

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller

Abteilung für klinische Neurophysiologie

Leiter: Prof. Dr. med. Ulrich Hegerl

# **Hirnfunktionelle Korrelate bei Zwangsstörungen: Untersuchung mit ereigniskorrelierten Potentialen**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Alexandru Vlad Popescu

aus

Bukarest

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. U. Hegerl
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Dr. h.c. Th. Brandt Prof. Dr. N. Dieringer
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Christoph Mulert
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	15.11.2005

*Für meine Eltern*

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung.....</b>	<b>5</b>
<b>1.1. Die Zwangsstörung.....</b>	<b>5</b>
1.1.1. Historischer Überblick.....	5
1.1.2. Epidemiologie und Verlauf.....	5
1.1.3. Symptomatik und Typisierung.....	6
1.1.4. Diagnostik der Zwangsstörung.....	8
1.1.5. Erklärungsmodelle.....	8
<b>1.1.5.1. Psychologische Erklärungsmodelle.....</b>	<b>9</b>
<i>1.1.5.1.1. Das Psychoanalytische Modell.....</i>	<i>9</i>
<i>1.1.5.1.2. Das Zwei-Faktoren-Modell nach Mowrer.....</i>	<i>9</i>
<i>1.1.5.1.3. Das Kognitive Modell.....</i>	<i>11</i>
<b>1.1.5.2. Neurobiologische Erklärungsmodelle.....</b>	<b>12</b>
<i>1.1.5.2.1. Das Neurochemische Modell.....</i>	<i>12</i>
<i>1.1.5.2.2. Das Neuroanatomische Modell.....</i>	<i>14</i>
1.1.6. Therapie der Zwangsstörung.....	20
<b>1.2. Das ereigniskorrelierte Potential P300.....</b>	<b>21</b>
1.2.1. Einführung.....	21
1.2.2. Grundlagen.....	22
1.2.3. Generierende Strukturen der P300 und ihre Lokalisation.....	27
<b>1.2.3.1. Lokalisationsverfahren.....</b>	<b>27</b>

---

1.2.3.1.1. Extrakranielle Ableitungen.....	27
1.2.3.1.2. Intrakranielle Ableitungen.....	28
1.2.3.1.3. Das inverse Problem.....	29
1.2.3.1.4. LORETA.....	30
1.2.3.1.5. Zusammenfassung der Lokalisationsverfahren.....	32
1.2.3.2. Generatoren.....	34
1.2.4. Neurochemische Einflüsse.....	35
<b>1.3. Die P300 in der Zwangssymptomatik - Zielsetzung der Arbeit.....</b>	<b>36</b>
<b>2. Methodik.....</b>	<b>39</b>
<b>2.1. Patienten und Probanden.....</b>	<b>39</b>
<b>2.2. Therapie der Patienten.....</b>	<b>45</b>
<b>2.3. P300 - Analyse.....</b>	<b>46</b>
2.3.1. P300-Paradigma.....	46
2.3.2. Untersuchungstechnik.....	46
<b>2.4. LORETA - Analyse.....</b>	<b>48</b>
<b>2.5. Statistik.....</b>	<b>49</b>
2.5.1. P300 - Statistik.....	49
2.5.2. LORETA - Statistik.....	50

---

<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>52</b>
<b>3.1. Das ereigniskorrelierte Potential P300.....</b>	<b>52</b>
3.1.1. Durchschnittsalter Patienten/Gesunde.....	52
3.1.2. Anzahl der Mittelungen.....	52
3.1.3. Amplituden und Latenzen - Vergleich Patienten/Gesunde.....	52
3.1.4. Alters- und Geschlechtseffekte innerhalb der Probandengruppe.....	54
3.1.4.1. Alterseffekte: „Jung“ versus „Alt“.....	54
3.1.4.2. Geschlechtseffekte: Männer versus Frauen .....	55
3.1.5. Therapieeinfluss auf die P300-Amplitude und –Latenz.....	55
3.1.6. Zusammenhang zwischen Amplitude/Latenz und Pathopsychologie..	56
<b>3.2. LORETA – Analyse.....</b>	<b>57</b>
3.2.1. Vergleich Patienten mit Zwangsstörungen/Gesunde.....	57
3.2.2. Einfluss der Therapie auf die hirnelektrische Aktivität.....	65
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>68</b>
<b>4.1. Einleitung.....</b>	<b>68</b>
<b>4.2. P300 - Ergebnisse.....</b>	<b>68</b>
<b>4.3. LORETA - Ergebnisse.....</b>	<b>69</b>

---

<b>4.4. Therapieeffekt.....</b>	<b>74</b>
<b>4.5. Pathopsychologie – Korrelationen.....</b>	<b>75</b>
<b>4.6. Validität.....</b>	<b>76</b>
<b>4.7. Methodik.....</b>	<b>76</b>
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>78</b>
<b>6. Literatur.....</b>	<b>81</b>
<b>7. Anhang.....</b>	<b>100</b>
<b>7.1. Tab. 1: DSM-IV-Diagnose der Zwangsstörung (300.3).....</b>	<b>100</b>
<b>7.2. Tab. 2: ICD-10-Diagnose der Zwangsstörung .....</b>	<b>102</b>
<b>7.3. Verzeichnis der Abbildungen.....</b>	<b>103</b>
<b>7.4. Verzeichnis der Tabellen.....</b>	<b>104</b>
<b>7.5. Verzeichnis der Abkürzungen.....</b>	<b>105</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>107</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>108</b>

# 1. Einleitung

## 1.1. Die Zwangsstörung

### 1.1.1. Historischer Überblick

Im Jahre 1838 wurde vom französischen Psychiater Esquirol die psychopathologischen Zwangsphänomene zum ersten Mal als eigenständige Erkrankung beschrieben. Eine noch heute gültige Definition entwickelte 1877 der Berliner Psychiater Westphal. Nach seiner Meinung sind Zwangsvorstellungen solche, die „bei übrigens intakter Intelligenz und, ohne durch einen gefühls- oder affektartigen Zustand bedingt zu sein, gegen den Willen des betreffenden Menschen in den Vordergrund des Bewusstseins treten.“ Westphal fügte hinzu, dass sie „sich nicht verschrecken lassen, den normalen Ablauf der Vorstellungen hindern und durchkreuzen.“ Diese Vorstellungen erkennt der „Befallene stets als abnorm, ihm fremdartig“ an und steht ihnen „mit seinem gesunden Bewusstsein gegenüber“ (Westphal, 1877, S.735). Gegen Ende des 19. Jahrhunderts wurden Zwangssymptome hauptsächlich als Ausdruck einer depressiven Störung angesehen. Das analytische Modell zur Entstehung von Zwangssymptomen wurde, im Rahmen der von Sigmund Freud aufgezeigten Zwangsneurose, im Jahre 1894 entwickelt.

Später beschrieb Kurt Schneider die Erkrankung folgendermaßen: „Zwang ist, wenn jemand Bewusstseinsinhalte nicht loswerden kann, obwohl er sie gleichzeitig als inhaltlich unsinnig oder wenigstens als ohne Grund beherrschend oder beharrend beurteilt. Will man ganz kritisch sein, so sage man, ‘von innen kommende’ Bewusstseinsinhalte, um die Zwangserlebnisse begrifflich gegen die von außen gemachten Erlebnisse Schizophrener abzudichten“ (Schneider, 1967, S. 105).

### 1.1.2. Epidemiologie und Verlauf

Während man früher die Zwangsstörung als eine seltene Erkrankung ansah, weisen neuere epidemiologische Studien darauf hin, dass leichte Formen dieser Störung relativ häufig auftreten. In der Liste der zehn häufigsten psychischen Erkrankungen rangiert sie nach den Phobien, dem Substanzmissbrauch und der Major Depression an vierter Stelle. So berichten Weissmann und Merikangas (1986) von einer Prävalenz für Zwangsstörungen von 1,3% bis

2,0% über 6 Monate. Die Lebenszeitprävalenz beträgt laut Deister (1995) 2% bis 3%. Die jährliche Inzidenzrate liegt bei 7,5/1000 (Crum und Anthony, 1993).

Die Zwangsstörung beginnt meist in der Adoleszenz bzw. im frühen Erwachsenenalter (Flament et al., 1988; Rasmussen und Eisen, 1990). Ungefähr 95% aller Zwänge manifestieren sich vor dem 40. Lebensjahr, wobei Männer und Frauen in etwa gleich oft betroffen sind (Robins et al., 1984; Karno et al., 1988).

Patienten mit Zwangsstörungen erscheinen in therapeutischen Einrichtungen bzw. beginnen die ambulante Therapie durchschnittlich 7 bis 7,5 Jahre nach Beginn der Erkrankung (Rachmann und Hodgson, 1980). Das Alter der meisten Patienten zu diesem Zeitpunkt beträgt circa 30 Jahre (Marks, 1987).

Depressive Störungen, Phobien, Alkoholmissbrauch, Essstörungen, Tic-Störungen und Hypochondrien zählen zu den häufigsten co-morbiden Störungen (Crino und Andrews, 1996; Niedermeier und Hegerl, 1998).

Die Zwangsstörung ist unbehandelt fast immer eine chronisch verlaufende Erkrankung ohne nennenswerte Tendenz zu Spontanremission (Möller et al., 2001).

### 1.1.3. Symptomatik und Typisierung

Die Zwangsstörung manifestiert sich klinisch als Zwangsgedanken und/oder Zwangshandlungen, die in der angelsächsischen Literatur als „obsessions“ und „compulsions“ bezeichnet werden (obsessive-compulsive disorder, OCD). Zu den Zwangsgedanken zählen Ideen, Vorstellungen oder Impulse, welche fast immer als sinnlos und quälend empfunden werden und welche den Betroffenen stereotyp beschäftigen und sich ihm oktroyieren. Aggressive Inhalte oder Themen über Verschmutzung oder Kontamination überwiegen bei den Zwangsvorstellungen. Den Betroffenen gelingt es dabei nicht, Widerstand zu leisten oder die Zwangsgedanken zu ignorieren bzw. ganz zu unterdrücken. Im Unterschied zu den psychotischen Störungen werden die Zwangsgedanken nicht als von außen kommend oder von anderen eingegeben, sondern als eigene Gedanken erlebt.

Bei den Zwangshandlungen, welche weder als angenehm oder sinnvoll empfunden werden, handelt es sich ursprünglich um zweckgerichtete Verhaltensweisen, die, ähnlich dem Zwangsgedanken, stereotyp und oft rigiden Regeln folgend durchgeführt werden. Der Zweck dieser Handlungen besteht darin, die Anspannung oder Angst zu reduzieren oder ein befürchtetes Ereignis unwirksam zu machen bzw. abzuwenden (nähere Details siehe: Niedermeier und Zaudig, 1998). Auch hier wird im Allgemeinen dieses Verhalten von der betroffenen Person als ineffektiv und sinnlos erlebt, wobei jedoch ein Ankämpfen dagegen für den Patienten ohne Erfolg bleibt. Bei sehr lange andauernden Störungen kann der Widerstand jedoch auch deutlich abnehmen.

Zwangsgedanken und Zwangshandlungen verursachen ein erhebliches subjektives Leid, sind zeitraubend und beeinträchtigen den normalen Tagesablauf, die beruflichen Leistungen und soziale Aktivitäten oder Beziehungen (vgl. Diagnosekriterien nach ICD-10).

Zwangsgedanken und Zwangshandlungen können sich auf die verschiedensten Bereiche erstrecken.

Wie Reinecker und Zaudig in einer Studie mit 616 Patienten in der Klinik Windach (1995) zeigen konnten, ergab sich folgende prozentuelle Verteilung: Kontrollzwänge 42%, Waschzwänge 21%, gemischte Kontroll- und Waschzwänge 25%. Dabei zeigte sich auch, dass reine Zwangsgedanken, ohne Zwangshandlungen, in nur 12% der Fälle vorkommen. Zwangsgedanken und Zwangshandlungen treten also meist in Kombination, selten aber isoliert auf. In der Literatur wird eine Überrepräsentanz der Frauen bei den Waschzwängen mit 66-86% beschrieben (Marks 1987, de Silva und Rachmann 1992).

Neben den Zwangsgedanken und Zwangshandlungen wird noch eine eher selten auftretende Sonderform der Zwangsstörungen beschrieben, die „primäre zwanghafte Langsamkeit“ („obsessional slowness“) (Rachmann, 1974; Rachmann und Hodgson, 1980). Die betroffenen Patienten führen hierbei Alltagshandlungen wie unter Zeitlupe durch.

Zwangsstörungen werden sehr häufig von den Betroffenen verheimlicht, weswegen der gezielten Exploration ein besonderer Stellenwert bei der Erfassung des Krankheitsbildes zukommt.

#### 1.1.4. Diagnostik der Zwangsstörung

Heutzutage kann man sich für die Diagnostik der Zwangsstörung verschiedener Kataloge mit diagnostischen Kriterien bedienen. Die gängigsten sind diejenigen des **DSM-IV** (Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen in der vierten Auflage; American Psychiatric Association 1994; deutsche Version: Saß et al., 1996) und der **ICD-10** (Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in der 10. Auflage; siehe Dilling et al., 1994). Beide Klassifikationssysteme beschreiben Zwangsgedanken und Zwangshandlungen sowie Mischtypen, welche jedoch nur in der ICD-10 eigene diagnostische Kategorien darstellen. (zur detaillierten Übersicht siehe Tabelle 1 und 2 im Anhang (7.1.; 7.2.))

Beide Systeme differieren aber in einigen wichtigen Punkten:

- Im Unterschied zum **DSM-IV**, wo die Zwangsstörung der Angststörung zugerechnet wird, ist in der **ICD-10** die Zwangsstörung unter den neurotischen, Belastungs- und somatoformen Störungen zu finden.

Auch hinsichtlich der Zeitklassifikation gibt es zwischen ICD-10 und DSM-IV Unterschiede:

- Nach **ICD-10** müssen wenigstens 2 Wochen an den meisten Tagen Zwangsgedanken bzw. -handlungen oder beides nachweisbar sein.
- Nach **DSM-IV** müssen die Zwangsgedanken bzw. -handlungen wenigstens mehr als eine Stunde pro Tag in Anspruch nehmen.

#### 1.1.5. Erklärungsmodelle

Zur Ätiopathogenese der Zwangsstörung wurden psychologische und neurobiologische Erklärungsmodelle entwickelt. Da sie auf unterschiedlichen Beschreibungsebenen lokalisiert sind, konkurrieren sie nicht miteinander, sondern ergänzen sich vielmehr.

In neueren Studien wird auch eine genetische Ursache der Zwangssymptomatik diskutiert (Pauls et al., 1995; Nestadt et al., 2000). Auf eine detaillierte Ausführung soll in dieser Studie jedoch verzichtet werden.

### **1.1.5.1. Psychologische Erklärungsmodelle**

#### ***1.1.5.1.1. Das Psychoanalytische Modell***

Frühere psychoanalytische Erklärungsmodelle gehen von einem „Abhängigkeit versus Autonomie“-Konflikt aus, in dem das Ich zwischen triebhaften Es-Impulsen und rigiden Über-Ich-Vorstellungen vermitteln muss. Durch Aktualisierung dieses internen Konfliktes in entsprechenden Belastungssituationen kommt es zu neurotischer Konfliktbearbeitung mit charakteristischen Abwehrmechanismen wie Affektisolierung, Intellektualisierung und Reaktionsbildung. Im Sinne einer „Ritualisierung von Aggressionen“ können zumindest einige Zwänge als Versuch verstanden werden, aggressive oder andere Triebimpulse zu neutralisieren.

#### ***1.1.5.1.2. Das Zwei-Faktoren-Modell nach Mowrer***

Es existiert noch kein einheitliches lerntheoretisches Modell, welches die Entstehung und Aufrechterhaltung von Zwängen beschreiben kann. Vielmehr beleuchten verschiedene theoretische Modelle die unterschiedlichen Aspekte der Zwangsstörung. Das älteste und eines der wichtigsten lerntheoretischen Erklärungsmodelle ist das Zwei-Faktoren-Modell, welches 1947 von Mowrer zunächst für Angststörungen, später zur Erklärung von Vermeidungsverhalten bei Zwangsstörungen entwickelt wurde (vgl. Mowrer, 1947). Das 2-Faktoren-Modell bedient sich der lerntheoretischen Paradigmen der klassischen und operanten Konditionierung, um die Entstehung und Aufrechterhaltung von Zwangsstörungen zu beschreiben.

Dem ersten Faktor, den Prinzipien der klassischen Konditionierung, folgend, führt die Kopplung eines ursprünglich neutralen Stimulus, z.B. Schmutz, mit einem unconditionierten unangenehmen Stimulus, d.h. einer emotionalen Belastung, oder einer als aversiv erlebten Konfliktsituation, zu einer Anspannungs- oder Angstreaktion. Wenn nun beide Stimuli

gleichzeitig in Erscheinung treten, kommt es zu deren Kopplung. Der ursprünglich neutrale Hinweisreiz Schmutz erlangt somit die Fähigkeit eine vergleichbare emotionale Reaktion hervorzurufen, wie die aversive Konfliktsituation selbst. Im weiteren Verlauf genügt dann der alleinige Anblick von Schmutz, damit ein Zustand von Anspannung und Angst erzeugt wird (Zaudig und Niedermeier, 1998).

Der zweite Faktor hat, nach den Prinzipien des operanten Konditionierens, Vermeidungsverhalten und Generalisierung zur Folge. Der Patient hat die Erfahrung gemacht, dass realer oder phantasierter Schmutz zu einem unangenehmen Anspannungs- und Angstzustand führt. Er möchte diesen Zustand um jeden Preis vermeiden. Er macht die Erfahrung, dass er durch Händewaschen die Angst vor Verschmutzung und damit den Angst- und Spannungszustand reduzieren kann. Während zunächst das Handwaschritual ebenfalls lediglich durch den Anblick, die Vermutung von Schmutz oder durch Kontaminationsängste ausgelöst wird, bemerkt der Patient im weiteren Verlauf der Erkrankung, dass auch Spannungszustände anderer Genese durch das Handwaschritual ebenfalls reduziert bzw. vermieden werden können. Es kommt zur Generalisierung von Stimuli, die das zwanghafte Verhalten auslösen. Letztendlich können die verschiedenartigsten Stimuli, wie der Anblick von Schmutz, soziale Konfliktsituationen oder interne Stimuli wie beispielsweise angstauslösende Gedanken, zu Angst oder Anspannung führen und das Zwangverhalten auslösen. Der Patient hat im Sinne des operanten Konditionierens gelernt, dass sich unangenehme Angst- oder Anspannungszustände verschiedener Art durch das Zwangritual vermeiden oder reduzieren lassen (Angstreduktions-Modell) (Berger, 2004).

Das 2-Faktoren-Modell kann aber nicht nur zum Verständnis von Zwangsritualen bzw. Zwangshandlungen (z.B. Wasch- und Kontrollzwänge) herangezogen werden, sondern auch von Zwangsgedanken, die eingesetzt werden, um eine bedrohliche Situation zu vermeiden bzw. ungeschehen zu machen. Es gelingt aber, Entstehung und Aufrechterhaltung eines Großteils der Zwangshandlungen plausibel zu erklären, auch wenn in den seltensten Fällen angst- und anspannungsauslösende Traumata, wie z.B. die als aversiv erlebte Konfliktsituation, in der Vorgeschichte von Patienten identifiziert werden können (vgl. Kapfhammer, 1999). Auch kann die angstreduzierende Wirkung von Zwangsritualen nicht immer als zutreffend angesehen werden.

### ***1.1.5.1.3. Das Kognitive Modell***

Wo das 2-Faktoren-Modell nach Mowrer keine befriedigenden Lösungsansätze bieten kann, setzen kognitive Modelle ein. Sie bieten für die Aufnahme, Verarbeitung und Bewertung von Informationen neue Ansätze, die Entstehung von Zwangsimpulsen zu verstehen und therapeutische Interventionen zu entwickeln.

Verschiedene Untersuchungen konnten belegen, dass aufdringliche oder beängstigende Gedanken normale Phänomene sind, die praktisch bei jedem Menschen vorkommen (Rachmann und de Silva, 1978). In den verschiedensten Alltagssituationen gehen Gedanken durch den Kopf, die aber in der Regel affektiv neutral sind bzw. emotional nicht bewertet und somit wieder ausgeblendet werden. Die Gedanken erlangen erst dann Bedeutung, wenn sie affektiv bewertet werden. Wird ein Gedanke als beängstigend oder schuldhaft erlebt, wird es wesentlich schwieriger gelingen, ihn wieder zu vergessen. Dies ist der Grund weshalb in kognitiven Modellen Selektion und Bewertung von Gedanken eine zentrale Rolle spielen.

Auch bei affektiv besetzten Gedanken gelingt es einem gesunden Menschen normalerweise, diese Gedanken auszuschalten. Patienten mit Zwangsstörungen jedoch können von diesen Gedanken nicht loslassen und messen ihnen mit der Zeit immer mehr, vor allem negative Bedeutung bei. Der Zwangsgedanke gewinnt deshalb an Bedeutung, weil er als katastrophal bewertet wird. Aggraviert wird die Situation dadurch, dass solche Menschen ihrer eigenen Wahrnehmung nicht mehr trauen und infolgedessen Unsicherheit ihr Verhalten dominiert. So sind sie nicht in der Lage sich selber davon zu überzeugen, dass der Grund für diese Gedanken harmloser Natur ist (Berger, 2004).

Kognitive Modelle gehen weiterhin davon aus, dass Patienten mit Zwangsstörungen, im Laufe ihrer Lerngeschichte, häufig strenge und starre Grundüberzeugungen („belief systems“) übernommen haben. Diese führen zu einer weiteren negativen affektiven Bewertung des Zwangsgedanken, da diese Patienten den Zwangsgedanken mit Verantwortlichkeit, Unsicherheit, Schuld und der abnorm hohen subjektiven Erwartung eines negativen Ausgangs verknüpfen (vgl. Niedermeier und Bossert-Zaudig, 1998). Die affektive Bewertung des Zwangsgedankens vor dem Hintergrund typischer Grundüberzeugungen führt zu einem Teufelskreis von Angst, Anspannung und Grübeln über die Zwangsinhalte. Dabei erscheint der Gedanke dem Patienten so fürchterlich, dass er oft nicht zu Ende gedacht wird (Vermeidungsverhalten) oder aber sofort durch ein Gegenritual neutralisiert werden muss. Kurzfristig führt das Neutralisieren zu einem Spannungsabfall, längerfristig jedoch zu einer

noch stärkeren affektiven Bewertung des ursprünglichen Zwangsgedankens, so dass die Anspannung wieder zunimmt und erneut durch ein Gegenritual neutralisiert werden muss.

### **1.1.5.2. Neurobiologische Modelle der Zwangsstörung:**

In den letzten Jahren haben neurobiologische Hypothesen zur Entstehung der Zwangsstörung mehr und mehr an Bedeutung gewonnen. Bereits im Jahre 1894 vertrat Tuke die Hypothese, dass die Ursache der Zwangsstörung in einer kortikalen Dysfunktion zu suchen sei. Die Weiterentwicklung elektrophysiologischer, biochemischer und vor allem bildgebender Untersuchungsmethoden hat die Möglichkeit eröffnet, die Rolle neurobiologischer Faktoren für die Pathogenese von Zwangssymptomen systematisch zu untersuchen.

#### ***1.1.5.2.1. Das Neurochemische Erklärungsmodell***

Das Neurochemische Modell zur Erklärung der Pathogenese von Zwängen vertritt die Hypothese einer serotonergen Dysfunktion. Das zentrale Serotonin-System gehört zu den phylo- und ontogenetisch ältesten neuromodulatorischen Systemen. Seinen Ursprung hat es in den Raphekernen im Hirnstamm. Die relativ kleine Anzahl (250.000), der sich dort befindenden Neuronen, besitzt einen hohen Verzweigungsgrad und innerviert fast das gesamte Nervensystem. Da das zentrale Serotonin-System mehr als 15 verschiedene Serotoninrezeptoren besitzt, von denen die am besten erforschten die 5-HT-1a-Rezeptoren sind, wird es als heterogenen bezeichnet (vgl. Hegerl und Mavrogiorgou, 1999). Mehrere Autoren identifizierten die serotonerge Neurotransmission als ein an motorischen Abläufen beteiligtes System (vgl. Jacobs und Fornal, 1995; Baumgarten und Grozdanovic, 1995).

Die Hypothese, dass das serotonerge System eine pathogenetische Rolle bei der Zwangsstörung spielt, basiert in erster Linie auf psychopharmakologischen Befunden. Lange Zeit galt die Zwangsstörung als eine Erkrankung, die durch medikamentöse Behandlung nicht oder nur unwesentlich beeinflusst werden kann. Die Gabe von Benzodiazepinen, Antipsychotika und trizyklischen Antidepressiva und auch die Elektrokonvulsionstherapie führten zu keiner wesentlichen Besserung der klinischen Symptomatik. Episodische Berichte in den 60er und 70er Jahren und systematische, placebokontrollierte Studien in den 80er und 90er Jahren konnten nachweisen, dass Clomipramin, ein vorwiegender Hemmer der

Serotonin-Wiederaufnahme (SRI = „serotonin reuptake inhibitor“), der Behandlung mit anderen trizyklischen Antidepressiva oder Placebo signifikant überlegen ist (Fernandez und Lopez-Ibor, 1967; Marks et al., 1980; Montgomery, 1980; Thoren et al., 1980b; Flament et al., 1985; Mavissakalian et al., 1985; DeVeugh-Geiss et al., 1989; Katz et al., 1990; Montgomery et al., 1990; DeVeugh-Geiss et al., 1991). Dass das serotonerge System für die Zwangssymptomatik verantwortlich sein könnte, wird auch von anderen Studien bestätigt, welche die Wirksamkeit der selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin untersuchten (vgl. Überblick bei Hegerl und Mavrogiorou, 1998; zu Fluoxetin: Montgomery et al., 1993 und Tollefson et al., 1994; zu Fluvoxamin: Goodman et al., 1989c und Mallya et al., 1992; zu Paroxetin: Zohar et al., 1996; zu Sertralin: Chouinard et al., 1990). Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang, dass bei ausgeprägten Zwangsstörungen die Placeboresponserate bei ca. 8 % liegt. Dies ist deutlich niedriger als bei anderen psychischen Störungen. Das selektive Ansprechen der Zwangssymptomatik auf Serotoninwiederaufnahmehemmer ist ein bemerkenswerter Befund, da sich andere psychische Störungen wie Depressionen, schizophrene Psychosen oder Angsterkrankungen aufgrund verschiedener pharmakologischer Wirkprinzipien bessern.

Durch die SSRI wird ein spezifischer hochaffiner Membrantransporter gehemmt, dessen Aufgabe es ist, einen Großteil des sezernierten Serotonins aus dem synaptischen Spalt in das präsynaptische Neuron wiederaufzunehmen. Dadurch erhöht sich die Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt, welche wiederum eine verstärkte serotonerge Neurotransmission zur Folge hat. Die anfänglich vorhandene Gegenregulation des Körpers bewirkt jedoch, dass der gewünschte Anstieg der extrazellulären Serotoninkonzentration erst nach mehreren Wochen erfolgen kann.

Insgesamt betrachtet existieren zwar Hinweise, dass Zwangsstörungen auf einer serotonergen Dysfunktion basieren, jedoch sind folgende Beobachtungen noch zu klären:

1. eine Behandlung mit einem SSRI führt zwar zu einer Besserung der Zwangssymptomatik, aber nicht zu einer vollständigen Genesung.
2. es gibt bisher keine Befunde, wonach ein künstlich herbeigeführter Mangel an Serotonin bei einem gesunden Menschen, z.B. durch tryptophanarme Diät, Zwangssymptome induzieren kann (vgl. Barr et al., 1994).

3. eine serotonerge Dysfunktion wird auch bei anderen, ebenfalls durch SSRI behandelbare, psychiatrische Erkrankungen (Depression, Angststörung, Essstörung etc.) angenommen.

Somit ist die serotonerge Dysfunktion bei Zwangsstörungen weniger als spezifischer, eher aber als prädisponierender Faktor anzusehen. Problematisch ist auch, dass das serotonerge System ein weitverbreitetes modulierendes System ist. Folglich kann von einer Wirksamkeit der SSRI nur mit Einschränkungen auf die kausale Rolle des serotonergen Systems in der Pathogenese rückgeschlossen werden.

Der Vollständigkeit wegen sei hier noch erwähnt, dass an der Pathophysiologie der Zwangsstörung neben Serotonin auch andere Systeme, das dopaminerge und das cholinerge System, aber auch Neuropeptide (Oxytocin, Vasopressin, Somatostatin) beteiligt sein könnten (zum dopaminergen System: vgl. Rosenberg und Keshavan, 1998; vgl. Hegerl und Mavrogiorgou, 1999; zum cholinergen System: vgl. Lucey et al., 1993; zum Neuropeptidsystem: vgl. Altemus et al., 1993).

#### ***1.1.5.2.2. Das Neuroanatomische Erklärungsmodell***

Verschiedene Untersuchungen haben einen Zusammenhang zwischen neurologischen Erkrankungen und Zwangsstörungen gefunden. Zwangssymptome wurden nach Schädel-Hirn-Traumata (McKeon et al., 1984) einschließlich leichter Schädel-Hirn-Traumata ohne nachweisbare fokale Hirnschädigung (Kant et al., 1996), nach fokalen Hirnläsionen (Laplane et al., 1989; George et al., 1992) und bei Epilepsien (Ebert et al., 1990; Kettl und Marks, 1986) beschrieben. Verschiedene Autoren haben vermehrt Geburtstraumata mit Schädigung des zentralen Nervensystems in der klinischen Vorgeschichte von Zwangspatienten nachgewiesen (Capstick und Seldrup, 1977). Außerdem zeigen Patienten mit Zwangsstörungen eine erhöhte Inzidenz für unspezifische neurologische Abweichungen („neurological soft-signs“) (Hollander et al., 1990).

Zwangssymptome treten ebenfalls gehäuft bei neuropsychiatrischen Erkrankungen auf, die mit Basalganglienläsionen einhergehen. Dies trifft für die 1931 von v.Economo beschriebene Encephalitis epidemica lethargica zu, ein Krankheitsbild mit der Symptomtrias:

Zwangssymptomatik, Tics und Parkinsonismus. Dies gilt auch für das Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, welches durch motorische und vokale Tics imponiert und in mehr als der Hälfte der Fälle mit Zwangssymptomen vergesellschaftet ist (Pauls et al., 1986), wie auch für die Chorea Minor Sydenham (Swedo et al., 1989), eine Autoimmunerkrankung, die in etwa 30% der Fälle zu Zwangssymptomen führt und für Störungen nach bilateraler Nekrose des Nucleus pallidus.

Die Ergebnisse neurochirurgischer Eingriffe bei therapierefraktären Zwangspatienten geben Hinweise darauf, dass neben einer Schädigung der Basalganglien eine gestörte Interaktion zwischen Frontalhirn und Basalganglien ursächlich am Entstehen von Zwangssymptomen beteiligt sein könnte. Von den verschiedenen neurochirurgischen Verfahren haben sich vor allem die anteriore Zingulotomie und das DBS-Verfahren (Deep Brain Stimulation) als effektive Operationsstrategie erwiesen. Bei der anterioren Zingulotomie werden Projektionsbahnen zwischen Frontalhirn und subkortikalen Arealen, wie Basalganglien und Thalamus, unterbrochen (vgl. Überblick: Mindus und Jenike, 1992; Jenike, 1998; Greenberg et al., 2000, 2003). Das reversible DBS-Verfahren blockiert mittels einer Hochfrequenz-Elektrode den Nucleus accumbens, der als Relaisstation zwischen dem präfrontalen Kortex und den Basalganglien fungiert (Sturm et al., 2003).

Einen weiteren Hinweis auf die neuroanatomische Ursache der Zwangstörung liefern Patienten mit Frontallappen-Dysfunktionen. Ihre Symptome ähneln denen, die bei Menschen mit Zwangsstörungen vorkommen.

Die rasche Weiterentwicklung bildgebender Verfahren in den letzten Jahren hat die Überprüfung neuroanatomischer Hypothesen zur Entstehung der Zwangsstörung ermöglicht. Die funktionelle Bildgebung liefert, da sie zustandsabhängige Hirnfunktionsänderungen darstellen kann, konsistentere Ergebnisse als hirnstrukturelle Analysen und eignet sich dementsprechend ganz besonders als Untersuchungsverfahren. Studien mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) und mit der Single-Photon-Emission-Computed-Tomography (SPECT) konnten zeigen, dass die zerebrale Blutflussrate bzw. die Glukoseutilisation im **linken orbito-frontalen** Kortex und im **Nucleus caudatus** (beidseits) (Baxter et al., 1987) signifikant erhöht war. Diese **Hyperaktivität des orbito-frontalen Kortex** wurde auch in anderen PET- und SPECT-Studien nachgewiesen, jedoch auch nicht immer durchgängig repliziert (vgl. den Überblick bei Hoehn-Saric und Benkelfat, 1994). In einer SPECT-Studie beispielsweise konnte eine

abnorm niedrige Aktivität im orbito-frontalen Kortex bei Patienten mit Zwangsstörungen nachgewiesen werden (Busatto et al., 2000).

