
4 DISKUSSION

4.1 METHODENDISKUSSION

4.1.1 Artefaktfilterung

In den EEG-Rohdaten ist die Kontrolle von Artefakten (Augenbewegungen, Muskelartefakte) erforderlich, weil diese von der LORETA fälschlicherweise als Aktivität des OFC interpretiert werden können. In der vorliegenden Studie wurden die durch die EOG-Elektrode registrierten Augenbewegungen auf mehrfache Weise aus den Rohdaten herausgefiltert. Zunächst erfolgte die Elimination von Artefakten mit Hilfe der Independent-Component-Analysis (ICA). Die Umrechnung der EEG-Rohdaten in Faktoren ermöglichte die visuelle Bestimmung und manuelle Löschung des- oder derjenigen Faktoren, die die Artefakte enthielten. Außerdem wurde netzbedingtes Rauschen mit einem 50Hz-NOTCH-Filter eliminiert. Noch verbliebene Muskel- und Bewegungsartefakte wurden mittels computergestützter Artefakterkennung entfernt, wobei eine Aktivität von über 100 μV und unter $-100 \mu\text{V}$ als Artefakt definiert und herausgefiltert wurde. Aus diesen Gründen ist davon auszugehen, dass eine hinreichende Kontrolle möglicher Artefakte erfolgte.

4.1.2 Analyse der evozierten Potentiale

Bei der Analyse der Grand Averages der evozierten Potentiale fällt auf, dass sich in der graphischen Darstellung die Höhe der Amplituden der drei Amplitudengipfel N100, P200 und P400 von den statistisch errechneten Mittelwerten der Amplitudengipfel unterscheidet. Hierbei ist zu beachten, dass für die statistische Berechnung der Mittelwerte der Amplitudengipfel der individuelle Kurvenverlauf der evozierten Potentiale jedes einzelnen Probanden zugrunde gelegt wurde. Bei jedem Probanden wurde der Amplitudengipfel innerhalb des vorher für jeden Peak definierten Zeitbereiches individuell zu dem Zeitpunkt festgelegt, an dem er maximale Werte aufwies, so dass die individuellen Amplitudengipfel an unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb des definierten Zeitbereiches lagen und damit verschiedene Latenzen aufwiesen. Die statistische Analyse der Peaks bezieht die unterschiedlichen Latenzen jedes Probanden in die Berechnung ein und unterscheidet sich daher von der graphischen Darstellung der Grand Averages, die die Amplituden der Peaks nur annähernd wiedergeben.

4.1.3 LORETA-Quellenanalyse

Zur Lokalisation der Generatoren der hirnelektrischen Aktivität verwendeten wir mit der LORETA eine in zahlreichen Studien erprobte und bewährte Methode. In diesen Studien zeigte sich, dass eine prinzipiell korrekte, im schlechtesten Fall leicht unscharfe Quellenlokalisierung mit der LORETA möglich ist (Pasqual-Marqui et al., 1994; Mulert, 2001; Strik et al., 1998; Wang et al., 1999; Pizzagalli et al., 2000).

Die LORETA bildet zwei Voxel nur dann als zwei verschiedene Quellen ab, wenn sie mindestens 31 mm Abstand voneinander haben. Angesichts dieser räumlichen Auflösung ist eine Lokalisation der Aktivität innerhalb der OFC-Hemisphären nicht zweifelsfrei möglich. Die in dieser Arbeit in den LORETA-Abbildungen vorgenommenen Zuordnungen der Aktivität zu anterioren, posterioren, medialen und lateralen Bereichen der OFC-Hemisphären sind daher nur als Hinweise dort vorhandener Aktivität zu interpretieren.

In der vorliegenden Arbeit wurde für den Zeitbereich 80–480 ms post Stimulus für Zeitabschnitte von 20 ms je ein LORETA-t-Test durchgeführt, und zwar für alle Untersuchungsschritte. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um den genauen Zeitverlauf der orbitofrontalen Aktivität zu erfassen, jedoch kann das multiple Testen die Signifikanz der Ergebnisse einschränken.

4.2 TESTLEISTUNG UND TESTVERHALTEN IM pORT

Bei der Auswertung der Testergebnisse im pORT zeigten sich mit Ausnahme der perseverativen Fehler geringfügig schlechtere Gesamtergebnisse in der Patientengruppe, das Signifikanzniveau wurde jedoch nicht erreicht.

Unser Befund stimmt überein mit den Ergebnissen von Chamberlain et al. (2007). Die Arbeitsgruppe untersuchte das Testverhalten von drei Gruppen – Patienten mit Zwangserkrankung, mit Trichotillomanie und einer gesunden Kontrollgruppe – in einem probabilistischen Reversal-learning-Paradigma und einem Paradigma zur Entscheidungsfindung (Cambridge-Gamble-Task). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den Testergebnissen zwischen den drei Diagnosegruppen.

Abweichend hiervon stellten Remijnse et al. (2006) ein signifikant schlechteres Resultat bei Patienten mit Zwangsstörung im Vergleich zu Gesunden in einem probabilistischen Reversal-Learning-Paradigma fest. In allen Testkriterien – Gesamtpunktzahl, korrekte Wahlversuche und Zahl der spontanen Fehler – war die Patientengruppe signifikant schlechter als die gesunde Kontrollgruppe.

