

Neurobiologische Korrelate der Zwangsstörungen – Aktuelle Befunde zur funktionellen Bildgebung

Neuroimaging and the Neurobiology of Obsessive-Compulsive Disorder

Autoren

Günter Schiepek¹, Igor Tominschek², Susanne Karch³, Christoph Muler³, Oliver Pogarell³

Institute

¹ Forschungseinrichtung für Dynamische Systeme, Institut für Psychologie, Alpen-Adria-Universität Klagenfurt

² Psychosomatische Klinik Windach/Ammersee

³ Universitätsklinik für Psychiatrie, Klinikum Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität München

Key words

- obsessive-compulsive disorder
- functional neuroimaging
- fMRI
- psychotherapy

Zusammenfassung

Die vorliegende Übersichtsarbeit konzentriert sich auf Befunde aus dem Bereich der funktionellen Bildgebung. Nach einigen grundlegenden Informationen über Phänomenologie, Epidemiologie und Therapieansätze werden die wesentlichen Hirnareale vorgestellt, die mit Zwangsstörungen in Zusammenhang gebracht werden. Hierbei stehen Dysfunktionen im Bereich neuronaler Regelkreise im Vordergrund, welche von verschiedenen Kortextarealen über Striatum und Thalamus wieder zurück zum Kortex verlaufen. In verschiedenen, mit Verfahren der funktionellen Bildgebung durchgeführten Studien wurde allerdings deutlich, dass ein über den präfrontalen Kortex, Striatum und Thalamus hinausgehendes Netzwerk von Hirnarealen involviert sein dürfte, z. B. inferiore parietale Regionen, Bereiche des zingulären Kortex, Amygdala, Insel, Zerebellum. Vorschläge für eine Subklassifikation der Zwangsstörungen weisen darauf hin, dass an den verschiedenen Unterformen (Waschzwänge mit Kontaminationsangst, Kontrollzwänge mit aggressiven, sexuellen oder religiösen Zwangsgedanken, Symmetrie- und Ordnungszwänge, Hort- und Sammelzwänge) jeweils unterschiedliche, sich aber überschneidende Hirnareale beteiligt sind. Die geläufigsten methodischen Zugänge bei der neurofunktionellen Untersuchung arbeiten mit Symptomprovokation und mit Paradigmen zur Erfassung von Handlungsüberwachung und Fehlerkontrolle, da in diesen Funktionen zwangsspezifische Defizite vermutet werden. Darstellungen zur psychotherapeutisch induzierten Veränderung von Hirnaktivierungsmustern bei Zwangsstörungen runden das Bild ab.

Abstract

The following review is focusing on results of functional neuroimaging. After some introductory remarks on the phenomenology, epidemiology, and psychotherapy approaches of obsessive-compulsive disorders (OCD) the most important OCD-related brain regions are presented. Obviously, not only the prominent cortico-striato-thalamo-cortical feedback loops are involved, as functional brain imaging studies tell us, but also other regions as the inferior parietal lobe, the anterior and posterior cingulate gyrus, insula, amygdala, cerebellum, and others. Subclassifications using factor-analysis methods support the hypothesis, that most important subtypes („washing/contamination fear“, „obsessions/checking“, „symmetry/ordering“, „hoarding“) involve different, but partially overlapping brain areas. Stimulation paradigms in fMRI-research are commonly based on symptom provocation by visual or tactile stimuli, or on action-monitoring and error-monitoring tasks. Deficits in action-monitoring and planning are discussed to be one of the basic dysfunctions of OCD. Finally, results of psychotherapeutic induced variations of brain activations in OCD are presented.

eingereicht 3. März 2006

akzeptiert 7. Nov. 2006

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2006-952021

Psychother Psych Med
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York ·
ISSN 0937-2032

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Günter Schiepek
Forschungseinrichtung für
Dynamische Systeme, Institut
für Psychologie, Alpen-Adria-
Universität Klagenfurt
Universitätsstraße 65 – 67
9020 Klagenfurt, Österreich
Center for Complex Systems
Belgradstraße 1
80796 München
gunter.schiepek@ccsys.de

1 Symptomatik, Epidemiologie und Therapieansätze

Phänomenologisch lässt sich innerhalb der Zwangsstörungen (engl. *Obsessive Compulsive Disorder, OCD*) eine grobe Unterscheidung zwischen Zwangshandlungen und Zwangsgedanken vornehmen, wobei eine Kombination aus beiden eher die Regel als die Ausnahme darstellt. Zwangshandlungen sind meist mehrfach wiederholte Handlungen oder Rituale, die ein Betroffener ausführt, um seine Angst und Anspannung zu reduzieren, obwohl ihm dies übertrieben oder irrational erscheint (compulsions). Den Zwangshandlungen gehen meist Befürchtungen oder Zwangsgedanken (obsessions) voraus. Zwangsgedanken sind unwillkürlich auftretende Bilder oder Vorstellungen, die für den Betroffenen quälend sind und ihm Angst machen, da er sie als unkontrollierbar erlebt. Eine Sonderform der Zwangsgedanken ist das magische Denken. Der Betroffene befürchtet, aufgrund seiner Gedanken könnten schlimme Dinge passieren, an denen er schuld wäre, wenn er sich nicht an bestimmte Rituale und Regeln hält. Obwohl ihm der Zusammenhang zwischen den Gedanken und den befürchteten Konsequenzen als irrational (magisch) erscheint, führt er die Rituale dennoch aus, um seine Angst zu reduzieren.

Nicht selten liegen phänomenologische Überschneidungen mit anderen psychischen Störungen vor, z. B. der Hypochondrie, Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis, Essstörungen, depressiven Störungen, Impulskontrollstörungen, der zwanghaften Persönlichkeitsstörung und der Tic-Störung. Vor allem mit depressiven Störungen findet sich häufige Komorbidität. Die Differenzialdiagnose hat entscheidende Bedeutung für die Therapie, z. B. weil in manchen Fällen das in der Verhaltenstherapie übliche Expositionstraining kontraindiziert ist (etwa bei schizophrenen Psychosen oder bei schweren Borderline-Störungen). Meist wird bei komorbiden Depressionen neben psychotherapeutischen Angeboten (z. B. Verhaltenstherapie) zusätzlich auch medikamentös behandelt (v. a. mit selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern [SSRI]).

Bis Ende der 80er-Jahre wurden Zwangsstörungen¹ als seltene Störungen angesehen [1]. Erst die umfangreiche NIMH-Epidemiologic-Catchment-Area-Studie, bei der in fünf verschiedenen Staaten der USA über 18 000 Personen untersucht wurden, führte zur Abschätzung einer Lebenszeitprävalenz, die in der Größenordnung von 2,5% liegt [2]. In der Münchner Follow-up-Studie wurde für Zwangsstörungen eine Lebenszeitprävalenz von 2,03% gefunden [3]. Für die Gesamtbevölkerung geht man derzeit von einer Verbreitung von 2–3% aus. Zwangsstörungen gehören damit zu den häufigsten psychischen Störungen im Erwachsenenalter [4].

Die Geschlechterverteilung ist ungefähr gleich, doch scheint es Unterschiede bei den einzelnen Subtypen zu geben: Frauen entwickeln häufiger Waschzwänge, die aber im späteren Alter beginnen. Bei Männern findet man öfter reine Zwangsgedanken. Kontrollzwänge sind bei Männern und Frauen etwa gleich häufig [5,6]. Für das Alter des erstmaligen Auftretens von Zwangsstörungen wird meist eine bimodale Verteilung mit Gipfeln in der frühen Adoleszenz (12–14 Jahre) und im frühen Erwachsenenalter (20–22 Jahre) angegeben [7,8].

Da Zwangsstörungen von den Betroffenen aus Scham und Angst vor Ablehnung häufig lange verheimlicht werden, finden die ers-

ten therapeutischen Kontakte im Durchschnitt erst 7 Jahre nach Krankheitsbeginn statt. Dabei zeigte eine Untersuchung von Stengler-Wenzke et al. [9], dass die *befürchtete* Stigmatisierung (vor allem am Arbeitsplatz) um ein Vielfaches höher ist als die real erfahrene. Diese Stigmatisierungsangst passt in das Bild der häufig bei OCD anzutreffenden Katastrophisierungsneigung. Ohne adäquate Behandlung entwickeln sich Zwangsstörungen prognostisch ungünstig, mit chronisch stabilen, progredienten oder schwankenden Verläufen. Symptomfreiheit oder Spontanremission kommen unbehandelt nur selten vor [1]. Mit der Stellung der richtigen Diagnose und einer professionellen Vermittlung von krankheitsrelevanten Informationen wird sowohl für die Betroffenen wie auch für ihre Angehörigen ein entlastender Bezugsrahmen geschaffen. Die oft bizarr anmutenden Zwangshandlungen können als Krankheit gewertet und adäquat behandelt werden.

OCD scheint trotz der phänomenologischen Ähnlichkeit mancher Symptome eine sehr heterogene Störung zu sein, die hinsichtlich Erkrankungsbeginn (Onset-Alter), Verlauf, Art und Schwere der Symptomatik, Komorbiditäten und Prognose deutliche Unterschiede aufweist [10]. Allein hinsichtlich des Onset-Alters können aus klinischer Sicht Zwangsstörungen mit frühem (early-onset: jünger als 12–15 Jahre) und solche mit spätem Erkrankungsbeginn (late-onset: älter als 12–15 Jahre) unterschieden werden [11–14]. Die Early-Onset-Gruppe weist eine größere Symptomvielfalt auf, hat ein höheres Chronifizierungsrisiko und bildet häufiger massivere Zwangssymptome aus als die Late-Onset-Gruppe. Es finden sich häufiger familiäre Vorbelastungen, komorbide motorische und vokale Ticstörungen, ein schlechteres Ansprechen auf SSRI, und es sind häufiger männliche Patienten betroffen [15,16].

Genetisch wie psychologisch erscheinen hier wie bei anderen psychischen Störungen vor allem multifaktoriell-dynamische Erklärungsmodelle Erfolg versprechend. Bisher konnten keine einzelnen Gene identifiziert werden, die für die Entstehung von Zwangserkrankungen verantwortlich wären. Als plausibel gilt daher ein gemischtes Transmissionsmodell, welches nahe legt, dass neben einem Hauptgen verschiedene andere Gene die Ausprägung von Zwangssphänomenen beeinflussen [17]. Prozesse der erfahrungs- und lernabhängigen Genexpression spielen sicher auch bei Zwangsstörungen eine Rolle. Zwillingsstudien ergaben bei eineiigen Zwillingen eine höhere Konkordanzrate (53–87%) als bei zweieiigen Zwillingen (22–47%). Nestadt et al. [18] fanden bei Verwandten ersten Grades von Zwangspatienten eine deutlich höhere Lebenszeitprävalenz als bei einer Kontrollgruppe. Vor allem bei frühem Erkrankungsbeginn (early-onset) scheinen genetische Faktoren eine bedeutsame Rolle zu spielen [16,19]. Patienten, die bei Erkrankungsbeginn jünger als 18 Jahre alt sind, haben ein doppelt so hohes familiäres Risiko wie erwachsene Patienten [20].

Was die Behandlung von Zwangsstörungen betrifft, gibt es vor allem zwei Ansatzpunkte:

1. Psychotherapie. Im Mittelpunkt stehen hier verhaltenstherapeutische Maßnahmen, welche primär mit Exposition und Reaktionsverhinderung (sog. Flooding) arbeiten. Dabei wird die behaviorale und kognitive Vermeidung von angst- und damit zwangsauslösenden Stimuli unterbunden. Der Patient lernt, dass die befürchteten negativen Folgen ausbleiben, auch wenn neutralisierende Zwangshandlungen und -gedanken unterlassen werden, und erhält damit ein Gefühl von Selbstwirksamkeit und Handlungskontrolle zurück [21–23]. Vor dem Flooding findet in der Regel eine ausführliche Ana-

¹ Wir verwenden hier aufgrund der Heterogenität der Subtypen den Plural, vgl. unten Punkt 3.

lyse zwangsauslösender Situationen (funktionelle Bedingungsanalyse) und die Vermittlung therapierelevanter Informationen statt (Psychoedukation). Kognitive Therapieansätze zielen darauf ab, irrationale Befürchtungen, Katastrophisierungen und Tendenzen zur Risikovermeidung sowie zur Übernahme von Verantwortung für alle möglichen bedrohlichen Ereignisse abzubauen [24]. In letzter Zeit wird zunehmend mehr auf integrative Zugänge gesetzt [25]. Tominschek u. Schiepek [26] beschreiben ein Behandlungskonzept, welches kognitiv-behaviorale Therapie, Exposition mit Reaktionsverhinderung und systemische Methoden (z. B. Paar- und Familientherapie, idiografische Systemmodellierung) spezifisch auf den Patienten und seine Behandlungsziele abstimmt.

2. Medikamentöse Therapie. Hier gilt als Methode der Wahl die Verabreichung von selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren wie Fluoxetin, Fluvoxamin oder Citalopram. Im Vergleich zu ihrem Einsatz bei der Depressionsbehandlung sind aber oftmals höhere Dosierungen anzusetzen und es ist mit längeren Wirkungslatenzen (bis zu 12 Wochen) zu rechnen [27]. Verschiedentlich wird auch eine ergänzende Behandlung mit dem Trizyklikum Clomipramin in zeitlicher Folge (vorausgehend oder nachfolgend) empfohlen [28]. Eine völlige Symptomreduktion ist jedoch medikamentös praktisch nie erreichbar. Eine ergänzende Psychotherapie ist grundsätzlich sinnvoll, während umgekehrt fraglich erscheint, ob eine medikamentöse Behandlung die Effekte der Verhaltenstherapie steigern kann (Metaanalyse [29]). Indiziert erscheint eine Kombinationsbehandlung insbesondere bei Vorliegen komorbider Depressionen und einem primär von Zwangsgedanken geprägten Erscheinungsbild [30].

In einigen Ländern werden unter strengen ethischen Auflagen neurochirurgische Maßnahmen bei schwersten und therapieresistenten Zwängen durchgeführt. Dabei werden eng umschriebene Faserverbindungen der kortiko-striato-thalamischen Regelkreise durchtrennt [31]. Anders als irreversible chirurgische Eingriffe verletzen die seit einiger Zeit – allerdings ebenso nur als Ultima Ratio – in Erprobung befindlichen Methoden der elektrischen Tiefenhirnstimulation [32] kaum Hirngewebe. Die von Tass [33] entwickelten Verfahren der implantierbaren Desynchronisationschips, welche neuronale Aktivierungsmuster registrieren, mathematisch analysieren und mit spezifischen Impulsen reagieren, könnten in Zukunft auch bei behandlungsresistenten Zwängen eine Perspektive bieten.

Seit Beginn der 90er-Jahre hat sich die neurobiologische und neuropsychologische Forschung zu Zwangsstörungen deutlich intensiviert. Die im Folgenden dargestellten Befunde beziehen sich primär auf Untersuchungen, die mit bildgebenden Verfahren gewonnen wurden. Andere relevante Forschungsrichtungen sind die Psychoneuroimmunologie (Autoimmunprozesse [34] und Infektionen [35] in der Ätiologie der Zwangsstörungen), Untersuchungen an Tiermodellen, die EEG-Forschung oder die experimentelle Therapieforschung mit Tiefenhirnstimulation. Diese Richtungen können hier aus Platzgründen nicht systematisch berücksichtigt werden.

