

1 EINLEITUNG

1.1 EINFÜHRUNG IN DIE THEMATIK

Die Zwangserkrankung gehört mit einer Lebenszeitprävalenz von 2,5 % zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen. Patienten mit Zwangsstörung sind in ihrem Alltagsleben stark beeinträchtigt durch sich gegen ihren Willen aufdrängende, perseverierende Gedanken und Handlungen. Häufig vorkommende Zwangsgedanken gruppieren sich thematisch um die Bereiche Verschmutzung, pathologische Schuld, Aggression, Sexualität, Religion und Vollkommenheit des eigenen Körpers. Zwangshandlungen beziehen sich inhaltlich meist auf Reinlichkeit (z.B. Waschzwang), übertriebene Ordnung, wiederholte Kontrollen und das Sammeln und Horten von Gegenständen. Zwangsgedanken und -handlungen werden als sinnlos und unangenehm empfunden, können aber meist trotz inneren Widerstandes nicht unterbrochen werden. Rituelle Zwangshandlungen können einen großen Teil des Tagesablaufs in Anspruch nehmen, damit eine normale Lebensführung erheblich stören und einen massiven Leidensdruck verursachen.

Bildgebende Verfahren in der Hirnforschung deuten darauf hin, dass neben anderen Hirnstrukturen der orbitofrontale Kortex (OFC) bei der Zwangserkrankung im Sinne einer Überfunktion verändert ist. Diese Region des Gehirns spielt eine bedeutende Rolle bei der Verarbeitung von Belohnungs- und Bestrafungsreizen aus der Umgebung. Menschliches Verhalten wird entscheidend bestimmt durch Reaktion auf Belohnung und Bestrafung. Belohnung, z.B. Lob, verstärkt ein Verhalten und motiviert dazu, es beizubehalten, während Bestrafung, z.B. Tadel, meist dazu führt, es aufzugeben.

Die Symptomatik der Zwangserkrankung, Perseverationen in Form von Zwangshandlungen und -gedanken, könnte auf einer gestörten Verarbeitung von belohnenden und bestrafenden Rückmeldungsstimuli aus der Umgebung beruhen oder damit einhergehen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, das Aktivitätsniveau des orbitofrontalen Kortex von Patienten mit Zwangserkrankung unter Anwendung eines Belohnungs- und Bestrafungsparadigmas zu untersuchen und die Ergebnisse mit denen von Gesunden zu vergleichen. Zur Anwendung kommen dabei das Elektroenzephalogramm (EEG) und die Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA) zur Lokalisation der Generatoren der gehirnelektrischen Aktivität. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sollen dazu beitragen,

die Erkenntnisse über den Zusammenhang von Pathologie und Symptomatik der Zwangserkrankung zu erweitern.

1.2 DER ORBITOFRONTALE KORTEX (OFC)

1.2.1 Anatomie und Zytoarchitektur des orbitofrontalen Kortex

Die beiden Frontallappen des Menschen bestehen aus den motorischen Kortexarealen anterior des Sulcus centralis, aus dem dorsolateralen Präfrontalkortex und aus dem orbitofrontalen Kortex. Die beiden Letztgenannten bilden zusammen den präfrontalen Kortex. Der orbitofrontale Kortex ist der Teil des präfrontalen Kortex, der auf dem Dach der Orbita liegt.

Brodmann (1909) unterteilte den orbitofrontalen Kortex des Menschen nach zytoarchitektonischen Kriterien in die Areale 10, 11 und 47.

Walker (1940) erweiterte in Studien an Makaken die Einteilung in fünf Areale (10, 11, 12, 13 und 14). Die Areale 12 und 13 umfassen die laterale und mediale orbitale Oberfläche, Areal 10 bildet den frontalen Pol im anterioren Bereich, Areal 11 die sich anschließende anteriore orbitale Fläche und Areal 14 die ventromediale Konvexität im Bereich des Gyrus rectus.

Da in Walkers Einteilung das Areal 47 von Brodmann nicht berücksichtigt wurde, schlugen Petrides und Pandya (1994) die Benennung der lateralen Bereiche des menschlichen OFC als Areal 47/12 vor.

Die orbitale Oberfläche des OFC wird in der Regel durch vier Sulci (olfaktorischer, medialer, lateraler und transversaler Sulcus) in vier Gyri unterteilt (siehe Abbildung 1).

1.2.2 Verbindungen des orbitofrontalen Kortex zu anderen Hirnregionen

Der orbitofrontale Kortex erhält Afferenzen aller Sinnesmodalitäten aus verschiedenen anderen Gehirnregionen. Das sekundäre Geschmackszentrum liegt in Areal 13 des OFC. Es erhält gustatorische Afferenzen aus dem Thalamus über das primäre Geschmackszentrum in der anterioren Insula (Baylis et al., 1994; Rolls et al., 1990). Olfaktorische Informationen werden im sekundären und tertiären olfaktorischen Kortex in Areal 11 und 13 des OFC verarbeitet (Carmichael et al., 1994; Critchley und Rolls, 1996b).

Akustische Informationen erhält der OFC in Areal 11 und 47/12 aus dem superioren temporalen Kortex (Barbas, 1988; Morecraft et al., 1992), visuelle Afferenzen erreichen den OFC aus dem inferioren temporalen Kortex in den lateralen Bereichen des Areals 47/12 (Barbas, 1988; Morecraft et al., 1992 ; Rolls und Deco, 2002).

Somatosensorische Informationen werden zu Areal 47/12 aus den somatosensorischen Gebieten im frontalen und pericentralen Operculum und aus der Insula gesendet (Barbas, 1988; Carmichael and Price, 1995b, Morecraft et al., 1992, Verhagen et al., 2003).

Außerdem erreichen den orbitofrontalen Kortex Afferenzen aus anderen Gehirnregionen wie der Amygdala, dem anterioren Cingulum und dem Hippocampus.

Die meisten afferenten Verbindungen des OFC sind reziprok, d.h. er sendet Efferenzen in dieselben Regionen und darüber hinaus zum Nukleus caudatus, zum Hypothalamus, zur ventralen tegmental Area und zum Nukleus accumbens (Rolls, 1999a).

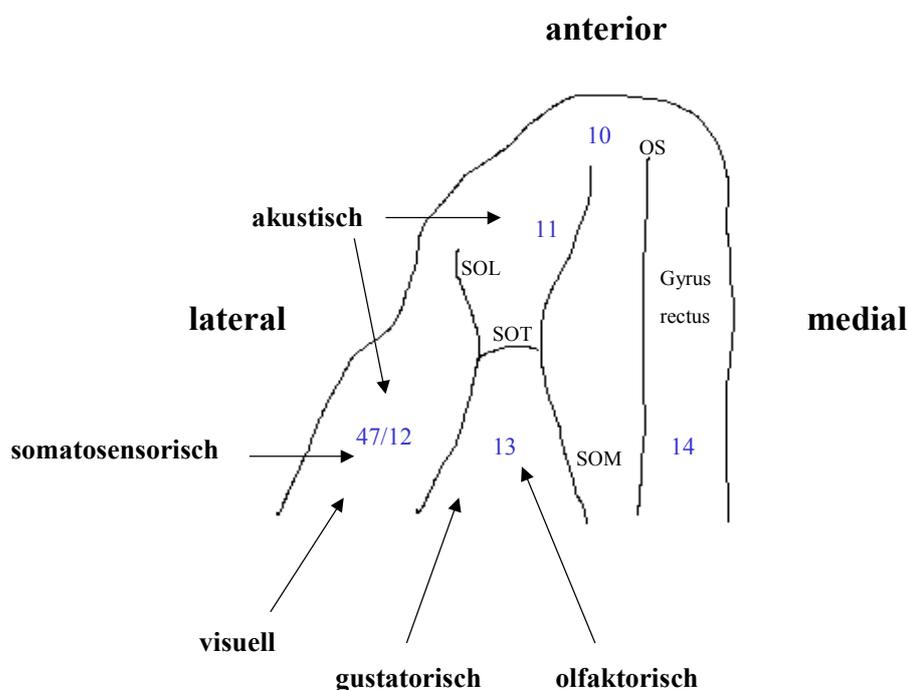


Abbildung 1: orbitale Fläche des rechten orbitofrontalen Kortex des Menschen. Die blauen Zahlen entsprechen den zytoarchitektonischen Arealen nach Walker (1940) und Petrides und Pandya (1994).