Die Diskrepanzen in den Testergebnissen dieser Studien könnten auf unterschiedliche Charakteristika der eingeschlossenen Stichproben zurückzuführen sein, z.B. Medikation zum Untersuchungszeitpunkt, unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien, unterschiedlicher Schweregrad der Erkrankung oder auf das Design der durchgeführten Tests.

Die Patienten von Chamberlain et al. (2007) erhielten zum Untersuchungszeitpunkt zum großen Teil Selektive-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), während die Patientengruppe von Remijnse et al. (2006) unmediziert war.

Akute Behandlung mit SSRI hat möglicherweise einen modulatorischen Effekt im Sinne einer Verbesserung von Testleistungen, die auf Funktionen des orbitofrontalen Kortex basieren (Chamberlain, Muller et al., 2006; Rogers, Blackshaw et al., 1999; Rogers et al., 2003).

Auch die Hälfte der Patienten unserer Studie war zum Untersuchungszeitpunkt mit SSRI mediziert. Dies könnte erklären, dass die Gruppe der Patienten im pORT, der sensitiv Funktionen des orbitofrontalen Kortex misst, entgegen unserer Hypothese nicht signifikant schlechter abschnitt als die Gruppe der gesunden Probanden. Gestützt wird diese Vermutung durch die Befunde von Abbruzzese et al. (1995), die bei medizierten Patienten mit Zwangserkrankung ein besseres Resultat im Wisconsin-Card-Sorting-Test (WCST) fanden als bei nicht medizierten Patienten.

Darüber hinaus könnte der Schweregrad der Erkrankung Einfluss auf neuropsychologische Testergebnisse haben. In unserer Studie entsprach die durchschnittliche Gesamtpunktzahl der Y-BOCS mit 21,09 Punkten nur einer mäßigen Ausprägung der Zwangserkrankung. Möglicherweise ergeben sich signifikant unterschiedliche Testergebnisse im pORT zwischen Gesunden und Patienten mit Zwangserkrankung bei stärkerer Ausprägung der Zwangserkrankung. Die Ergebnisse unserer Studie sprechen daher eher für eine Abhängigkeit neuropsychologischer Testleistungen vom jeweils aktuellen Schweregrad der Zwangserkrankung.

Eine weitere mögliche Erklärung für die nicht signifikanten Unterschiede in den Testleistungen beider Gruppen könnte darin liegen, dass der orbitofrontale Kortex bei der Zwangserkrankung möglicherweise nicht im Sinne eines neuronalen Schadens primär pathologisch gestört ist. Für diese Vermutung sprechen auch die Erkenntnisse über Defizite beim Umlernen in Reversal-Tests, die bisher aus Studien an Affen und Menschen mit nachgewiesenen Läsionen im orbitofrontalen Kortex stammen (z.B. Iversen et al., 1970; Jones und Mishkin, 1972; Bechara et al., 1994, 1998 und 1999; Rolls et al., 1994; Hornak et al., 2004). Nach gegenwärtigem Kenntnisstand ist jedoch anzunehmen, dass Patienten mit Zwangserkrankung keine neuronalen Läsionen oder Gewebeverluste im orbitofrontalen Kortex haben,

vielmehr ein verändertes Funktionsniveau des orbitofrontalen Kortex, worauf die Ergebnisse bisheriger PET- und SPECT- Studien hindeuten (z.B. Baxter et al., 1988 und 1992 ; Nordahl et al., 1992; Swedo et al., 1989 ; Rubin et al., 1992 ; Crespo-Facorro et al., 1999 ; Busatto et al., 2000). Reversal-Learning-Tests, die sensitiv Funktionen des OFC testen, könnten in einer Patientengruppe mit orbitofrontalen Läsionen zu deutlich anderen Testergebnissen führen als in einer Patientengruppe mit verändertem orbitofrontalen Funktionsniveau.

Möglicherweise wird durch unsere Studie und durch die Befunde von Chamberlain et al. (2007) die Vermutung gestützt, dass der orbitofrontale Kortex bei der Zwangserkrankung nicht im Sinne eines neuronalen Schadens per se gestört ist. Vielmehr könnte das veränderte orbitofrontale Funktionsniveau bei Patienten mit Zwangserkrankung eine kompensatorische Antwort auf neuropathologische Defizite an anderer Stelle des frontostriatalen Regelkreises sein. Für solche Defizite sprechen auch die bisherigen Befunde aus Untersuchungen mit der Magnet-Resonanz-Spektroskopie (MRS) an Patienten mit Zwangsstörung. Drei Arbeitsgruppen fanden eine signifikante Verminderung des neurochemischen Markers N-Acetylaspartat (NAA) als Indikator einer möglichen Neuronendegeneration, eines möglichen Neuronenverlustes oder einer möglichen neuronalen Fehlentwicklung im Corpus striatum, im Gyrus cinguli anterior und im Thalamus (Ebert et al., 1997 ; Bartha et al., 1998 ; Fitzgerald et al., 2000).