Methodische Einschränkungen der Bildgebungsforschung (v. a. fMRT und PET) ergeben sich – wenngleich nicht in allen Studien in gleichem Maße – aus der möglichen Komorbidität der untersuchten Patienten, wobei Depressionen und Angststörungen am häufigsten vorkommen [36]. Weiterhin wird nicht in allen Studien darauf geachtet, dass die Patienten zum Untersuchungszeitpunkt hinreichend lange medikamentenfrei waren. Eine Unter-

teilung oder Spezifikation von Subgruppen der Zwangsstörungen (s. unten Punkt 3) erfolgt in den seltensten Fällen, ebenso wie die Berücksichtigung weiterer klinischer (nicht nur gesunder) Kontrollgruppen. Einschränkungen in der Aussagekraft von Studien mit funktioneller Bildgebung ergeben sich unter anderem aus der Verwendung unterschiedlicher Stimulationsparadigmen, aus unterschiedlicher technischer Parametrisierung der Messdurchführung und Datenauswertung (z. B. hinsichtlich der Voxelgrößen und Signifikanzschwellen), und aus der Benutzung von MRT-Scannern mit unterschiedlichen magnetischen Feldstärken (meist 1,5 oder 3 Tesla). Ein generelles Problem von Studien mit funktioneller Bildgebung liegt in den häufig feststellbaren geringen Stichprobengrößen, womit Einschränkungen in der statistischen Power und in der Generalisierbarkeit der Ergebnisse hingenommen werden müssen.

2 Neuronale Schaltkreise der Zwangsstörungen



2.1 Die Bedeutung der Bildgebung

Die technische Weiterentwicklung bildgebender Verfahren hat ein vermehrtes Interesse an der Neurobiologie psychischer Störungen wachgerufen. Auch in der OCD-Forschung werden bildgebende Verfahren sowohl zur Klärung der Pathophysiologie als auch zur Effektkontrolle von Therapien eingesetzt.

Strukturelle Untersuchungen des Gehirns erfolgen meist mit der kranialen Computertomographie (CCT) oder der Magnetresonanztomographie (MRT). Obwohl vor allem letztere aufgrund ihres Auflösungsvermögens eine präzise Darstellung kortikaler und subkortikaler Strukturen ermöglicht, liegen bisher kaum konsistente Befunde vor, die auf spezifische strukturelle Veränderungen bei Zwangsstörungen hindeuten würden (tabellarische Übersicht in [37], S. 174). In einer Studie von Aigner et al. [37] beispielsweise wurden bei knapp der Hälfte der Patienten (48%) strukturelle Anomalien mithilfe der MRT festgestellt, wobei es offenbar Unterschiede je nach Subtyp der OCD gibt (z. B. wiesen in der genannten Studie deutlich mehr Patienten mit geringer Einsicht in ihre Pathologie [poor insight] strukturelle Anomalien auf als solche mit vorhandener Einsicht [good insight]). Dagegen ermöglicht die *funktionelle* Bildgebung die Beurteilung des Stoffwechsels und der Durchblutung des Gehirns in Aktion, d. h. bei der Bearbeitung spezifischer kognitiv-emotionaler Aufgaben. Nuklearmedizinische Verfahren wie Positronenemissionstomographie (PET) und Single-Photonenemissionscomputertomographie (SPECT) messen den regionalen Stoffwechsel, z. B. von Glukose oder Sauerstoff sowie die Verteilung radioaktiv markierter Neurotransmitter und Neuromodulatoren. Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT oder *fMRI* für *functional Magnetic Resonance Imaging*) macht Änderungen der zerebralen Sauerstoffsättigung sichtbar (sog. BOLD-Signal) und ermöglicht auf diese Weise Rückschlüsse auf die Aktivität umschriebener Hirnareale. Darstellungen der verschiedenen Methoden finden sich in [38–40].

2.2 Der kortiko-striato-thalamo-kortikale Regelkreis

In mehreren Studien konnten unter Einsatz dieser bildgebenden Verfahren (PET, SPECT und fMRT) bei Zwangspatienten im Vergleich zu gesunden Probanden abweichende Aktivierungen in Bereichen des Frontalhirns, der Basalganglien (insbesondere des Striatums) und des Thalamus festgestellt werden (Übersichten [27, 41–45]). Auf dieser Grundlage wurde ein neurobiologisches Erklärungsmodell zur Pathogenese der Zwangsstörung he-

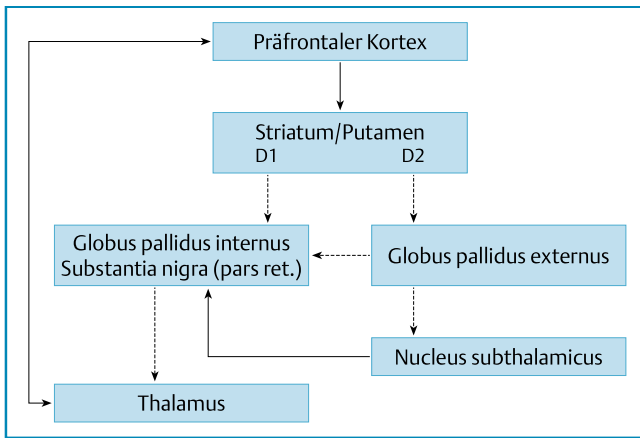


Abb. 1 Kortiko-striato-thalamo-kortikale Regelkreise (durchgezogene Linien: aktivierende Verbindungen; gestrichelte Linien: inibierende Verbindungen) (vgl. detailliert [49]). Eine direkte Achse läuft vom PFC über das Striatum (vermittelt von D1-Rezeptoren) und den Globus pallidus internus auf den Thalamus (positives Feedback), eine indirekte Achse sowohl vom PFC über das Striatum (vermittelt von D2-Rezeptoren) und den Globus pallidus externus zum Globus pallidus internus und von dort zum Thalamus als auch vom Globus pallidus externus über den Nucleus subthalamicus zum Globus pallidus internus und von dort zum Thalamus (indirektes Basalganglienkontrollsystem, negatives Feedback). Die externe Pallidum-Region wirkt inhibitorisch auf den Nucleus subthalamicus. Verstärkt sich diese inhibitorische Wirkung, reduziert sich der aktivierende Effekt, den der Nucleus subthalamicus auf den inhibitorischen Globus pallidus internus und die Substantia nigra sonst ausübt. Der Kreis schließt sich durch aktivierende wechselseitige Projektionen zwischen Thalamus und präfrontalen Arealen.

Die Basalganglienstrukturen (Putamen, Pallidum, Nucleus subthalamicus, Nucleus caudatus) üben durch diese Regelkreise eine modulatorische Funktion bei der Steuerung motorischer Abläufe und emotionaler Bewertungen aus. Bei einer Enthemmung kann es zu einer gesteigerten thalamokortikalen Erregbarkeit und zu frontaler Überaktivität kommen. Daraus resultieren – so eine verbreitete Hypothese – sowohl Zwangsbefürchtungen als auch stereotype Handlungsmuster [27].

rausdestilliert, das eine Störung *kortiko-striato-thalamo-kortikaler Regelkreise* (CSTC-Regelkreise, engl. fronto-striato-thalamic loops) postuliert [19,46–48]. Beteiligt sind positive und negative Feedbackschleifen, welche den präfrontalen Kortex, Basalganglien und Teile des Thalamus verbinden. Daraus können inadäquate emotionale Bewertungen und rigide Verhaltensmuster resultieren.

Kortikale Regionen wie der orbitofrontale Kortex (OFC), der anteriore zinguläre Kortex (ACC), der laterale präfrontale Kortex (PFC) und vor allem frontal wie parietal gelegene motorische Regionen steuern striatale Kernbereiche an, die im dorsolateralen und ventromedialen Nucleus caudatus (NCd), im Putamen und im Nucleus accumbens liegen und mit dem Globus pallidus als Ausgangsregion verbunden sind. Der Globus pallidus kommuniziert mit ventralen und medialen Thalamuskernen, welche eine Rückprojektion zu den kortikalen Ausgangsstrukturen vermitteln (● **Abb. 1**).

Unterschieden wird dabei zwischen einer indirekten und einer direkten Regelschleife [41,50]. Die indirekte Schleife ermöglicht eine Hemmung von Projektionen thalamischer auf kortikale Regionen und dadurch situationsangemessenes und flexibles Verhalten. Diese vom Striatum (Putamen, Nucleus caudatus, Nucleus accumbens) ausgehende Inhibition thalamokortikaler Projektionen ist bei Zwangserkrankungen offenbar zugunsten der direkten Schleife verschoben. Die motorische und emotionale

modulatorische Funktion des Striatums über den Globus pallidus externus auf den Thalamus wird dadurch (partiell) aufgehoben. Dagegen verstärkt sich die direkte, im Effekt disinhibitorische Schleife vom Striatum über den Globus pallidus internus auf den Thalamus, wodurch der aktivierende Einfluss des Thalamus auf kortikale Effektorsysteme zunimmt. Mögliche Folgen: instinktive, „fest verdrahtete“ motorische Programme werden enthemmt (Zwangshandlungen), die emotionale Feinregulation geht verloren und orbitofrontale Aktivierungen nehmen zu, was sich möglicherweise in Form von Befürchtungen, Zweifeln und intrusiven Zwangsgedanken manifestiert.

Während subkortikale Hirnstrukturen wie Thalamus und Basalganglien für den Ablauf von automatisierten Verhaltensweisen sorgen, ermöglichen kortikale Regionen eine flexible Anpassung an bekannte wie neue Situationen und Umwelтанforderungen. Eine Störung des Zusammenspiels subkortikaler und kortikaler Systeme könnte dafür verantwortlich sein, dass erlernte emotionale Bewertungen, Folgeabschätzungen und Handlungsmuster nicht mehr flexibel an neue Umwelтанforderungen angepasst werden können [51].

2.3 Neuromodulatorenssysteme

Eine eindimensionale Zuordnung der beschriebenen Strukturen und Schaltkreise zu einem speziellen Neurotransmitter- bzw. Neuromodulatorenssystem dürfte zu kurz greifen, auch wenn in der Literatur mehrfach das serotonerge System im Zusammenhang mit OCD thematisiert wird. Für eine Beteiligung des Serotoninstoffwechsels an der Pathophysiologie der Zwangsstörung spricht neurophysiologisch dessen inhibitorische Funktion, die offenbar im kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreis gestört ist, sowie die Tatsache, dass dieser Regelkreis von serotonergen Neuronen innerviert und moduliert wird [52,53]. Klinisch-therapeutisch legt die selektive Wirksamkeit serotonerger Medikamente (Serotoninwiederaufnahmehemmer) bei einem Teil der Patienten eine serotonerge Dysfunktion nahe. In vivo konnten Pogarell et al. [54] mit β -CIT und SPECT signifikante Unterschiede zwischen Zwangspatienten und gematchten gesunden Kontrollpersonen in der Serotonintransporterverfügbarkeit im Bereich von Mittelhirn und Hirnstamm erkennen. Auch in PET-Studien mit Serotonin(5-HT_{2a})-Rezeptor-Liganden konnten Veränderungen des Serotoninsystems bei Zwangsstörungen festgestellt werden [55]. Allerdings liegen auch andere Studienergebnisse vor, die teils gegensätzliche, teils keine Veränderungen im serotonergen System zeigen [56–58]. Hier ist es wichtig, die jeweils berichteten Studienpopulationen kritisch gegenüberzustellen. Gerade bei Studien mit Radioliganden ist es essenziell, unbehandelte, möglichst sogar nur „drug-naive“ Patienten in die Untersuchungen aufzunehmen, um mögliche längerfristige regulatorische Mechanismen auf Rezeptorebene auszuschließen. Bei entsprechender Bewertung der jeweiligen Daten kann derzeit durchaus von einer serotonergen Dysfunktion zumindest bei einem Teil der Patienten mit Zwangsstörungen ausgegangen werden.

Zusätzlich finden sich in nuklearmedizinisch-bildgebenden Studien Hinweise auf eine pathophysiologisch relevante Rolle der dopaminergen Neurotransmission [59]. In einer SPECT-Studie mit Dopamintransporterliganden konnten van der Wee et al. [53] eine linksbetont erhöhte striatale Dopamintransporterdichte als Hinweis auf einen gesteigerten dopaminergen „Tonus“ bei Zwangsstörungen nachweisen. Dazu passend fand dieselbe Arbeitsgruppe eine ebenfalls linksbetonte Verminderung der postsynaptischen striatalen Dopaminrezeptorbindung in einer Stu-

die mit dem Dopaminrezeptorliganden IBZM [59,60]. Dieser Befund kann als kompensatorische Rezeptordownregulation interpretiert werden.

Es liegen inzwischen mehrere neurobiologische Befunde vor, die eine funktionelle Kopplung der serotonergen und dopaminergen Neurotransmission nahe legen und auf zentrale Interaktionen dieser Systeme hinweisen [61,62]. Die neurochemischen Grundlagen der Zwangsstörung sind daher vermutlich auf das Zusammenspiel mehrerer, zentral verschalteter neuromodulatorischer Systeme zurückzuführen.

Whiteside et al. [43] legten eine Metaanalyse über PET- und SPECT-Studien vor, in denen Metabolismusveränderungen in unterschiedlichen Hirnarealen erfasst wurden. Im direkten Vergleich zwischen OCD-Patienten und gesunden Kontrollpersonen konnten gesicherte, statistisch signifikante Unterschiede nur im Bereich des Gyrus orbitalis und im Kopf des Nucleus caudatus gefunden werden, sonst in keinem anderen Hirnareal.

2.4 Weitere OCD-relevante Hirnareale

Vieles spricht dafür, dass die Neuropathologie von Zwangsstörungen nicht auf den kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreis begrenzt ist. Im Folgenden werden einige Gehirnregionen benannt, die – mit Ausnahme vielleicht des orbitofrontalen Kortex – nicht im engeren Sinne diesem Schaltkreis zugerechnet werden. In Studien an Zwangspatienten fanden sich dort spezifische Aktivierungen, ohne dass es bislang ein umfassendes, all diese Regionen einbeziehendes Netzwerkmodell gäbe.

Der präfrontale Kortex umfasst verschiedene Regionen, unter anderem einen dorsolateralen, einen orbitofrontalen und einen ventromedialen Teil. Läsionen des dorsolateralen PFC führen u. a. zur Unfähigkeit, äußere Ereignisse in ihrer Relevanz richtig einzuschätzen. Für Zwangsstörungen besonders relevant dürfte der *orbitofrontale Kortex (OFC)* sein. Er wird von Rolls [63] als „Rapid-Learning-System“ bezeichnet, weil er für rasche Verhaltensänderungen bei wechselnden Verstärkerkontingenzen verantwortlich zu sein scheint. Er befasst sich laut Davidson et al. [64] mit motivationalen und emotionalen Aspekten (z. B. Konsequenzen) von Situationen und Handlungen, womit er auch für ethische und moralische Folgebewertungen zuständig ist. Patienten mit Verletzungen in diesem Bereich sind unfähig, positive oder negative Folgen ihrer Handlungen vorherzusehen. Sie werden emotionslos, neigen zum Verharren bei einer Tätigkeit und können den sozialen Kontext von Situationen nicht mehr richtig einschätzen. Findet eine Schädigung des orbitofrontalen Kortex in früher Jugend statt, so können soziale Erfahrungen nicht mehr ausreichend integriert werden. Eine Überaktivität im OFC, aber auch in Bereichen des PFC führt zu verstärkter Beschäftigung mit möglichen Risiken und zu moralischem Grübeln.

