

Aus dem Department für Psychische Erkrankungen
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
des Universitätsklinikums Freiburg im Breisgau

**Eine strukturelle MRT-Studie zur Zwangsstörung:
Zusammenhänge zwischen spezifischen
Symptomdimensionen und dem Volumen grauer und
weißer Hirnsubstanz**



INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg im Breisgau

Vorgelegt 2016
von Robert Bolz
geboren in Emmendingen

Dekan: Prof. Dr. med. Norbert Südkamp
1. Gutachter: Prof. Dr. med. Ludger Tebartz van Elst
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Oliver Tüscher

Jahr der Promotion: 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	IV
1 Einleitung	1
1.1 Zwangsstörung	1
1.2 Zwangsstörung als mehrdimensionale Erkrankung.....	2
1.3 Epidemiologie	2
1.4 Diagnostische Kriterien nach DSM-V und ICD-10.....	3
1.5 Ätiologie.....	5
1.5.1 Psychologische Erklärungsansätze	5
1.5.2 Molekulargenetische Forschung	6
1.5.3 Neuroanatomische Korrelate aus der Neuropathologie.....	6
1.5.4 Das neurobiologische Modell der Zwangsstörung	7
1.5.5 Das neurobiologische Modell der Symptomdimensionen	14
1.6 Arbeitshypothesen/Annahmen	17
2 Material und Methoden	19
2.1 Studienzusammensetzung	19
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	19
2.3 Stichprobenrekrutierung	21
2.4 Zeitlicher Ablauf der magnetresonanztomographischen Messungen.....	21
2.5 Vergütung der Probanden	22
2.6 Ethikvotum.....	22
2.7 Datenerhebung.....	22
2.7.1 Klinische Fragebögen/ Psychometrie	22
2.7.2 Neuroanatomische Messungen mit dem Magnetresonanztomographen/ Datenakquisition	24
2.8 Statistische Analyse der klinischen und psychometrischen Daten.....	25
2.8.1 Demographische und klinische Daten	25
2.8.2 Exploratorische Faktorenanalyse.....	25

2.8.3	Korrelationsmodelle klinischer und psychometrischer Daten	27
2.9	Statistische Analyse der strukturellen <i>MRT</i> -Datensätze	27
2.9.1	Vorverarbeitung von strukturellen Bildern	27
2.9.2	Erfassung der Hirnvolumina	29
2.9.3	Gruppenanalysen	29
3	Ergebnisse	32
3.1	Studienkollektiv	32
3.2	Demographische Daten	32
3.3	Klinische Daten/ Psychometrie	32
3.3.1	Dauermedikation	34
3.3.2	Komorbiditäten	35
3.3.3	Psychometrie	35
3.4	Exploratorische Faktorenanalyse	38
3.4.1	Hauptkomponentenanalyse	38
3.4.2	Faktorladungen und Faktorbestimmung	39
3.5	Korrelationen klinischer und psychometrischer Daten	40
3.6	<i>VBM</i> -Ganzhirnanalyse	41
3.6.1	Gesamtvolumina der Hirnstrukturen	41
3.6.2	Gruppenvergleich zwischen der Experimentalgruppe und der Vergleichsgruppe	41
3.6.3	Gruppenvergleich innerhalb der Experimentalgruppe	46
3.6.4	Einfluss der Kovariaten	54
4	Diskussion	57
4.1	Zielsetzung der Studie	57
4.2	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	57
4.2.1	Die Ergebnisse des Gruppenvergleichs auf Ganzhirnebene zwischen den Patienten mit einer Zwangserkrankung und gesunden Kontrollen	58
4.2.2	Veränderungen der Hirnvolumina grauer Substanz bei den Symptomdimensionen Kontrollieren und Waschen	61
4.2.3	Der Zusammenhang klinischer Daten mit dem Gyrus frontalis inferior ...	65

4.3	Die Rolle des Gyrus frontalis inferior als neuroanatomisches Korrelat der Neuropsychologie	68
4.4	Regelkreisläufe von Kontroll- und Waschzwang	70
4.5	Einfluss der Kovariate Geschlecht auf den orbitofrontalen Kortex	72
4.6	Limitationen	74
4.7	Ausblick	75
5	Zusammenfassung	77
6	Abbildungsverzeichnis	78
7	Tabellenverzeichnis	79
8	Literaturverzeichnis	80
9	Lebenslauf	92
10	Danksagung.....	94
11	Eidesstattliche Erklärung	95
12	Erklärung zum Eigenanteil	96

Abkürzungen

ACC	Anteriorer cingulärer Gyrus
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- /Hyperaktivitätsstörung
BA	Brodman Areal
BDI	Beck-Depressions-Inventar
CSTC	Engl.: cortico-striato-thalamo-cortical circuit; dt.: kortiko-striato-thalamo-kortikaler Regelkreislauf
DARTEL	Diffeomorphic anatomical registration through exponentiated lie algebra
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DLGAP1	Discs large-associated protein 1
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Revision 5
DTI	Engl.: diffusion tensor imaging; dt.: Diffusions-Tensor-Bildgebung
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FoV	Engl.: field of view, dt.: Bildfeld
FWE	Family-wise-error
FWHM	Engl.: Full Width At Half Maximum, dt.: Breite bei halber Höhe
Ganzhirnanalyse	Gleichzeitige Einbeziehung aller Voxel einer Messgröße
ICBM	International Consortium for Brain Mapping
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - Revision 10
L	Linkshemisphärisch
MAP-Test	Minimum-Average-Partial-Test nach Velicer
MATLAB	Rechensoftware von MathWorks
MNI	Montreal Neurological Institute
MPRAGE	Magnetization prepared by a rapid acquisition gradient echo
MRF	Engl.: Markov Random Field, dt.: Markow-Netzwerk
<i>MRT</i>	Magnetresonanztomograph

OCI-R	Obsessive-Compulsive Inventory - Revised (Kurzversion)
OFC	Orbitofrontaler Kortex
PET	Positronen-Emissions-Tomograph
PFC	Präfrontaler Kortex
PS	Persönlichkeitsstörung
R	Rechtshemisphärisch
ROI	Region Of Interest
SANLM	Spatial Adaptive Non Local Means
SPECT	Single-Photon-Emissions-Tomographie
SPM 8	Statistical Parametric Mapping Software Version 8
SPSS	Statistical Product und Service Solutions
SSNRI	Selective Serotonin-/Noradrenalin-Reuptake Inhibitor
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
TBM	Tensor based morphometry
TE	Engl.: time to echo, dt.: Echozeit
Tesla	Einheit für Magnetfeldstärke
TOL	Tower of London - neuropsychologische Testbatterie
TR	Engl.: time to repeat, dt.: Repetitionszeit
TZA	Trizyklisches Antidepressivum
VBM	Voxel based morphometry
VLPFC	Ventrolateraler Präfrontalkortex
Voxel	Volumenelement einer zu untersuchenden Probe
Voxelgröße	Schichtdicke × Pixelgröße
Y-BOCS	Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale
Y-BOCS CL	Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Checklist

1 Einleitung

1.1 Zwangsstörung

Nach dem WHO - Bericht *The Global Burden* gehört die Zwangsstörung zu einer der beeinträchtigendsten Erkrankungen weltweit (Lopez und Murray, 1998). Sie zeichnet sich durch Zwangsgedanken, Zwangshandlungen oder einer Kombination aus beiden aus. Die American Psychiatric Association (APA) definiert Zwangsgedanken als „wiederkehrende und anhaltende Gedanken, Impulse oder Bilder, die als intrusiv und ungewollt erlebt werden“ (Falkai und American Psychiatric Association, 2015). Zwangshandlungen können sowohl offensichtliche Verhaltensweisen oder gedachte Handlungen darstellen, wie beispielsweise das Zählen, die in Folge von Zwangsgedanken oder auf Grund von selbstauferlegten strengen Regeln befolgt werden müssen (Falkai und American Psychiatric Association, 2015). Die situationsinadäquat aufwendigen Rituale haben zumeist das Ziel die Angst vor dem Befürchteten zu unterdrücken. Die häufige Ausführung kann je nach Ausprägung der Symptome bis zur psychosozialen Isolation führen (Falkai und American Psychiatric Association, 2015). Eine Zwangsstörung muss demnach als ernst zu nehmende psychische Erkrankung betrachtet werden, die unbehandelt meist chronisch verläuft (Skoog und Skoog, 1999). Bis Menschen mit einer Zwangserkrankung einen Therapeuten aufsuchen dauert es in der Regel mehrere Jahre (Lomax et al., 2009; Reinecker, 1998). Zudem wird die Erkrankung häufig nicht erkannt, was den Beginn einer adäquaten Therapie nochmals längerfristig verzögern kann (Hollander et al., 1996). Külz et al. (2010) stellten in ihrer Studie fest, dass zwangsspezifische evidenzbasierte Therapieformen in der Praxis nur vereinzelt Anwendung finden. Idealerweise sieht eine leitliniengerechte Behandlung eine *Kognitive Verhaltenstherapie* mit Expositionstraining und Reaktionsmanagement vor. Zudem kann eine pharmakologische Behandlung ergänzt werden, idealerweise mit *Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI)* (Hohagen et al., 2014). Das hohe Vorkommen der Zwangsstörung in der Allgemeinbevölkerung mit einer Prävalenz von 1,1%-1,8% (Falkai und APA, 2015) und die bisher unzureichende Patientenversorgung untermauert den Bedarf weiterer Grundlagenforschung dieser psychiatrischen Erkrankung.

1.2 Zwangsstörung als mehrdimensionale Erkrankung

Die Zwangsstörung ist eine klinisch heterogene Erkrankung, wobei jedes Individuum unter spezifischen Inhalten leidet. Mataix-Cols et al. (2005) konnten über die Zeit stabil bleibende Symptomdimensionen ausmachen, die zudem transkulturell zu beobachten sind (Horwath und Weissman, 2000; Matsunaga et al., 2008). Ebenso geben die aktuellen S3-Leitlinien wieder, „[...] dass hinter den verschiedenen Erscheinungsformen der Zwangsstörung mehrere stabile Subtypen oder Störungsdimensionen stehen“ (Hohagen et al., 2014). Laut *DSM-V* handelt es sich dabei um die Dimensionen „Reinigung (mit Kontaminationsbefürchtungen und Reinigungszwängen), Symmetrie (mit symmetriebezogenen Zwangsgedanken und Wiederholungs-, Ordnungs- und Zählzwängen), verbotene oder tabuisierte Gedanken (mit z.B. aggressiven, sexuellen oder religiösen Inhalten und entsprechenden Zwangshandlungen) und das Verursachen von Schaden (mit Befürchtungen, sich selbst oder anderen zu schaden und daraus resultierenden Rückversicherungszwängen) [...]“ (Falkai und American Psychiatric Association, 2015). Zudem wird vermutet, dass jede Dimension individuelle genetische, neuropsychologische und neurobiologische Merkmale aufweist (Hohagen et al., 2014; Schiepek et al., 2007).

1.3 Epidemiologie

Die weltweite Prävalenz der Zwangsstörung liegt bei 1,1%-1,8% (Falkai und American Psychiatric Association, 2015). Jacobi et al. (2014) veröffentlichten eine Studie über psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung und berechneten dabei für Zwangserkrankungen eine 12-Monatsprävalenz von 3,6%.

Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei etwa 20 Jahren, wobei der Altersbereich je nach Störungsbild sehr variabel ist (Hohagen et al., 2014). Bei den Zwangsgedanken kommen Kontaminationsgedanken häufiger vor als pathologisches Zweifeln (50% vs. 42%) oder somatische Zwangsbefürchtungen (33%), wobei 72% der Erkrankten mehrere Zwangsgedanken gleichzeitig angaben. Bei den Zwangshandlungen leiden die meisten Patienten unter Kontrollzwängen (60%), gefolgt von Waschzwängen (50%) und Zählzwängen (36%), ebenso kommen hierbei mehrere Dimensionen (58%) gleichzeitig vor (Rasmussen und Eisen, 1988).

Es wurden auch geschlechterspezifische Häufungen der Symptomdimensionen beobachtet: Frauen neigen eher zu Reinigungszwängen, Männer zeigen häufiger Gedanken- und Symmetrienzwänge (Falkai und American Psychiatric Association, 2015).

Außerdem gehen Zwangsstörungen mit erheblichen komorbiden psychischen Störungen einher. Zu den häufigsten Komorbiditäten zählen Angststörungen mit 76%, depressive oder bipolare Störungen mit 63%, zwanghafte Persönlichkeitsstörungen mit 23% - 32% und die Tic-Störung mit 30% (Falkai und American Psychiatric Association, 2015). Verwandte 1. Grades von Menschen mit einer Zwangsstörung zeigen eine mit 10,3%-22,5% erhöhte Rate an Erkrankungen als die Normalbevölkerung. Bei eineiigen Zwillingen liegt die Konkordanzrate sogar bei 80%-87%, was die Annahme einer genetischen Komponente zur Entstehung der Zwangserkrankung nahelegt (Carey und Gottesman, 1981; Hanna et al., 2005; Nestadt et al., 2000; Pauls et al., 1995).

1.4 Diagnostische Kriterien nach DSM-V und ICD-10

„Das klinische Bild der Zwangsstörung wird von Leitmerkmalen bestimmt, die über kulturelle Grenzen und Zeiten hinweg in stabiler Weise zu beobachten sind“ (Hohagen et al., 2014). Die Diagnose einer Zwangsstörung sollte leitliniengerecht anhand eines klinisch - strukturierten Interviews gestellt werden. Die Kriterien sind im *DSM-V* (Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen) oder in der *ICD-10* (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) nachzulesen (Abb. 1). Differentialdiagnostisch sollte immer eine Depression ausgeschlossen werden, da sie die „[...] bedeutendste Alternativdiagnose“ (Hohagen et al., 2014) darstellt. Nach sicherer Diagnosestellung einer Zwangsstörung kommen Instrumente zur Bestimmung des Schweregrades und der Symptomausprägung zum Einsatz, wie die *Y-BOCS* (Yale - Brown Obsessive Compulsive Scale) oder das *OCI-R* (Obsessive Compulsive Inventory - Revised). Außerdem wird häufig das *BDI* (Beck Depressions - Inventar) eingesetzt, um eine etwaige komorbide Depression mit Sicherheit ausschließen bzw. erkennen und weiter beobachten zu können (Beck et al., 1961; Foa et al., 2002; Gönner et al., 2009a, 2009b, 2008, 2007a, 2007b; Goodman et al., 1989a, 1989b; Hautzinger, M. et al., 1994) (siehe hierzu Kapitel 2.7.1).

A. Entweder Zwangsgedanken, Zwangshandlungen oder Beides:

Zwangsgedanken, wie durch (1) und (2) definiert:

1. Wiederkehrende und anhaltende Gedanken, Impulse oder Vorstellungen, die zeitweise während der Störung als aufdringlich und ungewollt empfunden werden und die ausgeprägte Angst und großes Unbehagen hervorrufen.
2. Die Person versucht diese Gedanken, Impulse oder Vorstellungen zu ignorieren oder zu unterdrücken oder sie mit Hilfe anderer Gedanken oder Tätigkeit zu neutralisieren (z. B. durch die Ausführung einer Zwangshandlung).

Zwangshandlungen wie durch (1) und (2) definiert:

1. Wiederholte beobachtbare Verhaltensweisen (z. B. Händewaschen, Ordnen, Kontrollieren) oder mentale Handlungen (z. B. Beten, Zählen, Wörter lautlos wiederholen), zu denen sich die Person als Reaktion auf einen Zwangsgedanken oder aufgrund von streng zu befolgenden Regeln gezwungen fühlt.
2. Die Verhaltensweisen oder die mentalen Handlungen dienen dazu, Angst oder Unwohlsein zu verhindern oder zu reduzieren oder gefürchteten Ereignissen oder Situationen vorzubeugen; diese Verhaltensweisen oder mentalen Handlungen stehen jedoch in keinem realistischen Bezug zu dem, was sie zu neutralisieren oder zu verhindern versuchen, oder sie sind deutlich übertrieben.

Beachte: Kleine Kinder könnten noch nicht in der Lage sein, den Zweck dieser Verhaltensweisen oder mentalen Handlungen auszudrücken.

B. Die Zwangsgedanken oder Zwangshandlungen sind zeitaufwändig (sie beanspruchen z. B. mehr als 1 Stunde pro Tag) oder verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.

C. Die Symptome der Zwangsstörungen sind nicht Folge der physiologischen Wirkung einer Substanz (z.B. Alkohol, medikamentöse Wirkstoffe) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors.

D. Die Symptome werden nicht besser durch das Vorliegen einer anderen psychischen Störung erklärt (z. B. exzessive Sorgen, wie bei der „Generalisierten Angststörung“; übermäßige Beschäftigung mit dem äußerlichen Erscheinungsbild, wie bei der „Körperdysmorphen Störung“; Schwierigkeiten, Gegenstände auszusondern oder sich von diesen zu trennen, wie beim „Pathologischen Horten“; Haareausreißen, wie bei der „Trichotillomanie“; Hautzupfen/-quetschen, wie bei der „Dermatillomanie“; Stereotypien, wie bei der „Stereotypen Bewegungsstörung“; ritualisiertes Essverhalten, wie bei „Essstörungen“; starkes Beschäftigtsein mit Substanzen oder Glücksspielen, wie bei den „Störungen im Zusammenhang mit psychotropen Substanzen und abhängigen Verhaltensweisen“; übermäßige Beschäftigung eine Krankheit zu haben, wie bei Krankheitsangstörung; sexuell dranghafte Bedürfnisse oder Fantasien, wie bei der „Paraphilie“; Impulsdurchbrüche, wie bei den „disruptiven, Impulskontroll- Sozialverhaltensstörungen“; Grübeln über Schuld, wie beim Vorliegen einer „Major Depression“; Gedankeneingebung oder Wahn, wie bei „Schizophrenie-Spektrums- oder anderen psychotische Störung“; oder stereotyp wiederholten Verhaltensmustern wie bei der „Autismus-Spektrum-Störung“).

Bestimme ob:

Mit Guter oder Angemessener Einsicht: Die Person erkennt, dass die zwangsbezogenen Überzeugungen definitiv nicht, wahrscheinlich nicht oder möglicherweise nicht zutreffen.

Mit Wenig Einsicht: Die Person denkt, dass die zwangsbezogenen Überzeugungen wahrscheinlich zutreffen.

Mit Fehlender Einsicht/Wahnhafte Überzeugungen: Die Person ist vollkommen davon überzeugt, dass die zwangsbezogenen Überzeugungen zutreffen.

Bestimme ob:

Tic-Bezogen: Die Person weist gegenwärtig oder in der Vorgeschichte eine Tic-Störung auf.

Abbildung 1. Diagnostische Kriterien F42 der Zwangsstörung, entnommen aus der dt. Ausgabe des DSM-V (Falkai und American Psychiatric Association, 2015). Das Kriterium A definiert die Zwangsstörung, das Kriterium B behandelt mögliche psychosoziale Auswirkungen.

1.5 Ätiologie

Die Entstehung der Zwangsstörung ist bis heute unklar (Hanna et al., 2005; Nestadt et al., 2000). Laut Hohagen et al. (2014) wird eine multifaktorielle Genese angenommen. Es gibt zahlreiche Ansätze und Modelle, die mögliche Ursachen nennen. Im Folgenden sollen die gängigsten Modelle aufgezeigt werden.

1.5.1 Psychologische Erklärungsansätze

Die kognitiv-behavioralen Modelle über die Entstehung und Behandlung der Zwangsstörungen entwickeln sich fortlaufend weiter (Dollard und Miller, 1950; Fisher et al., 2009). Basierend auf der Zwei-Faktoren-Lerntheorie nach Mowrer (1947, 1951) etablierten Dollard und Miller (1950) ein zweistufiges Modell, welches die Zwangsstörung im Rahmen von Lern- und Konditionierungsprozessen zu erklären versucht. Die Zwangssymptomatik sei im Sinne einer negativen Verstärkung als aktives Vermeidungsverhalten zu interpretieren, um die erlernte Angst vor dem zwangsspezifischen Inhalt zu reduzieren (Dollard und Miller, 1950). Spätere Modelle basierten auf der Idee einer negativen Verstärkung, legten jedoch den Schwerpunkt auf kognitive Dysfunktionen wie Störungen bei der Informationsverarbeitung oder abnorme Überzeugungen. Dies führe zu einer Fehlinterpretation normaler Gedanken und schließlich zu der Zwangsstörung (Salkovskis et al., 1998). Eine andere Interpretation stellt das Konstrukt der Metakognition dar. Dabei stehen die Einstellungen der Patienten gegenüber intrusiven Gedanken und Ritualen im Mittelpunkt der Therapie und werden demnach auch als Hauptursache der Erkrankung angesehen (Fisher und Wells, 2005).

Eine weitere psychologische Sichtweise auf die Erkrankung stellt das psychodynamische Modell nach Freud dar (Freud S., 1894). Alle darauf aufbauenden Theorien sehen die Zwangsstörung als Produkt eines innerpsychischen Konfliktes an, wobei die Angst vor bestimmten Reizsituationen als Auslöser angesehen wird. Der in Gedanken oder Handlungen ausgeübte Zwang ist ein Versuch den Konflikt zu lösen (Hohagen et al., 2014).

In der Gesprächspsychotherapie gibt es zwar unterschiedliche Ansätze (Speierer, 2009; Swildens, 2015), gemeinsam gilt es jedoch die spezifischen Ängste der

Patienten zu erkennen und ihnen eine bewusste Risikobereitschaft zur Veränderung der Situation zu vermitteln (Hohagen et al., 2014).

1.5.2 Molekulargenetische Forschung

Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die Entstehung der Zwangserkrankung eine genetische Komponente aufweist (siehe Kap. 1.3), damit lasse sich allerdings nur ein kleiner Anteil der Störung erklären (Nestadt et al., 2010). Keinem Forschungsteam ist es bislang gelungen, eindeutige genetische Merkmale der Zwangsstörung herauszuarbeiten (Hohagen et al., 2014; Pauls, 2010; Schiepek et al., 2007). Laut Nestadt et al. (2010) könnten diese falsch negativen Befunde an der genetischen Heterogenität der Zwangsstörung liegen, daher gab Taylor (2013) die Empfehlung zukünftig ätiologisch homogenere Gruppen zu definieren.

Zahlreiche Studien versuchten mittels Kopplungs- und Assoziationsstudien *Polymorphismen* oder *Kandidatengene* mit den Symptomausprägungen der Zwangserkrankung in Verbindung zu bringen. Die Ansatzpunkte dazu stammten aus der bildgebenden und pharmakologischen Forschung (Nestadt et al., 2010). Demnach lag der Fokus auf den Metabolismen der serotonergen, dopaminergen, glutamatergen oder GABAergen Systeme (unter anderem Enoch et al., 2001; Millet et al., 2003; Stewart et al., 2007; Taylor, 2013). In einer aktuellen genomweiten Assoziationsstudie von (Mattheisen et al., 2015) konnten mehrere potenzielle Anwärter für Kandidatengene ausgemacht werden, zum Beispiel das für postsynaptische Dichtekomplexe kodierende *DLGAP1* - Gen. In Tierversuchen gelang es bereits das verwandte *DLGAP3* - Gen mit Zwangshandlungen in Verbindung zu bringen (Welch et al., 2007). Ob sich diese Hinweise erhärten muss in weiteren genomweiten Assoziationsstudien erforscht werden (Pauls, 2010).

1.5.3 Neuroanatomische Korrelate aus der Neuropathologie

Bestimmte Gesundheitszustände können Zwangsstörung auslösen (Nestadt und Samuels, 1997). Dazu gehören traumatologisch bedingte Hirnschäden sowie Läsionen des Weichgewebes durch einen Schlaganfall, Tumore, Epilepsie oder Infektionen im Bereich der Basalganglien oder des orbitofrontalen Kortex (*OFC*) (Coetzer, 2004; Hohagen et al., 2014). Aus neurochirurgischen Eingriffen bei

therapierefraktären Individuen ist eine Verbesserung der Symptomatik bekannt, wenn Strukturen innerhalb des kortiko-striato-thalamischen Regelkreises (*CTSC*) durchtrennt werden (siehe hierzu das folgende Kapitel 1.5.4). Zum Beispiel verspricht eine anteriore Kapsulotomie des Crus anterius der Capsula interna eine Symptomverbesserung von 38%-100% (Lopes et al., 2004). Eine weitere chirurgische Methode stellt das Verfahren der tiefen Hirnstimulation dar. Durch minimalinvasive stereotaktische Neurochirurgie werden Elektroden gezielt innerhalb des *CSTC* platziert, um dort mittels elektrischer Reize abnorme neurale Aktivität zu modulieren (Haynes und Mallet, 2010). Eine signifikante Verbesserung der Zwangssymptomatik konnte durch Stimulation folgender Hirnregionen aufgezeigt werden: Der vorderen Kapselschenkel der Capsula interna, des Nucleus accumbens und des Nucleus subthalamicus (Denys et al., 2010; Mallet et al., 2008; Nuttin et al., 2003; Sturm et al., 2003).