Neuere MRS-Studien untersuchten auch die NAA-Konzentration in frontalen Gehirnregionen bei Patienten mit Zwangserkrankung. Jang et al. (2006) stellten signifikant erniedrigte Konzentrationen von NAA im präfrontalen Kortex und der frontalen weißen Substanz fest, Whiteside et al. (2006) dagegen signifikant erhöhte NAA-Konzentration in der weißen Substanz des rechten orbitofrontalen Kortex. Aus diesen wenigen, uneinheitlichen Befunden sind jedoch noch keine eindeutigen Aussagen zur NAA- Konzentration im orbitofrontalen Kortex möglich.

Von den pORT - Testergebnissen dieser Studie unterscheiden sich die Ergebnisse zahlreicher Studien, die Patienten mit Zwangserkrankung mittels Object Alternation Test (OAT) getestet haben. Die Testleistung der Patienten war unter diesem Paradigma vielfach signifikant schlechter als die der Gesunden (Abbruzzese et al., 1995a, 1997; Cavedini et al., 1998; Gross-Isseroff et al., 1996; Moritz et al., 2001b; Spitznagel und Suhr, 2002).

Die Diskrepanzen in den Testergebnissen der Patienten mit Zwangserkrankung im pORT und im OAT könnten im unterschiedlichen Testdesign begründet sein. Beide Paradigmen untersuchen die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit von einer Stimuluskonfiguration auf eine andere

umzustellen und Verhalten an veränderte Rückmeldebedingungen anzupassen („set shifting ability“).

Unterschiede zwischen beiden Testverfahren liegen jedoch darin, dass sie verschiedene Lösungsstrategien erfordern. Der OAT verlangt den sofortigen Wechsel der Wahlstrategie nach der korrekten Wahl des Stimulus und die Fortsetzung dieses Wahlverhaltens bis zum Ende des Tests. Der pORT dagegen erfordert es, den meistbelohnten Buchstaben zu finden, die Wahl dieses Buchstabens über eine gewisse Zeit aufrechtzuerhalten und die Wahl nach dem Wechsel der Belohnungszuordnung zu verändern. Die unterschiedlichen Testergebnisse in beiden Testverfahren könnten ein Hinweis darauf sein, dass Patienten mit Zwangsstörung größere Schwierigkeiten dabei haben, sofort und schnell einen Wechsel der Wahlstrategie vorzunehmen (OAT) als eine Strategie längere Zeit aufrechtzuerhalten (pORT).

4.3 EVOZIERTE POTENTIALIALE

Als Ergebnis der Analyse der visuell evozierten Potentiale an der Elektrode Fz kann festgestellt werden, dass die Amplitude des Potentials P200 für die Bedingung Belohnung in der Patientengruppe signifikant niedriger war als in der Gruppe der Gesunden. Die Amplituden (in μV) des Potentials P200 für die Bedingung Bestrafung und des Potentials P400 für die Bedingung Neutrale Rückmeldung waren bei den Patienten mit Zwangserkrankung tendenziell geringer als bei den Gesunden. In der vorliegenden Studie entspricht die P400 der P300 in der Literatur.

Es liegen nur wenige Studien zu visuell evozierten Potentialen (VEP) bei Patienten mit Zwangserkrankung vor. Sie deuten auf Veränderungen der visuell evozierten Potentiale eher bei komplexeren als bei einfachen visuellen Paradigmen hin.

Khanna et al. (1989) und Savage et al. (1994) fanden keine signifikanten Unterschiede der Latenzen und Amplituden visuell evozierter Potentiale zwischen Gesunden und Patienten mit Zwangserkrankung. Sie wandten jeweils ein einfaches visuelles Paradigma an, bei dem visuell evozierte Potentiale durch einen Lichtblitz ausgelöst wurden.

Ciesielski et al. (1981) und Beech et al. (1983) lösten bei Patienten mit Zwangserkrankung und bei Gesunden visuell evozierte Potentiale mit Paradigmen unterschiedlicher Komplexität aus. Bei einfachen Paradigmen zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Ciesielski et al. (1981) fanden unter Anwendung eines komplexen Paradigmas bei den Patienten erniedrigte Amplituden und verkürzte Latenzen der P220, Beech et al. (1983) entdeckten verminderte Amplituden und verkürzte Latenzen der P350. Auch beim pORT

handelt es sich um ein komplexes visuelles Paradigma, das kognitive und exekutive Funktionen erfordert. Daher lassen sich unsere Ergebnisse der Amplitudenverminderung der P200 und der P400 mit denen von Ciesielski et al. (1981) und Beech et al. (1983) vergleichen. Die Vergleichbarkeit der hier vorgestellten Befunde ist jedoch insofern mit einer gewissen Einschränkung versehen, als die Autoren der zitierten Studien die Analyse der evozierten Potentiale an unterschiedlichen, nicht nur frontalen, Elektroden durchführten.

In einer Studie von Malloy et al. (1989) wiesen Patienten mit Zwangserkrankung im Vergleich zu Gesunden signifikant verminderte Amplituden der visuell evozierten P300 in orbitofrontalen Arealen nur in den NoGo-Trials eines Go/NoGo-Paradigmas auf. Dies könnte nach Interpretation der Autoren darauf hindeuten, dass die Aufmerksamkeit von Patienten mit Zwangserkrankung dann vermindert ist, wenn die Inhibition einer Handlung gefordert wird.

Kim et al. (2003) und Sanz et al. (2001) fanden auch in einem akustischen „oddball“-Paradigma, in dem zwischen Standard-Tönen und Zieltönen unterschieden werden muss, signifikant verminderte P300-Amplituden bei Patienten mit Zwangserkrankung im Vergleich zu Gesunden.