Abkürzungen: OS = olfaktorischer Sulcus, SOM = Sulcus orbitalis medialis, SOL = Sulcus orbitalis lateralis, SOT = Sulcus orbitalis transversus. Die Pfeile verdeutlichen die sensorischen Afferenzen des OFC.

Abbildung modifiziert nach Öngür und Price (2000).

1.3 REPRÄSENTATION VON BELOHNUNG UND BESTRAFUNG IM OFC

Rolls (1990 und 1999a) stellte die Hypothese auf, dass der OFC eine bedeutende Rolle bei der Verarbeitung von Emotionen spielt, da in ihm der Belohnungs- und Bestrafungswert primärer (ungelernter, angeborener) und sekundärer (erlernter) Rückmeldungsstimuli repräsentiert ist. Der OFC ist auch beteiligt an Umlern- und Konditionierungsprozessen zwischen primären Stimuli (z.B. Nahrung) und bisher neutralen Stimuli (z.B. Lichtreiz, akustisches Signal), die durch Kopplung an einen primären Stimulus zu sekundären Verstärkern werden.

In Studien konnte gezeigt werden, dass die Präsentation sensorischer Reize (Geschmack, Geruch, Berührung, Sehen) mit belohnender oder bestrafender Wertigkeit den orbitofrontalen Kortex aktivierte.

1.3.1 Repräsentation des Belohnungs- und Bestrafungswertes sensorischer Stimuli im OFC

In Studien mit Affen wurde festgestellt, dass die Neurone des sekundären Geschmackszentrums im OFC auf den primären Verstärker Geschmack reagierten, wenn das Tier hungrig war und dass die neuronale Antwort mit zunehmender Sättigung abnahm. Dies sprach für die Repräsentation des Belohnungswertes des Geschmacks im orbitofrontalen Kortex (Rolls et al., 1989). In Untersuchungen mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) beim Menschen wurden diese Befunde bestätigt. Bei der Untersuchung des sekundären Geschmackszentrums im orbitofrontalen Kortex stellte sich heraus, dass mit zunehmender Sättigung die Aktivität der gustatorischen Neurone abnahm und sich somit der Belohnungswert des Geschmacks verringerte. Im primären Geschmackszentrum dagegen war die neuronale Aktivität nicht vom Grad der Sättigung abhängig (Rolls et al., 1997; Wallis et al., 2003; Small et al., 2001; Kringelbach et al., 2003). O'Doherty et al. (2001b) konnten nachweisen, dass der orbitofrontale Kortex beim Menschen durch Geschmacksreize sowohl mit positiver (belohnender) als auch mit negativer (bestrafender) affektiver Wertigkeit aktiviert werden konnte. Dieses Ergebnis wurde durch Zald et al. (1998 und 2002a) bestätigt.

Auch für den Geruch zeigte sich, dass sein Belohnungswert im orbitofrontalen Kortex repräsentiert wird. Rolls et al. (1996) und Critchley und Rolls (1996 a und b) demonstrierten in Studien an Affen, dass ein olfaktorischer Stimulus in Verbindung mit einem belohnenden Geschmack den orbitofrontalen Kortex aktivierte. Die neuronale Aktivität der olfaktorischen Neurone nahm bei zunehmender Sättigung mit der dazugehörigen Nahrung ab. O'Doherty et

al. (2000) bestätigten in einer fMRT- Studie beim Menschen, dass die Aktivierung des orbitofrontalen Kortex durch Geruchsreize sättigungsabhängig ist. Die durch den Geruch eines Nahrungsmittels ausgelöste neuronale Aktivität im orbitofrontalen Kortex nahm signifikant ab, wenn dieses Nahrungsmittel bis zur Sättigung gegessen wurde im Vergleich zur Aktivierung durch den Geruch eines nicht verzehrten Nahrungsmittels.

Zatorre et al. (1992), Zald und Pardo (1997), Anderson et al. (2003) und Rolls et al. (2003a) wiesen die Repräsentation der affektiven Wertigkeit des Geruchs (angenehm und unangenehm) im OFC nach.

Für den Anblick von Nahrung, einen sekundären Verstärker, stellte sich ebenfalls heraus, dass visuelle Neurone im OFC von Affen im Zustand des Hungers aktiviert wurden und die Aktivierung mit zunehmender Sättigung abnahm (Critchley und Rolls, 1996a). Somit ist auch der Belohnungswert des Anblicks von Nahrung im OFC repräsentiert.

Für einen weiteren primären Verstärker, angenehme und unangenehme Berührung, stellte sich ebenfalls seine Repräsentation im orbitofrontalen Kortex heraus. Francis et al. (1999) wiesen in einer fMRT- Studie nach, dass der OFC durch angenehme leichte Berührung stärker aktiviert wurde als durch kräftige neutrale Berührung. Der primäre somatosensorische Kortex war dagegen stärker aktiv bei kräftigerer neutraler Berührung als bei leichter angenehmer. Dies spricht für die Repräsentation des Belohnungswertes der Berührung im orbitofrontalen Kortex. In den 90er-Jahren gelang mit Hilfe der Positronenemissionstomographie (PET) der Nachweis, dass der OFC durch schmerzhaft Berührungsreize aktiviert werden konnte (Hsieh et al., 1995; Rainville et al., 1999; Petrovic et al., 2000). Rolls et al. (2003b) konnten den orbitofrontalen Kortex sowohl mit angenehmer als auch mit unangenehmer, schmerzhafter Berührung stärker als mit affektiv neutraler Berührung aktivieren. Die neuronale Reaktion im OFC hing somit von den affektiven Aspekten der Berührung ab.

In zahlreichen weiteren Studien konnte nachgewiesen werden, dass verschiedene andere primäre und sekundäre belohnende und bestrafende Stimuli im menschlichen OFC Aktivität hervorriefen, z.B. die Vorhersagbarkeit von Geschmack (Berns et al., 2001), sexuell erregende Stimuli (Redouté et al., 2000), induzierte Emotionen (Damasio et al., 2000), angenehme und unangenehme akustische Stimuli (Blood et al., 1999 und Frey et al., 2000).

Hervorzuheben sind die Ergebnisse von Tremblay und Schultz (1999). Sie stellten fest, dass die Aktivität des OFC bei Affen durch die relative Wertigkeit eines Belohnungsstimulus moduliert wurde.

Bei zwei Paaren von Belohnungsstimuli, Salat-Apfel und Apfel-Banane, zeigten die Neurone des OFC stärkere Aktivierung bei der jeweils als höherwertig empfundenen Belohnung.

1.3.2 Repräsentation des Belohnungs- und Bestrafungswertes abstrakter Stimuli im OFC

In Studien, die Paradigmen mit abstrakten Belohnungs- und Bestrafungsstimuli beim Menschen anwandten, konnte gezeigt werden, dass neuronale Aktivierung in denselben Gehirnbereichen erzeugt werden konnte wie mit sensorischen, nicht abstrakten Verstärkern, u.a. auch im orbitofrontalen Kortex. Abstrakte Belohnungs- und Bestrafungsstimuli sind z.B. Gewinn und Verlust von Geld oder symbolischer Punktgewinn und -abzug.

