlichen Zwangsinhalte (Zwangshandlungen/-gedanken) verschiedene Patienten-Untergruppen zu charakterisieren. Weitere Subtypen der Zwangserkrankungen könnten sich anhand von Vorhandensein bzw. Fehlen motorischer Tics, genetischer Ursachen und infektiöser (PANDAS) Komponenten klassifizieren lassen, was in vorliegender Arbeit jedoch nicht genauer untersucht werden konnte. Das genaue Ausmaß der Dysfunktion bei Zwang ist unbekannt. So kann das biologische Korrelat dieser Krankheit unter anderem in einem Defizit der serotonergen Modulation (Mangel bzw. Überschuss), einer veränderten Reaktion oder Dichte der Rezeptoren oder einer Fehlbalance mit anderen Neurotransmittern begründet sein. Bildgebende Verfahren liefern zudem weitere Hinweise auf hirnorganische Störungen vor allem im Bereich des Frontalhirns und der Basalganglien. Ergänzend zu der mit BESA ausgewerteten LAAEP wurden die Daten in dieser Studie auch mit der Stromdichteverteilungsmethode LORETA bearbeitet und die daraus resultierenden Ergebnisse mit BESA verglichen. Die beiden Methoden korrelierten jedoch nicht miteinander. Der Vergleich mit der Pilotstudie führte zu unterschiedlichen Ergebnissen, wobei die Befunde vorliegender Arbeit aufgrund des Patientenkollektivs (Anzahl und Auswahl der Teilnehmer sowie Studienzeitpunkt) als die zuverlässigeren angesehen werden müssen.

7. Literaturverzeichnis

Abel, I. L. (1993). "Exposure with response prevention and serotonergic antidepressance in the treatment of OCD: A review and implications for interdisciplinaire treatment." Behav Res Ther **31**: 463-478.

Abramowitz, J. S. (1997). "Effektiveness of psychological and pharmacological treatments for obsessive-compulsive disorder: A quantitative review." J Cons Clin Psychol **65**: 44-52.

American Psychiatric Association (1994). "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition." Washington, American Psychiatric Association.

Anderer, P., Saletu, B., Pascual-Marqui, R. D. (2000). "Effect of the 5-HT(1A) partial agonist buspirone on regional brain electrical activity in man: a functional neuroimaging study using low-resolution electromagnetic tomography (LORETA)." Psychiatry Res **100**: 81-96.

Andrews, G., Stewart, G., Allen, R., Henderson, A. S. (1990). "The genetics of six neurotic disorders: a twin study." J Affect Disord **19**: 23-29.

Arato, M., Frecska, E., Tekes, K., MacCrimmon, D. J. (1991). "Serotonergic interhemispheric asymmetry: gender difference in the orbital cortex." Acta Psychiatr Scand **84**: 110-111.

Asberg, M., Thoren, P., Bertilsson, L. (1982). "Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. Biochemical and clinical aspects." Psychopharmacol Bull **18**: 13-21.

Azmitia, E. C., Gannon, P. J. (1986). "The primate serotonergic system: a review of human and animal studies and a report on *Macaca fascicularis*." Adv Neurol **43**: 407-468.

Baer, L., Rauch, S. L., Ballantine, H. T., Jr., Martuza, R., Cosgrove, R., Cassem, E., Giriunas, I., Manzo, P. A., Dimino, C., Jenike, M. A. (1995). "Cingulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder. Prospective long-term follow-up of 18 patients." Arch Gen Psychiatry **52**: 384-392.

Barr, L. C., Goodman, W. K., McDougle, C. J., Delgado, P. L., Heninger, G. R., Charney, D. S., Price, L. H. (1994). "Tryptophan depletion in patients with obsessive-compulsive disorder who respond to serotonin reuptake inhibitors." Arch Gen Psychiatry **51**: 309-317.

Baxter, L. R., Jr., Schwartz, J. M., Bergman, K. S., Szuba, M. P., Guze, B. H., Mazziotta, J. C., Alazraki, A., Selin, C. E., Ferng, H. K., Munford, P., Phelps, M. E. (1992). "Caudate

glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder." Arch Gen Psychiatry **49**: 681-689.

Bebbington, P. E. (1998). "Epidemiology of obsessive-compulsive disorder." Br J Psychiatry **173**: 13-20.

Beck, A. T., Steer, R. A. (1987). "Beck Depression Inventory." San Antonio.

Behar, D., Rapaport, J. L., Berg, C. Z. (1984). "Computerized tomography and neuropsychological tests measueres in adolescents with obsessive-compulsive disorder." Am J Psychiatry **141**: 363-369.

Bellodi, L., Sciuto, G., Diaferia, G., Ronchi, P., Smeraldi, E. (1992). "Psychiatric disorders in the families of patients with obsessive-compulsive disorder." Psychiatry Res **42**: 111-120.

Berger, B., Trottier, S., Verney, C., Gaspar, P., Alvarez, C. (1988). "Regional and laminar distribution of the dopamine and serotonin innervation in the macaque cerebral cortex: a radioautographic study." J Comp Neurol **273**: 99-119.

Birchall, P. M., Claridge, G. S. (1979). "Augmenting-reducing of the visual evoked potential as a function of changes in skin conductance level." Psychophysiology **16**: 482-490.

Bischoff, A. (1997). "Depression: Neue Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer: Geringes Risiko von Interaktionen bei Sertralin." Deutsches Ärzteblatt **94**: 934

Bisserbe, J. C., Lane, R. M., Flament, M. F., Franco-Belgian OCD Study Group (1997). "A double blind comparison of sertraline and clomipramine in outpatients with obsessive compulsive disorder." Eur Psychiatry **12**: 82-93.

Black, D. W., Noyes, R. (1990). "Comorbidity and obsessive-compulsive disorder." In: Maser, J. D., Cloninger, C. R. (Hrsg.). Comorbidity of mood and anxiety disorders. Washington, D. C., American Psychiatric Press: 305-316

Blier, P., Bergeron, R. (1996). "Sequential administration of augmentation strategies in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder." Int Clin Psychopharmacol **11**: 37-44.

Bogetto, F., Vendorello, S., Albert, U., Maina, G., Ravizza, L. (1999). "Gender-related clinical differences in obsessive-compulsive disorder." Eur Psychiatry **14**: 434-441.

- Brechmann, A., Scheich, H. (2001). "Sound-level-dependent representation of frequency-modulations (FM) in human auditory cortex." Neuroimage **13**: 866.
- Breiter, H. C., Rauch, S. L., Kwong, K. K., Baker, J. R., Weisskoff, R. M., Kennedy, D. N., Kendrick, A. D., Davis, T. L., Jiang, A., Cohen, M. S., Stern, C. E., Belliveau, J. W., Baer, L., O'Sullivan, R. L., Savage, C. R., Jenike, M. A., Rosen, B. R. (1996). "Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder." Arch Gen Psychiatry **53**: 595-606.
- Brody, A. L., Saxena, S., Schwartz, J. M., Stoessel, P. W., Maidment, K., Phelps, M. E., Baxter, L. R., Jr. (1998). "FDG-PET predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder." Psychiatry Res **84**: 1-6.
- Bruneau, N., Barthelemy, C., Roux, S., Jouve, J., Lelord, G. (1989). "Auditory evoked potential modifications according to clinical and biochemical responsiveness to fenfluramine treatment in children with autistic behavior." Neuropsychobiol **21**: 48-52.
- Buchsbaum, M. (1974). "Average evoked response and stimulus intensity in identical and fraternal twins." Physiol Rev **2**: 365-370.
- Buchsbaum, M. (1976). Self-regulation of stimulus intensity: Augmenting/reducing and the average evoked response. Consciousness and self-regulation. Schwartz, G. E., Shapiro, D. New York., Plenum: 101-135.
- Buchsbaum, M. (1986). "Augmentation/reduction update." Behav Brain Sci **9**: 748-750.
- Buchsbaum, M., Haier, R. J., Johnson, J. (1983). Augmenting and reducing: individual differences in evoked potentials. Physiological correlates of human behaviour. Gale, A., Fitzpatrick, D. F. London, Academic Press: 117-138.
- Buchsbaum, M., Henkin, R. I., Christiansen, R. L. (1974). "Age and sex differences in averaged evoked responses in a normal population, with observation on patients with gonadal dysgenesis." Electroenceph Clin Neurophysiol **37**: 137-144.
- Buchsbaum, M., Pfefferbaum, A. (1971). "Individual differences in stimulus intensity response." Psychophysiology **8**: 600-611.