Der OFC stellt ähnlich wie der ventromediale, präfrontale und der anteriore zinguläre Kortex eine *somatosensorische Konvergenzzone* dar, auf welche Informationen über Körperzustände unterschiedlichster Art zulaufen. Im Sinne der von Damasio [65,66] formulierten *Somatic-Marker-Hypothese* kann der Organismus damit mögliche nachteilige Konsequenzen von Handlungen oder Entscheidungen unbewusst antizipieren und bei anfallenden Entscheidungen berücksichtigen [67]. Negative somatische Marker funktionieren nach dieser Hypothese wie ein Alarmsignal, welches Vermeidungs- und Copingreaktionen oder alternative Handlungsstrategien nahe legt, bevor das Individuum mit dem schädlichen Stimulus oder Stressor faktisch konfrontiert wird.

Eine wesentliche empirische Stütze der Hypothese somatischer Marker besteht in einem viel zitierten Experiment der Damasio-Gruppe [68], bei dem Versuchspersonen Karten aus vier verschiedenen Kartenstapeln ziehen konnten, die langfristig mit unterschiedlichen Gewinnraten verbunden waren (in der Literatur als Bechara-Card-Sorting-Test oder Iowa Gambling Task bezeichnet). Die Kontingenzen waren dabei nicht sofort abzusehen, sondern erst über einen längeren Zeitraum hinweg zu erkennen, sodass erfolgreiche Strategien einen Wechsel zwischen Kontingenzmustern erforderlich machten. Die Involviertheit des OFC und des ventromedialen PFC ist also plausibel, zumal die Autoren über wesentlich schlechtere Strategien bei Versuchspersonen mit Läsionen in diesen Bereichen berichten. Verstärkte vegetative Reaktionen (Hautleitfähigkeit) treten nach Bechara u. Mitarb. vor dem Zugriff auf solche Kartenstapel auf, die langfristig ungünstige Kontingenzverhältnisse aufweisen. Die Interpretation besteht in einer unbewussten und entscheidungssteuernden Verarbeitung solcher somatischer Marker.

Obwohl die Annahme einer unbewussten Registrierung somatischer Marker in somatosensorischen Kortexarealen durchaus attraktiv erscheinen mag, gibt es auch Hinweise, die diese Hypothese in Zweifel ziehen. Mit differenzierteren Befragungsmethoden als sie Bechara u. Mitarb. in ihrer Originalstudie verwendet hatten, konnten Maia u. McClelland [69] zeigen, dass gesunde Versuchspersonen schon frühzeitig im Verlauf des Spiels eine *bewusste* Repräsentation der Kontingenzen und der Gewinnerwartungen erzeugen und offenbar auf *dieser* Basis ihr Entscheidungsverhalten steuern. Eine verstärkte Aktivität des autonomen Nervensystems (z. B. Hautwiderstand) könne auch eine Reaktion auf bewusste Repräsentationen sein und muss nicht als unbewusste Warnung vor negativen Konsequenzen interpretiert werden. Aktivierungen des OFC ebenso wie des autonomen Nervensystems können bewertungsunabhängig antizipatorisch bei Handlungen unter Unsicherheit auftreten. Die Hypothese einer unbewussten Verarbeitung von somatischen Markern sei also nicht notwendig.

Der *parietale Kortex* wird in mehreren Studien thematisiert und ist vielfach nach OCD-Symptomprovokation aktiv [70]. Der superiore parietale Kortex gilt als visuell-motorisches Integrationsareal [71], während die inferiore Parietalregion, welche den Gyrus angularis und den Gyrus supramarginalis umfasst, eine wichtige Rolle bei der neuronalen Repräsentation motorischer Aktivität spielt. Läsionen im supramarginalen Gyrus beeinträchtigen die Fähigkeit, sich Bewegungen mental vorstellen zu können [72]. Ein Erklärungsansatz geht davon aus, dass die inferiore Parietalregion mit dem prämotorischen Kortex und dem optischen Interpretationssystem im Temporallappen (Sulcus temporalis superior) in Austausch steht und darüber eine Vorstellung davon bzw. ein Gespür dafür erzeugt, wie sich Handlungen „anföhlen“. Dieses Gespür betrifft offenbar nicht nur eigene Handlungen, sondern auch die anderer Personen, denn diese Region trägt wesentlich dazu bei, die Funktion des „Spiegels“ von motorischen Abläufen und Handlungsintentionen unserer Interaktionspartner zu realisieren (zum Konzept des Funktionensystems der Spiegelneurone s. [73,74]). Zur Zwangssymptomatik passt eine Aktivierung des parietalen Kortex (insbesondere des Gyrus supramarginalis) insofern, als die Patienten permanent damit beschäftigt sind, ob sie nach dem Kontakt mit irgendwelchen Objekten bestimmte Handlungen ausführen sollen und ob sie diese Handlungen auch ausreichend und perfekt ausgeführt haben [70,75].

Der *anteriore zinguläre Kortex (ACC)* übernimmt eine zentrale Funktion bei der Konfliktdetektierung und der Überwachung von Handlungen, insbesondere bei der Fehlerkontrolle – eine Aufmerksamkeitsleistung, an der auch der dorsolaterale präfrontale Kortex beteiligt ist. Außerdem spielt der ACC eine wichtige Rolle bei der emotionalen Schmerzwahrnehmung. Er besteht aus einem ventral und rostral gelegenen affektiven Teil und einem dorsalen kognitiven Teil [76]. Der kognitive Teil unterhält u. a. Verbindungen zum dorsolateralen präfrontalen Kortex und soll eine angemessene Reaktionsauswahl ermöglichen, was Davidson et al. [77,78] als *conflict monitoring* bezeichnen [79]. Der affektive Teil hat Verbindungen zur Amygdala, zum orbitofrontalen Kortex und zur Inselregion. Dieses Netzwerk steuert die Reaktionen auf affektiv bedeutsame Reize. Der ACC stellt Verbindungen zwischen Aufmerksamkeit und Emotion her [80] und wird im Sinne einer Entscheidungsinstanz bei mehreren, insbesondere konfligierenden Reaktionsmöglichkeiten aktiv [77,81]. Generell kann der ACC als Verbindungsstruktur zwischen kognitiven und affektiven Prozessen gelten.

In mehreren Studien wurde eine Überaktivierung des anterioren zingulären Kortex ebenso wie des orbitofrontalen Kortex nach Symptomprovokation gefunden [82–85]. Da beide Strukturen an Entscheidungsprozessen beteiligt sind, passt der Befund beeinträchtigter Entscheidungsprozesse bei Zwangspatienten gut in dieses Bild. Cavadini et al. [86] stellten eine beeinträchtigte Entscheidungsfähigkeit bei Zwangspatienten fest, wobei der Grad der Beeinträchtigung in der Lage war, zwischen guten und schlechten Respondern auf SSRI-Behandlung zu unterscheiden. Der Grad der ACC-Aktivierung erwies sich insbesondere bei depressiven Patienten als Prädiktor für Therapieergebnisse mit antidepressiver Medikation ([87,88]; für Bezüge dieser Befunde zur Psychotherapie s. [89]).

Die *Amygdala* ist anatomisch eine hemisphärensymmetrisch an der Innenseite der Temporallappen gelegene, aus jeweils 13 Kernen bestehende mandelförmige Struktur und funktionell ein Zentrum für erlernte wie angeborene Furcht- und Angstreaktionen. Ihre zentrale Rolle speziell bei der Furchtkonditionierung und der klassischen Konditionierung aversiver Reize konnten vor allem LeDoux u. Mitarb. in Studien mit Tracer-Technologie und bildgebenden Methoden nachweisen ([90–92]; fMRT-Studie: [93]). Die Amygdala hat Verbindungen zu den Basalganglien (z. B. Nucleus accumbens), die das Flucht- und Vermeidungsverhalten steuern. Andere (beidseitig aktive) Bahnen laufen unter anderem zum orbitofrontalen Kortex, zum anterioren zingulären Kortex und zur Insel, weiterhin zum Hippokampus, zum Hypothalamus und zu den vegetativen Regulationszentren des Hirnstamms.

Phillips u. Mataix-Cols [94] fanden, dass Waschwänge und Kontaminationsängste, welche meist mit einer erhöhten Bereitschaft einhergehen, auf entsprechende Stimuli (verschmutzte, eventuell infizierte Objekte) mit Ekel zu reagieren, wider Erwarten nicht mit einer Aktivierung der Insel, sondern der Amygdala korreliert waren. In einer Symptomprovokationsstudie (PET) mit ekelauslösenden Bildern konnten van den Heuvel et al. [95] den Hauptkontrast zwischen Waschwangpatienten und gesunden Kontrollen in einer verstärkten Aktivierung der linken Amygdalaregion erkennen. Bei wiederholten Vorgaben der entsprechenden Reize ergab sich sogar eine Sensitivierung der Amygdalareaktion.

Schienle u. Mitarb. [70] dagegen fanden keine erhöhte Amygdalaaktivität bei ekelauslösender Stimulation an Zwangspatienten. Wird kein zwangsspezifisches Bildmaterial zur Stimulation ver-

wendet, z. B. Gesichter mit unterschiedlichem Emotionsausdruck (Freude, Angst, neutral), zeigten Zwangspatienten im Vergleich mit gesunden Kontrollen sogar durchgehend erniedrigte Amygdalaaktivierungen (fMRT-Studie: [96]). Nicht nur bei Symptomprovokation, sondern auch bei kognitiven und Verhaltensaufgaben konnte eine Einbindung der Amygdala in kortikostriatale Regelkreise nachgewiesen werden [97].

Der Befund, dass Patienten mit aggressiven Zwangsgedanken und dadurch induzierter Angst mit nachfolgenden Kontrollritualen ein reduziertes Volumen der rechten Amygdala zeigen [98], gibt einen Hinweis auf mögliche Subklassifikationen der Zwangsstörungen (s. unten Punkt 3).

Die *Insel* wird häufig in Zusammenhang mit Geschmackswahrnehmung und der Empfindung von „Ekel“ gebracht [99]. Insofern bei Zwangspatienten Ängste vor Verschmutzung, Verunreinigung und Infizierung im Vordergrund stehen, ist zu erwarten, dass nicht nur eine erhöhte Bereitschaft besteht, auf ekelauslösende Situationen stark emotional und mit entsprechenden Handlungsimpulsen (Vermeidung, Reinigungsrituale) zu reagieren, sondern auch eine deutliche neuronale Beteiligung der Inselregion an diesen Prozessen vorliegt [100]. Schienle et al. [70] machten überdies deutlich, dass die Insel nicht nur bei Ekelstimulation, sondern auch bei Vorlage Furcht auslösenden Bildmaterials reagiert. Die Aktivität der Inselregion erwies sich zusätzlich mit der Schwere der Zwangssymptome korreliert. Die Autoren vermuten daher, dass die Insel über Geschmacksempfindungen und Ekel hinaus auch verschiedene andere physiologische und vegetative Signale verarbeitet, welche mit aversiven Situationen, Handlungen oder Handlungsfolgen assoziiert sind. Diese Region fungiert ähnlich wie der ventromediale präfrontale oder der anteriore zinguläre Kortex (s. oben) als *somatosensorische Konvergenzzone*. Informationen über Körperzustände unterschiedlichster Art könnten dort verarbeitet werden und als Grundlagen für Entscheidungen dienen (vgl. oben zu Damasio's *Somatic-Marker-Hypothese* [65,66] sowie zur Kritik hierzu).

Für eine emotionsrelevante Funktion der Inselregion bei Entscheidungsprozessen sprechen Befunde, die eine erhöhte Aktivität dieser Region bei der Konfrontation mit nachteiligen bzw. unfairen Angeboten im Rahmen ökonomischer Entscheidungen nachweisen konnten [81]. Die erhöhte Reaktionsbereitschaft insulärer Strukturen bei Zwangspatienten mag deren generell erhöhte Sensibilität für potenziell schädliche Umweltreize und negative somatische bzw. physiologische Zustände widerspiegeln.

In mehreren Untersuchungen wurde über – allerdings inkonsistente – Auffälligkeiten im *Zerebellum* berichtet. Morphometrisch wurden sowohl eine Vergrößerung [98], eine Verkleinerung [101] als auch keine Veränderung [102] gefunden. In einer funktionellen fMRT-Studie zu Therapieeffekten berichten Nakao et al. [103] über eine Zunahme der Zerebellumaktivität nach Verhaltenstherapie (Stimulationsparadigma: Stroop-Test). Eine Beteiligung des Zerebellums an Zwangsstörungen ist insofern plausibel, als das Striatum enge funktionell-anatomische Verbindungen zum medialen anterioren Zerebellum aufweist. Dieses sog. „limbische Zerebellum“ beeinflusst unter anderem den Arousal und die emotionale Reagibilität. Das rostrale Zerebellum ist mit dem ventralen Tegmentum verbunden, welches dopaminerge Einflüsse auf das ventrale Striatum ausübt.

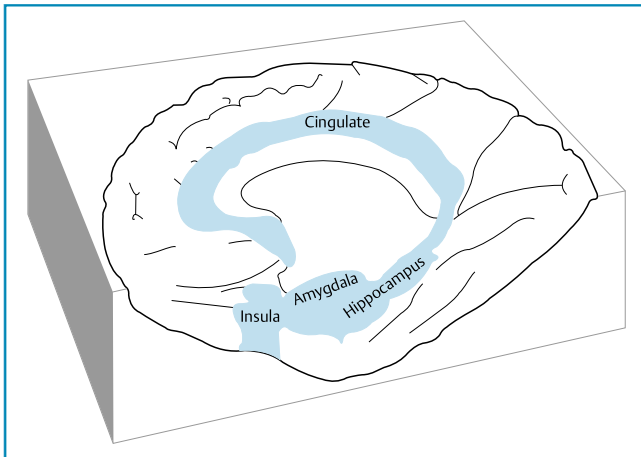


Abb. 2 Insel, Amygdala, Hippocampus und zingulärer Kortex (jeweils hemisphärensymmetrische Strukturen) stehen in engem funktionellem Austausch und werden klassischerweise dem limbischen System zugerechnet. Der Hippocampus, der unter anderem in Zusammenhang mit der Organisation des deklarativen Gedächtnisses sowie mit der Einordnung von Informationen in raum-zeitliche, aber auch sinnbezogene Kontextbezüge diskutiert wird, spielt in der OCD-Literatur nur eine untergeordnete Rolle (Abbildung aus [76], S. 932).

2.5 Weitere OCD-relevante Schaltkreise

2.5.1 Die emotionalen Grundlagen des Entscheidens

Mehrere der bisher angesprochenen Hirnareale sind Teil umfassender emotionsverarbeitender Netzwerke. So werden der zinguläre Kortex, der Hippocampus, Amygdala und Insel dem limbischen System zugerechnet (vgl. ausführlich [104]). Wenn gleich dieses neuroanatomische Konstrukt – unter anderem durch die bahnbrechenden Arbeiten von LeDoux [91] – auch in Zweifel gezogen wird, so bestehen dennoch enge Verbindungen zwischen den genannten Arealen (Abb. 2) sowie zwischen diesen und den verschiedenen Teilen des präfrontalen Kortex und des motorischen Systems (zu den Verbindungen zwischen frontalen und parietalen motorischen Kortexarealen und dem Basalgangliensystem s. [105]). Handlungsvorbereitende Systeme wie das kortiko-striato-thalamo-kortikale Netzwerk und emotionsverarbeitende Systeme sind aufs Engste miteinander verbunden.