Autoimmune Prozesse in Folge einer Infektion im Jugendalter mit β - hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A stehen auch in einem starkem Zusammenhang mit dem Auftreten einer Zwangsstörung (Leonard und Swedo, 2001). Es wird darüber diskutiert, ob bei der *PANDAS* (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated With Streptococcal Infections) ursächlich ein Molekulares Mimikry im Bereich der Basalganglien zur Auslösung der Zwangssymptome führt (Snider und Swedo, 2004). Laut Bernstein et al. (2010) zeigen jedoch Kinder mit einer Zwangssymptomatik und nachgewiesener Streptokokkeninfektion andere klinische Charakteristika als Kinder mit einer Zwangssymptomatik ohne nachweisbare Ursache.

1.5.4 Das neurobiologische Modell der Zwangsstörung

Seit fast 30 Jahren können anhand bildgebender Verfahren die neuronalen Korrelate der Zwangsstörungen erforscht werden. Zunächst wurden dazu *SPECT*- (Single-Photon-Emissions-Tomographie) und *PET*-Methoden (Positronen-Emissions-Tomographie) eingesetzt, welche den Hirnmetabolismus in Ruhe und unter Provokation untersuchten. Später folgten vermehrt *MRT*-Untersuchungen (Magnetresonanztomographie), mit denen sowohl funktionelle als auch strukturelle Erkenntnisse über die Neurobiologie der Zwangserkrankung gewonnen werden konnten (Koch und Mathiak, 2013).

Eine etablierte, bislang jedoch nicht vollständig ausgereifte Hypothese, stellt das subkortikale Modell nach Modell et al. (1989) dar, bei dem ein kortiko-striato-thalamo-kortikaler (CSTC) Regelkreis maßgeblich an der Entstehung der Zwangssymptomatik beteiligt sein soll. Als Erste beschrieben Alexander et al. (1986) bzw. Alexander und Crutcher (1990) die physiologische Regelschleife des kortiko-basal ganglio-thalamo-kortikalen Kreislaufs, wobei für jede Projektion aus dem Frontalkortex eine direkt - enthemmende und eine indirekt-inhibierende Schleife existiert. Baxter et al. (1996, 1988, 1987) legten ihre pathophysiologische Hypothese auf Grund von Befunden aus funktionellen PET-Studien dar, woraus sie eine Dysbalance der Basalgangliensysteme im Zusammenhang mit einer Hyper- und Hypoaktivierung präfrontaler Regionen ableiteten. Bei der Zwangserkrankung führe ein Defekt in den Basalganglien mit einem Überwiegen der direkt - enthemmenden Schleife zu einer übermäßigen Aktivierung der thalamo-kortikalen Projektion (Baxter et al., 1996). Dies „[...] könnte die Ausbildung inadäquater Stereotypen durch mangelnde Inhibition von Verhaltensprogrammen erklärbar machen“ (Zurowski et al., 2009). Dem Bereich des limbisch-orbitalen Präfrontalkortex wurde zudem ein großer Einfluss auf die direkte Schleife zugesagt, dahingegen sei der dorsolaterale Präfrontalkortex mehr mit dem indirekten Weg verbunden (Baxter et al., 1996). Saxena et al. (1998) fassten in ihrem Review zusammen, dass eine Hyperaktivität der orbitofrontal-subkortikalen Schleife die Zwangssymptomatik vermitteln könnte.

1.5.4.1 Funktionelle Studienergebnisse - Provokationstasks

Weitere Erkenntnisse über die Neurobiologie der Zwangserkrankungen brachten funktionelle MRT-Untersuchungen. Dazu wurden zwei unterschiedliche Paradigmen entwickelt, die es ermöglichten die Krankheit zu untersuchen. Das erste Paradigma beruhte auf dem Prinzip, dass sich Zwangssymptome zuverlässig durch Symptomprovokation auslösen lassen. Rauch et al. (1994) wiesen als erste Forschungsgruppe neurale Korrelate durch Symptomprovokation nach, die das CSTC-Modell zunächst bestätigen konnten. In weiteren Experimenten wurden bereits spezifische Zusammenhänge zu einzelnen Symptombdimension untersucht (Rauch et al., 1998). Einen wichtigen Beitrag dazu lieferte die häufig zitierte Forschungsgruppe von Mataix-Cols et al. (2004), welche mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) die neuronalen Korrelate der

Hauptsymptomdimensionen erforschten (siehe hierzu Tab. 1). Für dieses Experiment wurde ein Paradigma angewandt, welches Probanden nicht artifiziell und kategorial nach symptomspezifischen Gruppen trennt, sondern in ein und demselben Probanden dimensional die unterschiedlichen neuralen Korrelate der Symptomdimensionen betrachtete. Die dadurch gewonnenen Erkenntnisse konnten das Verständnis des fronto-striato-thalamischen Modells erweitern: Eigenständige neurale Systeme der fronto-striatalen Regelkreisläufe vermitteln spezifische Symptomdimensionen. Das Vorkommen mehrerer Symptomdimensionen innerhalb eines Individuums ließe sich durch die neuroanatomische Nähe dieser Systeme innerhalb des Kreislaufs erklären (Mataix-Cols et al., 2004; 2005). Laut Chamberlain et al. (2005) sollte die Zwangsstörung deswegen nicht als homogene Entität betrachtet werden, vielmehr als Kompendium mehrerer sich überlappender Syndrome (Mataix-Cols und van den Heuvel, 2006).

Die Ergebnisse der funktionellen Bildgebung sprechen dafür, dass das kortiko-striato-thalamo-kortikale Modell zusammen mit weiteren Hirnregionen wie dem parietalen Kortex, dem Zerebellum oder der Insula für die Zwangserkrankung verantwortlich ist (Schiepek et al., 2007).

1.5.4.2 Funktionelle Studienergebnisse - neurokognitive Tasks

Das zweite Paradigma funktioneller Bildgebung basiert auf computerbasierten neuropsychologischen Testbatterien (Chamberlain et al., 2005; Kuelz et al., 2004), denn nach Mataix-Cols et al. (2004) sind zentrale Anteile des Regelkreislaufs in kognitive und emotionale Prozesse involviert. Mit hypothesengesteuerten Verfahren wie beispielsweise dem Tower of London (*TOL*) wurde es möglich, bestimmte kognitive Aufgabenkomplexe der Exekutivfunktionen zu prüfen, die bei erkrankten Probanden als beeinträchtigt galten (van den Heuvel et al., 2005). Der *TOL* testet die *Planung und Anwendung komplexer Strategien*, mit diesem und weiteren *Tasks* konnten kognitive Leistungen auf neuraler Ebene abgebildet werden (u.a. Chamberlain et al., 2005; Snyder et al., 2015; van den Heuvel et al., 2005).

Die gewonnenen Erkenntnisse wurden von Menzies et al. (2008) auf das Modell der Zwangsstörung übertragen: Zwang lässt sich einerseits durch ein affektives orbitofronto-striatales Modell erklären, gleichzeitig gibt es signifikante Hinweise auf die Beteiligung weiterer Regionen, wie lateral präfrontale oder parietale Regionen.

Die von Alexander et al. (1986) konzipierte dorsolateral präfrontal-striatale Regelschleife könnte hierzu einen Erklärungsansatz bieten (siehe hierzu Abb. 2). Snyder et al. (2015) bestätigten zudem, dass sich das Defizit *exekutiver Funktionen* bei Patienten mit einer Zwangsstörung überwiegend in lateral präfrontalen Regionen abspiele. Sie vermuteten ebenso, dass diese Beeinträchtigungen ein besteuernder Faktor der Zwangsstörung seien (Snyder et al., 2015). Das von Friedlander und Desrocher (2006) begründete *Executive Dysfunction Model* greift eben benannte Aspekte auf und stellt anhand des dorsolateral präfrontal-striatalen Kreislaufs einen Zusammenhang zwischen exekutiven Dysfunktionen und dem Auftreten von Zwangshandlungen her. Des Weiteren wird von dieser Arbeitsgruppe ein zweites Modell beschrieben, welches maßgeblich die Entstehung von Zwangsgedanken erklären soll: Das *Modulatory Control Model* bezieht sich auf orbitofrontale, medial präfrontale, zinguläre und limbische Regionen.

1.5.4.3 Zusammenfassung funktioneller Studienergebnisse

Laut Schiepek et al. (2007) stützen die neuropsychologischen Funde die Theorien funktioneller Studien. Zusammenfassend gilt, dass die verschiedenen funktionellen kortiko-subkortikalen Regelkreisläufe nicht vollkommen getrennt verlaufen, sondern vielmehr übereinander greifen (Chamberlain et al., 2005; Menzies et al., 2008). Eine anatomische Kopplungsstudie untermauerte diese Hypothese, indem sie von hintereinandergeschalteten Informationsflüssen innerhalb der kortiko-basal gangliären Kreisläufe berichtet (Haber und Knutson, 2010).

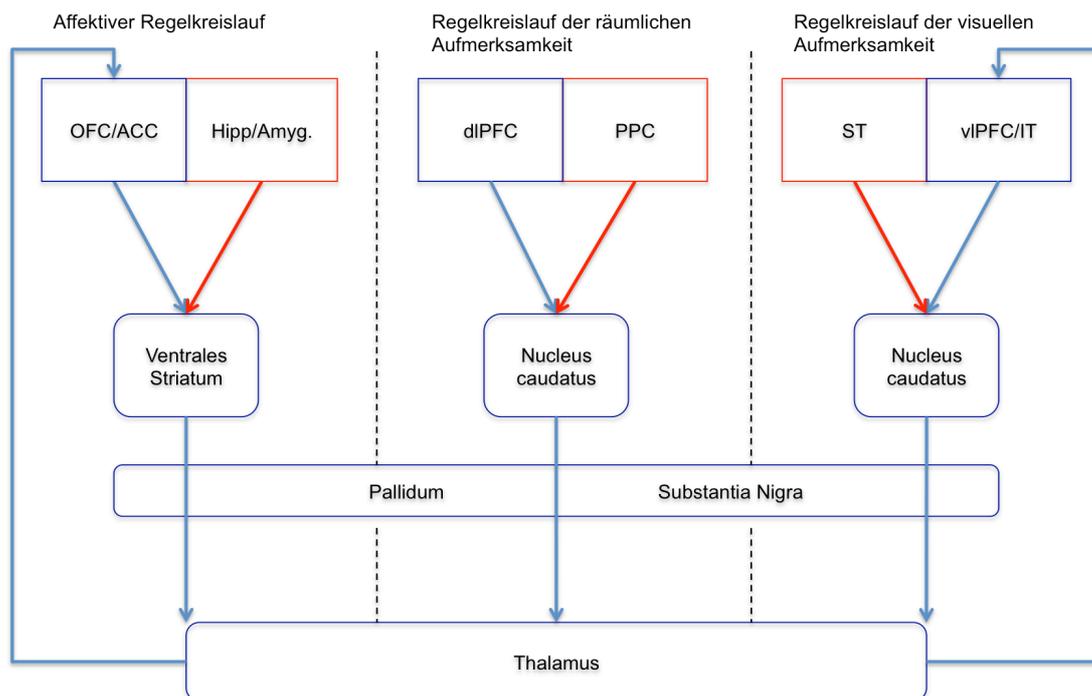


Abbildung 2. Abgebildet ist das stark vereinfachte basal ganglio-thalamo-kortikale Modell, modifiziert nach Alexander et al. (1996). Zu sehen sind exemplarisch drei parallel verlaufende Regelschleifen, denen unterschiedliche Funktionen zugeschrieben wurden. Jede Regelschleife steuert aufeinander folgend spezifische Regionen im Striatum, dem Pallidum, der Substantia nigra und dem Thalamus an. Blau umrandet wurden Anteile der Rückkopplungsschleife, rot umrandet sind zusätzliche Projektionen auf spezifische Anteile der Basalganglien. Die thalamo-kortikale Rückkopplung wurde exemplarisch im Affektiven und Visuellen Regelkreislauf durch einen Pfeil gekennzeichnet. Die gestrichelten Linien zwischen den Regelschleifen deuten auf die Annahme von Menzies et al. (2008) hin. Ihrer Theorie nach sind weitere Hirnregionen, außer denen der affektiven Regelschleife, an der Entstehung der Zwangsstörung beteiligt. Eine strikte Trennung der unterschiedlichen Regelschleifen wird von ihnen angezweifelt. ACC = anteriores Cingulum, Amyg. = basolaterale Amygdala, dlPFC = dorsolateraler Präfrontalkortex, Hipp. = Hippocampus, IT = inferiorer Temporalkortex, OFC = orbitofrontaler Kortex, PPC = posteriorer Parietalkortex, ST = Gyrus temporalis superior, vlPFC = ventrolateraler Präfrontalkortex.

1.5.4.4 Strukturelle Studienergebnisse

Durch morphometrische Studien werden Volumina oder die Dichte grauer Substanz, weißer Substanz oder des Liquors mittels Magnetresonanztomographen (MRT) gemessen (unter anderem Kim et al., 2001; Pujol et al., 2004; van den Heuvel et al., 2009). Dazu kann eine manuelle oder halb-automatische *Regions Of Interest (ROI)*-Analyse oder eine *Voxel Based Morphometry (VBM)* - Analyse durchgeführt werden. Mit der *VBM*-Methode ist es möglich auf Ganzhirnebene automatisiert und dadurch unverzerrt regionale Hirnvolumina oder regionale Dichte der Hirnsubstanzen zu vergleichen (Ashburner und Friston, 2000; Good et al., 2001). Laut Menzies et al.

(2008) sind uneinheitliche Ergebnisse struktureller Untersuchungen auch auf Methoden wie *ROI*-Analysen zurück zu führen. Der Vorteil einer *VBM*-im Gegensatz zur *ROI*-Analyse sei, dass man a priori keine anatomischen Grenzen festlegen müsse (Yoo et al., 2008). Zudem merkten Pujol et al. (2004) an, dass die Unterschiede in den Studienergebnissen aus einer Vielfalt an Methoden entstehen. In der hier vorliegenden Arbeit soll aus eben genannten Gründen auf eine Aufzählung der *ROI* - Studien verzichtet werden.

Kim et al. (2001) waren die Ersten, die mittels der *VBM*-Methode die Dichte grauer Substanz von Patienten mit einer Zwangserkrankung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden untersuchten. Sie berechneten eine erhöhte Dichte für kortikale und subkortikale Bereiche, unter anderem für den linken Gyrus orbitofrontalis und den linken Thalamus. Diese Ergebnisse bestätigten auf anatomischer Ebene zunächst die Annahme eines hyperaktiven orbitofronto-subkortikalen Regelkreislaufs. Zudem wurden Dichteverminderungen im Zerebellum und dem Cuneus gefunden, was Anlass zu weiteren Forschungen gab. Pujol et al. (2004) untersuchten erstmals Volumenunterschiede anhand einer großen Stichprobe von N=144 Probanden. Sie konnten eine Volumenminderung der Patienten mit einer Zwangserkrankung im rechten Gyrus frontalis medialis, dem medialen Anteil des *OFC* und der linken posterioren Insula feststellen. Eine relative Volumenzunahme ergab sich unter anderem für das ventrale Putamen, wobei hier der Faktor *Alter* eine Rolle spielte: Probanden der Experimentalgruppe zeigten in dieser Region keine altersgemäße Abnahme des Volumens grauer Substanz. Um die Diskrepanz zwischen strukturellen und funktionellen Ergebnissen zu klären, wurde darüber diskutiert, ob strukturelle Änderungen andere neurobiologische Aspekte der Krankheit hervorheben und ob der vielfach entdeckte funktionelle Hypermetabolismus keine Aussagekraft über die strukturelle Volumenauffälligkeit hat (Pujol et al., 2004). Die Forschungsgruppe um Yoo et al. (2008) stellten weitere Volumenminderungen grauer Substanz in kortikalen und subkortikalen Arealen wie den Gyri frontales inferiores, dem Gyrus frontalis medialis rechts, der Insula rechts oder dem Gyrus supramarginalis rechts fest. Eine Volumenzunahme konnte beispielsweise im rechten Thalamus und dem linken Putamen gezeigt werden. Diese Ergebnisse deuteten auf Abweichungen des Volumens in Teilen des fronto-subkortikalen Kreislaufs hin, wohingegen Funde vergleichbarer *VBM*-Studien dies nicht wiedergeben konnten. Van den Heuvel et al. (2009) verglichen das Volumen der grauen und weißen Hirnsubstanz bei 55

Patienten mit 50 gesunden Kontrollprobanden, wobei die Patienten zum Zeitpunkt der Messung nicht mediziert wurden. Mit dieser Studie konnten Teilergebnisse vorheriger Forschungsarbeiten repliziert werden, nämlich Volumenminderungen im Gyrus frontalis inferior links und bilateral im Gyrus frontalis medialis. Zusätzlich wurden signifikante Volumenreduktionen im linken lateralen *OFC* und dem linken dorsolateralen Präfrontalkortex abgebildet. Es konnten hingegen weder Volumenzunahmen der grauen oder weißen Substanz, noch signifikante strukturelle Veränderungen der subkortikalen Regionen festgestellt werden (van den Heuvel et al., 2009). Die von der Forschungsgruppe um de Wit et al. (2014) durchgeführte Mega-Analyse zeigte signifikante Volumenminderungen grauer Substanz der Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen in den Gyri frontalis inferiores beidseits, den angrenzenden Insulae, sowie dem dorsomedialen Präfrontalkortex mit dem anterioren Zingulum. Eine Volumenzunahme grauer Substanz konnte lediglich im Zerebellum festgestellt werden. Auf Ebene weißer Substanz wurden hauptsächlich präfrontale Volumenminderungen demonstriert. In orbitofronto-striatalen und paralimbischen Strukturen wie der Insula gab es Hinweise auf eine relative Volumenzunahme im Zusammenhang mit steigendem Alter (de Witt et al., 2014).

Reviews und Metaanalysen über *VBM*-Studien geben einheitlich wider, dass es keine Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen in Bezug auf die Gesamthirn- und Ventrikelvolumina gibt. Zudem wurde nahezu konsistent von Minderungen des Volumens grauer Substanz präfrontal vor allem im dorsomedialen Kortex und im anterioren Zingulum berichtet. Größere Volumina grauer Substanz konnten nachweislich im Striatum, dem Thalamus und in temporo-limbischen Arealen festgestellt werden. Unterschiedliche Ergebnisse lagen vor allem für den medialen und lateralen *OFC*, den Gyrus frontalis inferior, die Insula, das Zerebellum, parieto-temporo-occipitale Areale und die weiße Substanz vor (de Wit et al., 2014; Peng et al., 2012; Piras et al., 2015; Radua und Mataix-Cols, 2009; Rotge et al., 2010). Zusammenfassend schlussfolgerten Piras et al. (2015), dass die übereinstimmenden Ergebnisse aus funktionellen, metabolischen und strukturellen Zwangsstudien einheitlich eine Beteiligung des affektiven orbitofronto-striatalen Kreislaufs demonstrieren (Piras et al., 2015). Allerdings fordern die inkongruenten Ergebnisse aus sowohl strukturellen als auch funktionellen Studien dazu auf, das gängige

pathophysiologische Modell der Zwangserkrankung zu erweitern (Menzies et al., 2008).

1.5.5 Das neurobiologische Modell der Symptomdimensionen

„Als wesentlicher Grund für heterogene Befunde [in der bildgebenden Hirnforschung] wird weitgehend einstimmig die Heterogenität der Störung mit unterschiedlich stark repräsentierten Symptomfaktoren in den Untersuchungskollektiven gesehen“ (Zurowski et al., 2009). Zudem würde dadurch die statistische Power reduziert und die Anzahl potenziell falsch negativer Ergebnisse ansteigen (Mataix-Cols et al., 2004).

Mittels faktorenanalytischer Verfahren wurden mögliche Symptomdimensionen identifiziert. Durch diverse Meta-Analysen gelang es folgende Symptomdimensionen zu entschlüsseln: *Symmetrie/Ordnen*, *Horten*, *Kontamination/Waschen* und *Verbotene Gedanken/Kontrollieren* (Bloch et al., 2008; Mataix-Cols et al., 2005). Es bestehen vermehrt Hinweise darauf, dass die „Heterogenität des klinischen Phänotyps einer Heterogenität des funktionellen Neurophänotyps entspricht“ (Schiepek et al., 2007). Über strukturelle Neurophänotypen, die ebenfalls einen Teil der Grundlagenforschung darstellen, liegen bisher lediglich kontroverse Daten vor: Der Zusammenhang zwischen klinischen Parametern wie Symptomdimensionen und der Hirnanatomie wurde nur vereinzelt systematisch untersucht (Piras et al., 2015). Die Arbeitsgruppe um Pujol et al. (2004) berechneten erstmals in einer VBM-Studie einen Zusammenhang zwischen einer etwaigen Volumenänderung der Hirnsubstanz und den Symptomdimensionen ihres Studienkollektivs. Innerhalb der Patientengruppe wiesen die Probanden mit dominierenden Kontrollzwängen ein vermindertes Volumen der Amygdala rechts auf. Weitere Forschungsarbeiten konnten zwar keine replizierbaren Ergebnisse präsentieren (siehe hierzu Tab. 1) (de Witt et al., 2014; van den Heuvel et al., 2009; Yoo et al., 2008), trotzdem stimmten sie mit der These von Mataix-Cols et al. (2005; 2004) überein. Aus dem Review von Piras et al. (2015) geht außerdem hervor, dass inkonsistente Ergebnisse struktureller Studien nicht alleine auf die Heterogenität der Erkrankung zurück zu führen seien. Der Einfluss weiterer klinischer Daten, wie das *Alter zu Beginn der Erkrankung* oder die *Symptomschwere*, würden zur eindeutigen Interpretation von Volumenänderungen beitragen. Die Missachtung solcher Berechnungen könnte

durch Konfundierung signifikante Ergebnisse verfälschen (Piras et al., 2015) und damit zu falschen Schlussfolgerungen führen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich jede Symptomdimension höchstwahrscheinlich in der Genetik unterscheidet, individuelle neuronale Korrelate aufweist und dimensionsspezifisch auf eine Therapie reagiert (Schiepek et al., 2007). Mataix-Cols et al. (2005) konnten bisher gleichartige und über die Zeit stabil bleibende Symptomdimensionen ausmachen. Allerdings räumten sie ein, dass das faktorenanalytische Modell der Symptomdimensionen noch lange nicht vollständig verstanden worden sei. Detailliertere Kenntnisse durch eine Intensivierung der Erforschung neurobiologischer Korrelate der Symptomdimensionen könnten in Zukunft zu einer verbesserten, individualisierten Therapie von Patienten mit Zwangsstörungen beitragen.

Tabelle 1. Zusammenhänge zwischen Volumenveränderungen bzw. Veränderungen der Hirnaktivität und unterschiedlichen Symptomdimensionen. Im Vergleich sind mehrere VBM-Studien und eine fMRT-Studie.