- Buchsbaum, M., Silverman, J. (1968). "Stimulus intensity control and the cortical evoked response." Psychosomatic Medicine **30**: 12-22.
- Busatto, G. F., Buchpiguel, C. A., Zamignani, D. R., Garrido, G. E., Glabus, M. F., Rosario-Campos, M. C., Castro, C. C., Maia, A., Rocha, E. T., McGuire, P. K., Miguel, E. C. (2001). "Regional cerebral blood flow abnormalities in early-onset obsessive-compulsive disorder: an exploratory SPECT study." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry **40**: 347-354.
- Byerley, W. F., McConnell, E. J., McCabe, R. T., Dawson, T. M., Grosser, B. I., Wamsley, J. K. (1987). "Chronic administration of sertraline, a selective serotonin reuptake inhibitor, decreased the density of β -adrenergic receptors in rat frontoparietal cortex." Brain Res **421**: 377-381.
- Carey, G., Gottesman, I. (1981). "Twin and family studies of anxiety, phobic and obsessive disorder." In: Klein, D. F., Rabkin, J. (Hrsg.). *Anxiety: new research and changing concepts*. New York, Raven Press: 117-136
- Carlsson, M. L. (2000). "On the role of cortical glutamate in obsessive-compulsive disorder and attention-deficit hyperactivity disorder, two phenomenologically antithetical conditions." Acta Psychiatr Scand **102**: 401-413.
- Carrillo-de-la-Peña, M. T., Mavrogiorgou, P., Juckel, G., Hauke, W., Gallinat, J., Frodl, T., Zaudig, M., Hegerl, U. (2000). "Loudness dependence of auditory evoked potentials in obsessive-compulsive disorder: a pilot study." Psychiatry Res **93**: 209-216.
- Cartwright, C., Hollander, E. (1998). "SSRIs in the treatment of obsessive-compulsive disorder." Depress Anxiety **8** (Suppl. 1): 105-113.
- Chouinard, G. (1992). "Sertraline in the treatment of obsessive compulsive disorder: two double-blind, placebo-controlled studies." Int Clin Psychopharmacol **7**: 37-41.
- Chouinard, G., Goodman, W. K., Greist, J., Jenike, M. A., Rasmussen, S. A., White, K., Hackett, E., Gaffney, M., Bick, P. A. (1990). "Results of a double-blind placebo controlled trial of a new serotonin reuptake inhibitor, sertraline, in the treatment of obsessive-compulsive disorder." Psychopharmacol Bull **26**: 279-284.
- Coffey, B. J., Miguel, E. C., Savage, C. R., Rauch, S. L. (1994). "Tourette's disorder and related problems: a review and update." Harv Rev Psychiatry **2**: 121-132.

Connolly, J. F., Cruzelier, J. H. (1982a). "Amplitude and latency changes in the visual evoked potential to different stimulus intensities." Psychophysiology **19**: 599-608.

Connolly, J. F., Gruzelier, J. H. (1982b). "A critical examination of augmenting/reducing methodology in schizophrenic patients and controls." Adv Biol Psychiatry **9**: 57-62.

Cottraux, J., Gerard, D., Cinotti, L., Froment, J. C., Deiber, M. P., Le Bars, D., Galy, G., Millet, P., Labbe, C., Lavenne, F., Bouvard, M., Mauguiere, F. (1996). "A controlled positron emission tomography study of obsessive and neutral auditory stimulation in obsessive-compulsive disorder with checking rituals." Psychiatry Res **60**: 101-112.

Cummings, J. L. (1985). Clinical Neuropsychiatry. Orlando, Grune & Stratton.

De Groot, C. M., Torello, M. W., Boutros, N. N., Allen, R. (1997). "Auditory event-related potentials and statistical probability mapping in obsessive-compulsive disorder." Clin Electroencephalogr **28**: 148-154.

De Lima, A. D., Bloom, F. E., Morrison, J. H. (1988). "Synaptic organization of serotonin-immunoreactive fibers in primary visual cortex of the macaque monkey." J Comp Neurol **274**: 280-294.

De Vaugh-Geiss, J., Katz, R., Landau, P. (1989). "Preliminary results from a multicenter trial of clomipramine in obsessive-compulsive disorder." Psychopharmacol Bull **25**: 36-40.

De Vaugh-Geiss, J., Katz, R., Landau, P., al., e. (1991). "Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder: the Clomipramine Collaborative Study Group." Arch Gen Psychiatry **48**: 730-738.

Deister, A. (2001). "Zwangsstörungen." In: Möller, H.-J., Laux, G., Deister, A. (Hrsg.). Psychiatrie. Stuttgart, Hippokrates Verlag GmbH: 125-133.

Delgado, P., Moreno, F. A. (1998). "Different roles for serotonin in anti-obsessional drug action and the pathophysiology of obsessive-compulsive disorder." Br J Psychiatry **173**: 21-25.

Denckla, M. B. (1989). "Neurological examination." In: Rapaport, J. L. (Hrsg.). Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Washington D. C., American Psychiatric Press: 107-115.

- Deutsch, S. I., Weizman, A., Goldman, M. E., Morihisa, J. M. (1988). "The sigma-rezeptor: A novel site implicated in psychosis and antipsychotic drug efficiency." Clin Neuropharmacol **11**: 105-119.
- Douglas, H. M., Moffitt, T. E., Dar, R., McGee, R., Silva, P. (1995). "Obsessive-compulsive disorder in a birth cohort of 18-years olds: prevalence and predictors." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry **34**: 1424-1431.
- Dykman, R. A., Holcomb, P. J., Ackerman, P. T., McCray, D. S. (1983). "Auditory ERP augmentation-reduction and methylphenidate dosage needs inattention and reading disordered children." Psychiatry Res **9**: 255-269.
- El Mansari, M., Bouchard, C., Blier, P. (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**: 117-127.
- Feighner, J. P., Boyer, W. F. (1996). "Selective serotonin reuptake inhibitors." Chichester, John Wiley & Sons.
- Flament, M. F., Bissierbe, J. C. (1997). "Pharmacologic treatment of obsessive-compulsive disorder: comparative studies." J Clin Psychiatry **58**: 18-22.
- Flament, M. F., Rapaport, J. L., Murphy, D. L., Berg, C. J., Lake, C. R. (1987). "Biochemical changes during clomipramin treatment of childhood obsessive-compulsive disorder." Neuropsychopharmacology **13**: 117-127.
- Fornal, C. A., Litto, W. J., Metzler, C. W., Marrosu, F., Tada, K., Jacobs, B. L. (1994). "Single-unit responses of serotonergic dorsal raphe neurons to 5-HT_{1A} agonist and antagonist drug administration in behaving cats." J Pharmacol Exp Ther **270**: 1345-1358.
- Freud, S. (1894). "Die Abwehr-Neuropsychosen. Versuch einer psychologischen Theorie der akquirierten Hysterie, vieler Phobien und Zwangsvorstellungen und gewisser halluzinatorischer Psychosen." Neurologisches Zentralblatt **10-11**.
- Gallinat, J., Bottlender, R., Juckel, G., Munke-Puchner, A., Stotz, G., Kuss, H. J., Mavrogiorgou, P., Hegerl, U. (2000). "The loudness dependency of the auditory evoked N1/P2-component as a predictor of the acute SSRI response in depression." Psychopharmacology **148**: 404-411.

- Gallinat, J., Hegerl, U. (1994). "Dipole source analysis. Linking scalp potentials to their generating neuronal structures." Pharmacopsychiatry **27**: 52-53.
- Gallinat, J., Hegerl, U. (1998). "Elektroenzephalographie." In: Hegerl, U. (Hrsg.). Neurophysiologische Untersuchungen in der Psychiatrie. EEG, EKP, Schlafpolygraphie, Motorik, autonome Funktionen. Wien, Springer: 7-94.
- Gardier, A. M., Malagié, I., Trillat, A. C., Jacquot, C., Artigas, F. (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**: 16-27.
- Geller, D., Biederman, J., Jones, J., Park, K., Schwartz, S., Shapiro, S., Coffey, B. (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**: 420-427.
- Goodman, W. K., McDougle, C. J., Price, L. H., Riddle, M. A., Pausl, D. L., Leckman, J. F. (1990a). "Beyond the serotonin hypothesis: a role for dopamine in some forms of obsessive-compulsive disorder?" J Clin Psychiatry Suppl **51**: 36-43.
- Goodman, W. K., McDougle, C. J., Price, L. H. (1992). "Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder." J Clin Psychiatry Suppl **53**: 29-37.
- Goodman, W. K., Price, L. H., Delgado, P. L., Palumbo, J., Krystal, J. H., Nagy, L. M., Rasmussen, S. A., Heninger, G. R., Charney, D. S. (1990b). "Specificity of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Comparison of fluvoxamine and desipramine." Arch Gen Psychiatry **47**: 577-585.
- Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Fleischmann, R., Hill, C., Heninger, G. R., Charney, D. S. (1989a). "The Yale-Brown-Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) I. Development, use and reliability." Arch Gen Psychiatry **46**: 1006-1011.
- Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Delgado, P., Heninger, G. R., Charney, D. S. (1989b). "The Yale-Brown-Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) II. Validity." Arch Gen Psychiatry **46**: 1012-1016.
- Gosciniak, H.-T., Osterheider, M., Volk, S. (1998). "Angst-Zwang-Depression." Stuttgart, Georg-Thieme-Verlag: 71-93.