Als wichtigste psychologische Faktoren, die zur Generierung der P300 beitragen, gelten Motivation und anhaltende, ausdauernde Aufmerksamkeit („sustained attention“). Es ist bekannt, dass die P300 nur hervorgerufen wird, wenn die Aufmerksamkeit von Personen anhaltend auf einen Stimulus gerichtet ist (Carillo-de-la-Pena und Cadaveira, 2000). In den Grand Averages der evozierten Potentiale unserer Studie fällt auf, dass die P400 für Neutrale Rückmeldung in beiden Diagnosegruppen eine höhere Amplitude aufweist als die P400 für Belohnung und Bestrafung. Dies könnte bedeuten, dass die neutrale Bewertung in beiden Gruppen höhere Aufmerksamkeit hervorrief als belohnende oder bestrafende Rückmeldung.

Verminderte Amplituden der P300 werden gefunden, wenn die Aufmerksamkeit vermindert ist, z.B. bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom (Puente et al., 2002). Somit könnte ein Defizit an Motivation und gerichteter Aufmerksamkeit zu einer Amplitudenreduktion der P300 beitragen.

Die tendenzielle Verminderung der P400-Amplitude von Patienten mit Zwangserkrankung im Vergleich zu Gesunden in unserer Studie könnte darauf hindeuten, dass die Aufmerksamkeit von Patienten mit Zwangserkrankung bei neutraler Rückmeldung geringer ist als bei Gesunden.

Die P300-Amplitude wird von einigen Autoren in Zusammenhang gesehen mit der Sicherheit zu antworten. Eine verminderte Amplitude der P300 könnte vielleicht eine Unsicherheit zu

antworten und ein Zögern in der Entscheidungsfindung widerspiegeln, ein typisches klinisches Merkmal der Zwangserkrankung (Sanz et al., 2001).

4.4 DISKUSSION DER LORETA- BEFUNDE

4.4.1 Aktivierung des OFC durch Belohnungs-, Bestrafungs- und neutrale Stimuli

Wir konnten sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit Zwangserkrankung nachweisen, dass der OFC sowohl durch Belohnungs- als auch Bestrafungs- und neutrale Rückmeldestimuli im Vergleich zum Prästimulusbereich signifikant aktiviert wurde.

Im Unterschied zu den vorausgehenden Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe durch Bornschlegl (2005), die orbitofrontale Aktivität bei Gesunden vor 300 ms post Stimulus nicht erwartete und nicht untersuchte, analysierten wir in der vorliegenden Studie den Zeitverlauf orbitofrontaler Aktivität von 80–480 ms post Stimulus. Dabei lag bei Gesunden und Patienten mit Zwangserkrankung für belohnende und bestrafende Rückmeldestimuli durchgehende OFC-Aktivierung von 120–480 ms post Stimulus im Vergleich zum Prästimulusbereich vor. Für neutrale Rückmeldung fanden wir in beiden Diagnosegruppen orbitofrontale Aktivierung von 80–480 ms post Stimulus.

4.4.2 Frühe Aktivierung des OFC

Wir fanden stets einen frühen Beginn der orbitofrontalen Aktivierung in beiden Diagnosegruppen.

Bei den Vergleichen der Bedingungen Belohnung versus prä Stimulus und Bestrafung versus prä Stimulus fanden wir bei gesunden Probanden signifikante Mehraktivität im OFC ab 120 ms post Stimulus. Bei den Patienten setzte die orbitofrontale Mehraktivität noch 20 ms früher schon bei 100 ms post Stimulus ein (siehe Kapitel 3.4.1 und 3.4.2, Seiten 42–45).

Beim Vergleich Neutrale Rückmeldung versus prä Stimulus begann in beiden Diagnosegruppen die signifikante orbitofrontale Mehraktivität noch früher schon bei 80 ms post Stimulus (siehe Kapitel 3.4.3, Seiten 46–48).

Beim Vergleich Belohnung versus Neutrale Rückmeldung zeigte sich ebenfalls ein früher Aktivierungsbeginn im orbitofrontalen Kortex in beiden Diagnosegruppen. Bei den gesunden Probanden fanden wir frühe signifikante Minderaktivität im OFC von 80–120 ms post

Stimulus, bei den Patienten lag frühe signifikante Minderaktivität von 80–100 ms post Stimulus vor (siehe Kapitel 3.4.4, Seiten 49–52).

Im Gruppenvergleich zwischen Patienten mit Zwangserkrankung und gesunden Probanden für die Bedingung Belohnung fanden wir signifikante Mehraktivität im orbitofrontalen Kortex bei der Patientengruppe nur im frühen Zeitbereich 100–120 ms post Stimulus (siehe Kapitel 3.4.6, Seiten 53–54).

Die frühe Aktivierung des orbitofrontalen Kortex nach Präsentation eines visuellen Stimulus wird auch in der Literatur beschrieben. Hier finden sich Hinweise darauf, dass bei der Verarbeitung visueller Stimuli orbitofrontale Aktivierung bereits in einem frühen Zeitbereich nach Präsentation des Stimulus auftritt.