Symptomdimension	VBM-Studie	Methode	N (gesamt)	negativer Zusammenhang	kein Effekt	positiver Zusammenhang
Aggression/ Kontrollieren	Pujol et al., 2004	Y-BOCS CL	72	Amygdala (R)		
	Valente et al., 2005	Faktorenanalyse	19	Gyrus cingularis posterior (R) Gyrus occipitalis medialis (R)		
	Yoo et al., 2008	Y-BOCS CL	71	Gyrus temporalis superior (bds.) Gyrus frontalis superior (L) Gyrus frontalis medialis (R) Gyrus cingularis anterior (R) Insula (R) Gyrus parietalis inferior (L)		Gyrus postcentralis (R)
	van den Heuvel et al., 2009	Y-BOCS CL	47	Lobus temporalis (R)		Precuneus (L)
	De Witt et al., 2014	Y-BOCS CL	331	Gyrus parietalis superior (L)		Gyrus lingualis (R)
Symmetrie/ Ordnen	Pujol et al., 2004	Y-BOCS CL	72		x	
	Valente et al., 2005	Faktorenanalyse	19	Thalamus (R) OFC posteroventral (R)		Gyrus frontalis inferior (L) dorsaler Gyrus cingularis anterior (L)
	Yoo et al., 2008	Y-BOCS CL	71		x	
	van den Heuvel et al., 2009	Y-BOCS CL	47	Motorkortex (R) Insula (L) Parietalkortex (bds.)		Lobus temporalis (bds.)
	De Witt et al., 2014	Y-BOCS CL	331	Gyrus fusiformis (L)		
Kontamination/ Waschen	Pujol et al., 2004	Y-BOCS CL	72		x	
	Valente et al., 2005	Faktorenanalyse	19		x	
	Yoo et al., 2008	Y-BOCS CL	71	Gyrus cingularis anterior (R) Gyrus frontalis medialis (L)		Gyrus frontalis medialis (L) Gyrus postcentralis (bds.)
	van den Heuvel et al., 2009	Y-BOCS CL	47	Nucleus caudatus (bds.)		
	De Witt et al., 2014	Y-BOCS CL	331		x	

Symptomdimension	fMRT-Studie	Methode	N (gesamt)	P < K	P = K	P > K
Aggression/ Kontrollieren	Mataix-Cols et al., 2004	Symptomprovokation	33	Gyrus frontalis inferior/Gyrus präcentralis (L) Gyrus lingualis (bds.) Gyrus fusiformis (bds.)		Putamen/Globus Pallidus (R) Thalamus (R) Precuneus (L) Hippocampus (R) Gyrus frontalis inferior (R) dorsaler Gyrus cingularis anterior (R) subgenualer Gyrus cingularis anterior/OFC (bds.) Gyrus frontalis medialis (bds.) Gyrus occipitalis medialis (L) Gyrus präcentralis (L)
Kontamination/ Waschen				Gyrus frontalis inferior (L) Gyrus lingualis (bds.) Gyrus occipitalis medialis (R)		Gyrus frontalis medialis (L) Gyrus cingularis anterior (bds.) OFC (bds.) Gyrus temporalis medialis (L) subgenualer Gyrus cingularis anterior/ventrolateraler Präfrontalkortex/Amygdala (R) Nucleus caudatus (R) dorsaler Gyrus cingularis anterior (L)

R: rechtshemisphärisch; **L:** linkshemisphärisch; **bds.:** beide Hemisphären betreffend; **Y-BOCS CL:** Symptom Checkliste

negativer Zusammenhang (bei einer multiplen linearen Regression auf Ganzhirnebene): Je schlimmer die Symptomausprägung, desto kleiner das Volumen dieser Hirnregion; positiver Zusammenhang: vice versa; kein Effekt: keine Volumenänderung nachweisbar.

P < K: Patienten weisen in dieser Hirnregion weniger Aktivität im Vergleich zu Kontrollen auf; **P > K:** vice versa.

P = K: kein Aktivitätsunterschied nachweisbar

1.6 Arbeitshypothesen/Annahmen

Die Arbeitshypothese der hier vorliegenden Studie basiert auf den Erkenntnissen der bildgebenden psychiatrischen Forschung der letzten Jahrzehnte. Pujol et al. (2004) postulierten Substanzunterschiede im Hirnvolumen grauer Substanz zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Zwangsstörungen und konnten diese nachweisen. Yoo et al. (2008) beabsichtigten daraufhin Volumenänderungen in weiteren Regionen wie dem Parietalkortex nachzuweisen. Van den Heuvel et al. (2009) folgten mit einer groß angelegten Studie, bei der basierend auf Erkenntnissen aus funktionellen *MRT*-Studien vor allem die Hauptsymptomdimensionen der Zwangsstörung untersucht wurden. Letztlich sammelte die Forschungsgruppe um de Witt et al. (2014) Daten aus zahlreichen *VBM*-Studien und konstruierten damit eine Mega-Analyse, mit dem Ziel strukturelle Abweichungen im Volumen des fronto-striato-thalamo-striatalen Systems und (para-) limbischer Regionen grauer und weißer Substanz zu detektieren.

Insgesamt sind die Daten wahrscheinlich hauptsächlich aufgrund Pooling von neuroanatomisch divergenten Symptomausprägungen zu uneinheitlich. Darüber hinaus ist es bisher noch nicht gelungen, eindeutige strukturelle Korrelate dieser Symptomdimensionen auszumachen. Aus diesem Grund wurden der hier vorliegenden Studie folgende Arbeitshypothesen zugrunde gelegt:

1. Probanden mit einer Zwangsstörung weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden strukturelle Abweichungen im Volumen der grauen und weißen Substanz auf.
2. Diese Abweichungen des Hirnvolumens lassen sich durch die unterschiedlichen Symptomdimensionen erklären.
3. Weitere klinische Parameter wie die *Symptomschwere* oder das *Alter zu Beginn der Erkrankung* stehen in einem Zusammenhang zu den dimensionsspezifischen strukturellen Volumenveränderungen der grauen und weißen Substanz.

Die Erkenntnisse der hier durchgeführten Studie sollen bisherige Studienergebnisse bestätigen und ergänzen, damit in naher Zukunft ein dimensionsspezifisches multimodales Modell der Zwangsstörung etabliert werden kann. Langfristig könnte dies Einfluss auf die diagnostischen Kriterien der *ICD* oder des *DSM* nehmen.

2 Material und Methoden

Die Durchführung der Studie erfolgte in den Abteilungen für *Psychiatrie und Psychotherapie*, für *Diagnostische Radiologie* und dem *Freiburger Brain Imaging-Zentrum (FBI)* des Universitätsklinikums Freiburg. In der psychiatrischen Klinik wurden die Probanden der Experimentalgruppe rekrutiert, die Daten wurden mittels Magnetresonanztomographen in der *Diagnostischen Radiologie* erhoben und anschließend im *FBI-Zentrum* statistisch ausgewertet.

2.1 Studienzusammensetzung

Die ausgewerteten Daten stammen aus zwei Untersuchungen, die in der Abteilung für *Psychiatrie und Psychotherapie* am Universitätsklinikum Freiburg durchgeführt wurden. Eine von Dr. Tobias Freyer und Dr. Anna Wollburg durchgeführte Studie mit dem *Instructed Fear* Paradigma fand im Zeitraum zwischen 09/2007 und 10/2008 statt. Dieselbe Arbeitsgruppe führte im Zeitraum zwischen 11/2010 bis 09/2013 eine weitere multimodale Bildgebungsstudie mit Zwangspatienten durch.

Für beide Studien wurden Patienten rekrutiert, die sich aufgrund der Symptomschwere ihrer Zwangserkrankung zu einer stationären Behandlung entschlossen hatten. Eine Vergleichsgruppe aus gesunden Kontrollprobanden wurde bezüglich Alter, Geschlecht und Bildungsgrad individuell gematcht.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Probanden der Experimentalgruppe beider Studien waren Patienten, welche die Kriterien einer Zwangsstörung nach *DSM-IV* als Hauptdiagnose erfüllten. Im Gegensatz dazu durften die Probanden der Vergleichsgruppe keine Kriterien bzw. Symptome der Zwangsstörung laut *DSM-IV* aufweisen. Neben den in der Tabelle 2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurden bei der Studie *Instructed Fear* für Probanden der Experimentalgruppe mindestens 22 Punkte im *Y-BOCS* Gesamtwert (siehe Abschnitt 2.7.1.1) als Einschlusskriterium festgelegt.

Tabelle 2. Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme.

Einschlusskriterien

- Alter zwischen 18 und 65 Jahren
- Rechtshändigkeit ^a
- Europäische Abstammung
- Deutsche Muttersprache

Ausschlusskriterien

- Linkshändigkeit
- Schädel-Hirn-Trauma in der Anamnese
- Neurologische Erkrankungen (Epilepsie oder Morbus Parkinson)
- Schwere psychische Erkrankungen (Erkrankungen aus dem psychotischen Formenkreis, ADHS, BPS, akute Suizidalität)
- Suchtmittelmissbrauch oder -abhängigkeit
- Klinisch behandlungsbedürftige chronische Erkrankungen
- Starke Sehschwäche (darunter auch Farbsehstörungen)
- Hörprobleme
- Gravierende Veränderungen der Lebensgewohnheiten (Extremsport, Diäten)
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Speziell für die *MRT*-Messung: Herzschrittmacher, Cochlear Implant, ferromagnetische Implantate oder Klaustrophobie

^a Edinburgh-Handedness-Inventar (Oldfield, 1971)

Probanden der Experimentalgruppe mit komorbiden psychischen Erkrankungen (z.B. Depression) wurden in die Studie mit aufgenommen, um das vollständige Spektrum an Zwangserkrankungen abbilden zu können (vgl. Gilbert et al., 2008, S.124).

2.3 Stichprobenrekrutierung

Die Probanden der Experimentalgruppe beider Studien wurden im Rahmen des ersten Vorgesprächs zur stationären Aufnahme in der Klinik für *Psychiatrie und Psychotherapie* des Universitätsklinikums Freiburg rekrutiert. Dabei wurden sie ausführlich über den Studieninhalt und die Zielsetzung der Studie informiert. In Einzelgesprächen konnten die Aufnahmekriterien individuell erfragt werden. Ebenso musste die Eignung zur kernspintomographischen Messung festgestellt werden. Im Anschluss daran wurde bei Einwilligung zur Teilnahme an der Studie eine Einverständniserklärung seitens der Probanden unterschrieben.

Die Probanden der Vergleichsgruppe wurden über öffentliche Aushänge und private Kontakte rekrutiert. Die Erstgespräche wurden mit anschließender schriftlicher Einverständniserklärung gleich wie bei den Probanden der Experimentalgruppe durchgeführt. Probanden der Vergleichsgruppe wurden so gewählt, dass sie im *Alter*, *Geschlecht* und *Bildungsstand* dem jeweiligen Probanden der Experimentalgruppe entsprachen (case-to-case-matching).

2.4 Zeitlicher Ablauf der magnetresonanztomographischen Messungen

Im Rahmen der magnetresonanztomographischen Messungen (*MRT*) wurden sowohl funktionelle als auch strukturelle Daten erhoben. Im Idealfall wurde mit den Probanden der Experimentalgruppe unmittelbar nach dem Zeitpunkt der Rekrutierung eine erste *MRT*-Messung durchgeführt, also mehrere Wochen vor der eigentlichen stationären Therapie. Vorgesehen waren zwei weitere Messungen, einmal zu Beginn der stationär durchgeführten Expositionstherapie und im Anschluss an diese.

Die Probanden der Vergleichsgruppe wurden im Abstand von 8-12 Wochen zweimal gemessen.

Für die hier vorliegende Studie wurden ausschließlich Messdaten vom ersten Messzeitpunkt verwendet; alle Probanden der Experimentalgruppe befanden sich demnach vor Therapiebeginn.

2.5 Vergütung der Probanden

Alle Probanden der Experimentalgruppe wurden im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes gemessen und nicht vergütet.

Die Probanden der Kontrollgruppe erhielten eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 40 € bis 80 € pro Messung.

2.6 Ethikvotum

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg genehmigt. Als Grundlage dafür gilt die Deklaration von Helsinki vom 21.11.2006.

2.7 Datenerhebung

Die Erhebung der demographischen Daten (*Alter, Geschlecht* und *Alter zu Beginn der Erkrankung*) fand im Rahmen der Rekrutierung statt. Innerhalb der ersten Tage des stationären Aufenthaltes wurden die Patienten in einem Anamnesegespräch umfassend zur Dauermedikation, Depression und weiteren Komorbiditäten befragt. Die verschiedenen Zwangsformen wurden in einem klinischen Interview erfasst, welches einheitlich für alle Patienten von den behandelnden Psychiatern und Psychologen der Klinik für *Psychiatrie und Psychotherapie* des Universitätsklinikums Freiburg durchgeführt wurde. Stationär neu diagnostizierte psychische Komorbiditäten wie eine Depression, Persönlichkeitsstörungen oder spezifische Phobien wurden dem psychopathologischen Abschlussbericht entnommen.

2.7.1 Klinische Fragebögen/ Psychometrie

Die Patienten wurden während ihres stationären Aufenthaltes von ärztlicher und psychologischer Seite betreut. Im Rahmen der stationären Aufnahme wurden verschiedene Selbst- und Fremdbeurteilungsfragebögen ausgefüllt: Das *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* Testverfahren (*Y-BOCS*), das Zwangsinventar *Obsessive Compulsive Inventory-Revised (OCI-R)* und zuletzt das zur Erfassung von Depression gut geeignete *Beck-Depressions-Inventar (BDI)*.

Von den Probanden der Vergleichsgruppe wurden zu Beginn der ersten *MRT*-Kopfmessung die drei Fragebögen ausgefüllt. Ihnen wurden ausschließlich Versionen zur Selbstbeurteilung ausgehändigt.

2.7.1.1 Die Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS)

Bei der *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* handelt es sich um ein Testverfahren zur Erfassung der Schwere einer Zwangserkrankung. Dabei wird zwischen den zwei Unterkategorien Zwangsgedanken und Zwangshandlungen unterschieden. Auf einer Punkteskala von 0-40 wird die Symptomschwere beurteilt, wobei mit jeder der beiden Unterkategorien maximal 20 Punkte erreicht werden können (Goodman et al., 1989a, 1989b). Der Skala entsprechend kann durch die Punktzahl die Schwere der Zwangserkrankung kategorisiert werden. Gleichzeitig kann dadurch getestet werden, ob ein Teilnehmer unter einer Zwangserkrankung leidet oder nicht: 0-7 Punkte bedeuten höchstens subklinische Zwänge, bei 8-15 Punkte kann von leichten Zwängen gesprochen werden, 16-23 Punkte gelten als mäßige, 24-31 Punkte als schwere Zwänge und 31-40 Punkte spiegeln extrem schwere Zwänge wider.

Probanden der Experimentalgruppe wurden in einem halbstrukturierten Interview von einem Experten eingeschätzt, wohingegen Probanden der Kontrollgruppe einen Y-BOCS Fragebogen zur Selbsteurteilung erhielten. Für beide Testverfahren wurde durch Studienergebnisse eine übereinstimmende Validität gezeigt (unter anderem Steketee et al., 1996).

2.7.1.2 Das Obsessive Compulsive Inventory (OCI-R)

Die überarbeitete und verkürzte Version des *Obsessive Compulsive Inventory* ist ein Selbstbeurteilungs-Testkriterium, das ebenfalls zur Erkennung von Zwangserkrankungen verwendet werden kann. Als Unterschied zum Y-BOCS Test können hier gezielt behandlungsbedürftige Hauptsymptome bzw. Symptomdimensionen bestimmt werden. Der Fragebogen setzt sich aus 6 Subskalen zusammen: *Waschen, Kontrollieren, Ordnen, Zwangsvorstellungen, Horten* und *Gedankliches Neutralisieren*. Auf jeder Subskala können 0 bis maximal 12 Punkte erreicht werden (aufsummiert kann ein maximaler Gesamtwert von 60 Punkten

erreicht werden). Der optimale *Cut-Off* für den *OCI-R*-Gesamtwert, um zwischen Gesunden und Erkrankten zu diskriminieren, liegt bei 18 Punkten. Er weist 84% der Zwangspatienten und 82% der Gesunden korrekt zu. Für die einzelnen Subskalen variiert der *Cut-Off*-Wert je nach Symptomdimension (Foa et al., 2002; Gönner et al., 2009a, 2009b, 2008, 2007b).

2.7.1.3 Das Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Zur Erfassung der Schwere der Depression wurde das *Beck-Depressions-Inventar* ausgewählt. Im klinischen Rahmen führten die Patienten unter Verwendung der deutschen Adaptation nach Hautzinger (1994) das Selbstbeurteilungsverfahren durch (Beck et al., 1961; Hautzinger et al., 1994).

2.7.2 Neuroanatomische Messungen mit dem Magnetresonanztomographen/ Datenakquisition

Für alle Studienteilnehmer wurden Ganzhirn-Aufnahmen des Kopfes mittels Magnetresonanztomographie (*MRT*) akquiriert. Die *MRT*-Messungen des Kopfes erfolgten im Schnittbildzentrum der Radiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Freiburg. Verwendet wurde ein Siemens-MAGNETOM mit einer Feldstärke von 3 *Tesla* (Trio a Tim System, Siemens Medical Systems, Erlangen). Die Bilder wurden mit Hilfe einer 12-Kanal-Kopfspule aufgenommen. Zur besseren Stabilisierung und Vermeidung potenzieller Bewegungsartefakte wurde der Kopf der Teilnehmer mit Schaumstoffkeilen immobilisiert. Für die strukturellen Bilder wurden anatomische *T1*-gewichtete Sequenzen aufgenommen. Dazu wurde die *MPRAGE*-Messtechnik (Magnetization Prepared By A Rapid Acquisition Gradient Echo) verwendet, um hochauflösende 3D-Datensätze zu produzieren. Die Bildgebungsparameter lauteten dabei wie folgt: Wiederholzeit *TR* = 2200ms; Echozeit *TE* = 4,11; Flipwinkel = 12°; 160 Schichten pro Volumen; Matrixgröße = 256 × 256; Bildfeld *FoV* = 256 mm; Voxelgröße = 1 × 1 × 1 mm³.

Im Anschluss an jede Messung wurden die Rohdaten an den *Digital Imaging und Communications in Medicine*-Server (*DICOM*) des Universitätsklinikums Freiburg gesendet. Die statistische Analyse der Bilddaten wurde im *FBI*-Zentrum des Universitätsklinikums Freiburg durchgeführt.

2.8 Statistische Analyse der klinischen und psychometrischen Daten

Alle demographischen und klinischen Daten wurden mittels der Software IBM SPSS Statistics 23 (IBM, Armonk, N.Y.) ausgewertet. Auch wurden die exploratorische Faktorenanalyse und das Korrelationsmodell mit diesem Programm berechnet.

2.8.1 Demographische und klinische Daten

Getrennt für die Experimental- und Vergleichsgruppe wurden für alle Variablen die Mittelwerte, die Standardabweichung und der Range bestimmt. Zum Vergleich der Gruppen untereinander wurde der t-Test für unabhängige Stichproben (Signifikanzniveau 5%) angewandt, sofern die Voraussetzungen dafür erfüllt waren. Zunächst wurden alle Variablen mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf eine Normalverteilung getestet. Im Anschluss prüfte der Levene-Test die Daten auf eine Varianzhomogenität. Bei Erfüllung beider Kriterien wurde der t-Test verwendet. Wenn eine Normalverteilung nicht gegeben war, stellte der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben (Signifikanzniveau 5%) als nichtparametrisches Testverfahren die Alternative dar. Für alle nominal dichotomen Variablen erfolgte eine χ^2 -Analyse.

2.8.2 Exploratorische Faktorenanalyse

Um die in der Stichprobe ermittelten Merkmalsausprägungen zu den Symptomdimensionen aus dem *OCI-R*-Fragebogen exakt feststellen zu können, wurden diese durch eine exploratorische Faktorenanalyse auf die relevanten Dimensionen reduziert.

2.8.2.1 Analysenmethode

Die Hauptkomponentenanalyse wurde in Varimax-Rotation durchgeführt. Faktoren wurden dabei orthogonal rotiert, d.h. sie korrelierten nicht miteinander.

2.8.2.2 Bestimmung der Anzahl an Faktoren

Zwei verschiedene Extraktionskriterien wurden angelegt, um die Anzahl an resultierenden Faktoren zu bestimmen: Das Kaiser-Guttman-Kriterium mit dem Eigenwert > 1 und der Scree-Test nach Cattell.

2.8.2.3 Faktormatrix

Die Faktormatrix dient dazu, Faktoren möglichst eindeutig interpretieren zu können. Ergebnisse aus vorherigen Berechnungen, wie den Abschnitten Analysemethoden und Bestimmung der Anzahl an Faktoren, fließen darin ein. Bei der Verwendung rotierter Faktoren nennt man die Faktormatrix Rotierte Faktormatrix oder Strukturmatrix.

Die Faktormatrix besteht aus Faktorladungen, welche die Korrelationen der Items aus dem *OCI-R*-Fragebogen mit dem zuvor extrahierten Faktor wiedergibt. Je näher der Wert einer Korrelation bei ± 1 liegt, desto besser kann ein Item einem Faktor zugeordnet werden. Die Faktoren wiederum definieren sich durch die Items, die ihnen eindeutig zugeordnet werden können (Bühner, 2006). Eine Interpretationshilfe ist dabei die Festsetzung von einem Koeffizienten α , der Faktorladungen unter einem bestimmten Absolutwert nicht mehr berücksichtigt. In Anlehnung an Stevens (2002) wurde für diese Studie der Koeffizient auf einen Wert von $\alpha < 0,40$ gesetzt.

2.8.2.4 Faktorwerte

Wenn die Interpretation der Faktoren abgeschlossen ist, wird jedem Patienten aus der Stichprobe pro Faktor ein Faktorwert zugeschrieben. Faktorwerte geben die individuelle Merkmalsausprägung einer Person auf dem Faktor wieder. Für sie gilt folgende Gesetzmäßigkeit: Je kleiner bzw. negativer ein individueller Faktorwert, umso schwächer ist die Merkmalsausprägung einer Person auf einem Faktor. Umgekehrt gilt das Gleiche für große Faktorwerte: Je größer bzw. positiver, desto stärker ist die Merkmalsausprägung einer Person auf dem Faktor. Mit dem Programm *SPSS* können die Faktorwerte schließlich gespeichert werden, um die Ergebnisse der exploratorischen Faktorenanalyse in weitere statistische Modelle einzupflegen (Bühner, 2006).

2.8.3 Korrelationsmodelle klinischer und psychometrischer Daten

Um Gemeinsamkeiten zwischen dem *Alter zu Beginn der Erkrankung*, den *Y-BOCS*, *OCI-R*- und *BDI*- Gesamtwerten oder den Ergebnissen aus der exploratorischen Faktorenanalyse herzustellen, wurde eine Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson angewandt, da alle Daten sowohl die Kriterien der Intervallskalierung als auch der Normalverteilung erfüllten.

2.9 Statistische Analyse der strukturellen *MRT*-Datensätze

Alle Bilddaten wurden mithilfe des Softwarepakets *SPM 8* (<http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>) und seiner Erweiterung der Toolbox *VBM 8* (<http://dbm.neuro.uni-jena.de>) analysiert. Beide Programme basieren auf der Software *MATLAB 8.2.0.701* (<http://mathworks.com>) *SPM 8* dient der statistischen Auswertung von strukturellen *MRT*-Bildern. Durch die *VBM 8*-Toolbox werden *MRT*-Kopf-Rohdaten vorverarbeitet, damit regional gewebespezifische Strukturen des Gehirns miteinander verglichen werden können. Das Ergebnis davon sind statistische Karten, die signifikante Unterschiede innerhalb und zwischen Personengruppen detektieren können.

2.9.1 Vorverarbeitung von strukturellen Bildern

Um die strukturellen *MRT*-Kopf-Daten der Patienten und der Probanden miteinander vergleichen zu können, ist eine Vorverarbeitung der strukturellen Bilder notwendig. Dazu wurde das *VBM*-Protokoll genutzt, welches im Wesentlichen 5 Schritte enthält, die im Folgenden näher erläutert werden:

2.9.1.1 *VBM*-Protokoll

1. **Segmentierung:** In den T1-gewichteten *MRT*-Kopf-Bildern der einzelnen StudienteilnehmerInnen wurden die drei verschiedenen Hirnvolumina, die graue Substanz, die weiße Substanz und der Liquor unterschieden. Daraus resultieren drei Datensätze. Für diesen Prozess werden mehrere Schritte benötigt, welche in der Toolbox *VBM 8* unter dem Punkt *Estimate&Write* bei den *Default Estimation Options* zu finden sind. Es wurden *Tissue Probability*

Maps verwendet, die eine Zuordnung zu den Geweben erleichtern. Für die *Affine Regularisation*, die eine affine Bildregistrierung robuster macht, wurde das *ICBM - European template* verwendet. Des Weiteren lauteten die Einstellungen: *Very Light Bias Regularisation* und ein 60-mm Schwellenwert für das Gaußsche Glätten (*FWHM of Gaussian smoothness of bias*).