Thut et al. (1997) konnten in einer PET-Studie zeigen, dass der regionale zerebrale Blutfluss im orbitofrontalen Kortex signifikant anstieg nach Belohnungsreizen in Form von Geldgewinn im Vergleich zu der Rückmeldung „OK“. Die Arbeitsgruppe um Elliott et al. (1997) fand in einer PET-Studie die Aktivierung des orbitofrontalen Kortex durch positives und negatives Feedback in Form einer geschriebenen Rückmeldung („You are right – You are wrong“) in einer Rateaufgabe. In einer fMRT- Studie unter Anwendung einer Spielaufgabe mit finanziellem Gewinn und Verlust stellten Elliott et al. (2000) eine bilaterale Aktivierung des orbitofrontalen Kortex sowohl bei hohen Gewinnen als auch bei hohen Verlusten fest.

Eine fMRT-Studie von O'Doherty et al. (2001a) hatte die Aktivierung des medialen orbitofrontalen Kortex bei Geldgewinn und des lateralen orbitofrontalen Kortex bei Geldverlust zum Ergebnis. Die Stärke der orbitofrontalen Aktivierung korrelierte dabei jeweils mit der Stärke des Belohnungs- und Bestrafungsreizes.

Im Gegensatz dazu ergab sich in einer fMRT-Studie von Elliott et al. (2003), dass die Aktivierung des orbitofrontalen Kortex durch abstrakte Geldrückmeldungsstimuli in nichtlinearer, u-förmiger Weise verlief. Der orbitofrontale Kortex wurde jeweils bei Rückmeldungen mit geringem und besonders hohem Belohnungswert am stärksten und bei Rückmeldungen mit mittlerem Belohnungswert nur mäßig aktiviert.

Die Arbeitsgruppe um Reischies wandte einen probabilistischen Object-Reversal-Test, das pORT- Paradigma, bei Gesunden und Patienten mit Depression und Demenz vom Alzheimer-Typ an. Der OFC wurde dabei durch abstrakte Belohnungs- und Bestrafungsstimuli in Form von Punktgewinn und -verlust aktiviert (Bornschlegl, 2005; Kronfeldt, 2005; Mell et al., 2005).

1.3.3 Läsionsstudien bei Primaten

Eine frühere Version des pORT, der „object reversal task“ (ORT), wurde bei Affen mit Läsionen des orbitofrontalen Kortex durchgeführt. Die Tiere zeigten Defizite beim Umlernen und behielten ungünstiges Lösungsverhalten bei (Butter, 1969; Iversen et al., 1970; Jones und Mishkin, 1972; Meunier et al., 1997). Auch Rolls (2000a) und Roberts und Wallis (2000) stellten fest, dass die Tiere bei Aufgaben, die eine Anpassung ihres Verhaltens an eine veränderte Belohnungszuordnung erforderten, beeinträchtigt waren.

Verändertes Sozialverhalten bei Affen mit Läsionen im OFC beschrieb Fuster (1997), veränderte Nahrungsvorlieben beschrieben Baylis und Gaffan (1991).

Beim Menschen führten Bechara et al. (1994) eine Spielaufgabe durch, bei der aus Kartenstapeln mit hohem Risiko (hohe Geldauszahlung und hohe Verluste) und solchen mit niedrigem Risiko (niedrige Geldauszahlung und niedrige Verluste) so gewählt werden musste, dass der höchste Gewinn erzielt wurde. Patienten mit Schädigung im orbitofrontalen Kortex hielten beständig an der Wahl der mit hohem Risiko behafteten Karten fest. Bei einem Vergleich von Patienten mit Läsionen im OFC und Patienten mit Schädigungen in anderen Frontalhirnbereichen stellte sich heraus, dass alle Patienten mit Läsionen im orbitofrontalen Kortex die oben genannte Aufgabe nicht erfüllten (Bechara et al., 1998 und 1999).

Rolls et al. (1994) wandten einen „visual discrimination reversal task“ an. Aufgabe der Patienten war es, Punkte zu gewinnen durch Wahl zwischen einem belohnten (Punktgewinn) und einem bestraften (Punktabzug) visuellen Stimulus. Nach dem Erlernen des belohnten Stimulus erfolgte ein Wechsel der Belohnungs- und Bestrafungszuordnung. Im Vergleich zu Patienten mit Schädigung in anderen Hirnregionen waren Patienten mit Läsionen im OFC nicht in der Lage, ihr Wahlverhalten adäquat zu verändern, obwohl sie die veränderten Rückmeldebedingungen bemerkten und verbalisieren konnten. Das schlechte Abschneiden im Test korrelierte außerdem mit einem sozial unangepassten Verhalten der Patienten.

Eine Variante des „reversal learning task“ mit probabilistischer Verteilung der Belohnung und Bestrafung wurde von Hornak et al. (2004) angewandt. Zur Auswahl standen mehrere Stimuli, die mit unterschiedlicher prozentualer Häufigkeit belohnt und bestraft wurden. Zum Geldgewinn führte nur die beständige Wahl des prozentual am meisten belohnten Stimulus. Das probabilistische Design verringert die Möglichkeit, kognitive Lösungsstrategien statt affektiven Lernens anzuwenden. Patienten mit bilateraler Schädigung des OFC schnitten in diesem Test schlecht ab. Sie sammelten weniger Geld und hielten nach Bestrafung an ihrem ungünstigen Verhalten fest, während sie nach Belohnung ihr Verhalten änderten. Wieder

zeigte sich eine Korrelation zwischen dem schlechten Testergebnis und dem sozial unangepassten Verhalten der Testpersonen (Hornak et al., 2003).

Diese Studien zeigen, dass Patienten mit Schäden im orbitofrontalen Kortex eine erhebliche Beeinträchtigung beim Umlernen und Anpassen ihres Verhaltens an veränderte Bedingungen ihrer Umgebung haben und damit in ihrer Entscheidungsfindung gestört sind. Weitere Studien konnten nachweisen, dass Menschen mit Frontalhirnschäden und speziell Läsionen des orbitofrontalen Kortex Persönlichkeitsveränderungen wie soziale Unangepasstheit, Verantwortungslosigkeit und emotionale Störungen wie Affektarmut und Impulsivität zeigten (Hornak et al., 2003; Rolls et al., 1994; Berlin et al., 2004). Soziale Signale wie Gesichts- und Stimmausdruck konnten nicht angemessen interpretiert werden, und die Patienten berichteten über Veränderungen in der Intensität ihres emotionalen Erlebens (Hornak et al., 1996 und 2003). Diese Unfähigkeit, den Belohnungswert von Rückmeldungen aus der Umgebung richtig zu erfassen und das Verhalten danach auszurichten, führt zu Schwierigkeiten in der zwischenmenschlichen Interaktion.

1.4 AKTUELLE BEFUNDE UND KONZEPTE ZUR FUNKTIONSTÖRUNG DES OFC BEI PATIENTEN MIT ZWANGSERKRANKUNG

1.4.1 Läsionsstudien – Klinische Hinweise für eine Beteiligung frontaler Strukturen an der Entstehung der Zwangserkrankung

Erste Vermutungen über einen möglichen organischen Hintergrund der Zwangserkrankung äußerten Schilder et al. (1938). Im Zusammenhang mit der Influenzaepidemie nach dem ersten Weltkrieg trat u.a. die Encephalitis lethargica auf. Bei deren Begleiterscheinungen (Tics und wiederholtes Grübeln) zogen Schilder et al. eine Parallele zur Zwangserkrankung in Betracht.

Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang von umschriebenen Hirnläsionen und dem Auftreten von Zwangssymptomen gaben Hillbom (1960) und McKeon et al. (1984).

Der Letztgenannte berichtete von Patienten, die Zwangssymptome kurz nach einem Schädel-Hirn-Trauma entwickelten. Eine genaue Lokalisation der betroffenen Hirnareale nahm er jedoch nicht vor.