Thorpe und Fabre-Thorpe (2001) beschreiben einen möglichen Zeitverlauf der Verarbeitung visueller Stimuli bei Affen. Nach diesem Modell werden beim Anblick eines visuellen Stimulus nacheinander kaskadenartig bestimmte Gehirnregionen aktiviert. Der visuelle Stimulus aktiviert die Zellen der Retina nach 20 bis 40 ms. Die Nervenregung verläuft über das Corpus geniculatum laterale (30–60 ms) zum visuellen Kortex (40–60 ms), von dort in die Areale V2 (50–70 ms) und V4 (60–80 ms) und anschließend in den posterioren (70–90 ms) und anterioren (100–130 ms) inferioren Temporalkortex und dann zum präfrontalen Kortex (100–130 ms). Nach der Verarbeitung der Information im PFC, dessen Teil auch der OFC ist, wird die Information weitergeleitet in die prämotorischen und motorischen Kortexareale, wo unter Umständen eine Handlungsinitiierung in Gang gesetzt wird. Eine Aktivierung des OFC im Zeitbereich 80–140 ms ist nach diesem Modell möglich und wird in unserer Studie erstmalig mit der LORETA unter Anwendung des pORT- Paradigmas bei Gesunden und Patienten mit Zwangserkrankung gezeigt.

Weitere Hinweise auf frühe Aktivierung des OFC nach visuellen Stimuli finden sich bei Northoff et al. (2000) und Bar et al. (2006).

Northoff et al. (2000) untersuchten unter Anwendung von funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) und Magnetenzephalographie (MEG) das räumlich-zeitliche Aktivierungsmuster des OFC während der Verarbeitung von Stimuli mit positiver und negativer emotionaler Wertigkeit. Bei der Konfrontation mit negativ-emotionalen Stimuli zeigten sich in der fMRT erhöhte Aktivität im medialen OFC und in der MEG frühe, starke und mediale orbitofrontale Dipole. Positiv-emotionale Stimulation aktivierte laterale orbitofrontale Areale, und es zeigten sich dabei etwas spätere, schwächere und eher lateral

gelegene orbitofrontale Dipole. Northoff et al. (2000) zogen die Schlussfolgerung, dass die Verarbeitung von Stimuli mit negativ-emotionaler Wertigkeit mit früher und starker medialer Aktivierung des OFC einhergeht, während die Verarbeitung positiv-emotionaler Stimuli zeitlich spätere und schwächere Aktivierung in lateralen Gebieten des OFC und des PFC hervorruft.

Hervorzuheben sind die Ergebnisse von Bar et al. (2006). Sie untersuchten den zeitlichen Verlauf der Aktivierung an der Verarbeitung visueller Stimuli beteiligter Gehirnregionen mit einem Paradigma zur Objekterkennung. Bei erfolgreicher Objekterkennung stellten sie frühe Aktivierung des OFC fest, die 50 ms früher einsetzte als die Aktivierung temporaler Kortexareale. Diese frühe orbitofrontale Aktivität erreichte ihre stärkste Ausprägung 130 ms nach Präsentation des Stimulus im linken posterioren orbitofrontalen Gyrus.

Zudem stellten sie eine frühe Korrelation zwischen der Aktivität des OFC und der Aktivität der visuellen Zentren im okzipitalen Kortex, beginnend ab 80 ms nach Erscheinen des Stimulus, fest.

Sie schlossen daraus auf eine frühe synchrone Tätigkeit des OFC und der visuellen Zentren. Aufgrund der frühen Aktivierung des OFC schreiben die Autoren der Studie dem PFC und insbesondere dem OFC eine aktivere Rolle bei der Verarbeitung visueller Informationen zu als bisher angenommen.

Als weiteres wichtiges Ergebnis unserer Studie kann festgehalten werden, dass bei Patienten mit Zwangserkrankung die orbitofrontale Mehraktivität bei den Vergleichen Belohnung versus prä Stimulus und Bestrafung versus prä Stimulus jeweils noch 20 ms früher einsetzte als bei der gesunden Kontrollgruppe. Dies könnte dafür sprechen, dass Patienten mit Zwangserkrankung eine übermäßig gesteigerte Aufmerksamkeit für visuelle Stimuli mit Belohnungs- und Bestrafungswert aufweisen („overfocussed attention“) und dass bei ihnen eine Beschleunigung von Aufmerksamkeits- und kognitiven Prozessen vorliegt, wie es in der Literatur von Mavrogiorgou et al. (2002) und Gohle et al. (2008) vertreten wird.

Beim Vergleich der Stromdichtemaxima zwischen Neutraler Rückmeldung und Prästimulusbereich fanden wir in beiden Diagnosegruppen einen um 20 ms früheren Aktivierungsbeginn im OFC als beim Vergleich der Stromdichtemaxima für die Bedingungen Belohnung und Bestrafung versus prä Stimulus. Es ist denkbar, dass die Bewertung mit 0 Punkten eine besondere Situation sowohl für Probanden als auch für Patienten darstellt. Möglicherweise wird durch die Rückmeldung 0 Punkte die Aufmerksamkeit stärker auf diesen Stimulus gerichtet als auf Bewertung mit Plus- und Minuspunkten, sowohl bei Gesunden als auch bei

Patienten mit Zwangsstörung, worauf auch erhöhte Amplituden der P400 für Neutrale Rückmeldung im Vergleich zu den Amplituden der P400 für Belohnung und Bestrafung in beiden Diagnosegruppen hindeuten könnten. Dies könnte sich in einem früheren Aktivierungsbeginn des OFC widerspiegeln.