- Greist, J., Chouinard, G., Du Boff, E., Halaris, A., Kim, S. W., Koran, L., Liebowitz, M., Lydiard, B., Rasmussen, S. A., White, K., Sikes, C. (1995a). "Double-blind parallel comparison of three dosages of sertraline and placebo in outpatients with obsessive-compulsive disorder." Arch Gen Psychiatry **52**: 289-295.
- Greist, J. H., Jefferson, J. W., Kobak, K. A., Chouinard, G., Du Boff, E., Halaris, A., Kim, S. W., Koran, L., Liebowitz, M., Lydiard, B., Mc Elroy, S., Mendels, J., Rasmussen, S. A., White, K., Flicker, C. (1995b). "A one year double-blind placebo-controlled fixed dose study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder." Int Clin Psychopharmacol **10**: 57-65.
- Greist, J. H., Jefferson, J. W., Kobak, K. A., Katzelnick, D. J., Serlin, R. C. (1995c). "Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis." Arch Gen Psychiatry **52**: 53-60.
- Hämäläinen, M. S., Sarvas, J. (1987). "Feasibility of the homogeneous head model in the interpretation of neuromagnetic fields." Phys Med Biol **32**: 91-97.
- Hamilton, M. (1960). "A rating scale for depression." J Neurol Neurosurg Psychiatry **23**: 56-62.
- Hand, I., Büttner-Westphal, H. (1991). "Die Yale-Brown-Obsessive-Compulsive-Scale (Y-BOCS). Ein halbstrukturiertes Interview zur Beurteilung des Schweregrades von Denk- und Handlungszwängen." Verhaltensther **1**: 223-225.
- Hanna, G. L., Yuwiler, A., Cantwell, D. P. (1993). "Whole blood serotonin in juvenile obsessive-compulsive disorder." Biol Psychiatry **29**: 738-744.
- Hauke, W. (1994). "Die Effektivität von multimodaler Verhaltenstherapie bei Zwangsneurosen." Praxis der Klinischen Verhaltensmedizin und Rehabilitation **26**.
- Hauke, W. (1998). "Praxis des Reizkonfrontationstrainings bei Zwangsstörungen." In: Zaudig, M., Hauke, W., Hegerl, U. (Hrsg.). Die Zwangstörung. Diagnostik und Therapie. Stuttgart, Schattauer: 87-100.
- Hegerl, U. (1989). "Psychopharmaka und kortikal evozierte Potentiale." Fortschr Neurol Psychiatr **57**: 267-280.

- Hegerl, U. (1998). "Ereigniskorrelierte Potentiale." In: Hegerl, U. (Hrsg.). Neurophysiologische Untersuchungen in der Psychiatrie. EEG, EKP, Schlafpolygraphie, Motorik, autonome Funktionen. Wien, Springer: 95-140.
- Hegerl, U., Bottlender, R., Gallinat, J., Kuss, H. J., Ackenheil, M., Moller, H. J. (1998). "The serotonin syndrome scale: first results on validity." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **248**: 96-103.
- Hegerl, U., Gallinat, J., Juckel, G. (2001). "Event-related potentials. Do they reflect central serotonergic neurotransmission and do they predict clinical response to serotonin agonists?" J Affect Disord **62**: 93-100.
- Hegerl, U., Gallinat, J., Mrowinski, D. (1994). "Intensity dependence of auditory evoked dipole source activity." Int J Psychophysiol **17**: 1-13.
- Hegerl, U., Henkel, V., Pogarell, O. (2002). "Neurobiologische Erklärungsansätze bei Zwangsstörungen." Psychotherapie **7**: 228-233.
- Hegerl, U., Juckel, G. (1993). "Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission: a new hypothesis." Biol Psychiatry **33**: 173-187.
- Hegerl, U., Juckel, G., Möller, H. J. (1996a). "Ereigniskorrelierte Hirnpotentiale als Indikatoren neurochemischer Dysfunktionen bei psychiatrischen Patienten." Nervenarzt **67**: 360-368.
- Hegerl, U., Juckel, G., Schmidt, L. G., Rommelspacher, H. (1996b). "Serotonergic ethanol effects and auditory evoked dipole activity in alcoholic and healthy subjects." Psychiatry Res **63**: 47-55.
- Hegerl, U., Karnauchow, I., Herrmann, W. M., Müller-Oerlinghausen, B. (1992). "Intensity dependence of auditory evoked N1/P2 component and personality." Neuropsychobiology **26**: 166-172.
- Hegerl, U., Klotz, S., Ulrich, G. (1985). "Späte akustisch evozierte Potentiale. Einfluss von Alter, Geschlecht und unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen." Z EEG-EMG **16**: 171-178.

- Hegerl, U., Mavrogiorgou, P. (1998). "Aktuelle Psychopharmakotherapie bei Zwangsstörungen." Psychotherapie **3**: 244-248.
- Hegerl, U., Mavrogiorgou, P. (1999). "Die Zwangsstörung aus neurobiologischer Sicht." Verhaltenstherapie und Verhaltensmedizin **20**: 435-447.
- Hegerl, U., Mavrogiorgou, P. (2002). "Biologische Grundlagen von Zwangsstörungen". In: Zaudig, M., Hauke, W. Hegerl, U. (Hrsg.). Die Zwangsstörung. Diagnostik und Therapie. Stuttgart, Schattauer: 43-64.
- Hegerl, U., Prochno, I., Ulrich, G., Müller-Oerlinghausen, B. (1989). "Sensation seeking and auditory evoked potentials." Biol Psychiatry **25**: 179-190.
- Hegerl, U., Prochno, I., Ulrich, G., Müller-Oerlinghausen, B. (1988). "Are AEP suitable for predicting the response to lithium prophylaxis? A study on effects of repeated measurement, age, gender, and personality on the amplitude/stimulus intensity function in healthy volunteers." Pharmacopsychiatry **21**: 336-337.
- Hendler, T., Goshen, E., Tadmor, R., Lustig, M., Zwas, S. T., Zohar, J. (1999). "Evidence for striatal modulation in the presence of fixed cortical injury in obsessive-compulsive disorder (OCD)." Eur Neuropsychopharmacol **9**: 371-376.
- Herpetz-Dahlmann, P. (1992). "Psychobiologische Aspekte bei der Genese und Therapie der Zwangserkrankung." Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie **20**: 160-168.
- Hillyard, S. A., Hink, R. F., Schwent, V. L., Picton, T. W. (1973). "Electrical signs of selective attention in the human brain." Science **182**: 177-180.
- Hodgson, R. J., Rachman, S. J. (1997). "Obsessional-compulsive complaints." Behav Res **15**: 389-395.
- Hoehn-Saric, R., Benkelfat, C. (1994). "Structural and functional brain imaging in obsessive-compulsive disorder." In: Hollander, E., Zohar, A. H., Marazziti, D., Olivier, B. (Hrsg.). Current insights in obsessive-compulsive disorder. Chichester, John Wiley & Sons: 183-211.
- Hoehn-Saric, R., Ninan, P., Black, D. W., Stahl, S., Greist, J., Lydirad, B., McElroy, S., Zajecka, J., Chapman, D., Clary, C. Harrison, W. (2000). "Multicenter double-blind

comparison of sertraline and desipramine for concurrent obsessive-compulsive and major depression disorders." Arch Gen Psychiatry **57**: 76-82.

Hollander, E., DeCaria, C., Nitsescu, A., Cooper, T., Stover, B., Gully, R., Klein, D. F., Liebowitz, M. R. (1991). "Noradrenergic function in obsessive-compulsive disorder: behavioral and neuroendocrine responses to clonidine and comparison to healthy controls." Psychiatry Res **37**: 161-77.

Hollander, E., Schiffmann, E., Cohen, B. (1990). "Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder." Arch Gen Psychiatry **47**: 27-32.

Honjo, S., Hirano, C., Murase, S., Kaneko, T., Sugiyama, T., Ohtaka, K. A., T., takei, Y., Inoko, K., Wakabayashi, S. (1989). "Obsessive-compulsive symptoms in childhood and adolescence." Acta Psychiatr Scand **80**: 83-91.