In mehreren Fallstudien wurden Patienten vorgestellt, die eine Zwangsstörung nach fokalen Läsionen im frontalen Kortex entwickelten. Es handelte sich dabei um Glioblastome (Ward,

1988), um umschriebene frontale Infarkte (Swoboda und Jenike, 1995; Weiss und Jenike, 2000) und ein präfrontales Trauma (Hendler et al., 1999).

Eslinger und Damasio (1985) beschrieben einen Patienten, der Zwangssymptome nach der ausgedehnten Resektion eines frontalen Meningeoms entwickelte. In der Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) zeigte sich eine bilaterale Läsion im orbitofrontalen Kortex mit einer Perfusionsverminderung in der Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT). Cohen et al. (1999) veröffentlichten den Fall eines Patienten, der Symptome der Zwangserkrankung aufgrund einer Läsion im rechten orbitofrontalen Kortex entwickelte, die nach der Ruptur eines Aneurysmas der Arteria communicans anterior entstanden war. Die SPECT-Untersuchung zeigte reduzierten Blutfluss im Bereich der orbitofrontalen Läsion.

In einer weiteren Studie (Kim et al., 2002) wurde das Auftreten von Zwangssymptomen infolge eines Infarktes beschrieben, der mit der MRT im linken orbitofrontalen Kortex nachgewiesen wurde. Betroffen waren auch der linke Gyrus rectus und der linke mediale orbitale Gyrus.

Ogai et al. (2005) stellten Zwangssymptome bei einem Patienten fest, der bei einem Verkehrsunfall ein Schädel-Hirn-Trauma erlitten hatte. Die MRT zeigte bei diesem Patienten eine Läsion im rechten orbitofrontalen Kortex und die SPECT eine Perfusionsverminderung in diesem Areal.

1.4.2 Hirnstrukturelle Bildgebung

Studien mit der Kranialen Computertomographie (CCT) und der Magnetresonanztomographie (MRT) zu hirnstrukturellen Veränderungen bei Patienten mit Zwangserkrankung zeigten im Hinblick auf den orbitofrontalen Kortex inkonsistente Befunde.

Jenike et al. (1996) fanden bei Patienten mit Zwangserkrankung signifikant erhöhte Volumina des gesamten Kortex und des Operculums im Vergleich zu Gesunden, Grachev et al. (1998) bestätigten die signifikante Erhöhung des gesamten kortikalen Volumens bei Patienten mit Zwangserkrankung, fanden aber keinen Volumenunterschied im orbitofrontalen und opercularen Kortex im Vergleich zu Gesunden. Kim et al. (2001) und Valente et al. (2005) dagegen fanden signifikant erhöhtes Volumen der grauen Substanz u.a. im linken orbitofrontalen Kortex.

In späteren Studien zeigten sich in der MRT signifikant verminderte Volumina bilateral im orbitofrontalen Kortex und in der Amygdala (Szeszko et al., 1999) und signifikant reduzierte Volumina der grauen Substanz im medialen frontalen Gyrus, medialen orbitofrontalen Kortex

und der linken insuloopercularen Region bei Zwangserkrankten im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Pujol et al., 2004). Eine signifikante Volumenreduktion im linken anterioren orbitofrontalen Kortex bei Patienten mit Zwangserkrankung wurde durch eine koreanische (Choi et al., 2004 und Kang et al., 2004) und eine bilaterale orbitofrontale Volumenreduktion durch eine türkische Arbeitsgruppe (Atmaca et al., 2006 und 2007) beschrieben.

1.4.3 Hirnfunktionelle Bildgebung

1.4.3.1 PET-Befunde

1.4.3.1.1 PET-Befunde unter Ruhebedingungen und unter akustischem Paradigma

Seit Ende der 80er-Jahre kamen in zahlreichen Studien Verfahren der funktionellen Bildgebung wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) zur Anwendung. In PET-Studien wurde der zerebrale Glukosestoffwechsel gemessen. Dies geschah im Ruhezustand, unter Symptomprovokation und unter Therapie, entweder medikamentöser oder verhaltenstherapeutischer Behandlung oder deren Kombination.

Baxter et al. (1987) wandten erstmals die PET-Technik mit 18FDG (18-Fluorodeoxyglukose) bei Patienten mit Zwangsstörung im Vergleich zu unipolar depressiven Patienten und Kontrollpersonen an. Bei Patienten mit Zwangsstörung zeigten sich im Ruhezustand signifikant erhöhte Stoffwechselraten für Glukose im linken orbitalen Gyrus und bilateral im Nukleus caudatus im Vergleich zu Patienten mit unipolarer Depression und der gesunden Kontrollgruppe. Im rechten Gyrus orbitalis zeigte sich ein tendenziell erhöhter Metabolismus für Glukose. Diese Befunde wurden in den Folgejahren weitgehend bestätigt. Baxter et al. (1988) verglichen 10 unbehandelte, nichtdepressive Patienten mit Zwangserkrankung mit 10 gesunden Kontrollprobanden. Sie fanden in der Patientengruppe im Ruhezustand signifikant erhöhten Glukosestoffwechsel bilateral im orbitofrontalen Kortex, im Verhältnis des orbitofrontalen Kortex zur ipsilateralen Hemisphäre und in den Köpfen des Nukleus caudatus. Nordahl et al. (1989) wiesen bei Patienten mit Zwangserkrankung im Vergleich zu Gesunden signifikant erhöhten Glukosemetabolismus bilateral im orbitofrontalen Kortex nach. Die Patienten und Probanden lösten während der Untersuchung eine akustische Diskriminationsaufgabe.

In weiteren PET-Studien zeigte sich signifikant erhöhter Glukosemetabolismus orbitofrontal, präfrontal und im Gyrus cinguli anterior (Swedo et al., 1989) und erhöhter Glukosemetabolismus im rechten orbitofrontalen Kortex (Kwon et al., 2003) bei Patienten mit Zwangserkrankung im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Signifikant erhöhten Sauerstoff-

verbrauch im orbitofrontalen, präfrontalen und medialen frontalen Kortex bei Patienten fanden Sawle et al. (1991).

1.4.3.1.2 PET-Befunde vor und nach Behandlung

Die PET-Technik wurde angewandt, um den zerebralen Glukosestoffwechsel von Patienten mit Zwangsstörung vor und nach medikamentöser oder verhaltenstherapeutischer Behandlung zu vergleichen.

Benkelfat et al. (1990) fanden bei Patienten mit Zwangserkrankung nach Therapie mit Clomipramin eine signifikante Abnahme des Glukosemetabolismus im orbitofrontalen Kortex und im linken Nukleus caudatus, Swedo et al. (1992) nach Therapie mit Clomipramin bzw. Fluoxetin eine ebensolche bilateral im orbitofrontalen Kortex und Saxena et al. (1999 und 2002) nach Therapie mit Paroxetin eine signifikante Abnahme der Stoffwechselrate von Glukose im orbitofrontalen Kortex und im rechten Nukleus caudatus.

Baxter et al. (1992) fanden bei den Patienten, die auf eine Behandlung mit Fluoxetin und Verhaltenstherapie ansprachen, vor der Behandlung eine signifikante Korrelation zwischen dem Glukosemetabolismus im orbitofrontalen Kortex, anterioren Cingulum, Nukleus caudatus und Thalamus, die nach der Behandlung nicht mehr auftrat. Das deutete auf eine abnormale, krankheitsspezifische funktionelle Verbindung zwischen diesen Gehirnbereichen im symptomatischen Krankheitszustand hin. Schwartz et al. (1996) beobachteten bei Patienten mit Zwangsstörung im Zustand vor der Behandlung signifikante Korrelationen der Aktivität zwischen orbitalem Kortex und Nukleus caudatus und zwischen orbitalem Kortex und Thalamus. Diese Korrelationen nahmen nach Verhaltenstherapie signifikant ab.