4.4.3 Belohnung versus Neutrale Rückmeldung

Beim Vergleich der Stromdichtemaxima für die Bedingungen Belohnung versus Neutrale Rückmeldung fanden wir bei Gesunden sowohl im Zeitbereich 80–120 ms als auch von 360–460 ms post Stimulus signifikante Minderaktivität im orbitofrontalen Kortex. Die Aktivierbarkeit des orbitofrontalen Kortex im frühen Zeitbereich wurde bereits in Kapitel 4.3.1 diskutiert.

Die späte Minderaktivität des orbitofrontalen Kortex bei Gesunden war im Zeitbereich 360–460 ms post Stimulus in der rechten Hemisphäre räumlich weiter ausgedehnt als in der linken. Unsere Befunde im späten Zeitbereich stimmen weitgehend überein mit den Ergebnissen von Bornschlegl (2005). Sie fand bei Gesunden signifikante orbitofrontale Minderaktivität überwiegend in der rechten Hemisphäre im Zeitbereich 378–458 ms post Stimulus. Bornschlegl schlägt als Interpretation vor, dass möglicherweise mehrere orbitofrontale Quellen räumlich so angeordnet sind, dass sie bei zeitgleicher Aktivierung zu einer Verminderung der orbitofrontalen Aktivität führen.

Bei den Patienten mit Zwangserkrankung zeigte sich im LORETA-t-Test für die Bedingungen Belohnung versus Neutrale Rückmeldung nur im Zeitbereich 80–100 ms signifikante Minderaktivität im OFC. Anders als bei den Gesunden lag in den Zeitbereichen 100–120 ms und 360–460 ms keine signifikante Minderaktivität im OFC vor. Dies kann als relative Mehraktivität des orbitofrontalen Kortex im Vergleich zu Gesunden interpretiert werden. Unser Befund ist – mit gewisser Einschränkung – mit den Ergebnissen der PET und SPECT-Studien vergleichbar, die signifikant erhöhten Glukosemetabolismus und signifikant erhöhten regionalen Blutfluss im OFC bei Patienten mit Zwangsstörung gefunden haben und dies als Ausdruck signifikant erhöhter neuronaler Aktivität im OFC bei Patienten mit Zwangserkrankung interpretierten (Baxter et al., 1987 und 1988; Swedo et al., 1989; Nordahl et al., 1989; Sawle et al., 1991; Kwon et al., 2003; Rubin et al., 1992; Alptekin et al., 2001).

4.4.4 Gruppenvergleich OCD versus Gesunde: Belohnung

4.4.4.1 Orbitofrontale Mehraktivität in der Patientengruppe

Im Gruppenvergleich zwischen Patienten mit Zwangserkrankung und Gesunden für die Bedingung Belohnung fanden wir signifikante orbitofrontale Mehraktivität in der Patientengruppe nur im frühen Zeitbereich 100–120 ms post Stimulus. Das Maximum der signifikanten Mehraktivität lag dabei medial in der rechten Hemisphäre des OFC (BA 11, Talairach x,y,z : 18, 45, -20).

Der Befund signifikanter orbitofrontaler Mehraktivität bei den Patienten mit Zwangsstörung im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe stimmt mit den Befunden der bereits zitierten PET- und SPECT-Studien überein (Baxter et al., 1987 und 1988; Swedo et al., 1989; Nordahl et al., 1989; Sawle et al., 1991; Kwon et al., 2003; Rubin et al., 1992; Alptekin et al., 2001). Die Autoren dieser Studien schlossen aus den Befunden eines erhöhten Glukosemetabolismus und eines gesteigerten regionalen zerebralen Blutflusses auf eine signifikant erhöhte neuronale Aktivität unter Ruhebedingungen im OFC von Patienten mit Zwangserkrankung. Studien, die Paradigmen zur Symptomprovokation anwandten, hatten bei Patienten mit Zwangserkrankung eine signifikante Aktivitätssteigerung im orbitofrontalen Kortex im Vergleich zum Ruhezustand zum Ergebnis (Rauch et al., 1994; Cottreaux et al., 1996; Breiter et al., 1996; Adler et al., 2000).

In unserer Studie gelang mittels EEG und LORETA erstmalig der Nachweis, dass auch bei der Durchführung eines probabilistischen Paradigmas, das visuelle Belohnungs- und Bestrafungsstimuli präsentiert und keine Symptome der Zwangserkrankung provoziert, der OFC von Patienten mit Zwangserkrankung signifikant stärker aktiviert wurde als bei Gesunden. Außerdem gelang es erstmals, den genauen Zeitbereich dieser signifikanten orbitofrontalen Mehraktivität nach Präsentation eines visuellen Belohnungsstimulus bei Patienten mit Zwangserkrankung darzustellen.