<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/71.htm> (1996). "Psychopharmaka." GOVI-Verlag.

Hüther, G., Rüther, E. (2000). "Das serotonerge System." Bremen, UNI-MED Verlag.

Iacono, W. G., Gabbay, F. H., Lykken, D. T. (1982). "Measuring the average evoked response to light flashes: the contribution of eye-blink artifact to augmenting-reducing." Biol Psychiatry **17**: 897-911.

Inouye, E. (1965). "Similar and dissimilar manifestations of obsessive-compulsive neurosis in monozygotic twins." Am J Psychiatry **21**: 1171-1175.

Insel, T. R. (1992). "Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder." Arch Gen Psychiatry **49**: 739-744.

Insel, T. R., Hoover, C., Murphy, D. L. (1983). "Parents of patients with obsessive-compulsive disorder." Psychol Med **13**: 807-811.

Insel, T. R., Müller, E. A., Alterman, I., Linnoila, M., Murphy, D. (1985). "Obsessive-compulsive disorder and serotonin: is there a connection ?" Biol Psychiatry **20**: 1174-1185.

Jacobs, B. L., Azmitia, E. C. (1992). "Structure and function of the brain serotonin system." Physiol Rev **72**: 165-229.

- Jacobs, B. L., Fornal, C. A., Wilkinson, L. O. (1990). "Neurophysiological and neurochemical studies of brain serotonergic neurons in behaving animals." Ann NY Acad Sci **600**: 260-271.
- Jenike, M. A., Baer, L., Ballantine, H. T., al., e. (1991). "Cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder." Arch Gen Psychiatry **48**: 548-555.
- Johnson, R. J. (1989). "Auditory and visual P300s in temporal lobectomy patients: evidence for modality-dependent generators." Psychophysiology **26**: 633-650.
- Juckel, G. (2001). "Die Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale als Indikator des zentralen serotonergen Systems. Untersuchungen im Tiermodell sowie an psychiatrischen Patienten und gesunden Probanden." München, Unveröff. Habil. Schrift Psych. Klinik (LMU).
- Juckel, G., Hegerl, U., Molnar, M., Csepe, V., Karmos, G. (1999). "Auditory evoked potentials reflect serotonergic neuronal activity. A study in behaving cats administered drugs acting on 5-HT_{1A} autoreceptors in the dorsal raphe nucleus." Neuropsychopharmacology **21**: 710-716.
- Juckel, G., Molnar, M., Hegerl, U., Csepe, V., Karmos, G. (1997). "Auditory-evoked potentials as indicator of brain serotonergic activity. First evidence in behaving cats." Biol Psychiatry **41**: 1181-1195.
- Kapfhammer, H.-P. (2000). "Zwangsstörung." In: Möller, H. J., Laux, G., Kapfhammer, H.-P. (Hrsg.). Psychiatrie & Psychotherapie. Berlin, Springer: 1228-1246.
- Karno, M., Golding, J. N., Sorenson, S. B., Burman, M. A. (1988). "The epidemiology of obsessive-compulsive disorders in five US communities." Arch Gen Psychiatry **4**: 1094-1099.
- Kasper, S. (1997). "Depression-Angst-Zwang: Serotonin-Spektrumerkrankungen." Wiesbaden, Dt Univ Verl (DUV: Medizin). 5-15.
- Katz, R., De Veugh-Geiss, J. (1989). "The antiobsessional effects of clomipramine do not require concomitant affective disorder." Psychiatry Res **31**: 121-129.
- Katz, R., De Veugh-Geiss, J., Landau, P. (1990). "Clomipramine in obsessive-compulsive disorder." Biol Psychiatry **28**: 401-414.

- Khanna, S., Gangadhar, B. N., Sinha, V., al., e. (1988). "Electroconvulsive therapy in obsessive-compulsive disorder." Convulsive Ther **4**: 314-320.
- Kim, J. J., Lee, M. C., Kim, J., Kim, I. Y., Kim, S. I., Han, M. H., Chang, K. H., Kwon, J. S. (2001). "Grey matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: statistical parametric mapping of segmented magnetic resonance images." Br J Psychiatry **179**: 330-334.
- Kincses, W. E., Braun, C. M., Kaiser, S., Elbert, T. (1999). "Modeling extended sources of event-related potentials using anatomical and physiological constraints." Hum Brain Mapp **8**: 182-193.
- Ko, S. M. (1996). "Obsessive-compulsive disorder-a neuropsychiatric illness." Singapore Med J **37**: 186-188.
- Koe, B. K., Koch, S. W., Lebel, L. A., Minor, K. W., al., e. (1987). "Sertraline, a selective inhibitor of serotonin uptake, induces subsensitivity of β -adrenoreceptor system of rat brain." Eur J Pharmacol **141**: 187-194.
- Kolb, B., Wishaw, I. Q. (1996). "Neuropsychologie." Heidelberg, Spektrum, Akad. Verl.
- Kordon, A., Hohagen, F. (1998). "Neurobiologie der Zwangsstörung." Psychotherapie **3**: 177-185.
- Kronig, M. H., Apter, J., Asni, G., Bystritsky, A., Curtis, G., Ferguson, J., Landbloom, R., Munjack, D., Riesenberg, R., Robinson, D. L., Roy-Byrne, P., Phillips, K. Du Pont, I. J. (1999). "Placebo-controlled multicenter study of sertraline treatment for obsessive-compulsive disorder." J Clin Psychopharmacol **19**: 172-176.
- Kuskowski, M. A., Malone, S. M., Kim, S. W., Dysken, M. W., Okaya, A. J., Christensen, K. J. (1993). "Quantitative EEG in obsessive-compulsive disorder." Biol Psychiatry **33**: 423-430.
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., Spielberger, C. D. (1981). "Das State-Trait-Angstinventar." Weinheim, Beltz.
- Leckman, J. F., Grice, D. E., Boardman, J., Zhang, H., Vitale, A., Bondi, C., Alsobrook, J., Peterson, B. S., Cohen, D. J., Rasmussen, S. A., Goodman, W. K., McDougle, C. J., Pauls, D. L. (1997). "Symptoms of obsessive-compulsive disorder." Am J Psychiatry **154**: 911-917.

- Leonard, H. (1997). "New developments in the treatment of obsessive-compulsive disorder." J Clin Psychiatry **58**: 39-47.
- Leonard, H. L., Swedo, S. (2001). "Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS)." Int J Neuropsychopharmacol **4**: 191-198.
- Lesch, K. P., Hoh, A., Schulte, H. M., Osterheider, M., Müller, T. (1991). "Long-term fluoxetine treatment decrease 5-HT_{1a} receptor responsivity in obsessive-compulsive disorder." Psychopharmacology **105**: 415-420.
- Levin, B., Duchowny, M. (1991). "Childhood obsessive-compulsive disorder and cingulate epilepsy." Biol Psychiatry **30**: 1049-1055.
- Lewis, D. A., Campbell, M. J., Foote, S. L., Morrison, J. H. (1986). "The monoaminergic innervation of primate neocortex." Human Neurobiol **5**: 181-188.
- Lolas, F., Collin, C., Camposano, S., Etcheberrigaray, R., Rees, R. (1987). "Hemispheric asymmetry of augmenting/reducing in visual and auditory evoked potentials." Biol Psychiatry **22**: 1413-1416.
- Lopez-Ibor, Alcocer, M. I., Ortiz A. T., Encinas M. M., Fernandez, A., Maestu, F., Lopez-Ibor Alino, J. J. (2000). "[New advances in neuroimaging in the diagnosis of obsessive-compulsive disorder]." Actas Esp Psiquiatr **28**: 304-310.
- Lopez-Ibor, M. I., Fernandez-Cordoba, E. (1967). "La monochloremiprama en informos resistentes a otros tratamientos." Actas Uso Ep Neurol Psiquiatr **16**: 119-147.
- Lucey, J. V., Burness, C. E., Costa, D. C., Gacinovic, S., Pilowsky, L. S., Ell, P. J., Marks, I. M., Kerwin, R. W. (1997). "Wisconsin Card Sorting Task (WCST) errors and cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder (OCD)." Br J Med Psychol **70**: 403-411.
- Lutzenberger, W., Birbaumer, N., Elbert, T., Rockstroh, B., Bippus, W., Breidt, R. (1980). "Self-regulation of slow cortical potentials in normal subjects and patients with frontal lobe lesions." Prog Brain Res **54**: 427-430.
- Malloy, P., Rasmussen, S. A., Braden, W., Haier, R. J. (1989). "Topographic evoked potential mapping in obsessive-compulsive disorder: evidence of frontal lobe dysfunction." Psychiatry Res **28**: 63-71.