Inwieweit funktionelle Besonderheiten an den Basalganglien bei Patienten mit einer Zwangsstörung eine Rolle spielen, konnten dagegen von verschiedenen Studien diesbezüglich nicht konsistent gezeigt werden. Einige Studien fanden keine Unterschiede zwischen Personen mit Zwangsstörungen und gesunden Kontrollen (Insel, 1992). Andere Arbeiten dokumentierten eine erhöhte Aktivität der Basalganglien (Baxter et al., 1987; Baxter et al., 1988) und wiederum andere zeigten bei der Zwangssymptomatik eine verminderte Aktivität im Nucleus caudatus auf (Rubin et al., 1992).

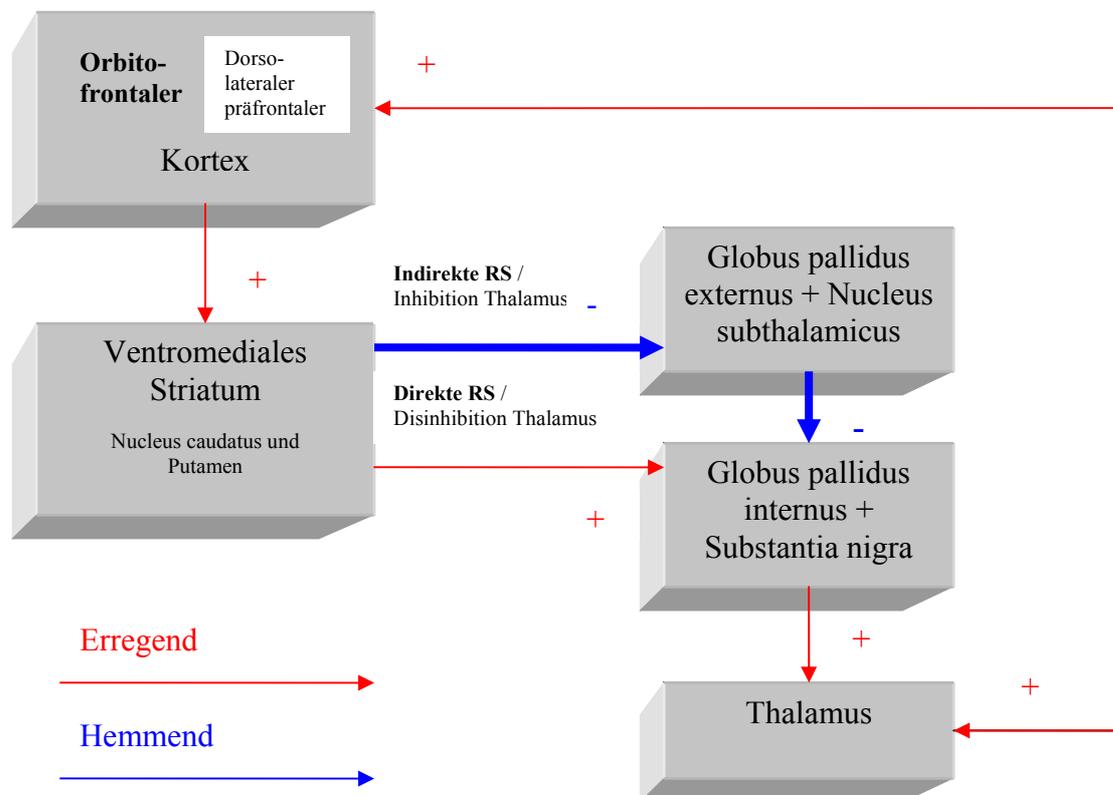
In Symptomprovokationsstudien konnte gezeigt werden, dass die Konfrontation mit zwangsauslösenden Stimuli die Aktivität in jenen Gehirnarealen ansteigen lässt, die bereits in Ruhe **Hyperaktivität** zeigen, **insbesondere im orbito-frontalen Kortex** (siehe Breiter et al., 1996; Cottraux et al., 1996; McGuire et al., 1994; Rauch et al., 1994). Dieser Befund passt gut zu der Annahme, dass die Zwangssymptomatik stark mit neurophysiologischen Prozessen im orbito-frontalen Kortex korreliert. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass die Frage noch nicht endgültig geklärt ist, ob es sich bei diesem Aktivierungsmuster um spezifische Veränderungen bei der Zwangsstörung oder um ein unspezifisches emotionales Aktivierungsmuster im Sinne einer Angstreaktion handelt (vgl. Hegerl und Mavrogiorgou, 1998).

Zusammenfassend unterstützen die Befunde der bildgebenden Verfahren die Hypothese, dass der **Regelkreis zwischen Frontalhirn, Basalganglien und limbischen System** bei Patienten mit Zwangsstörungen **gestört** ist. Phänomenologische und neuropsychologische Studien stellten ebenfalls die Vermutung auf, dass eine Dysfunktion dieser Regionen bei Zwangsstörungen vorliegen könne, da Patienten mit Zwangsstörungen Defizite in Exekutivfunktionen und in non-verbale (z.B. akustisch, visuell, taktil) Gedächtnisfunktionen aufweisen (Christensen et al., 1992). Diese kognitiven Funktionen sollen im Frontallappen, inklusive orbito-frontale, dorso-laterale und cingulo-anteriore Kortices, angesiedelt sein (Devinsky et al., 1995; Schwartz, 1999; Flor-Henry et al., 1979; Aouizerate et al., 2004).

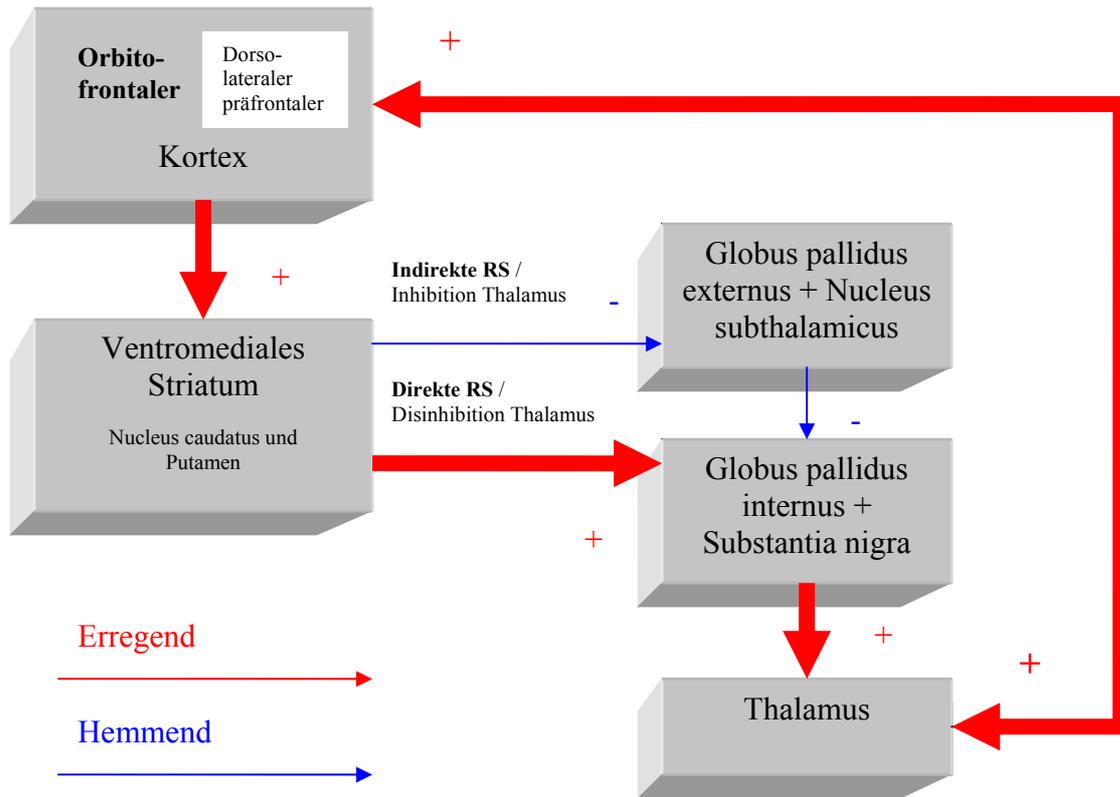
Die referierten Ergebnisse lieferten einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung einer neuroanatomischen Hypothese für die Ätiopathogenese der Zwangsstörung. So weist das Frontalhirn enge Verbindungen zu dem phylogenetisch älteren striatalen und limbischen System auf. Außerdem scheint es eine wichtige Funktion bei der Fokussierung von Aufmerksamkeit und bei der Integration externer sensorischer, sowie interner Informationen

auszuüben. Auch fällt ihm eine wichtige Rolle bei der Planung und Durchführung motorischer und kognitiver Vorgänge zu. Darüber hinaus scheint das Frontalhirn maßgeblich das Sozialverhalten zu regulieren.

Befunde aus der Neuroanatomie deuten darauf hin, dass funktionale Regelkreise kortikale, striatale und thalamische Areale im Sinne von „feed forward loops“ verbinden. Die Zwangssymptomatik ist hiernach das Ergebnis einer **positiven Rückkopplungsschleife**, deren Ursache in einem **Ungleichgewicht** zwischen **direktem** und **indirektem Basalganglienpfad** mit Dominanz des direkten Schaltkreises gegenüber dem indirekten besteht (vgl. Abb. 1 und 2). Den Basalganglien, insbesondere dem Nucleus caudatus, scheint eine wichtige Filterfunktion in diesem Regelkreisen zuzukommen. Whiteside et al. (2004) geben jedoch zu bedenken, dass das Wissen über diesen Basalganglienpfad hauptsächlich aus Tierstudien mit Primaten stammt (vgl. dazu auch Saxena et al., 2001). Zwar zeigt das menschliche Gehirn große Ähnlichkeit mit dem Primatengehirn, doch ist es wesentlich komplexer aufgebaut und besitzt zusätzliche kortikale Regionen.



**Abb. 1:** Modell der fronto-striato-thalamischen Regelschleife (= RS) bzw. des Basalganglienpfads. Physiologischer Zustand (modifiziert nach Saxena et al., 1998)



**Abb. 2.:** Modell der fronto-striato-thalamischen Regelschleife (= RS) bzw. des Basalganglienpfads bei Zwangsstörungen (modifiziert nach Saxena et al., 1998). Ein Ungleichgewicht zwischen der direkten und der indirekten Regelschleife führt zur Zwangssymptomatik. Da die direkte Regelschleife überaktiv ist, laufen Verhaltensweisen repetitiv ab. Die indirekte Regelschleife ist im Tonus reduziert und kann ablaufende Verhaltensmuster nicht supprimieren.

Das neuroanatomische Modell der Zwangsstörung geht von einer „**neuronalen Überaktivität**“ im **orbito-frontalen Kortex** aus. Die integrative Kapazität des Nucleus caudatus als Filterstelle orbito-fronto-thalamischer Verbindungen reicht nicht aus, um die orbito-frontale Überaktivität zu modulieren. Somit liegt bei Patienten mit Zwangsstörungen nach diesem Modell entweder eine Dysfunktion der modulatorischen Aktivität des Nucleus caudatus oder eine primäre Überaktivität des orbitofrontalen Kortex vor. Die „Enthemmung von Frontalhirnfunktionen“ führt nach dieser Hypothese dazu, dass Patienten mit Zwangsstörungen an einmal eingeschlagenen motorischen und kognitiven Vorgängen haften und diese nicht situationsadäquat abändern können. Diese mangelnde Flexibilität, motorische und kognitive Vorgänge den Umweltbedingungen anzupassen, führt zu stereotyp ablaufenden

Gedanken- und Verhaltensmustern, die klinisch als Zwangsgedanken oder Zwangshandlungen in Erscheinung treten.

Für die Hypothese eines **gesteigerten neuronalen Regelkreises zwischen Frontalhirn, Basalganglien und limbischen System** sprechen auch Behandlungsstudien. Diese konnten zeigen, dass sowohl die erfolgreiche pharmakologische Behandlung mit einem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, als auch die erfolgreiche kognitive Verhaltenstherapie, zu einer Reduktion der Glukoseutilisation in den betroffenen Hirnarealen und damit zu einer Normalisierung dieser übermäßigen zerebralen Aktivität führt (Baxter et al., 1992; Schwartz et al., 1996). Für diese Hypothese spricht auch, dass die neurochirurgischen Eingriffe, die bei therapierefraktären Zwangspatienten eine Reduktion der Zwangssymptomatik erzielen konnten, diese Regelkreise unterbrechen.

Das Neuroanatomische Modell ist aber noch mit Problemen verbunden, da die Befunde zu einer orbito-frontalen Hyperaktivität nicht konsistent sind. Zu klären ist, ob methodische Unterschiede dafür verantwortlich sind.

Auch werden von manchen Autoren, die pathologisch veränderte Gehirnregionen bei Patienten mit Zwangsstörungen untersuchten, die Ergebnisse von fMRT- und PET-Studien kritisch hinterfragt. So muss eine erhöhte Blutflussrate (fMRT oder PET), z.B. im orbito-frontalen Kortex, nicht unbedingt auch mit einer erhöhten Glukoseutelisation (PET) einhergehen. Noch wichtiger erscheint die Tatsache, dass fMRT- bzw. PET-Studien zwar davon ausgehen, dass eine erhöhte Blutflussrate (bzw. eine erhöhte Glukosemetabolismusrate) direkt mit einer erhöhten neuronalen Aktivität (d.h. mit einer gesteigerten Anzahl von neuronalen Aktionspotentialen) verbunden ist. Es existieren dafür aber bis jetzt keine direkten wissenschaftlichen Beweise (Whiteside et al., 2004).

Hilfreich wäre es, in diesem Fall ein bildgebendes Verfahren zur Verfügung zu haben, welches direkt die neuronale Aktivität darstellen kann. Das in dieser Studie verwendete LORETA-Verfahren (Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography), welches die Gehirn-Strom-Dichte und damit direkt die Hirnaktivität dreidimensional visualisieren kann (vgl. Kapitel **1.2.3.1.4.**), könnte dabei helfen, diesbezüglich Klarheit zu schaffen.

### 1.1.6. Therapie der Zwangsstörung

Zur Therapie der Zwangsstörung wurden in den letzten 30 Jahren verschiedene Behandlungskonzepte entwickelt: psychotherapeutische, psychopharmakotherapeutische und psychochirurgische.

Die Psychotherapie basiert heutzutage hauptsächlich auf kognitiven, verhaltenstherapeutischen Ansätzen, wie z.B. Konfrontationsverfahren (Sättigungstraining, Habituationstraining, Flooding, Implosion), rational-emotive Therapie (RET) (Ellis, 1977) oder Selbstinstruktionstraining (Bossert-Zaudig und Zaudig, 1998). Die Anwendung solcher Verfahren bei Zwangsstörungen hatte eine stabil bleibende Wirksamkeit von bis zu 6 Jahren zur Folge (Hand, 1995). Die besten Ergebnisse, 80 % Symptomverbesserung, ließen sich aber mit der multimodalen, stationären Verhaltenstherapie erzielen. Sie stellt eine Erweiterung dieser verhaltenstherapeutischen Ansätze dar (Hauke et al., 1998). Der therapeutische Effekt soll mit funktionellen Veränderungen in der Interaktion zwischen limbischen Kortex, inklusive orbitaler Kortex und anteriorer Gyrus cinguli, und den Basalganglien assoziiert sein. Letztendlich soll er zu einer Normalisierung der postulierten orbito-frontalen Hyperaktivität führen (vgl. Kapitel *1.1.5.2.2.*) (Schwartz, 1996, 1998, 1999).

Die moderne pharmakologische Therapie erfolgt weitestgehend mit Serotoninwiederaufnahmehemmern (Clomipramin und SSRI) (vgl. Kapitel *1.1.5.2.1.*). Dadurch erfolgt eine induzierte Desensitivierung der terminalen Autorezeptoren im orbito-frontalen Kortex, welcher eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Zwangsstörung spielen soll. Dies ist interessanterweise erst nach 8 Wochen und damit ganze 5 Woche später als in anderen Hirnregionen der Fall (vgl. Überblick bei Stahl, 1998; El Mansari et al., 1995; Bergqvist et al., 1999). Diese 8-wöchige Zeitspanne entspricht der Wirklatenz von SRI.

Meistens wird eine Kombination aus Verhaltenstherapie und SSRI bevorzugt, da sie gute Behandlungsergebnisse erzielen kann (Hohagen et al., 1998).

Bei chronischen Formen der Zwangsstörung und bei therapieresistenten Patienten kann, als „ultima ratio“, auch ein neurochirurgischer Eingriff durchgeführt werden. Die bevorzugten Verfahren sind die anteriore Kapsulotomie, die anteriore Zingulotomie, die subcaudate Traktotomie und Kapsulotomie (vgl. Überblick bei Mindus und Jenike, 1992). Sie können aber gravierende Nebenwirkungen im somatischen und psychischen Bereich nach sich ziehen.

## 1.2. Das ereigniskorrelierte Potential P300

### 1.2.1. Einführung

Vor, während und nach bestimmten sensorischen, also akustischen, visuellen, olfaktorischen etc., Ereignissen treten ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) auf. Diese können aus dem EEG mittels Averager-Technik abgeleitet werden. Sie sind Ausdruck von hirnelektrischen Prozessen, welche zeitlich mit jenem Ereignis gekoppelt sind. EKP treten jedoch nicht nur nach bestimmten sensorischen Reizen auf, sondern auch nach einer Reihe anderer Ereignisse, wie z.B. motorischer Aktivität, mentaler Operation, dem Fehlen eines Stimulus in einer Stimulusreihe etc. In der Neurophysiologie lassen sich diese ausgelösten (evozierten) Potentiale von der spontanen, nicht-ereignisgekoppelten Hirnaktivität abgrenzen.

EKP sind in der Psychiatrie deshalb von Interesse, da bestimmte EKP-Potentiale bzw. EKP-Komponenten in engen Beziehungen zu psychologischen Konstrukten und introspektiven Phänomenen stehen. Die für diese Studie relevante positive EKP-Komponente P300, auch P3 genannt, wurde zum ersten Mal von Sutton et al. (1965) beschrieben. Sie kann mit einer Latenz von etwa 300 ms nach seltenen und aufgabenrelevanten Ereignissen, die eine diskriminante Entscheidung oder eine motorische Reaktion erfordern, mit Elektroenzephalographieelektroden gemessen werden. Mit Hilfe der P300 kann versucht werden die subjektive Bedeutung dieser Ereignisse und den sequentiellen Ablauf von Informationsverarbeitungsschritten zu interpretieren. Damit war es auch erstmalig in der Psychiatrie möglich, in den Bereich von Millisekunden vorzudringen, einem Zeitbereich, in dem sich auch Bewusstseinsvorgänge und kognitive Prozesse abspielen. Es konnten zum ersten Mal psychophysiologische Variable verwendet werden, die in enger Beziehung zur Intensität und zeitlichen Struktur psychischer Prozesse standen (Hegerl, 1998).

Das ereigniskorrelierte P300-Potential wurde schon oft in der neurophysiologischen Forschung verwendet (Dierks und Maurer, 1989; Hegerl et al., 1995; Frodl-Bauch et al., 1999; Winterer et al., 2001). Bei bestimmten psychiatrischen Erkrankungen, wie Alzheimer, Schizophrenie oder Zwangsstörungen kann eine Amplituden- und Latenzveränderung der P300 beobachtet werden. Die P300 könnte damit bei Diagnosezwecken, bei der Prognose- bzw. Therapieprädiktion oder bei der Bestimmung der Schwere einer Erkrankung hilfreich sein. EKP haben in den letzten Jahren auch deshalb an Bedeutung gewonnen, indem sie dazu

beigetragen haben, den Lösungsansatz für das inverse EEG Problem zu vereinfachen, da sich in EKP nicht die gesamte Hirnaktivität manifestiert. Somit kann der Lösungsraum des inversen Problems eingegrenzt werden (vgl. dazu Kapitel **1.2.3.1.3**).

## 1.2.2. Grundlagen

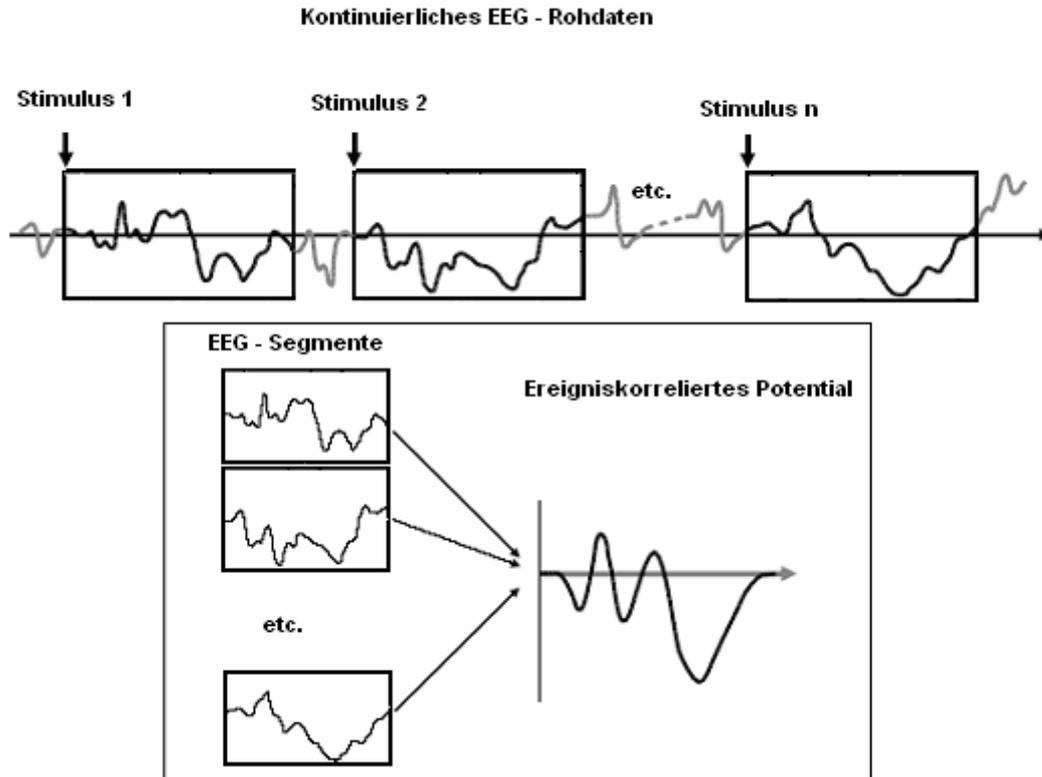
Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass der Hauptbeitrag zum Verlauf der ereigniskorrelierten Potentiale nicht von Aktionspotentialen geleistet wird, sondern von postsynaptischen Potentialen (PSP), exzitatorischer (EPSP), wie auch inhibitorischer Art (IPSP) (Creutzfeld und Kuhnt, 1967, 1973). Wie Stromquelluntersuchungen nahelegen, kommen für die Entstehung der P300 aber eher EPSP in Frage, weil sie unmittelbar auf den Daten der Oberflächenelektroden basieren, wohingegen IPSP eine mehr indirekte Rolle spielen sollen (Mitzdorf, 1985).

Die PSP werden in der Rindenoberschicht von neokortikalen Pyramidalneuronen durch Ladungsverschiebungen generiert. Eine ruhende elektrische Ladung kann kein Signal erzeugen. Diese Pyramidalneuronen sind senkrecht zur Kortikaloberfläche angeordnet und erlauben durch dieselbe Ausrichtung die Addition der elektrischen Felder. Dieses Summenfeld kann dann mit Elektroden gemessen werden. Voraussetzung dafür ist ein genügend starkes elektrisches Summenfeld, welches erst durch die synchrone Aktivierung von größeren Neuronenverbänden entstehen kann. Lopes Da Silva (1993) geht von  $10^4$ - $10^7$  gleichsinnig oszillierenden Neuronen aus, um eine messbare Potentialschwankung auszulösen. Berechnungen zur Folge soll eine solch typische Gruppe von Neuronen eine Größe von mindestens 40 bis 200 mm<sup>2</sup> auf der Kortikaloberfläche besitzen (Hämäläinen et al., 1993). Potentiale, die von subkortikalen Hirnstrukturen generiert werden, können aber auch als far-field-Potentiale (Feldpotentiale) bis zum Kortex weitergeleitet werden. Bei der Erfassung der spontanen EEG-Aktivität, die nur vom Neokortex generiert wird, spielen Feldpotentiale keine Rolle. In evozierten Potentialen lassen sie sich aber nachweisen. Somit existieren Hirnprozesse, die sich nicht in EKP niederschlagen und analysiert werden können. Dass sich aber darin nicht die Gesamtaktivität des Gehirns manifestiert, muss auch als Vorteil angesehen werden, da es erst dadurch zu einer Interpretier- und Analysierbarkeit des EKP kommt.

Die Aufzeichnung von P300-Potentialen unterliegt im Großen und Ganzen den Regeln der EEG-Aufzeichnung. Auf eine ausführliche Darstellung der Signalverarbeitung, der Artefaktunterdrückung und der Elektrodenplatzierung soll hier verzichtet werden (siehe dazu Lehrbücher der Elektroenzephalographie).

Bei der Präsentation ein und desselben sensorischen oder enterozeptiven Ereignisses, bzw. Stimulus, antwortet das Gehirn im Wachzustand immer ähnlich, während nicht ereignisgekoppelte Störsignale zufällig verteilt sind. Die Schwierigkeit bei der Aufzeichnung der ereigniskorrelierten Potentiale besteht darin, diese von der meistens viel größeren nicht ereignisgekoppelten elektroenzephalografischen Aktivität zu trennen. Die Lösung dieses Problems ist in der Aufsummierung und anschließenden Mittelung (eng. „Average“) von vielen Einzelpotentialen zu finden. Dazu werden die Zeitabschnitte um diese Stimuli in gleich große Segmente bzw. Epochen unterteilt, welche dann gemittelt werden (vgl. Abb. 3). Dabei soll sich die nicht ereignisgekoppelte Aktivität aufheben und die ereignisgekoppelte verstärken. Das bedeutet eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses. Die Mittelung eliminiert prinzipiell auch nicht ereignisgekoppelte Artefakte. Je mehr Mittelungen durchgeführt werden, desto sauberer lässt sich das EKP extrahieren. Die früher sehr aufwendige Methode die Potentiale per Hand aufzusummieren, um so die ereignisgekoppelte Aktivität besser sichtbar zu machen, wurde durch die Einführung der elektronischen Datenverarbeitung (Computer) in der Psychiatrie um ein Vielfaches vereinfacht (Hegerl, 1998). Die Aufzeichnung des EEGs und damit auch der EKP erfolgt heutzutage direkt mit dem Computer. Dafür speziell entwickelte Programme erlauben dann die schnelle Auswertung.

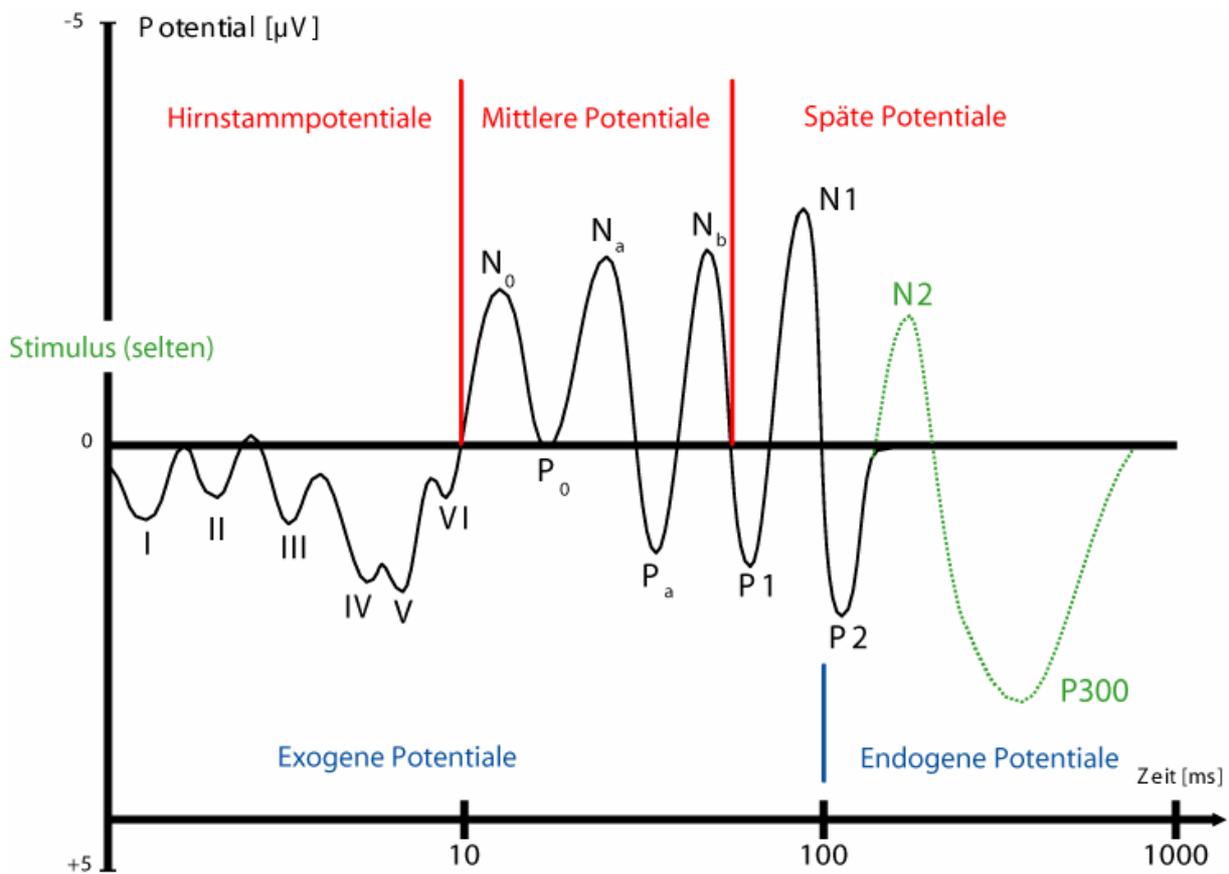
Zur deskriptiven Beschreibung können die gemittelten Segmente wiederum, über Personen hinweg, gemittelt werden, wobei ein so genanntes Grand-Average generiert wird.



**Abb. 3:** Schematische Darstellung zur Mittelung von EEG-Segmenten, um die schwache stimulusgekoppelte Aktivität von der häufig viel stärkeren nicht-stimulusgekoppelten Aktivität zu trennen (= Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses).

EKP können nach ihrer Latenz in Hirnstammpotentiale, mittlere Potentiale und späte Potentiale eingeteilt werden (vgl. Abb. 4). Die P300 bzw. P3 gehört den späten Potentialen an. Negative Potentiale werden graphisch nach oben dargestellt und mit einem N gekennzeichnet, positive Potentiale erhalten ein P und werden nach unten angegeben. Die Zahl hinter der Bezeichnung beschreibt die Latenz des Potentials nach dem Stimulus in Millisekunden. Die P300 bzw. P3 erscheint also nach 300 ms, die N2 nach 200 ms etc. Diese Latenzwerte entsprechen jedoch nur Durchschnittswerten und können durchaus mehr oder weniger stark variieren. So kann die P300 durchaus zwischen 260 ms und 500 ms liegen. Die Amplitude des Potentials, meistens in  $\mu\text{V}$  beschrieben, ist der Messwert, der sich am Gipfelpunkt der Kurve befindet und wird meistens relativ zur Baseline angegeben. Die Baseline bezeichnet einen Zeitabschnitt vor dem Stimulus, auf welches das ereigniskorrelierte Potential gemittelt wurde.

Die gemittelte Amplitude dieser Baseline dient als Nulllinie des ereigniskorrelierten Potentials.



**Abb. 4:** Idealisierte Darstellung der ereigniskorrelierten Potentiale mit logarithmischer Zeitachse (modifiziert nach Hegerl, 1998). Die N<sub>2</sub>- und P<sub>300</sub>-Komponenten treten nur nach seltenen und aufgabenrelevanten Ereignissen, bzw. Stimuli, auf, wie sie beispielsweise in einem Oddball-Paradigm (zum Zeitpunkt 0 ms) präsentiert werden (hier grün markiert).

Bei frühen Potentialen (Hirnstammpotentiale und Mittlere Potentiale), also mit Latenzen bis 100ms spielen physikalische (exogene) Stimulus-Parameter, wie z.B. Modalität, Intensität, Interstimulusintervall etc. in ihrer intraindividuellen Varianz eine Rolle. Die Varianz später Potentiale, mit Latenzen von mehr als 100 ms hängt jedoch mehr von psychologischen (endogenen) Parametern, wie Aufmerksamkeit, Motivation, Wachheit etc., vom Stimulus-Kontext und vom Zustand des Nervensystems des Individuums ab (vgl. Abb. 4) (Hegerl, 1998).

Frühe Potentiale, wie die N<sub>1</sub> oder die P<sub>2</sub>, werden deshalb als exogene, modalitätsspezifische Potentiale bezeichnet. Späte Potentiale, zu denen auch die P<sub>300</sub> gehört, nennt man endogene,

modalitätsunabhängige Potentiale (Donchin et al., 1978). Dennoch kann nicht strikt zwischen exogenen und endogenen ereigniskorrelierten Potentialen unterschieden werden. Es ist eher von einem fließenden Übergang auszugehen, da auch bei der P300 interne und externe Einflüsse, wie z.B. die Stimulusintensität, Stimuluskontrast oder Modalität eine gewisse Rolle spielen (Picton und Hillyard, 1988).