Eine mögliche Erklärung dafür, dass wir in allen späteren Zeitabschnitten nach 120 ms post Stimulus keine signifikante orbitofrontale Mehraktivität in der Patientengruppe fanden, könnte in der Behandlung mit Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) bzw. Noradrenergen und Spezifisch Serotonergen Antidepressiva (NaSSA) liegen, mit denen 16 von 23 Patienten zum Untersuchungszeitpunkt behandelt waren. In der Literatur wird in mehreren PET-Studien nach medikamentöser Therapie mit SSRI oder Verhaltenstherapie eine signifikante Abnahme des erhöhten orbitofrontalen Glukosemetabolismus im Vergleich zum

unbehandelten Zustand bei Patienten mit Zwangsstörung beschrieben (Benkelfat et al., 1990; Swedo et al., 1992; Saxena et al., 1999 und 2002; Baxter et al., 1992; Schwartz et al., 1996).

4.4.4.2 Topographische Repräsentation des Belohnungswertes bei Patienten mit Zwangsstörung

Wir fanden das Maximum der signifikanten orbitofrontalen Mehraktivität bei Patienten mit Zwangserkrankung in der rechten Hemisphäre des OFC (BA 11, Talairach x,y,z: 18, 45, -20). Dieses Ergebnis stimmt insofern mit der Literatur überein, als mehrere PET- und SPECT-Studien signifikant gesteigerten Glukosemetabolismus bzw. Veränderungen des regionalen zerebralen Blutflusses ausschließlich in der rechten Hemisphäre des OFC bei Patienten mit Zwangserkrankung gefunden haben (Baxter et al., 1992; Crespo-Facorro et al., 1999; Busatto et al., 2000; Kwon et al., 2003).

Die Frage, welche Hemisphäre des OFC jeweils stärker bei Belohnung und Bestrafung aktiviert ist, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In einigen Studien mit gesunden Probanden wurde rechtsseitige Aktivierung des OFC bei belohnenden Verstärkern und linksseitige bei bestrafenden Verstärkern beschrieben (Zald et al., 2002; Anderson et al., 2003). In anderen Untersuchungen fand sich dagegen Aktivierung der linken Hemisphäre des OFC bei Belohnung und der rechten bei Bestrafung (O'Doherty et al., 2001). Die Ergebnisse unserer Studie und die Ergebnisse von Bornschlegl (2005) stimmen dahingehend überein, dass bei Gesunden beim Vergleich von belohnenden und neutralen Rückmeldestimuli die signifikante Minderaktivität in der rechten Hemisphäre des OFC und angrenzender Gebiete deutlich weiter ausgedehnt war als in der linken. Wir fanden auch bei Patienten mit Zwangserkrankung im Vergleich zu Gesunden das Maximum der signifikanten Hyperaktivierung unter belohnenden Stimuli in der rechten Hemisphäre des OFC. Unsere Befunde sprechen daher für eine überwiegend rechtsseitige Aktivierung des OFC bei belohnenden Verstärkern.

Bezüglich der räumlichen Anordnung von belohnenden und bestrafenden Stimuli innerhalb der Hemisphären des OFC beschreiben Kringelbach und Rolls (2004) in einer Metaanalyse von 87 Neuroimaging-Studien an Gesunden einen mediolateralen Trend. Die Ergebnisse der Metaanalyse deuten darauf hin, dass der Belohnungswert eines Stimulus eher im medialen OFC, der Bestrafungswert eher im lateralen OFC repräsentiert ist. Unser Ergebnis einer signifikanten Überaktivierung unter Belohnung bei Patienten mit Zwangserkrankung mit einem Maximum in der rechten medialen Hemisphäre stimmt daher mit den Ergebnissen von

Kringelbach und Rolls (2004) überein und scheint dafür zu sprechen, dass auch bei Patienten mit Zwangserkrankung der Belohnungswert von Stimuli medial im OFC repräsentiert ist.

4.4.4.3 Bildgebende Studien bei Patienten mit Zwangsstörung unter probabilistischen Reversal-learning- und weiteren kognitiv aktivierenden Paradigmen

Die einzige bis heute veröffentlichte Studie, die Patienten mit Zwangserkrankung unter einem probabilistischen Reversal-learning-Paradigma in Kombination mit bildgebenden Verfahren untersuchte, ist die Studie von Remijnse et al. (2006). Im Unterschied zu unserer Studie fand die Arbeitsgruppe um Remijnse mittels fMRT in der Patientengruppe signifikante Minderaktivität im rechten medialen und lateralen OFC und im rechten Nucleus caudatus unter belohnenden Stimuli und in der Umlernphase nach dem Wechsel der Belohnungszuordnung.

Die Neuroimaging-Befunde beider Studien sind wahrscheinlich nur mit Einschränkung vergleichbar, da sich die Reversal-learning-Paradigmen im Design unterscheiden. Der pORT präsentiert in jedem Wahldurchgang 4 Buchstaben, während der Reversal-learning-Task von Remijnse et al. (2006) je 2 gezeichnete Gegenstände darbietet. Diese beiden Gegenstände bleiben bei der Präsentation der Rückmeldung auf dem Bildschirm, beim pORT dagegen erscheint der Rückmeldestimulus erst nach dem Verschwinden der Buchstaben. Die Veränderung der Belohnungszuordnung im pORT erfolgt stets nach 25 Wahlversuchen, unabhängig davon, ob der Proband das Lernkriterium erreicht oder nicht. Im Reversal-learning-Task von Remijnse et al. (2006) ändert sich die Belohnungszuordnung abhängig vom Lernzustand des Probanden jeweils nach 6–10 richtigen Wahlversuchen. Die Gesamtzahl der Wahlversuche beträgt beim pORT 150, beim Reversal-learning-Task von Remijnse 400.