Marks, I. M. (1987). "Fears, phobias and rituals. Panic, anxiety and their disorders." New York, University Press.

Martinot, J. L., Allilaire, J. F., Mazoyer, B. M., Hantouche, E., Huret, J. D., Legaut-Demare, F., Deslauriers, A. G., Hardy, P., Pappata, S., Baron, J. C., Syrota, A. (1990). "Obsessive-compulsive disorder: a clinical, neuropsychological and positron emission tomography study." Acta Psychiatr Scand **82**: 233-242.

Mavrogiorgou, P., Hegerl, U. (1999). "Die medikamentöse Behandlung der Zwangsstörung. Mit dem richtigen Mittel und etwas Geduld helfen Sie vielen Patienten." MMW Fortschr Med **141**: 32-34, 37.

Mavrogiorgou, P., Hegerl, U. (2002). "Psychopharmakotherapie der Zwangsstörungen". In: Zaudig, M., Hauke, W., Hegerl, U. (Hrsg.). Die Zwangsstörung. Diagnostik und Therapie. Stuttgart, Schattauer: 91-106.

Mavrogiorgou, P., Mergl, R., Tigges, P., El Husseini, J., Schroter, A., Juckel, G., Zaudig, M., Hegerl, U. (2001). "Kinematic analysis of handwriting movements in patients with obsessive-compulsive disorder." J Neurol Neurosurg Psychiatry **70**: 605-612.

McDougle, C. J., Goodman, W. K., Leckman, J., Lee, N., Heninger, G. R., Price, L. H. (1994). "Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo controlled study in patients with and without tics." Arch Gen Psychiatry **55**: 326-333.

McDougle, C. J., Goodman, W. K., Leckman, J. F., Holzer, J. C., Barr, C. L., Mc Cance-Katz, E., Henninger, G. R., Price, L. H. (1993). "Limited therapeutic effect of adiction of buspirone in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder." Am J Psychiatry **150**: 647-649.

McGuffin, P., Mawson, D. (1980). "Obsessive-compulsive Neurosis: Two Identical Twin Pairs." Br.J. Psychiatry **137**: 285-287.

McGuire, P. K., Bench, C. J., Frith, C. D., Marks, I. M., Frackowiak, R. S., Dolan, R. J. (1994). "Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena." Br J Psychiatry **164**: 459-468.

- McKay, D., Neziroglu, F., Todaro, J., Yaryura-Tobias, J. A. (1996). "Changes in personality disorder following behavior therapy for obsessive-compulsive disorder." J Anxiety Disord **10**: 47-57.
- McKeon, J., McGuffin, P., Robinson, P. (1984). "Obsessive-compulsive neurosis following head injury. A report of four cases." Br J Psychiatry **144**: 190-192.
- McKeon, P., Murray, R. (1987). "Familial aspects of obsessive-compulsive neurosis." Br J Psychiatry **151**: 528-534.
- Mendendez, R. G. D., Ansdino, S. L. G. (2000). "Discussing the capabilities of Laplacian minimization." Brain Topogr **13**: 97-104.
- Michel, C. M., De Peralta, R. G., Lantz, G., Andino, S. G., Spinelli, L., Blanke, O., Landis, T., Seeck, M. (1999). "Spatiotemporal EEG analysis and distributed source estimation in presurgical epilepsy evaluation." J Clin Neurophysiol **16**: 239-266.
- Mindus, P., Jenike, M. A. (1992). "Neurosurgical treatment of malignant obsessive-compulsive disorder." Psychiatr Clin North Am **15**: 921-938.
- Mindus, P., Nyman, H. (1991). "Normalization of personality characteristics in patients with incapacitating anxiety disorders after capsulotomy." Acta Psychiatr Scand **83**: 283-291.
- Mindus, P., Rasmussen, S. A., Lindquist, C. (1994). "Neurosurgical treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: implications for understanding frontal lobe function." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **6**: 467-477.
- Minichiello, W. E., Baer, L., Jenike, N. A., Holland, A. (1990). "Age of onset of major subtypes of obsessive-compulsive-disorder." J Anxiety Disord **4**: 147-150.
- Mitzdorf, U. (1985). "Current source-density method and application in cat cerebral cortex: investigation of evoked potentials and EEG phenomena." Physiol Rev **65**: 37-100.
- Modell, J. G., Mountz, J. M., Curtis, G. C., Greden, J. F. (1989). "Neurophysiological dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **1**: 27-36.
- Moll, G. H. (1999). "Neurobiologische Modellvorstellungen zur Entstehung und Aufhebung von Zwängen/Zwangsstörungen." Verhaltenstherapie und Verhaltensmedizin **20**: 449-464.

- Montgomery, S. A. (1980). "Clomipramin in obsessional neurosis: a placebo-controlled trial." Pharm Med **1**: 189-192.
- Montgomery, S. A., Montgomery, D. B., Fineberg, N. (1990). "Early response with clomipramine in obsessive-compulsive disorder. A placebo-controlled study." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **14**: 719-727.
- Morault, P. M., Bourgeois, M., Laville, J., Bensch, C., Paty, J. (1997). "Psychophysiological and clinical value of event-related potentials in obsessive-compulsive disorder." Biol Psychiatry **42**: 46-56.
- Morrison, J. H., Foote, S. L., Molliver, M. E., Bloom, F. E., Lidov, H. G. W. (1982). "Noradrenergic and serotonergic fibers innervate complementary layers in monkey primary visual cortex: an immunohistochemical study." Proc Natl Acad Sciences **79**: 2401-2405.
- Mowrer, O. H. (1947). "On the dual nature of learning. A re-interpretation of "conditioning" and "problem solving"." Harv Educat Rev **17**: 102-148.
- Mulert, C., Juckel, G., Augustin, H., Hegerl, U. (2002). "Comparison between the analysis of the loudness dependency of the auditory N1/P2 component with LORETA and dipole source analysis in the prediction of treatment response to the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in major depression." Clin Neurophysiol **113**: 1566-1572.
- Müller, W. E., Eckert, A. (1997). "Pharmakodynamische Grundlagen der Therapie mit spezifischen Serotonin-Wiederaufnahmehemmern." Psychopharmakotherapie **3**: 2-8.
- Müller-Oerlinghausen, B. (1985). "Lithium long term treatment-does it act via serotonin?" Pharmacopsychiatry **18**: 214-217.
- Murphy, D. L., Zohar, J., Benkelfat, C., Pato, M. T., Pigott, T. A., Insel, T. R. (1989). "Obsessive-compulsive disorder as a 5-HT subsystem-related behavioural disorder." Br J Psychiatry Suppl: 15-24.
- Myers, J. K., Weissman, M. M., Tischler, G. L., Holzer, C. E. 3rd, Leaf, P. J., Orvaschel, H., Anthony, J.C., Boyd, J.H., Burke, J.D. Jr, Kramer, M., et al. (1984). "Six month prevalence of psychiatric disorders in three communities." Arch Gen Psychiatry **41**: 959-967.

- National Institute of Mental Health (1976). "CGI: Clinical global impressions." In: Guy, W. (Hrsg.). Early Clinical Drug Evaluation, Psychopharmacology Research Branch. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. NIMH Rockville, MD.: 217-222.
- Nestadt, G., Samuels, J., Riddle, M., Bienvenu, O. J. r., Liang, K. Y., LaBuda, M., Walkup, J., Grados, M., Hoehn-Saric, R. (2000). "A family study of obsessive-compulsive disorder." Arch Gen Psychiatry **57**: 358-363.
- Neudörfl, A. (1996). "Der Verlauf der Zwangserkrankung im Kindes- und Jugendalter. Eine Literaturübersicht." Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie **24**: 105-116.
- Niedermeier, N., Hegerl, U., Zaudig, M. (1998). "Zwangs-Spektrum Erkrankungen." Psychotherapie **3**: 189-200.
- Odagaki, Y., Koyama, T., Yamashita, I. (1992). "Lithium and serotonergic neural transmission: a review of pharmacological and biochemical aspects in animal studies." Lithium **3**: 95-107.
- Pascual-Marqui, R. D. (1999). "Review of methods for solving the EEG inverse problem." Int J Bioelectromagn **1**: 75-86.
- Pascual-Marqui, R. D., Esslen, M., Kochi, K., Lehmann, D. (2002a). "Functional imaging with low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review." Methods Find Exp Clin Pharmacol **24**: 91-95.
- Pascual-Marqui, R. D., Esslen, M., Kochi, K., Lehmann, D. (2002b). "Functional mapping of electric neuronal activity with zero localization error: standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA)." Presented at the 8th International Conference on Functional Mapping of Human Brain (June): 2-6.
- Pascual-Marqui, R. D., Lehmann, D., Koenig, T., Kochi, K., Merlo, M. C., Hell, D., Koukkou, M. (1999). "Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naive, first-episode, productive schizophrenia." Psychiatry Res **90**: 169-179.
- Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M., Lehmann, D. (1994). "Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain." Int J Psychophysiol **18**: 49-65.