Neben der schon erwähnten Unterscheidung in endogenen und exogenen ereigniskorrelierten Potentialen, wurde noch die Unterscheidung in automatische und kontrollierte Prozesse hinzugefügt. Nach dieser Einteilung ist das endogene P300-Potential ein kontrollierter und langsam ablaufender Prozess (Schneider und Shiffrin, 1977).

Eine weitere Einteilung unterscheidet obligatorische EKP-Komponente, zu denen die N1 und P2 zählen, von nicht-obligatorischen Komponenten, wie die P300. Die N1 und P2 treten nach jedem sensorischen Stimulus auf, wohingegen die P300 nur unter bestimmten Voraussetzungen zu finden ist.

Die Untersuchung der topographischen Verteilung der P300 war nach der Einführung der Vielkanalableitungen möglich. Dabei ist festzuhalten, dass die P300 an parieto-zentralen Elektroden (Pz) am stärksten ausgeprägt ist, d.h. eine maximale Amplitude aufweist. Von Pz aus, lassen sich symmetrisch nach frontal, temporal und okzipital hin nur noch verminderte P300-Amplituden bei Oberflächen Elektroden ableiten. Bei extrakraniellen Ableitungen kann die P300 in zwei Subkomponenten aufgeteilt werden, in eine etwas frühere P3a und eine spätere P3b. Die P3b stellt die klassische Hauptkomponente der P300 dar und ist am deutlichsten bei Pz erkennbar. Nur die P3b soll mit höheren kognitiven Funktionen assoziiert sein. Man geht davon aus, dass die eher an fronto-zentralen Oberflächen Elektroden (Fz) gemessene P3a einem anderen funktionellen, psychologischen und physiologischen Prozess zuzuordnen sei. Sie ist wohl eher mit unspezifischen, der Orientierung dienenden Reaktionen assoziiert, und weist eine wesentlich kleinere Amplitude als die P3b auf (Squires et al., 1975). In den klassischen P300-Oddball-Paradigmen, wie in dieser Studie, lässt sich die P3a jedoch nicht von der überlappenden P3b trennen, sondern wird erst in „novelty“-Paradigmen deutlich, z.B. wenn der Proband zwar einen Signalton wahrnimmt, darauf jedoch nicht reagieren muss. Bei einem Oddball-Paradigma hingegen werden Stimuli (z.B. oben genannter Signalton) in Serie präsentiert. Ein häufiger und ein seltener Stimulus wird erzeugt mit dem Ziel, den seltenen Stimulus zu zählen bzw. sein Auftreten mit einem digital aufgezeichneten Tastendruck zu bestätigen. Die Darbietung des seltenen Reizes führt elektrokortikal zur Ausbildung der P300, wobei die Amplitude der P3 mit der Häufigkeit des seltenen Stimulus

variiert, je seltener, desto größer. Dabei ist die P3-Amplitude, wie schon erwähnt, modalitätsunabhängig.

### 1.2.3. Generierende Strukturen der P300 und ihre Lokalisation

Näätänen (1987) definiert die Komponenten des EKP als „Beitrag eines speziellen Generators zu der aufgezeichneten Welle“. Die Identifizierung und Lokalisation der Hirnstrukturen, welche die P300-Komponente generieren, könnte dabei helfen die P300-Ergebnisse besser zu verstehen. Damit verbunden wäre auch ein verbessertes Verständnis der P300-Veränderung bei neuropsychiatrischen Erkrankungen, wie z.B. bei Zwangsstörungen. Verschiedene zerebrale neuronale Generatoren sind für die Entstehung der P300-Aktivität verantwortlich. Um solche P300-Generatoren ausmachen zu können, bieten sich verschiedene Untersuchungsmethoden an. Extra- und intrakranielle Ableitungen und Lösungsansätze für das inverse EEG Problem, wie z.B. die Dipolquellanalyse und die LORETA (Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography), sind die gängigsten Analyseverfahren. Sie unterscheiden sich jedoch stark in der Lokalisationsgenauigkeit von Generatoren.

#### 1.2.3.1. Lokalisationsverfahren

##### *1.2.3.1.1. Extrakranielle Ableitungen*

Vielkanalableitungen bilden die bioelektrische Potentialverteilung im Gehirn an der Kopfhaut ab. Sie erlauben keinen Rückschluss auf die Lokalisation der generierenden Strukturen, da Oberflächenelektroden nur die elektrische Aktivität der unmittelbar darunter liegenden Hirnrinde aufnehmen können, während tiefer liegende Hirnregionen der direkten Registrierung nicht zugänglich sind. So kann beispielsweise, eine frontal gemessene Skalpaktivität nicht nur von den direkt unter den frontalen Elektroden gelegenen frontalen Kortizes resultieren, sondern auch von den temporalen Kortizes fortgeleitet werden.

Trotzdem ist diese Untersuchungsmethode, welche im Jahre 1929 von Berger zum ersten Mal beschrieben wurde, in der Psychiatrie unentbehrlich. Das Skalp-EEG hat eine mäßige räumliche, aber eine sehr gute zeitliche Auflösung und kann kostengünstig, nicht invasiv und

ohne Strahlenbelastung schnell einen pathologischen, neurophysiologischen Prozess diagnostizieren.

#### ***1.2.3.1.2. Intrakranielle Ableitung***

Die Lokalisation von P300-Generatoren kann mit Hilfe von intrakraniellen P300-Untersuchungen sehr genau erfolgen. Ableitungen mit intrakraniellen Elektroden stellen eine wertvolle, aber zugleich invasive Methode zur Identifizierung von Generatoren dar (Halgren et al. 1998). Diese Art von Ableitung ist mit einem hohen gesundheitlichen Risiko verbunden. Deswegen wird sie nicht bei gesunden Probanden angewendet, sondern nur bei Patienten, die an bestimmten psychiatrischen Erkrankungen leiden, wie z.B. bei Epilepsie, zur Abklärung einer OP-Indikation. Auch kann bei dieser Methode nicht eine beliebig große Anzahl von Elektroden verwendet werden und bestimmte, zu tiefe Hirnregionen müssen ausgespart werden. Außerdem werden Patienten mit einer Vorschädigung untersucht, bei denen nicht genau bekannt ist, ob ihre Generatoren der P300, die gleichen wie bei gesunden Probanden sind. Letztendlich lässt sich keine Aussage treffen, ob, wenn ein intrakranieller Generator lokalisiert wurde, seine Potentiale an der Kopfoberfläche gemessen werden können. Dies wäre erst dann möglich, wenn die Ausbreitung der Generatorenfelder im Gehirn genau genug bekannt ist. Trotzdem haben intrakranielle Ableitungen wichtige Erkenntnisse über die P300-Generierung erbracht.

Obwohl moderne bildgebende Untersuchungsverfahren (z.B. fMRT) das intrakranielle EEG immer mehr verdrängen, wird die persistierende Bedeutung intrazerebraler Ableitungen für die neuropsychiatrische Forschung durch neuere Untersuchungen bestätigt:

Um die Genauigkeit bzw. Zuverlässigkeit von intrakraniellen Ableitungen zu überprüfen, haben Brazdil et al. (2005) in einer P300-Studie Epilepsiepatienten sowohl mit intrazerebralen EEG-Ableitungen als auch mit der ereigniskorrelierten funktionellen Magnetresonanztomographie (efMRT) untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass nicht alle P300-Generatoren, die mit diesem EEG-Verfahren identifiziert worden sind auch mit der efMRT gefunden werden konnten.

### ***1.2.3.1.3. Das inverse EEG Problem***

Wünschenswert wäre also die Verwendung von intrakraniellen Ableitungen. Da dies jedoch, wie bereits erwähnt, nur bei wenigen Personen möglich ist, wurden Verfahren entwickelt, mit denen aus extrakraniellen Elektroenzephalographieaufzeichnungen auf die elektrische Aktivierung im Gehirn zurückgeschlossen werden kann. Hierbei wird versucht den gesamten Potentialverlauf des EEG anhand physikalischer Gesetze, Algorithmen und Annahmen zu rekonstruieren. Problematisch ist aber, dass eine EEG-Messung nie alle Informationen beinhalten kann, selbst bei einer unendlichen Anzahl von Elektroden, die für eine korrekte Rekonstruktion des Potentialverlaufs notwendig wäre. Für das elektromagnetische inverse EEG-Problem existieren zudem nicht nur eine, sondern mehrere verschiedene Lösungen, d.h. dass die dem EEG zugrunde liegende kortikale Aktivität aus vielen verschiedenen, mathematisch möglichen Quellenverteilungen resultieren kann („non-uniqueness of the inverse-eeg-problem“) (Helmholtz, 1853). Hilfreich wäre es, den Lösungsraum des inversen Problems von vornherein einzugrenzen, um nicht den Erregungsverlauf von Milliarden von Nervenzellen ermitteln zu müssen (Scherg, 1991). Somit sollte beim Versuch, das inverse Problem zu lösen, darauf geachtet werden, dass nur eine überschaubare Anzahl von Summenpotentialen, welche von selektiv aktivierten Hirnstrukturen generiert werden, lokalisiert wird. Bei evozierten Potentialen, wie bei dem P300-Paradigma in dieser Studie, sind solche Voraussetzungen erfüllt.

Um das inverse EEG-Problem zu lösen, wurden „diskrete“ und „lineare Lösungsansätze“ entwickelt. Das bekannteste Verfahren zur „diskreten Lösung“ stellt die Dipolquellanalyse dar (z.B. Brain Electrical Source Analysis, BESA; Scherg und Berg, 1991). Zu dem bekanntesten Analyseverfahren, die den „linearen Lösungsansatz“ verwendet, gehört die LORETA (Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography; Pascual-Marqui et al., 1994). Letztere hat sich in der neuropsychiatrischen Forschung in den letzten Jahren immer mehr gegen die Dipolquellanalyse durchsetzen können und soll nachfolgend, da sie auch in dieser Studie zur Anwendung kommt, genauer erklärt werden.

#### ***1.2.3.1.4. LORETA (Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography)***

LORETA ist ein relativ neues, bildgebendes Verfahren, mit dem, auf einer nicht invasiven Art und Weise und mit einer sehr guten zeitlichen Auflösung, die dreidimensionale Verteilung der kortikalen Stromstärke berechnet werden kann (Pascual-Marqui et al. 1994; Pascual-Marqui, 1999). Hierdurch können mögliche Generatoren, der dem EEG bzw. EKP zugrunde liegenden elektrischen Hirnaktivität, identifiziert werden.

Die LORETA bietet einen „linearen Lösungsansatz“ für das inverse EEG-Problem an, auch als Stromdichte-Analyse bezeichnet. Ein entscheidender Vorteil des „linearen Lösungsansatzes“ liegt darin, dass, im Gegensatz zur Dipolquellanalyse (Scherg und Berg, 1991), keine Annahmen über die Anzahl der aktivierten Hirnregionen gemacht werden müssen. Dadurch persistiert aber das Problem, die vielen möglichen zulässigen Quellen aus der nur begrenzten Information in einem EEG bzw. EKP zu reproduzieren. Die Reduktion der Anzahl der mathematischen Lösungen kann entweder durch die „Minimum-Norm“-Methode oder durch die „smoothness“-Annahme erfolgen. Das Prinzip der „Minimum-Norm“ besteht in der Annahme, dass unter den möglichen Quellenanordnungen diejenige Verteilung ausgewählt wird, deren intrinsische Energie am niedrigsten ist. Unter intrinsischer Energie wird hier eine minimale intrazerebrale Stromdichte verstanden (Koles, 1998). Die „Minimum-Norm“-Methode bietet zwar eine eindeutige Lösung des inversen Problems, aber nur im zweidimensionalen Raum. Im dreidimensionalen Raum besitzt es eine mangelhafte Lokalisationsgenauigkeit, wie in einem Vergleich verschiedener Lösungsansätze des inversen Problems gezeigt wurde (Pascual-Marqui, 1999). Die Verbesserung der Lokalisationsqualität und die weitere Minimierung der Lösungsmöglichkeiten des inversen Problems durch LORETA beruht auf der „smoothness“-Annahme (engl. „smoothness assumption“). In dieser Annahme wird davon ausgegangen, dass, wie neurophysiologische Studien gut belegen konnten, benachbarte Neuronenpopulationen, zu einem bestimmten Zeitpunkt, eine maximal synchrone Aktivität zeigen (Llinas 1988; Gray et al., 1989; Silva et al., 1991). Aus allen potentiellen Quellenanordnungen wird diejenige mit der homogensten („smoothing“), d.h. der Annahme einer synchronen Aktivität, möglichst entsprechenden, Verteilung ausgewählt (Pascual-Marqui et al., 1994). Der Nachteil der „smoothness assumption“ ist, dass damit, im Vergleich zur Dipolquellanalyse, keine punktförmigen Quellen bzw. Generatoren lokalisiert werden können, sondern viel mehr leicht verschwommene Bereiche, in welchem aber die maximale Aktivität korrekt lokalisiert ist (engl. „blurred image of reality“). Bei nicht

punktförmigen Generatoren, was normalerweise die Regel in der Neurophysiologie ist, würde LORETA aber realistischere Lösungen ermöglichen, als die Dipolquellanalyse. Basierend auf Untersuchungen von Cohen et al. (1990) wurde LORETA eine Lokalisationsgenauigkeit in der Größenordnung von zumindest 14 mm zugesprochen (Pascual-Marqui, 1999), welche aber in den aktuellen Software-Versionen weiter verbessert wurde.

Um den Lösungsraum des inversen Problems weiter einzugrenzen, können mögliche Generatoren auf die graue Substanz beschränkt werden, da die Skalp-Potentiale neuronal generiert werden. Eine MRT-Aufnahme des Gehirns mit der Verteilung der grauen Substanz, individuell beim jeweiligen Probanden angewendet, könnte dabei sehr hilfreich sein. Die Benutzung eines weit weniger aufwendigen „Standard-MRT-Bildes“, wie z.B. das Talairach-Atlas-System, würde eine weitere, jedoch etwas ungenauere Möglichkeit darstellen (Talairach, Tournoux, 1988). Die neueren Versionen der LORETA-Software bieten diese Möglichkeit an.

Für die Ortsbestimmung der Aktivität wird der Kortex in eine bestimmte Anzahl von Volumina („voxel“) eingeteilt. Da die Voxel in der grauen Substanz angenommen werden, kann das außerhalb des Kortex bestehende Dipolmoment bzw. die Aktivität als Null angesehen werden. Dies erleichtert LORETA die Berechnung der Strom-Dichte in jedem Voxel als die lineare, als wahrscheinlich errechnete Summe der elektrischen Skalp-Potentiale (Pascual-Marqui et al., 1994; Pascual-Marqui, 1995).

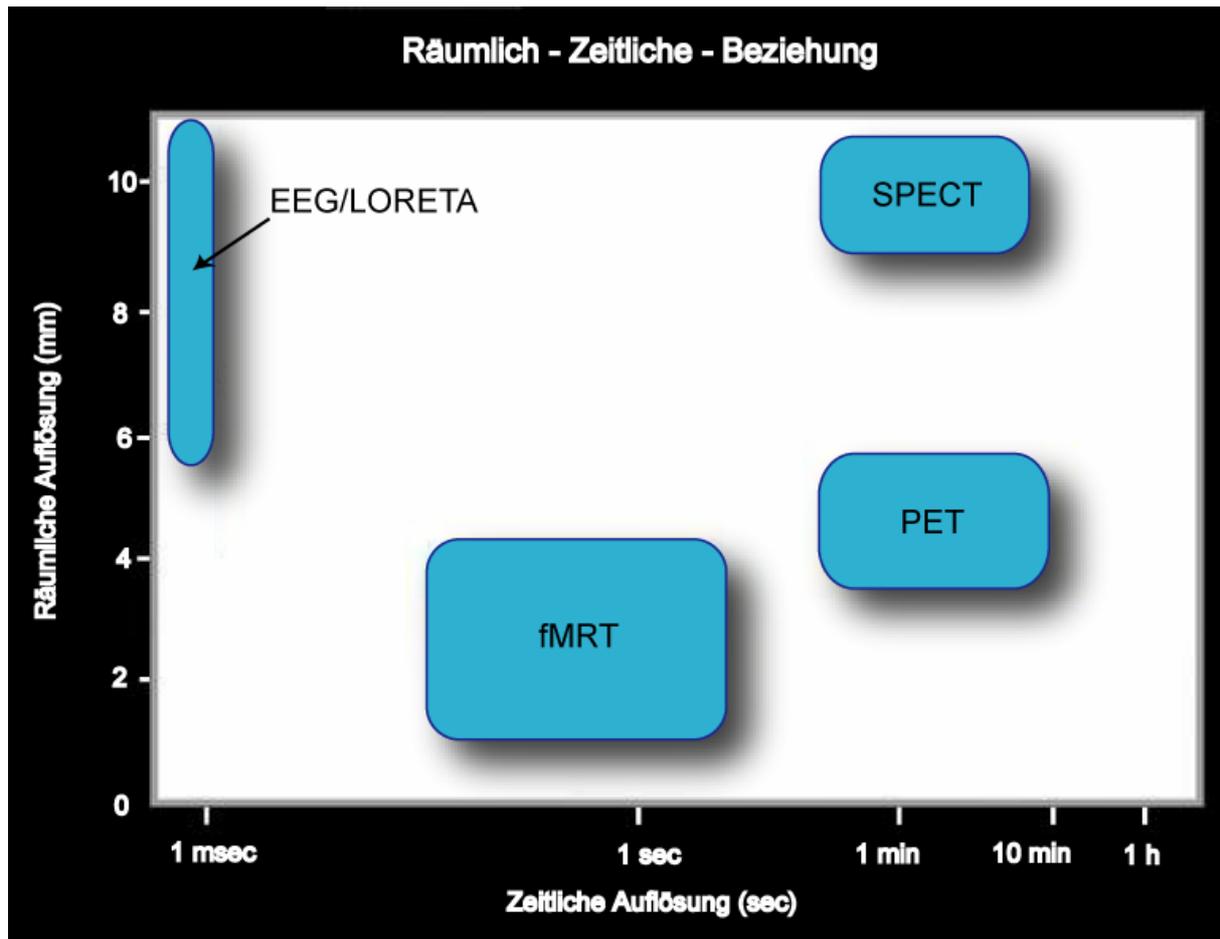
Folgt man Untersuchungen von Spinelli et al. (1997), sind mindestens 19 über die Schädeloberfläche verteilte EEG-Elektroden notwendig, um eine korrekte Quellenlokalisierung durch LORETA zu ermöglichen.

Das 1994 von Pascual-Marqui entwickelte LORETA-Verfahren wurde in zahlreichen Studien verwendet und auf seine Validität überprüft (Anderer et al., 1998; Lantz et al., 1997; Strik et al., 1998; Pizzagalli et al., 2000; Lavric et al. 2001a, 2001b; Wabereski et al. 2001; Winterer et al. 2001; Steger et al. 2001; Mulert et al., 2001, 2002, 2003).

### ***1.2.3.1.5. Zusammenfassung der Lokalisationsverfahren***

Für die Lokalisation von zerebralen bioelektrischen Potentialverteilungen, wie z.B. von P300-Generatoren, stehen in der Psychiatrie verschiedene Untersuchungsverfahren zur Verfügung. Intrakranielle Ableitungen sind von hohem Wert, da sie sehr genau Generatoren identifizieren können. Sie können aber bei den zu untersuchenden Personen zu Schäden führen. Das oft verwendete Standard-EEG-Verfahren mit Oberflächenelektroden bietet eine mangelhafte Ortsbestimmung. Das relativ einfach durchzuführende LORETA-Verfahren zeigt dagegen die besten Ergebnisse aller Lösungsansätze für das inverse Problem (Pascual-Marqui, 1999). Allen hier beschriebenen Verfahren gemeinsam ist die exzellente zeitliche Auflösung.

Im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren in der Neuropsychiatrie, wie PET, SPECT oder fMRT, erlaubt damit die LORETA elektrisch aktivierte Hirnregionen mit sehr hoher zeitlicher Präzision und akzeptabler räumlicher Auflösung darzustellen (vgl. Abb. 5). Dies ist vor allem dann von Vorteil, wenn sich diese hirnelektrische Aktivität bzw. Aktivitätsveränderung hauptsächlich im Millisekundenbereich abspielt. So können beispielsweise P300-Unterschiede (Zeitbereich 300 – 600 ms) zwischen gesunden Personen und an neuropsychiatrischen Erkrankungen leidenden Menschen mit einem Verfahren, welches nur im Sekundenbereich arbeitet (fMRT, PET, SPECT), wenn überhaupt, nur unzureichend analysiert werden. Die Zuordnung dieser P300-Aktivierung einer bestimmten Hirnstruktur kann somit nicht mehr korrekt erfolgen.



**Abb. 5:** Vergleich der unterschiedlichen Untersuchungsverfahren bezüglich ihrer (ungefähren) zeitlichen und räumlichen Darstellungsfähigkeit.

**EEG** = Elektroenzephalographie

**LORETA** = **L**ow **R**esolution **B**rain **E**lectromagnetic **T**omography

**fMRT** = funktionelle **M**agnet-**R**esonanz-**T**omographie

**PET** = Positronen-**E**missions-**T**omographie

**SPECT** = Single-**P**hoton-**E**mission-**C**omputed-**T**omography

### 1.2.3.2. Generatoren

Neben den schon erwähnten Methoden (intra- und extrakranielles EEG, Dipolquellanalyse, LORETA), P300-Generatoren zu identifizieren und zu lokalisieren, kann, im Rahmen von Läsionsstudien, die Zerstörung einer Struktur im Gehirn, infolge einer Erkrankung oder eines Traumas, ebenfalls wichtige Erkenntnisse über mögliche Quellen liefern.

Aus den Befunden von Studien über die P300-Generatoren können plausible Schlussfolgerungen abgeleitet werden. Strukturen im **unteren und mittleren Temporallappen** scheinen eine wichtige Bedeutung bei der P300-Generierung zu haben (Mulert et al., 2004). Bei Epilepsiepatienten wurden mit Hilfe von intrakraniellen Ableitungen starke P300-Potentiale in mesiotemporalen Strukturen wie dem **Hippokampus**, dem **parahippokampalen Kortex** und der **Amygdala** gemessen (Halgren et al. 1980, Okada et al. 1983, Wood et al. 1984a, Brazdil et al. 2005). Daraus wurde geschlossen, dass die P300 von Strukturen des limbischen Systems ausgeht oder zumindest moduliert wird (Halgren et al. 1980, McCarthy et al. 1989, Smith et al. 1990). Eine Fortleitung von P300-Feldern, die im Hippokampus generiert wurden, scheint jedoch zu gering zu sein, um mit Elektroden am Skalp noch gemessen werden zu können (Halgren et al., 1995a,b). Darüber hinaus ist der Effekt des Hippokampus auf die an der Kopfhaut gemessene P300-Aktivität zu schwach, wie verschiedene Studien mit therapeutischen Temporallappenentfernungen bei Epilepsiepatienten und bei Affen zeigen konnten (Epilepsiepatienten: Johnson et al. 1989, Scheffers et al. 1991, Stapelton und Halgren, 1987, Polich et al. 1993, Ruggs et al. 1991; Affen: Paller et al. 1988, 1992). Jedoch war bei diesen Untersuchungen der Hippokampus nicht gänzlich entfernt worden, so dass noch eine P300-Generierung durch verbleibende Anteile nicht ausgeschlossen werden konnte.

Neben Strukturen im mittleren Temporallappen sollen auch **temporo-parietale** Areale für die Generierung der P300 verantwortlich sein (Menon et al., 1997; Mulert et al., 2004). So wurde in Läsionsstudien gezeigt, dass zur Generierung der P300 die Integrität der temporo-parietalen kortikalen Areale notwendig ist (Knight et al. 1989; Yamaguchi und Knight 1991, Verleger et al. 1994).

Intrazerebrale Untersuchungen identifizierten P300-Generatoren im **superioren parietalen Kortex** (Halgren et al. 1995a), im parieto-occipitalen Kortex (Kiss et al. 1989), im **inferioren parietalen Kortex** (Smith et al. 1990) und im **Gyrus marginalis** (O'Conner et al. 1985). Für eine direkte Generierung der P300 durch den parietalen Kortex spricht auch, dass lokale

Mikroinjektionen von noradrenergen Agonisten und Antagonisten in diesen Bereich die P300 beeinflussen (Pineda et al., 1997). Zudem korreliert das Volumen des parietalen Kortex mit der P300-Amplitude (Ford et al., 1994). Weitere intrakranielle Studien beobachteten P300-Generatoren beidseits in den **Sulci temporalis superior der Gyri temporalis superior**, wobei aber angenommen wurde, dass diese Aktivität nicht über der parietalen Skalpoberfläche abgeleitet werden kann, sondern hauptsächlich an temporalen Elektroden (Halgren et al. 1995a).

Generatoren, denen eine bedeutende Rolle bei der P300-Entstehung zugesprochen wird, konnten auch im **orbito-frontalen** und **anterioren cingulären Kortex** gefunden werden (Baudena et al. 1995, Halgren et al. 1995a, b).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die P300 hauptsächlich in weitverteilten kortikalen Strukturen der **temporo-parietalen** und **orbito-frontalen** kortikalen Areale generiert wird. Auch müssen indirekte Einflüsse von subkortikalen Strukturen wie dem limbischen System berücksichtigt werden.

#### 1.2.4. Neurochemische Einflüsse

Ereigniskorrelierte Potentiale basieren, wie bereits beschrieben, auf postsynaptische Potentiale. EPSPs und IPSPs werden durch Neurotransmitter ausgelöst. Die chemischen Überträgerstoffe der EPSPs sind Glutamat und Aspartat, die der IPSPs sind GABA und Glycin. Darüber hinaus unterliegen beide Arten von postsynaptischen Potentialen den modulierenden Effekten von weiteren Neurotransmittern wie Acetylcholin, Noradrenalin, Dopamin und Serotonin.

Die wichtigste Rolle bei der Entstehung der P300-Potentiale spielt der Neurotransmitter Glutamat (McCarley et al. 1991). Die glutamatergen EPSPs werden durch cholinerge und noradrenerge Neurotransmission moduliert. So beeinflusst die Gabe von cholinergen Substanzen die P300-Aktivität dahingehend, dass sie die Amplituden verstärkt und die Latenzen verkürzt. Noradrenalin führt ebenfalls zu vergrößerten P300-Amplituden (O'Neill et al., 2000). Im Gegensatz dazu scheint das für diese Studie interessant erscheinende serotonerge System (vgl. Kapitel „1.1.5.2.1. **Das Neurochemische Modell**“ der Zwangsstörung) für die P300-Modulation weniger bedeutend zu sein.

### 1.3. Die P300 in der Zwangssymptomatik - Zielsetzung der Arbeit

Viele neuropsychiatrische Erkrankungen (Alzheimer, Schizophrenie etc.) stellen sich durch eine, vom gesunden Normalfall abweichende und damit veränderte P300 dar (Roth und Cannon, 1972; Juckel et al., 1996; Higashima et al., 1998; Blackwood, 2000; Gallinat et al., 2001). Bei den meisten Erkrankungen sind eine verkleinerte Amplitude und eine verlängerte Latenz vorzufinden. Zwangsstörungen sollen dagegen durch eine Latenzreduktion charakterisiert sein (Beech et al., 1983; Malloy et al., 1989; Matsunaga et al., 1996; Towey et al., 1990; Towey et al., 1993). Hinsichtlich einer Amplitudenveränderung bei Zwangsstörungen liegen aber unterschiedliche Ergebnisse vor. Während Beech et al. (1983), Malloy et al. (1989) und Matsunaga et al. (1996) eine Amplitudenreduktion beschrieben, konnten Mavrogiourgou et al. (2002) vergrößerte P300-Amplituden bei Patienten mit Zwangsstörungen nachweisen. Die Latenzreduktion könnte dabei sowohl Ausdruck eines gesteigerten Aufmerksamkeitsgrades als auch schneller ablaufender kognitiver Prozesse sein. Dies würde auch gut zu der klinischen Symptomatik der Zwangsstörung passen und damit die postulierte Hyperaktivität bestimmter Hirnregionen reflektieren. In diesem Zusammenhang wären vergrößerte P300-Amplituden besser vereinbar als verkleinerte. Die bisherigen inkonsistenten Amplitudenbefunde sind in der Analyse von relativ kleinen Patienten- bzw. Probandenkollektiven begründet. So wies keine der erwähnten Studien mehr als  $n = 41$  Patienten mit Zwangsstörungen in ihren Untersuchungen auf. Im Gegensatz dazu, wird die deutlich größere Fallzahl in unserer Studie (Patienten:  $n = 71$ ; gesunde Probanden:  $n = 71$ ) dahingehend zu aussagekräftigeren Ergebnissen führen.

Die Annahme einer hirnelektrischen Hyperaktivität, vor allem des orbito-frontalen Kortex, steht im Zentrum des neuroanatomischen Erklärungsmodells zur Pathogenese der Zwangsstörungen (vgl. Kapitel 1.1.5.2.2.). Die wissenschaftlichen Befunde zu den zerebralen Regionen, die eine Überaktivität aufweisen sollen, werden in der Literatur größtenteils konsistent diskutiert, stammen aber hauptsächlich aus der funktionellen Bildgebung (PET, SPECT, fMRT). Diese besitzt jedoch nur eine mäßige zeitliche Auflösung und erscheint damit nicht unbedingt dazu geeignet, Bewusstseinsvorgänge und kognitive Prozesse, die sich im Millisekundenbereich abspielen, wie z.B. die P300-Komponente, zu analysieren. Auch stellt diese Art der funktionellen Bildgebung die zerebrale Aktivierung über die Metabolismusrate bzw. Blutflussrate nur indirekt dar. Durch eine Überprüfung der Befunde über hyperaktivierte Hirnregionen bei Zwangsstörungen mit einem modernen

Lokalisationsverfahren für hirnelektrische Potentiale bei einem P300-Paradigma könnten neue Erkenntnisse über die Pathogenese dieser neuro-psychiatrischen Erkrankung gewonnen werden. Dabei ist es von Vorteil, dass die P300-Generierung in Hirnregionen stattfinden soll, die auch für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Zwangsstörung verantwortlich gemacht werden, wie beispielsweise der (orbito-)frontale Kortex. Zusätzlich steht die P300 in Beziehung zu aufmerksamkeitsabhängigen und kognitiven Prozessen (vgl. Kapitel **1.2.2. Grundlagen** des P300-Potentials), für deren Ausführung ebenfalls der frontale Kortex verantwortlich sein soll (Cohen et al., 1997).

Darüber hinaus wurde eine Normalisierung der veränderten P300-Amplitude/-Latenz, wie auch der Hyperaktivität bei Patienten mit Zwangsstörungen, nach einer pharmakologischen Therapie und/oder Verhaltenstherapie angenommen. Sanz et al. (2001) beschrieben in diesem Zusammenhang lediglich eine tendenzielle Angleichung der P300-Veränderungen an den Normalzustand. Weitere Studien zu dieser Normalisierungshypothese fehlen bisher.

Dagegen sind weit mehr konsistente Befunde zur Normalisierung der kortikalen Hyperaktivität (in bestimmten Regionen) nach einer Therapie vorhanden (Baxter, 1990; Baxter et al., 1992; Schwartz et al., 1996; Saxena et al., 1999). Die Ergebnisse dazu stammen hauptsächlich aus der funktionellen Bildgebung (fMRT, SPECT, PET), mit dem bereits erwähnten, aus der indirekten Untersuchungsmethode resultierenden, Defizit in der zeitlichen Auflösung und sollten deshalb mit der LORETA überprüft werden.

Davon unabhängig konnte noch nicht geklärt werden, wie sich diese hirnfunktionellen Abnormitäten (Unterschiede in der P300) kognitiv und affektiv auf das Verhalten auswirken. Die Feststellung eines Zusammenhangs zwischen der Schwere der Zwangserkrankung und der Ausprägung dieser Abnormitäten könnte sich als ein wichtiges Diagnosehilfsmittel in der Psychiatrie erweisen.

Ziel der Arbeit war somit die Klärung folgender Fragen und der sich daraus ableitenden Hypothesen:

- 1) Stimmen die Ergebnisse unserer Studie mit Befunden aus anderen Studien überein, wonach Patienten mit Zwangsstörungen eine verkürzte P300-Latenz aufweisen?

2) Kann auch eine Veränderung der P300-Amplitude bei dieser Erkrankung konstatiert werden und wenn ja, wie äußert sie sich? Eine vergrößerte Amplitude würde eher zur postulierten Hyperaktivität passen.

3) In welchen zerebralen Regionen sind diese elektrophysiologischen Abnormitäten lokalisiert und wie stellen sie sich dar? Wir vermuten eine orbito-frontale Überaktivität bei Zwangsstörungen!

4) Welchen Einfluss hat eine Kombinationstherapie, bestehend aus dem SSRI Sertralin und multimodaler Verhaltenstherapie, auf die P300 und auf die hirnelektrische Aktivität (Strom-Dichte)? Wir vermuten eine Normalisierung der P300-Amplitude bzw. -Latenz und der postulierten Hyperaktivität (erhöhte Strom-Dichte-Werte)!