In einer vor kurzem veröffentlichten Studie beschreiben Nakao et al. (2005) signifikante Aktivitätszunahme u.a. im orbitofrontalen Kortex von Patienten mit Zwangserkrankung in einem Paradigma, das Symptome der Zwangserkrankung provozierte. Die orbitofrontale Aktivität unter Symptomprovokation nahm sowohl nach medikamentöser Therapie mit Fluvoxamin als auch nach Verhaltenstherapie signifikant ab im Vergleich zum unbehandelten Zustand.

Nach anteriorer Kapsulotomie, der neurochirurgischen Unterbrechung der Projektionsbahnen zwischen Frontalhirn und Thalamus, zeigte sich in einer Studie von Mindus et al. (1991) bei Patienten mit Zwangserkrankung signifikant erniedrigter Metabolismus im Gyrus orbitalis und Nukleus caudatus im Vergleich zum Zustand vor der Therapie.

1.4.3.1.3 PET, SPECT und fMRT unter Symptomprovokation

Funktionell bildgebende Verfahren wurden bei Patienten mit Zwangsstörung unter Symptomprovokation angewandt. Ziel war es, festzustellen, ob die Hirnareale, die bei Patienten mit Zwangserkrankung im Ruhezustand eine erhöhte Aktivität aufweisen, unter Symptomprovokation eine weitere Aktivitätssteigerung zeigen.

In einer PET-Studie unter einem Symptomprovokationsparadigma konnten Rauch et al. (1994) nachweisen, dass bei Patienten mit Zwangserkrankung im symptomatischen Zustand im Vergleich zum Ruhezustand der relative regionale zerebrale Blutfluss bilateral im orbitofrontalen Kortex, im rechten Nucleus caudatus und im linken anterioren Cingulum signifikant erhöht war.

Eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der induzierten Zwangsimpulse und dem regionalen zerebralen Blutfluss u.a. im rechten Gyrus frontalis inferior, der den orbitofrontalen Kortex enthält, fanden McGuire et al. (1994).

Cottraux et al. (1996) verglichen den regionalen zerebralen Blutfluss von Patienten mit Zwangserkrankung und Gesunden unter akustischer Stimulation mit neutralen Reizen und Reizen, die Zwangsimpulse provozierten. Unter Symptomprovokation zeigte sich ein Anstieg der Perfusionsrate im Vergleich zur Stimulation mit neutralen Reizen im orbitofrontalen Kortex von Gesunden und Patienten mit Zwangserkrankung.

Auch in Studien mit Symptomprovokationsparadigma unter Anwendung der fMRT wurde eine signifikante Aktivitätssteigerung u.a. im orbitofrontalen Kortex von Patienten mit Zwangserkrankung beschrieben (Breiter et al., 1996 und Adler et al., 2000).

1.4.3.2 SPECT-Befunde

Mit Hilfe der Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) wurde der regionale zerebrale Blutfluss untersucht. Der am häufigsten verwendete Tracer ist dabei ^{99m}Tc-Technetium-Hexamethyl-Propylenaminnoxim (^{99m}Tc-HMPAO). Die Ergebnisse zeigten eine größere Variabilität als die PET-Befunde.

Einige Autoren beschrieben eine erhöhte Perfusionsrate bei Patienten mit Zwangserkrankung im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der frontomedialen Region (Machlin et al., 1991), bilateral im orbitofrontalen Kortex, im rechten Thalamus und im linken frontotemporalen Kortex (Alptekin et al., 2001) sowie bilateral im orbitofrontalen Kortex und im linken posterofrontalen Kortex (Rubin et al., 1992).

Andere Wissenschaftler fanden signifikant verminderten kortikalen Blutfluss bei Patienten mit Zwangsstörung im Vergleich zu gesunden Kontrollen im rechten orbitofrontalen Kortex

(Crespo-Facorro et al., 1999), im rechten lateralen orbitofrontalen Kortex (Busatto et al., 2000), im rechten inferioren frontalen Kortex und bilateral im superioren frontalen Kortex (Lucey et al., 1995).

Der Schweregrad der Zwangserkrankung korrelierte signifikant mit dem regionalen Blutfluss im linken lateralen orbitofrontalen Kortex (Busatto et al., 2000) bzw. mit dem regionalen Blutfluss im rechten inferioren frontalen Kortex (Lucey et al., 1995).

1.4.3.3 Zusammenfassung der Befunde der hirnfunktionellen Bildgebung

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass

- PET- Studien auf eine Hyperaktivität des orbitofrontalen Kortex und der Basalganglien im Ruhezustand bei Patienten mit Zwangserkrankung im Vergleich zu Gesunden hindeuten,
- ein Ansprechen auf Therapie mit signifikanter Abnahme des Glukosemetabolismus im OFC und in den Basalganglien im Vergleich zum Zustand vor der Therapie einherging,
- die Aktivität im OFC unter Symptomprovokation signifikant anstieg im Vergleich zum Ruhezustand,
- mit der SPECT- Technik sowohl erhöhte als auch erniedrigte orbitofrontale Perfusionsraten bei Patienten mit Zwangserkrankung im Vergleich zu Gesunden nachgewiesen wurden.

Eine Metaanalyse von 13 funktionellen PET- und SPECT-Studien kam zu dem Ergebnis, dass zuverlässige und konstante signifikante Aktivitätsunterschiede zwischen Patienten mit Zwangserkrankung und gesunden Kontrollen nur im Gyrus orbitalis und bilateral in den Köpfen des Nukleus caudatus festzustellen sind (Whiteside et al., 2004).

1.4.4 Neuropsychologische Befunde

Ausgehend von der Symptomatik und den Befunden der funktionellen Bildgebung werden Perseverationen im Sinne von Zwangshandlungen und -gedanken einer eingeschränkten Fähigkeit des frontalen Kortex zugeschrieben, im Regelkreis mit den Basalganglien und dem Thalamus hemmend einzuwirken und somit motorische und kognitive Abläufe zu unterdrücken.

Eine Reihe von neuropsychologischen Studien untersuchte bei Patienten mit Zwangserkrankung deshalb die Fähigkeit, ihre Aufmerksamkeit von einer Stimuluskonfiguration auf eine andere umzustellen und ihr Verhalten an veränderte Rückmeldebedingungen anzupassen („set shifting ability“). Als Tests, die sensitiv

funktionelle Beeinträchtigungen des orbitofrontalen Kortex erfassen, gelten der Object Alternation Task (OAT) und der Delayed Alternation Test (DAT) (Freedman et al., 1998). Zald et al. (2002b) demonstrierten in einer PET-Studie orbitofrontale Aktivierung bei gesunden Probanden während der Durchführung des Object Alternation Test.

Beim OAT besteht die Aufgabe des Probanden darin, eine versteckte Münze unter zwei Objekten, z.B. den Händen des Untersuchers, zu finden. Die Position der Münze wechselt jedes Mal, wenn der Proband das richtige Objekt gewählt hat. Bei Auswahl des falschen Objektes bleibt die Münze unter diesem Objekt, bis sie gefunden wird. Der Proband muss lernen, seine Wahlstrategie so auszurichten, dass er nach korrekter Wahl der Münze diese im nächsten Wahldurchgang unter dem anderen Objekt sucht.

In zahlreichen neuropsychologischen Studien mit einem Set-Shifting-Paradigma wurden signifikante Defizite von Patienten mit Zwangserkrankung im Vergleich zu Gesunden im OAT und DAT festgestellt (Abbruzzese et al., 1995a, 1997; Cavedini et al., 1998; Gross-Isseroff et al., 1996; Moritz et al., 2001b; Spitznagel und Suhr, 2002).

1.4.5 Das kortikostriatohalamokortikale Regelkreismodell der Zwangserkrankung

Alexander et al. (1986 und 1990) beschrieben eine Reihe von neuroanatomischen Regelschleifen, die den frontalen Kortex, das Corpus striatum, den Globus pallidus und den Thalamus miteinander verbinden.

Sie bestehen aus 2 Schleifen, einer direkten und einer indirekten Schleife. Beiden Schleifen gemeinsam sind exzitatorische glutamaterge Projektionen vom frontalen Kortex zum Corpus striatum.