- Pauls, D. L. (1992). "The genetics of obsessive compulsive disorder and Gilles de la Tourette's syndrome." Psychiatr Clin North Am **15**: 759-766.
- Pauls, D. L., Alsobrook, J. P., Goodman, W. K., Rasmussen, S. A., Leckman, J. F. (1995). "A family study of obsessive-compulsive disorder." Am J Psychiatry **152**: 76-84.
- Pauls, D. L., Alsobrook, J. P. (1999). "The inheritance of obsessive-compulsive disorder." Child Adolesc Psychiatr Clin N Am **8**: 481-496.
- Pauls, D. L., Leckman, J. F. (1986). "The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors. Evidence for autosomal dominant transmission." N Engl J Med **315**: 993-997.
- Pauls, D. L., Towbin, K. E., Leckman, J. F., Zahner, G. E., Cohen, D. J. (1986). "Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. Evidence supporting a genetic relationship." Arch Gen Psychiatry **43**: 1180-1182.
- Petrie, A. (1960). "Some psychological aspects of pain and the relief of suffering." Ann NY Acad Sci **86**: 13-27.
- Picinelli, M., Pini, S., Bellantuono, C., Wilkinson, G. (1995). "Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic review." Br J Psychiatry **166**: 424-443.
- Pineda, J. A., Holmes, T. C., Foote, S. L. (1991). "Intensity-amplitude relationships in monkey event-related potentials: parallels to human augmenting-reducing responses." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **78**: 456-465.
- Pogarell, O., Hamann, C., Pöpperl, G., Juckel, G., Chouker, M., Zaudig, M., Riedel, M., Möller, H. J., Hegerl, R., Tatsch, K. (2003). "Elevated brain serotonin transporter availability in patients with obsessive-compulsive disorder." Biol Psychiatry **54**: 1406-1413.
- Pogarell, O., Hegerl, U. (2002). "Bildgebende Verfahren bei Zwangsstörungen." Psychotherapie **7**: 202-204.
- Pfefferbaum, A., Ford, J. M., Roth, W. T., Kopell, B. S. (1980). "Age-related changes in auditory event-related potentials." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **49**: 266-276.
- Rachman, S. J., Hodgson, R. J. (1980). "Obsession and compulsion." Englewood Cliffs. New York, Prentice Hall.

- Rapoport, J., Wise, S. P. (1988). "Obsessive-compulsive disorder: evidence for basal ganglia dysfunction." Psychopharmacol Bull **24**: 380-384.
- Rapoport, J. L., Swedo, S., Leonard, H. (1994). "Obsessive-compulsive disorder." In: Rutter, M., Taylor, E., Mersov, L. (Hrsg.). *Child and adolescent psychiatry-modern approaches*. Oxford, Blackwell Scientific Publications: 441-454.
- Rapport, M. M., Green, A. A., Page, I. H. (1948). "Serum vasoconstrictor (serotonin) IV. Isolation and characterization." Biol Chem **1976**: 1243-1251.
- Rasche-Räuchle, H., Winkelmann, G., Hohagen, F. (1995). "Zwangsstörungen-Diagnose und Grundlagen." Extracta Psychiat **9**: 22-31.
- Rasmussen, S. A. (1994). "Genetic studies on obsessive-compulsive disorder." In: Hollander, E., Zohar, J., Marazziti, D., Olivier, B. (Hrsg.). *Current insights in obsessive-compulsive disorder*. Chichester, John Wiley & Sons.
- Rasmussen, S. A., Eisen, J. L. (1988). "Clinical and epidemiologic findings of significance to neuropharmacologic trials in OCD." Psychopharmacol Bull **24**: 466-470.
- Rasmussen, S. A., Eisen, J. L. (1990). "Epidemiology of obsessive-compulsive disorder." J Clin Psychiatry **51**: 10-14.
- Rasmussen, S. A., Eisen, J. L. (1991). "Phenomenology of OCD: Clinical subtypes, heterogeneity and coexistence". In: Zohar, I., Insel, T. R., Rasmussen, S. A. (Hrsg.). *The psychobiology of obsessive-compulsive disorder*. New York, Springer: 13-43.
- Rasmussen, S. A., Eisen, J. L. (1992). "The epidemiology and differential diagnosis of obsessive-compulsive disorder." In: Hand, I., K., G. W., Evers, U. (Hrsg.). *Obsessive-compulsive disorders*. Berlin, Duphar Med Communication. Springer: 2-14.
- Rasmussen, S. A., Eisen, J. L. (1994). "The epidemiology and differential diagnosis of obsessive-compulsive disorder." J Clin Psychiatry **55**: 5-10; Diskussion 11-14.
- Rasmussen, S. A., Hackett, E., Du Boff, E., Greist, J., Halaris, A., Koran, L. M., Liebowitz, M., Lydiard, R. B., Mc Elroy, S., Mendels, J., O'Connor, K. (1997). "A 2-year study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder." Int Clin Psychopharmacol **12**: 309-316.

- Rasmussen, S. A., Tsuang, M. T. (1986). "Clinical characteristics and family history in DSM-111 obsessive-compulsive disorder." Am J Psychiatry **143**: 317-322.
- Rauch, S. L., Jenike, M. A., Alpert, N. M., Baer, L., Breiter, H. C., Savage, C. R., Fischman, A. J. (1994). "Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography." Arch Gen Psychiatry **51**: 62-70.
- Rauch, S. L., Savage, C. R. (1997). "Neuroimaging and neuropsychology of the striatum. Bridging basic science and clinical practice." Psychiatr Clin North Am **20**: 741-768.
- Regier, D., Boyd, J. H., Burke, J. D., Rae, D. S., Myers, J. K., Kramer, M., Robins, L. N., George, L. K., Karno, M., Locke, B. Z. (1988). "One-month prevalence of mental disorders in the United States." Arch Gen Psychiatry **45**: 977-986.
- Reiff, J., Laux, G., Walter, E., Möller, H. J. (1997). "Verträglichkeit und Nebenwirkungsspektrum von Sertralin." Psychopharmakotherapie **3**: 26-32.
- Reinecker, H. S. (1994). "Zwänge: Diagnose, Theorien und Behandlung." Bern, Huber.
- Reinecker, H. S., Zaudig, M. (1995). "Langzeiteffekte bei der Behandlung von Zwangsstörungen." Lengerich, Pabst.
- Riddle, M. A. (1999). "Third international OCD-conference: Childhood and OCD." CNS Spectrums **4**: 13-15.
- Riedel, M., Straube, A., Schwarz, M. J., Wilske, B., Muller, N. (1998). "Lyme disease presenting as Tourette's syndrome." Lancet **351**: 418-419.
- Robins, L. N., Helzer, J. E., Weissmann, M. M., Orvaschel, H., Gruenberg, E., Burke, J. D. Jr, Regier, D. A. (1984). "Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites." Arch Gen Psychiatry **41**: 949-958.
- Rosario-Campos, M. C., Leckman, J. F., Mercadante, M. T., Shavitt, R. G., Prado, H. S., Sada, P., Zamignani, D., Miguel, E. (2001). "Adults with early-onset obsessive-compulsive disorder." Am J Psychiatry **158**: 1899-1903.
- Rosenberg, D. R., Keshavan, M. S. (1998). "Toward a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder." Biol Psychiatry **43**: 623-640.