5) Lässt sich ein Zusammenhang zwischen den hirnfunktionellen Besonderheiten bei Patienten mit Zwangsstörungen (P300-Veränderungen) und der Pathopsychologie (Y-BOCS) feststellen?

## **2. Methodik**

Die Studie war in zwei Abschnitte aufgeteilt. Der erste Teil befasste sich mit der statistischen Vergleichsanalyse der elektrophysiologischen Daten aus den P300-Ableitungen von 71 gesunden Probanden und 71 Patienten mit Zwangsstörungen. Im zweiten Teil erfolgte eine Tiefenlokalisation von möglichen Quellen veränderter hirnelektrischer Aktivität bei Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen mit Hilfe der LORETA. In beiden Abschnitten wurde außerdem der Einfluss einer Kombination aus Pharmaka- und Verhaltenstherapie untersucht.

### **2.1. Patienten und Probanden**

Bei dieser Studie wurde die P300, die im Rahmen eines Forschungsprojektes zur Prädiktion der Therapieresponse auf den SSRI Sertralin bei Zwangsstörungen aufgezeichnet wurde, von 71 Patienten (einschließlich Drop-Out Rate von 5/76) und von 71 gesunden Probanden untersucht. Die Patienten waren in der Psychosomatischen Klinik in Windach rekrutiert worden und litten nach DSM IV unter einer Zwangsstörung. Die gesunden Probanden waren in der Abteilung für Klinische Neurophysiologie der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilian-Universität (LMU) München rekrutiert worden. Bei 43 von den genannten 71 Patienten war etwa 10 Wochen nach der Kombinationstherapie aus Sertralin-Medikation und multimodaler Verhaltenstherapie eine zweite P300-Ableitung durchgeführt worden, so dass diese insgesamt zwei P300-Ableitungen besaßen.

Die ursprüngliche Anzahl der Patienten betrug 76. Fünf von ihnen wurden von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen, da ihre P300-Ableitungen weniger als 40 Mittelungs-Segmente besaßen. Somit verblieben noch 71 Patienten mit auswertbaren P300-Ableitungen. Die P300-Ableitungen der gesunden Probanden hingegen besaßen mehr als 40 auswertbare Mittelungs-Segmente, so dass keine Probanden ausgeschlossen werden mussten.

Die beiden Gruppen waren, so weit möglich, bezüglich Alter, Geschlecht und Vorhandensein einer zweiten Ableitung „gematched“. 37 männliche und 34 weibliche Patienten mit Zwangsstörungen wurden 32 männlichen und 39 weiblichen gesunden Probanden zugeordnet (vgl. Tab. 3). Als gesund war definiert worden, wer sich selbst als gesund bezeichnete, keine

psychopathologischen Auffälligkeiten zeigte und sich zum Untersuchungszeitpunkt in keiner ärztlichen Behandlung befand. Des Weiteren waren nur volljährige weibliche und männliche Personen eingeschlossen, wobei die Patienten bei der Screening-Untersuchung (=vor Therapiebeginn) einen Mindestwert von 18 auf der Y-BOCS-Skala (Goodman et al., 1989a,b) aufwiesen. Alle an der Studie teilnehmende Personen hatten eine schriftliche Einverständniserklärung gemäß §§ 40-41 AMG und der Deklaration von Helsinki (Somerset West, Südafrika, 1996; World Medical Association, 1997) unterschrieben (vgl. **Ein- und Ausschlusskriterien von Patienten und Probanden**).

**Tab. 3: Stichprobenbeschreibung:**

Variablen	Gesunde Probanden ( n = 71)	Patienten mit Zwangsstörungen ( n = 71)
Männlich	n = 32 (45%)	n = 37 (52%)
Weiblich	n = 39 (55%)	n = 34 (48%)
Alter	M = 36,54 (SD = 12,20)	M = 34,68 (SD = 10,83)
< 35 Jahren	n = 34 (48%)	n = 39 (55%)
≥ 35 Jahren	n = 37 (52%)	n = 32 (45%)
Anzahl der 1.Ableitungen <sup>1</sup>	n = 71	n = 71
Anzahl der 2.Ableitungen <sup>2</sup>	n = 43	n = 43
Krankheitsdauer	-	M = 13,56 (SD = 9,29)
Alter <sup>3</sup>	-	M = 20,94 (SD = 10,54)
Y-BOCS-Gesamtscore <sup>1</sup>	-	M = 28,32 (SD = 4,27)
Y-BOCS-Subscore [Handlungen] <sup>1</sup>	-	M = 13,71 (SD = 2,76)
Y-BOCS-Subscore [Gedanken] <sup>1</sup>	-	M = 14,61 (SD = 2,84)
CGI <sup>1</sup>	-	M = 5,50 (SD = 0,92)
HAMD-17 <sup>1</sup>	-	M = 13,85 (SD = 6,20)
MOCI <sup>1</sup>	-	M = 0,97 (SD = 0,17)
BDI <sup>1</sup>	-	M = 0,96 (SD = 0,21)
STAI <sup>1</sup>	-	M = 0,96 (SD = 0,21)
Y-BOCS-Gesamtscore <sup>2</sup>	-	M = 13,21 (SD = 7,67)
Y-BOCS-Subscore [Handlungen] <sup>2</sup>	-	M = 6,02 (SD = 3,87)
Y-BOCS-Subscore [Gedanken] <sup>2</sup>	-	M = 7,19 (SD = 4,19)

**Anmerkungen:**

- n = Stichprobenumfang; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung;
- <sup>1</sup> Vor Sertralin-Medikation und multimodaler Verhaltenstherapie (n = 71);
- <sup>2</sup> 10 Wochen nach der 1.Ableitung durchgeführt und nach Sertralin-Medikation und multimodaler Verhaltenstherapie (n = 43);
- <sup>3</sup> Bei Erkrankungsbeginn (n = 71)

### ***Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten***

Folgende Kriterien mussten erfüllt sein, um einen Patienten in die Studie einzuschließen:

- a. Weibliche und männliche Patienten über 18 Jahre
- b. Patienten, die die DSM-IV Kriterien für eine Zwangsstörung erfüllen
- c. Patienten mit einem Score von mindestens 18 auf der Y-BOCS-Skala zum Zeitpunkt der Screening-Untersuchung
- d. Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung gemäß §§ 40-41 AMG und der Deklaration von Helsinki (Somerset West, Südafrika 1996)

Folgende Kriterien schlossen einen Patienten von der Teilnahme an der Studie aus:

- a. Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Sertralin oder Hilfsstoffen
- b. Schwangerschaft oder Stillzeit; keine Anwendung einer zuverlässigen Empfängnisverhütungsmethode; Wunsch, während oder bis zu 1 Monat nach der Studie schwanger zu werden
- c. Folgende psychiatrische Primärerkrankungen außer Zwangsstörung:
  - organische Hirnerkrankungen (ICD-10 F0)
  - Tourette-Syndrom (ICD-10 F95.2)
  - Alkohol- oder Opioid-Abhängigkeitssyndrom (ICD-10 F10.2, F11.2)
  - Schizophrenie (ICD-10 F20)
  - Wahnhafte Störung (ICD-10 F22)
  - Schizoaffektive Störung (ICD-10 F25)
  - Affektive Störung, wenn eine der folgenden Diagnosen gestellt wurde:
    - ❖ Manische Episode (ICD-10 F30)
    - ❖ Bipolare affektive Störung (ICD-10 F31)

Der Einschluss von Patienten mit anhaltenden depressiven Störungen sowie von Patienten mit leichten depressiven Episoden und rezidivierenden Störungen (ICD-10 F32, F33) ist möglich

  - Epilepsie (ICD-10 G40)
- d. Erhöhtes Suizidrisiko

- e. MAO-Hemmer oder Lithiumtherapie, wenn diese nicht mindestens 2 Wochen vor Studienbeginn abgesetzt werden kann; Behandlung mit Fluoxetin innerhalb von 5 Wochen vor Studienbeginn, sowie bestehende Behandlung mit anderen serotonergen Substanzen, oder mit anderen Medikamenten, bei denen eine Wechselwirkung mit Sertralin besteht, wie z.B. Tryptophan, Fenfluramin, Buspiron, Sumatriptan, Ondansetron, Granisetron oder Amineptin.
- f. Frühere erfolglose Behandlung der Zwangsstörung mit Sertralin oder einem anderen selektiven Serotonininhibitor, sowohl als Monotherapie oder als Teil einer Kombinationstherapie
- g. Bestehen einer der nachstehenden Erkrankungen: schwere Allergie oder multiple Unverträglichkeitsreaktionen auf Medikamente, instabile Schilddrüsenerkrankung, Lebererkrankung (Quick-Wert < 60 %, Transaminasen > zweifacher Normalwert), andere schwere Erkrankungen.
- h. Mangelnde Motivation oder sonstige emotionale oder intellektuelle Probleme, die die Einverständniserklärung außer Kraft setzen können oder die Fähigkeit des Patienten, die Studienordnung zu erfüllen, einschränken.
- i. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit noch nicht zugelassenen oder auf dem Markt befindlichen Präparaten innerhalb eines Monats vor oder während der Studie
- j. Blutspende während bzw. innerhalb von einem Monat nach der Studie
- k. Vorliegen einer Hörstörung

### ***Ein- und Ausschlusskriterien der Probanden***

Folgende Kriterien mussten erfüllt sein, um einen Probanden in die Studie einzuschließen:

- a. Gesunde Männer und Frauen über 18 Jahre
- b. Schriftliche Einverständniserklärung des Probanden gemäß §§ 40-41 AMG und der Deklaration von Helsinki (Somerset West, Südafrika 1996)

Folgende Kriterien schlossen einen Probanden von der Teilnahme an der Studie aus:

- a. Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung

- b. Vorliegen einer neurologischen Erkrankung einschließlich Hörstörung
- c. Vorliegen einer Allgemeinerkrankung, die die Durchführung der notwendigen Untersuchung nicht erlaubt.
- d. Einnahme von psychotropen Substanzen in den zurückliegenden 14 Tagen

### ***Psychometrische Untersuchung***

Diagnosekriterien: der Prüfarzt führte alle Untersuchungen durch, die für die Diagnosestellung einer Zwangserkrankung gemäß DSM IV notwendig waren.

Folgende Fremdbeurteilungs-Skalen wurden verwendet:

- Die Yale-Brown Obsessiv-Compulsiv Scale (Y-BOCS). Zur Erfassung des Schweregrades und der Symptomausprägung der Zwangserkrankung. (Goodman et al., 1989 a,b) (Es wurde eine mit Genehmigung des Autors modifizierte deutsche Version verwendet.)
- Die Clinical Global Impressions (CGI). Zur Erfassung des Schweregrades und der Zustandsänderung des Gesamtzustandes (Guy, 1976).
- Die Hamilton Depression Scale 17 items (HAMD-17). Zur Erfassung einer depressiven Begleiterkrankung (Hamilton und Guy, 1976).

Zur Erfassung des subjektiven Krankheitserlebens wurden folgende Selbstbeurteilungsskalen verwendet:

- Das Maudsley Obsessive Compulsive Inventory (MOCI). Zur Erfassung des Schweregrades und der Symptomausprägung der Zwangserkrankung (Hodgson und Rachmann, 1977).
- Das Beck Depression Inventory (BDI). Zur Erfassung einer depressiven Begleiterkrankung (Beck et al., 1961).
- Das State-Trait Angstinventar (STAI). Zur Erfassung der Zustandsangst und der allgemeinen Ängstlichkeit des Patienten (Laux et al., 1981).

Wegen der stationären Aufnahme und der damit verbunden Entlastung der Symptomatik der Patienten, wurde bei der Screening-Untersuchung darauf geachtet, dass ihr prähospitaler Krankheitszustand, welcher zum Zeitpunkt ihrer Einweisung vorlag und am ehesten dem tatsächlichen Schweregrad der Erkrankung entsprach, erfasst wurde.

## 2.2. Therapie der Patienten

Die Therapie der Patienten mit Zwangsstörungen in dieser Studie erfolgte mit einer Kombinationstherapie aus Sertralin und multimodaler Verhaltenstherapie.

Das in Deutschland für die Behandlung von Depressionen zugelassene SSRI Sertralin ist in mehreren placebokontrollierten Studien auch auf seine Wirksamkeit bei Zwangsstörungen untersucht und dahingehend bestätigt worden (in den USA bereits bei Zwangsstörungen zugelassen) (Chouinard et al., 1990).

Um mögliche Interaktionen mit anderen, von den Patienten eingenommenen, Pharmaca auszuschließen, wurde der Sertralin-Gabe eine Auswaschphase vorgeschaltet, welche, je nach Eliminationshalbwertszeit des jeweiligen Pharmacons, zwischen 3 und 14 Tagen betrug.

Die Behandlung wurde mit einer Dosis von 1 × täglich 50 mg Sertralin eingeleitet. Diese Dosis wurde die ersten 4 Wochen beibehalten. Erfolgte nach den ersten 4 Wochen keine Verbesserung des klinischen Ansprechens, d.h. weniger als 10 % Abnahme des Y-BOCS-Score im Vergleich zum Zustand vor Therapiebeginn, so wurde die Dosis, bei Verträglichkeit, auf 100 mg pro Tag erhöht, ansonsten unverändert beibehalten. War Ende der 7. Woche immer noch keine Symptomverbesserung feststellbar, so wurde die Dosis, bei Verträglichkeit des Sertralins, auf 150 mg pro Tag erhöht, ansonsten bei 100 mg pro Tag oder bei 50 mg pro Tag (je nach Ansprechen Ende der 4. Woche) beibehalten. Diese jeweiligen, letzten Dosierungen wurden bis Ende der 10. Woche konstant gehalten.

Die multimodale Verhaltenstherapie beinhaltete verschiedene Komponenten, die in einer festgelegten Abfolge in einer „Zwangsgruppe“ eingesetzt wurden. Zur Anwendung kamen Flooding (Reizkonfrontation), Gestaltungstherapie, Selbstsicherheitstraining, Familien- bzw. Partnertherapie und Probeurlaub (nähere Details siehe Hauke, 1994).

Nach insgesamt 10-wöchiger Kombinationstherapie wurden die Patienten erneut elektroenzephalographisch untersucht. Die Abweichung im Untersuchungsintervall betrug 10 Wochen ±3 Tage, in wenigen Ausnahmefällen ±7 Tage. Es konnte allerdings nur noch bei 43 Patienten eine zweite P300-Ableitung aufgezeichnet werden.

## 2.3. P300 - Analyse

### 2.3.1. P300-Paradigma

Ein „Oddball-Paradigma“ wurde durchgeführt und diente zur Generierung der akustisch evozierten P300. Nach jedem seltenen, abweichenden Ton, welcher zufallsverteilt in einer Stimulussequenz aus häufigen, nicht relevanten Tönen eingebettet war, sollten die Patienten bzw. Probanden eine bestimmte Aufgabe tätigen, nämlich mit ihrer dominanten Hand die Taste eines Schaltkästchens drücken. Dabei wurden den Patienten/Probanden insgesamt 500 Sinustöne mittels beidseitiger Kopfhörer vorgespielt. 80 Prozent der Töne (400 Sinustöne) hatten eine Frequenz von 500Hz und stellten die so genannten (häufigen) „non-Target“ Stimuli, also Töne, auf welche nicht reagiert werden sollte, dar. Nach 20 Prozent der Töne (insgesamt 100 Sinustöne), den so genannten (seltenen) „Targets“, die eine Frequenz von 1000Hz hatten, sollte der Knopf des Schaltkästchens gedrückt werden. Die Tonfolgen aus seltenen tiefen und häufigen hohen Tönen waren pseudorandomisiert. Jedoch folgten zu keiner Zeit zwei seltene „Target“ Stimuli direkt aufeinander. Die Sinustöne hatten immer dieselbe Lautstärke von 80 dB SPL. Das Interstimulusintervall (ISI) betrug 1,5 Sekunden. Ein Ton dauerte 40 ms, wobei 10 ms Anstiegszeit und 10 ms Abfallzeit darin enthalten waren. Die Patienten/Probanden lagen während der Aufzeichnung mit geschlossenen Augen in einem komfortablen EEG-Stuhl. Alle Reizantworten wurden währenddessen aufgezeichnet.

Die Aufnahme dieser akustisch evozierten Potentiale (AEP) erfolgte nach folgender Methodik:

### 2.3.2. Untersuchungstechnik

Die Untersuchungstechnik unterschied sich nicht zwischen erster und zweiter Ableitung. Für die P300-Ableitung wurde ein 32-Kanal-EEG/EKP-Gerät der Firma BEST verwendet. Die Aufnahmen der EKP fanden mit einer Elektrodenhaube (electrocap) mit 29 Zinkelektroden statt. Zusätzlich wurden noch drei weitere Zinkelektroden, zwei auf die Mastoide und eine auf das Nasion, gesetzt. Dabei waren die Elektroden gegen Cz als Referenz geschaltet. Der Ableiteraum war eine abgeschlossene, gleichmäßig hell beleuchtete, schallisolierte Kabine im

EEG-Bereich der Psychiatrischen Klinik. Während der Ableitung wurde darauf geachtet, dass die Versuchsperson möglichst ungestört und mit geschlossenen Augen auf einen zurückgelehnten EEG-Stuhl eine entspannte und komfortable Position findet.

Die Ausführung des EEG erfolgte mit Bandpassfiltern von 0,16-70 Hz. Die Abtastrate betrug 256 Hz. Eine Mittelungsepoche erfasste den Zeitbereich von 200 ms vor einem Stimulus bis 800 ms nach einem Stimulus und war somit insgesamt 1000 ms lang. Wenn die Spannung um über  $\pm 70 \mu\text{V}$  in einem der 32 Kanäle während einer Mittelungsepoche ab oder überlagerten sich zwei Mittelungsepochen, so wurden diese Segmente von der Gesamtmittelung der EEG-Epochen ausgeschlossen. Diese computergestützte, automatische Artefaktunterdrückung, welche okuläre und muskuläre Artefakte eliminieren sollte, wurde später noch visuell-manuell kontrolliert. Die EEG-Epochen wurden für die „Target“- und „non-Target“-Stimuli getrennt gemittelt, wobei nur die „Target“-Segmente für die P300-Analyse verwendet wurden. Patienten bzw. Probanden, deren P300-Ableitung weniger als 40 artefaktfreie Segmente für die Gesamtmittelung zur Darstellung der P300 beinhaltete, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die gemittelten Daten wurden digital mit einem Bandpassfilter von 0,5 bis 20 Hz (24 dB Oktave) gefiltert.

Um die P300-Daten mit LORETA auswerten zu können, wurden sie auf Durchschnittsreferenz umgerechnet. Folgende 27 Kanäle wurden dafür für die weitere LORETA-Analyse verwendet: C3, C4, CP5, CP6, Cz, F3, F4, F7, F8, FC1, FC2, FC5, FC6, Fp1, Fp2, Fz, O1, O2, P10, P3, P4, P9, Pz, T3, T4, T5 und T6. Da bei LORETA von einem Kugelmodell des Kopfes ausgegangen wird und dabei die Elektroden A1 und A2 zu tief liegen würden, werden sie bei LORETA nicht berücksichtigt.

Latenzen und Amplituden des P300-Potentials wurden bei Pz analysiert. Für die Einzelkanalauswertung der P300-Potentialdaten wurde Pz mit Referenz zu verbundenen Mastoiden berechnet. Die P300-Amplitude wurde mit Referenz zur Baseline (Zeitintervall bis 200 ms vor dem Stimulus) als der positivste Punkt im Zeitintervall 250 ms bis 500 ms gemessen. Die Latenz wurde als der Zeitabschnitt vom Beginn des Stimulus bis zu dem entsprechenden positivsten Punkt im Bereich 250 ms – 500 ms bestimmt.

## 2.4. LORETA - Analyse

Die in dieser Studie verwendete Version von LORETA, welches nach dem im Kapitel „1.2.3.1.4. LORETA“ beschriebenen Prinzip arbeitet und dessen Stärke in der sehr guten zeitlichen Auflösung liegt, geht von einem idealisierten, sphärischen drei-Schalen Kopfmodell aus. Die Schalen repräsentieren die unterschiedliche Leitfähigkeit der Kopfhaut, des Schädelknochens und der intrakraniellen Medien, vor allem des Liquors. Sie stellen eine gute Annäherung an anatomische und elektrophysiologische Gegebenheiten dar. Der Radius des äußeren Kortex, also der innere Radius der innersten der drei Schalen, wird mit 86 % des äußeren Schädelradius definiert. Dieses Kopfmodell basiert auf den digitalisierten Talairach Atlas (Talairach und Tournoux 1988), welcher vom Brain Imaging Center (Montreal Neurological Institute) als digitalisiertes MRT zur Verfügung gestellt wird. Es wurden die EEG Elektrodenkoordinaten nach Towle et al. (1993) verwendet, um die reale Kopfgeometrie mit dem sphärischen Kopfmodell von LORETA in Beziehung setzen zu können. Der Lösungsraum, d.h. der dreidimensionale Raum, in dem das inverse EEG Problem gelöst wird, war begrenzt auf die graue Substanz des Kortex und auf den Hippocampus im Talairach Atlas, basierend auf den entsprechenden digitalisierten Probability Atlas des Brain Imaging Center (Montreal Neurological Institute). Voxel (Schnittpunkte der Parallelen der Achsen X, Y und Z im dreidimensionalen Auflösungsraum) wurden der grauen Substanz zugerechnet, wenn folgende drei Bedingungen erfüllt wurden:

- Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Voxel in der grauen Substanz lag, war größer als dass es in der weißen Substanz lag.
- Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Voxel sich in der grauen Substanz befand, war größer als dass es sich im Liquor cerebrospinalis befand.
- Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Voxel in der grauen Substanz lag, war größer als 33%.

Es wurden nur diejenigen Voxel für die Analyse verwendet, die laut Talairach Atlas den kortikalen und hippokampalen Regionen zugeordnet werden konnten. Subkortikale Hirnregionen waren nicht Bestandteil des Lösungsraumes. Unter diesen Bedingungen wurden, entsprechend einem Verhältnis grauer zu weißen Substanz von etwa 1 : 3,5 , von insgesamt 8500 (20 Transversalachsen × 25 Sagittalachsen × 17 Longitudinalachsen = 8500

Schnittpunkte; X-Y-Z Achsen) über das Volumen des gesamten Gehirns verteilten Voxeln 2394 darstellbare Voxel definiert, jedes mit einer Kantenlänge von 7mm.

Die entstehenden LORETA Bilder beschreiben die elektrische Aktivität eines jeden Voxel als die generierte (momentane) Strom-Dichte ( $\mu\text{A}/\text{mm}^2$ ).

Berechnungsgrundlage für die LORETA-Analyse waren die pro Patient bzw. Proband verwendeten Mittelungsepochen aus den, für die weitere Analyse exportierten, 27 Ableitungskanälen (vgl. Kapitel 2.2.2.). Nach der Konvertierung der Daten durch LORETA konnte so für jeden Patienten bzw. Probanden die Verteilung der hirnelektrischen Aktivität zu einem beliebigen Zeitpunkt im Bereich 200 ms vor dem „Target“-Stimulus bis 800 ms nach dem „Target“-Stimulus berechnet werden. Im nächsten Schritt wurde der Zeitbereich („time frame“) für die zerebrale P300-Aktivitätsverteilung festgelegt auf 240 ms – 580 ms poststimulus. Die Festlegung dieses Zeitintervalls richtete sich nach der „global field power“ (Stärke des elektrischen Skalppotentials) der Grand Averages der Patienten bzw. gesunden Probanden und sollte die Ausdehnung der P300 berücksichtigen. Abschließend wurden Gruppenvergleiche der Stromdichtewerte und damit Hirnaktivitätsunterschiede während des gesamten festgelegten Zeitbereichs (240 ms – 580 ms) anhand der in der LORETA-Software implementierten Statistik dargestellt.

## **2.5. Statistik**

### **2.5.1. P300 - Statistik**

Die P300-Amplituden- und Latenzvergleiche bei Pz zwischen Patienten mit Zwangsstörungen und gesunden Probanden wurden mittels T-Tests für unabhängige bzw. abhängige Stichproben durchgeführt, ebenso die statistischen Gruppenvergleiche der Anzahl der gemittelten EEG-Abschnitte und des Durchschnittsalters. Der T-Test untersucht ob sich zwei Mittelwerte signifikant voneinander unterscheiden. Der Zusammenhang ordinalskaliertes Variablen wurde durch den nicht-parametrischen Spearman-Korrelationskoeffizient ermittelt, wobei zweiseitige Signifikanzen berechnet wurden.

Alle Resultate wurden bei  $p < 0,05$  als signifikant angesehen, bei  $p < 0,01$  als hochsignifikant. Mittelwerte wurden jeweils mit Standardabweichung angegeben (SD).

Die genaueren Ausführungen der einzelnen Tests sind in dem Bedienungshandbuch zum statistischen Auswerteprogramm SPSS (Version 12.0) (Brosius u. Brosius, 1995) zu finden.

### 2.5.2. LORETA - Statistik

Die elektrophysiologische Frage nach dem Unterschied in der Hirnaktivität zwischen Patienten und Probanden wurde mittels eines Vergleichs zwischen der mittleren Stromdichteaktivität während des festgelegten Zeitraumes 240 – 580 ms bei den Patienten einerseits und den mittleren Stromdichtewerten im selben festgelegten Zeitintervall bei den gesunden Kontrollen andererseits untersucht. Als statistische Methode wurde die in der LORETA-Software implementierte voxelweise T-Statistik verwendet. Dabei handelt es sich um eine hypothesengeleitete, explorative Untersuchung.

Bei der hier verwendeten Maximum T-Statistik handelt es sich um eine nicht-parametrische Analyse, die nach einer Anzahl von Permutationsschritten eine Randomisierungsverteilung erstellt und kritische t-Werte für jedes einzelne Voxel errechnet (Holmes et al., 1996). Diese Randomisierung erfolgt unter der Annahme der Nullhypothese, d.h. dass beim Fehlen eines Aktivierungseffekts die Zuordnung „Ruhe“ oder „Aktivierung“ zu den jeweiligen Messwerten keine Bedeutung hat. Die Bezeichnung „Ruhe-Messwert“ oder „Aktivierungs-Messwert“ könnte in diesem Fall zufällig vergeben werden. Um daraus eine t-Verteilung erstellen zu können, muss ein solches zufälliges Neuvergeben der Bezeichnung „Ruhe“ oder „Aktivierung“ wiederholt durchgeführt werden. Dies geschah in der vorliegenden Studie in 5000 Randomisierungsschritten. Das Problem des multiplen Testens wird von dieser Maximum T-Statistik berücksichtigt:  $T_{\max}$  sei das Maximum des beobachteten statistischen Bildes  $T$  im Bereich der intrazerebralen Voxel. Wenn keine Aktivierung irgendwo im Gehirn vorhanden ist, die Nullhypothese  $H_0$  also zutrifft, dann ist  $T_{\max}$  so wahrscheinlich wie jeder beliebige Randomisierungswert. Unter der Voraussetzung  $H_0$  ist die Wahrscheinlichkeit ein statistisches Bild mit einem maximalen intrazerebralen Wert in der Höhe von  $T_{\max}$  oder darüber zu erhalten genau der Anteil an Randomisierungswerten, die gleich groß oder größer sind. Für die Nullhypothese entsteht daraus ein p-Wert. Der p-Wert ist  $<0,05$  und damit signifikant, wenn  $T_{\max}$  über der 95. Perzentile der Randomisierungswerte liegt. (Holmes et al., 1996). Anhand des Anteils der Werte der Randomisierungsverteilung, die größer oder gleich

dem Wert des interessierenden Voxel sind, kann für jedes beliebige Voxel ein spezifischer p-Wert errechnet werden („single-step adjusted p value image“).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. P300-Analyse

##### 3.1.1. Durchschnittsalter Patienten/Gesunde

Bezüglich des durchschnittlichen Alters konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten (34,68 Jahre; SD = 10,84) und gesunden Kontrollen (36,54 Jahre; SD = 12,20) festgestellt werden ( $t = -0,96$ ;  $p = 0,34$ ).

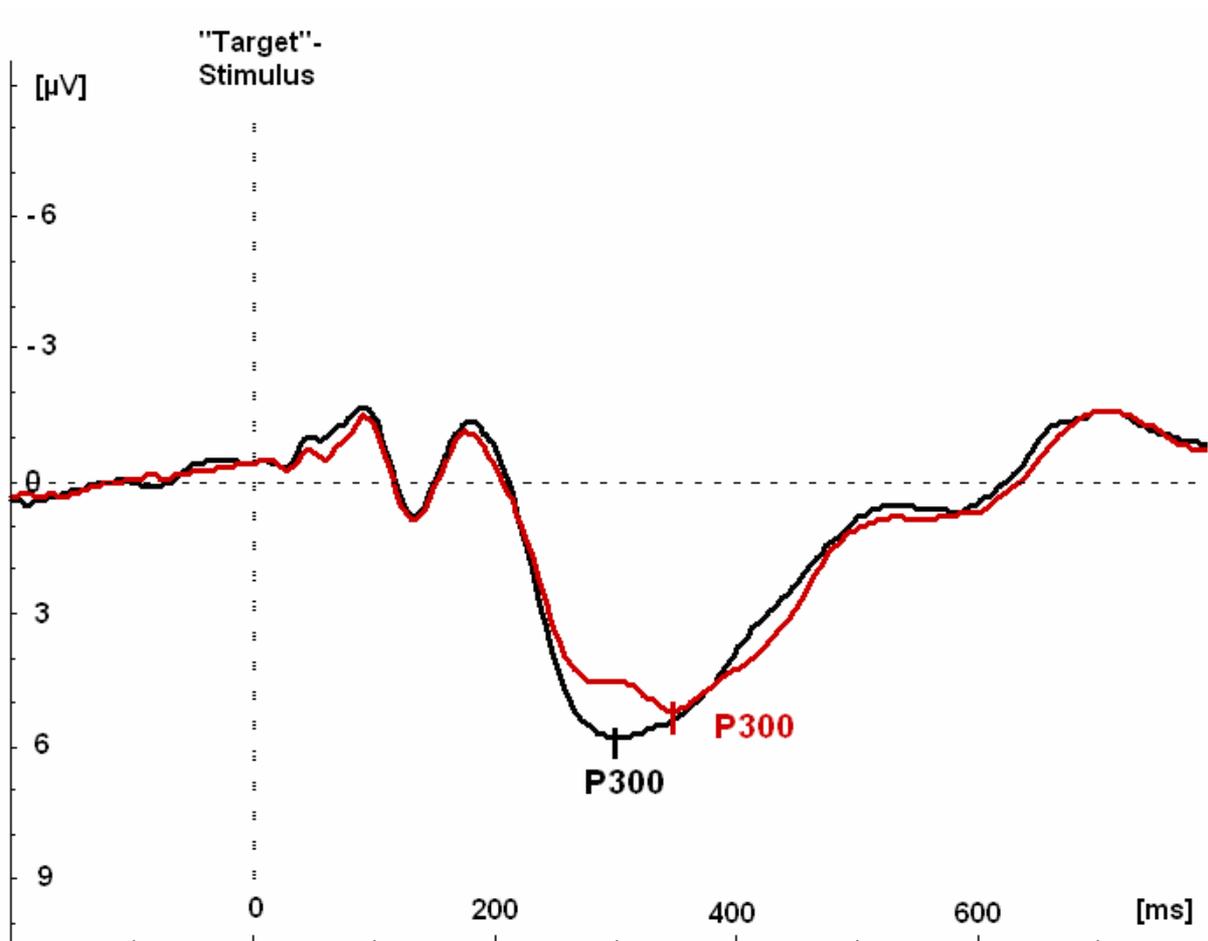
##### 3.1.2. Anzahl der Mittelungen

Zwischen der Anzahl der gemittelten EEG-Abschnitte, die für die Mittelung der evozierten Potentiale verwendet wurden, bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und gesunden Probanden. Probanden: Mittlere Anzahl der Mittelungen 97 (SD = 5,12); Patienten mit Zwangsstörungen: Mittlere Anzahl der Mittelungen 97 (SD = 13,46) ( $t = -0,91$ ;  $p = 0,93$ ).