Die direkte Schleife besteht aus inhibitorischen striatalen Projektionen zum Globus pallidus internus und zur Substantia nigra reticulata. Es schließen sich inhibitorische Projektionen zum Thalamus und exzitatorische vom Thalamus zum frontalen Kortex an. Die direkte Schleife ist somit eine positive Rückkopplungsschleife und wirkt exzitatorisch auf den Thalamus.

Die indirekte Schleife verläuft über den Globus pallidus externus und Nukleus subthalamicus zum Komplex aus Globus pallidus internus und Substantia nigra reticulata, von dort zum Thalamus und wieder zurück zum frontalen Kortex. Die striatalen Projektionen zum Globus pallidus externus und von dort zum Nukleus subthalamicus sind inhibitorisch, es folgen exzitatorische Projektionen vom Nukleus subthalamicus zum Komplex aus Globus pallidus internus und Substantia nigra reticulata. Der weitere Weg zum Thalamus und zurück zum

frontalen Kortex verläuft wie bei der direkten Schleife. Die indirekte Schleife stellt eine negative Rückkopplungsschleife dar und wirkt inhibitorisch auf den Thalamus.

In beiden Regelschleifen dienen überwiegend Glutamat als exzitatorischer und GABA als inhibitorischer Neurotransmitter. Im Bereich des Corpus striatum hat der Neurotransmitter Dopamin unterschiedliche Effekte auf die beiden Regelschleifen. Stimulation am Dopamin-D1-Rezeptor führt zur Aktivierung des direkten Weges, während Stimulation am Dopamin-D2-Rezeptor den indirekten Weg deaktiviert.

Es wird angenommen, dass beim Gesunden die beiden Schleifen parallel arbeiten und ein Gleichgewicht zwischen direkter und indirekter Schleife vorliegt (siehe Abbildung 2).

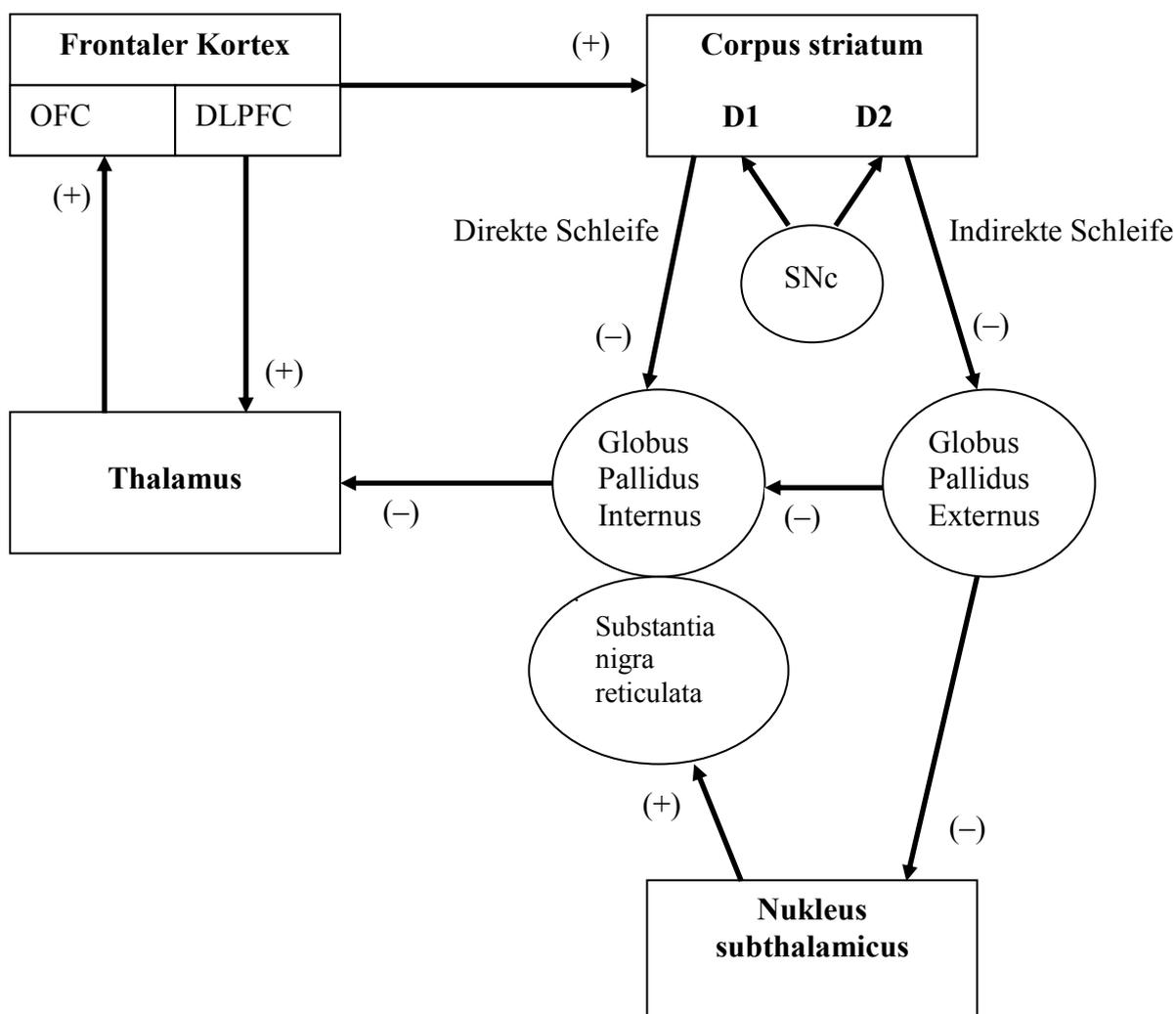


Abbildung 2: Kortikostriatalthalamokortikaler Regelkreis beim Gesunden. Es besteht ein Gleichgewicht zwischen direkter und indirekter Schleife. OFC = orbitofrontaler Kortex, DLPFC = Dorsolateraler Präfrontalkortex, SNc = Substantia nigra compacta. Modifiziert nach Saxena et al. (1998).

Saxena et al. (1998) stellten die Hypothese auf, dass bei Patienten mit Zwangserkrankung ein Ungleichgewicht zwischen direktem und indirektem Regelkreis zugunsten des direkten Regelkreises vorliegt. Das Ungleichgewicht führt zu einem Überwiegen des Einflusses der direkten Schleife und damit zu einer Exzitation oder Disinhibition des Thalamus, was wiederum zu einer Hochregulation der kortikothalamischen Verbindung führt (siehe Abbildung 3). Dies könnte eine orbitofrontale Hyperaktivität bei Patienten mit Zwangserkrankung erklären.