- Salkovskis, P. M., Kirk, J. W. (1989). "Obsessional disorders." In: Hawton, K., Salkovskis, P. M., Kirk, J. W., Clark, D. M. (Hrsg.). *Cognitive-behaviour therapy for psychiatric problems: a practical guide*. Oxford, Oxford University Press:129-168.
- Sandor, P. S., Afra, J., Proietti-Cecchini, A., Albert, A., Schoenen, J. (1999). "Familial influences on cortical evoked potentials in migraine." Neuroreport **10**: 1235-1238.
- Saxena, S., Brody, A. L., Maidment, K. M., Dunkin, J. J., Colgan, M., Alborzian, S., Phelps, M. E., Baxter, L. R., Jr. (1999). "Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder." Neuropsychopharmacology **21**: 683-693.
- Saxena, S., Brody, A. L., Schwartz, J. M., Baxter, L. R. (1998). "Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder." Br J Psychiatry Suppl **35**: 26-37.
- Saxena, S., Rauch, S. L. (2000). "Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder." Psychiatr Clin North Am **23**: 563-586.
- Scherg, M. (1990). "Fundamentals of dipole source potentials." Adv Audiol **6**: 40-69.
- Scherg, M. (1991). "Akustisch evozierte Potentiale. Grundlagen, Entstehungsmechanismen, Quellenmodell." Stuttgart, Kohlhammer.
- Scherg, M., Picton, T. W. (1991). "Separation and identification of event-related potential components by brain electric source analysis." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **42**: 24-37.
- Schlechter, G., Buchsbaum, M. (1973). "The effect of attention, stimulus intensity, and individual differences on the average response." Psychophysiology **10**: 392-400.
- Schmidt, A., Lebel, L., Koe, B. K., Seeger, T., Heym, J. (1989). "Sertraline potently displaces (+)-3h-3-PPP binding to sigma sites in rat brain." Eur J Pharmacol **165**: 335-336.
- Schwartz, J. M., Martin, K. M., Baxter, L. R. (1992). "Neuroimaging and cognitive-biobehavioral self-treatment for obsessive-compulsive disorder: Practical and philosophical considerations." In: Hand, I., Goodman, W. K., Evers, U. (Hrsg.). *Zwangsstörungen. Neue Forschungsergebnisse*. Berlin, Springer: 82-102.

- Schwartz, J. M., Stoessel, P. W., Baxter, L. R., Jr., Martin, K. M., Phelps, M. E. (1996). "Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder." Arch Gen Psychiatry **53**: 109-113.
- Serra, F. P., Palma, V., Nolfi, G., Buscaino, G. A. (1994). "An electrophysiological study in obsessional compulsive disorders." Acta Neurol (Napoli) **16**: 240-248.
- Sharbrough, F., Chatrian, G. E., Lesser, R. P., Lüders, H., Nuwer, M., W., P. T. (1991). "American Electroencephalographic Society guidelines for standard electrode position nomenclature." J Clin Neurophysiol **8**: 200-202.
- Siegel, J., Driscoll, P. (1996). "Recent developments in an animal model of visual evoked potential augmenting/reducing and sensation seeking behavior." Neuropsychobiology **34**: 130-135.
- Silverman, J., Buchsbaum, M., Henkin, R. (1969). "Stimulus sensitivity and stimulus intensity control." Percept Mot Skills **28**: 71-78.
- Simpson, S., Baldwin, B. (1995). "Neuropsychiatry and SPECT of an acute obsessive-compulsive syndrome patient." Br J Psychiatry **166**: 390-392.
- Smith, Y., Kieval, J. Z. (2000). "Anatomy of the dopamine system in the basal ganglia." Trends Neurosci **23**: 28-33.
- Soskis, D. A., Shagass, C. (1974). "Evoked potential tests of augmenting/reducing." Psychophysiology **11**: 175-190.
- Spangler, W. J., Cosgrove, G. R., Ballantine, H. T., Jr., Cassem, E. H., Rauch, S. L., Nierenberg, A., Price, B. H. (1996). "Magnetic resonance image-guided stereotactic cingulotomy for intractable psychiatric disease." Neurosurgery **38**: 1071-1078.
- Stark, L. H., Norton, J. C. (1974). "The relative reliability of average evoked response parameters." Psychophysiology **11**: 600-602.
- Sugg, M. J., Polich, J. (1995). "P300 from auditory stimuli: intensity and frequency effects." Biol Psychol **41**: 255-269.
- Süllwold, L., Herrlich, J., Volk, S. (1994). "Zwangskrankheiten-Psychobiologie, Verhaltenstherapie, Pharmakotherapie." Stuttgart, W. Kohlhammer.

- Swedo, S. E., Rapoport, J. L., Cheslow, D. L., Leonard, H. L., Ayoub, E. M., Hosier, D. M., Wald, E. R. (1989a). "High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea." Am J Psychiatry **146**: 246-249.
- Swedo, S. E., Rapoport, J. L., Leonard, H., Lenane, M., Cheslow, D. (1989b). "Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Clinical phenomenology of 70 consecutive cases." Arch Gen Psychiatry **46**: 335-341.
- Swedo, S. E., Schapiro, M. B., Grady, C. L., Cheslow, D. L., Leonard, H. L., Kumar, A., Friedland, R., Rapoport, S. I., Rapoport, J. L. (1989c). "Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder." Arch Gen Psychiatry **46**: 518-23.
- Swoboda, K. J., Jenike, M. A. (1995). "Frontal abnormalities in a patient with obsessive-compulsive disorder: the role of structural lesions in obsessive-compulsive behavior." Neurology **45**: 2130-2134.
- Szechtman, H., Culver, K., Eilam, D. (1999). "Role of dopamine systems in obsessive-compulsive-disorder (OCD): Implications from a novel psychostimulant-induced animal model 1." Pol J Pharmacol **51**: 55-61.
- Talairach, J., Tournoux, P. (1988). "Co-planar stereotaxic atlas of human brain proportional system". Stuttgart, Thieme.
- Thoren, P., Asberg, M., Bertilsson, L., Mellstrom, B., Sjoqvist, F., Traskman, L. (1980). "Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder: biochemical aspects." Arch Gen Psychiatry **37**: 1289-1294.
- Tollefson, G. D. (1991). "Anxiety and alcoholism: a serotonin link." Br J Psychiatry **159**: 34-39.
- Torres, L. A., Del-Porto, J. A. (1995). "Comorbidity of obsessive-compulsive disorder and personality disorders. A Brazilian study." Psychopathol **28**: 322-329.
- Towey, J., Bruder, G., Hollander, E., Friedman, D., Erhan, H., Liebowitz, M., Sutton, S. (1990). "Endogenous event-related potentials in obsessive-compulsive disorder." Biol Psychiatry **28**: 92-98.

- Towey, J., Bruder, G., Tenke, C., Leite, P., DeCaria, C., Friedman, D., Hollander, E. (1993). "Event-related potential and clinical correlates of neurodysfunction in obsessive-compulsive disorder." Psychiatry Res **49**: 167-181.
- van Balkom, A. J. L. M., van Oppen, P., Vermeulen, A. W. A., Nauta, M. C. E., Vort, H. C. M. (1994). "A meta-analysis on the treatment of obsessive-compulsive disorder: a comparison of antidepressants, behaviour and cognitive therapy." Clin Psychol Rev **14**: 359-381.
- von Knorring, L., Johansson, F., Almay, B. (1980). "Augmenting/reducing response in visual evoked potentials in patients with chronic pain syndroms." Adv Biol Psychiatry **4**: 55-62.
- von Knorring, L., Monakhov, K., Perris, C. (1978). "Augmenting/reducing: an adaptive switch mechanism to cope with incoming signals in healthy subjects and psychiatric patients." Neuropsychobiology **4**: 150-179.
- von Knorring, L., Perris, C. (1981). "Biochemistry of the augmenting-reducing response in visual evoked potentials." Neuropsychobiology **7**: 1-8.
- Wang, W., Timsit-Berthier, M., Schoenen, J. (1996). "Intensity dependence of auditory evoked potentials is pronounced in migraine: an indication of cortical potentiation and low serotonergic neurotransmission?" Neurology **46**: 1404-1409.
- Wayne, K., Goodman, M. D., Christopher, J., Mc Dougle, M. D., Lawrence, H., Price, M. D. (1992). "Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder." J Clin Psychiatry **53**: 29-37.
- Weissman, M. M., Merikangas, K. R. (1986). "The epidemiology of anxiety and panic disorders. An update." J Clin Psychiatry **47**: 11-17.
- Westphal, K. (1877). "Über Zwangsvorstellungen." Arch Psychiatr Nervenkr **8**: 734-750.
- Winkelmann, G., Rasche-Räuchle, H., Hohagen, F. (1994). "Zwangsstörung: Komorbidität und Implikation für die Behandlung." Praxis der Klinischen Verhaltensmedizin und Rehabilitation. **25**.
- Wohlfahrt, A. (1996). "Elektrokrampftherapie bei Zwangssyndromen." Nervenarzt **67**: 397-399.
- Woodruff, F., Pitts, F. (1963). "Monozygotic twins with obsessional illness." Am J Psychiatry **120**: 1075-1080.

Zaudig, M. (1998). "Epidemiologie, Komorbidität und Verlauf der Zwangserkrankung." In: Zaudig, M., Hauke, W., Hegerl, U. (Hrsg.). Die Zwangsstörung-Diagnostik und Therapie. Stuttgart, Schattauer: 25-28.

Zohar, A. H. (1999). "The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents." Child Adolesc Psychiatr Clin N Am **8**: 445-460.

8. Anhang

A) Psychometrische Testverfahren (MOCI, Y-BOCS)

B) Lebenslauf

MOCI

Name:.....