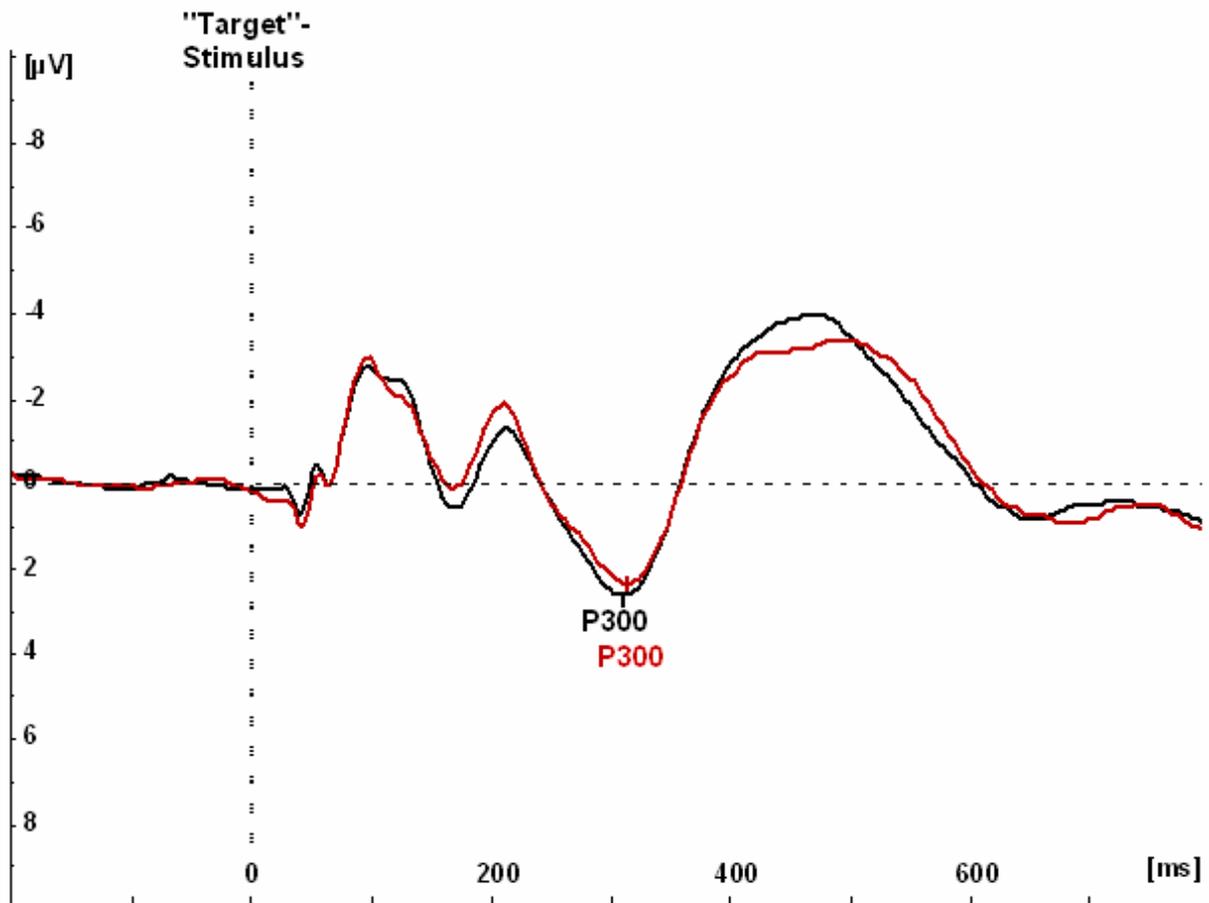
##### 3.1.3. Amplituden und Latenzen – Vergleich Patienten/Gesunden

Die Analyse der P300 wurde im Kanal Pz durchgeführt. Hierbei wurden die Amplituden und Latenzen der Patienten mit Zwangsstörungen ( $n = 71$ ) mit denen der gesunden Probanden ( $n = 71$ ) miteinander verglichen. Dabei ließ sich folgendes feststellen:

Die P300-Amplitude war bei den Patienten ( $7,43 \mu\text{V}$ ; SD = 2,89) signifikant größer ( $t = 2,08$ ;  $p = 0,04$ ) als bei den Probanden ( $6,47 \mu\text{V}$ ; SD = 2,63). Dagegen war die Latenz der P300 bei den Probanden deskriptiv länger (340 ms; SD = 57,25) als bei den Patienten (327 ms; SD = 52,20), jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant ( $t = -1,39$ ;  $p = 0,17$ ).



**Abb. 6:** Grand Averages bei Pz: Rote Linie: gesunde Probanden (n = 71). Schwarze Linie: Patienten mit Zwangsstörungen (n = 71), diese zeigen eine signifikant vergrößerte P300-Amplitude und eine deskriptiv verkürzte P300-Latenz.



**Abb. 7:** Grand Averages bei Fz: Rote Linie: gesunde Probanden (n = 71). Schwarze Linie: Patienten mit Zwangsstörungen (n = 71), diese zeigen nur eine deskriptiv leicht vergrößerte P300-Amplitude und eine deskriptiv minimal verkürzte P300-Latenz im Vergleich zu den gesunden Probanden. Die Untersuchung der P300 bei Fz besitzt nur Informationscharakter und hat lediglich eine Orientierungsfunktion für die anschließende LORETA-Analyse.

### 3.1.4. Alters- und Geschlechtseffekte innerhalb der Probandengruppe

In der folgenden Analyse wurden nur die gesunden Probanden berücksichtigt.

#### 3.1.4.1. Alterseffekte: „Jung“ versus „Alt“

Definition: „jung“ < 35 Jahre und „alt“ ≥ 35 Jahre

Diese Definition richtete sich nach dem Medianwert des Alters, welcher durch Hinzuziehen der Daten aller hier untersuchten gesunden Personen entstanden war.

Bei Pz stand einer P300-Amplitude von 7,38  $\mu\text{V}$  (SD = 3,00) bei den unter 35 jährigen gesunden Versuchspersonen (n = 34) einem Amplitudenwert von 5,62  $\mu\text{V}$  (SD = 1,93) bei den über 35 jährigen gegenüber (n = 37). Es ergab sich damit eine signifikante Amplitudereduktion ( $t = 2,91$ ;  $p = 0,005$ ) im Alter. Die dazugehörigen Latenzen hingegen zeigten lediglich eine minimale deskriptive Verlängerung bei den über 35 Jährigen [„jung“ (338 ms; SD = 58,04) vs. „alt“ (342 ms; SD = 57,23); ( $t = -0,28$ ;  $p = 0,78$ )]

#### **3.1.4.2. Geschlechtseffekte: Männer versus Frauen**

Während die Latenz (347 ms; SD = 62,13) der männlichen Probanden (n = 32) nur minimal deskriptiv verlängert war ( $t = 0,84$ ;  $p = 0,41$ ) als bei den gesunden Frauen (n = 39) (335 ms; SD = 53,16) war die dazugehörige P300-Amplitude bei den Männern (5,19  $\mu\text{V}$ ; SD = 2,13) hoch signifikant reduziert ( $t = 4,16$ ;  $p < 0,001$ ) im Vergleich zum weiblichen Geschlecht (7,51  $\mu\text{V}$ ; SD = 2,57).

#### **3.1.5. Therapieeinfluss auf die P300-Amplitude und -Latenz**

Die Therapiekombination aus multimodaler Verhaltenstherapie und pharmakologischer Therapie mit dem SSRI Sertralin bei Patienten mit vorhandener 2.Ableitung (n = 43) hatte eine deskriptive Verkleinerung der Amplitude [Vor der Behandlung: (7,31  $\mu\text{V}$ ; SD = 2,43) vs. Nach der Behandlung: (6,88  $\mu\text{V}$ ; SD = 2,81)] und eine deskriptive Verkürzung der Latenz [Prämedikation (324 ms; SD = 48,72) vs. Postmedikation (314 ms; SD = 45,98)] im Kanal Pz zur Folge. Die beiden Veränderungen fielen aber nicht signifikant aus.

### 3.1.6. Zusammenhang zwischen Amplitude/Latenz und Pathopsychologie

Bei der Berechnung von Spearman-Korrelationen bei der Patientengruppe (n = 71) zwischen der P300-Amplitude bzw. -Latenz bei Pz und den Y-BOCS-Werten, jeweils vor Therapiebeginn, konnten keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden (vgl. Tab. 4).

**Tab. 4: Korrelationen der P300-Amplitude/-Latenz mit der Pathopsychologie bei unbehandelten Patienten mit Zwangsstörungen (n = 71):**

Variablen	P300-Amplitude	P300-Latenz	
Y-BOCS-Gesamtscore	-0,10	0,02	Korrelationskoeffizient
	0,42	0,89	Signifikanz
Y-BOCS-Subscore [Handlungen]	-0,21	0,06	Korrelationskoeffizient
	0,86	0,63	Signifikanz
Y-BOCS-Subscore [Gedanken]	-0,14	-0,04	Korrelationskoeffizient
	0,27	0,76	Signifikanz

## 3.2. LORETA-Analyse

In den folgenden Abschnitten erfolgte die Untersuchung der hirnelektrischen Aktivitätsunterschiede jeweils im gleichen Zeitintervall 240 ms – 580 ms post-stimulus. Dieses Intervall sollte die zeitliche Ausdehnung der P300 berücksichtigen.

### 3.2.1. Vergleich Patienten mit Zwangsstörungen/Gesunde

Wurde die Gruppe der Patienten mit Zwangsstörungen (n = 71) mit der Gruppe der gesunden Probanden (n = 71) anhand einer unverbundenen t-Statistik verglichen, so fanden sich in den Brodmann Arealen 47 ( $p < 0,01$ ), 40 ( $p < 0,05$ ), 7 ( $p < 0,05$ ), 8 ( $p < 0,05$ ), 20 ( $p < 0,05$ ) und 21 ( $p < 0,05$ ) signifikante t-Werte (Stromdichteunterschiede) (vgl. Tab. 5) im Sinne einer erhöhten hirnelektrischen Aktivität bei den Patienten. In diesem Zusammenhang erkennbar war, dass sämtliche signifikanten Aktivitätsunterschiede in der linken zerebralen Hemisphäre vorzufinden waren (vgl. Abb. 7-12.).

Einige dieser Hirnareale mit signifikant erhöhter Aktivität konnten auf Grund der prinzipiell unscharfen Darstellung der LORETA („smoothness assumption“) zusammengefasst werden (ihre Talairach-Koordinaten lagen nahe bei einander und ihre Stromdichte-Werte waren identisch). Daraus resultierten vier Hirnregionen, in denen die Zwangspatienten eine Hyperaktivität aufwiesen (*L.*: links):

- Orbito-frontales Areal des linken Frontallappens (*Gyrus frontalis inferior L.*)
- Inferio-parietales Areal des linken Parietallappens (*Lobulus parietalis inferior L.*)
- Mittlerer Gyrus frontalis bzw. Präfrontaler Kortex (viertes Aktivierungsmaximum) (*Gyrus frontalis medius L.*)
- Inferio-temporales Areal des linken Temporallappens (*Gyrus temporalis inferior L.*)

Dabei ist nochmals festzuhalten, dass die Mehraktivität der Patienten mit Zwangsstörungen orbito-frontal links (Brodmann Areal 47) hoch signifikant ausfiel ( $p < 0,01$ ).

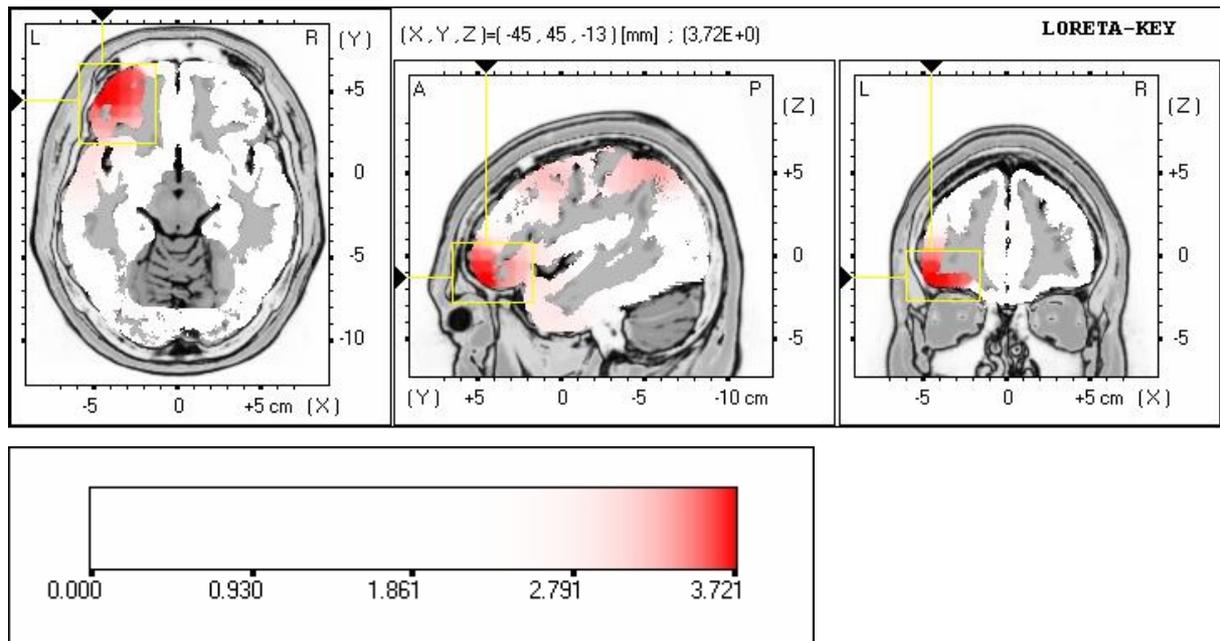
**Tab. 5: Signifikante Stromdichteunterschiede Patienten (n = 71) vs. Probanden (n = 71):**

t-Test für unverbundene Stichproben  
(Zeitintervall 240 ms – 580 ms)

Lokalisation		t-Werte (Signifikanz- niveau: p)	Zusammenfassung der Areale infolge „smoothness assumption“
Talairach X, Y, Z	Brodmann Areale		
-45, 45, -13	47	3,721 (p < 0,01)	orbito-frontaler Kortex l.
-38, -53, 43	40	3,385 (p < 0,05)	inferio-parietaler Kortex l.
-31, -53, 43	7	3,385 (p < 0,05)	
-45, 10, 50	8	3,240 (p < 0,05)	mittlerer Gyrus frontalis l.
-59, -4, -27	20	3,079 (p < 0,05)	inferio-temporaler Kortex l.
-59, -4, -34	20	3,079 (p < 0,05)	
-59, 3, -27	21	3,079 (p < 0,05)	

Anmerkungen:

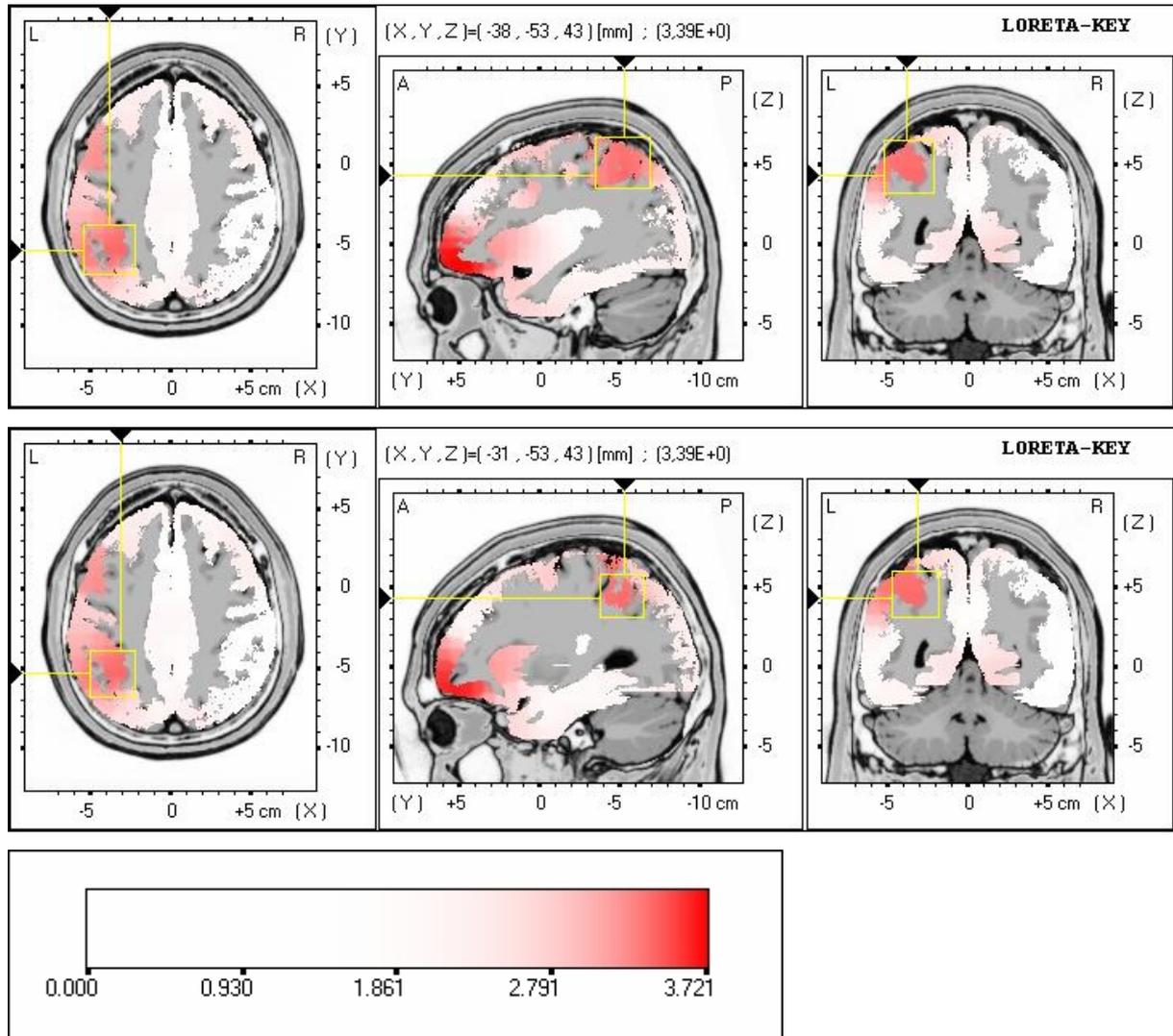
- 1%-Signifikanz-Schwelle: t-Wert  $\geq 3,631$ ;
- 5%-Signifikanz-Schwelle: t-Wert  $\geq 3,035$ ;
- l. = links



### Abb. 8: Hyperaktivität im orbito-frontalen Kortex

Vergleich der regionalen hirnelektrischen Aktivität im Zeitfenster 240-580 ms, die durch die voxelweise T-Statistik in LORETA entstanden ist. Hierbei wurden 71 Patienten mit Zwangsstörungen mit 71 gesunden Kontrollen verglichen. Die Farbe rot kennzeichnet die Mehraktivität der ersten Gruppe (Patienten) gegenüber der zweiten Gruppe (Probanden). Das Voxel mit dem maximalen t-Wert ist in Talairach Koordinaten  $(x, y, z) = (-45, 45, -13)$  [Brodmann Areal 47] angegeben und graphisch durch kleine schwarze Dreiecke an den Koordinatenachsen bzw. durch gelbe Rechtecke angezeigt.

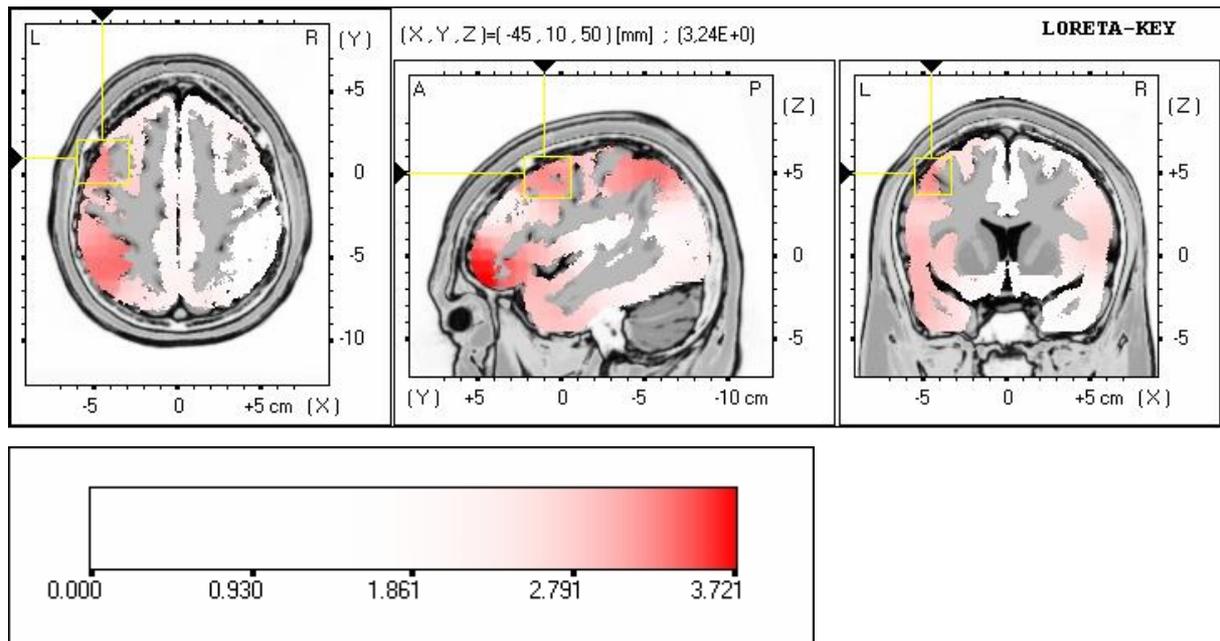
1% p-Wert-Schwelle:  $t = 3,63$ ; t-Wert des Maximums: 3,72. Die Skalierung ist darunter ablesbar.



### Abb. 9: Hyperaktivität im inferio-parietalen Kortex

Vergleich der regionalen hirnelektrischen Aktivität von Patienten ( $n = 71$ ) und Probanden ( $n = 71$ ) im Zeitfenster 240-580 ms, die durch die voxelweise T-Statistik in LORETA entstanden ist. Rote Farbe bedeutet mehr Aktivität bei der Patientengruppe. Die schwarzen Pfeile zeigen auf das Voxel mit dem maximalen t-Wert mit den Talairach Koordinaten  $(x, y, z) = (-31/-38, -53, 43)$  [Brodmann Areal 7/40].

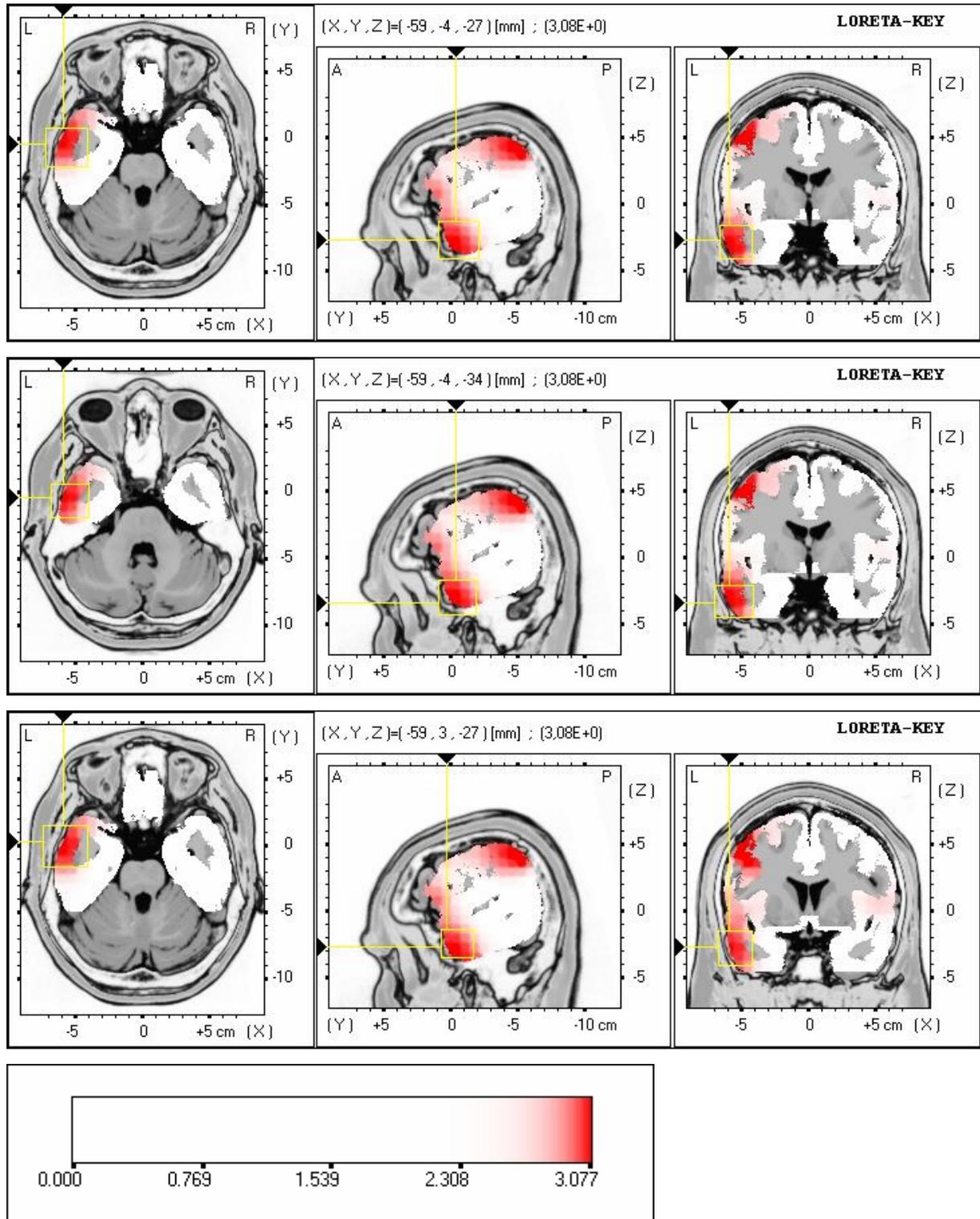
1% p-Wert-Schwelle:  $t = 3,63$ ; 5% p-Wert-Schwelle:  $t = 3,03$ ; t-Wert des Maximums: 3,39. Die Skalierung ist darunter ablesbar.



#### Abb. 10: Hyperaktivität im mittleren Gyrus frontalis

Vergleich der regionalen hirnelektrischen Aktivität von Patienten ( $n = 71$ ) und Probanden ( $n = 71$ ) im Zeitfenster 240-580 ms, die durch die voxelweise T-Statistik in LORETA entstanden ist. Rote Farbe bedeutet mehr Aktivität bei der Patientengruppe. Die schwarzen Pfeile zeigen auf das Voxel mit dem maximalen t-Wert mit den Talairach Koordinaten  $(x, y, z) = (-45, 10, 50)$  [Brodmann Areal 8].

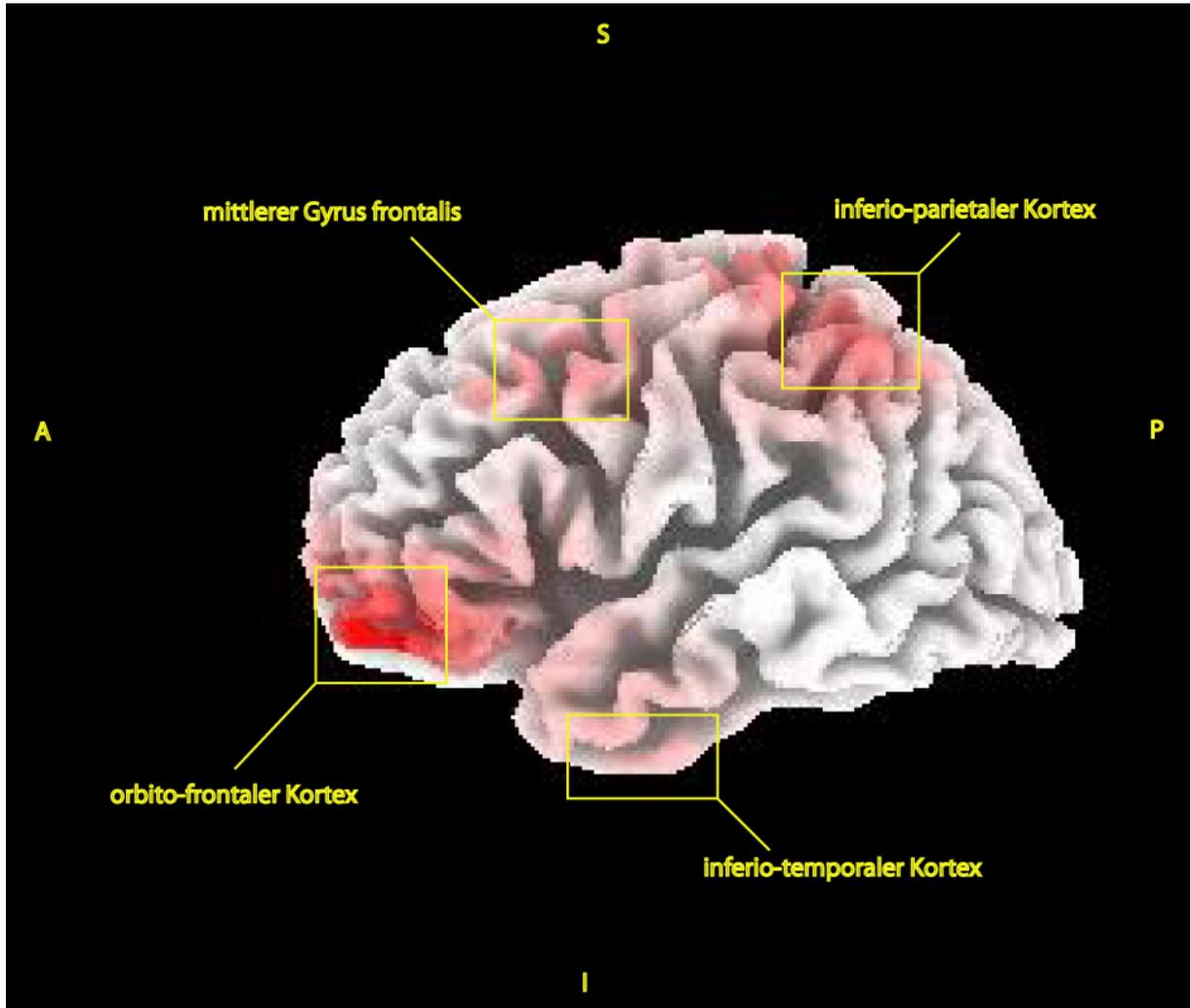
1% p-Wert-Schwelle:  $t = 3,63$ ; 5% p-Wert-Schwelle:  $t = 3,03$ ; t-Wert des Maximums: 3,24. Die Skalierung ist darunter ablesbar.



**Abb. 11: Hyperaktivität im inferio-temporalen Kortex**

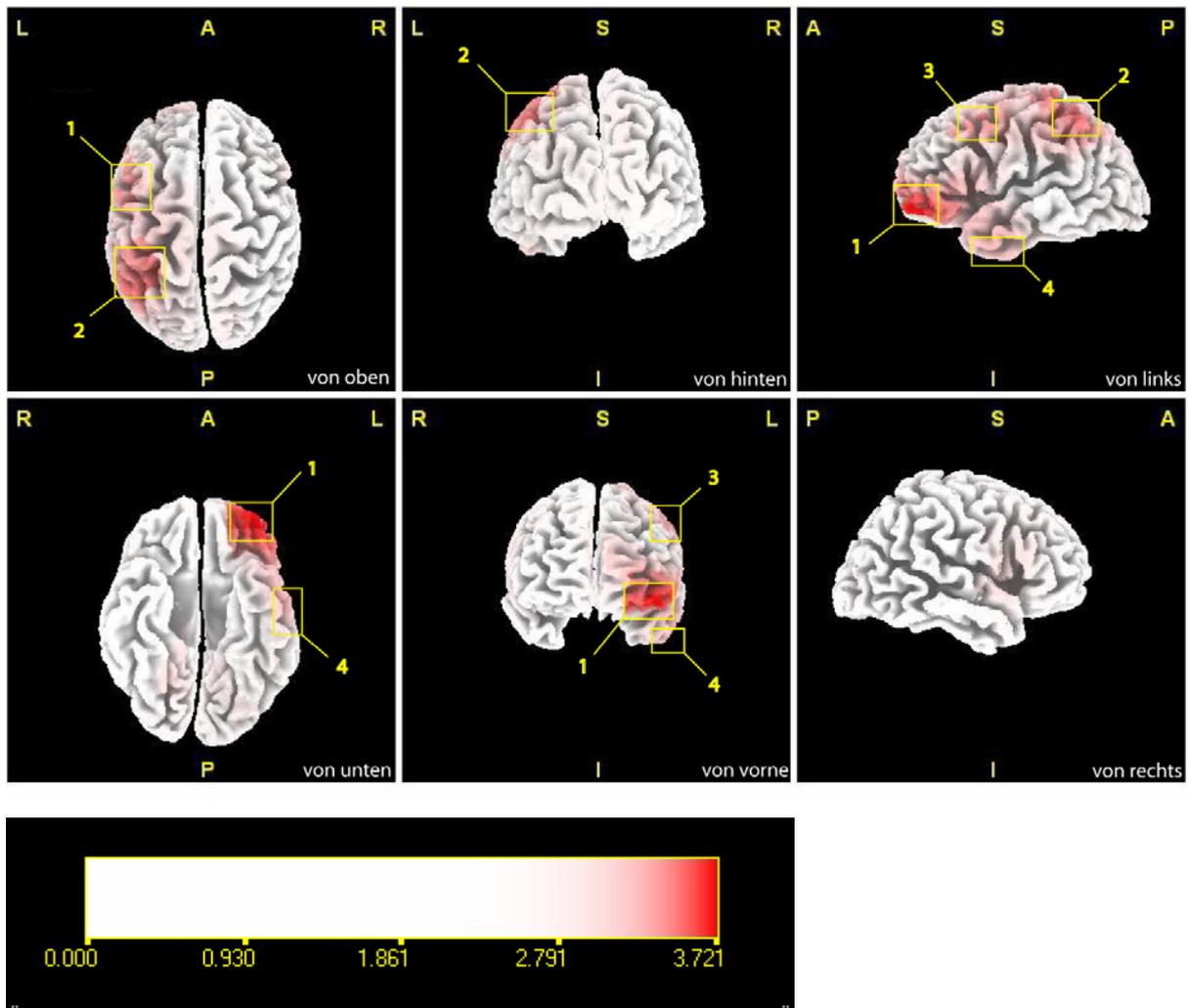
Vergleich der regionalen hirnelektrischen Aktivität von Patienten ( $n = 71$ ) und Probanden ( $n = 71$ ) im Zeitfenster 240-580 ms, die durch die voxelweise T-Statistik in LORETA entstanden ist. Rote Farbe bedeutet mehr Aktivität bei der Patientengruppe. Die schwarzen Pfeile zeigen auf das Voxel mit dem maximalen t-Wert mit den Talairach Koordinaten  $(x, y, z) = (-59, -4, -27)$ ,  $(-59, -4, -34)$ ,  $(-59, 3, -27)$  [Brodmann Areal 20, 21].