2. **Normalisierung:** In diesem Schritt wurden die individuellen Gehirnstrukturen an eine Strukturvorlage angepasst. Dazu mussten die Strukturen an manchen Stellen gedehnt werden und an anderen Stellen künstlich verkleinert werden. Dadurch wurde der Vergleich aller TeilnehmerInnen miteinander möglich. Als Standardvorlage galt das *MNI space*, eine Strukturvorlage die aus 550 Gehirnen von gesunden ProbandInnen entwickelt wurde (IXI-Database). Zur Bildregistrierung im Normalisierungsprozess wurde unter den *Default Extended Options* das *High Dimensional: Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL)* ausgewählt. Das zu Grunde liegende mathematische Modell dafür nennt sich Diffeomorphismus (Ashburner, 2007). Außerdem wurde das Markow-Netzwerk (engl.: Markov Random Field, *MRF*) mit 0.15 gewichtet, der *Spatial Adaptive Non Local Means (SANLM) denoising filter* auf *multi-threaded* eingestellt. Zuletzt wurde das *light cleanup of partitions* ausgewählt, um überflüssige Voxel zu entfernen.
3. **Modulation:** Unter dem Modul *Estimate&Write* unter *Writing Options* wurden für die graue und weiße Substanz individuelle Wahrscheinlichkeits-Abbildungen *Modulated Normalized – Non-Linear Only* extrahiert. Der Rechenschritt *Modulated Normalized* bedeutet, dass die Bilder nach Veränderung der Volumina durch räumliche Normalisierung korrigiert werden und somit Informationen über die Originalgröße der Volumina erhalten bleiben. Die Einstellung *Non-Linear Only* berücksichtigt dabei jedoch ausschließlich lokale relative Volumenänderungen. Global normierte Volumenänderungen, die bei einer räumlichen Normalisierung durch affine Transformationen folgen, werden nicht mehr berücksichtigt und daher nicht in das statistische Modell mit aufgenommen. Insgesamt ist es durch diese Einstellung der Modulation möglich, relative Volumenunterschiede zwischen zwei unabhängigen Stichproben zu vergleichen. Außerdem beinhaltet der Rechenschritt die Korrektur der individuellen Gehirnvolumina, die dadurch bei

weiteren statistischen Analysen nicht mehr als Kovariaten berücksichtigt werden müssen (Modulation at Structural Brain Mapping Group, 2015).

4. **Glättung** (engl.: *Smoothing*): Die modulierten und normalisierten Bilddaten wurden im Anschluss räumlich geglättet. Der verwendete Filter hatte eine 12 Millimeter große Halbwertsbreite (engl.: Full Width Half Maximum, kurz: FWHM).
5. **Qualitätskontrolle**: Mit einem speziellen Programm, *dem Check Sample Homogeneity Using Covariance* konnten Bilddaten mit schlechter Qualität oder Artefakten nachträglich detektiert werden.

(Kurth und Lüders, 2010)

2.9.2 Erfassung der Hirnvolumina

Über das Programm *MATLAB* wurden die Gesamt-Hirnvolumina der Probanden getrennt für die graue Substanz, die weiße Substanz und den Liquor mithilfe einer Syntax aus den vorverarbeiteten, segmentierten Bilddatensätzen abgelesen.

2.9.3 Gruppenanalysen

Die Gruppenanalysen wurden auf Ganzhirnebene durchgeführt. In Anlehnung an vorherige *VBM*-Studien auf Ganzhirnebene (vgl. van den Heuvel et al., 2009) wurde das Signifikanzniveau auf Cluster-Ebene auf $p < .001$ unkorrigiert festgelegt. Ein Cluster musste außerdem eine Mindestanzahl von 25 Voxel überschreiten, was bei einer Voxelgröße von $3,375 \text{ mm}^3$ einem Volumen von 0,084 ml entspricht.

Als Kovariaten wurden das Alter, das Geschlecht, die Studienzugehörigkeit und das Bildungsniveau identifiziert und bei allen Berechnungen berücksichtigt (vgl. de Wit et al., 2014). Damit sollte die Varianz der abhängigen Variable, der relativen Volumenveränderung von Gehirnstrukturen, unbeeinflusst von Störgrößen sein. Das Signifikanzlevel der Kovariaten wurde auf $p < .05$ korrigiert festgelegt. Auch dabei musste ein *Voxel-Cluster* das Volumen von 0,084 ml überschreiten.

2.9.3.1 Gruppenvergleich zwischen der Experimentalgruppe und der Vergleichsgruppe

Mit dem t-Test für unabhängige Stichproben wurden auf Ganzhirnebene die Gehirnstrukturen der Experimentalgruppe mit denen der gesunden Kontrollprobanden verglichen. Separat für die weiße und graue Substanz wurden diejenigen Hirnregionen gesucht, die sich zwischen den Gruppen in der Größe unterschieden.

2.9.3.2 Gruppenvergleich innerhalb der Experimentalgruppe

In mehreren Modellen wurden getrennt für die graue und weiße Substanz lineare Regressionen der Gehirnvolumina berechnet. Das bedeutet, dass bei jedem Probanden der Experimentalgruppe jedes einzelne *Voxel* auf statistisch signifikant positive oder negative Zusammenhänge zwischen klinischen Daten/psychometrischen Parametern und relativen Volumenänderungen überprüft wurde. Mittels *SPM 8* konnten diese etwaigen positiven oder negativen Zusammenhänge berechnet werden. Entsprechend der weiter oben genauer beschriebenen Skalierung der verwendeten Testinstrumente, beinhaltet ein positiver Zusammenhang, dass eine höhere Punktzahl in einem Fragebogen auch mit einem größeren Hirnvolumen einhergeht. Umgekehrt besteht ein negativer Zusammenhang, wenn mit der steigenden Punktzahl im Fragebogen weniger Hirnvolumen einhergeht.

a. Ergebnisse aus der exploratorischen Faktorenanalyse

Auf Ganzhirnebene wurde bei der Experimentalgruppe nach Veränderungen der Hirnvolumina gesucht, welche auf die unterschiedlichen Symptomdimensionen aus dem *OCI-R*-Fragebogen zurück zu führen waren. Zur Überprüfung etwaiger statistischer Zusammenhänge wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse verwendet, die mit den bereits gebildeten individuellen Faktorwerten gerechnet wurde. Statistische Zusammenhänge wurden abermals getrennt für die graue und weiße Substanz betrachtet.

b. Klinische und psychometrische Daten:

Entsprechend der vorhandenen Datenlage wurde zur Überprüfung etwaiger Zusammenhänge zwischen dem *Alter zu Beginn der Erkrankung*, der Punktzahl im *BDI-Fragebogen*, *Y-BOCS-Fragebogen* oder dem *OCI-R-Fragebogen* und dem Hirnvolumen jeweils eine einfache lineare Regression gerechnet.

c. Einfluss der Kovariaten:

Ebenso konnte mittels SPM 8 ein etwaiger Zusammenhang zwischen den unabhängigen Kovariaten *Alter*, *Geschlecht*, *Studienzugehörigkeit* und *Bildungsniveau* und Volumenänderungen grauer und weißer Substanz gerechnet werden.

3 Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv

Primär wurden N=93 Probanden für die Experimentalgruppe rekrutiert, davon konnten N=70 an der ersten *MRT*-Messung teilnehmen. Aufgrund sekundärer Ausschlusskriterien betrug die herangezogene Stichprobengröße der Experimentalgruppe N=58 Probanden (vgl. Abb. 3).

Für die Vergleichsgruppe konnten insgesamt N=63 Probanden rekrutiert werden, N=48 von ihnen wurden individuell gematcht. Die Messdaten von zwei Probanden mussten im Nachhinein wegen eines bestehenden Diabetes mellitus ausgeschlossen werden. Somit bestand die Vergleichsgruppe aus N=61 Probanden.

3.2 Demographische Daten

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Verhältnis von männlichen zu weiblichen StudienteilnehmerInnen bei der Experimentalgruppe im Vergleich mit der Gruppe an nicht-erkrankten Probanden ($p=0.320$; Experimentalgruppe: N=30 Männer und N=28 Frauen; bei der Vergleichsgruppe N=26 Männer und N=35 Frauen). Bei der *Schulbildung in Jahren* gab es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ($p=0.092$) zwischen der Experimentalgruppe und der Vergleichsgruppe. Das *Alter zu Beginn der Erkrankung* lag im Mittel bei $M=19,2$ Jahren ($R=19 - 50$) (siehe Tab. 3).

3.3 Klinische Daten/ Psychometrie

Anhand der Stichprobe von Probanden aus der Experimentalgruppe konnte das Spektrum der heterogenen Zwangserkrankung repräsentativ abgebildet werden (siehe Abb. 4). Unter den Zwangsgedanken dominierten die Kontaminations- (N=26) und Aggressionsbefürchtungen (N=23). Bei den Zwangshandlungen waren die meisten Patienten von Kontrollzwängen (N=43) und Waschwängen (N=31) betroffen.

Strukturelle MRT-Studie

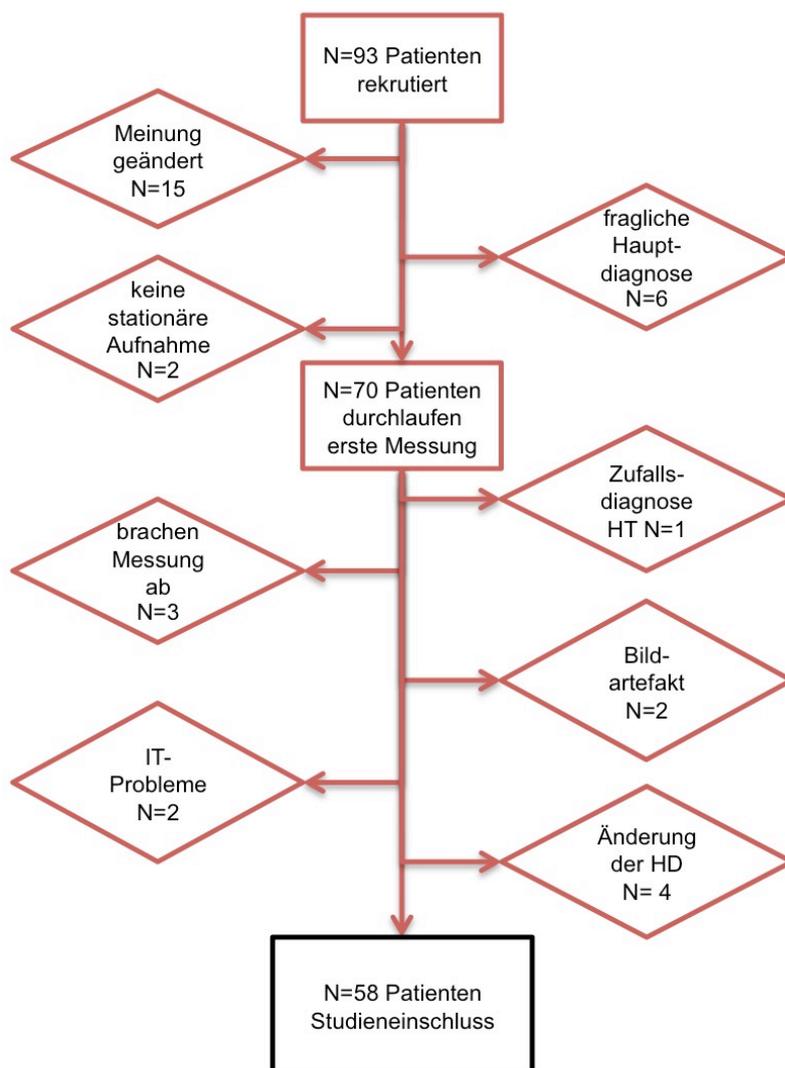


Abbildung 3. Rekrutierung der Probanden für die Experimentalgruppe (Patienten). Im Rahmen der Studie wurden anatomisch T1-gewichtete Bilder aufgenommen, die in diese Querschnittsstudie mit einfließen. HT=Hirntumor, HD=Hauptdiagnose, IT=Informationstechnik.

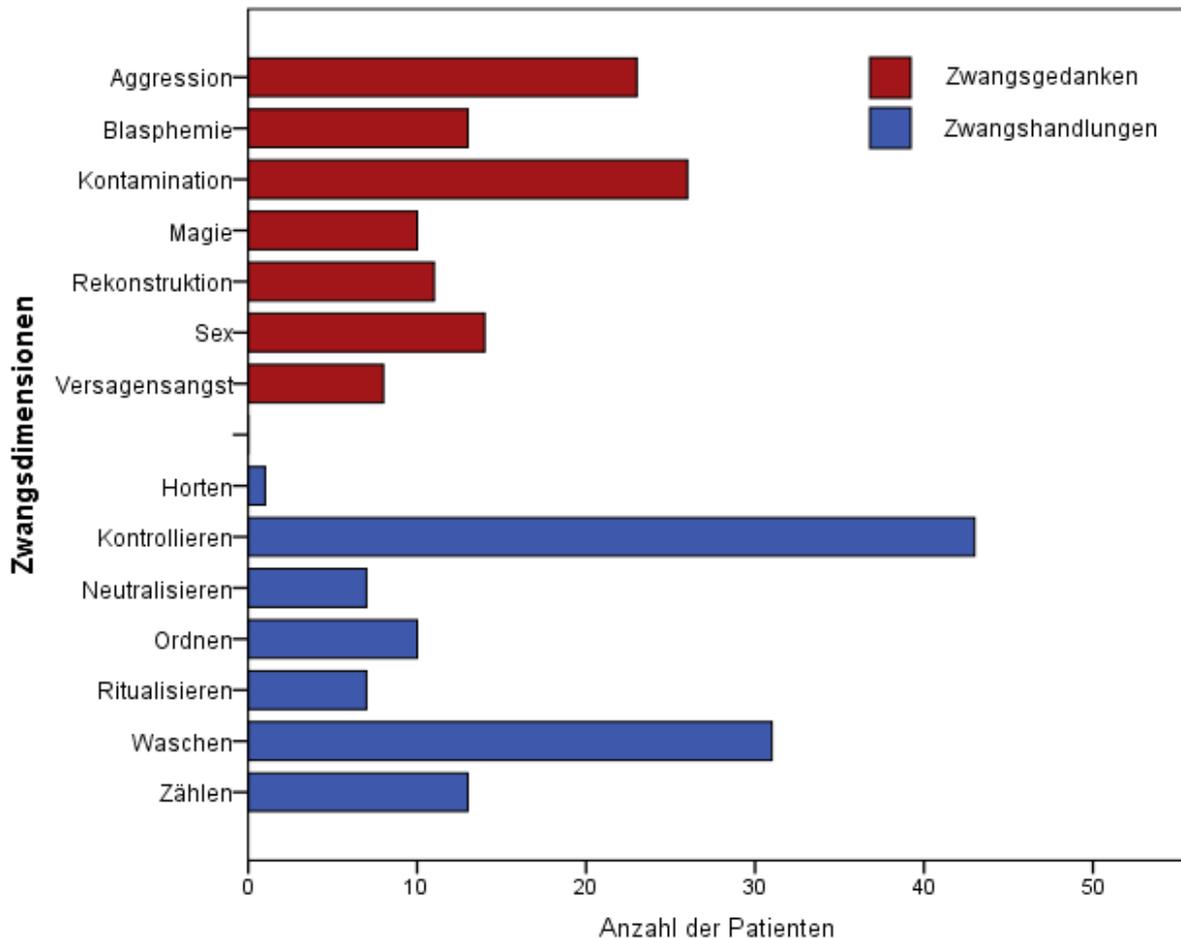


Abbildung 4. Zwangsdimensionen der StudienteilnehmerInnen, die unter stationär behandlungsbedürftigen Zwängen litten. Es wurden Zwangsgedanken und Zwangshandlungen mit ihren Unterformen abgebildet. Die Daten wurden aus einem klinischen Interview entnommen und qualitativ ausgewertet.

3.3.1 Dauermedikation

Zum Zeitpunkt der Messung wurden alle in die Studie eingeschlossenen Probanden der Experimentalgruppe bereits stationär behandelt. Der Großteil von ihnen wurde im Vorfeld ambulant psychotherapeutisch begleitet, oft unterstützend mit einer Medikation: N=22 Probanden (38 %) erhielten eine pharmakologische Monotherapie, meistens mit einem selektiv serotonerg wirkenden Antidepressivum. Ein Patient (N=1 bzw. 2%) wurde ausschließlich mit dem atypischen Neuroleptikum Olanzapin behandelt. N=17 der Patienten (29 %) nahmen eine Zwei- bis Dreifachmedikation ein, entweder zwei Antidepressiva-Klassen in Kombination oder Antidepressiva mit Neuroleptika kombiniert. Drei Patienten (N=3 bzw. 5%) erhielten zusätzlich zum Antidepressivum jeweils ein Antihypertonikum, Agomelatin oder ein Antiepileptikum. N=19 Patienten (33%) waren nicht mediziert.

3.3.2 Komorbiditäten

Von N=56 Probanden der Experimentalgruppe hatten N=21 (38 %) im Laufe ihres Lebens eine depressive Episode oder eine rezidivierende depressive Störung. Die Kriterien für eine schwere depressive Episode zum Zeitpunkt der *MRT*-Messung erfüllte ein Proband, ohne dass die Depression zu diesem Zeitpunkt die führende klinische Diagnose war.

Die Diagnose einer komorbiden Persönlichkeitsstörung (PS) wurde bei N=5 Probanden (9%) gestellt, darunter zwei Probanden (N=2) mit anankastischen PS, eine (N=1) paranoide PS, eine (N=1) histrionische PS und eine (N=1) depressive PS. Zwei Probanden (N=2 bzw. 4%) wiesen zudem eine spezifische Phobie auf.

Eine hypochondrische Störung (N=1 bzw. 2%) kam bei einem Teilnehmer vor. Ebenso litt ein Proband (N=1) zusätzlich zur Zwangserkrankung unter einem Diabetes mellitus Typ 2. Bei einem weiteren Probanden (N=1) war eine juvenile rheumatoide Arthritis diagnostiziert.

3.3.3 Psychometrie

Die Probanden der Experimentalgruppe erreichten im Schnitt in den Fragebögen *Y-BOCS*, *OCI-R* und dem *BDI* signifikant höhere Punktzahlen als die Probanden der Vergleichsgruppe (siehe Tab. 3).

Alle Patienten litten an einer schweren, stationär behandlungsbedürftigen Zwangserkrankung mit einem mittleren *Y-BOCS* Wert von $M=26,6$ Punkten ($R=15-35$). Bei den Probanden der Vergleichsgruppe konnte erwartungsgemäß anhand dieses Fragebogens keine Zwangssymptomatik nachgewiesen werden, die mittleren *Y-BOCS* Werte lagen hier bei $M=1,65$ Punkten ($R=0-9$).

Auch das Ergebnis des *OCI-R* legte nahe, dass die Probanden der Experimentalgruppe mit einem Mittelwert von $M=27,91$ Punkten ($R=6-57$) eine Zwangserkrankung aufwiesen. N=10 von ihnen (17%) überschritten den optimalen Schwellenwert von 18 Punkten, um Erkrankte von Nicht-Erkrankten zu unterscheiden, jedoch nicht. Diese Probanden wiesen aber gemäß den *Y-BOCS* Werten alle eine mäßig bis schwer ausgeprägte Zwangssymptomatik auf. Zudem wurde ihnen aufgrund eines Vorgesprächs mit einem erfahrenen Therapeuten aus der Universitätsklinik Freiburg eine klinisch-stationäre Behandlung empfohlen.

Der Mittelwert des *BDI* für die Stichprobe aus der Experimentalgruppe lag bei $M=20,9$ Punkten ($R=5-46$), der für die Vergleichsgruppe bei $M =5,14$ Punkten ($R=0-18$). Dadurch konnte gezeigt werden, dass depressive Symptome bei der Experimentalgruppe häufiger waren als bei der Stichprobe der nicht-erkrankten Probanden (Tab. 3).

Tabelle 3. Demographische und klinische Daten der Probanden mit einer Zwangserkrankung (Patienten) im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden.

Daten	Patienten (Anzahl N absolut = 58)			Probanden (Anzahl N absolut = 61)			Statistik	p-Wert		
	N (%)	Mittelwert	SD	Range	N (%)	Mittelwert			SD	Range
Geschlecht (Männer)	30 (52%)				26 (43%)			$\chi^2 = 0,988$	$df = 1$	$=,320$ n.s.
Schulbildung in Jahren	58 (100%)	11,50 ^a	1,65	9 - 13	61 (100%)	11,90 ^a	1,51	9 - 13	$U = 1482$	$=,092$ n.s.
Alter bei Erkrankungsbeginn in Jahren	54 (93%)	19,20	7,93	19 - 50						
Symptomschwere (Y-BOCS)	53 (91%)	26,60*	3,89	15 - 35	34 (56%)	1,65 ^{el*}	2,78	0 - 9	$U < .001$	$< .001$
Symptomdimensionen (OCI-R)	53 (91%)	27,91*	12,0	6 - 57	34 (56%)	6,47 ^{el*}	5,65	1 - 26	$U = 72.500$	$< .001$
Waschen		5,62	4,25	0 - 12						
Kontrollieren		5,89	3,95	0 - 12						
Ordnen		3,42	3,34	0 - 12						
Zwangsvorstellungen		7,98	3,74	0 - 12						
Horten		2,43	2,71	0 - 10						
Gedankliches Neutralisieren		2,57	3,08	0 - 11						
Depressionsinventar (BDI)	54 (93%)	20,90	10,31	5 - 46	14 (23%)	5,14	5,02	0 - 18		
Gesamtvolumen grauer Substanz (ml)	58 (100%)	656,145	5,177	511 - 798	61 (100%)	666,651	63,119	540 - 802	$T = -0,893$	$df = 117$
Gesamtvolumen weißer Substanz (ml)	58 (100%)	537,571 ^a	71,812	370 - 724	61 (100%)	536,392	58,224	408 - 685	$U = 1692,000$	$=,682$ n.s.
Gesamtvolumen Liquor (ml)	58 (100%)	225,960	31,501	166 - 307	61 (100%)	225,206	29,959	170 - 315	$T = 0,134$	$df = 117$

* Signifikanter Unterschied der Mittelwerte, korrigiert für multiple Vergleiche

^a nicht - normalverteilt, berechnet mit dem Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Stichproben

n.s. = nicht-signifikant

3.4 Exploratorische Faktorenanalyse

3.4.1 Hauptkomponentenanalyse

Mittels exploratorischer Faktorenanalyse konnten die 6 Symptomdimensionen des OCI-R-Fragebogens auf 3 Faktoren reduziert werden.