Betrachtet man Zwangsstörungen, vor allem jene Unterformen, bei denen ein extremes Kontroll- und Absicherungsbedürfnis im Vordergrund steht, als ein perseverierendes Kreisen in Entscheidungsschleifen und Prüfprozeduren, dann sollten eben jene Hirnareale involviert sein, welche mit Entscheidungsprozessen und ihren emotionalen Grundlagen (z.B. Antizipation von Belohnungen oder Schädigungen) zu tun haben. Hierzu gehören präfrontale Regionen wie der orbitofrontale, der ventromediale und der dorsolaterale PFC, verschiedene Abschnitte des anterioren und posterioren Zingulums, die Inselregionen, aber auch Amygdala und Striatum. Insbesondere der Nucleus accumbens als Teil des Striatums spielt bei der Beurteilung und Antizipation von Belohnungen – also bei der Erzeugung unserer Handlungsmotivation – eine wesentliche Rolle.

2.5.2 Executive Dysfunction Model und Modulatory Control Model

In einer aktuellen Übersichtsarbeit unterscheiden Friedlander u. Desrocher [41] zwischen einem *Executive Dysfunction Model* und einem *Modulatory Control Model*. Ersteres erklärt primär die bei Zwängen auftretenden Perseverationen und repetitiven Hand-

lungsabläufe (z.B. Kontrollieren und Zählen), d.h. es bezieht sich auf Störungen der Ausführungskontrolle und der Verhaltensinhibition (compulsions) [85]. Das *Modulatory Control Model* dagegen bezieht sich primär auf irrationale und persistierende Gedanken, Vorstellungen und Verhaltensimpulse (obsessions), welche bei der betroffenen Person Angst und Distress erzeugen [46].

Executive Dysfunction Model An Perseverationstendenzen und Inhibitionsstörungen sind Strukturen beteiligt, die weitgehend dem oben dargestellten fronto-striato-thalamo-frontalen Schaltkreis entsprechen (Abb. 1). Ausgehend von dorsolateralen Bereichen des PFC [106] gibt es einen direkten Verbindungsweg zu den D1-Rezeptoren des Striatums und von dort zum Globus-pallidus-/Substantia-nigra-Komplex (Pars reticulata im Inneren dieser Kerne) – eine wichtige Output-Region der Basalganglien. Der Globus-pallidus-Substantia-nigra-Komplex projiziert zum Thalamus, der wiederum direkte Verbindungen zum frontalen Kortex aufweist. In diese direkte Schleife sind zwei inhibitorische Verbindungen eingebaut, was bedeutet, dass die hemmende Wirkung des Globus pallidus internus auf den Thalamus reduziert wird. Ein Verlust dieser Hemmung führt zu einer Überaktivierung des Thalamus und triggert das System im Sinne eines selbstperpetuierenden, positiven Feedbacks. Ein erhöhter Metabolismus im Bereich des Thalamus steht offenbar in direktem Zusammenhang mit der Symptomausprägung von Zwängen [107]. Der indirekte Verbindungsweg geht vom präfrontalen Kortex über die D2-Rezeptoren des Striatums zum Basalganglienkontrollsystem (bestehend aus dem externen Teil des Globus pallidus und dem Nucleus subthalamicus). Ein Teil des Inputs in dieses System läuft übrigens nicht über das Striatum, sondern direkt vom PFC zum Nucleus subthalamicus. Das Basalganglienkontrollsystem projiziert dann zum Globus pallidus internus und zur Substantia nigra, von wo der Weg über den Thalamus wieder zurück zum PFC verläuft. Der Nucleus subthalamicus wirkt dabei aktivierend auf die den Thalamus inhibierende Struktur des Globus pallidus internus und trägt damit im Normalfall zur Dämpfung thalamischer Aktivität bei.

Dieser indirekte Weg verfügt also über mehrere inhibitorische Neurone bzw. Verschaltungen und übt folglich eine dämpfende Wirkung auf den Thalamus aus (negatives Feedback). Die im gesunden Funktionieren bestehende Balance zwischen den direkten und indirekten Schleifen, welche eine Balance zwischen Aktivierung und Kontrolle motorischer Abläufe garantiert, scheint bei Zwangsstörungen zugunsten des direkten, positiven Feedbacks verschoben, mit der Folge perseverierender und unkontrollierter Verhaltensabläufe [46]. Der beschriebene Kreislauf hat selbstverständlich auch Verbindungen zum limbischen System, d.h. zu Prozessen der Emotionskontrolle.

Modulatory Control Model Das *Modulatory Control Model* thematisiert die engen funktionalen und anatomischen Zusammenhänge zwischen orbitofrontalem Kortex, medialem präfrontalen Kortex, zingulärem Kortex (insbesondere ACC) und limbischen Strukturen wie der Amygdala. Der zinguläre Kortex weist auch enge Verbindungen zu motorischen Kortexarealen und zu den Basalganglien auf. Verschiedene Studien konnten Hyperaktivierungen und gesteigerten Metabolismus in den genannten Bereichen nachweisen (insbesondere im OFC, im medialen PFC und im zingulären Kortex) (vgl. [41] für einen Überblick). Daraus sollte eine übertriebene mentale Fokussierung auf Themen wie Gefahr und Bedrohung, Sexualität, Aggression oder Sauberkeit resultieren. Zwangsgedanken ziehen dann wiederum rituelle und perseverierende Schutzhandlungen und -gedanken nach

sich (Compulsions), wie eben auch die Strukturen des Modulatory Control Model und des Executive Dysfunction Model in engem Zusammenhang stehen.

2.5.3 Neuropsychologische Befunde

Es liegen inzwischen zahlreiche Befunde zu neuropsychologischen Beeinträchtigungen bei Zwangsstörungen vor, die zwar noch kein einheitliches und geschlossenes Bild abgeben, aber dennoch die Befunde zur funktionellen Anatomie weitgehend stützen (aktuelle Übersichten: [36,108,109]).

Wiederholt wurden bei Zwangspatienten Defizite bei Entscheidungsprozessen gefunden, wobei häufig der Bechara-Card-Sorting-Test benutzt wurde [110]. Oben bereits erwähnt wurde die Studie von Cavedini et al. [86], bei der insbesondere solche Patienten in dieser Aufgabe schlechter abschnitten, die später auch schlechtere Behandlungsergebnisse mit Serotoninwiederaufnahmehemmern aufwiesen. Andere Studien dagegen fanden keine Unterschiede im Entscheidungsverhalten zwischen Patienten und gesunden Kontrollen [111]. Sollten sich die Befunde zu Entscheidungsdefiziten in weiteren Untersuchungen bestätigen, spräche dies für die Involviertheit orbitofrontaler und ventromedialer Kortextbereiche, des ACC sowie der funktionell damit verbundenen Basalganglien (z. B. Nucleus caudatus). Speziell der OFC reagiert auf Veränderungen im Belohnungswert von Stimuli und auf Kontingenzenveränderungen [63], welche im Bechara-Card-Sorting-Test erkannt werden müssen, um langfristig erfolgreiche Entscheidungen zu treffen. Entsprechende Informationen müssen dann über die Basalganglien in Verhalten umgesetzt werden. Der OFC wird zudem bei Unsicherheiten bezüglich möglicher Handlungsfolgen aktiv [112]. Ob ventromediale und orbitofrontale Aktivierungen bei Entscheidungsprozessen die (unbewusste) Verarbeitung von somatischen Markern widerspiegeln – wie die Damasio-Gruppe vermutet –, oder ob es sich um Begleiterscheinungen von mehr oder weniger bewussten Repräsentationen von Unsicherheiten bezüglich Handlungsfolgen bzw. von geänderten Kontingenzenverhältnissen handelt, welche dann in der Folge vegetative Reaktionen nach sich ziehen – wie Maia u. McClelland [69] vermuten –, oder ob beides in einem irgendwie gearteten Zusammenspiel zutrifft, muss derzeit allerdings offen bleiben.

Für die ventromedialen und orbitofrontalen Auffälligkeiten spricht auch die beeinträchtigte Leistung von Zwangspatienten im OFC-sensitiven Object-Alternation-Test, während im Wisconsin-Card-Sorting-Test, der als sensitiv für Beeinträchtigungen im dorsolateralen präfrontalen Kortex gilt, Schizophrene schlechter abschneiden als Zwangspatienten ([113]; im Überblick: [36]). Beeinträchtigungen bei komplexen Problemlöseaufgaben wie dem Tower of Hanoi oder dem Tower of London weisen auf Defizite im Bereich des konzeptuellen Denkens und des strategischen Planens hin ([110,114]; im Überblick: [36]). Defizite im Bereich von Gedächtnisfunktionen oder von visuell-räumlichen Leistungen scheinen bei Zwangspatienten nicht unbedingt mit basalen Gedächtnis- oder Wahrnehmungsschwächen zu tun haben, sondern mit Defiziten in der Nutzung impliziter Strategien der Informationsorganisation, was sich insbesondere in Problemen bei der Encodierung unstrukturierter Materials manifestiert [36,108]. Dies kann zu den für Zwänge typischen Zweifeln an kognitiven und motorischen Funktionen führen.

Zusammenfassend weist die neuropsychologische Befundlage vor allem auf Beeinträchtigungen in Bereichen hin, die als *exekutive kognitive Funktionen* bezeichnet werden (z. B. [27], S. 563). Hierzu gehören:

- ▶ strategische Kompetenz,
- ▶ Generieren internaler Lösungsstrategien,
- ▶ Unterdrücken irrelevanter Stimuli,
- ▶ automatische Unterdrückung von Intrusionen,
- ▶ Umschalten auf veränderte Kontingenzen,
- ▶ Komplexitätsverarbeitung und Zeitabhängigkeit,
- ▶ visuoräumliche Wahrnehmung, Erinnerung und Informationsverarbeitung,
- ▶ Arbeitsgedächtnis.

Bei zahlreichen neuropsychologischen Befunden muss offen bleiben, ob die Beeinträchtigung auf ein basales Defizit zurückzuführen ist oder eine Folge der Symptomatik (inadäquate Fehlerkorrektur) und/oder der Komorbidität darstellt (z. B. Verlangsamung und Gedächtnisdefizite als Folge der Depression?). Insofern sind Versuche von besonderem Wert, spezifische kognitive Basisfunktionen zu prüfen. Ein Ansatz konzentriert sich auf das implizite Lernen, an dem die oben genannten kortikostriatalen Strukturen (CSTC-Regelkreise, s. Punkt 2.2) wesentlich beteiligt sind. Neben Konditionierungsprozessen unter Beteiligung des Hippokampus und der Amygdala geht es beim impliziten (unbewussten) Lernen vor allem um den Erwerb von motorischen Abläufen, d. h. von Fertigkeiten und Sterotypen. Nun liegen zwar bei Zwangspatienten keine manifesten Defizite des impliziten Lernens vor, wie sie aufgrund von Dysfunktionen des CSTC-Systems zu erwarten wären, aber Hinweise darauf, dass solche Defizite durch *explizite* Lernstrategien kompensiert werden. Bei der Durchführung einer Reaktionszeitaufgabe, die implizites Lernen erfordert, erwiesen sich Zwangspatienten in ihrer Testleistung zwar nicht beeinträchtigt, zeigten aber Aktivierungsmuster im medialen Temporallappen, welche auf explizite Lernstrategien hindeuten [115]. Gesunde dagegen produzierten erwartungsgemäß Aktivierungen im Striatum (bilateral) und im Thalamus. Defizite des impliziten Lernens manifestieren sich aber dann, wenn Patienten zugleich eine explizite Lernaufgabe zu erledigen haben, wenn also eine Interferenz zwischen impliziten und expliziten Prozessen erzeugt wird. Deckersbach et al. [116] benutzen hierfür ein Dual-Task-Experiment, bei dem sich die Zwangspatienten im Gegensatz zu den gesunden Testpersonen beeinträchtigt zeigten.

Mehrere Autoren schlagen vor [108], die neuropsychologische Befundlage für die Entwicklung von Therapien kognitiver Basisstörungen der OCD zu nutzen.

3 OCD als mehrdimensionale Störung

▼ Eine nähere Betrachtung der durchaus vielschichtigen Symptomatik der Zwangsstörungen legt es nahe, nach möglichen Subklassifikationen und ihren neuronalen bzw. psychobiologischen Korrelaten zu suchen [19,117]. In der Tat scheint es so, dass die Heterogenität des klinischen Phänotyps einer Heterogenität des *funktionellen Neurophänotyps* entspricht, wodurch sich eventuell unscharfe und widersprüchliche Befunde aus der Bildgebung, aus genetischen Studien, aber auch aus klinisch-therapeutischen Studien erklären ließen [118]. Wenngleich in diesem Ansatz noch mehr Programmatik als gesichertes Wissen steckt, so kann man heute immerhin sagen, dass ein undifferenzierter Verweis auf die Beteiligung fronto-striato-thalamo-frontaler Schaltkreise bei OCD nicht mehr ausreicht und dass es inzwischen zum methodischen Standard gehört, nach Subtypen zu unterscheiden.

Eine solche Unterscheidung kann entweder zu einem Ansatz der distinkten und sich gegenseitig ausschließenden Klassen führen (exklusive kategoriale Klassifikation) oder zu einem dimensional-analytischen Ansatz, was bedeutet, dass ein „Fall“ in einem mehrdimensionalen Raum lokalisiert wird, dessen Achsen von unterschiedlichen syndromalen Faktoren aufgespannt werden. Die Arbeitsgruppe um Mataix-Cols [118] hat den Versuch unternommen, solche syndromalen Dimensionen aus zwölf faktorenanalytischen Studien zu extrahieren, welche zusammengefasst mehr als 2000 Patienten einbezogen. Die Studien extrahierten jeweils drei bis sechs Faktoren, wobei die konsistentesten Ergebnisse für vier Dimensionen zu finden waren:

1. Symmetriezwänge/Rituale des Ordnen und Arrangierens (symmetry/ordering),
2. Hort- und Sammelzwänge (hoarding),
3. Wasch- und Reinigungszwänge, verbunden mit Infektions- und Kontaminationsängsten (washing/cleaning/contamination fear),
4. Kontrollzwänge (obsessions/checking).

Die Autoren berichten unter Verweis auf mehrere Studien, dass die zeitliche Veränderung der Symptomatik vor allem auf eine Veränderung innerhalb der Dimensionen und weniger auf Übergänge zwischen den Klassen bzw. Achsen zurückzuführen sei. Die einzelnen Dimensionen lassen sich offenbar mit unterschiedlichen Komorbiditäten, genetischen Markern, neuronalen Substraten und auch differenziellen Therapieeffekten in Zusammenhang bringen. Differenzielle neuronale Aktivierungsmuster betreffen folgende Areale²:

1. Symmetriezwänge: reduzierter rCBF im Striatum (PET: [119]).
2. Hort- und Sammelzwänge: reduzierter Glukosemetabolismus im posterioren zingulären Kortex (bei Patienten mit Sammelzwang ausgeprägter als bei gesunden Kontrollen) und im dorsolateralen PFC (bei Patienten mit Sammelzwang ausgeprägter als bei nicht sammelnden Zwangspatienten) (Glukose-PET: [120]); intensiviert Aktivierung im Gyrus praecentralis (links) und im OFC (rechts) (fMRT: [121]).
3. Wasch- und Reinigungszwänge: intensivierter rCBF im ACC (bilateral) und im linken OFC (PET: [119]); Insel (waschzwangspezifische Symptomprovokation durch ekelerregendes Bildmaterial; fMRT: [122]); Insel (rechts), ventrolateraler PFC und Gyrus parahippocampalis (ekelerregendes Bildmaterial; fMRT: [100]); intensiviert Aktivierung im ventromedialen PFC (bilateral) (fMRT: [121]).
4. Kontrollzwänge: Intensivierter rCBF im Striatum (PET: [119]); Aktivierung in frontostriatalen Regionen und im Thalamus (waschzwangspezifische Symptomprovokation durch ekelerregendes Bildmaterial; fMRT: [122]); verstärkte Aktivierung im Putamen, Globus pallidus, Thalamus und in dorsalen kortikalen Arealen (fMRT: [121]).