Es ist möglich, dass im Reversal-learning-Task von Remijnse et al. (2006) stärker kognitive Lösungsstrategien zum Tragen kommen können, weil er anschaulicher, weniger komplex und in seinem Ablauf weniger rigide ist als der pORT.

Des Weiteren ist es denkbar, dass die Art der Aktivierung bestimmter Gehirnregionen abhängig ist von der Dominanz einer bestimmten Symptomdimension innerhalb der jeweiligen Patientengruppe. Remijnse et al. (2006) untersuchten 20 Patienten, davon 15 mit Kontrollzwang und 5 mit Ordnungszwang. Bei den 23 Patienten unserer Studie überwogen die Kontrollzwänge (15), die Waschzwänge (12) und die aggressiven Zwangsgedanken (12), diese Zwangssymptome traten allerdings bei den einzelnen Patienten nicht ausschließlich, sondern in Kombination auf. In zukünftigen Reversal-learning-Studien sollte versucht werden, den möglichen Einfluss der verschiedenen Symptomcluster auf orbitofrontale Aktivität bei Patienten mit Zwangserkrankung zu untersuchen.

Remijnses Befund einer signifikanten orbitofrontalen Hypoaktivität unter Anwendung eines probabilistischen Reversal-learning-Paradigmas weist möglicherweise in die gleiche Richtung wie die Befunde bildgebender Studien, die bei Patienten mit Zwangserkrankung unter Anwendung kognitiv aktivierender Paradigmen die Aktivierbarkeit frontostriataler Regelkreise untersuchten. Rauch et al. (1997) stellten mittels PET und fMRT bei der Durchführung einer Aufgabe, die implizites Lernen erforderte, fehlende Aktivierung des Corpus striatum bei Patienten mit Zwangserkrankung im Vergleich zu Gesunden fest.

Van den Heuvel et al. (2005) fanden bei Patienten mit Zwangsstörung im Vergleich zu gesunden Kontrollen während der Lösung einer Planungsaufgabe (Tower of London Task) fehlende Aktivierung im dorsolateralen Präfrontalkortex (DLPFC) und im Corpus striatum.

In einer Studie von Nakao et al. (2005) zeigten Patienten mit Zwangsstörung bei der Durchführung eines Stroop-Tests eine schwächere Aktivierung im Anterioren Cingulum (ACC) und im rechten Nucleus caudatus als die Gruppe der Gesunden.

Aktuelle Studienergebnisse bestätigten diese Befunde. In einer fMRT- Studie von Gu et al. (2008) wiesen Patienten mit Zwangserkrankung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe in den switch-Trials eines task-switching-Paradigmas signifikant verminderte Aktivität in den dorsolateralen und ventromedialen Präfrontalkortices, im Nucleus caudatus und im rechten orbitofrontalen Kortex auf. Woolley et al. (2008) wandten einen Stop-Task bei pädiatrischen Patienten mit Zwangserkrankung an. Die Patienten aktivierten den linken und rechten orbitofrontalen Kortex, den rechten Thalamus und die rechtsseitigen Basalganglien signifikant geringer als die gesunden Kontrollen. Diesen Studien ist gemeinsam, dass sie bei Durchführung kognitiv aktivierender Paradigmen signifikante Hypoaktivität bzw. fehlende Aktivierung in den frontostriatalen Regelkreisen von Patienten mit Zwangserkrankung fanden. Diesen Gehirnregionen wird im Rahmen des kortikostrialthalamokortikalen Regelkreismodells eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie der Zwangserkrankung zugeschrieben. Nach Meinung der Autoren könnte die Minderaktivierung in frontostrialthalamischen Regelkreisen bei Patienten mit Zwangsstörung in kognitiv aktivierenden Paradigmen damit erklärt werden, dass chronische Überaktivierung dieser Regelschleifen im Ruhezustand zu einer verminderten Ansprechbarkeit dieser Regelschleifen für kognitiv- exekutive Funktionen führen könnte.

Im Unterschied zur fMRT- Studie der Arbeitsgruppe um Remijnse analysierten wir mit Hilfe des EEG und der LORETA den Zeitverlauf der orbitofrontalen Aktivierung von Patienten mit Zwangserkrankung und gesunden Kontrollprobanden unter einem probabilistischen Object-

Reversal-Paradigma. Es gelang uns, signifikante Mehraktivität im orbitofrontalen Kortex von Patienten mit Zwangsstörung unter belohnenden Rückmeldestimuli im frühen Zeitbereich von 100 bis 120 ms nach Präsentation des visuellen Stimulus nachzuweisen. Die durchgeführten multiplen Testungen relativieren die Signifikanz dieses Ergebnisses, dennoch sprechen unsere Befunde dafür, dass bei Patienten mit Zwangserkrankung signifikante orbitofrontale Mehraktivität zu einem frühen Zeitpunkt der Informationsverarbeitung (100 bis 120 ms post Stimulus) vorhanden ist.

Zwei Studien mit einem probabilistischen Reversal-Learning-Paradigma reichen jedoch nicht aus, um konsistente Aussagen über das Aktivitätsniveau des orbitofrontalen Kortex bei Patienten mit Zwangserkrankung treffen zu können.