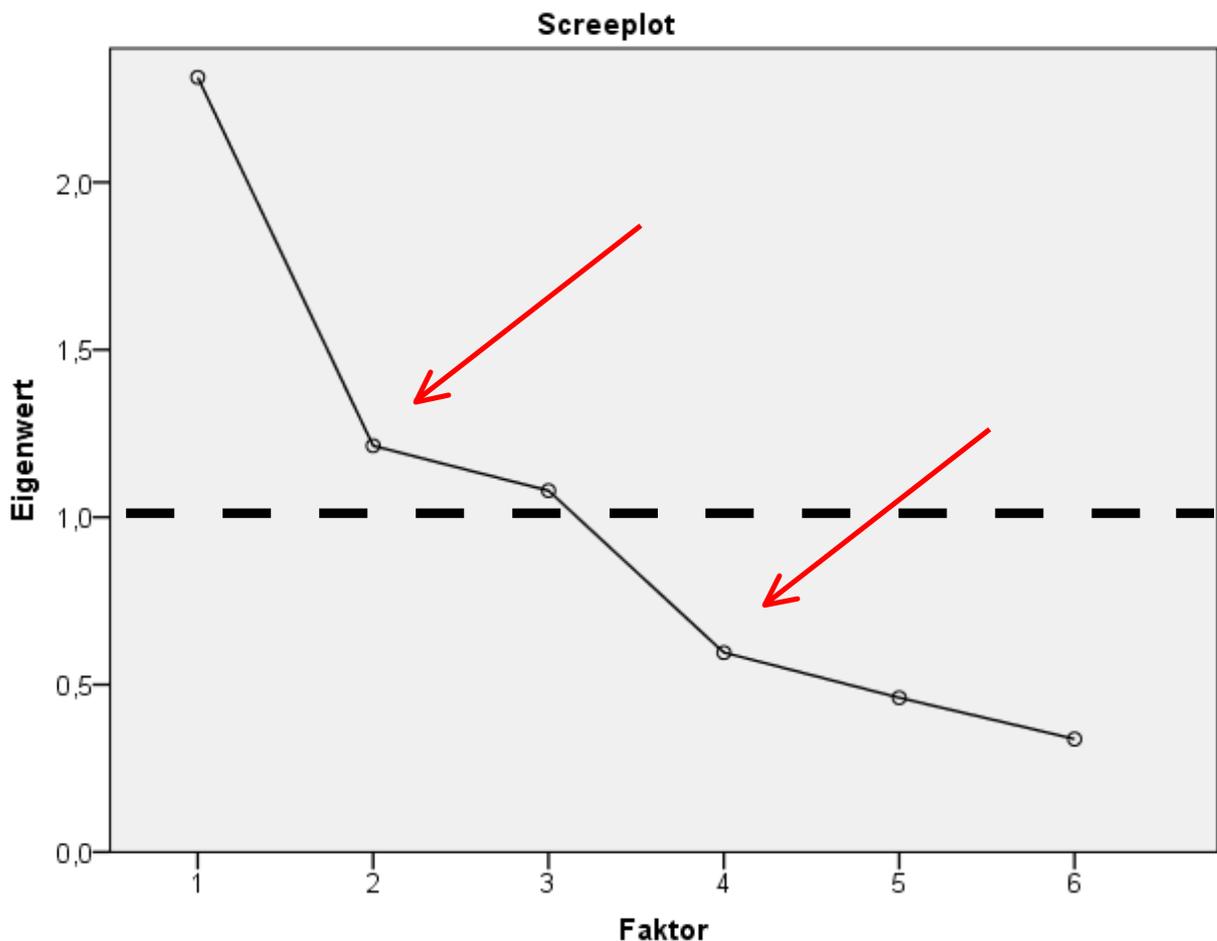


Abbildung 5. Eigenwertendiagramm: Der Scree-Test nach Cattell ist ein graphisches Verfahren zur Bestimmung der Anzahl an Faktoren. Die Interpretation des Kurvenverlaufs sieht entweder die Extraktion von einem oder drei Faktoren vor. Beachtet werden Eigenwerte, die links von einem Knick im Kurvenverlauf liegen. Mit einem roten Pfeil markiert ist jeweils der Knick im Kurvenverlauf. Das Entscheidungskriterium in der vorliegenden Arbeit ist das Eigenwertkriterium > 1 . Aus der Graphik lassen sich daraus 3 Faktoren bestimmen. Die gestrichelte Linie (schwarz) markiert die Einschlussgrenze bei einem Eigenwert von 1,0.

Diese 3 orthogonal rotierten Faktoren wurden durch das Eigenwertkriterium > 1 bestimmt. Die Auswahl an Faktoren konnte durch den Scree-Test nach Cattell bestätigt werden (siehe Abb. 5).

In der Tabelle 4 sind die Ergebnisse der rotierten Faktormatrix dargestellt. Dabei können zum einen die Korrelationen der einzelnen Items des *OCI-R*-Fragenbogens mit den drei Faktoren nachvollzogen werden und zum anderen die Gesamtvarianz, die durch die Faktoren aufgeklärt wurde.

Tabelle 4. Ergebnisse der exploratorische Faktorenanalyse.

Subskalen des OCI-R	Rotierte Faktormatrix ^a		
	Darstellung der 3-Faktoren-Lösung inklusive der Faktorladungen		
	1	2	3
OCI-R Waschen	,03	-,06	0,96*
OCI-R Kontrollieren	0,69*	,38	-,30
OCI-R Ordnen	0,80*	-,35	-,10
OCI-R Zwangsvorstellungen	,07	0,92*	-,06
OCI-R Horten	0,72*	,13	,15
OCI-R Gedankliches Neutralisieren	0,69*	,40	,37
erklärte Gesamtvarianz^b (%)	35,45	21,69	19,63
Eigenwert^b (>1)	2,13	1,30	1,18

^a Identisch mit der Strukturmatrix. Extraktionsmethode: Hauptkomponentenanalyse. Rotationsmethode: Varimax mit Kaiser-Normalisierung. Die Rotation wurde in 5 Iterationen konvergiert.

^b Errechnet aus der rotierten Summe der quadrierten Ladungen.

* Hauptladung der Subskalen auf dem jeweiligen Faktor.

3.4.2 Faktorladungen und Faktorbestimmung

Auf dem ersten orthogonal rotierten Faktor korrelierten 4 der 6 Subskalen am stärksten. Zwei davon, *Ordnen* und *Horten*, konnten durch ihre hohen Korrelationen auf dem Faktor 1 und ihren niedrigen Ladungen auf den anderen Faktoren gut zugeordnet werden. Die Subskala *gedankliches Neutralisieren* wies neben der Hauptladung auf dem Faktor 1 eine Nebenladung von 0,401 auf dem Faktor 2 auf. Die Subskala *Kontrollieren* wies neben der Hauptladung auf dem Faktor 1 eine Nebenladung von 0,380 auf dem Faktor 2 auf, welche nur knapp unter dem festgelegten Koeffizienten α von 0,400 (siehe Kapitel 2.8.2.3 *Faktormatrix*) lag. Es wurden beide Subskalen dem Faktor 1 zugeordnet, da die einfache Regel nach Fürntratt (1969) zutrif, welche besagt, dass der Quotient aus quadrierter Ladung und

der Kommunalität eines Items dabei einen Wert von $> 0,5$ überschreiten sollte. Dieser Quotient ergab auf dem Faktor 1 für das gedankliche Neutralisieren einen Wert von $\alpha = 0,62$ und für das Kontrollieren einen Wert von $\alpha = 0,67$. Somit ließ sich der Faktor 1 durch die Subskalen *Kontrollieren*, *Ordnen*, *Horten* und *gedankliches Neutralisieren* definieren.

Bei den Faktoren 2 und 3 lag durch sehr hohe Faktorladungen von $> 0,9$ eine Einfachstruktur vor. Der Faktor 2 lud am stärksten auf der Subskala *Zwangsvorstellungen* mit einer gemeinsamen Varianz des Items mit einem Faktor von 85%. Der Faktor 3 konnte durch die Subskala *Waschen* definiert werden. Dieser wies eine gemeinsame Varianz von 91% auf.

3.5 Korrelationen klinischer und psychometrischer Daten

Die einzelnen Faktoren korrelierten signifikant mit dem *OCI-R*-Gesamtwert (Faktor 1: $R=0.827$, $p<.01$; Faktor 2: $R=0.429$, $p<.01$; Faktor 3: $R=0.322$, $p<.05$). Ein starker Effekt konnte außerdem bei der Korrelation des *OCI-R*-Gesamtwert mit dem *BDI*-Fragebogenwert ($R=0.515$, $p<.01$) beobachtet werden. Von den Faktoren wies ausschließlich der Faktor 1 eine Korrelation mittlerer Stärke mit dem *BDI*-Gesamtwert ($R=0.499$, $p<.01$) auf. Für die Faktoren 2 und 3 wurden keine signifikanten Korrelationen mit dem *BDI*-Gesamtwert (Faktor 2: $R=0.058$, n.s.; Faktor 3: $R=0.073$, n.s.) nachgewiesen. Der Faktor 3, welcher hauptsächlich durch die Subskala *Waschen* definiert wurde, zeigte zudem eine signifikante Korrelation mit dem *Y-BOCS*-Gesamtwert ($R=0.315$, $p<.05$). Die Variable *Alter zu Beginn der Erkrankung* korrelierte signifikant mit dem Faktor 1 ($R=-0.301$, $p<.05$) und wurde als Korrelation mittlerer Stärke eingestuft (siehe Tab. 5) (Cohen, 1988).

Tabelle 5. Einfache Korrelation nach Pearson von klinischen Daten, psychometrischen Daten und den Ergebnissen aus der Faktorenanalyse.

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
(1) Alter zu Beginn der Erkrankung (Jahren)	1	-,055	-,256	-,301*	-,006	-,016	-,073
(2) Y-BOCS	-,055	1	,263	,086	,124	,315*	,240
(3) OCI-R	-,256	,263	1	,827**	,429**	,322*	,515**
(4) Faktor 1	-,301*	,086	,827**	1	1	1	,499**
(5) Faktor 2	-,006	,124	,429**	1	1	1	,058
(6) Faktor 3	-,016	,315*	,322*	1	1	1	,073
(7) BDI	-,073	,240	,515**	,499**	,058	,073	1

* Die Korrelation ist signifikant für $p < .05$

** Die Korrelation ist signifikant für $p < .01$

3.6 VBM-Ganzhirnanalyse

Mittels *Voxel Based Morphometry (VBM)* wurden Gehirnstrukturen auf Ganzhirnebene zwischen der Experimentalgruppe und der Vergleichsgruppe, sowie innerhalb der Experimentalgruppe verglichen, welche im folgenden ausführlicher dargestellt werden.

3.6.1 Gesamtvolumina der Hirnstrukturen

Die Gesamtvolumina der grauen Substanz, der weißen Substanz und des Liquors unterschieden sich nicht signifikant zwischen der Experimentalgruppe und der Vergleichsgruppe (siehe Tab. 3).

3.6.2 Gruppenvergleich zwischen der Experimentalgruppe und der Vergleichsgruppe

Bei der Ganzhirnanalyse wurde ein Gruppenvergleich mittels t-Test für unabhängige Stichproben zwischen der Experimentalgruppe und der Vergleichsgruppe vorgenommen. Dabei wurde untersucht, ob es Gehirnregionen gibt, die sich in den Volumina der Experimentalgruppe von den Volumina der Vergleichsgruppe unterscheiden. Die zu untersuchenden Strukturen waren sowohl die graue, als auch die weiße Hirnsubstanz.

3.6.2.1 Gruppenvergleich bezüglich der grauen Hirnsubstanz

Es wurden insgesamt N=58 Probanden der Experimentalgruppe mit N=61 nicht-erkrankten Probanden verglichen. Der Gyrus lingualis sowie der Gyrus frontalis inferior pars triangularis der linken Hemisphäre waren bei der Vergleichsgruppe größer als bei der Experimentalgruppe (siehe Tab. 6 und Abb. 6).

Im Gegensatz dazu konnten keine signifikanten Bereiche grauer Substanz festgestellt werden, in denen die Experimentalgruppe im Vergleich mit den gesunden Kontrollprobanden größere Hirnvolumina aufwies. In den Abbildungen 6 und 7 sind die Ergebnisse der VBM-Ganzhirnanalyse zur besseren Veranschaulichung bildlich dargestellt.

Tabelle 6. Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben zwischen Patienten und Kontrollen auf Ganzhirnebene*.

Regionen(graue Substanz)	Hemisphäre	k _e	MNI - Koordinaten			Z
			x	y	z	
Kontrollen > Patienten						
Gyrus lingualis BA 17	L	85	-24	-55	-5	3,58
Gyrus frontalis inferior (pars triangularis)	L	64	-42	30	-2	3,26
Patienten > Kontrollen:		nicht signifikant				

* Das Signifikanzlevel wurde auf $p < .001$ unkorrigiert gesetzt

k_e Anzahl der Voxel pro Cluster, Schwellenwert der Clustergröße > 25 Voxel

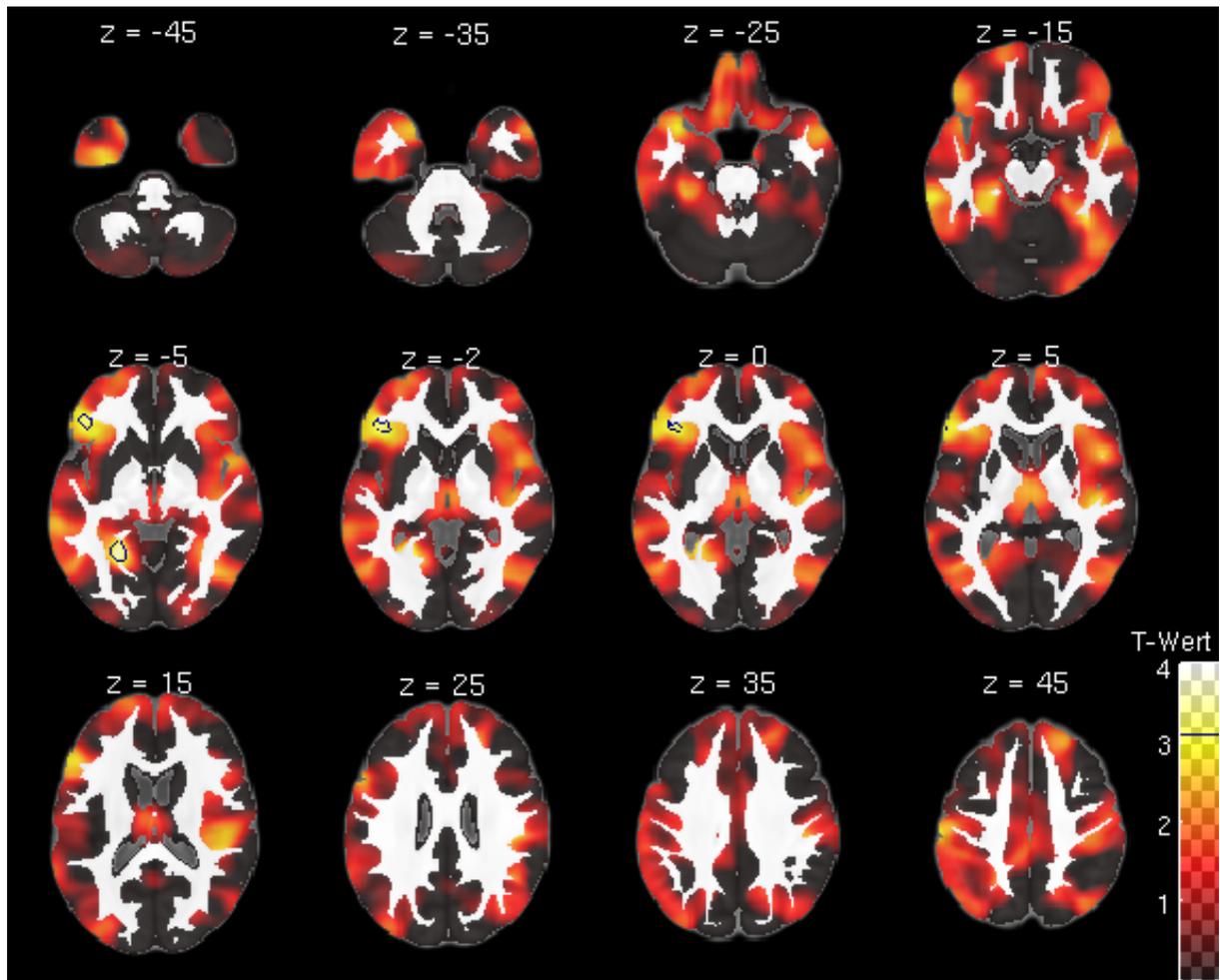


Abbildung 6. Gehirnareale der VBM-Ganzhirnanalyse (graue Substanz) im Vergleich: Kontrollen > Patienten. Axialschnitte. z = Schnittebenen. Schwarz umrandet sind signifikante Bereiche mit einem T-Wert > 3. Untersucht wurde auf einem Signifikanzlevel $p < .001$ (unkorrigiert): Als signifikant markiert sind der linke Gyrus frontalis inferior (pars triangularis) und der linke Gyrus lingualis. Weitere Bereiche mit niedrigeren T-Werten deuten an, welche weiteren Regionen Tendenzen zu Volumenunterschieden aufweisen können, z.B. in der Ebene z = -25 der linke laterale orbitofrontale Kortex (-12 21 -27); z = +5 der Thalamus (-2 -13 9); z = +15 der rechte Gyrus fusiformis (38 -48 -15); z = +45 der rechte Gyrus frontalis superior (24 38 49) und der rechte Gyrus postcentralis (45 -27 34).

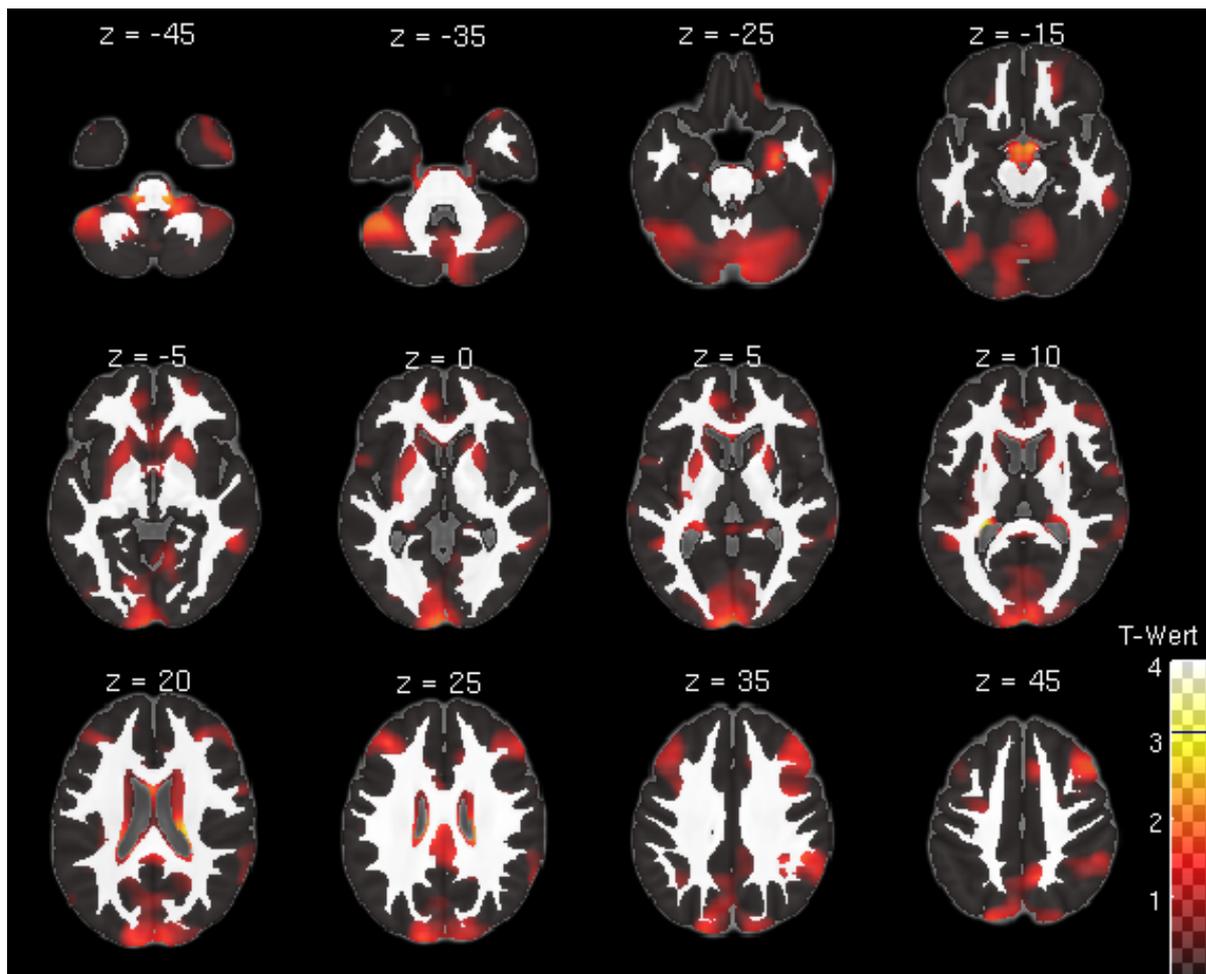


Abbildung 7. Gehirnnareale der VBM-Ganzhirnanalyse (graue Substanz) im Vergleich: Patienten > Kontrollen. Axialebene. z = Schnittebenen. Es werden Bereiche mit einem T-Wert ≤ 3 aufgezeigt, die auf mögliche Größenunterschiede der einzelnen Gehirnregionen hinweisen. Z.B. in der Ebene z = -35 das linke Zerebellum, Bereich VIIa (-40 -46 -41); z = -15 das Mesencephalon (-3 -13 -18); z = 0 der Gyrus calcarinus BA 17 (-2 -102 1); z = +45 der Gyrus frontalis medialis rechts (48 18 42).

3.6.2.2 Gruppenvergleich bezüglich der weißen Hirnsubstanz

Auf Ganzhirnebene konnten keine signifikanten Unterschiede in der weißen Substanz zwischen gesunden Kontrollprobanden und der Experimentalgruppe festgestellt werden. Die Abbildungen 8 und 9 zeigen Bereiche weißer Substanz, die im Zusammenhang mit einer Volumenveränderung stehen können ($p < .001$ unkorrigiert).

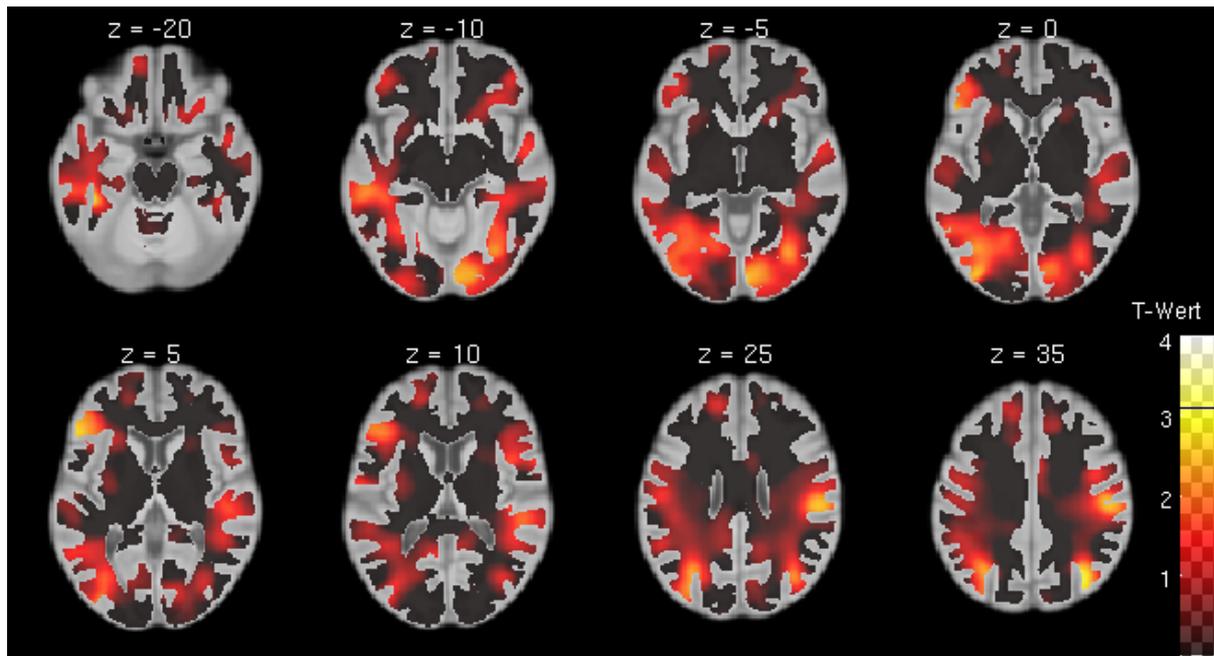


Abbildung 8. Gehirnoreale der VBM-Ganzhirnanalyse (weiße Substanz) im Vergleich: Kontrollen > Patienten. Axiale Ebene. z = Schnittebenen. Es werden Bereiche mit einem T-Wert ≤ 3 aufgezeigt, die auf mögliche Größenunterschiede der einzelnen Gehirnregionen hinweisen. Z.B. in der Ebene z = -10 links die weiße Substanz des Gyrus fusiformis (-40 -36 -17); z = -5 ein Teil der primären Sehrinde: Area 17 rechtsseitig (6 -90 -6); z = +5 der linke Gyrus frontalis inferior (-51 24 3); z = +25 der rechte Gyrus postcentralis (55 -22 31); z = +35 der rechte Gyrus occipitalis medialis (34 -72 37).