Einerseits geben diese Studien Hinweise darauf, dass unterschiedliche Symptombilder von unterschiedlichen neuronalen Systemen vermittelt werden. Gleichzeitig überlappen sich die Syndrome intraindividuell mehr oder weniger stark, und ebenso die beteiligten neuronalen Systeme. Innerhalb der fronto-striato-thalamo-frontalen Schaltkreise herrsche diesbezüglich „neuronale Promiskuität“ [50,118].

Partielle Deckungsgleichheit, aber auch Unterschiede fanden Mataix-Cols et al. [121] in einer fMRT-Studie. 16 Patienten mit unterschiedlich starker Ausprägung der Wasch-, Kontroll- oder Sammelzwänge (Y-BOCS, Padua Inventory-Revised) sowie 17 gesunden Kontrollpersonen wurden je 50 Bilder unterschiedlicher Art gezeigt, nämlich a) solche, die symptomprovokativ waren für Waschzwänge (sog. washing provocation), b) für Kontrollzwänge und aggressive Zwangsgedanken (sog. checking provocation), c) für Sammelzwänge (sog. hoarding provocation) sowie weiterhin d) aversive und Ekel auslösende Bilder aus dem International Affective Picture System [123] und schließlich e) neutrale Bilder. Da allen Patienten und Kontrollpersonen alle Bilder gezeigt wurden, handelte es sich um ein vollständig gekreuztes Design.

- ▶ Im Vergleich mit gesunden Kontrollen wurden bei der „washing provocation“ verstärkte Aktivierungen in folgenden Arealen gefunden: ventromedialer PFC (bilateral), OFC, mittlerer Gyrus temporalis (links), ACC (rechts subgenual und links dorsal), ventrolateraler PFC, Amygdala, Nucleus caudatus (rechts).
- ▶ Bei der „checking provocation“ waren im Vergleich zu Kontrollen folgende Areale aktiv: verschiedene subthalamische und Hirnstammkerne, Putamen und Globus pallidus (rechts), Thalamus (rechts), inferiorer frontaler Kortex (rechts), anteriores Zingulum (rechts), medialer und superiorer frontaler Kortex, Gyrus praecentralis (links). Kaum Unterschiede gab es in limbischen und paralimbischen Regionen (z. B. Hippocampus) und im subgenualen ACC.
- ▶ Bei der „hoarding provocation“ waren im Vergleich zu Kontrollen Bereiche des präzentralen und superioren Gyrus frontalis (links), des Gyrus fusiformis (links) und des rechten OFC vermehrt aktiv.

Eliminierten die Autoren die Kovariate „Depression“, indem sie die Korrelationen zwischen der Symptomausprägung und dem Aktivierungsgrad der jeweiligen Gehirnregionen unter Herabpartialisierung der BDI-Scores berechneten, so ergab sich folgendes Bild:

- ▶ Mit der Symptomausprägung von Waschzwängen kovariieren: Gyrus fusiformis (bilateral), superiorer Gyrus temporalis (rechts), Gyrus lingualis (bilateral), ventrolateraler PFC (rechts), anteriore Insel (rechts).
- ▶ Mit der Symptomausprägung von Kontrollzwängen kovariieren: praecentraler/superioren Gyrus frontalis (links), inferiorer Gyrus frontalis (links), Globus pallidus und Putamen (bilateral), Thalamus (links).
- ▶ Mit der Symptomausprägung von Sammelzwängen kovariieren: praecentraler/superioren Gyrus frontalis (links).

Zusammenfassend und mit aller Vorsicht scheint es so, als ob die immer wieder zitierten fronto-striato-thalamo-frontalen Schaltkreise vor allem beim Kontrollsyndrom involviert wären, bei Waschzwängen und Kontaminationsängsten dagegen eher emotionale Strukturen wie Insel, Amygdala oder subgenualer ACC (vgl. das Modulatory Control Model [41]). Zahlreiche Hirnareale vor allem im präfrontalen Bereich überschneiden sich. Die Autoren resümieren: „The main finding was that washing, checking, and hoarding symptom dimensions of OCD were mediated by distinct but partially overlapping neural systems“ ([121], p. 571). Eine weitere, auch für die Therapieprognose relevante Subklassifikation betrifft den Grad der Einsicht in die Unangemessenheit oder Inadäquatheit von Zwangsgedanken und Zwangshandlungen (good insight vs. poor insight; [124,125]). In einer Studie von Aigner et al. [37] wiesen deutlich mehr Patienten der „poor-

² Abkürzungen: rCBF: regionaler zerebraler Blutfluss; OFC: orbitofrontaler Kortex; PFC: präfrontaler Kortex; AC bzw. ACC: anteriores Zingulum bzw. anteriorer zingulärer Kortex; HC: Healthy controls, d. h. gesunde Vergleichspersonen.

insight“-Stichprobe strukturelle Veränderungen im MRT auf als in der „good insight“-Stichprobe, wobei die Veränderungen vor allem das System der Basalganglien, den Lobus parietalis, den Nucleus lentiformis, den Okzipital- und Frontalbereich sowie das Ventrikelsystem betrafen.

4 Unterschiedliche Forschungsparadigmen: Symptomprovokation und Funktionstests von Action-Monitoring- und Planungsprozessen

In der bildgebenden OCD-Forschung kann man zwischen zwei verschiedenen Ansätzen unterscheiden, mit deren Hilfe funktionelle Reaktionen gemessen werden: Einer arbeitet mit der Präsentation von zwangsauslösenden Informationen (z. B. Bildern) im Sinne einer Symptomprovokation. Der zweite arbeitet mit kognitiven Aufgaben, die zwar zunächst nicht unmittelbar zwangsauslösend sind, von denen aber angenommen wird, dass sie mit Aspekten einer zugrunde liegenden kognitiv-emotionalen oder handlungsregulatorischen Dysfunktion assoziiert sind.

4.1 Studien mit Symptomprovokation

In Symptomprovokationsstudien werden häufig Bilder dargeboten, die Angst vor Verschmutzung und Infektionen einschließlich der entsprechenden Vermeidungs-, Wasch- und Reinigungsimpulse auslösen. Entsprechende Bilder lösen auch bei gesunden Personen Gefühle von Ekel aus, sodass in zahlreichen Studien auf die standardisierten ekelerregenden Stimuli des International-Affective-Picture-System (IAPS) von Lang et al. [123] zurückgegriffen wird. Mehrfach konnte gezeigt werden, dass Zwangspatienten offenbar besonders sensitiv auf solches Bildmaterial reagieren. Methodisch gesehen wichtig ist dabei, dass den Versuchspersonen neben dem interessierenden Bildmaterial noch neutrale Bilder vergleichbarer optischer Komplexität gezeigt werden, um durch den Vergleich der verschiedenen Bedingungen die spezifischen emotionalen Reaktionen erkennen zu können (Subtraktionsdesign). Oft werden zusätzlich auch noch Bilder gezeigt, die andere Emotionen wie Angst oder Freude evokieren sollen, um die ganz spezifischen neuronalen Korrelate einer bestimmten Emotion im Vergleich zu einer anderen herauszufinden.

In einer entsprechend angelegten fMRT-Untersuchung fanden z. B. Shapira et al. [100] bei visueller Stimulation mit Ekel auslösenden IAPS-Bildern Unterschiede zwischen OCD-Patienten und gesunden Personen im Inselbereich, im parahippokampalen Areal, im Putamen sowie im inferioren und medialen Gyrus frontalis. Bei Furcht auslösenden Bildern gab es keine Unterschiede zwischen Gesunden und Zwangspatienten. Phillips et al. [122] verglichen Waschzwang- und Kontrollzwangpatienten mit gesunden Kontrollpersonen unter Verwendung von waschzwangspezifischem, generell Ekel auslösendem und neutralem Bildmaterial. Neben der differenziellen Aktivierung zahlreicher Gehirnareale wurde deutlich, dass die Patienten mit Waschzwang auf waschzwangrelevante ebenso wie auf Ekel induzierende Bilder besonders sensitiv reagierten (hohe Ekel- und Angst-Ratings). Bei den Waschzwangpatienten war die Insel bei beiden Typen aversiven Bildmaterials involviert, Patienten mit Kontrollzwang und Gesunde dagegen reagierten nur bei Ekel auslösendem Material mit einer Aktivierung der Insel. Das Aktivierungsmuster unter waschzwangspezifischer Symptomprovokation bei Waschzwangpatienten bezog sich weiterhin auf pa-

rietale Regionen (Gyrus angularis und supramarginalis), den OFC und den ACC.

Van den Heuvel et al. [95] fanden in einer PET-Studie mit visuellem Bildmaterial (Kontaminationsangst auslösende vs. neutrale Bilder) bei den Patienten mit Waschzwängen im Gegensatz zu gesunden Personen vor allem die linke Amygdala aktiviert. Andere Studien arbeiteten nicht mit optischem Material, sondern mit Gegenständen, welche die Patienten (z. B. im PET-Scanner [126]) anfassen mussten.

Um die Symptomprovokation möglichst individuumspezifisch zu gestalten, hat die Arbeitsgruppe um Prof. Vaitl in Gießen einen interessanten Weg eingeschlagen. Die Patienten machen mit einer Digitalkamera Bilder von zwangsauslösenden Objekten und Situationen in ihrer konkreten Lebensumwelt. Diese Bilder werden dann im fMRT gezeigt. In der bereits mehrfach erwähnten Untersuchung von Schienle et al. [70] wurden diese Bilder mit Ekel und Angst auslösenden sowie mit neutralen Bildern aus dem IAPS verglichen. Spezifische Gehirnaktivierungen fanden sich bei den individuell aufgenommenen OCD-relevanten im Gegensatz zu neutralen Bildern im OFC (links [l], rechts [r]), im DLPFC (l, r), in der Inselregion (l, r), im supramarginalen Gyrus (r), im Gyrus angularis (l, r), im Nucleus caudatus (l), Thalamus (l, r) und im Temporallappen (l). Konzentriert man sich auf die Areale, die bei den Zwangspatienten signifikant aktiver waren als bei den gesunden Kontrollpersonen, so sind dies

- ▶ im Vergleich von OCD-Bildern mit neutralen Bildern: OFC (l, r), DLPFC (l), Gyrus supramarginalis (r), Nucleus caudatus (l), Thalamus (r) und Insel (l);
- ▶ im Vergleich von Ekel auslösenden mit neutralen Bildern: Gyrus supramarginalis (l, r) und Insel (l, r);
- ▶ im Vergleich von Angst auslösenden mit neutralen Bildern nur die Insel (r).

In einer Einzelfallstudie (fMRT) benutzten Overbeck et al. [127] individuelles verbales Stimulationsmaterial zur Symptomprovokation (sog. script driven stimulation). Ausgehend von der Zwangsproblematik der Patientin konstruierten die Autoren zwölf kurze Texte, in denen problematische Szenen beschrieben wurden. Zum Vergleich wurden Beschreibungen ähnlicher Szenen ohne symptomspezifische Auslöser verwendet. Es handelt sich hierbei um eine Einzelfallstudie zum Nachweis eines Therapieeffekts, deren Ergebnisse jedoch aufgrund der Tatsache, dass nur am Ende der Behandlung gemessen wurde, nicht interpretierbar sind.

4.2 Handlungskontrolle und Konfliktmonitoring

Ein ganz anderer Zugang geht von spezifischen neuronalen Dysfunktionen bei Zwangspatienten aus und versucht Aufgaben zu entwickeln, um die neuronalen Korrelate solcher Dysfunktionen sichtbar zu machen (vgl. die Ausführungen zum impliziten/prozeduralen Lernen in Punkt 2.5.3). Eine solche Annahme besteht darin, dass die Handlungskontrolle bei der Ausführung insbesondere motorischer Aufgaben gestört sein könnte. Das *Action-Monitoring-System* sollte bei Zwangspatienten vor allem dann Probleme aufweisen, wenn die Personen in konflikthafter Situationen schnell reagieren oder spontane Handlungstendenzen unterdrücken sollen, um die richtige Entscheidung zu treffen bzw. die richtige motorische Reaktion auszuführen. In typischen Untersuchungen dieser Art wird von den Versuchspersonen eine spezifische Reaktion erwartet, wenn auf einen bestimmten Hinweisreiz („cue“) ein bestimmter Zielreiz („target“) folgt. Alle anderen Stimuluskombinationen erfordern eine andere Reaktion. Ein Konflikt wird induziert, wenn der Hinweisreiz oder der Ziel-

reiz alleine oder in anderen Kombinationen auftritt und damit nicht die spezielle Reaktion erfordert, d.h. Handlungsimpulse unterdrückt werden müssen. Ziel derartiger Designs ist es, zwischen konfliktinduzierenden Aufgaben, welche aber dennoch richtig gelöst werden, und falschen Reaktionen unterscheiden zu können.

Die bei solchen konflikthaften Monitoringaufgaben beteiligten Hirnareale, insbesondere der anteriore zinguläre Kortex, führen bei Zwangspatienten offenbar zu stärker ausgeprägten Fehlersignalen als bei Gesunden. Es entsteht das Gefühl, dass bei der Handlungsausführung oder bei einem Denkvorgang etwas nicht stimmt und weitere Handlungen oder kognitive Vorgänge notwendig sind, um das Problem zu beseitigen und es richtig zu machen. Zwangspatienten haben beispielsweise ein geringes Vertrauen in ihre Gedächtnis- und Erinnerungsleistung [128]. Ängste und Unsicherheiten kommen auf, ebenso Gefühle von Unvollkommenheit bis hin zu Selbstwertzweifeln und schließlich Zwangsgedanken und Zwangshandlungen. Eine positive Feedbackschleife kann sich etablieren: Gelingt es nicht, die Fehlersignale zu reduzieren, werden entsprechende Handlungen und Kognitionen fortgesetzt und wiederholt, was noch weitere Irrtumssignale erzeugt.