Datum:

Bitte beantworten Sie jede Frage, indem Sie „zutreffend“ oder „nicht zutreffend“ ankreuzen.

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten und keine Fangfragen. Arbeiten Sie zügig und denken Sie nicht zu lange über die genaue Bedeutung jeder Aussage nach.

	zutreffend	nicht zutreffend
1. Ich vermeide es, öffentliche Telefone wegen möglicher Beschmutzung zu benutzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Häufig kommen mir scheußliche Gedanken in den Kopf, und ich finde es schwierig, sie wieder loszuwerden.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Mir liegt mehr an Ehrlichkeit als den meisten Leuten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Ich verspäte mich häufig, da ich anscheinend mit nichts rechtzeitig fertig werden kann.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Ich mache mir keine übermäßigen Gedanken um Ansteckung, wenn ich ein Tier anfasse.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Häufig muss ich Dinge /z.B. Gas- oder Wasserhahn, Türen etc.) mehrmals kontrollieren.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Ich habe ein sehr strenges Gewissen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Ich stelle fest, dass ich fast jeden Tag durch unangenehme Gedanken, die mir gegen meinen Willen in den Sinn kommen, beunruhigt werde.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Es macht mir nicht übermäßig viel aus, wenn ich auffällig mit jemandem zusammenstoße.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Gewöhnlich habe ich ernstliche Zweifel wegen einfacher alltäglicher Dinge, die ich tue.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. Keiner meiner beiden Eltern war während meiner Kindheit sehr streng zu mir.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Ich neige dazu, mit meiner Arbeit in Verzug zu geraten, da ich Dinge immer und immer wiederhole.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. Ich verbrauche eine durchschnittliche Menge an Seife	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14. Es gibt einige Zahlen, die äußerst unglücksbringend sind.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. Ich kontrolliere Briefe nicht mehrfach, bevor ich sie in den Briefkasten werfe.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16. Ich brauche nicht lange, um mich morgens anzukleiden.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17. Ich bin nicht übertrieben um Sauberkeit bemüht.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18. Eines meiner Hauptprobleme ist, dass ich zu sehr auf Einzelheiten achte.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19. Ich kann sauber gepflegte Toiletten ohne Zögern benutzen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20. Mein Hauptproblem ist wiederholtes kontrollieren.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21. Ich bin nicht übermäßig um Krankheitskeime und Krankheiten besorgt.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
22. Ich neige nicht dazu, Dinge mehr als einmal zu kontrollieren.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
23. Ich halte mich nicht an eine strikte Routine, wenn ich alltägliche Dinge erledige.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
24. Meine Hände fühlen sich nicht schmutzig an, nachdem ich Geld angefasst habe.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
25. Gewöhnlich zähle ich nicht, während ich eine Routinetätigkeit verrichte.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
26. Ich brauche ziemlich lange, um morgens mit dem Waschen fertig zu werden.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
27. Ich verbrauche keine größeren Mengen an Desinfektionsmitteln.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
28. Ich verbringe täglich eine Menge Zeit damit, Dinge immer wieder zu kontrollieren.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
29. Das Aufhängen und das Zusammenfalten meiner Kleidung am Abend nimmt nicht viel Zeit in Anspruch.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
30. Sogar, wenn ich etwas sehr sorgfältig tue habe ich oft das Gefühl, dass es nicht ganz in Ordnung ist.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Y-BOCS Schweregradschema

Yale Brown Obsessive Compulsive Scale

Anwendung des Y-BOCS-Beschwerdebogens und des Y-BOCS-Schweregradschemas

1. Stellen Sie die Diagnose Zwangsneurose
2. Erfassen Sie gegenwärtige und vergangene Symptome mit Hilfe des Y-BOCS Beschwerdebogens (anderes Formular)
3. Bestimmen Sie dann den Schweregrad der Zwangsneurose während der vergangenen Woche mit Hilfe des untenstehenden Schweregradschemas mit 10 Items.
4. Wenden Sie erneut den Y-BOCS-Beschwerdebogen zur Kontrolle des Fortschritts an.

Gezielte Behandlung für Zwangsgedanken und -handlungen

Komorbidität kann Zwangsneurosen überdecken

Patient _____

Datum 1. Bericht _____ Datum dieses Berichts _____

Zwangsgedanken-Skala (bitte entsprechenden Punktwert einkreisen)

Achtung: Der Punktwert sollte den Gesamteffekt aller Zwangssymptome des Patienten widerspiegeln. Bewerten Sie das durchschnittliche Auftreten jedes Items im Verlauf der vorigen Woche bis einschließlich zum Zeitpunkt der Befragung

Item	Schweregrad					
	0 Std./Tag	0-1 Std./Tag	1-3 Std./Tag	3-8 Std./Tag	>8 Std./Tag	3-8 Std./Tag
1. Zeitaufwand für Zwangsgedanken	0	1	2	3	4	3
Punktwert	0	1	2	3	4	3
2. Störung durch Zwangsgedanken	Nein	Leicht	Deutlich, aber beherrschbar	Erhebliche Beeinträchtigung	Invalidisierend	Erhebliche Beeinträchtigung
Punktwert	0	1	2	3	4	3
3. Unbehagen durch Zwangsgedanken	Nein	Etwas	Mäßig, aber beherrschbar	Schwer	Fast ständig, behindernd	Schwer
Punktwert	0	1	2	3	4	3
4. Widerstand gegen Zwangsgedanken	Leistet immer Widerstand	Leistet häufig Widerstand	Leistet etwas Widerstand	Gibt häufig nach	Gibt völlig nach	Gibt häufig nach
Punktwert	0	1	2	3	4	3
5. Beherrschung der Zwangsgedanken	Völlig unter Kontrolle	Weitgehend unter Kontrolle	Etwas unter Kontrolle	Kaum unter Kontrolle	Nicht unter Kontrolle	Kaum unter Kontrolle
Punktwert	0	1	2	3	4	3

Zwischensumme Zwangsgedanken (Summe der Items 1-5) _____

Zwangshandlungen-Skala (bitte entsprechenden Punktwert einkreisen)

Item	Schweregrad					
	0 Std./Tag	0-1 Std./Tag	1-3 Std./Tag	3-8 Std./Tag	>8 Std./Tag	3-8 Std./Tag
1. Zeitaufwand für Zwangshandlungen	0	1	2	3	4	3
Punktwert	0	1	2	3	4	3
2. Störung durch Zwangshandlungen	Nein	Leicht	Deutlich, aber beherrschbar	Erhebliche Beeinträchtigung	Invalidisierend	Erhebliche Beeinträchtigung
Punktwert	0	1	2	3	4	3
3. Unbehagen durch Zwangshandlungen	Nein	Etwas	Mäßig, aber beherrschbar	Schwer	Fast ständig, behindernd	Schwer
Punktwert	0	1	2	3	4	3
4. Widerstand gegen Zwangshandlungen	Leistet immer Widerstand	Leistet häufig Widerstand	Leistet etwas Widerstand	Gibt häufig nach	Gibt völlig nach	Gibt häufig nach
Punktwert	0	1	2	3	4	3
5. Beherrschung der Zwangshandlungen	Völlig unter Kontrolle	Weitgehend unter Kontrolle	Etwas unter Kontrolle	Kaum unter Kontrolle	Nicht unter Kontrolle	Kaum unter Kontrolle
Punktwert	0	1	2	3	4	3

Zwischensumme Zwangshandlungen (Summe der Items 6-10) _____

Gesamt Y-BOCS (Summe der Items 1-10)

Bemerkungen

Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name: Doris Gohle
Geboren: 9. 1. 1973 in München
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulausbildung:

1979 - 1983 Grundschule am Pfanzeltplatz in München
1983 - 1992 Luisengymnasium in München
1992 Allgemeine Hochschulreife

Studium und berufliche Tätigkeiten:

1992 - 1993 Freiwilliges soziales Jahr
Kindergarten am Plievierpark, Träger: Arbeiterwohlfahrt

1993 -1999 Ludwig-Maximilians-Universität München
Studium der Biologie
Hauptfach: Neurobiologie
Nebenfächer: Zoologie, Ökologie und Botanik
Abschluss: Dipl. Biologin Univ.

ab 2000 Promotionsstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität
Thema: „Die Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter
Potentiale bei Patienten mit Zwangserkrankungen“
Betreuer: Prof. Dr. med. U. Hegerl, Dr. med. G. Juckel

2000-2002 Wissenschaftliche Hilfskraft in der Psychiatrischen Klinik der
LMU München, Abteilung für Neurophysiologie

ab 2000 Freie Mitarbeiterin der Koordinationsstelle für Fledermaus-
schutz Südbayern