1% p-Wert-Schwelle:  $t = 3,63$ ; 5% p-Wert-Schwelle:  $t = 3,03$ ; t-Wert des Maximums: 3,08. Die Skalierung ist darunter ablesbar.



**Abb. 12: Übersichtsdarstellung** der zerebralen Aktivitätsunterschiede zwischen Patienten mit Zwangsstörungen ( $n = 71$ ) und gesunden Kontrollen ( $n = 71$ ) (Zeitfenster 240 - 580 ms). Dargestellt ist die linke Hirnhälfte von lateral. Die gelben Rechtecke markieren die Areale mit signifikant erhöhter hirnelektrischer Aktivität. Rot bedeutet eine Mehraktivierung bei Patienten mit Zwangsstörungen.

Anmerkungen: A = Anterior; P = Posterior; S = Superior; I = Inferior



**Abb. 13: Übersichtsdarstellung** der zerebralen Aktivitätsunterschiede zwischen Patienten mit Zwangsstörungen (n = 71) und gesunden Kontrollen (n = 71) aus verschiedenen Blickwinkeln (Zeitfenster 240 - 580 ms) . Rote Farbe bedeutet mehr Aktivität bei den Zwangserkrankten.

L = links; R = rechts; A = anterior; P = posterior; S = Superior; I = Inferior;

Signifikante Unterschiede:

1 = orbito-frontaler Kortex [Brodmann Areal 47];

2 = inferio-parietaler Kortex [Brodmann Areal 7 und 40];

3 = mittlerer Gyrus frontalis [Brodmann Areal 8];

4 = inferio-temporaler Kortex [Brodmann Areal 20 und 21];

Die Skalierung ist darunter ablesbar.

### 3.2.2. Einfluss der Therapie auf die hirnelektrische Aktivität

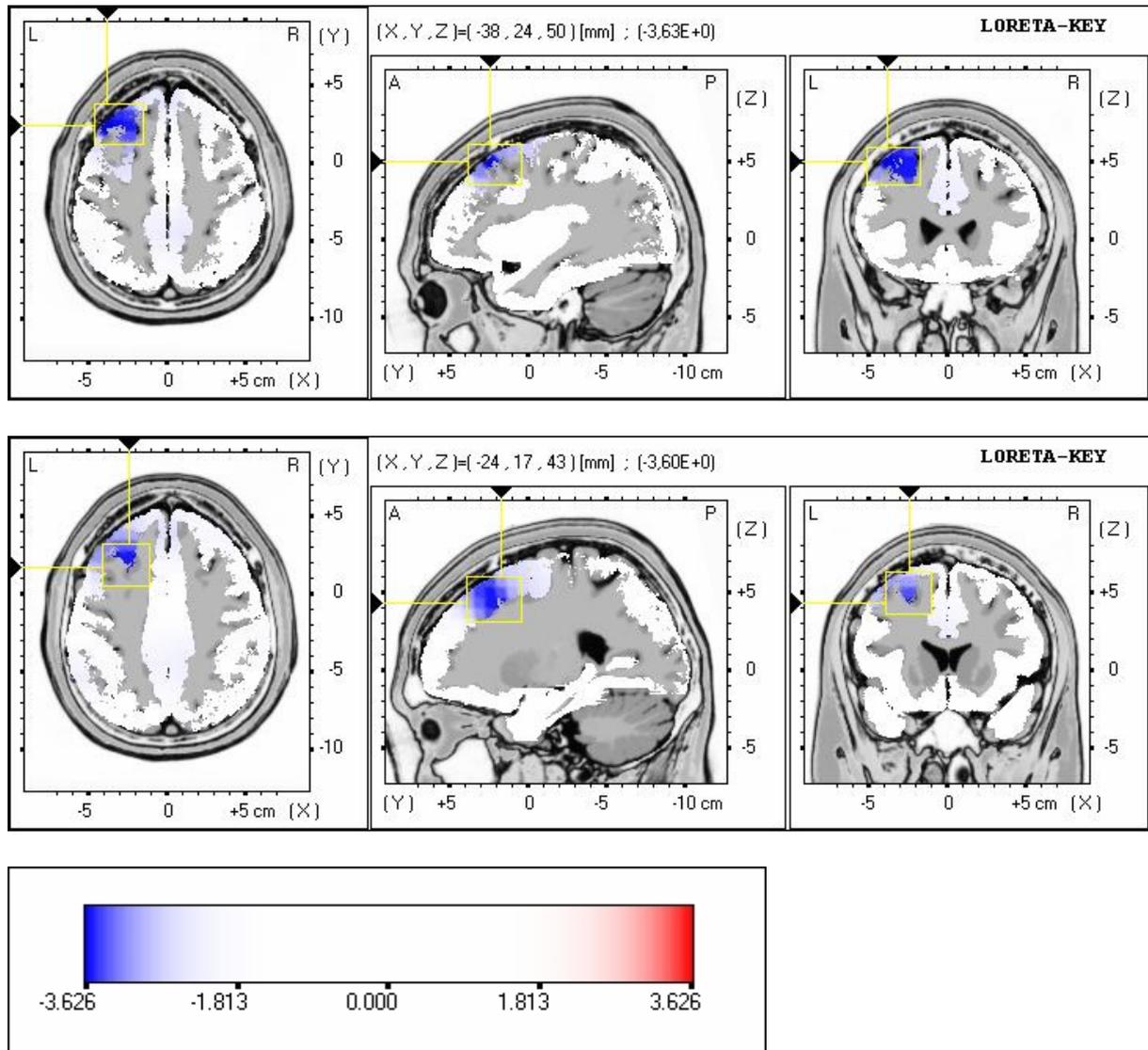
Hierbei wurde anhand einer verbundenen t-Statistik untersucht, ob es bei den Patienten mit Zwangsstörungen ( $n = 43$ ), die zwei elektroenzephalographische Untersuchungszeitpunkte besaßen (einmal vor Therapiebeginn und ein zweites mal 10 Wochen danach), nach der Kombinationstherapie aus medikamentöser Behandlung mit dem SSRI Sertralin und multimodaler Verhaltenstherapie, zu einer Veränderung der regionalen zerebralen Aktivität kommt. Dabei ließ sich beobachten, dass nach der Therapie im Brodmann Areal 8 ( $p < 0,05$ ) signifikante t-Werte (Stromdichteunterschiede) (vgl. Tab. 6) in der linken Hirnhälfte gefunden werden konnten. Die Patienten zeigten also nach der Behandlung in diesem Areal eine reduzierte hirnelektrische Aktivität im Vergleich zum Zustand vor Therapiebeginn. (vgl. Abb. 13, 14). Nachdem im Brodmann Areal 8 eine Hyperaktivität bei den Patienten gefunden werden konnte (vgl. vorheriges Kapitel), kann zusammenfassend festgehalten werden, dass die Kombinationstherapie zu einer Abnahme der Überaktivität im Brodmann Areal 8 geführt hat.

**Tab. 6: Signifikante Stromdichteunterschiede bei Patienten ( $n = 43$ ) vor Therapie vs. nach 10-wöchiger Kombinationstherapie:**

Lokalisation		t-Werte (Signifikanz- niveau: p)	Zusammenfassung der Areale infolge „smoothness assumption“
Talairach X, Y, Z	Brodman Areale		
-38 24 50	8	-3,626 ( $p < 0,05$ )	mittlerer Gyrus frontalis l.
-24 17 43	8	-3,597 ( $p < 0,05$ )	

Anmerkungen:

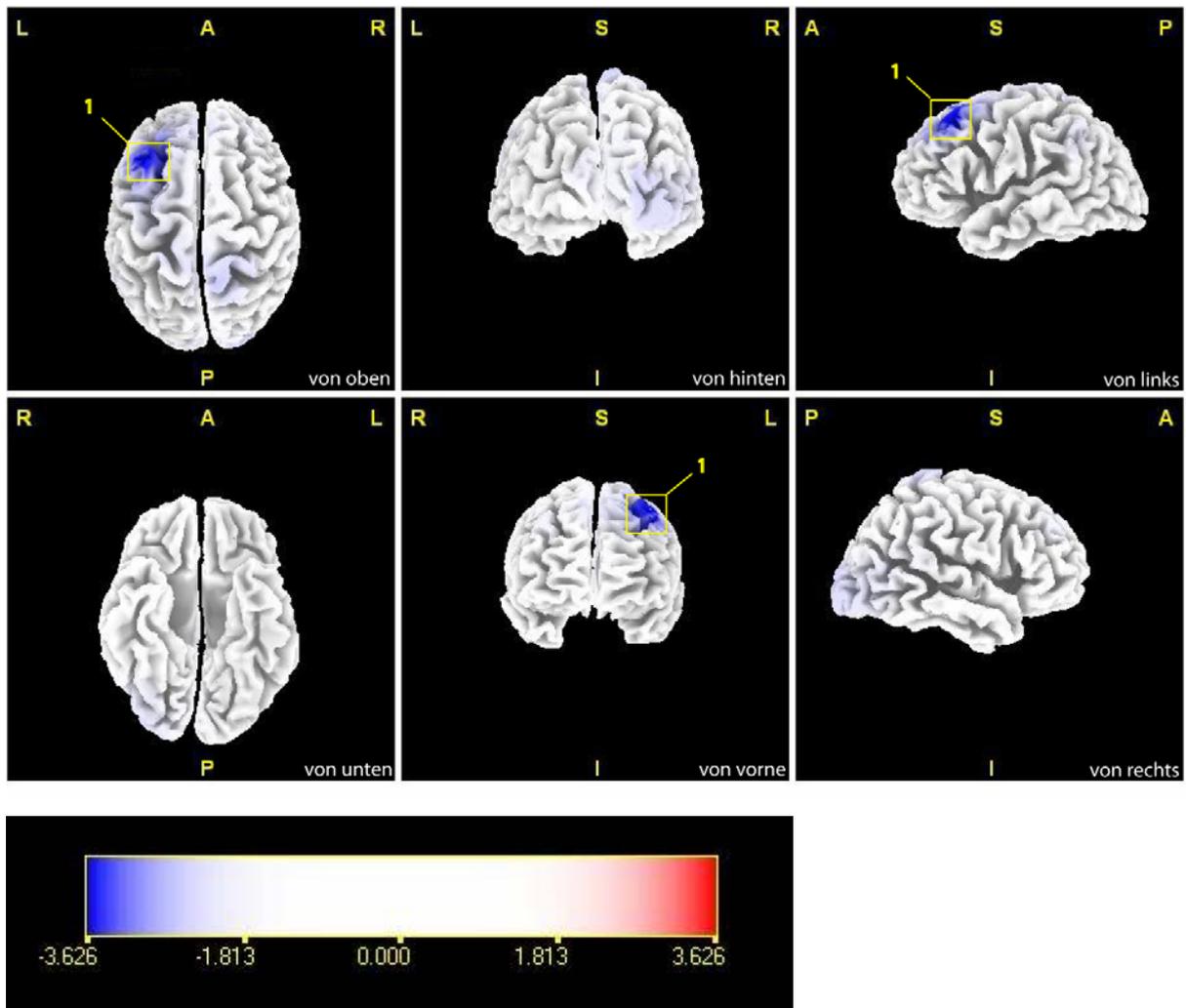
- 1%-Signifikanz-Schwelle: t-Wert  $\leq -4,107$ ;
- 5%-Signifikanz-Schwelle: t-Wert  $\leq -3,509$ ;
- l. = links



**Abb. 14: Therapieeffekt: Abnahme der Hyperaktivität im mittleren Gyrus frontalis**

Vergleich der regionalen hirnelektrischen Aktivität vor ( $n = 43$ ) und nach ( $n = 43$ ) der Kombinationstherapie (Sertralinmedikation und multimodale Verhaltenstherapie) bei Patienten mit Zwangsstörungen im Zeitfenster 240 - 580 ms, die durch die voxelweise T-Statistik in LORETA entstanden ist. Blaue Farbe bedeutet weniger Aktivität nach der Therapie im Vergleich zum unbehandelten Zustand. Die schwarzen Pfeile zeigen auf das Voxel mit dem maximalen t-Wert mit den Talairach Koordinaten  $(x, y, z) = (-38, 24, 50), (-24, 17, 43)$  [Brodmann Areal 8].

1% p-Wert-Schwelle:  $t = -4,11$ ; 5% p-Wert-Schwelle:  $t = -3,51$ ; t-Wert des Maximums:  $-3,63$ . Die Skalierung ist darunter ablesbar.



**Abb. 15: Übersichtsdarstellung (Therapieeffekt) der zerebralen Aktivitätsunterschiede vor und nach 10-wöchiger Kombinationstherapie (Sertralin + multimodale Verhaltenstherapie) bei Patienten mit Zwangsstörungen (n = 43) aus verschiedenen Blickwinkeln. Blaue Farbe bedeutet weniger Aktivität nach der Therapie im Vergleich zum unbehandelten Zustand.**

L = links; R = rechts; A = anterior; P = posterior; S = Superior; I = Inferior;

Signifikante Unterschiede:

1 = mittlerer Gyrus frontalis [Brodmann Areal 8];

Die Skalierung ist darunter ablesbar.

## **4.Diskussion**

### **4.1. Einleitung**

In unserer Studie wurde zunächst eine konventionelle Analyse des P300-Potentials bei Pz durchgeführt. Anschließend erfolgte eine Identifizierung signifikant in ihrer Aktivierung veränderter Hirnregionen, mit Hilfe der in der LORETA-Software implementierten statistischen Methodik, wie dies für ERP-Lokalisationsmethoden gefordert wurde (Picton et al., 1999). Die dabei verwendete, non-parametrische Maximum-T-Statistik basiert auf den Vorschlägen von Holmes et al. (Holmes et al., 1996). Unsere Analysen berücksichtigten sowohl den Zustand vor, wie auch nach der Therapie. Diese war eine Kombinationstherapie und setzte sich zusammen aus multimodaler Verhaltenstherapie und Medikation mit dem selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer Sertralin.

Aufbauend auf der konventionellen Analyse des P300-Potentials, bestätigte die Untersuchung mit der LORETA-Methode die Hypothese einer Hyperaktivität bestimmter Hirnregionen bei Patienten mit Zwangsstörungen. Dabei zeigte insbesondere der orbito-frontale Kortex eine deutliche Überaktivität. Ebenso wurde die Annahme einer Normalisierung der Überaktivität in einigen Hirnregionen nach einer Therapie validiert.

### **4.2. P300-Ergebnisse**

Bei der konventionellen Analyse des P300-Potentials konnten bei Pz signifikant höhere Amplituden und, wenn auch nur deskriptiv, verkürzte Latenzen bei den Patienten mit Zwangsstörungen festgestellt werden. Verkürzte P300-Latenzen bei der Zwangssymptomatik wurden auch von mehreren anderen Autoren beobachtet (Ciesielski et al., 1981; Beech et al., 1983; Towey et al., 1990, 1993; Morault et al., 1997). Dagegen wurden die vergrößerten P300-Amplituden bis jetzt nur ein einziges Mal, in einer Arbeit von Mavrogiourgou et al. (2002), beschrieben. Wahrscheinlich sind methodische Unterschiede, wie beispielsweise die Anwendung differierender statistischer und technischer Analyseverfahren (z.B. P300-Paradigma) und unterschiedliche Patientenauswahlkriterien und Studienfallzahlen etc., für die

abweichenden Ergebnisse verantwortlich. Ein direkter Vergleich gestaltet sich dementsprechend als schwierig.

Die Amplitudenzunahme und Latenzreduktion in unserer Studie lassen sich, trotz der inkonsistenter Amplitudenbefunde aus anderen Forschungsarbeiten, gut mit einer kortikalen Hyperaktivität erklären, die sowohl aus einem Zustand erhöhter Aufmerksamkeit, als auch aus schneller ablaufenden, kognitiven Prozessen resultieren soll. Beide Veränderungen sind typischerweise charakteristisch für die Zwangssymptomatik. Der erhöhte zerebrale Aktivierungszustand soll auch in Beziehung zu einem hyperaktivierten, noradrenergen System stehen (Foote et al., 1983). Interessanterweise, besitzt dieses System eine modulierende Funktion auf die P300-Generierung (Pineda et al., 1989). Seine Aktivierung soll vergrößerte P300-Amplituden zur Folge haben (O'Neill et al., 2000), womit unser Amplitudenbefund ebenfalls erläutert wäre.

Es lässt sich also feststellen, dass die elektrophysiologischen Befunde, vergrößerter P300-Amplituden und verkürzter P300-Latenzen, durchaus plausibel erscheinen, insbesondere aufgrund unseres großen Untersuchungskollektivs. Sie nehmen jedoch in der Neuropsychiatrie eine außergewöhnliche Stellung ein, da demzufolge die Zwangsstörung eine der wenigen neuropsychiatrischen Erkrankungen wäre, die durch größere Amplituden und reduzierte Latenzen bei der P300 charakterisiert ist. Die P300-Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liefern damit weitere funktionelle Beweise für die postulierte kortikale Hyperaktivität bei Zwangsstörungen.

### **4.3. LORETA-Ergebnisse**

Die Untersuchung von zerebralen Aktivitätsunterschieden, bei nicht-therapierten Patienten mit Zwangsstörungen im Vergleich zu gesunden Probanden, ergab, dass im *orbito-frontalen Areal des Frontallappens*, im *inferio-parietalen Areal des Parietallappens*, im *mittleren Gyrus frontalis* und im *inferio-temporalen Areal des Temporallappens* eine signifikante Mehraktivität im linken Kortex der Patienten vorherrschte. Diese Hirnregionen werden auch mit der Generierung der P300 in Verbindung gebracht. Dass diese Regionen eine Hyperaktivität bei den Patienten mit Zwangsstörungen in unserem P300-Paradigma aufwiesen, erscheint plausibel, da die Zwangssymptomatik generell mit einer gesteigerten neuronalen Aktivität verbunden ist, die sich auch in der P300-Generierung widerspiegeln

sollte. Im Folgenden sollen unsere Befunde zu den einzelnen überaktivierten Hirnregionen genauer dargestellt werden:

**a) *Hyperaktivität im orbito-frontalen Kortex***

Damit wurde die zu Beginn unserer Untersuchung von uns aufgestellte Hypothese einer orbito-frontalen Hyperaktivität bei der Zwangssymptomatik bestätigt. Diese hochsignifikant erhöhte Aktivität bei den Patienten ist konsistent mit Befunden aus anderen Studien und deckt sich auch mit dem neuroanatomischen Erklärungsmodell zur Pathogenese der Zwangsstörungen. In diesem Modell wird von einer gestörten kortiko-subkortikalen Regelschleife ausgegangen, wobei die orbito-frontale Hyperaktivität, Ausdruck einer Disinhibition, resultierend aus einer Dysfunktion im Bereich der Basalganglien, sein soll (vgl. Kapitel **1.1.5.2.2. Das Neuroanatomische Modell** der Zwangsstörung). So berichteten Rauch et al. (1994) in einer PET Studie von einer deutlichen Aktivierung orbito-frontal während Symptomprovokation, jedoch bilateral. McGuire et al. (1994) beschrieben eine orbito-frontale Hyperaktivität im rechten Kortex nach Symptomprovokation. Weitere strukturelle, neuropsychologische und funktionelle Untersuchungen gehen ebenfalls von einer Dysfunktion des orbito-frontalen Kortex links und/oder rechts aus, meistens im Sinne einer Hyperaktivität, seltener einer Hypoaktivität (Hyperaktivität: Baxter et al., 1987; Baxter, 1990; Baxter et al., 1992; Breiter et al., 1996; Saxena et al., 1998; Saxena et al., 1999; Hypoaktivität: Busatto et al., 2000). Die teilweise widersprüchlichen Befunde bezüglich linker, rechter oder beidseitiger Hyper- bzw. Hypoaktivierung orbito-frontal sind eventuell auf die unterschiedlichen Untersuchungsmethoden (Provokationsstudien, Baselinestudien, Aktivierungsstudien etc.), auf Unterschiede in der Patientenauswahl und den „matching“-Kriterien etc., zurückzuführen (vgl. dazu auch Kapitel **4.2. P300-Ergebnisse**). Trotzdem ist allen diesen Studien gemeinsam, dass Zwangsstörungen mit Auffälligkeiten im Bereich des orbito-frontalen Kortex verbunden sein sollen. Darauf deuten auch Studien hin, die beispielsweise nicht die zerebrale Aktivität analysierten. So fanden Kim et al. (2001) in einer strukturellen Studie eine erhöhte Dichte der grauen Substanz im Bereich des Frontalhirns bei Patienten mit Zwangsstörungen. Im Einklang mit dem neuronatomischen Erklärungsmodell soll die (orbito-)frontale Hirnregion eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung von emotionalen Informationen (vor allem negativen) und bei der Kontrolle von Inhibitionsfunktionen spielen. Störungen oder Veränderungen in dieser Region führen zu einer Enthemmung (Überaktivität) dieser Funktionen und haben die Ausbildung von typischen Zwangssymptomen zur Folge.

Zu den anderen Regionen, die in unserer Studie eine deutliche Überaktivierung bei Zwangsstörungen zeigten (*Gyrus frontalis medius, inferio-temporaler Kortex, inferio-parietaler Kortex*), existieren dagegen wenige und darüber hinaus inkonsistente Forschungsarbeiten:

So beobachtetet Adler et al. (2000) in einer fMRT-Studie während der Symptomprovokation, eine signifikante Überaktivierung im anterio- und superio-medio-temporalen Kortex, also in höher gelegenen temporalen Arealen als in unserer Arbeit. In der gleichen Studie wurde eine deutliche Aktivierung bilateral im dorso-lateralen präfrontalen Kortex entdeckt, jedoch nur bei über 50 % der Zwangserkrankten. Auch Cottraux et al. (1996) berichteten von einer Dysfunktion in superioren Strukturen des temporalen Kortex und nicht im inferio-temporalen Bereich. Wie bei den P300-Potentialen, ist ein direkter Vergleich dieser Studienbefunde mit unseren Ergebnissen schwierig durchzuführen.

Die von uns gefundene Mehraktivierung im mittleren Gyrus frontalis, im inferio-medialen Kortexareal des Temporallappens, sowie im inferio-parietalen Kortex werden eher mit der Generierung der P300 assoziiert (vgl. Kapitel 1.2.3.2. **Generatoren** der P300), als mit der Pathogenese von Zwangsstörungen. Wie bereits dargestellt, wurde, soweit wir wissen, eine Mehraktivierung dieser Regionen bei Zwangspatienten im Vergleich zu Gesunden bis jetzt noch nicht beschrieben, so dass die Aussagekraft dieser Befunde limitiert ist. In diesem Zusammenhang erwähnenswert ist die Tatsache, dass diese Regionen zwar signifikant hyperaktiviert waren in unserer Studie, jedoch nicht wie der orbito-frontale Kortex auf dem 1% Signifikanzniveau. Somit ist es durchaus möglich, dass in diesen Hirnarealen signifikante Aktivitätsunterschiede in Studien zur Zwangssymptomatik, mit einer kleineren Patientenfallzahl als in unserer, nicht zur Geltung kamen. Die großen, gut aufeinander abgestimmten Patienten- und Probandenkollektive untermauern die Validität unserer Analysedaten. Daneben können auch bereits erwähnte Unterschiede in der Studienmethodik (vgl. Kapitel 4.2. **P300-Ergebnisse**) für die abweichenden Ergebnisse verantwortlich sein. Wie Bradzil et al. (2005) erst kürzlich festgestellt haben, besteht darüber hinaus auch die Möglichkeit, dass das fMRT, im Gegensatz zum EEG, hirnelektrische Aktivität, die nur von kleinen Neuronenpopulationen (wie bei unserem Oddball-Paradigma) generiert wird, nicht identifizieren kann. Ähnliches wäre auch bei PET- bzw. SPECT-Untersuchungen denkbar. Nachdem die meisten Erkenntnisse zur zerebralen Aktivität bei Patienten mit Zwangsstörungen von ebensolchen bildgebenden Verfahren stammen, muss auch diesen, bei

Zwangsstörungen noch nicht beobachteten, überaktivierten Hirnregionen Beachtung geschenkt werden:

***b) Hyperaktivität im Gyrus frontalis medius***

Der mittlere Gyrus frontalis gehört im weiteren Sinne zum dorso-lateralen präfrontalen Kortex (engl. DLPFC), der eine wichtige Rolle bei der Änderung von persistenten Verhaltensweisen spielen soll. Störungen in diesem Kortexareal sollen nämlich für Beeinträchtigungen im Arbeitsgedächtnis, für eine schwache motorische Suppression und, da dieses Areal noch Teil des frontalen Kortex ist, auch für eine Reduktion der Inhibitionskontrolle verantwortlich sein. Eine Dysfunktion des Gyrus frontalis medius, die das Gehirn mit einer gesteigerten Aktivität versucht zu kompensieren, würde sich somit in ähnlicher Weise manifestieren. Dies würde die Unfähigkeit bei Patienten mit Zwangsstörungen erklären, persistente Verhaltensweisen abzuschalten bzw. zu unterdrücken.

***c) Hyperaktivität im inferio-temporalen Kortex***

Inwieweit eine Überaktivität im inferioren Kortexareal des Temporallappens mit der Zwangssymptomatik in Verbindung steht, kann an dieser Stelle nur vermutet werden. Möglicherweise übt die gestörte kortiko-subkortikale Regelschleife (vgl. Kapitel **1.1.5.2.2. Das Neuroanatomische Modell** der Zwangsstörung), auch einen Einfluss auf diese Region aus. Interessanterweise beschrieb Rauch et al. (1997) in einer PET-Studie, dass Patienten mit Zwangsstörungen beim unbewussten Lernen nicht das inferiore Striatum aktivierten, wie gesunde Kontrollen, sondern eher (medio-)temporale Hirnareale. Diese Areale sollen mit Gedächtnisfunktionen, die einer „bewussten Kontrolle“ unterliegen (nachfolgend dazu mehr) und mit Erinnerungen, die an Emotionen gebunden sind, in Verbindung stehen (Neel et al., 2002).

***d) Hyperaktivität im inferio-parietalen Kortex***

Im Widerspruch zu unseren Ergebnissen wurde von einigen Autoren im linken inferio-parietalen Kortex, der mit dem visuellen Vorstellungsvermögen assoziiert sein soll, sogar eine Hypoaktivität beobachtet (Kosslyn et al., 1993; Mellet et al., 1996). Dies sollte die klinischen Befunde bei Patienten mit Zwangsstörungen erklären, die Defizite im visuellen Gedächtnis aufzeigten (Zielinski et al., 1991). Da aber das inferio-parietale Areal als ein Hauptgenerator der P300 identifiziert wurde (vgl. Kapitel **1.2.3.2. Generatoren** der P300), wäre bei unserem Analyse-Paradigma die Überaktivität im inferio-parietalen Areal eher mit einer gesteigerten

Aktivierung bei der P300-Generierung zu erklären. Dies würde, im Rahmen der Neuropathologie der Zwangsstörung, aus einer erhöhten Aktivierungsbereitschaft resultieren. Darüber hinaus spielen visuelle Aspekte bei unserem auditorischen Untersuchungs-Paradigma keine Rolle, weswegen sich die Arbeiten von Kosslyn et al. (1993) und von Mellet et al. (1996) nicht unbedingt für einen Vergleich eignen.

Nach den dargestellten Befunden bleibt noch die Frage offen, wieso gerade eine Hyperaktivität dieser Hirnregionen bei Zwangsstörungen beobachtet werden kann. Wie aus Läsionsstudien bekannt, führt eine Beschädigung des orbito-frontalen Kortex, wie auch striataler Regionen, zu ähnlichen kognitiven Defiziten wie bei Patienten mit Zwangsstörungen (vgl. Überblick bei Cox, 1997). Man würde also eher eine Beschädigung und damit eine Hypoaktivität dieser Hirnregionen erwarten und keine Hyperaktivität. Dennoch korrespondiert die Hyperaktivität am besten mit der Diagnose und den Symptomen der Zwangsstörung. In Anlehnung an die Hypothese einer gestörten kortiko-subkortikalen Regelschleife lässt sich die Überaktivität dieses Systems damit erklären, dass der Zwangserkrankte Mechanismen benutzt, die der bewussten Steuerung unterliegen, sich also „bewusst anstrengen“ muss, um Verhaltensweisen, die nur schwer beendet werden können, abzustellen. Damit würde auch unser Befund, einer Hyperaktivität im (inferio)-temporalen Kortex, übereinstimmen.

Um die Komplexität der Aktivitätsproblematik zu verdeutlichen, soll abschließend in diesem Zusammenhang noch erwähnt werden, dass eine Hyperaktivität einer bestimmten Hirnregion nicht obligatorisch mit einer Funktionsabnormität dieser Hirnregion gleichgesetzt werden kann. Auch muss der Aktivitätsunterschied nicht unbedingt in Beziehung zur Ursache der Zwangssymptomatik stehen (vgl. Whiteside et al., 2004). So können durchaus intakte, normal funktionierende Neuronale Systeme verschiedene Aktivitätszustände besitzen.

Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse unserer Studie die neuroanatomische Hypothese zur Pathogenese der Zwangsstörungen, in deren Mittelpunkt eine orbito-frontale Hyperaktivität steht. Es ist, nach unserem Wissen, die erste Studie, die eine Stromdichte-Analyse bei Patienten mit Zwangsstörungen durchgeführt hat. Die Hyperaktivität in den übrigen Hirnregionen wird in der Literatur selten und inkonsistent beschrieben. Auch die linksseitige Lateralisation der Befunde wurde in dieser deutlichen Ausprägung noch nicht beobachtet. Diese Regionen, wie auch der Lateralisationseffekt, sollten Gegenstand weiterer

Aktivierungsstudien werden, wenn möglich mit einer vergleichbar großen oder größeren Patientenfallzahl.

Genauere Ergebnisse, bezüglich ihrer Aktivität veränderter Hirnregionen und deren genaueren Lokalisation bei Zwangsstörungen, könnten in zukünftigen Untersuchungen durch eine Kombination aus simultaner fMRT und LORETA erzielt werden. Damit ließen sich die Nachteile beider Verfahren (fMRT: zeitliche Auflösung, indirekte Aktivitätsdarstellung; LORETA: räumliche Auflösung) nahezu eliminieren.

#### **4.4. Therapieeffekt**

Eine signifikante therapieinduzierte Veränderung der Amplituden- bzw. Latenzwerte konnte von uns nicht festgestellt werden. Damit stimmen unsere Ergebnisse mit denen von Sanz et al. (2001) überein. An dieser Stelle muss aber erwähnt werden, dass Sanz et al. (2001) verkleinerte P300-Amplituden als Ausgangsbefund beschrieben und nicht vergrößerte, wie in unserer Arbeit, und dass zumindest ein statistischer Trend in der Normalisierung der Amplituden vorhanden war. Außerdem unterschied sich die pharmakologische Therapie von unserer (Clomipramin versus Sertralin) und es erfolgte keine Verhaltenstherapie, so dass ein Vergleich der Ergebnisse sich als schwierig erweist. Es lässt sich damit aber keineswegs folgern, dass eine Behandlung überhaupt keinen normalisierenden Einfluss auf die P300 hat. So konnte doch eine gewisse, deskriptive Amplitudenreduktion und Latenzverlängerung in unserer Studie beobachtet werden, welche sich vielleicht erst bei der Analyse noch größerer Patientenkollektive als signifikant erweisen würde. Die Notwendigkeit größerer Fallzahlen und standardisierter Methoden in zukünftigen Forschungsarbeiten wird hier deutlich.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen aus der konventionellen P300-Analyse konnte nach der 10-wöchigen Kombinationstherapie bei den Patienten mit Zwangsstörungen eine statistisch relevante Veränderung festgestellt werden: die hirnelektrische Aktivität im Gyrus frontalis medius war signifikant reduziert. Diese Region war eines der vier Hirnareale, die bei den unbehandelten Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden signifikant hyperaktiviert waren. Es lässt sich somit festhalten, dass die Kombinationstherapie in unserer Studie eine Normalisierung der Überaktivität im mittleren Gyrus frontalis zur Folge hatte. Dies deckt sich teilweise mit den Ergebnissen anderer Studie, die ebenfalls eine Normalisierung der Hyperaktivität bei Zwangsstörungen nach einer pharmakologischen oder

verhaltenstherapeutischen Behandlung beobachtet haben, jedoch meistens im orbito-frontalen Kortex (Baxter, 1990; Baxter et al., 1992; Schwartz et al., 1996; Saxena et al., 1999). In unserer Studie hatte aber die Kombinationstherapie keinen Einfluss auf die anderen drei hyperaktivierten Hirnregionen, den orbito-frontalen Kortex, den inferio-parietalen Kortex und den inferio-medio-temporalen Kortex. Diese inkonsistenten Befunde können auf unterschiedliche Untersuchungsmethoden zurückgeführt werden. So wurden in Studien unterschiedliche Pharmaka, über eine unterschiedlich lange Behandlungszeit, bei unterschiedlichen Dosierungen bzw. Einnahmeverfahren und bei unterschiedlich großen Untersuchungskollektiven verwendet. Auch differieren die verschiedenen verhaltenstherapeutischen Ansätze.