Diese Theorie eines dysfunktionalen Handlungskontrollsystems wurde zunächst von Pitman [129] formuliert und von verschiedenen anderen Autoren spezifiziert. Da insbesondere der ACC als Ursprungsort dysfunktionaler Fehlersignale infrage kommt, passt diese Theorie gut zur Charakterisierung des ACC als zentraler Struktur des Konfliktmonitoringsystems [130,131], insbesondere, wenn es um Response- und Entscheidungskonflikte geht. Gehring et al. [132] untersuchten in einer EEG-Studie die evozierten Potenziale (ERP) nach Induktion eines Responsekonflikts (für ein ähnliches Vorgehen vgl. [133]). Zur Stimulation wurde eine Variante des Stroop-Tests verwendet (z. B. Präsentation des Wortes „Rot“ in grüner Farbe, wobei nur auf die Farbe, nicht auf die Wortbedeutung reagiert werden durfte). Erwartungsgemäß war die „error-related negativity“ (ERN) des EEG-Signals bei irrtümlichen Reaktionen ausgeprägter als bei korrekten Reaktionen, insbesondere bei den Zwangspatienten (im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen). Die ERN-Ausprägung war mit der Schwere der Symptomausprägung (Y-BOCS) signifikant korreliert. Die ERN ist eine negative Komponente (Schwankung) im Verlauf des evozierten Potenzials, die praktisch zeitgleich mit der irrtümlichen Reaktion beginnt. Sie repräsentiert entweder den Reaktionskonflikt [79] oder bereits die Identifikation des sich anbahnenden bzw. manifesten Irrtums [134]. Verfahren der EEG-basierten Quellenlokalisation (Brain Electromagnetic Source Analysis) verorteten das Signal im ACC. Hinweise auf eine Beteiligung des ACC am Error-Monitoring ohne Konflikt bei der Aufgabendurchführung liegen von van Veen et al. [135] vor. Eine fMRT-Studie von Ursu et al. [136] verwendete eine Stimulation vom Typ der sog. *Continuous Performing Tasks*, bei der die Versuchspersonen in bestimmter Weise reagieren mussten, wenn ein „target“ (hier ein X) von einem „cue“ (hier ein A) angekündigt wurde. Neben diesen AX-Signalfolgen wurden auch A/non-X- (AY), non-A/X- (BX) und non-A/non-X-Signalfolgen (BY) angeboten, auf welche eine andere Reaktion gefragt war. AY- und BX-Signalfolgen induzieren Konflikte, d.h. Handlungsimpulse, die unterdrückt werden müssen. Auf diese Weise kann zwischen falsch gelösten Aufgaben und konfliktinduzierenden, aber richtig gelösten Aufgaben unterschieden werden. Die Autoren fanden eine intensiviertere ACC-Aktivierung bei den Error- wie den Konfliktaufgaben, bei den Zwangspatienten ausgeprägter

als bei den gesunden Kontrollen. Die Aktivierung war dem Trend nach mit der Symptomschwere (Y-BOCS) korreliert. Auf der Verhaltensebene fanden sich im Übrigen keine Anzeichen für mehr Konflikte oder schlechtere Leistungen der Patienten im Vergleich mit Kontrollpersonen. Die Autoren weisen darauf hin, dass die intensiviertere ACC-Aktivität nicht oder nicht nur mit einer Irrtumsidentifikation zu tun haben dürfte, sondern Ausdruck eines *Error-Prevention-Systems* sei. Das ACC-Signal gehe nämlich auch korrekten Reaktionen bzw. Handlungen voraus und folge ihnen auch nach, insbesondere bei falschen Reaktionen, was bedeutet, dass die Performanzevaluation weitergeführt wird [131]. Die gesteigerte ACC-Aktivität korrespondiert offenbar mit einer Übersensitivität für Konflikte.

Die Unterscheidung zwischen falschen Reaktionen und richtigen, aber konflikthaften Reaktionen wurde in einer fMRT-Studie von Maltby et al. [137] aufgegriffen. In einem Go/No-go-Paradigma wurden den Versuchspersonen eine Reihe von Xs und seltener dazwischen Ks gezeigt. Auf X sollten die Versuchspersonen möglichst schnell reagieren (Go-Stimuli), auf K dagegen nicht (No-go-Stimuli). Der Reaktionsimpuls auf ein dem X bei schneller Präsentation durchaus ähnliche K muss also unterdrückt werden (Konflikt). Sowohl bei irrtümlichen Reaktionen als auch bei korrekten, aber konflikthaften Reaktionen zeigten die Zwangspatienten im rostralen und kaudalen ACC, im lateralen OFC, im lateralen PFC sowie im posterioren zingulären Kortex signifikant ausgeprägtere Aktivierungen als die Kontrollpersonen. Spezifische Unterschiede fanden sich im Thalamus und im Nucleus caudatus, welche bei korrekten, aber konflikthaften Reaktionen stärker aktiviert waren als bei falschen Reaktionen (error trials, auch hier OCD > Kontrollen).

Die Autoren postulieren ein Zusammenspiel des Action-Monitoring-Systems, welches meist im rostralen und kaudalen ACC sowie im lateralen PFC verortet wird, mit dem kortiko-striato-thalamo-kortikalen Netzwerk, insbesondere bei der Regulation von Konflikten. Die Rolle des lateralen PFC könnte darin bestehen, dass er zu einer Reduktion von Interferenzen und Konflikten beiträgt, indem er Reaktionsmöglichkeiten herausfiltert, die für die gegebene Situation oder Anforderungscharakteristik irrelevant oder nachteilig sind. Prozesse des Handlungsmonitorings in Konfliktsituationen sind bei irrtümlichen wie bei korrekten Reaktionen mit einer Aktivierung des lateralen PFC verbunden, eine Feststellung, die nach Befundlage sowohl für Gesunde wie auch für Zwangspatienten gilt [79,133,138].

Betrachtet man den Zeitverlauf von Action-Monitoring-Prozessen [131], so lässt sich die ACC-Aktivität diesbezüglich spezifizieren. Die kaudale ACC-Aktivität repräsentiert, so eine Annahme von Maltby et al. [137], die initiale Identifikation eines vorliegenden Reaktions- bzw. Handlungskonflikts, während der rostrale ACC für die nachfolgende emotionale Beurteilung der Handlung zuständig ist. Ein hyperaktivierter kaudaler ACC mag somit bei Zwangspatienten eine verstärkte Sensitivierung für Reaktions- und Handlungskonflikte anzeigen, während die Überaktivierung im rostralen ACC für eine hohe emotionale Reagibilität auf konfliktbeladene Situationen und Konsequenzen sowie auf Ambivalenzen in der Handlungsfolgebewertung steht.

Die Rolle der angesprochenen Areale und ihres Zusammenspiels sollte auch bei komplexeren Aufgaben untersucht werden. Dass dies mit bildgebenden Verfahren möglich ist, machten van den Heuvel et al. [139] in einer fMRT-Studie deutlich. Sie verwendeten den sog. „Tower of London“, bei dem das Problem der Umsortierung von farbigen Kugeln in bestimmten Bearbeitungsschritten gelöst werden muss. Die Zwangspatienten wiesen hier im

Vergleich mit gesunden Kontrollen schlechtere Planungsleistungen auf. Während des Planungsprozesses war die fronto-striatale Aktivierung bei den Patienten reduziert, insbesondere im dorsolateralen PFC und im Nucleus caudatus. Dagegen war die Aktivität im ACC, im ventrolateralen PFC und im parahippokampalen Kortex erhöht, also in Arealen, die Funktionen für das Action-Monitoring-System und das Kurzzeitgedächtnis übernehmen. Zusammen mit der ebenfalls festgestellten verstärkten Aktivierung im Hirnstamm mag dies für kompensatorische Reaktionen (vgl. oben Punkt 2.5.3) und erhöhtes Arousal bei der Aufgabendurchführung sprechen.

5 Therapieeffekte

Die Wirkung von *Psychotherapie* auf das Gehirn war in der OCD-Forschung sehr früh ein Thema. Eine der ersten Studien, die überhaupt mit bildgebenden Verfahren durchgeführt wurden, um Psychotherapieeffekte nachzuweisen, fand im Bereich der kognitiven Verhaltenstherapie von Zwangsstörungen statt ([140] Methode: FDG-PET). Trotzdem liegen bis heute insgesamt nur wenige Outcomestudien (Vorher-Nachher-Messung) und schon gar keine Prozessstudien mit wiederholten Messungen im Therapieverlauf vor. Bei den in den Studien realisierten Psychotherapieansätzen handelt es sich entweder um kognitive Verhaltenstherapie (KVT; engl. Cognitive Behavioral Therapy, CBT) oder um rein behaviorale Verhaltenstherapie (VT) mit Reizkonfrontation und Reaktionsverhinderung.

Baxter et al. [140] fanden eine erhöhte Aktivierung im rechten Nucleus caudatus, welche sich nach Therapie sowohl bei der mit Psychopharmaka (Fluoxetin) als auch bei der mit KVT erfolgreich behandelten Gruppe normalisierte. Nakatani et al. [141] replizierten diesen Befund in einer Einzelfallstudie (Behandlung nur mit VT). Ähnliche Befunde erbrachten auch Schwartz et al. [142], wobei sich hier die Normalisierung auf den Nucleus caudatus (NCd) beidseitig bezog. Prätherapeutisch vorliegende Korrelationen im Metabolismus mehrerer Gehirnregionen reduzierten sich nach der Therapie, wobei Baxter et al. Korrelationen zwischen OFC, NCd und Putamen fanden, Schwartz et al. solche zwischen OFC, NCd und Thalamus. Benazon et al. [143] fanden in einer Studie, die mit der Methode der Magnetresonanztomographie (1H-MRS) durchgeführt wurde, keine Veränderung des Glutamatmetabolismus im linken Nucleus caudatus. Patienten waren hier zwangserkrankte Kinder.

Eine ¹⁸FDG-PET-Vergleichsstudie zwischen einer verhaltenstherapeutisch behandelten (n = 18) und einer mit Fluoxetin (n = 9) behandelten Gruppe erwachsener Zwangspatienten machte deutlich, dass ein höherer Metabolismus im Bereich des linken orbitofrontalen Kortex mit einem besseren Behandlungsergebnis einherging [144]. Diese positive Korrelation zwischen dem Pre-Treatment-Metabolismus im linken OFC und der prozentualen Reduzierung des Y-BOCS-Scores fand sich nur für die VT-Gruppe. Bei der pharmakologisch behandelten Gruppe war das Gegenteil der Fall: ein geringerer Metabolismus vor Behandlung sagte hier ein besseres Ergebnis voraus. Diese Zusammenhänge fanden sich nur im Bereich des OFC, in den anderen untersuchten Arealen (ACC und NCd) nicht. Wenn es zutrifft, dass eine ausgeprägtere Symptomatik mit einer ausgeprägteren OFC-Aktivierung korreliert ist [145] und dies wiederum mit einer guten Psychotherapieprognose einhergeht, lässt sich damit vielleicht sogar eine praktische Indikationsaussage ableiten: Bei Patienten

mit gravierender Symptomatik sollte man sich zumindest nicht auf Medikamente allein verlassen.

In einer Studie von Nakao et al. [103] wird über psychologische und hirnfunktionelle Veränderungen von Zwangspatienten nach Pharmakotherapie (Fluvoxamine) oder Verhaltenstherapie (jeweils 12 Wochen Dauer, VT eine Sitzung wöchentlich) berichtet. Der Stichprobenumfang war sehr gering (4 Patienten in der medikamentösen, 6 Patienten in der VT-Gruppe), sodass in der Ergebnisdarstellung leider, aber doch konsequenterweise keine Unterscheidung mehr vorgenommen wird. Signifikante Verbesserungen ergaben sich in diversen klinischen Maßen (Y-BOCS [2 von 4 medikamentös behandelten Patienten verbesserten sich allerdings nicht], Clinical Global Impressions-Severity, Global Assessment of Functioning, State Trait Anxiety Inventory, Maudsley Obsessive-Compulsive Inventory, Hamilton Depression Rating Scale). fMRT-Messungen wurden vorgenommen a) mit einer Symptomprovokationsaufgabe, wobei (nur) die verbalen Bezeichnungen individuell zwangsrelevanter Gegenstände visuell präsentiert wurden (keine Bilder), und b) mit einem Stroop-Test. Nach klinischer Verbesserung zeigten die Patienten im Stroop-Test eine *verstärkte* Aktivierung in folgenden Arealen: dorsolateraler PFC (r, l), ACC (r), Insel (r, l), temporaler und parietaler Kortex (r, l), Zerebellum (r, l) im Vergleich zur Messung vor Beginn der Therapie. Unter Symptomprovokation zeigten die Patienten im Vorher-Nachher-Vergleich eine *reduzierte* Aktivität in: OFC (r, l), ACC (r, l), Putamen (r), Insel (l), temporaler und okzipitaler Kortex (r, l) und Zerebellum (r, l).

Mehr Studien als zur Verhaltenstherapie liegen zur *Pharmakotherapie* von Zwangsstörungen vor [27,44]. Insbesondere die Wirksamkeit von Psychopharmaka, die eine präsynaptische Wiederaufnahme des in den synaptischen Spalt freigesetzten Serotonins verhindern sollen (sog. selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, SSRI), ist in zahlreichen kontrollierten Studien belegt worden [107,146,147]. Der Neuromodulator Serotonin wirkt über eine glutamaterge Hemmung inhibitorisch auf den oben beschriebenen kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreis und reduziert dadurch die Überstimulation. Eine längerfristige Behandlung mit SSRI scheint zu einer Desensibilisierung präsynaptischer Autorezeptoren zu führen, die im OFC und in den Basalganglien besonders zahlreich vorkommen. Die Desensibilisierung führt zu einer vermehrten synaptischen Freisetzung von Serotonin, was Effekte an den postsynaptischen Serotoninrezeptoren verstärken soll [148]. Dieser Wirkmechanismus wird auch für Clomipramin postuliert, das zwar kein selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer ist, sondern ein Trizyklikum, aber trotzdem eine gute Wirksamkeit bei Zwangsstörungen aufweist.

El Mansari et al. [149] zeigten im Tierversuch, dass die durch SSRI bedingten Veränderungen in der serotonergen Transmission im lateralen frontalen Kortex schneller auftreten als im medialen und orbitofrontalen Kortex. In diesen Strukturen trat eine Latenz von mindestens acht Wochen auf. Dies könnte den späteren Wirkungseintritt von SSRI bei Zwangsstörungen im Gegensatz zu depressiven Erkrankungen erklären. Gegen eine ausschließliche Rolle des serotonergen Systems spricht allerdings, dass bei einem Teil der Zwangspatienten selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren nicht wirken und in der Regel nur eine Teilremission der Zwangssymptome erzielt werden kann.

Prädiktoren für die Ansprechbarkeit auf verschiedene Substanzen (meist SSRI, Serotonergika) wurden aus der prätherapeutischen Aktivierung des OFC und des Nucleus caudatus zu gewin-

nen versucht. Speziell das Verhältnis von orbitofrontalen und subkortikalen Funktionen könnte auf unterschiedliche neuropharmakologische Subtypen verweisen, die bei der medikamentösen Indikationsstellung in Zukunft zu berücksichtigen wären [150]. Auf die in Zusammenhang mit OFC-Funktionen diskutierten Auffälligkeiten bei Entscheidungsprozessen und ihren eventuellen prädiktiven Wert bei Behandlung mit serotonerg wirksamen Medikamenten wurde oben in Punkt 2.4 bereits hingewiesen.

6 Resümee

Die aktuelle Forschung zur funktionellen Anatomie, aber auch zur Neuropsychologie von Zwangsstörungen spricht für die pathophysiologische Bedeutung von Hirnarealen, die an der Handlungssteuerung und -kontrolle (z.B. Fehlermonitoring), an Prozessen des Planens und Entscheidens (exekutive Funktionen, Folgeabschätzungen von emotional relevanten Ereignissen und Handlungen, Konfliktmonitoring), an der Aufmerksamkeit (v.a. im visuell-räumlichen Bereich) und an der Emotionsverarbeitung beteiligt sind. Funktionelle bildgebende Studien konnten zeigen, dass Regionen des kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreises für die Zwangserkrankung von besonderer Bedeutung sind. Daneben gibt es Hinweise dafür, dass darüber hinaus ein größeres Netzwerk von Hirnregionen involviert ist, unter anderem parietale Regionen, zingulärer Kortex, orbitofrontaler Kortex, Inselregion und Zerebellum.