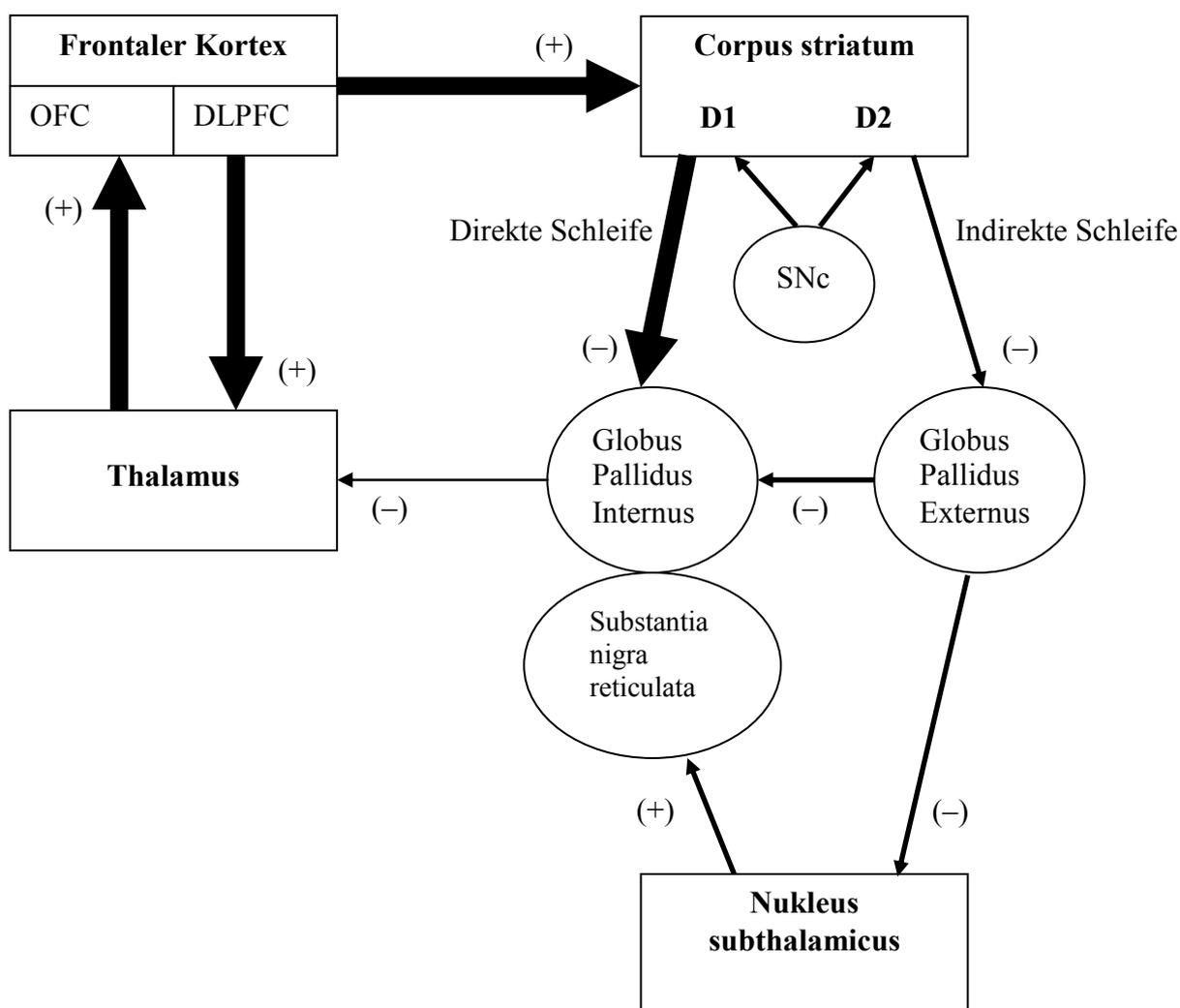


Abbildung 3: Kortikostriatalthalamokortikaler Regelkreis bei Patienten mit Zwangserkrankung. Es liegt ein Ungleichgewicht zwischen direkter und indirekter Schleife zugunsten der direkten Schleife vor. OFC = orbitofrontaler Kortex, DLPFC = Dorsolateraler Präfrontalkortex, SNc = Substantia nigra compacta. Modifiziert nach Saxena et al. (1998).

1.5 DAS ELEKTROENZEPHALOGRAMM (EEG) UND EVOZIERTE POTENTIALIALE

Gegenüber anderen Verfahren der funktionellen Bildgebung wie PET, SPECT und fMRT bietet das EEG entscheidende Vorteile. PET, SPECT und fMRT schließen mit relativ guter räumlicher, aber begrenzter zeitlicher Auflösung auf Glukoseutilisation, Sauerstoffsättigung und Hirndurchblutung indirekt auf neuronale Aktivität. Das EEG dagegen hat nur eine eher geringe räumliche Auflösung, ermöglicht aber eine Analyse der Hirnfunktionen im Millisekundenbereich und damit eine dynamische Verlaufsbeobachtung der Gehirnaktivität mit hoher zeitlicher Auflösung. Im Gegensatz zu den anderen genannten Verfahren bildet es direkt Korrelate neuronaler Massenaktivität ab, wobei es auch zwischen exzitatorischer und inhibitorischer Aktivität differenzieren kann (Gallinat und Hegerl, 1998).

Das EEG zeichnet mit Hilfe von Oberflächenelektroden elektrische Potentialschwankungen an der Schädeloberfläche auf, die fast ausschließlich durch die Aktivität der Pyramidenzellen im zerebralen Kortex entstehen. Mehrere Voraussetzungen müssen vorliegen, um messbare Potentialschwankungen auf der Schädeloberfläche ableiten zu können. Nur wenn große neuronale Zellverbände eines umschriebenen Kortexareals gleichzeitig und in gleicher Richtung aktiv sind, führt die Summation der elektrischen Aktivität der einzelnen Zellen zu messbaren Potentialschwankungen am Skalp. Nach Lopes Da Silva (1993) müssen dazu $10^4 - 10^7$ gleichzeitig oszillierende Nervenzellen vorhanden sein. Außerdem müssen die senkrecht zur Kortexoberfläche angeordneten Pyramidenzellen wie ein elektrischer Dipol mit einander entgegengesetzten Ladungspolungen zwischen oberen und unteren Zellstrukturen wirken. Die elektrischen Vorgänge bei der Erregungsübertragung von einer Nervenzelle auf die andere an Synapsen sind die Grundlage der am Skalp ableitbaren Potentialschwankungen. An den Synapsen erfolgt die Erregungsübertragung mit Hilfe von Neurotransmittern. Diese bewirken am Zielneuron Schwankungen des Ruhemembranpotentials in Form von postsynaptischen Potentialen (PSP). Inhibitorische postsynaptische Potentiale (IPSP) bewirken eine Hemmung der Aktivität des Zielneurons durch Erhöhung des Ruhemembranpotentials (Hyperpolarisation). Exzitatorische postsynaptische Potentiale (EPSP) führen zu einer Erhöhung der Aktivität des Zielneurons durch eine Verringerung des Ruhemembranpotentials (Depolarisation). Die bei der Depolarisation entstehende Verschiebung elektrischer Ladung führt zu Spannungsgradienten über und entlang der Membran der Pyramidenzellen. Der daraus resultierende Ionenaustausch führt zur Dipolstruktur der Pyramidenzellen.

Zur Analyse der EEG- Rohdaten werden in dieser Arbeit evozierte Potentiale (EVP) herangezogen. Es handelt sich dabei um Potentiale, die durch sensorische, motorische oder psychische Ereignisse hervorgerufen werden. Die EVP sind zeitlich an den entsprechenden Stimulus gekoppelt und können vor, während und nach der Stimulusprovokation gemessen werden. Sie werden charakterisiert durch ihre Latenz und ihre Polarität. Da evozierte Potentiale wegen ihrer kleinen Amplitude in den EEG- Rohdaten schlecht erkennbar sind, ist es erforderlich, eine reizsynchrone Mittelung der EEG- Segmente (Averaging) durchzuführen. Bei der Mittelung werden die Kurvenssegmente, die durch einen gleichartigen Stimulus ausgelöst wurden, aufsummiert, und das arithmetische Mittel der Kurven wird gebildet. Die nicht mit dem Stimulus in Verbindung stehende Aktivität, das Hintergrundrauschen, schwächt sich ab, umgekehrt summiert sich die mit dem Ereignis korrelierte Aktivität auf. Außerdem müssen Störfaktoren wie Augen- und Muskelartefakte aus dem EEG herausgefiltert werden.