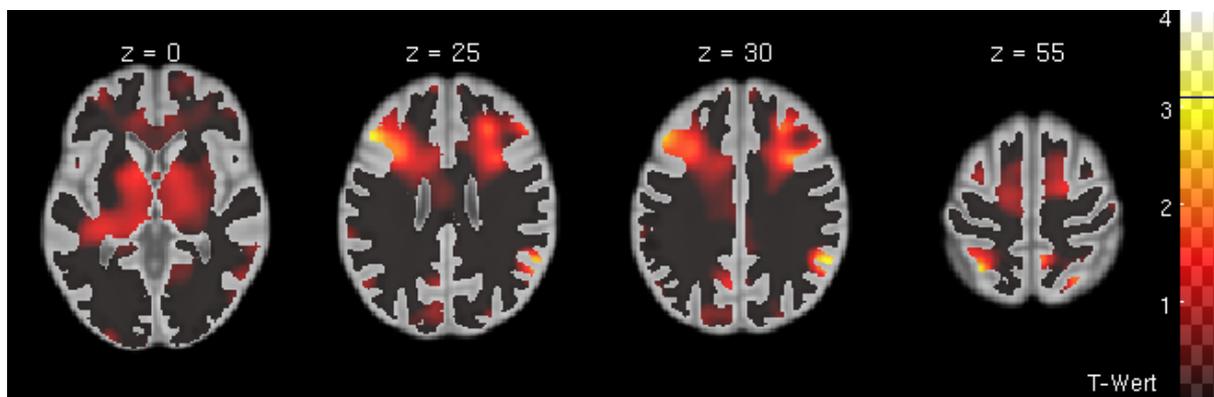


Abbildung 9. Gehirnoreale der VBM-Ganzhirnanalyse (weiße Substanz) im Vergleich: Patienten > Kontrollen. Axiale Ebene. z = Schnittebenen. Es werden Bereiche mit einem T-Wert ≤ 3 aufgezeigt, die Tendenzen zu Intensitätsdifferenzen innerhalb der weißen Substanz aufzeigen. Z.B. z = +25 die weiße Substanz des linken Gyrus frontalis inferior, Area 45 (-46 26 25); auf z = +30 der rechte Gyrus frontalis inferior (38 14 31), ebenso der rechte Gyrus frontalis medialis (27 33 30) und der rechtsseitige Gyrus angularis (54 -52 30).

3.6.3 Gruppenvergleich innerhalb der Experimentalgruppe

Die Regressionsmodelle wurden ausschließlich für Probanden der Experimentalgruppe berechnet (vgl. Kapitel 2.9.3.2 *Gruppenvergleich innerhalb der Experimentalgruppe*).

Auf Ganzhirnebene wurden alle Hirnregionen untersucht, bei denen mögliche Veränderungen der Hirnvolumina in einen Zusammenhang mit klinischen und psychometrischen Daten gebracht werden konnten. Auf diese soll in den folgenden Unterkapiteln näher eingegangen werden.

3.6.3.1 Zusammenhänge zwischen Hirnvolumina und den Symptomdimensionen

Es wurde eine multiple lineare Regression der Gehirnvolumina mit den Ergebnissen aus der exploratorischen Faktorenanalyse berechnet. Dabei wurden etwaige Zusammenhänge zwischen relativen Volumenänderungen und den für die Stichprobe relevanten Symptomdimensionen hergestellt. Es konnten negative Zusammenhänge zwischen dem Faktor 1 (siehe Tab. 7) und dem linkshemisphärischen Gyrus lingualis sowie dem Gyrus frontalis inferior links (siehe Abb. 10 a/b) und dem ebenfalls linkshemisphärisch gelegenen Gyrus fusiformis in der grauen Substanz detektiert werden. In allen drei Hirnregionen wurde umso weniger graue Substanz nachgewiesen, je höher die Faktorwerte auf dem Faktor 1 waren. Des Weiteren ließ sich in der grauen Substanz ein positiver Zusammenhang zwischen den Faktorwerten des Faktors 2 und mehreren Regionen abbilden. Diese Regionen umfassten Teile der orbitofrontalen Gyri beidseits, des Gyrus precentralis links, des Gyrus temporalis medialis rechts und des Gyrus occipitalis medialis links. Durch die multiple lineare Regression des Gehirnvolumens grauer Substanz mit dem Faktor 3 konnte ein positiver Zusammenhang zu den Volumina im Gyrus frontalis inferior links (siehe Abb. 10 c), dem Gyrus angularis rechts und dem Gyrus temporalis superior links nachgewiesen werden. Je höher die Faktorwerte auf dem Faktor 3, desto größer die Hirnareale grauer Substanz.

Für die weiße Substanz konnten ebenfalls Beziehungen zwischen den Faktoren und den Volumina einiger Hirnregionen ermittelt werden (siehe Tab. 7). Die Faktorwerte auf dem Faktor 1 wiesen einen positiven Zusammenhang zur weißen Substanz des

rechtsseitigen Cuneus auf. Beim Faktor 2 konnten ausschließlich negative Zusammenhänge zwischen den Faktorwerten und der weißen Substanz festgestellt werden: Zum einen im Gyrus precentralis linksseitig und zum anderen im Polus temporalis rechts. Mit dem Faktor 3, welcher sich hauptsächlich durch Waschwänge definierte, wurde ein negativer Zusammenhang mit der Größe der rechtshemisphärisch gelegenen Insula (siehe Abb. 11 a), dem rechtshemisphärischen anterioren Cingulum (siehe Abb. 11 b), dem Gyrus temporal inferior links und dem Lobus occipitalis rechts aufgedeckt. Je ausgeprägter die Waschwänge, desto weniger weiße Substanz war in diesen Bereichen vorhanden.

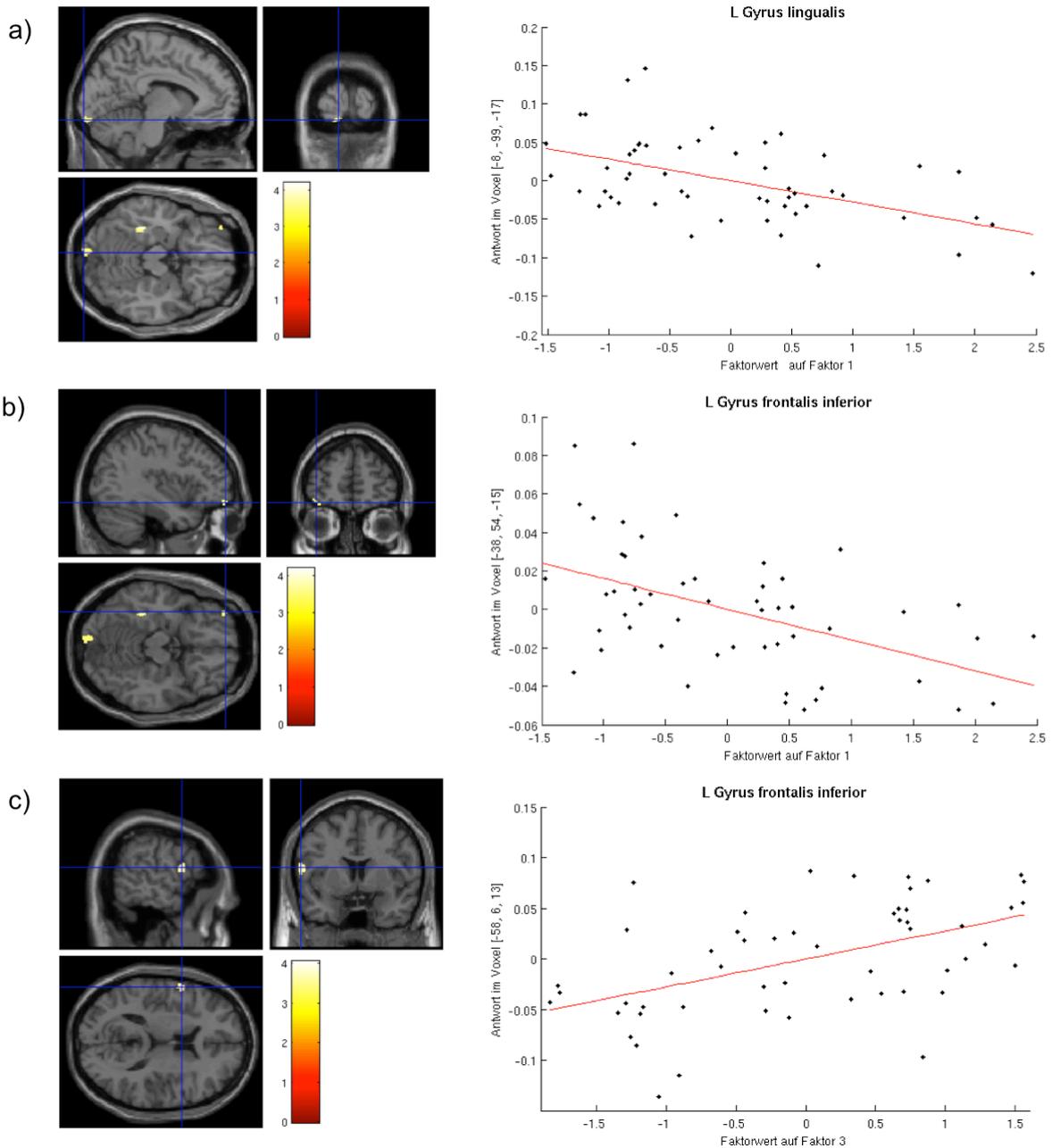


Abbildung 10. Die Regressionsmodelle a), b) und c) zeigen statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen dem Volumen der grauen Substanz und den Ergebnissen aus der exploratorischen Faktorenanalyse. Zu sehen sind linksseitig SPM 8 single-subject T1 standard brains mit den signifikanten Clustern, die durch Schnittpunkte blauer Linien gekennzeichnet wurden. Rechtsseitig befinden sich die dazugehörigen Regressionsgeraden der Peak-Voxels vom signifikanten Cluster. Das Signifikanzniveau der Untersuchung lag bei $p < .001$ (unkorrigiert). a) Die Regressionsgerade zeigt das Hirnvolumen des Gyrus lingualis links in Abhängigkeit von den Faktorwerten auf dem Faktor 1. b) Die Regressionsgerade zeigt das Hirnvolumen des Gyrus frontalis inferior links in Abhängigkeit von den Faktorwerten auf dem Faktor 1. c) Die Regressionsgerade zeigt das Hirnvolumen des Gyrus frontalis inferior links in Abhängigkeit von den Faktorwerten auf dem Faktor 3.

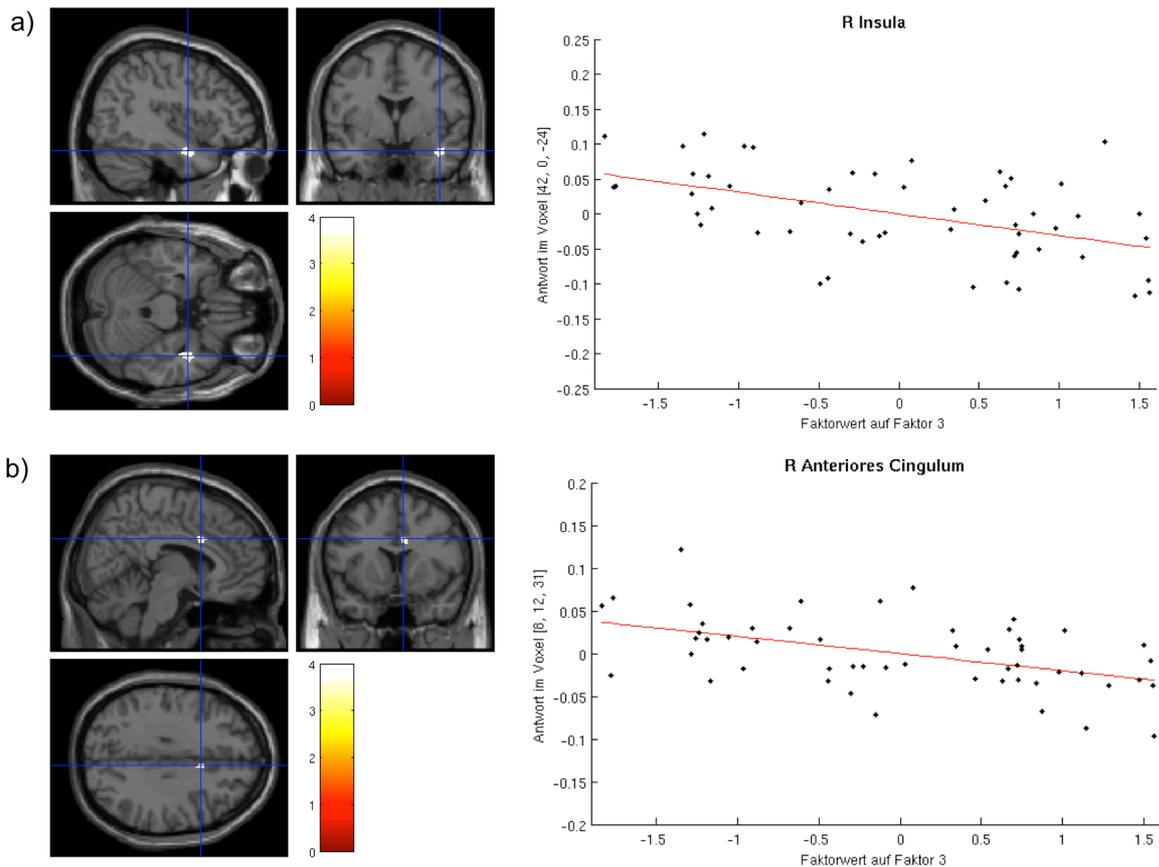


Abbildung 11. Die Regressionsmodelle a) und b) stellen statistisch signifikant negative Zusammenhänge zwischen dem Volumen der weißen Substanz und dem Faktor 3 dar. Zu sehen sind linksseitig SPM8 single-subject T1 standard brains mit den signifikanten Clustern, die durch Schnittpunkte blauer Linien gekennzeichnet wurden. Rechtsseitig befinden sich die dazugehörigen Regressionsgeraden des Peak-Voxels vom signifikanten Cluster. Das Signifikanzniveau der Untersuchung lag bei $p < .001$ (unkorrigiert). a) Die Regressionsgerade zeigt das Hirnvolumen der rechten Insula in Abhängigkeit von den Faktorwerten auf dem Faktor 3. b) Die Regressionsgerade zeigt das Hirnvolumen des rechten (R) anterioren Cingulums in Abhängigkeit von den Faktorwerten auf dem Faktor 3.

Tabelle 7. Ganzhirnanalyse der grauen und weißen Substanz. Ergebnisse der multiplen linearen Regression mit den Ergebnissen aus der exploratorischen Faktorenanalyse*.

Regionen (graue Substanz)	Hemisphäre	k_e	MNI - Koordinaten			
			x	y	z	Z
Faktor 1:	positiver Zusammenhang	nicht-signifikant				
Faktor 1:	negativer Zusammenhang					
Gyrus fusiformis	L	144	-34	-34	-18	3,83
Gyrus lingualis	L	96	-8	-99	-17	3,38
BA 17						
Gyrus frontalis inferior (pars orbitalis)	L	53	-38	54	-15	3,23

Faktor 2: positiver Zusammenhang						
Gyrus präcentralis	L	136	-51	5	31	3,52
Gyrus orbitofrontalis superior	R	62	20	44	-23	3,50
Gyrus occipitalis medialis IPC	L	204	-38	-78	25	3,47
lateraler Gyrus orbitofrontalis (ICBM)	L	27	-4	56	-27	3,28
Gyrus temporalis medialis	R	35	63	-46	1	3,19
Faktor 2: negativer Zusammenhang nicht-signifikant						
Faktor 3: positiver Zusammenhang						
Gyrus angularis	R	306	45	-60	37	3,72
Gyrus frontalis inferior (pars opercularis), BA 44	L	127	-58	6	13	3,45
Gyrus temporalis superior	L	42	-64	-34	21	3,42
Faktor 3: negativer Zusammenhang nicht-signifikant						

Regionen (weiße Substanz)	Hemisphäre	k _e	MNI - Koordinaten			Z
			x	y	z	
Faktor 1: positiver Zusammenhang nicht-signifikant						
Faktor 1: negativer Zusammenhang						
Cuneus	R	80	9	-82	34	3,42
Faktor 2: positiver Zusammenhang nicht-signifikant						
Faktor 2: negativer Zusammenhang						
Polus temporalis	R	148	56	4	-8	3,38
Gyrus präcentralis	R	98	6	-31	55	3,37
			6	-22	58	3,12
Faktor 3: positiver Zusammenhang nicht-signifikant						
Faktor 3: negativer Zusammenhang						
Gyrus temporalis inferior	L	30	-60	-42	-18	3,45
Insula	R	137	42	0	-24	3,30
Gyrus cinguli pars anterior	R	53	8	12	31	3,25
Lobus occipitalis	R	38	39	-66	-5	3,23

* Das Signifikanzniveau liegt bei $p < .001$ unkorrigiert

k_e Anzahl der Voxel pro Cluster, Schwellenwert der Clustergröße > 25 Voxel

FETTGEDRUCKT Hirnregionen, die ebenfalls im Vergleich Patienten vs. Kontrollen signifikante Unterschiede aufzeigten (vgl. Tab. 6)

3.6.3.2 Zusammenhänge zwischen Hirnvolumina und den klinischen bzw. psychometrischen Daten

In mehreren Modellen wurden einfache lineare Regressionen bezüglich des Zusammenhangs zwischen der Variable *Alter zu Beginn der Erkrankung*, der *Symptomschwere (Y-BOCS)*, den *Symptomdimensionen (OCI-R)* und der *Depression (BDI)* mit dem relativen Volumen der grauen und der weißen Substanz berechnet (siehe Tab. 8).

a. Erkrankungsbeginn

Der Gyrus frontalis inferior pars orbitalis konnte als diejenige Hirnregion detektiert werden, die einen positiven Zusammenhang zwischen dem Volumen der grauen Substanz und der Variablen aufwies (siehe Abb. 12).

Auf der Ebene der weißen Substanz konnte für die Verbindungsstrukturen im rechten Hippocampus proprius folgende Aussage getroffen werden: Je früher der Beginn der Zwangserkrankung, desto größer die Strukturen.

b. Symptomschwere/Y-BOCS

Es konnte ein positiver Zusammenhang zwischen Hirnregionen im frontoparietalen Bereich und dem Y-BOCS-Fragebogen aufgezeigt werden. Je schwerer ein Proband erkrankt war, desto größer die Wahrscheinlichkeit in diesen Regionen mehr graue Substanz vorzufinden. So gab es beispielsweise einen positiven Zusammenhang zwischen der Symptomschwere und dem linken Operculum pars frontoparietale (BA 44). Negative Zusammenhänge zwischen hohen Y-BOCS-Werten und Hirnarealen grauer Substanz wurden nicht festgestellt.

Auf der Ebene der weißen Substanz gab es keine positiven Zusammenhänge zwischen dem Hirnvolumen und der Punktzahl im Y-BOCS-Fragebogen, gleichwohl zeigten sich negative Zusammenhänge zwischen verschiedenen Hirnstrukturen und der Symptomschwere: Linkshemisphärisch im Cuneus, im linken Gyrus angularis, welcher die Verbindung zwischen sekundärer Hör- und Sehrinde darstellt, im Gyrus parietalis inferior rechts, außerdem beidseits im Thalamus und im Hirnstamm, zwei unterschiedliche Cluster im mittleren rechten Cingulum und frontal im Gyrus frontalis medialis links.

c. Symptomdimensionen/OCI-R

In Bezug auf die Symptomdimensionen, die durch den *OCI-R* erfragt wurden, bestand ein positiver Zusammenhang zum linken Gyrus präcentralis. Das bedeutete, je höher die Gesamtpunktzahl im Fragebogen bzw. je stärker die Ausprägung der einzelnen Symptomdimensionen, desto größer das Hirnvolumen grauer Substanz.

Bei der weißen Substanz gab es in folgenden rechtshemisphärischen Strukturen signifikante Tendenzen zu weniger Volumen bei hohen *OCI-R*-Werten: Dem Gyrus präcentralis, dem Gyrus frontalis inferior, dem Gyrus temporalis transversus, dem Cuneus und subkortikal im Putamen.

d. Depression

Mittels linearer Regression mit dem *BDI* konnten zwei größere Cluster festgestellt werden: Je depressiver ein Proband, desto mehr graue Hirnsubstanz hatte er im Gyrus calcarinus (BA 17) beider Hemisphären.

In der weißen Substanz zeigte sich linkshemisphärisch ein großes Cluster, wobei galt: Je stärker die Depression, desto weniger Volumen im Bereich des Gyrus postcentralis.

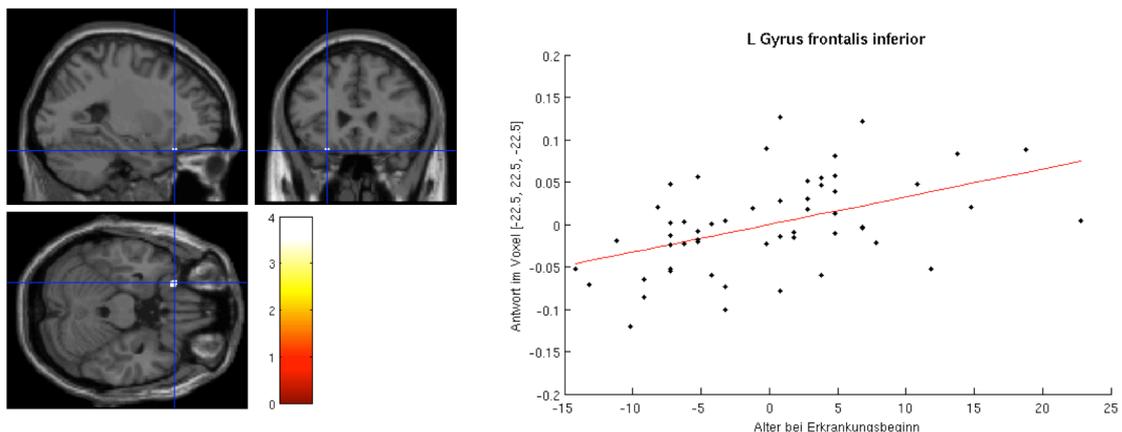


Abbildung 12. Das Regressionsmodell zeigt den statistisch signifikant positiven Zusammenhang zwischen dem Volumen des linkshemisphärischen (L) Gyrus frontalis inferior (graue Substanz) und dem Alter zu Beginn der Erkrankung. Zu sehen ist linksseitig das SPM8 single-subject T1 standard brain mit dem signifikanten Clustern, das durch die Schnittpunkte blauer Linien gekennzeichnet wurde. Rechtsseitig befindet sich die dazugehörige Regressionsgerade des Peak-Voxels vom signifikanten Cluster. Das Signifikanzniveau der Untersuchung lag bei $p < .001$ (unkorrigiert). Die Regressionsgerade zeigt das Hirnvolumen grauer Substanz in Abhängigkeit vom Alter zu Beginn der Erkrankung.

Tabelle 8. Ganzhirnanalyse der grauen und weißen Substanz. Ergebnisse der Multiplen Regression mit den klinischen und psychometrischen Daten*.