Insgesamt betrachtet stimmen unserer Beobachtungen mit denen aus der Literatur überein, wonach bei der Zwangssymptomatik eine Normalisierung der zerebralen Hyperaktivität nach der Therapie einsetzt, wenngleich die Normalisierung nicht in allen signifikant hyperaktivierten Hirnregionen, insbesondere nicht im orbito-frontalen Kortex, festgestellt werden konnte.

Nachteilig an der vorliegenden Arbeit ist die Tatsache, dass der therapeutische Effekt nicht eindeutig der pharmakologischen Therapie mit Sertralin oder der multimodalen Verhaltenstherapie angerechnet werden kann.

Auch hier empfiehlt es sich, in Zukunft wesentlich größere Stichprobenumfänge zu untersuchen und die Untersuchungsmethoden, soweit möglich, zu standardisieren. Die Trennung von pharmakologischen Therapie und Verhaltenstherapie erscheint nach wissenschaftlichen Gesichtspunkten wünschenswert, ist jedoch medizinisch kaum vertretbar, da in erster Linie die Besserung des Patientenzustands stehen sollte und nicht die Forschung.

#### **4.5. Pathopsychologie - Korrelationen**

Wir konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Pathopsychologie (Y-BOCS) und den P300-Amplituden- bzw. P300-Latenzwerten beobachten. Die Schwere der Zwangserkrankung spiegelt sich also nicht in den Amplituden bzw. Latenzen der Patienten wider. Dies, wie auch die Tatsache, dass nach der (Kombinations-)Therapie keine Veränderungen bei der P300 und nur relativ kleine bei der Hirnaktivität beobachtet werden konnten, deutet darauf hin, dass, im Gegensatz zu anderen Arbeiten (z.B. Maltby et al., 2005), bei den Patienten in unserer Studie wohl eher Trait- und weniger State-Aspekte überwiegen.

#### **4.6. Validität**

Um die Zuverlässigkeit unserer erhobenen Daten/Ergebnisse zu überprüfen, wurden auch die Geschlechts- und Alterseinflüsse auf die P300-Amplitude und -Latenz innerhalb der gesunden Probandengruppe untersucht. So zeigte sich in unserer Studie, dass die Amplituden der männlichen Probanden signifikant kleiner waren als bei den weiblichen Probanden. Autoren, die ebenfalls davon berichteten, führten diesen Unterschied auf die unterschiedliche Kopfgröße und Schädeldicke bei den Geschlechtern zurück (Picton et al., 1984).

Die Altersabhängigkeit der P300, die schon von Polich (1991) und von Anderer et al. (2001) beschrieben worden ist, konnte von uns auch bestätigt werden. So war bei Pz die Amplitude im Alter signifikant reduziert und die Latenz, zumindest deskriptiv, verlängert. Dieser Effekt soll auf einer Abnahme der zerebralen Informationsverarbeitungsfähigkeit mit zunehmendem Alter beruhen.

Die Validität der hier erhobenen Daten wurde zusätzlich untermauert durch die fast identischen Mittelungssegmente, wie auch durch das ähnliche Durchschnittsalter beim Vergleich der Patienten mit Zwangsstörungen mit den gesunden Kontrollen. Die, für eine neuropsychiatrischen Studie, relativ großen Patienten- und Probandenkollektive sprechen gleichfalls für die Zuverlässigkeit dieser Studie.

#### **4.7. Methodik**

Die hier verwendete Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA) ist mittlerweile eine bewährte Untersuchungsmethode, mit welcher zerebrale Aktivität dreidimensional, im schlechtesten Fall zwar etwas unscharf aber prinzipiell mit korrekter Lokalisation (vgl. „smoothness assumption“), dargestellt werden kann (Pascual-Marqui et al., 1994; Pascual-Marqui, 1999; Pascual-Marqui et al., 1999). Die zeitliche Auflösung dieses Verfahrens ist exzellent, so dass damit die, den Bewusstseinsvorgängen zu Grunde liegenden, Hirnstrukturen identifiziert werden können. Diese Vorgänge spielen sich üblicherweise im Millisekundenbereich ab.

Das Wissen über die veränderte Hirnaktivität bei der Zwangssymptomatik stammt größtenteils aus bildgebenden Untersuchungsverfahren mit mangelnder zeitlicher Auflösung, wie z.B. aus PET-, SPECT- oder fMRT-Studien. Ein weiterer Nachteil dieser bildgebenden

Verfahren ist die Tatsache, dass sie die Hirnaktivität nur indirekt darstellen können. Somit bleibt eine gewisse Restunsicherheit bestehen, ob beispielsweise eine erhöhte Durchblutungsrate bzw. Glukosemetabolismusrate auch tatsächlich mit einer erhöhten hirnelektrischen Aktivität einhergeht. Das LORETA-Verfahren bietet die Möglichkeit, die postulierte Hyperaktivität bestimmter Hirnregionen bei Patienten mit Zwangsstörungen direkt und ohne zeitliche Verzögerung zu untersuchen. Die genaue Lokalisation der zerebralen Aktivitätsunterschiede bei Zwangsstörungen ist ein wichtiger Schritt zum Verständnis der Pathogenese dieser neuro-psychiatrischen Erkrankung und damit deren hirnstrukturellen und -funktionellen Besonderheiten im Vergleich zu Gesunden.

Die LORETA-Analyse, die wir in unserer Studie durchführten, ist jedoch auch mit Nachteilen verbunden. So sind einige Hirnregionen der Untersuchung nicht zugänglich. Subkortikale Regionen, wie das Striatum, darunter vor allem der Nucleus caudatus und der Thalamus, welche in verschiedenen Untersuchungen ebenfalls Veränderungen bei Zwangsstörungen, im Sinne einer Hyperaktivität, aufwiesen (Nucleus caudatus: Baxter et al., 1987, 1988; McGuire et al., 1994; Rauch et al., 1994; Molina et al., 1995; Breiter et al., 1996; Thalamus: Perani et al., 1995; Saxena et al., 2001; Lacerda et al., 2003a; Alptekin et al., 2001), konnten in der vorliegenden Arbeit mit der LORETA-Methode nicht analysiert werden, da nur Voxel berücksichtigt werden, die in der kortikalen und hippocampalen grauen Substanz lokalisiert sind (vgl. Kapitel **1.2.3.1.4. LORETA**).

Auch sei erneut darauf hingewiesen, dass bei dieser LORETA-Analyse die signifikanten Aktivitätsunterschiede zwischen den einzelnen Gruppen dargestellt wurden und keine absoluten Aktivierungen. Hirnregionen, die bei den Vergleichsgruppen starke aber dennoch gleiche Aktivierung aufzeigten, konnten nicht erfasst werden.

## 5. Zusammenfassung

Die Zwangsstörung wurde lange Zeit als eine relativ seltene Krankheit angesehen. Erst durch neuere epidemiologische Untersuchungen zeigte sich, dass sie die vierthäufigste neuro-psychiatrische Erkrankung darstellt. Das Besondere an ihr ist, dass sie im Gegensatz zu anderen neuro-psychiatrischen Erkrankungen, mit einer hirnelektrischen Überaktivität assoziiert sein soll. Vor allem dem überaktivierten orbito-frontalen Kortex wird in zahlreichen Studien eine wichtige Rolle bei der Ätiopathogenese der Zwangsstörung beigemessen. Da die Literatur dazu hauptsächlich auf bildgebende Untersuchungsverfahren mit mangelhafter zeitlicher Auflösung basiert, erscheint es wichtig, die Validität der Erklärungsmodelle zur Entstehung der Zwangsstörung mit einem Analyseverfahren zu überprüfen, das diesen Nachteil nicht hat. Unabhängig davon existieren Befunde, dass bei der Zwangssymptomatik im Ableitungskanal Pz, verkürzte Latenzen bei akustischen P300-Oddball-Paradigmen vorzufinden sind, welche ebenfalls Ausdruck dieser gesteigerten zerebralen Aktivität sein sollen. Die Ergebnisse zu den analogen P300-Amplituden sind dagegen weit weniger konsistent, was auf die recht kleinen Untersuchungskollektive bisheriger Studien zurückzuführen ist.

Vorteilhaft an unserem Analyseverfahren ist, dass zu den zerebralen Generatoren der P300 auch Hirnareale zählen, die für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Zwangssymptomatik verantwortlich gemacht werden. Dazu gehört insbesondere der orbito-frontale Kortex.

Das Ziel dieser Arbeit war somit die Klärung, ob nicht nur die P300-Latenz bei Zwangsstörungen eine Veränderung, im Sinne einer Verkürzung, zeigt, sondern ob auch die P300-Amplitude sich anders darstellt. Erhöhte Amplituden bei Patienten mit Zwangsstörungen wären besser mit der in der Literatur beschriebenen Hyperaktivität vereinbar.

Weiterhin gingen wir der Frage nach, in welchen Hirnregionen diese Veränderungen lokalisiert seien und ob eine Hypo- oder Hyperaktivität damit verbunden wäre. Wir erwarteten eine Bestätigung der postulierten Überaktivierung im orbito-frontalen Kortex.

Als nächstes wollten wir mögliche Therapieeffekte auf die P300 bzw. auf die zerebrale Hyperaktivität prüfen. Eine Angleichung der hirnfunktionellen Veränderungen an den gesunden Normalzustand nach einer Kombinationstherapie aus Sertralin und multimodaler Verhaltenstherapie wurde angenommen.

Letztendlich sollte noch die Frage geklärt werden, ob diese hirnfunktionellen Abnormitäten bei Patienten mit Zwangsstörungen mit der Schwere der Erkrankung korrelieren.

Wir untersuchten 71 unbehandelte Patienten mit Zwangsstörungen und 71 gesunden Personen mit einem akustischen P300-Oddball-Paradigma und zeichneten dabei die ereigniskorrelierten Potentiale mit 31 Elektroden auf.

Wie bereits angenommen, konnte bei den Patienten mit Zwangsstörungen eine erhöhte P300-Amplitude beobachtet werden. Die P300-Latenz zeigte im Vergleich zu den gesunden Kontrollen nur eine deskriptive Verkürzung.

Die Stromdichteverteilung im Talairach-Raum wurde mit der Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA) durchgeführt. Wir konnten im Zeitintervall der P300 (240 - 580 ms) vier Hirnareale, alle in der linken Hirnhälfte lokalisiert, mit einer signifikant erhöhten Überaktivität bei Patienten mit Zwangsstörungen identifizieren. So zeigten neben dem inferio-temporalen Kortex des Temporallappens, dem inferio-parietalen Kortex des Parietallappens und dem mittleren Gyrus frontalis, vor allem der orbito-frontale Kortex des Frontallappens, signifikant höhere elektrische Aktivierung. Die von uns aufgestellte Hypothese einer orbito-frontalen Hyperaktivität erwies sich also als richtig.

Der Einfluss der 10-wöchigen Kombinationstherapie wurde bei 43 von den ursprünglichen 71 Patienten mit Zwangsstörungen untersucht. Nach der Kombinationstherapie normalisierte sich die Überaktivität lediglich im mittleren Gyrus frontalis. Auf der Potentialbasis wiesen hingegen die P300-Amplituden und -Latenzen keine signifikanten Veränderungen auf.

In der abschließenden Untersuchung ließ sich kein Zusammenhang zwischen der Psychopathologie (Y-BOCS) und den hirnfunktionellen Abnormitäten bei Zwangsstörungen feststellen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind größtenteils konsistent mit der aktuellen Literatur zur Zwangssymptomatik. Es ist die einzige Arbeit zur Untersuchung der zerebralen Aktivität bei Patienten mit Zwangsstörungen, die dafür einen linearen Lösungsansatz für das inverse EEG-Problem verwendete. Auch existieren nur wenige Studien, die eine vergleichbar große Anzahl an Patienten mit Zwangsstörungen analysiert haben. Dies gilt insbesondere für die Erkenntnisse aus der funktionellen Bildgebung (PET, fMRT, SPECT), die letztendlich den Hauptbeitrag zur Bildung der Hypothese einer zerebralen Hyperaktivität bei Zwangsstörungen leisteten. So wiesen PET- bzw. fMRT-Studien selten mehr als 25 zu untersuchende Patienten auf.

Die hier verwendete Stromdichte-Analyse bestätigt somit die Befunde aus der funktionellen Bildgebung (fMRT, SPECT, PET) mit ihrem mangelhaften zeitlichen Auflösungsvermögen, dass vor allem eine orbito-frontale Überaktivität die Zwangsstörung charakterisiert. Darüber hinaus konnte zum ersten Mal eine Verbindung zwischen den abnormen P300-Potentialwerten und der zerebralen Hyperaktivität bei Zwangsstörungen hergestellt werden. Auch konnte erstmalig eine Normalisierung der Überaktivität im Gyrus frontalis medius nach Therapie beobachtet werden.

## 6. Literatur

### A

Abbruzzese M, Ferri S, Scarone S (1997) The selective breakdown of frontal functions in patients with obsessive-compulsive disorder and in patients with schizophrenia: a double dissociation experimental finding. *Neuropsychologia* 35: 907-912.

Adler CM, McDonough-Ryan P, Sax KW, Holland SK, Arndt S, Strakowski SM (2000) fMRI of neuronal activation with symptom provocation in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Psychiat Res* 23: 317-324.

Alptekin K, Degirmenci B, Kivircik B, Durak H, Yemez B, Derebek E, Tunca Z, (2001) Tc-99m HMPAO brain perfusion SPECT in drug-free obsessive-compulsive patients without depression. *Psychiat Res* 107: 51-56.

Altemus M, Pigott T, L'Heureux F, Davis CL, Rubinow DR, Murphy DL, Gold PW (1993) Cerebrospinal fluid somatostatin in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiat* 150: 460-464.

Anderer P, Pascual-Marqui RD, Semlitsch HV, Saletu B (1998) Differential effects of normal aging on sources of standard N1, target N1 and target P300 auditory event-related brain potentials revealed by low resolution electromagnetic tomography (LORETA). *Elektroencephalogr Clin Neurophysiol* 108:160-174.

Anderer P, Saletu B, Semlitsch HV, Pascual-Marqui RD (2001) Non-invasive localization of P300 sources in normal aging and age-associated memory impairment. *Neurobiol Ag* 24: 463-479.

Aouizerate B, Guehl D, Cuncy E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, Burbaud P (2004) Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: A necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. Elsevier: *Progress in Neurobiol* 72: 195-221.

### B

Barr LC, Goodman WK, McDougle CJ, Delgado PL, Heninger GR, Charney DS, Price LH (1994) Tryptophan depletion in patients with obsessive-compulsive disorder who respond to serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiat* 51: 309-317

Baudena P, Halgren E, Heit G, Clarke JM (1995) Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. III. Frontal cortex. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 94: 251-264.

Baumgarten HG, Grozdanovic Z (1995) Die Rolle des Serotonins in der Verhaltensmodulation. *Fortschr Neurol Psychiat*, 63 Sonderheft 1: 3-8.

Baxter Jr LR, Phlebs ME, Mazziotta JC, Guze BH, Schwartz JM, Selin CE, (1987) Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Arch Gen Psychiat* 44: 211-218.

Baxter Jr LR, Schwartz JM, Mazziotta JC, Phlebs ME, Pahl JJ, Guze BH, Fairbanks L (1988) Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiat* 145: 1560-1563.

Baxter LR (1990) Brain imaging as a tool in establishing a theory of brain pathology in obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiat* 51: 22-25.

Baxter LR, Schwartz JM, Bergmann KS, Szuba MP, Guze BH, Mazziotta JC, Alazraki A, Selin CE, Ferng HK, Munford P, Phlebs ME, (1992) Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behaviour therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiat* 49: 681-689.

Beck AT, Ward CJ, Mendelsohn M, Mock H, Erbaugh J (1961) An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiat* 4: 561-571.

Beech HR, Ciesielski KT, Gordon PK (1983) Further observations on evoked potentials in obsessional patients. *Brit Psychiat* 142: 605-609

Berger H (1929) Über das Elektroenzephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr Nervenkrankh* 87: 527-570.

Berger M (2004) Zwangsstörungen. In Berger M (Hrsg), *Psychische Erkrankungen – Klinik und Therapie*, (2.Auflage). München: Urban und Fischer: 689-714.

Berqvist PB, Bouchard C, Blier P (1999) Effect of long-term administration of antidepressant treatments on serotonin release in brain regions involved in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiat* 45: 164-174.

Blackwood D (2000) P300, a state and a trait marker in schizophrenia (In Process Citation). *Lancet* 355: 771-772.

Bossert-Zaudig S und Zaudig M (1998) Aktuelle empirische Befunde zur Effektivität der Verhaltenstherapie bei der Zwangsstörung. In: Zaudig M, Hauke W und Hegerl U (Hrsgb.) *Die Zwangsstörung-Diagnostik und Therapie*. Stuttgart: Schattauer: 79-86.

Brazdil M, Dobsik M, Mikl M, Hlustik P, Daniel P, Pazourkova M, Krupa P, Rektor I (2005) Combined event-related fMRI and intracerebral ERP study of an auditory oddball task. *Neuroimag*: 4-7 (article in press)

Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, Baker JR, Weisskoff RM, Kennedy DN (1996) Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiat* 53: 595-606.

Brosius G und Brosius F (1995) SPSS – Base System und Professional Statistic. 1.Auflage; Bonn, International Thomson Publishing.

Busatto GF, Zamignani DR, Buchpiguel CA, Garrido GE, Glabus MF, Rocha ET, Maia AF, Rosario-Campos MC, Campi-Castro C, Fururie SS, Gutierrez MA, McGuire PK, Miguel EC (2000) A voxel-based investigation of regional blood flow abnormalities in obsessive-compulsive disorder using a single photon emission computed tomography (SPECT). *Psychiat Res* 99: 15-27.

## C

Capstick N, Seldrup J (1977) Obsessional states. *Acta Psychiat Scand* 56: 427-431.

Chouinard G, Goodman W, Greist J, Jenike M, Rasmussen S, White K, Hackett E, Gaffney M, Bick PA (1990) Results of a double-blind placebo controlled trial of a new serotonin uptake inhibitor, sertraline, in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull* 26: 279-284.

Christensen KJ, Kim SW, Dysken MW, Hoover KM (1992) Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiat* 31: 4-18.

Ciesielski KT, Beech HR, Gordon PK (1981) Some electrophysiological observations in obsessional states. *Brit J Psychiat* 138: 479-484.

Cohen L, Hollander E, Stein DJ (1997) The neuropsychiatry of OCD. In: Hollander E, Stein DJ, editors. *Obsessive-compulsive disorders, diagnosis, etiology and treatment*. New York: Marcel Dekker: 75-88.

Cohen D, Cuffin BN, Yunokuchi K, Maniewski R, Purcell C, Cosgrove GR, Ives J, Kennedy JG, Schomer DL (1990) MEG versus EEG localization test using implanted sources in the human brain. *Ann Neurol* 28: 811-817.

Cottraux J, Gerard D, Cinotti L, Froment JC, Deiber MP, Le Bars D (1996) A controlled positron emission tomography study of obsessive and neutral auditory stimulation in obsessive-compulsive disorder with checking rituals. *Psychiat Res* 60: 101-12.

Cox CS (1997) Neuropsychological abnormalities in obsessive-compulsive disorder and their assessments. *Int Rev Psychiat* 9: 45-60

Creutzfeld OD und Kuhnt U (1967) The visual evoked potential: Physiological, developmental and clinical aspects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol (Suppl)* 26: 29-41

Creutzfeld OD und Kuhnt U (1973) Electrophysiology and topographical distribution of visual evoked potentials in animals. In: Jung F (ed) *Central processing of visual information*. Springer, Berlin Heidelberg New York (Handbook of sensory physiology, vol VII/3p: 595-637).

Crespo-Facorro B, Cabranes JA, Lopez-Ibor Alcocer MI, Paya B, Fernandez Perez C, Encinas M (1999) Regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients with and without a chronic tic disorder. *Eur Arch Psychiat Clin Neurosci* 249: 156-161.

Crino RD und Andrews G (1996) Obsessive compulsive disorder and axis I comorbidity. *Anx Disord* 10(1): 37-46.

Crum RM, Anthony JC (1993) Covaine use and other risk factors for obsessive-compulsive disorder: a prospective study with data from the Epidemiologic Catchment Area surveys. *Drug and Alcohol Dependence* 31: 281-295.

## **D**

Deister A (1995) Zwangsstörungen in: Möller H.-J, Laux G., Deister A. *Psychiatrie*, Hippokrates Verlag Stuttgart: 116-126.

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

DeVeugh-Geiss J, Katz R, Landau P, Akiskal H, Ananth J, Ballenger J, Betts WC, Diamond B, Feiger A, Foa E, Fogelson D, Goodman W, Greist J, Himmelhoch J, Hoehn-Saric R, Jenike M, Kim SW, Liebowitz M, Mavissakalian M, Ninan P, Noyes R, Rasmussen S, Ringold A, Shear K (1991) Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder: the clomipramine Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiat* 48: 730-738.

Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA (1995) Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 118(Pt1): 279-306.

Dierks T, Maurer K (1989) P300 evoked by an auditory and visual paradigm and a semantic task. *Psychiat Res* 29: 439-441.

Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E (1994) Weltgesundheitsorganisation. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10, Kap. IV (F), Forschungskriterien. Verlag Hans Huber, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle.

Donchin E, Ritter W, McCallum W (1978) Cognitive psychophysiology: the endogenous components of the ERP. In E Callaway, P Tueting and S Koslow (Eds.), *Event-related brain potentials in man*. New York: Acad Press: 349-412.

**E**

Ebert D, Glötzner FL, Thron S (1990) Zwangssyndrom und Epilepsie – Kasuistik und Literaturdurchsicht. *Fundamenta Psychiatrica* 4: 186-189.

Ellis A (1977). *Die rational-emotive Therapie*. München: Pfeiffer.

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. *Neuropsychopharmacol* 13: 117-127.

Esquirol JED (1834) *Des Maladies Mentales*. Paris : Lafayette.

von Economo C. (1931) *Encephalitis lethargica: Its Sequellae and Treatment*. Oxford University Press, London.

**F**

Falkenstein M, Hohnsbein J and Hoormann J (1995) Analysis of mental workload with ERP indicators of processing stages. In: G Karmos, M Molnár, V Csépe and JE Desmedt (Eds) *Perspectives in event-related potential research*. Elsevier, Amsterdam: 280-286.

Fernandez CE, Lopez-Ibor JJ (1967) Monochlorimipramine in the treatment of psychiatric patients resistant to other therapies. *Actas Luso Espanolas de Neurologia y Psiquiatria* 26: 119-147

Flament MF, Rapoport JL, Berg CJ, Sceery W, Kilts C, Mellstrom B, Linnoila M (1985) Clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder: A double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiat* 42: 977-983.

Flament MF, Whitaker A, Rapoport JL, Davies M, Berg CZ, Kalikow K, Sceery W, Shaffer D (1988) Obsessive-compulsive disorder in adolescence: an epidemiological study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 27: 764-771.

Flor-Henry P, Yeudall LT, Koles ZJ, Howarth BG (1979) Neuropsychological and power spectral EEG investigations of the obsessive-compulsive syndrome. *Biol Psychiat* 14: 119-130.

Foote SL, Bloom FE, Aston-Jones G (1983) Nucleus locus coeruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiol Rev* 63: 844-914.

Ford JM, Sullivan EV, Mars L, White PM, Lim KO, Pfefferbaum A (1994) The relationship between P300 amplitude and regional grey matter volumes depends upon the attentional system engaged. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 90: 214-228.

Frodl-Bauch T, Bottlender R, Hegerl U (1999) Neurochemical substrates and neuroanatomical generators of the event-related P300. *Neuropsychobiol* 40: 86-94.

## G

Gallinat J, Riedel M, Juckel G, Sokullu S, Frodl T, Moukhtieva R, Mavrogiorgou P, Nissle S, Müller N, Danker-Hopfe H, Hegerl U (2001) P300 and symptom improvement in schizophrenia. *Psychopharmacol (Berl)* 158: 55-65.

George MS, Trimble MR, Costa DC, Robertson MM, Ring HA, Ell PJ (1992) Elevated frontal cerebral blood flow in Gilles de la Tourette syndrome: A <sup>99</sup>Tm-HMPAO SPECT study. *Psychiat Res Neuroimag* 45: 143-151.

Goodmann WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, Heninger GR, Charney DS (1989a) The Yale-Brown-Obsessive-Compulsive-Scale. I. Development, use and reliability. *Arch Gen Psychiat* 46: 1006-1011.

Goodmann WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, Charney DS (1989b) The Yale-Brown-Obsessive-Compulsive-Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiat* 46: 1012-1016.

Goodmann WK, Price LH, Rasmussen SA, Delgado PL, Heninger GR, Charney DS (1989c) The efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiat* 46: 36-44.

Gray CM, Konig P, Engel AK, Singer W (1989) Oscillatory response in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature* 338: 334-337.

Greenberg BD, Murphy DL, Rasmussen SA (2000) Neuroanatomically based approaches to obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery and transcranial magnetic stimulation. Psychiat Clin North Am* 23: 671-686.

Greenberg BD, Price LH, Rauch SL, Friehs G, Noren G, Malone D, Carpenter LL, Rezaei AR, Rasmussen SA (2003) Neurosurgery for intractable obsessive-compulsive disorder and depression: critical issues. *Neurosurg Clin North Am* 14: 199-212.

Guy W (1976) *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*. Washington, D.C.: Department of Health, Education and Welfare.

## H

Hämäläinen MS, Hari R, Ilmoniemi RJ, Knuutila J, Lounasmaa OV (1993): Magnetoencephalography – theory, instrumentation, and application to noninvasive studies of the working human brain. *Rev Mod Phys* 65: 413-497.

Hamilton M, Guy W (1976) Hamilton Depression Scale. CIPS-Skalen. Berlin: Beltz.

Halgren E, Squires NK, Wilson CL, Rohrbaugh JW, Babb TL, Crandall PH (1980) Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdale by infrequent events. *Science* 210: 803-805.

Halgren E, Baudena P, Clarke JM, Heit G, Liegeois C, Chauvel P, Musolino A (1995a) Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. I. Superior temporal plane and parietal lobe. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 94: 191-220.

Halgren E, Baudena P, Clarke JM, Heit G, Marinkovic K, Devaux B, Vignal JP and Biraben A (1995b) Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. II. Medial, lateral and posterior temporal lobe. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 94: 229-250.

Halgren E, Marinkovic K, Chauvel P (1998) Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 106: 156-164.

Hand I (1995) Ambulante Verhaltenstherapie bei Zwangsstörungen. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 63: 12-18.

Hauke W (1994) Die Effektivität von multimodaler Verhaltenstherapie bei Zwangsneurosen. *Praxis der Klinischen Verhaltensmedizin und Rehabilitation*, Heft 26.

Helmholtz H (1853): Ueber einige Gesetze der Vertheilung elektrischer Ströme in körperlichen Leitern, mit Anwendung auf die thierisch-elektrischen Versuche. *Ann Phys Chem* 89: 211-233, 353-377.

Hegerl U (1998) Ereigniskorrelierte Potentiale. In Hegerl U (Hrsg), *Neurophysiologische Untersuchung in der Psychiatrie – EEG, EKP, Schlafpolygraphie, Motorik, autonome Funktionen*. Springer, Wien: 95-140.

Hegerl U, Juckel G, Müller-Schubert A, Pietzcker A, Gaebel W (1995) Schizophrenics with small P300: a subgroup with a neurodevelopment disturbance and a high risk for tardive dyskinesia? *Acta Psychiatr Scand* 91: 120-125.

Hegerl U, Mavrogiorgou P (1998) Biologische Grundlagen von Zwangsstörungen. In: Zaudig M, Hauke W, Hegerl U (Hrsg.) *Die Zwangsstörung – Diagnostik und Therapie*. Stuttgart: Schattauer: 29-44.

Hegerl U, Mavrogiorgou P (1999) Die Zwangsstörung aus neurobiologischer Sicht. *Verhaltenstherapie und Verhaltensmedizin* 20: 435-447.

Higashima M, Urata K, Kawasaki Y, Maeda Y, Sakai N, Mizukoshi C, Nagasawa T, Kamiya T, Yamaguchi N, Koshino Y (1998) P300 and the thought disorder factor extracted by factor-analytic procedures in schizophrenia. *Biol Psychiat* 44: 115-120.

Hodgson RJ, Rachmann S (1977) Obsessional-compulsive complaints. *Behav Res a Therap* 15: 389-395.

Hohagen F, Winkelmann G, Rasche-Räuchle H, Hand I, Rey ER, Aldenhoff J, Berger M (1998). Combination of behaviour therapy with fluvoxamine in comparison with behaviour therapy and placebo. *Brit J Psychiat* 173(Suppl.35): 71-78.

Hollander E, Schiffmann E, Cohen B, Rivera-Stein MA, Rosen W, Gorman JM, Fyer AJ, Papp L, Liebowitz MR (1990) Signs of Central Nervous System Dysfunction in Obsessive-Compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiat* 47: 27-32.

Hoehn-Saric R, Benkelfat C (1994) Structural and functional brain imaging in obsessive-compulsive disorder. In: Hollander E, Zohar J, Marazziti D, Olivier B (Hrsg.) *Current insights in obsessive-compulsive disorder*. Chichester, Wiley: 183-211.

Holmes AP, Blair RC, Watson JD, Ford I (1996) Nonparametric analysis of statistic images from functional mapping experiments. *J Cereb Flow Metab* 16: 7-22.

## I

Insel TR (1992) Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiat* 49: 739-744.

## J

Jacobs BL, Fornal CA (1995) Serotonin and behaviour: a general hypothesis. In: Bloom FE, Kupfer DJ (Hrsg.) *Psychopharmacology: The forth generation of progress*. New York: Raven Press: 461-469.

Jenike MA (1998) Neurosurgical treatment of obsessive-compulsive disorder. *Brit J Psychiat (Suppl.)*: 79-90.

Johnson R Jr (1989) Developmental evidence for modalità-dependent P300 generators: a normative study. *Psychophysiol* 26: 651-667.

Juckel G, Müller-Schubert A, Gaebel W, Hegerl U (1996) Residual Symptoms and P300 in schizophrenic outpatients. *Psychiat Res* 65: 23-32.

## K

Kant R, Smith-Seemiller L, Duffy JD (1996) Obsessive-compulsive disorder after closed head injury: review of literature and report of four cases. *Brain Injury* 10: 55-63.

Kapfhammer HP (1999) Zwangsstörung. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HJ (Hrsg.) *Psychiatrie und Psychotherapie*. Berlin: Springer: 1228-1246.

Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA (1988) The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiat* 45: 1094-1099.

Katz RJ, DeVeauh-Geiss J, Landau P (1990) Clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiat* 28: 401-414.

Kettle PA, Marks IM (1986) Neurological factors in OCD: two case report and a review of the literature. *Brit J Psychiat* 149: 315-319.

Kim JJ, Lee MC, Kim J, Kim IY, Kim SI, Han MH, Chang KH, Kwon JS (2001) Grey matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: statistical parametric mapping of segmented magnetic resonance images. *Brit J Psychiat* 70: 605-612.

Kincaid WE, Braun C, Kaiser S, Elbert T (1999) Modeling extended sources of event-related potentials using anatomical and physiological constraints. *Human Brain Mapping* 8(4): 182-193.

Kiss I, Dashieff RM, Lordeon P (1989) A parieto-occipital generator for P300: evidence from human intracranial recordings. *Int J Neurosci* 49: 133-139.

Knight RT, Scabini D, Woods D, Clayworth C (1989) Contributions of temporo-parietal junction to the human auditory P300. *Brain Res* 502: 109-116.

Koles ZJ (1998) Trends in EEG source localization. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 106: 127-137.

Kosslyn SM, Daly PF, McPeck RM, Alpert NM, Kennedy DN, Caviness Jr VS (1993) Using locations to store shape: an indirect effect of a lesion. *Cereb Cortex* 3: 567-582.

## **L**

Lacerda AL, Dalgarrondo P, Caetano D, Camargo EE, Etchebehere EC, Soares JC (2003a) Elevated thalamic and prefrontal regional blood flow in obsessive-compulsive disorder: a SPECT study. *Psychiat Res* 123: 125-134.