Verschiedene Studien konnten den Einfluss der Verhaltenstherapie und der Therapie mit Psychopharmaka auf neuronale Aktivierungsmuster nachweisen. Allerdings sind die Ergebnisse hier noch relativ uneinheitlich.

In Zukunft wird es darum gehen, in methodisch verbesserten Studien (Stichprobenumfang, Einbezug klinischer und nichtklinischer Kontrollgruppen, höhere räumlich-zeitliche Auflösung der fMRT-Bildgebung [151]) das Wissen um die relevanten Hirnareale und ihre Hyper- und Hypofunktionen zu konsolidieren und zu erweitern. Vor allem aber wird es darum gehen, das Zusammenspiel der beteiligten Hirnareale detailliert zu messen und mathematisch zu modellieren (*Computational Neuroscience*). Das Gehirn ist ein komplexes, nichtlineares System, welches alle Merkmale selbstorganisierender Prozesse aufweist [152]. Die Modellierung zwangsrelevanter neuronaler Strukturen sollte ihrer Qualität als dynamische, nichtlineare Systeme gerecht werden. Im Rahmen des *Dynamic Causal Modelling* [153] liegen konkrete Ansätze vor, die Interaktion von Hirnarealen in Form gekoppelter, nichtlinearer Differenzialgleichungen zu fassen. Die Parameterschätzung erfolgt darin auf Basis empirischer fMRT-Daten.

Was konkrete Implikationen der neurobiologischen Forschung speziell für die psychotherapeutische Praxis betrifft, so ist unseres Erachtens im Moment eher eine zurückhaltende Einschätzung angebracht. Neue Behandlungsansätze lassen sich aus der Befundlage nicht direkt ableiten, wiewohl sich umgekehrt psychotherapeutische Effekte durchaus in einer messbaren Veränderung von neuronalen Aktivierungsmustern niederschlagen.

Perspektiven könnten sich in Zukunft vielleicht über Entwicklungen im Bereich des Neurofeedbacks mit Real-Time-fMRT ergeben. Dieses nichtinvasive Verfahren könnten Patienten dazu nutzen, veränderte neuronale Aktivierungsmuster zu erlernen, indem ihnen aktuelle Aktivierungsmuster mit kurzer Zeitverzögerung (1–2 s) visualisiert rückgemeldet werden. Experimentel-

le Studien [154] und erste klinische Erfahrungen in der Beeinflussung von Schmerzzuständen liegen vor [155,156], unseres Wissens allerdings noch keine Erfahrungen mit Zwangsstörungen.

Aktuelle psychotherapeutische Innovationen entspringen eher aus dem Wissen, dass Zwangsstörungen sowohl in die Biografien der Patienten eingebunden sind und lebensgeschichtliche Bedeutung haben, aber auch für soziale, insbesondere partnerschaftliche und familiäre Beziehungen funktionalen Stellenwert haben. Sie dienen der Affektregulation, der Konflikt- und Angstabwehr, dem Gewinn von Autonomie etc.. Umgekehrt sind soziale und andere Ressourcen von wichtiger Bedeutung für das Gelingen psychotherapeutischer Maßnahmen [157], sodass sich integrative Verfahren anbieten, die individuumsbezogene (z.B. verhaltenstherapeutische und kognitive) Techniken mit interpersonellen und systemischen Ansätzen verbinden (Paar- und Familiengespräche, idiografische Systemmodellierung, Aufbau von Selbstsicherheit und sozialer Kompetenz) [26].

Eine (auch, aber nicht nur) für die Arbeit mit Zwangspatienten relevante Innovation kommt aus der Erforschung nichtlinearer Dynamiken auf der Ebene neuronaler, aber auch psychischer und sozialer Prozesse [152]. Entwickelt wurde ein Verfahren zum Real-Time-Monitoring psychotherapeutischer Veränderungsprozesse (*Synergetic-Navigation-System*), welches es erlaubt, auf der Basis täglicher Selbsteinschätzungen die Binnenstruktur von Psychotherapien sehr detailliert zu erfassen. Die verfügbaren zeitreihenanalytischen Verfahren geben insbesondere Hinweise auf kritische Instabilitäten und damit auf veränderungssensitive Phasen im Verlauf. Damit können adaptive Indikationsentscheidungen optimiert werden. Das Verlaufsfeedback entfaltet darüber hinaus eine eigene autokatalytische und motivationale Wirkung [158].

Damit wird es im Rahmen von Prozess-Outcome-Studien möglich, Psychotherapieverläufe als Kaskaden von Ordnungsübergängen empirisch zu dokumentieren [152]. Da dies zeitnah stattfindet, werden erstmals Studien realisierbar, bei denen im Therapieverlauf wiederholte fMRT-Messungen mit geeigneten (individuellen) Stimulationsparadigmen zu spezifischen Zeitpunkten durchgeführt werden können.

Fazit für die Praxis

Die konkreten Implikationen der neurobiologischen Forschung im Bereich der Zwangsstörungen für die psychotherapeutische Praxis sind zurzeit noch zurückhaltend einzuschätzen. Neue Behandlungsansätze lassen sich aus der Befundlage nicht direkt ableiten, wiewohl psychotherapeutische Effekte sich durchaus in einer messbaren Veränderung von neuronalen Aktivierungsmustern niederschlagen. In Zukunft könnten sich über die Entwicklungen im Bereich des Neurofeedbacks mit Real-Time-fMRT neue Perspektiven ergeben. Dieses nichtinvasive Verfahren könnten Patienten dazu nutzen, veränderte neuronale Aktivierungsmuster zu erlernen, indem ihnen aktuelle Aktivierungsmuster mit kurzer Zeitverzögerung visualisiert rückgemeldet werden.

Literatur

- 1 Zaudig M. Epidemiologie, Komorbidität und Verlauf der Zwangsstörung. In: Zaudig M, Hauke W, Hegerl U (Hrsg): Die Zwangsstörung. Diagnostik und Therapie. Stuttgart: Schattauer, 2002: 33–42
- 2 Karno M, Golding JN, Sorenson SB, Burmann MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorders in five US-Communities. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 1094–1099
- 3 Wittchen HU, Saß H, Zaudig M, Koehler K. Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen (DSM-II-R). Deutsche Bearbeitung und Einführung. Weinheim: Beltz, 1989
- 4 Eaton WW, Kramer M, Anthony JC. The incidence of specific DIS/DSM-III mental disorders: Data from NIMH Epidemiologic Catchment Area Program. Acta Psychiatrica Scand 1989; 79: 163–187
- 5 Reinecker H, Zaudig M. Langzeiteffekte bei der Behandlung von Zwangsstörungen. Lengerich: Pabst, 1995
- 6 Weissman MM, Bland RC, Canino GJ et al. The cross national epidemiology of obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1994; 55 (Suppl): 5–10
- 7 Shafraan R. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Child Psychol Psychiatry Rev 2001; 6: 50–58
- 8 Snider LA, Swedo SE. Pediatric obsessive-compulsive disorder. J Am Med Ass 2000; 284: 3104–3106
- 9 Stengler-Wenzke K, Beck M, Holzinger A, Angermeyer MC. Stigmatisierungserfahrungen von Patienten mit Zwangserkrankungen. Fortschr Neurologie Psychiatrie 2004; 72: 7–13
- 10 Eisen J, Rasmussen S. Clinical features of obsessive-compulsive disorder. Psych Clin North Am 2000; 23: 469–491
- 11 Sobin C, Blundell ML, Karayiorgou M. Phenotypic differences in early- and late-onset obsessive-compulsive disorder. Comp Psychiatry 2000; 41: 373–379
- 12 Rosario-Campos M, Leckmann J. Adults with early-onset obsessive-compulsive disorder. Am J Psychotherapy 2001; 158: 1899–1903
- 13 Millet B, Kochmann F, Gallarda T et al. Phenomenological and comorbid features associated in obsessive-compulsive disorder: Influence of age of onset. J Affective Dis 2004; 83: 283–284
- 14 Fontanelle LF, Mendlowicz M, Marques C, Versiani M. Early- and late-onset obsessive-compulsive disorder in adult patients: An exploratory clinical and therapeutic study. J Psychiatric Res 2003; 37: 127–133
- 15 Jänsch P. Der frühe Beginn der Zwangsstörung: Einfluss auf Symptomatik, Schweregrad und Komorbidität. Diplomarbeit an der Ludwig-Maximilian-Universität München, 2004
- 16 Piacentini J, Bergman L. Obsessive-compulsive disorder in children. Psych Clin North Am 2000; 23: 519–533
- 17 Pauls DL, Alsobrook JP. The inheritance of obsessive-compulsive disorder. Child Adol Psych Clin North Am 1999; 8: 481–496
- 18 Nestadt G, Lan T, Samuels J et al. Complex segregation analysis provides compelling evidence for a major gene underlying obsessive-compulsive disorder and for heterogenetics by sex. Am J Human Gen 2000; 67: 1611–1616
- 19 Hegerl U, Henkel V, Pogarell O. Neurobiologische Erklärungsansätze bei Zwangsstörungen. Psychotherapie 2002; 7: 228–233
- 20 Nestadt G, Samuels J, Riddle M et al. A family study of obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 2000; 57: 358–363
- 21 Hauke W. Die Effektivität von multimodaler Verhaltenstherapie bei Zwangsstörungen. Prax Klin Verhaltensmed Rehabilitation 1994; 26: 82–88
- 22 Reinecker H. Zwänge. Diagnose, Theorien und Behandlung. Bern: Huber, 1994
- 23 Zaudig M, Hauke W, Hegerl U. Die Zwangsstörung. Diagnostik und Therapie. Stuttgart: Schattauer, 2002
- 24 Lakatos A. Kognitiv-behaviorale Therapie für Zwangsstörungen. Regensburg: Roderer, 1997
- 25 Ambühl H, Meier B. Zwang verstehen und behandeln. Stuttgart: Pfeiffer bei Klett-Cotta, 2003
- 26 Tominschek I, Schiepek G. Zwangsstörungen. Ein systemisch-integratives Behandlungskonzept. Göttingen: Hogrefe, 2007 (im Druck)
- 27 Kordon A, Leprow B, Hohagen F. Zwangsstörungen. In: Förstl H, Hautzinger M, Roth G (Hrsg): Neurobiologie psychischer Störungen. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006: 545–576
- 28 Mavrogiorgou P, Hegerl U. Psychopharmakotherapie der Zwangsstörungen. In: Zaudig M, Hauke W, Hegerl U (Hrsg): Die Zwangsstörung. Diagnostik und Therapie. Stuttgart: Schattauer, 2002: 91–106
- 29 Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW et al. Behavioral versus pharmacological treatments of obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis. Psychopharmacology 1998; 136: 205–216
- 30 Hohagen F, Winkelmann G, Rasche-Ruchle H et al. Combination of behavioural therapy with fluvoxamine in comparison with behaviour therapy and placebo. Results of a multicentre study. Br J Psychiatry 1998; 35 (Suppl): 71–88
- 31 Rauch SL, Dougherty DD, Cosgrove GR et al. Cerebral metabolic correlates as potential predictors of response to anterior cingulotomy for obsessive compulsive disorder. Biol Psychiatry 2001; 50: 659–667
- 32 Mallet L, Mesnage V, Houeto JL et al. Compulsions, Parkinson's disease and stimulation. Lancet 2002; 360: 1302–1304
- 33 Tass PA. A model of desynchronization deep brain stimulation with a demand-controlled coordinated reset of neural subpopulation. Biol Cybernetics 2003; D01: 1007/422–425
- 34 Arolt V, Rothermundt M. Psychische Erkrankungen und Immunsystem. Psychother Psychosom med Psychol 2005; 55: 36–48
- 35 Swedo SE, Leonard HL, Garvey M et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: Clinical description of the first 50 cases. Am J Psychiatry 1998; 155: 264–271
- 36 Kuelz AK, Hohagen F, Voderholzer U. Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: A critical review. Biol Psychology 2004; 65: 185–236
- 37 Aigner M, Zitterl W, Prayer D et al. Magnetic resonance imaging in patients with obsessive-compulsive disorder with good versus poor insight. Psychiatry Res – Neuroimaging 2005; 140: 173–179
- 38 Schiepek G (Hrsg). Neurobiologie der Psychotherapie. Stuttgart: Schattauer, 2004
- 39 Walter H (Hrsg). Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie. Stuttgart: Schattauer, 2005
- 40 Schneider F, Fink GR (Hrsg). Funktionelle Magnetresonanztomographie in Psychiatrie und Neurologie. Heidelberg: Springer, 2007
- 41 Friedlander L, Desrocher M. Neuroimaging studies of obsessive-compulsive disorder in adults and children. Clin Psychol Rev 2006; 26: 32–49
- 42 Graybiel AM, Rauch SL. Toward a neurobiology of obsessive-compulsive disorder. Neuron 2000; 28: 343–347
- 43 Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Res – Neuroimaging 2004; 132: 69–79
- 44 Zurovski B, Kordon A, Hohagen F. Zwangsstörungen. In: Walter H (Hrsg): Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie. Stuttgart: Schattauer, 2005: 303–319
- 45 Stein DJ, Goodman WK, Rauch SL. The cognitive-affective neuroscience of obsessive-compulsive disorder. Curr Psychiatry Rep 2000; 2: 341–346
- 46 Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. Brit J Psychiatry 1998; 173 (Suppl): 26–37
- 47 Saxena S, Bota RG, Brody AL. Brain-behaviour relationships in obsessive-compulsive disorder. Sem Clin Neuropsychiatry 2001; 6: 82–101
- 48 Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. Psychiatr Clin North Am 2000; 23: 563–586
- 49 Rohen JW. Funktionelle Neuroanatomie. Stuttgart: Schattauer, 2001
- 50 Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: Neural substrates of parallel processing. Trends Neurosci 1990; 13: 266–271
- 51 Wewetzer C, Jans T, Beck N et al. Interaktion, Familienklima, Erziehungsstile und Erziehungspraktiken in Familien mit einem zwangskranken Kind. Verhaltenstherapie 2003; 13: 10–18
- 52 Insel TR. Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 739–744
- 53 Wee NJ van der, Stevens H, Hardeman JA et al. Enhanced dopamine transporter density in psychotropic-naïve patients with obsessive-compulsive disorder shown by [¹²³I]β-CIT SPECT. Am J Psychiatry 2004; 161: 2201–2206
- 54 Pogarell O, Hamann C, Pöppel G et al. Elevated brain serotonin transporter availability in patients with obsessive-compulsive disorder. Biol Psychiatry 2003; 54: 1406–1413
- 55 Adams KH, Hansen ES, Pinborg LH et al. Patients with obsessive-compulsive disorder have increased 5-HT_{2A} receptor binding in the caudate nuclei. Int J Neuropsychopharm 2005; 8: 391–401
- 56 Simpson HB, Lombardo I, Slifstein M et al. Serotonin transporters in obsessive-compulsive disorder: A positron emission tomography study with [¹¹C]McN5652. Biol Psychiatry 2003; 54: 1414–1421