Regionen	Hemisphäre	k _e	MNI - Koordinaten			
			x	y	z	Z
(graue Substanz)						
Erkrankungsbeginn: positiver Zusammenhang						
Gyrus frontalis inferior (pars orbitalis)	L	25	-26	26	-24	3,29
Erkrankungsbeginn: negativer Zusammenhang nicht-signifikant						
Y-BOCS gesamt: positiver Zusammenhang						
Gyrus präcentralis BA 6	R	243	40	-18	66	3,62
Operculum (pars frontoparietale) BA 44	L	53	-54	0	7	3,30
Y-BOCS gesamt: negativer Zusammenhang nicht-signifikant						
OCI-R gesamt: positiver Zusammenhang						
Gyrus präcentralis	L	442	-62	2	24	3,71
OCI-R gesamt: negativer Zusammenhang nicht-signifikant						
BDI gesamt: positiver Zusammenhang						
Gyrus calcarinus	L	801	-9	-79	6	3,96
Gyrus calcarinus	R	104	16	-76	4	3,30
BDI gesamt: negativer Zusammenhang nicht-signifikant						

Regionen	Hemisphäre	k _e	MNI - Koordinaten			
			x	y	z	Z
(weiße Substanz)						
Erkrankungsbeginn: positiver Zusammenhang nicht-signifikant						
Erkrankungsbeginn: negativer Zusammenhang						
Hippocampus proprius	R	52	34	-10	-15	3,19
Y-BOCS gesamt: positiver Zusammenhang nicht-signifikant						
Y-BOCS gesamt: negativer Zusammenhang						
Cuneus	L	315	-10	-66	25	4,20
Gyrus angularis (30% hIP3)	L	205	-34	-52	33	3,67
Thalamus (prefrontalis)	L	1108	-12	-3	12	3,58
Gyrus parietalis inferior	R	43	48	-45	49	3,51
Hirnstamm	R	239	18	-22	-15	3,47
Mittleres Cingulum	R	41	8	-39	39	3,36

Gyrus frontalis medialis	L	50	-34	45	22	3,34
Thalamus (premotorisch)	R	630	22	-12	9	3,33
Mittleres Cingulum	R	34	12	15	31	3,20
OCI-R gesamt:	positiver Zusammenhang	nicht-signifikant				
OCI-R gesamt:	negativer Zusammenhang					
Gyrus präcentralis	R	356	50	-15	54	4,16
BA 6						
Gyrus frontalis inferior (pars orbitalis)	R	157	28	20	-23	3,78
Cuneus	R	210	9	-84	34	3,65
Gyrus temporalis transversus, BA 41	R	169	38	-25	9	3,38
Putamen	R	31	14	12	-8	3,27
BDI gesamt:	positiver Zusammenhang	nicht-signifikant				
BDI gesamt:	negativer Zusammenhang	nicht-signifikant				
BA 3	L	1150	-42	-25	45	3,81
Gyrus postcentralis			-26	-33	52	3,27
			-26	-36	61	3,26

* Das Signifikanzniveau liegt bei $p < .001$ unkorrigiert

k_c Anzahl der Voxel pro Cluster, Schwellenwert der Clustergröße > 25 Voxel

FETTGEDRUCKT Hirnregionen, die ebenfalls im Vergleich Patienten/Kontrollen signifikante Unterschiede aufzeigten (vgl. Tab. 4)

3.6.4 Einfluss der Kovariaten

Alle Berechnungen auf Ganzhirnebene wurden um die unabhängigen Kovariaten *Alter*, *Geschlecht*, *Studiengzugehörigkeit* und *Bildungsniveau* korrigiert.

Für die Kovariate *Geschlecht* zeigten sich bei der vorliegenden Stichprobe zwischen Männern und Frauen signifikante Unterschiede in Strukturen grauer und weißer Substanz. Bei der grauen Substanz handelte es sich dabei um den lateralen Gyrus orbitofrontalis (OFC) der linken Hemisphäre und um den Lobulus VII des Cerebellums beider Hemisphären (siehe Tab. 9; Abb. 13/14).

In der weißen Substanz wurden ausschließlich Regionen detektiert, die bei der Stichprobe der Männer größer waren als bei den Frauen (Tab. 9). Dabei handelte es sich um die beidseitigen Lobuli VII des Cerebellums.

Tabelle 9. MNI-Koordinaten der Kovariate Geschlechterunterschiede für graue und weiße Substanz*.

Regionen(graue Substanz)	Hemisphäre	k_e	MNI - Koordinaten			
			x	y	z	Z
Geschlechterunterschied: Frauen > Männer						
lateraler Gyrus orbitofrontalis	L	353	-14	57	-23	5,22
Lobulus VII, Cerebellum	L	66	-34	-70	-59	4,54
Gyrus temporalis medialis	L	51	-48	-46	4	4,37
Geschlechterunterschied: Männer > Frauen						
BA 18	R	185	8	-93	-21	5,28
Gyrus lingualis						

Regionen (weiße Substanz)	Hemisphäre	k_e	MNI - Koordinaten			
			x	y	z	Z
Geschlechterunterschied: Frauen > Männer		nicht-signifikant				
Geschlechterunterschied: Männer > Frauen						
Lobulus VII, Cerebellum	L	172	-30	-64	-59	5,22
Lobulus VII, Cerebellum	R	25	30	-70	-53	4,93
Lobulus VII, Cerebellum	R	152	15	-85	-38	4,87
			32	-73	-48	4,78

* Das Signifikanzniveau liegt bei $p < .05$ FWE korrigiert
 k_e Anzahl der Voxel pro Cluster, Schwellenwert der Clustergröße > 25 Voxel

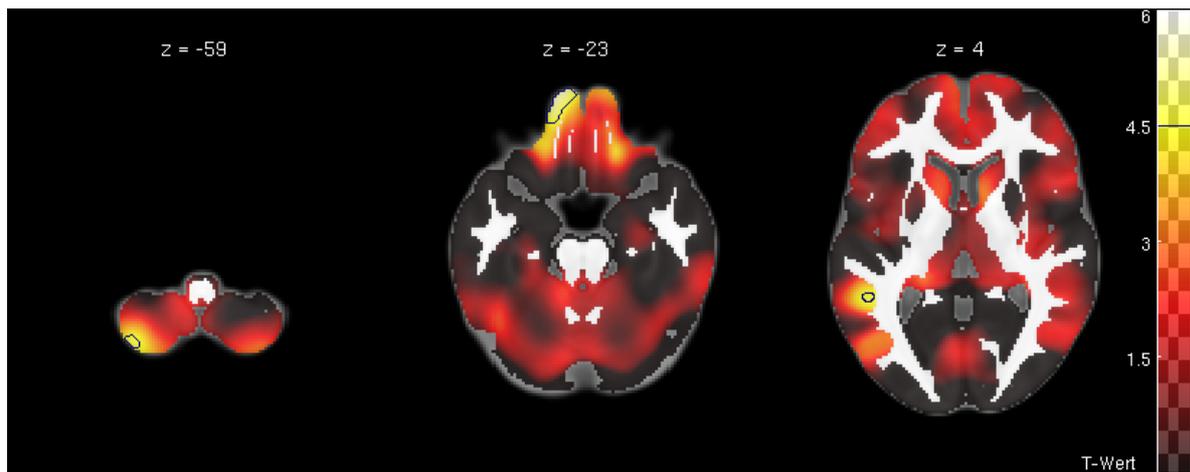


Abbildung 13. Kovariante Geschlechterunterschiede: Frauen > Männer. Farbige dargestellt wurden Hirnregionen grauer Substanz, die bei Frauen größer waren als bei Männern. Schwarz umrandet wurden signifikante Bereiche mit einem T-Wert > 4,5. Untersucht wurde auf einem Signifikanzlevel $p < .05$ (korrigiert): Auf der Ebene $z = -59$ handelte es sich dabei um den linkshemisphärischen Lobulus VII im Cerebellum; auf $z = -23$ den linksseitigen lateralen Gyrus orbitofrontalis und auf $z = +4$ um den linken Gyrus temporalis medialis.

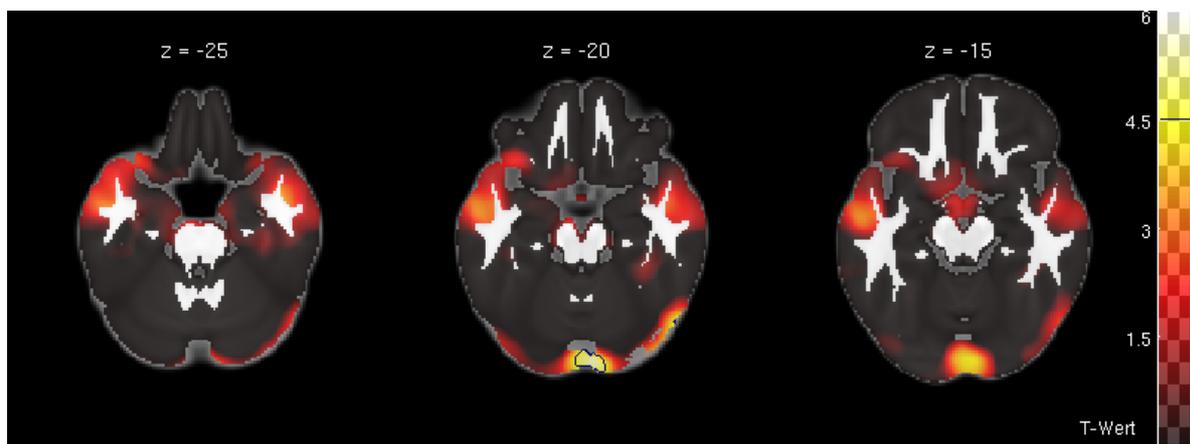


Abbildung 14. Kovariante Geschlechterunterschiede: Männer > Frauen. Farbige dargestellt wurden Hirnregionen grauer Substanz, die bei Männern größer waren als bei Frauen. Schwarz umrandet wurden signifikante Bereiche mit einem T-Wert > 4,5. Untersucht wurde auf einem Signifikanzlevel $p < .05$ (korrigiert): Auf der Ebene $z = -20$ handelte es sich dabei um den rechtshemisphärischen Gyrus lingualis (BA 18).

4 Diskussion

4.1 Zielsetzung der Studie

Ziel dieser klinisch-experimentellen Querschnittsstudie war es, Veränderungen im Hirnvolumen der grauen und weißen Substanz den unterschiedlichen Symptomdimensionen der Zwangsstörung zuzuordnen. Dazu wurden insgesamt N=119 Probanden untersucht und mittels der Voxel Based Morphometry-*DARTEL* Methode (*VBM-DARTEL*) volumetrisch ausgewertet. Bei der vorliegenden Studie handelt es sich daher um die erste Untersuchung, die zur Unterscheidung der Symptomdimensionen den *OCI-R* mittels exploratorischer Faktorenanalyse auf die relevanten Hauptsymptomdimensionen reduzierte, um in weiteren Schritten auf Ganzhirnebene die neuronalen Korrelate zuzuordnen. Mehrere Forschungsarbeiten zeigten im Vorfeld, dass die klinisch heterogene Zwangserkrankung gemeinsame sowie symptomdimensionsspezifische neuronale Korrelate aufweist (Mataix-Cols et al., 2004; van den Heuvel et al., 2009).

4.2 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse dargestellt und im Vergleich mit dem aktuellen Kenntnisstand diskutiert. Anschließend werden mögliche Zusammenhänge zwischen Veränderungen im Hirnvolumen und neuropsychologischen Merkmalen von Patienten mit einer Zwangserkrankung aufgezeigt.

Im Rahmen dieser Studie wurden Unterschiede des Hirnvolumens von Patienten und gesunden Kontrollen auf bestimmte Symptomdimensionen zurückgeführt: Der Gyrus frontalis inferior links und der Gyrus lingualis links wies bei Menschen mit diagnostizierten Zwangserkrankungen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden statistisch signifikant weniger Hirnvolumen grauer Substanz auf. Dieses Ergebnis konnte durch eine multiple lineare Regression auf Ganzhirnebene vor allem auf die Symptomdimension *Kontrollieren* zurückgeführt werden. Gleichzeitig zeigte sich für die Dimension *Waschzwang* ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang mit dem Volumen des Gyrus frontalis inferior links.

4.2.1 Die Ergebnisse des Gruppenvergleichs auf Ganzhirnebene zwischen den Patienten mit einer Zwangserkrankung und gesunden Kontrollen

Der Gyrus frontalis inferior wird neuroanatomisch dem Präfrontalkortex zugeordnet. Bisher wurde diese Region jedoch nicht als integraler Bestandteil der Zwangsstörung angesehen, da verschiedene Metaanalysen widersprüchliche Ergebnisse beschreiben (de Wit et al., 2014; Peng et al., 2012; Radua und Mataix-Cols, 2009; Rotge et al., 2010). Die bis dato größte Mega-Analyse von de Wit et al. (2014) mit N=412 Menschen mit einer Zwangserkrankung und N=368 nicht-erkrankten Kontrollen zeigte statistisch signifikante Volumenminderungen von Patienten mit einer Zwangserkrankung im Vergleich zu gesunden Vergleichsprobanden bilateral im Gyrus frontalis inferior und der angrenzenden anterioren Insula. Bei einem Schwellenwert von $p < .05$ *family-wise-error (FWE)* korrigiert wies nur noch der linke Gyrus frontalis inferior (BA 47/45) eine signifikante Volumenminderung auf (de Wit et al., 2014). Übereinstimmend mit diesem Resultat sind die Ergebnisse von Carmona et al. (2007), wobei hier die Teilnehmer der Stichprobe vor dem Abschluss ihrer Adoleszenz untersucht wurden. Zwei weitere große VBM-Studien bestätigen ebenfalls die Ergebnisse der Volumenminderung grauer Substanz im linken Gyrus frontalis inferior (Yoo et al., 2008; van den Heuvel et al., 2009). Im Gegensatz zu den eben diskutierten Inhalten gibt es Ergebnisse aus der Meta-Analyse von Rotge et al. (2010), die im Gruppenvergleich zwischen Patienten mit einer Zwangserkrankung und gesunden Kontrollen eine statistisch signifikante Zunahme der Dichte grauer Substanz im linken Gyrus frontalis inferior feststellten. Pujol et al. (2004) postulierten aus den Ergebnissen von MRT-Studien der 1990er einen Unterschied im Volumen der grauen Substanz zwischen Zwangserkrankten und gesunden Kontrollen im Gyrus frontalis inferior, konnten diesen jedoch nicht nachweisen. Sie berechneten Volumenminderungen grauer Substanz in benachbarten Regionen, wie der linken insulo-opercular Region oder dem Gyrus frontalis medialis. Ein weiterer Hinweis auf eine Beteiligung des linken inferioren Kortex liefert die Arbeit von Shin et al. (2007), welche die graue Substanz des Kortex vermaß. Beim Vergleich zwischen Patienten mit einer Zwangserkrankung und gesunden Probanden wurde eine Verminderung der Kortexdicke im linken inferioren frontalen Kortex (BA 45/47) und im linken Gyrus lingualis festgestellt.

Der Gyrus lingualis links ist neben dem Gyrus frontalis inferior die zweite Region, die in der hier vorliegenden Studie eine statistisch signifikante Volumenminderung der grauen Substanz von Menschen mit einer Zwangserkrankung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden aufweist. Diese Hirnregion ist eine temporo-occipitale Struktur, die in der Literatur über Zwangsforschung in einen Zusammenhang mit der Zwangserkrankung gestellt wird (de Wit et al., 2014; Kim et al., 2015; Koprivová et al., 2009; Mataix-Cols D et al., 2004; Riffkin et al., 2005). Trotzdem ist der Gyrus lingualis kein fester Bestandteil des pathophysiologischen Modells der Zwangserkrankung (Shin et al., 2007). Koprivová et al. (2009) konnten bei Patienten mit einer Zwangserkrankung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine Volumenminderung des Gyrus lingualis beidseits aufzeigen. Riffkin et al. (2005) detektierten in ihrer *VBM*-Analyse, dass Patienten mit einer Zwangserkrankung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden rechtsseitig in der weißen Substanz des Gyrus lingualis verminderte Volumina hatten. In der 2015 veröffentlichten multimodalen Fusionsanalyse von Kim et al. (2015) wurden strukturelle *MRT*- und *DTI*-Daten miteinander in Verbindung gebracht. Sie konnten zeigen, dass die graue und weiße Substanz des Gyrus lingualis beidseits eine der Regionen ist, bei der Menschen mit diagnostizierten Zwängen kleinere Volumina aufwiesen als Nicht-Erkrankte.

Die statistisch signifikanten Ergebnisse aus dem Gruppenvergleich der hier vorliegenden Arbeit untermauern damit die bisherige Forschungslage zu diesem Thema (Tab. 10). Dennoch sind weder der Gyrus frontalis inferior noch der Gyrus lingualis ein fester Bestandteil des Modells der Zwangserkrankungen. Dies zeigt, dass die Neuroanatomie der Zwangserkrankungen noch weiterer Forschung bedarf.

Im Folgenden soll der Zusammenhang zwischen der im Gruppenvergleich volumengeminderten Regionen und den Symptomdimensionen der Zwangserkrankung hergestellt werden.

Tabelle 10. Vergleich verschiedener VBM-Studien, die auf Ganzhirnebene Unterschiede zwischen Patienten mit einer Zwangserkrankung und gesunden Kontrollen untersuchen.

Methoden	Hirnregion	Studie	N (gesamt)	Patienten	Kontrollen	P < K	P = K	P > K
Hirnvolumen grauer Substanz	Gyrus frontalis inferior	Pujol et al., 2004	144	72	72		x	
		Carmona et al., 2007	36 (Kinder)	18	18	x (bds.)		
		Christian et al., 2008	42	21	21		x	
		Gilbert et al., 2008	45	25	20		x	
		Yoo et al., 2008	142	71	71	x (bds.)		
		Koprivová et al., 2009	29	14	15		x	
		Radua und Mataix-Cols, 2009	777	401	367		x	
		van den Heuvel et al., 2009	105	55	50	x (L)		
		De Witt et al., 2014	780	412	368	x (bds.)		
		Kim et al., 2015	30	34	64		x	
Dichte grauer Substanz		Kim et al., 2001	50	25	25			x (L)
		Rotge et al., 2010	661	343	318			x (L)
Vermessung der Kortexdicke		Shin et al., 2007	107	55	52	x (L)		
Fraktionale Anisotropie	Fasciculus occipito-inferiorfrontalis	Peng et al., 2012	904	455	449	x (L)		
Hirnvolumen grauer Substanz	Gyrus lingualis	Pujol et al., 2004	144	72	72		x	
		Carmona et al., 2007	36 (Kinder)	18	18		x	
		Christian et al., 2008	42	21	21		x	
		Gilbert et al., 2008	45	25	20		x	
		Yoo et al., 2008	142	71	71		x	
		Koprivová et al., 2009	29	14	15	x (bds.)		
		Radua und Mataix-Cols, 2009	777	401	367		x	
		van den Heuvel et al., 2009	105	55	50		x	
		De Witt et al., 2014	780	412	368		x	
		Kim et al., 2015	30	34	64	x (bds.)		
Dichte grauer Substanz		Kim et al., 2001	50	25	25		x	
		Rotge et al., 2010	661	343	318		x	
Vermessung der Kortexdicke		Shin et al., 2007	107	55	52	x (L)		
Fraktionale Anisotropie	Cinguläres Faserbündel	Peng et al., 2012	904	455	449	x (L)		

N: Anzahl der Teilnehmer; P: Patienten; K: Kontrollen; L: linkshemisphärisch; bds.: beide Hemisphären betreffend

P < K: Patienten weisen in dieser Hirnregion weniger Volumen im Vergleich zu Kontrollen auf; P > K: vice versa.

P = K: kein Volumenunterschied nachweisbar

4.2.2 Veränderungen der Hirnvolumina grauer Substanz bei den Symptomdimensionen Kontrollieren und Waschen

Ausgehend von der Annahme, dass verschiedene Subphenotypen der Zwangserkrankung unterschiedliche Veränderungen der Hirnstrukturen aufweisen (Mataix-Cols et al., 2004; Van den Heuvel et al., 2009), wurden auf Ganzhirnebene die Zusammenhänge untersucht.

Die Ergebnisse des Faktors 1 fassen die Symptomdimensionen *Kontrollieren*, *Ordnen*, *Horten* und *Gedankliches Neutralisieren* zusammen. Dabei wurde ein negativer Zusammenhang zu den Hirnregionen grauer Substanz im linken Gyrus frontalis inferior pars orbitalis und im linken Gyrus lingualis festgestellt. Das statistische Modell des Gruppenvergleichs zwischen Erkrankten und Nicht-Erkrankten zeigte die gleichen Ergebnisse auf. Dies bedeutet, dass je stärker die Ausprägung der unter dem Faktor 1 zusammengefassten Symptomdimensionen eines Zwangserkrankten, desto kleiner das Hirnvolumen grauer Substanz in oben genannten Strukturen.

Der Faktor 1 korrelierte mit starkem Effekt mit den *OCI-R* Subskalen *Kontrollieren* ($r = 0.7$; $p < .01$), *Ordnen* ($r = 0.8$; $p < .01$), *Horten* ($r = 0.7$; $p < .01$) und *Gedankliches Neutralisieren* ($r = 0.7$; $p < .01$) (siehe Kapitel 3.4.1, Tab.4). Daraus lässt sich ableiten, dass alle Subskalen in gleichem Maße die Volumenänderung grauer Substanz beeinflussen. Bei der Interpretation des Faktors 1 ist es allerdings wichtig zu bedenken, dass diese vier Subskalen aufgrund von Interkorrelationen auf einen Faktor reduziert werden konnten. Daher werden weitere statistische Merkmale der hier vorliegenden Stichprobe diskutiert. Beim Vergleich der *OCI-R* Subskalen zeichnet sich der Mittelwert M bzw. der Medianwert m der Subskala *Kontrollieren* deutlich ab: *Kontrollieren* ($M = 5,89$; $SD = 3,95$; $m = 6$; $R = 0-12$), *Ordnen* ($M = 3,42$; $SD = 3,34$; $m = 3$; $R = 0-12$), *Horten* ($M = 2,43$; $SD = 2,71$; $m = 2$; $R = 0-10$) und *Gedankliches Neutralisieren* ($M = 2,57$; $SD = 3,08$; $m = 2$; $R = 0-11$). Ebenso verhält es sich mit den *OCI-R* Cutt-Off-Werten zur Klassifizierung von Hauptsymptomdimension (Gönner et al., 2009b). Ausschließlich bei der Subskala *Kontrollieren* konnte der vorgeschlagene Schwellenwert von 5 bzw. 6 überschritten werden.

Zudem zeigte sich bei der qualitativen Auswertung der psychopathologischen Befunde, dass bei 74% der Patienten mit einer Zwangserkrankung die Symptomdimension *Kontrollieren* ($N=43$) dominierte (siehe Abb. 4). Die weiteren Subskalen *Ordnen* (17%; $N=10$), *Horten* (2%; $N=1$) und *Gedankliches Neutralisieren* (12%; $N=7$) waren in der jetzigen Untersuchung nur vereinzelt vertreten, was sich auch mit den Ergebnissen epidemiologischer Studien deckt (Fontenelle et al., 2004). Somit kann für die hier vorliegende Stichprobe angenommen werden, dass hauptsächlich die Symptomdimension *Kontrollieren* für die Volumenänderung in den angegebenen Bereichen verantwortlich ist. Die jetzige Untersuchung ist daher die Erste, die eine statistisch signifikante Volumenänderung der Hirnsubstanz sowohl durch die multiple lineare Regression mit dem Faktor 1 als auch durch das statistische Modell des Gruppenvergleichs nachweisen konnte.