Lantz G, Michel CM, Pascual-Marqui RD, Spinelli L, Seeck M, Seri S, Landis T, Rosen I (1997) Extracranial localization of intracranial interictal epileptiform activity using LORETA (low resolution electromagnetic tomography). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 102: 414-422.

Laplane D, Levasseur M, Pillon B, Dubois B, Baulac M, Mazoyer B, Tranbinh S, Settle G, Danze F, Baron J (1989) Obsessive-compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions. *Brain* 112: 699-725.

Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD (1981) Fragebogen zur Erfassung von State- und Trait-Angst (STAI-G). Weinheim: Beltz.

Lavric A, Pizagalli D, Forstmeier S, Rippon G (2001a) Mapping dissociations in verb morphology. *Trends in Cogn Sciences* 5: 301-308.

Lavric A, Pizagalli D, Forstmeier S, Rippon G (2001b) Adouble-dissociation of English past-tense production revealed by event-related potentials and low-resolution electromagnetic tomography (LORETA). *Clin Neurophysiol* 12: 1833-1849.

Llinas RR (1988) The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science* 242: 1654-1664.

Linden DE, Prvulovic D, Formisano E, Vollinger M, Zanella FE, Goebel R, Dierks T (1999) The functional neuroanatomy of target detection: an fMRI study of visual and auditory oddball tasks. *Cereb Cortex* 9: 815-823.

Lopes Da Silva F (1993) Dynamics of EEGs as signals of neuronal populations: Models and theoretical considerations. In: Niedermeyer E, Lopes Da Silva (Hrsg.): *Electroencephalography – basic principles, clinical applications, and related fields*. 3<sup>rd</sup> edition. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins.

Lucey JV, Butcher G, Clare AW, Dinan TG (1993) Elevated growth hormone responses to pyridostigmine in obsessive-compulsive disorder: Evidence of cholinergic supersensitivity. *Am J Psychiat* 150: 961-962.

## **M**

Malloy P, Rasmussen S, Braden W, Haier R (1989) Topographic evoked potential mapping in obsessive-compulsive disorder. Evidence of frontal lobe dysfunction. *Psychiat Res* 28: 63-71.

Mallya GK, White K, Wateraux C, Quay S (1992) Short and long-term treatment of OCD with fluvoxamine. *Ann Clin Psychiat* 4: 77-80

Maltby N, Tolin DF, Worhunsky P, O'Keefe TM, Kiehl KA (2005) Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: an event-related fMRI study. *Neuroimag* 24: 495-503

Marks IM, Stern RS, Mawson D, Cobb J, McDonald R (1980) Clomipramine and exposure for obsessive-compulsive rituals. *Brit J Psychiat* 136: 1-25.

Marks IM (1987) *Fears, phobias and rituals. Panic, anxiety and their disorders*. Oxford University Press, New York.

Matsunaga H, Kiriiike N, Miyata A, Nishiura T, Yoshida M, Yamagami S (1996) Event-related potentials (Ers) in patients with obsessive-compulsive disorder. In Ogura C, Koga Y, Shimokochi M (eds.), Recent advances in event-related brain potential research, Elsevier, Science: 1038-1043.

Mavisskalian M, Turner SM, Michelson L, Jacob R (1985) Tricyclic antidepressants in obsessive-compulsive disorder: Antiobsessional or antidepressant agents? *Am J Psychiat* 142: 572-576.

Mavrogiorgou P, Juckel G, Frodl T, Gallinat J, Hauke W, Zaudig M, Dammann G, Möller H-J, Hegerl U (2002) P300 subcomponents in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiat Res* 36: 399-406.

McCarley RW, Faux SF, Shenton M, Nestor PG, Adams J (1991) Event-related potentials in schizophrenia: their biological and clinical correlates and a new model of schizophrenic pathophysiology. *Schizophrenia Res* 4: 209-231.

McCarthy G, Wodd CC, Williamsen PD and Spencer DD (1989) Task dependent field potentials in the human hippocampal formation. *J Neurosci* 9: 4253-4268.

McGuire PK, Bench CJ, Frith CD, Marks IM, Frackowiak RS, Dolan RJ (1994). Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *Brit J Psychiatry* 164: 459-468.

McKeon J, McGuffin P, Robinson P (1984) Obsessive-compulsive neurosis following head injury. *Brit J Psychiat* 144: 190-192.

Mellet E, Tzourio N, Crivello F, Joliot M, Denis M, Mazoyer B (1996) Functional anatomy of spatial mental imagery generated from verbal instructions. *J Neurosci* 16: 6504-6512.

Menendez RGD, Andino SLG (2000) Discussing the capabilities of Laplacian minimization. *Brain Topography* 13: 97-104.

Menon V, Ford JM, Lim KO, Glover GH, Pfefferbaum A. (1997) A combined event-related fMRI and EEG evidence for temporal-parietal cortex activation during target detection. *Neuroreport* 29: 3029-3037.

Mindus P, Jenike MA (1992) Neurosurgical treatment of malignant obsessive-compulsive disorder. *Psychiat Clin North Am* 15, 921-938.

Mitzdorf U (1985) Current source density method and application in cat cerebral cortex. Investigation of evoked potentials and EEG phenomena. *Physiol Rev* 65: 37-99.

Möller H-J, Laux G, Deister A (2001) *Zwangsstörungen in: Psychiatrie und Psychotherapie (2.Auflage)*. Stuttgart: Thieme.

Molina V, Montz R, Martin-Loeches M, Jimenez-Vicioso A, Carreras JL, Rubia FJ (1995). Drug therapy and cerebral perfusion in obsessive-compulsive disorder. *J Nucl Med* 36: 2234-2238.

Montgomery SA (1980) Clomipramine in obsessional neurosis: A placebo controlled trial. *Pharmacol Medicine* 1: 189-192.

Montgomery SA, Montgomery DB, Fineberg N (1990) Early response with clomipramine in obsessive-compulsive disorder. A placebo controlled study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 14: 719-727.

Montgomery SA, McIntyre SA, Osterheider M (1993) A double-blind placebo-controlled study of fluoxetine in patients with DSM-III-R obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 3: 143-152.

Mowrer O.H. (1947) On the dual nature of learning – a re-interpretation of “conditioning” and “problem solving”. *Havard Educational Rev* 17: 102-48.

Morault PM, Bourgeois M, Laville J, Bensch C, Paty J (1997) Psychophysiological and clinical value of event-related potentials in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiat* 42: 46-56.

Mulert C, Gailliant J, Pascual-Marqui R, Dorn H, Frick K, Schlattmann P, Mientus S, Herrmann WM, Winterer G (2001) Reduced event-related current density in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Neuroimag* 13: 589-600.

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.

Mulert C, Gailliant J, Dorn H, Herrmann WM, Winterer G (2003) The relationship between reaction time, error rate and anterior cingulate cortex activity. *Int J Psychophysiol* 47: 175-183.

Mulert C, Pogarell O, Juckel G, Rujescu D, Giegling I, Rupp D, Mavrogiorgou P, Bussfeld P, Gallinat J, Möller HJ, Hegerl U (2004) The neural basis of the P300 potential: Focus on the time course of the underlying cortical generators. *Eur Arch Psychiat Clin Neurosci* 254: 190-198.

## N

Näätänen R, Picton TW (1987) The n1 wave of the human electric and magnetic response to sound: A review and an analysis of the component structure. *Psychophysiol* 24 (4): 375-425.

Nestadt G, Samuels J, Riddle M, Bienvenu OJ, Liang KY, LaBuda M, Walkup J, Grados M, HoehnSaric R (2000) A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiat* 57: 358-363.

Neel JL, Stevens VM, Stewart JE (2002) Obsessive-compulsive disorder: Identification, neurobiology, and treatment. *J Am Osteopath Assoc* 102(2): 81-86

Niedermeier N und Hegerl U (1998) Zwangs-Spektrum-Erkrankungen. *Psychotherapie* 3: 189-200.

Niedermeier N und Bossert-Zaudig S (1998) Psychologische Modelle zur Erklärung der Entstehung und Aufrechterhaltung von Zwangsstörungen. In: Zaudig M, Hauke W, Hegerl U (Hrsg.) *Die Zwangsstörung – Diagnostik und Therapie*. Stuttgart: Schattauer: 45-50.

Niedermeier N und Zaudig M (1998) Definition und Beschreibung der Zwangssphänomene. In: Zaudig M, Hauke W, Hegerl U (Hrsg.) *Die Zwangsstörung – Diagnostik und Therapie*. Stuttgart: Schattauer: 1-10.

## O

O'Connor TA and Starr A (1985) Intracranial potentials correlated with an event-related potential, P300, in the cat. *Brain Res* 339: 27-38.

Okada YC, Kaufmann L and Williamsen SJ (1983). The hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 55: 417-426.

O'Neill J, Halgren E, Marinkovic K, Siembieda D, Refai D, Fitten LJ (2000) Effects of muscarinic and adrenergic agonism on auditory P300 in the macaque. *Physiol Behav* 70: 162-170.

## P

Paller K, Zola-Morgan S, Squire LR, Hillyard SA (1988) P3-like brain waves in normal monkeys and in monkeys with medial temporal lesions. *Behavioural Neurosci* 5: 714-725.

Paller KA, McCarthy G, Roessler E, Allison T and Wood CC (1992) Potentials evoked in human and monkey medial temporal lobe during auditory and visual oddball paradigms. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 84: 269-279.

Pascual-Maqrqui RD, Michel CM, Lehmann D (1994) Low resolution electromagnetic tomography: a new method of localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 18: 49-65.

Pascual-Marqui RD (1995) Reply to comments by Hämäläinen, Ilmoniemi and Nunez. In *Source Localization: Continuing Discussion of the Inverse Problem* (W.Skrandies, Ed.): 16-28, ISBET Newsletter No.6 (ISSN 0947-5133).

Pascual-Marqui RD (1999) Review of methods for solving the EEG inverse problem. *Int J Bioelectromagnetism* 1: 75-86.

Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koenig T, Kochi K, Merlo MC, Hell D, Koukkou M (1999) Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naive, first-episode, productive schizophrenia. *Psychiat Res* 90: 169-179.

Pauls DL, Alsobrook 2<sup>nd</sup> JP, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF (1995) A family study of obsessive-compulsive-disorder. *Am J Psychiat* 152: 76-84.

Pauls D, Towbin KE, Leckmann JF, Zahner GEP, Cohen DJ (1986) Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive-disorder: evidence supporting a genetic relationship. *Arch gen Psychiat* 43: 1180-1182.

Perani D, Colombo C, Bressi S, Bonfanti A, Grassi F, Scarone S, Bellodi L, Smeraldi E, Fazio F (1995). [18F]FDG PET study in obsessive-compulsive disorder. A clinical/metabolic correlation study after treatment. *Brit J Psychiat* 166: 244-250.

Picton TW, Stuss DT, Champagne SC, Nelsen RF (1984) The effects of age on human event-related potentials. *Psychophysiol* 21: 312-337.

Picton TW, Hillyard SA (1988) Endogenous event-related potentials. In: TW Picton (Ed.) *Human Event-Related Potentials-Handbook of Electroencephal Clin Neurophysiology*, Vol. 3. Amsterdam, Elsevier: 361-426.

Picton TW, Alain C, Woods DL, John MS, Scherg M, Valdes-Sosa P, Bosch-Bayard J, Trujillo NJ (1999) Intracerebral sources of human auditory-evoked potentials. *Audiol Neurootol* 4: 64-79.

Pineda JA, Foote SL, Neville HJ (1989) Effects of locus coeruleus lesions on auditory, long-latency, event-related potentials in monkey. *J Neurosci* 9: 81-93.

Pineda JA, Westerfield M, Kronenberg BM, Kubrin J (1997) Human and monkey P300 in mixed modality paradigm: effects of context and context-dependent noradrenergic influences. *Int J Psychophysiol* 27: 223-240.

Pizzagalli D, Lehmann D, Koenig T, Regard M, Pascual-Marqui RD (2000) Face-elicited ERPs and affective attitude: brain electric microstate and tomography analyses. *Clin Neurophysiol* 111: 521-531.

Polich J (1991) P300 in the evaluation of aging and dementia. In: Brunia CHM, Molder G, Verbaten MN (eds) *Event-related brain research (EEG Suppl. 42)*: 304-329.

Polich J and Squires LR (1993) P300 from amnesic patients with bilateral hippocampal lesions. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 86: 408-417.

**R**

Rachman S. (1974) Primary obsessional slowness. *Behav Res Ther*, 12: 9-18.

Rachman SJ, Hodgson RJ (1980) *Obsession and Compulsion*. Prentice Hall, Englewood Cliffs, New York.

Rachman S, DeSilva P. (1978) Abnormal and normal obsession. *Behav Res Ther*, 16: 233-48.

Rasmussen SA, Eisen JL (1992) The epidemiology and differential diagnosis of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiat* 53 (Suppl): 5-10 (discussion 11-14).

Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HCR, Savage CR (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 Psychiat* 51: 62-70.

Rauch SL, Savage CR, Alpert NM, Dougherty D, Kendrick A, Curran T (1997) Probing striatal function in obsessive-compulsive disorder: a PET study of implicit sequence learning. *J Neuropsychiat Clin Neurosci* 9: 568-573.

Robins LN, Helzer JE, Weissmann MM, Orvaschel H, Gruenberg E, Burke Jr JD, Regier DA (1984) Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry* 41: 949-958.

Rosenberg DR, Keshavan MS (1998) Toward a neurodevelopment model of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiat* 43: 623-640.

Roth WT, Cannon EH (1972) Some features of the auditory evoked response in schizophrenics. *Arch Gen Psychiat* 27: 466-471.

Rubin RT, Villanueva-Meyer J, Ananth J, Trajmar PG, Mena I (1992) Regional Xenon 133 cerebral blood flow and cerebral Technetium 99m uptake in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder and matched normal control subjects: Determination by high-resolution single-photon emission computed tomography. *Arch Gen Psychiat* 49: 695-702.

Ruchkin DS, Sutton S and Mahaffey D (1987) Functional differences between members of the P300 complex: P3a and P3b. *Psychophysiol* 24: 87-103.

Ruggs MD, Pickles CD, Potter DD, Roberts CR (1991) Normal P300 following extensive damage to the left medial temporal lobe. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 54: 217-222.

## S

Sanz M, Molina V, Martin-Loeches M, Calcedo A, Rubia FJ (2001) Auditory P300 event related potential and serotonin reuptake inhibitor treatment in obsessive-compulsive disorder patient. *Psychiat Res* 101: 75-81.

Saß H, Wittchen HU, Zaudig M (1996) Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-IV. Übersetzung und Bearbeitung der 4. Auflage des DSM-IV. Hogrefe Verlag, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle.

Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR (1998) Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Brit J Psychiat* 35(Suppl): 26-37.

Saxena S, Brody AL, Maidment KM, Dunkin JJ, Colgan M, Alborzian S, Phelps ME, Baxter Jr LR (1999) Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacol* 21: 683-693.

Saxena S, Brody AL, Ho ML, Alborzian S, Ho MK, Maidment KM, Huang SC, Wu HM, Au SC, Baxter Jr LR (2001). Cerebral metabolism in major depression and obsessive-compulsive disorder occurring separately and concurrently. *Biol Psychiat* 50: 159-170.

Scheffers MK, Johnson Jr R, Ruchkin DS (1991) P300 in patients with unilateral temporal lobectomies: the effects of reduced stimulus quality. *Psychophysiol* 28: 274-284.

Scherg M (1991) Akustisch evozierte Potentiale. Stuttgart Berlin Köln: Verlag W. Kohlhammer.

Scherg M und Berg P (1991) Use of prior knowledge in brain electromagnetic source analysis. *Brain Topogr* 4: 143-150.

Scherg M und Picton TW (1991) Separation and identification of event-related potential components by brain electric source analysis. *Electroencephal Clin Neurophysiol Suppl* 42: 24-37.

Schneider K (1967) Klinische Psychopathologie. Stuttgart: Thieme.

Schneider W and Shiffrin RM (1977) Controlled and automatic human information processing: I. Detection, search, and attention. *Psychological Rev* 84: 1-66.

Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter LR, Martin KM, Phelps ME (1996) Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behaviour modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiat* 53: 109-113.

Schwartz JM (1998) Neuroanatomical aspects of cognitive-behavioural therapy response in obsessive-compulsive disorder. An evolving perspective on brain and behaviour. *Brit J Psychiat (Suppl.)*: 38-44.

Schwartz JM (1999) A role of volition and attention in the generation of new brain circuitry. Toward a neurobiology of mental force. *J Consciousness Stud* 6: 109-113.

Silva LR, Amitai Y, Connors BW (1991) Intrinsic oscillations of neocortex generated by layer 5 pyramidal neurons. *Science* 251: 432-435.

Smith DBD, Halgren E, Sokolik M, Baudena P, Musolino A, Liegeois-Chauvel C and Chauvel P (1990) The intracranial topography of the P300 event-related potential elicited during auditory oddball. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 76: 235-248.

Spinelli L, Pascual-Marqui R, Grave de Peralta-Menendez R, Michel PM (1997) Effect of the number and the configuration of electrodes on distributed source models. Abstract of ISBET'97: 35.

Stahl SM (1998) Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors. Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *J Affect Disord* 51: 215-235.

Stapelton JM and Halgren E (1987) Endogenous potentials evoked in simple cognitive tasks: depth components and task correlates. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 67: 44-52.

Stevens AA, Skudlarski P, Gatenby JC, Gore JC (2000) Event-related fMRI of auditory and visual oddball tasks. *Magn Reson Imaging* 18: 495-502.

Strik WK, Fallgatter AJ, Brandeis D, Pascual-Marqui RD (1998) Three-dimensional tomography of event-related potentials during response inhibition: evidence for phasic frontal lobe activation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108: 406-413.

Squires NK, Squires CK, Hillyard SA (1975) Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 83: 387-401.

Stapelton JM and Halgren E (1987) Endogenous potentials evoked in simple cognitive tasks: depth components and task correlates. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 67: 44-52.

Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, Treuer H, Herholz K, Klein JC, Klosterkötter J (2003) The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders. *J Chem Neuroanat* 26: 293-299

Steger J, Imhof K, Denoth J, Pascual-Marqui RD, Steinhausen HC, Brandeis D (2001) Brain Mapping of bilateral visual interactions in children. *Psychophysiol* 38: 243-253.

Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER (1965) Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 150: 1187-1188.

Swedo SE, Rapoport JL, Cheslow DL, Leonard HL, Ayoub EM, Hosier DM, Wald ER (1989) High prevalence of obsessive compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. *Am J Psychiatry* 146 : 246-249.

Swedo SE, Pietrini P, Leonard HL, Schapiro MB, Rettew DC, Goldberger EL (1992) Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. Revisualization during pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiat* 49: 690-4.

de Silva P, Rachmann S (1992) *Obsessive-compulsive disorder. The facts.* New York: Oxford University Press Inc.

## T

Talairach J, Tournoux P (1988) *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: Three-dimensional Proportional System.* Georg Thieme, Stuttgart.

Thoren P, Asberg M, Gronholm B, Jornestedt L, Träskman L (1980) Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. A controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiat* 37: 1281-1285.

Tollefson GD, Rampey AH, Potvin JH (1994) A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiat* 51: 559-567.

Towey J, Bruder G, Hollander E, Friedman D, Erhan H, Liebowitz M, Sutton S (1990) *Biol Psychiat* 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 neuro-dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychiat Res* 49: 167-181.

Towle VL, Bolanos J, Suarez D, Tan K, Grzeszczuk R, Levin DN, Cakmur R, Frank SA, Spire JP (1993) The spatial location of EEG electrodes: locating the best-fitting sphere relative to cortical anatomy. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 86: 1-6.

## V

Verleger R, Heide W, Butt C, Kömpf D (1994) Reduction of P3b in patients with temporo-parietal lesions. *Cogn Brain Res* 2: 103-116.

**W**

Wabereski TD, Kreitschmann-Andermahr I, Kawohl W, Darvas F, Ryang Y, Gobbele R, Buchner H (2001) Spatio-temporal source imaging reveals subcomponents of the human auditory mismatch negativity in the cingulum and right inferior temporal gyrus. *Neurosci Letters* 308: 107-110.

Weissman MM and Merikangas KR (1986) The Epidemiology of Anxiety and Panic Disorders: An Update. *J Clin Psychiat* 47: 6(Suppl): 11-17.

Westphal C. (1877) Über Zwangsvorstellungen. Berliner Medizinisch-Psychologische Gesellschaft, Sitzung vom 5. März 1877. *Arch Psychiatr Nervenkr* 8: 734-750.

Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS (2004) A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiat Res: Neuroimag* 132: 69-79.

Winterer G, Mulert C, Mientus S, Gallinat J, Schlattmann P, Dorn H, Herrmann WM (2001) P300 and LORETA: comparison of normal subjects and schizophrenic patients. *Brain Topogr* 13: 299-313.

Wood CC, McCarthy G, Squires NK, Vaughan HG, Woods DL and McCallum WC (1984) Anatomical and physiological substrates of event-related potentials: two case studies. In Karrer R, Cohan J and Tueting (Eds) *Brain and information processing: event-related potentials*. NY Acad Sci 425: 681-721.

**Y**

Yamaguchi S and Knight RT (1991) Anterior and posterior association cortex contributions to the somatosensory P300. *J Neurosci* 11: 2039-2054.

**Z**

Zaudig M und Niedermeier N (1998) Diagnose und Differentialdiagnose der Zwangsstörungen. In: Zaudig M, Hauke W, Hegerl U (Hrsg.) *Die Zwangsstörung – Diagnostik und Therapie* Stuttgart. Schattauer: 11-24.

Zielinski CM, Taylor MA, Juzwin KR (1991) Neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiat Neuropsychol Behav Neurol* 4: 110-126.

Zohar J, Judge R and the OCD Paroxetine Study Investigators (1996) Paroxetine versus Clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Brit J Psychiat* 169: 468-474.

## 7. Anhang

### 7.1. Tab. 1: DSM-IV-Diagnose einer Zwangsstörung (300.3) (nach Zaudig u. Niedermeier 1998):

---

#### A. Es bestehen entweder Zwangsgedanken oder Zwangshandlungen

*Zwangsgedanken liegen vor, wenn (Kriterien 1. – 4. müssen erfüllt sein):*

1. Wiederholte und anhaltende Gedanken, Impulse oder Vorstellungen als aufdringlich und unangemessen empfunden werden und ausgeprägte Angst und Unbehagen hervorrufen.
2. Die Gedankenimpulse oder Vorstellungen nicht nur übertriebene Sorgen über reale Lebensprobleme sind.
3. Die Person versucht diese Gedankenimpulse oder Vorstellung zu ignorieren bzw. zu unterdrücken oder sie mit Hilfe anderer Gedanken oder mit Tätigkeit zu neutralisieren.
4. Die Person erkennt, dass die Zwangsgedanken, -impulse oder -vorstellungen eigene Gedanken darstellen und nicht von außen aufgezwungen werden.

*Zwangshandlungen sind (Kriterien 1. und 2. müssen erfüllt sein):*

1. Wiederholte, zielgerichtete und beabsichtigte Verhaltensweisen (z.B.: waschen, ordnen, kontrollieren) oder gedankliche Handlungen (z.B.: beten, zählen, Wörter wiederholen), zu denen sich die Person gezwungen fühlt.
2. Verhaltensweisen oder gedanklichen Handlungen, die, dazu dienen, Unwohlsein oder Angst zu verhindern, oder zu reduzieren, oder gefürchteten Ereignissen vorzubeugen.

**B. Die Zwangsgedanken oder Zwangshandlungen werden vom Betroffenen als übertrieben oder unbegründet angesehen.**

**C. Die Zwangsgedanken oder Zwangshandlungen verursachen eine erheblich psychosoziale Beeinträchtigung und sind zeitaufwändig.**

**D. Andere psychische Störungen müssen ausgeschlossen werden können.**

**E. Medizinische Krankheitsfaktoren und Drogen und Medikamente müssen als Verursacher der Zwangsstörung ebenfalls ausgeschlossen werden können.**

---

**7.2. Tab. 2: ICD-10-Diagnose der Zwangsstörung** (nach Zaudig und Niedermeier 1998):

---

**A. Zwangsgedanken und/oder Zwangshandlungen bestehen mindestens 2 Wochen lang**

**B. Zwangsgedanken/-Handlungen müssen folgende Merkmale aufweisen:**

1. Sie werden als eigene Gedanken/Handlungen angesehen und werden nicht von anderen Personen oder äußeren Einflüssen eingegeben.
2. Zwangsgedanken/-Handlungen wiederholen sich dauernd, werden als unangenehm empfunden und meist als übertrieben oder unsinnig anerkannt.
3. Die Betroffenen versuchen Widerstand zu leisten.
4. Die Ausführung eines Zwangsgedanken/ einer Zwangshandlung ist unangenehm.

**C. Die Zwangsgedanken/-handlungen führen zu einer starken psychosozialen Beeinträchtigung**

**D. Häufigste Ausschlusskriterien stellen die Schizophrenie und die affektiven Störungen dar.**

---

### 7.3. Verzeichnis der Abbildungen

- Abb. 1: Kortiko-subkortikale Regelschleife. Physiologischer Zustand
- Abb. 2: Kortiko-subkortikale Regelschleife. Zustand bei Zwangsstörungen
- Abb. 3: Schematische Darstellung zur Mittelung von EEG-Segmenten
- Abb. 4: Idealisierte Darstellung der ereigniskorrelierten Potentiale
- Abb. 5: Vergleich der unterschiedlichen Untersuchungsverfahren bezüglich ihrer zeitlichen und räumlichen Darstellungsfähigkeit
- Abb. 6: Vergleich der Grand Averages bei Pz. Patienten (schwarz) vs. Probanden (rot)
- Abb. 7: Vergleich der Grand Averages bei Fz. Patienten (schwarz) vs. Probanden (rot)
- Abb. 8: Vergleich der regionalen hirnelektrischen Aktivität im Zeitfenster 240-580 ms zwischen Patienten und gesunden Kontrollen. t-Wert des Aktivitätsmaximums 3,72; 1% p-Wert-Schwelle:  $t = 3,63$ ; Lokalisation: orbito-frontaler Kortex links
- Abb. 9: Vergleich der regionalen hirnelektrischen Aktivität im Zeitfenster 240-580 ms zwischen Patienten und gesunden Kontrollen. t-Wert des Aktivitätsmaximums 3,39; 5% p-Wert-Schwelle:  $t = 3,03$ ; Lokalisation: inferio-parietaler Kortex links
- Abb. 10: Vergleich der regionalen hirnelektrischen Aktivität im Zeitfenster 240-580 ms zwischen Patienten und gesunden Kontrollen. t-Wert des Aktivitätsmaximums 3,24; 5% p-Wert-Schwelle:  $t = 3,03$ ; Lokalisation: mittlerer Gyrus frontalis links

- Abb. 11: Vergleich der regionalen hirnelektrischen Aktivität im Zeitfenster 240-580 ms zwischen Patienten und gesunden Kontrollen. t-Wert des Aktivitätsmaximums 3,08; 5% p-Wert-Schwelle:  $t = 3,03$ ; Lokalisation: inferio-medio-temporalen Kortex links
- Abb. 12: Übersichtsdarstellung der zerebralen Aktivitätsunterschiede zwischen Patienten mit Zwangsstörungen ( $n = 71$ ) und gesunden Kontrollen ( $n = 71$ ) (Zeitfenster 240 - 580 ms)
- Abb. 13: Übersichtsdarstellung der zerebralen Aktivitätsunterschiede zwischen Patienten mit Zwangsstörungen ( $n = 71$ ) und gesunden Kontrollen ( $n = 71$ ) aus verschiedenen Blickwinkeln (Zeitfenster 240 - 580 ms)
- Abb. 14: Vergleich der regionalen hirnelektrischen Aktivität vor ( $n = 43$ ) und nach ( $n = 43$ ) der Kombinationstherapie (Sertralinmedikation und multimodale Verhaltenstherapie) bei Patienten mit Zwangsstörungen (Zeitfenster 240 - 580 ms). t-Wert des Aktivitätsmaximums 3,63; 5% p-Wert-Schwelle:  $t = 3,51$ ; Lokalisation: mittlerer Gyrus frontalis links
- Abb. 15: Übersichtsdarstellung der zerebralen Aktivitätsunterschiede vor und nach 10-wöchiger Kombinationstherapie (Sertralin + multimodale Verhaltenstherapie) bei Patienten mit Zwangsstörungen ( $n = 43$ ) aus verschiedenen Blickwinkeln. Blaue Farbe bedeutet weniger Aktivität nach der Therapie im Vergleich zum unbehandelten Zustand.

#### **7.4. Verzeichnis der Tabellen**

- Tab. 1: DSM-IV-Diagnose einer Zwangsstörung
- Tab. 2: ICD-10-Diagnose der Zwangsstörung

Tab. 3:	Stichprobenbeschreibung
Tab. 4:	Korrelationen der P300-Amplitude/-Latenz mit der Pathopsychologie bei unbehandelten Patienten mit Zwangsstörungen
Tab. 5:	Signifikante Stromdichteunterschiede zwischen unbehandelte Patienten und gesunden Probanden
Tab. 6:	Signifikante Stromdichteunterschiede bei Patienten zwischen Zustand vor und nach 10-wöchiger Kombinationstherapie

## **7.5. Verzeichnis der Abkürzungen**

5-HT	5-Hydroxytryptamin
BDI	Beck-Depression-Inventory
CGI	Clinical Global Impressions
DBS	Deep Brain Stimulation
DLPFC	Dorso-lateral-pre-frontal Cortex
DSM	Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen
EEG	Elektroenzephalographie
EKP	Ereigniskorreliertes Potential
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potential
(e)fMRT	(ereigniskorrelierte) funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie
Fz	Fronto-zentrale Oberflächenelektrode
HAMD-17	Hamilton Depression Scale in der 17 Items umfassenden Version
Hz	Hertz
ICD	International Classification of Disease

IPSP	Inhibitorisches postsynaptisches Potential
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LORETA	Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography
MAO	Monoaminoxidase
MOCI	Maudsley Obsessive Compulsive Inventory
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
ms	Millisekunden
p	Signifikanzniveau
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSP	Postsynaptisches Potential
Pz	Parieto-zentrale Oberflächenelektrode
RET	Rational-Emotive-Therapie
SPECT	Single-Photon-Emission-Tomographie
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SRI	Serotonin Reuptake Inhibitor
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
STAI	Stait Trait Anxiety Inventory
t	Korrelationskoeffizient
Y-BOCS	Yale Brown Obsessive Compulsive Scale

## **Danksagung**

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Menschen herzlich bedanken, die in irgendeiner Form zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Zuallererst möchte ich mich an Herrn Prof. Dr. Ulrich Hegerl, Leiter der Abteilung für Klinische Neurophysiologie der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der LMU München, für die Überlassung des Themas, seine Beratung, die stete Unterstützung und das Arbeiten in einer sehr angenehmen Atmosphäre bedanken.

Herrn Dr. Christoph Mulert möchte ich meinen ganz besonderen Dank dafür aussprechen, dass er mir zu jeder Zeit mit fachlichen Ratschlägen und mit viel Geduld beistand. Seine freundliche Betreuung und Hilfsbereitschaft war Essentiell für das Gelingen der Arbeit.

Des Weiteren gilt ein besonderer Dank auch Herrn Dr. Oliver Pogarell. Seine fachlichen Anregungen waren von großem Wert.

Für die Unterstützung in statistischen Fragen möchte ich Herrn Diplompsychologe Dr. hum. biol. Roland Mergl Dank ausdrücken.

Dank schulde ich auch Herrn Diplompsychologe Jörg Kunz für die freundliche und schnelle Unterstützung in vielen technischen Angelegenheiten. So manches Software-Problem konnte nur mit seiner Hilfe gelöst werden.

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern und meiner Schwester als Dank für ihre moralische Unterstützung.

München, im Frühling 2005

Alexandru Vlad Popescu

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Popescu
Vorname	Alexandru Vlad
Geburtsdatum	28.03.1977
Geburtsort	Bukarest
Geschlecht	männlich
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch
Eltern	Dr. Ion Popescu, Zahnarzt Dr. Cremona Popescu, Allgemeinärztin
Geschwister	Astrid Popescu, Studentin

### Schulbildung

1984-1985	Grundschule „Nr.33“, Bukarest
1985-1990	Grundschule „Theodor-Heuss“, München
1990-1998	Städtisches „Heinrich-Heine-Gymnasium“, München
7/1998	Abitur

### Studium

1998-2004	Studium der Zahnheilkunde an der LMU München
11/1999	Zahnärztliche Vorprüfung
3/2001	Physikum
1/2004	Staatsexamen

### Studienbegleitende Tätigkeiten

10/1999	Studentische Hilfskraft in der Fakultät für Elektrotechnik, Institut für Physik der Universität der Bundeswehr München
3/2000	Studentische Hilfskraft bei der Wehrbereichsverwaltung VI, München

5/2000-7/2000	Studentische Hilfskraft in der Fakultät für Elektrotechnik, Institut für Physik der Universität der Bundeswehr München
12/2000-1/2001	Studentische Hilfskraft bei der Wehrbereichsverwaltung VI, München
9/2001-10/2001	Studentische Hilfskraft in der Fakultät für Elektrotechnik, Institut für Physik der Universität der Bundeswehr München
<b>Beruf</b>	
seit 2/2004	Vorbereitungsassistent in einer vertragszahnärztlichen Praxis