1.6 QUELLENLOKALISATION MIT DER LORETA

Bei der Zuordnung der am Skalp gemessenen elektrischen Potentialschwankungen zu den möglichen kortikalen Quellen besteht das sogenannte Inverse Quellenproblem (Koles, 1998). Für jedes EEG-Muster ist eine Vielzahl verschiedener kortikaler Generatoren vorstellbar, die genau dasselbe Verteilungsmuster elektrischer Potentiale am Skalp hervorrufen können. Das Inverse Problem besteht daher in der Schwierigkeit, aus der großen Zahl mathematisch möglicher Quellenverteilungen die dem EEG zugrundeliegende physiologische Quellenanordnung zu bestimmen. Unter den verschiedenen Lösungsansätzen für das Inverse Problem (Dipolmodelle, Lineare Modelle) erwies sich die in dieser Arbeit verwendete Methode LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography) als besonders gut geeignet (Pasqual-Marqui et al., 1994).

Die Quellenlokalisierung mit LORETA ermöglicht eine Reduktion der großen Anzahl mathematischer Lösungen. Die am Skalp gemessene Potentialverteilung wird dabei in den dreidimensionalen Raum übertragen, wobei ein Voxelgitter mit den drei Achsen x, y und z im zugrundegelegten dreischaligen Kopfmodell als Lösungsraum dient. Die neuroanatomischen Daten dieses Kopfmodells beruhen auf einer MRT-Version des Talairach- Atlas (Talairach und Tournoux, 1988). Die berechnete Aktivität wird auf dieses Voxelgitter, den sogenannten Talairach-Raum, projiziert unter der Annahme, dass benachbarte kortikale Nervenzellen zu einem gegebenen Zeitpunkt eine maximal synchrone Aktivität besitzen. Es werden nur Voxel einbezogen, die Teile des Kortex oder des Hippokampus sind, so dass die Darstellung der Stromdichtemaxima auf die graue Substanz des ZNS und den Hippokampus beschränkt wird.

Auf diese Weise wird der Lösungsraum von 8500 über das Volumen des gesamten Gehirns verteilten Voxeln auf 2394 darstellbare Voxel reduziert (Pasqual-Marqui et al., 1994). Die mit Hilfe der LORETA dargestellten Herde entsprechen Stromstärkemaxima in der Einheit Ampere [A]. Im Kopfmodell erscheint die Aktivität je nach Stärke in unterschiedlicher farblicher Intensität. Ein gewisser Nachteil der LORETA-Methode besteht in einer eher geringen räumlichen Auflösung und daraus resultierender Unschärfe der Bilder.

Im Vergleich zu anderen Methoden zur Lösung des Inversen Problems erwies sich die LORETA als reliable und valide Methode, um simulierte Quellen korrekt zu lokalisieren (Pasqual-Marqui et al., 1999 und Michel et al., 1999). Studien mit anderen bildgebenden Verfahren, z.B. der fMRT, bestätigten die Lokalisation der durch LORETA ermittelten Quellen (Seeck et al., 1998; Worrell et al., 2000). Zahlreiche Arbeitsgruppen wandten LORETA bei unterschiedlichen Paradigmen an, z.B. bei visuellen und akustischen Reizen (Pasqual-Marqui et al., 1994; Mulert, 2001) oder bei kognitiven Aufgaben mit Aktivierung bestimmter Hirnregionen (Strik et al., 1998; Wang et al., 1999; Pizzagalli et al., 2000).

1.7 pORT – DAS ANGEWANDTE PROBABILISTISCHE OBJECT-REVERSAL- PARADIGMA

In der vorliegenden Arbeit wurde der pORT angewendet, eine probabilistische Variante des ORT (Object Reversal Test). Das probabilistische Prinzip des pORT besteht darin, dass ein zu wählendes Objekt nur mit einer bestimmten prozentualen Häufigkeit mit dem höchsten oder niedrigsten Punktwert belohnt oder bestraft wird. Weiter gibt es neben der höchsten eine zweithöchste, neben der niedrigsten eine weniger niedrige Punktzahl als belohnende oder bestrafende Rückmeldung.

Auf diese Weise wird der Test schwerer durchschaubar. Kognitive Lösungsstrategien sollen in den Hintergrund treten, während emotionale Aspekte der Belohnung bzw. Bestrafung verstärkt werden sollen. Es wird erwartet, dass stärkere Emotionen hervorgerufen werden, wenn es unterschiedliche Höhen der Belohnung bzw. Bestrafung für ein Objekt gibt. Ein wichtiger Bestandteil des pORT ist außerdem die Umlernphase, die der veränderten Belohnungszuordnung folgt.

Bisher wurde der pORT von Lawrence et al. (1999) bei Patienten mit Chorea Huntington und in der Arbeitsgruppe um Reischies bei Patienten mit Depression (Reischies, 1999), bei jüngeren und älteren Gesunden (Bornschlegl, 2005; Kronfeldt, 2005; Mell et al., 2005) und bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ angewandt (Kronfeldt, 2005). Es gelang mit

diesem Paradigma, eine Aktivierung des orbitofrontalen Kortex durch abstrakte Belohnungs- und Bestrafungsreize nachzuweisen.

1.8 FRAGESTELLUNG

Zahlreiche Studien belegen die Beteiligung des orbitofrontalen Kortex an der Verarbeitung von Rückmeldungen mit belohnender und bestrafender Wertigkeit. Gestützt wird dieses Erkenntnis durch Läsionsstudien, die bei Affen und Menschen mit Läsionen im orbitofrontalen Kortex Schwierigkeiten bei der Anpassung des Verhaltens an veränderte Rückmeldebedingungen gefunden haben.

Bei Patienten mit Zwangserkrankung weisen strukturelle CCT- und MRT-Untersuchungen auf eine veränderte Struktur und die funktionelle Bildgebung auf eine gestörte Funktion des orbitofrontalen Kortex hin.

Die bisherige Anwendung des pORT- Paradigmas zeigte, dass abstrakte Belohnungs- und Bestrafungsstimuli bei Gesunden und Patienten mit Depression und Demenz vom Alzheimer-Typ den orbitofrontalen Kortex aktivierten. Es ist zu erwarten, dass dies auch bei Patienten mit Zwangserkrankung der Fall sein wird.

Bei diesen Patienten zeigte sich eine signifikante Mehraktivität des orbitofrontalen Kortex im Ruhezustand und unter Symptomprovokation. Beim pORT handelt es sich um ein probabilistisches Reversal-Learning-Paradigma, das keine Symptome der Zwangserkrankung provoziert. In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob auch mit diesem symptomfernen, visuellen Paradigma signifikante Mehraktivität im orbitofrontalen Kortex bei Patienten mit Zwangserkrankung hervorgerufen wird.

Mögliche orbitofrontale Mehraktivität soll mittels EEG und der Quellenanalyse mit LORETA bestimmt werden.

Neuropsychologische Befunde in Reversal-Learning-Paradigmen, die ein Umlernen und die Anpassung der Verhaltensstrategie an veränderte Rückmeldebedingungen erfordern, zeigten in vielen Fällen ein funktionelles Defizit von Patienten mit Zwangsstörung gegenüber Gesunden.

In dieser Arbeit war daher die Frage von Interesse, ob sich ähnliche Defizite auch bei Anwendung des probabilistischen Reversal-Learning-Paradigmas pORT zeigen.

Ziel dieser Arbeit war daher die Klärung dreier Hypothesen:

1. Hypothese: Patienten mit Zwangserkrankung zeigen im Vergleich zu Gesunden im Reversal- Learning- Paradigma pORT Defizite bei der Anpassung ihrer Verhaltensstrategie an veränderte Rückmeldebedingungen.
2. Hypothese: Nach Präsentation abstrakter Belohnungs- und Bestrafungsstimuli im pORT kann bei Patienten mit Zwangserkrankung mittels EEG und LORETA orbitofrontale Aktivitätssteigerung nachgewiesen werden, deren Zeitverlauf genau darstellbar ist.
3. Hypothese: Patienten mit Zwangserkrankung zeigen im Vergleich zu Gesunden signifikante Mehraktivität im orbitofrontalen Kortex unter abstrakten Belohnungs- und Bestrafungsstimuli im Paradigma pORT.