- 57 Stengler-Wenzke K, Muller U, Angermeyer MC et al. Reduced serotonin transporter availability in obsessive-compulsive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254: 252–255
- 58 Hesse S, Muller U, Lincke T et al. Serotonin and dopamine transporter imaging in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2005; 140: 63–72
- 59 Denys D, Wee N van der, Janssen J et al. Low level of dopaminergic D2 receptor binding in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 1041–1045
- 60 Denys D, Zohar J, Westenberg HG. The role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: Preclinical and clinical evidence. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (Suppl): 11–17
- 61 Kugaya A, Seneca NM, Snyder PJ et al. Changes in human in vivo serotonin and dopamine transporter availabilities during chronic antidepressant administration. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 413–420
- 62 Pogarell O, Pöpperl G, Mulert C et al. SERT and DAT availabilities under citalopram treatment in obsessive-compulsive disorder. *Europ J Neuropsychopharmacology* 2005; 15: 521–524
- 63 Rolls ET. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cog* 2004; 55: 11–29
- 64 Davidson RJ, Jackson DC, Kalin N. Emotion, plasticity, context, and regulation: Perspectives from affective neuroscience. *Psychol Bull* 2000; 126: 890–909
- 65 Damasio AR. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Phil Trans Roy Soc London – Series B. Biol Sci* 1996; 351: 1413–1420
- 66 Damasio AR. Ich fühle, also bin ich. Die Entschlüsselung des Bewusstseins. München: List, 2001
- 67 Bechara A. Neurobiology of decision making: Risk and reward. *Sem Clin Neuropsychiatry* 2001; 6: 205–216
- 68 Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science* 1997; 275: 1293–1295
- 69 Maia TV, McClelland JL. A reexamination of the evidence for the somatic marker hypothesis: What participants really know in the Iowa gambling task. *Proc Nat Acad Sci USA* 2004; 101: 16075–16080
- 70 Schienle A, Schäfer A, Stark R et al. Neural responses of OCD patients towards disorder relevant, generally disgust-inducing and fear-inducing pictures. *Int J Psychophysiology* 2005; 57: 69–77
- 71 Iacoboni M, Zaidel E. Interhemispheric visuo-motor integration in humans: The role of the superior parietal cortex. *Neuropsychologia* 2004; 42: 419–425
- 72 Sirigu A, Duhamel JR, Cohen L et al. The mental representation of hand movements after parietal cortex damage. *Science* 1996; 273: 1564–1568
- 73 Bauer J. Warum ich fühle, was du fühlst. Hamburg: Hoffmann & Campe, 2005
- 74 Gallese V, Goldman A. Mirror neurons and the simulation theory of mind-reading. *Trends Cog Sci* 1999; 2: 493–500
- 75 Tallis F. The neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: A review and consideration of clinical implications. *Brit J Clin Psychol* 1997; 36: 3–20
- 76 Ketter TA, Wang PW, Lembke A, Sachs N. Physiological and pharmacological induction of affect. In: Davidson RJ, Scherer KR, Goldsmith HH (eds): *Handbook of affective sciences*. Oxford: Oxford University Press, 2003: 930–962
- 77 Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam KM. Depression: Perspectives from affective neuroscience. *Ann Rev Psychol* 2002; 53: 545–547
- 78 Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Kalin NH. Parsing the subcomponents of emotion and disorders of emotion: Perspectives from affective neuroscience. In: Davidson RJ, Scherer KR, Goldsmith HH (eds): *Handbook of affective sciences*. Oxford: Oxford University Press, 2003: 8–24
- 79 Carter CS, Braver TS, Barch TM et al. Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* 1998; 280: 747–749
- 80 Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995; 118: 279–306
- 81 Sanfey AG, Rilling JK, Aronson JA et al. The neural basis of economic decision-making in the Ultimatum Game. *Science* 2003; 300: 1755–1758
- 82 Adler CM, McDonough-Ryan P, Sax KW et al. fMRI of neuronal activation with symptom provocation in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatry Res* 2000; 34: 317–324
- 83 Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK et al. Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 595–606
- 84 Cottraux J, Gerard D, Cinotti L et al. A controlled positron emission tomography study of obsessive and neutral auditory stimulation in obsessive-compulsive patients with checking rituals. *Psychiatry Res* 1996; 60: 101–112
- 85 Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM et al. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 62–70
- 86 Cavendish P, Riboldi G, D'Annunzio A et al. Decision-making heterogeneity in obsessive-compulsive disorder: Ventromedial prefrontal cortex function predicts different treatment outcomes. *Neuropsychologia* 2002; 40: 205–211
- 87 Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK et al. Cingulate function in depression: A potential predictor of treatment response. *Neuroreport* 1997; 8: 1057–1061
- 88 Pizzagalli D, Pascual-Marqui RD, Nitschke JB et al. Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: Evidence from brain electrical tomography analysis. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 405–415
- 89 Etkin A, Pittenger C, Polan HJ, Kandel ER. Toward a neurobiology of psychotherapy: Basic science and clinical applications. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17: 145–158
- 90 LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Ann Rev Neurosci* 2000; 23: 155–184
- 91 LeDoux JE. Das Netz der Gefühle. Wie Emotionen entstehen. München: dtv, 2001
- 92 LaBar KS, LeDoux JE. Emotional learning circuits in animals and humans. In: Davidson RJ, Scherer KR, Goldsmith HH (eds): *Handbook of affective sciences*. Oxford: Oxford University Press, 2003: 52–65
- 93 Morris JS, Öhman A, Dolan RJ. A subcortical pathway to the right amygdala mediating „unseen“ fear. *PNAS USA* 1999; 96: 1680–1685
- 94 Phillips ML, Mataix-Cols D. Patterns of neural response to emotive stimuli distinguish the different symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectrum* 2004; 9: 275–283
- 95 Heuvel OA van den, Veltman DJ, Groenewegen HJ et al. Amygdala activity in obsessive-compulsive disorder with contamination fear: A study with oxygen-15 water positron emission tomography. *Psychiatry Res – Neuroimaging* 2004; 132: 225–237
- 96 Canistraro PA, Wright CI, Wedig MM et al. Amygdala responses to human faces in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 916–920
- 97 Breiter HC, Rauch SL. Functional MRI and the study of OCD: From symptom provocation to cognitive-behavioral probes of corticostriatal systems and the amygdala. *Neuroimage* 1996; 4: 127–138
- 98 Pujol J, Soriano-Mas C, Alonso P et al. Mapping structure brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 720–730
- 99 Wright P, He G, Shapira NA et al. Disgust and the insula: fMRI responses to pictures of mutilation and contamination. *Neuroreport* 2004; 15: 2347–2351
- 100 Shapira NA, Liu Y, He AG et al. Brain activation by disgust-inducing pictures in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 751–756
- 101 Kim JJ, Lee MC, Kim J et al. Grey matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: Statistical parametric mapping of segmented magnetic resonance images. *Brit J Psychiatry* 2001; 179: 330–334
- 102 Jenike MA, Breiter HC, Baer L et al. Cerebral structural abnormalities in obsessive-compulsive disorder. A quantitative morphometric magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 625–632
- 103 Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T et al. Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: A functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 901–910
- 104 Roth G, Dicke U. Funktionelle Neuroanatomie des limbischen Systems. In: Förstl H, Hautzinger M, Roth G (Hrsg): *Neurobiologie psychischer Störungen*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006: 1–74
- 105 Heimer L. A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1726–1739
- 106 Cummings JL, Mega MS. *Neuropsychiatry and behavioural neuroscience*. New York: Oxford University Press, 2003

- 107 Perani D, Colombo C, Bressi S et al. [¹⁸F]FDG PET study in obsessive-compulsive disorder. A clinical/metabolic correlation study after treatment. *Brit J Psychiatry* 1995; 166: 244–250
- 108 Greisberg S, McKay D. Neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: A review and treatment implications. *Clin Psychol Rev* 2003; 23: 95–117
- 109 Kathmann N. Neuropsychologie der Zwangsstörung. Göttingen: Hogrefe, 2007
- 110 Cavallaro R, Cavedini P, Mistretta P et al. Basal-cortical circuits in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: A controlled, double dissociation study. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 437–443
- 111 Nielen MMA, Veltman DJ, Jong R de et al. Decision making performance in obsessive-compulsive disorder. *J Affective Dis* 2002; 69: 257–260
- 112 Elliott R, Rees G, Dolan RJ. Ventromedial prefrontal cortex mediates guessing. *Neuropsychologia* 1999; 37: 403–411
- 113 Abbruzzese M, Ferri S, Scarone S. The selective breakdown of frontal functions in patients with obsessive-compulsive disorder and in patients with schizophrenia: A double dissociation experimental finding. *Neuropsychologia* 1997; 35: 907–912
- 114 Fernandez A, Pino Alonso M, Mataix-Cols D et al. Neuroactivation of the Tower of Hanoi in patients with obsessive-compulsive disorder and healthy volunteers. *Rev Esp Med Nucl* 2003; 22: 376–385
- 115 Rauch SL, Savage CR, Alpert NM et al. Probing striatal function in obsessive-compulsive disorder: A PET study of implicit sequence learning. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9: 568–573
- 116 Deckersbach T, Savage CR, Curran T et al. A study of parallel implicit and explicit information processing in patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1780–1782
- 117 Pogarell O, Hegerl U. Bildgebende Verfahren bei Zwangsstörungen. *Psychotherapie* 2002; 7: 204–208
- 118 Mataix-Cols D, Conceicao do Rosario-Campos M, Leckman JF. A multi-dimensional model of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 228–238
- 119 Rauch SL, Dougherty DD, Shin LM et al. Neural correlates of factor-analyzed OCD symptom dimensions: A PET study. *CNS Spectrum* 1998; 3: 37–43
- 120 Saxena S, Brody AL, Maidment KM et al. Cerebral glucose metabolism in obsessive-compulsive hoarding. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1038–1048
- 121 Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N et al. Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 564–576
- 122 Phillips ML, Marks IM, Senior C et al. A differential neural response in obsessive-compulsive patients with washing compared with checking symptoms to disgust. *Psychol Med* 2000; 30: 1037–1050
- 123 Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. International Affective Picture System (IAPS): Instruction manual and affective ratings. Gainesville, FL: Center for Research in Psychophysiology, University of Florida, 1997/2001
- 124 Kozak MJ, Foa EB. Obsessions, overvalued ideas, and delusions in obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther* 1994; 32: 343–353
- 125 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th revised edition. Washington, DC: APA, 1994
- 126 McGuire PK, Bench CJ, Frith SD et al. Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *Brit J Psychiatry* 1994; 164: 459–468
- 127 Overbeck G, Michal M, Russ MO et al. Konvergenzen psychotherapeutischer und neurobiologischer Ergebniskontrolle bei einer schweren Zwangsstörung. *Psychother Psychosom med Psychol* 2004; 54: 73–81
- 128 Tolin DF, Abramowitz JS, Brigidi BD et al. Memory and memory confidence in obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther* 2001; 39: 913–927
- 129 Pitman RK. A cybernetic model of obsessive-compulsive pathology. *Compr Psychiatry* 1987; 28: 334–343
- 130 Veen V van, Carter CC. The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies. *Physiol Behav* 2002; 77: 477–482
- 131 Veen V van, Carter CC. The timing of action-monitoring processes in the anterior cingulate cortex. *J Cog Neurosci* 2002; 14: 593–602
- 132 Gehring WJ, Himle JA, Nisenson LG. Action-monitoring dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Sci* 2000; 11: 1–6
- 133 Kiehl KA, Liddle PF, Hopfinger JB. Error processing and the rostral anterior cingulate: An event-related fMRI study. *Psychophysiology* 2000; 37: 216–223
- 134 Scheffers MK, Coles MGH, Bernstein P et al. Event-related brain potentials and error-related processing: An analysis of incorrect responses of go and no-go stimuli. *Psychophysiology* 1996; 33: 42–53
- 135 Veen V van, Holroyd CB, Cohen JD et al. Errors without conflict: Implications for performance monitoring theories of anterior cingulate cortex. *Brain Cog* 2004; 56: 267–276
- 136 Ursu S, Stenger VA, Shear MK et al. Overactive action monitoring in obsessive-compulsive disorder: Evidence from functional magnetic resonance imaging. *Psychol Sci* 2003; 14: 347–353
- 137 Maltby N, Tolin DF, Worhunsky P et al. Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: An event-related fMRI study. *Neuroimage* 2005; 24: 495–503
- 138 Bush G, Whalen PJ, Rosen BR et al. The counting Stroop: An interference task specialized for functional neuroimaging-validation study with functional MRI. *Hum Brain Mapping* 1998; 6: 270–282
- 139 Heuvel OA van den, Veltman DJ, Groenewegen HJ et al. Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 301–309
- 140 Baxter LR Jr, Schwartz JM, Bergman KS et al. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 681–689
- 141 Nakatani E, Nakgawa A, Ohara Y et al. Effects of behavior therapy on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2003; 124: 113–120
- 142 Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter LR et al. Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 109–113
- 143 Benazon NR, Moore GJ, Rosenberg DJ. Neurochemical analyses in pediatric obsessive-compulsive disorder in patients treated with cognitive-behavioral therapy. *J Am Acad Child Adol Psychiatry* 2003; 42: 1279–1285
- 144 Brody AL, Saxena S, Schwartz JM et al. FDG-PET predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res – Neuroimaging* 1998; 84: 1–6
- 145 Swedo SE, Schapiro MG, Grady CL et al. Cerebral glucose metabolism in childhood onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 518–523
- 146 Saxena S, Brody AL, Ho ML et al. Differential cerebral metabolic changes with paroxetine treatment of obsessive-compulsive disorder vs major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 250–261
- 147 Swedo SE, Pietrini P, Leonard HL et al. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. Revisualization during pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 690–694
- 148 Zohar J, Chopra M, Sasson Y et al. Obsessive-compulsive disorder: Serotonin and beyond. *World J Biol Psychiatry* 2000; 1: 92–100
- 149 Mansari M El, Bouchard C, Blier P. Alteration of serotonin release in the guinea pig orbito-frontal cortex by selective serotonin reuptake inhibitors. *Neuropsychopharmacology* 1995; 13: 117–127
- 150 Stein DJ, Heerden B van, Wessels CJ et al. Single photon emission computed tomography of the brain with ^{99m}Tc-HMPAO during sumatriptan challenge in obsessive-compulsive disorder: Investigating the functional role of the serotonin auto-receptor. *Prog Neuropsychopharmacology Biol Psychiatry* 1999; 23: 1079–1099
- 151 Wiggins GC, Triantafyllou C, Potthast A et al. 32-channel 3 Tesla receive-only phased-array head coil with soccer-ball element geometry. *Magnetic Resonance Med* 2006; 56: 216–223
- 152 Haken H, Schiepek G. Synergetik in der Psychologie. Selbstorganisation verstehen und gestalten. Göttingen: Hogrefe, 2006
- 153 Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modelling. *Neuroimage* 2003; 19: 1273–1302
- 154 Weiskopf N, Veit R, Erb M et al. Physiological self-regulation of regional brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI): Methodology and exemplary data. *Neuroimage* 2003; 19: 577–586
- 155 Charms RC de et al. Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. *PNAS* 2005; 102: 18626–18631
- 156 Spitzer M. Therapie mit dem Scanner? Feedback gegen Schmerzen mittels Echtzeit-fMRT. *Nervenheilkunde* 2006; 25: 390–392
- 157 Stakete G. Social support and treatment outcome of obsessive-compulsive disorder at 9-month follow up. *Behav Psychother* 1993; 21: 81–95
- 158 Schiepek G, Tominschek I, Eckert H, Caine C. Monitoring: Der Psyche bei der Arbeit zuschauen. *Psychol Heute* 2007; 34 (1): 42–47