Durch vergleichbare *VBM*-Studien war es bisher nicht möglich, reproduzierbare neuroanatomischen Korrelate der Symptomdimensionen auszumachen (Piras et al., 2015). Mataix-Cols et al. (2005) vermuteten deswegen, dass die regionalen Hirnvolumina funktionell je nach Schwere der Symptomdimension im Volumen variieren. Laut Valente et al. (2005) könnte diese Möglichkeit zur Vielfalt der Ergebnisse aus bildgebender Hirnforschung beitragen. Als erste Forschungsgruppe untersuchten Mataix-Cols et al. (2004) bei einer heterogenen Stichprobe die neuronalen Korrelate der Symptomdimensionen, indem sie an Zwang erkrankte Probanden in einer *fMRT*-Studie einem Symptomprovokationsparadigma aussetzten. Wie in der vorliegenden Arbeit waren *Wasch-* und *Kontrollzwänge* die zwei dominierenden Symptomdimensionen der Stichprobe. Im Experiment *Aggression/Kontrollieren* zeigten Zwangserkrankte im Gegensatz zu Nicht-Erkrankten schwächere *neurale* Antworten beidseits im Gyrus lingualis, im linken Gyrus frontalis inferior und im angrenzenden Gyrus präcentralis. Diese Minderaktivierung könnte auf eine Minderung an Volumen grauer Substanz in den benannten Regionen hinweisen. Van den Heuvel et al. (2009) untersuchten in einer *VBM*-Studie ebenfalls die Symptomdimensionen auf Ganzhirnebene, welche nach der Regel gleich dem Vorgehen von Mataix-Cols et al. (1999) anhand der *Y-BOCS* Symptomcheckliste unterschieden wurden. Die Symptomdimension *Aggression/Kontrollieren* (*engl.*: harm/checking) wies statistisch signifikant negative Zusammenhänge zur grauen und weißen Substanz der anterioren Anteile des Temporallappens bilateral auf. Gleichzeitig zeigte die Symptomdimension

Symmetrie/Ordnen statistisch signifikant positive Zusammenhänge zu selbigen Hirnstrukturen. Daher wurde in der Studie diskutiert, dass je nach Zusammensetzung der heterogenen Stichprobe sich gegensätzliche Ergebnisse auf Gruppenebene gegeneinander wieder aufheben (van den Heuvel et al., 2009). Da in der hier vorliegenden Arbeit die eben diskutierten Symptomdimensionen unter dem Faktor 1 zusammengefasst wurden, könnte dies der Grund dafür sein, dass keine statistisch signifikanten Korrelationen zu Anteilen des Temporallappens vorliegen. Des Weiteren wurde in der Studie von van den Heuvel et al. (2009) für die Dimension *Aggression/Kontrollieren* in der weißen Substanz eine statistisch signifikante negative Korrelation zu den Gyri frontales inferiores beidseits festgestellt. Auch dies könnte ein Hinweis für eine Beteiligung der präfrontalen Regionen bei Patienten mit einem Kontrollzwang sein. In der Mega-Analyse von de Wit et al. (2014) mit N=331 Menschen mit einem diagnostizierten Zwang wurde für die Symptomdimension *Aggression/Kontrollieren* ein größeres regionales Hirnvolumen des rechten Gyrus lingualis ermittelt. Für dieselbe Symptomdimension zeigte sich ein kleineres regionales Hirnvolumen des Gyrus parietalis superior der linken Hemisphäre. Zusätzlich wurde bei Ausprägung der Subdimension *Symmetrie/Ordnen* ein kleineres Hirnvolumen im linken Gyrus fusiformis festgestellt. Die Subdimension *Symmetrie/Ordnen* wurde in der hier vorliegenden Studie mit Hilfe der Faktorenanalyse in den Faktor 1 mit einberechnet. Hier wurde eine Volumenminderung des Gyrus fusiformis der linken Hemisphäre detektiert. Darin stimmen die beiden Studienergebnisse überein. Hingegen bleibt die Diskrepanz zwischen einer positiven Korrelation zum Hirnvolumen des rechten Gyrus lingualis bei de Wit et al. (2014) und einer negativen Korrelation zum Hirnvolumen des linken Gyrus lingualis in unserer Untersuchung. Ein Erklärungsansatz könnten die unterschiedlichen Fragebögen zur Differenzierung der Symptomdimensionen sein (*Y-BOCS SC* vs. *OCI-R*). Zudem stammen die Datensätze der Mega-Analyse von de Wit et al. (2014) aus 6 Forschungszentren, welche die Hirnanatomie verschiedener Ethnien mit unterschiedlichen *MRT*-Geräten vermaßen. Im Gegensatz dazu wurden aktuell alle Probanden am selben Scanner gemessen, wodurch einheitliche Bilddatensätze garantiert werden konnten. Diese Fakten könnten die Abweichungen der Ergebnisse erklären.

Bis heute existieren keine eindeutigen Aussagen über die verschiedenen Funktionskreisläufe und Volumenveränderungen von Gehirnstrukturen, die im

direkten Zusammenhang mit bestimmten Symptomdimensionen stehen (siehe Tab. 1). Die morphometrischen Ergebnisse dieser Arbeit decken sich als Erste mit denen des Experiments *Aggression/Kontrollieren* von Mataix-Cols et al. (2004). Es wird eine Minderaktivierung im Gyrus frontalis inferior und im Gyrus lingualis festgestellt, wobei aktuell dort eine Volumenminderung der grauen Substanz nachgewiesen werden konnte.

Die zweite dominierende Symptomdimension konnte durch den Faktor 3 repräsentiert werden. Es handelte sich dabei um Waschwänge. Daraus ließ sich folgendes ableiten: Je stärker die Ausprägung des Waschwangs, desto größer das Hirnvolumen grauer Substanz im linken Gyrus frontalis inferior pars opercularis (BA 44). Rauch et al. (1998) untersuchten als erste Forschungsgruppe die unterschiedlichen Symptomdimensionen mittels Positronen-Emissions-Tomograph (*PET*). Bei Waschwängen konnten sie eine positive Korrelation zu einem erhöhten Blutfluss bilateral im anterioren Cingulum und im linken orbitofrontalen Kortex feststellen. Danach stellten Phillips et al. (2000) in ihrer *fMRT*-Studie zur Unterscheidung zwischen Wasch- und Kontrollzwängen fest, dass bei Patienten mit einem Waschwang unter Symptomprovokation Regionen des linken Gyrus frontalis inferior (BA 44), des linken angrenzenden Gyrus präcentralis, des anterioren Cingulums beidseits und der linken Insula aktiviert sind. Außerdem bildete sich ab, dass Patienten mit einem Waschwang bei waschassoziierter Symptomprovokation im Vergleich zu ekelerregenden, jedoch nicht waschassozierten Bildern mehr Aktivierung im linken Gyrus frontalis inferior hatten (Phillips et al., 2000). Shapira et al. (2003) führten eine ähnliche *fMRT*-Studie durch, die ausschließlich Patienten mit Waschwang im Vergleich zu gesunden Probanden untersuchten. Patienten mit einem Waschwang zeigten beim Anblick von ekelerregenden Bildern statistisch signifikant stärker aktivierte Hirnregionen in der rechten Insula, der Regio parahippocampalis und beidseits in den Gyri frontales inferiores (Shapira et al., 2003). In einer weiteren *fMRT*-Studie wiesen die Patienten mit einer Zwangserkrankung auf eine waschassozierte Symptomprovokation statistisch signifikant mehr Aktivierung in ventromedialen präfrontalen Regionen auf (Mataix-Cols et al., 2004).

Von 5 *VBM*-Studien (de Wit et al., 2014; Pujol et al., 2004; Valente et al., 2005; van den Heuvel et al., 2009; Yoo et al., 2008) konnten nur 2 (van den Heuvel et al., 2009;

Yoo et al., 2008) mittels Regressionsmodellen auf Ganzhirnebene Zusammenhänge mit der Symptomdimension *Kontaminationsgedanken/Waschen* aufweisen (siehe Tab. 1). Yoo et al. (2008) fanden einen positiven Zusammenhang zum linken Gyrus frontalis medialis und zu den Gyri postcentralis beider Hemisphären. Ein statistisch signifikant negativer Zusammenhang konnte unter anderem für das anteriore Cingulum bestimmt werden. Van den Heuvel et al. (2009) konnte einen negativen Zusammenhang zu den Nuclei caudati herstellen. Die wenigen Ergebnisse der *VBM*-Studien zu der Symptomdimension von Waschwang wiesen keine einheitlichen Ergebnisse auf.

Die jetzige Untersuchung konnte die funktionellen Daten von Rauch et al. (1998) oder Phillips et al. (2000) mit morphometrischen Daten belegen. Laut den *fMRT*- und *PET*-Studien konnte eine Mehraktivierung bzw. ein erhöhter Stoffwechsel in präfrontalen Bereichen wie dem linken orbitofrontalen Kortex (*OFC*) oder dem linken BA 44, dem Gyrus frontalis inferior pars opercularis, festgestellt werden. Dort konnte durch diese *VBM*-Studie eine statistisch signifikant positive Korrelation zum Gyrus frontalis inferior pars opercularis berechnet werden. Außerdem ist es laut Yoo et al. (2008) möglich, dass manche Studien Teile des Gyrus frontalis inferior dem Gyrus frontalis medialis oder orbitofrontalen Kortex zurechnen. Somit gäbe es zusätzliche Hinweise auf eine Beteiligung des Gyrus frontalis inferior bei Waschwängen.

In dieser Studie ließen sich zudem Zusammenhänge auf Ebene weißer Substanz zwischen Waschwängen und dem rechten anterioren Cingulum und der Insula finden. Diese Berechnungen unterstützen die These von Mataix-Cols und van den Heuvel (2006). Sie postulierten, dass Kontaminationsgedanken und Waschwänge vorwiegend von limbischen Regionen gesteuert werden, Kontroll- und Ordnungszwänge hingegen eher von fronto-striatalen Systemen.

4.2.3 Der Zusammenhang klinischer Daten mit dem Gyrus frontalis inferior

Es gibt verschiedene Methoden, die Zusammenhänge zwischen klinischen Parametern und den Volumenänderungen in Hirnarealen zu berechnen (Gilbert et al., 2008; Pujol et al., 2004; Valente et al., 2005; van den Heuvel et al., 2009). In dieser Studie wurden einfache lineare Regressionen auf Ganzhirnebene angewendet, um Zusammenhänge zu bestimmten Hirnregionen zu detektieren.

Zusätzlich wurden die klinischen Parameter auf Abhängigkeiten untereinander geprüft, um deren Aussagekraft zu beurteilen.

Das *Alter zu Beginn der Erkrankung* hat auf Ebene grauer Substanz eine statistisch signifikante Assoziation zum Gyrus frontalis inferior pars orbitalis: Je früher der Beginn der Zwangserkrankung, desto kleiner das Volumen grauer Substanz im linken Gyrus frontalis inferior. Zusätzlich korrelierte das *Alter zu Beginn der Erkrankung* statistisch signifikant mit dem Faktor 1 ($r = - 0.301$, $p = < .05$), der den stärksten Zusammenhang zu Kontroll- bzw. Ordnungszwängen aufwies. Patienten mit einem frühen Krankheitsbeginn haben demnach eine stärkere Ausprägung der Kontroll- bzw. Ordnungszwängen als Patienten mit einem späteren Beginn der Erkrankung. Diese Aussage lässt sich auf die bereits diskutierten Ergebnisse übertragen: Für Anteile des linken Gyrus frontalis inferior gilt, je kleiner das Hirnvolumen, desto jünger waren die Patienten der Stichprobe zu Beginn der Erkrankung und desto stärker waren die Kontroll- und/oder Ordnungszwänge ausgeprägt. In vergleichbaren VBM-Studien (de Wit et al., 2014; Gilbert et al., 2008; Pujol et al., 2004; Valente et al., 2005; van den Heuvel et al., 2009; Yoo et al., 2008) wurden bisher nur wenige Zusammenhänge zwischen *Alter zu Beginn der Erkrankung* und Hirnvolumina geschlossen. Yoo et al. (2008) berechneten eine statistisch signifikant negative Korrelation zwischen dem *Alter zu Beginn der Erkrankung* und dem Volumen des linken Gyrus frontalis inferior. Ebenso konnten van den Heuvel et al. (2009) eine negative Korrelation zwischen dieser Variablen und der Symptomdimension *Symmetrie/Ordnen* aufzeigen. Weiterhin ist bekannt, dass Patienten mit starken Symptomausprägungen der Symptomdimensionen *Symmetrie/Ordnen* und *Aggression/Kontrollieren* oftmals einen frühen Krankheitsbeginn erleiden (de Mathis et al., 2009; Leckman et al., 2003; Mataix-Cols et al., 2005).

Auf Ganzhirnebene gerechnet steht der *Yale - Brown Obsessive Compulsive (Y-BOCS)* Gesamtwert in einem Zusammenhang mit dem Hirnvolumen des BA 44, welches den Gyrus frontalis inferior pars opercularis mit einschließt. Dabei zeigte sich, dass je ausgeprägter die Zwangssymptomatik, desto größer diese Hirnregion. Dieses Ergebnis korreliert zusätzlich statistisch signifikant mit dem Faktor 3, welcher Waschwänge repräsentiert ($r = 0.315$, $p = < .05$). Dies bedeutet, dass bei den Patienten der vorliegenden Stichprobe eine starke Ausprägung der Waschwänge mit einer hohen Symptomschwere einherging. Demnach sind es vor allem Patienten

mit einem Waschzwang, die eine relative Volumenzunahme des Operculums grauer Substanz aufwiesen. Jenike et al. (1996) konnten in einer morphometrischen Studie bei ausschließlich 10 weiblichen Probandinnen zeigen, dass Patientinnen mit einer Zwangserkrankung eine Zunahme an Volumen grauer Substanz im Operculum aufwiesen. Im Gegensatz zu der hier dargelegten Auswertung galt, dass Patienten mit einem größeren Volumen weniger ausgeprägte Zwangssymptomatik hatten. Als Limitation wurde allerdings auf die fehlende Generalisierbarkeit hingewiesen, da die Stichprobe sehr klein war und aus ausschließlich weiblichen Teilnehmerinnen bestand. Trotzdem postulierten Jenike et al. (1996), dass ein vergrößertes Volumen im Operculum eine Kompensationsfunktion der Zwangserkrankung darstellen könnte. Die aktuellen *VBM*-Studien konnten keine übereinstimmenden Ergebnisse zum Zusammenhang von *Y-BOCS* Gesamtwert und Gehirnvolumen grauer oder weißer Substanz abbilden (de Wit et al., 2014; Gilbert et al., 2008; Pujol et al., 2004; Valente et al., 2005; Heuvel et al., 2009; Yoo et al., 2008). De Wit et al. (2014) zogen den Vergleich zwischen N=176 medizierten und N=222 unmedizierten Patienten mit einer Zwangserkrankung zum Zeitpunkt der Messung. Sie stellten fest, dass das Volumen grauer Substanz des linken Operculums mit einer Ausdehnung zur posterioren Insula bei den medizierten Patienten signifikant größer war. Dieser Effekt stellte sich in weiteren Berechnungen (einer schrittweisen multiplen linearen Regression) allerdings als unabhängig von der Medikation dar. Das Ergebnis lasse sich laut der Arbeitsgruppe auf die demographische oder klinische Variabilität der untersuchten Stichprobe zurückführen (de Wit et al., 2014, Supplemental Methods). Es ist somit möglich, dass die mit dem *Y-BOCS* gemessene Symptomschwere zur Volumenänderung des linken Operculums beitrug.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die gemessenen klinischen Parameter der Stichprobe einen signifikanten Einfluss auf die Volumenänderung der grauen Substanz des linkshemisphärischen Gyrus frontalis inferior und des angrenzende Operculums haben. Das *Alter zu Beginn der Erkrankung* steht im Zusammenhang mit *Kontroll-* und/oder *Ordnungszwängen* und einer Volumenänderungen in anterioren Anteilen des Gyrus frontalis inferior. Der *Y-BOCS* Gesamtwert kann bei der untersuchten Stichprobe mit der Symptomdimension *Waschzwang* und posterioren Anteilen des Gyrus frontalis inferior bzw. dem Operculum pars frontoparietale assoziiert werden.

4.3 Die Rolle des Gyrus frontalis inferior als neuroanatomisches Korrelat der Neuropsychologie

Aus den Daten ging hervor, dass vor allem der Gyrus frontalis inferior der linken Hemisphäre eine wichtige Rolle für die Zwangserkrankung spielt.

Laut de Wit et al. (2014) können Volumenänderungen im Zusammenhang mit Beeinträchtigungen derjenigen Kognitivfunktionen stehen, die regelmäßig bei Zwangserkrankten vorkommen. Aus neuropsychologischer Sichtweise diskutierten Kuelz et al. (2004), dass geminderte Leistungen in Performanz-Tests, die einzelne spezifische kognitive Funktionen messen, wichtige Erkenntnisse für mögliche anatomische Korrelate der Zwangserkrankung liefern könnten. Demzufolge müsste es möglich sein, Rückschlüsse von neuropsychologischen Tests auf anatomische Regionen zu machen.

Eine Zwangserkrankung wird häufig assoziiert mit Gedächtnisstörungen und weiteren exekutiven Funktionen (Kuelz et al., 2004; Snyder et al., 2015). So konnten beispielsweise Penadés et al. (2007) mit ihrem Experiment zeigen, dass bei Patienten mit einer Zwangserkrankung Beeinträchtigungen der Inhibitionsmechanismen vorliegen. Chamberlain et al. (2005) kamen in ihrer Analyse zu dem Schluss, dass Störungen von Inhibitionsprozessen zu einem ganzheitlichen neuropsychopathologischen Modell der Zwangserkrankung gehören. Eine weitere Studie, die speziell die Handlungsplanung bei Zwangserkrankten untersuchte, kam zu der Erkenntnis, dass Störungen der exekutiven Funktionen, wie zum Beispiel *Planung und Anwendung komplexer Strategien*, bei Zwangserkrankten eines der Hauptmerkmale der Erkrankung ist (van den Heuvel et al., 2005).

Omori et al. (2007) regten in ihrer Studie dazu an, dass die unterschiedlichen Subtypen der Zwangserkrankung differenzierter betrachtet werden sollten, da jede Symptomdimension möglicherweise unterschiedliche kognitive Schwierigkeiten aufweise. Sie verglichen Patienten mit Wasch- und Kontrollzwängen und stellten dabei fest, dass Patienten mit einem Kontrollzwang signifikante Defizite in den neuropsychologischen Tests *Inhibition* und *kognitive Flexibilität* im Vergleich zu Patienten mit einem Waschzwang zeigten (Omori et al., 2007). Leopold und Backenstrass (2015) untersuchten in einer Metaanalyse ebenfalls die neuropsychologischen Differenzen bei Patienten mit Wasch- und Kontrollzwängen. Ein klinisch bedeutsamer Unterschied konnte in Bezug auf zwei exekutive

Funktionen gezogen werden: Bei den kognitiven Kontrollen *Planung und Anwendung komplexer Strategien* und *Antwortinhibition zur Impulskontrolle* zeigten Patienten mit einem Kontrollzwang signifikant schlechtere Leistungen als Patienten mit einem Waschzwang (Leopold und Backenstrass, 2015).

Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass eine Zwangserkrankung mit einer Störung der exekutiven Funktionen einhergeht. Bei den Symptomdimensionen *Kontrollieren* und *Waschen* ergaben sich signifikante Unterschiede der *Inhibitionsmechanismen*, der *Planung und der Anwendung komplexer Strategien* und der *kognitiven Flexibilität*.

Tops und Boksem (2011) zur Folge sind der Gyrus frontalis inferior und die anteriore Insula ein wichtiger Knotenpunkt, der für die Steuerung von kognitiver und emotionaler Verarbeitung und des daraus folgenden Verhaltens zuständig ist. Aron et al. (2014, 2004) beziehen *Antwortinhibition* und *Impulskontrolle* auf den rechtsseitigen Gyrus frontalis inferior, wobei eine Beteiligung der kontralateralen Seite eingeräumt wurde. Eine aktuelle Arbeit beschäftigte sich mit den anatomischen Korrelaten der Inhibition bei gesunden Probanden. Fuentes-Claramonte et al. (2016) räumten dem linksseitigen Gyrus frontalis inferior und der angrenzenden Insula eine herausragende Rolle während Inhibitionsleistungen ein. Chamberlain et al. (2005) bezieht Störungen bei Inhibitionsprozessen auf Dysfunktionen des lateralen orbitofrontalen Kreislaufs. Der laterale orbitofrontale Kortex (OFC) grenzt anatomisch an den Gyrus frontalis inferior, dieser könnte daher trotzdem in die Inhibitionsprozesse involviert sein. Allgemein gültig für fMRT-Untersuchungen ist, dass es für die Zuordnung von funktionellen zu anatomischen Regionen keine sichere Methode gibt (Huettel et al., 2004).

Des Weiteren konnten van den Heuvel et al. (2005) Schwierigkeiten bei *Planung und der Anwendung komplexer Strategien* auf den präfrontalen Kortex beziehen. Bei ihrem fMRT-Experiment zu Zwangserkrankungen wurde eine herabgesetzte Aktivität im dorsolateralen präfrontalen und striatalen Bereich festgestellt. Ein Mangel an *kognitiver Flexibilität* wurde hauptsächlich auf Bereiche im dorsolateralen und ventrolateralen präfrontalen Kortex bezogen (Hampshire und Owen, 2006; Menzies et al., 2008). Gerade der ventrolaterale Bereich überschneidet sich funktionell größtenteils mit anatomischen Regionen des Gyrus frontalis inferior (Goebel, 2007).

Die Exekutivfunktionen, die allgemein bei der klinisch heterogenen Zwangserkrankung beeinträchtigt sind, fokussieren sich größtenteils auf präfrontale

Hirnregionen. Wie bereits in vorherigen Forschungsarbeiten herausgefunden, sind anatomische Korrelate der neuropsychologischen Unterschiede von Patienten mit einem Wasch- oder Kontrollzwang nachweislich im Bereich des Gyrus frontalis inferior oder angrenzenden Arealen anzusiedeln. Im Zusammenhang mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie lässt sich vermuten, dass diese Minderung des Volumens bei Patienten mit einem Kontroll- oder Waschzwang in einer Assoziation zu den neuropsychologischen Defiziten steht. Patienten mit einem Kontrollzwang zeigten im direkten Vergleich zu Patienten mit Waschzwang schlechtere Leistungen in den bereits diskutierten Exekutivfunktionen. Volumetrisch zeigten Patienten mit einem Kontrollzwang ebenfalls weniger Volumen grauer Substanz des linken Gyrus frontalis inferior als Patienten mit einem Waschzwang.

Zusammenfassend lässt sich damit die Hypothese von Mataix-Cols et al. (2004) bekräftigen, laut derer regionale Volumenänderungen als Ausprägung einzelner Symptomdimensionen betrachtet werden können.

4.4 Regelkreisläufe von Kontroll- und Waschzwang

Die Studienlage bezüglich der anatomischen, funktionellen und neuropsychologischen Korrelate einzelner Symptomdimensionen wird bis in die Gegenwart kontrovers diskutiert (Menzies et al., 2008). Der Gyrus frontalis inferior ist eine Struktur, die durch die jetzige Untersuchung in einen Zusammenhang mit den Symptomdimensionen *Kontrollieren* und *Waschen* gebracht werden konnte. Der Vergleich neuropsychologischer Studienergebnisse (siehe hierzu Kapitel 4.3) zeigte zudem, dass der Gyrus frontalis inferior als neuronales Korrelat exekutiver Dysfunktionen angesehen wird. Es gibt darüber hinaus neurobiologische Modelle, welche nachweislich den Gyrus frontalis inferior in ein dorsolateral präfrontal-striatales Regelmodell integrieren (Menzies et al., 2008; Piras et al., 2015). Menzies et al. (2008) fanden als Erste Hinweise darauf, dass der dorsolateral-präfrontale Regelkreislauf (Alexander et al., 1986) zusätzlich zu dem orbitofrontal-striatalen Regelkreislauf (Saxena et al., 1998) an der Entstehung der Zwangserkrankung beteiligt sein könnte. In der aktuellen Übersichtsarbeit von Piras et al. (2015) konnte diese Annahme anhand von strukturellen Ergebnissen der Zwangsstörungen bestätigt werden. Das *Executive Dysfunction Model* von Friedlander und Desrocher (2006) erklärt zudem, dass Zwangshandlungen über den dorsolateral präfrontal-

striatalen Kreislauf vermittelt werden. Es seien größtenteils die kognitiven Defizite der *Antwortinhibition* und der *Impulskontrolle*, die bei Menschen mit einer Zwangserkrankung repetitive Handlungsweisen auslösen. Neuropsychologische Studien beziehen diese Dysfunktionen hauptsächlich auf den Gyrus frontalis inferior (Aron et al., 2014, 2004; Fuentes-Claramonte et al., 2016). Diese Schlussfolgerungen führen zu der Annahme, dass der Gyrus frontalis inferior eine zentrale Rolle bei der Vermittlung von Zwangshandlungen einnimmt.

Die Ergebnisse der hier dargelegten *VBM*-Studie liefern außerdem statistisch signifikante Hinweise, dass die Zwangshandlungen *Kontrollieren* und *Waschen* ähnliche sowie unterschiedliche anatomische Strukturen aufweisen (Mataix-Cols et al., 2004; van den Heuvel et al., 2009). Es konnte in der jetzigen Untersuchung gezeigt werden, dass die Symptomdimension *Kontrollieren* in einem direkten Zusammenhang mit einer volumetrischen Reduktion des linkshemisphärischen Gyrus frontalis inferior steht. Weitere Arbeiten funktioneller und struktureller Studien geben Grund zur Annahme, dass zusätzlich zum ventrolateralen auch der dorsolaterale Präfrontalkortex bei der Vermittlung von Kontrollzwängen eine Rolle spielt (u.a. Mataix-Cols et al., 2004; Yoo et al., 2008). Dies entspricht der Hypothese von van den Heuvel et al. (2005), welche Kontrollzwänge dem dorsal präfrontal-striatalen Kreislauf zuordnete. Zudem weist die hier vorliegende Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen Kontrollzwängen und dem Gyrus lingualis auf. Diese temporo-occipitale Struktur wird immer wieder als strukturelles oder funktionelles neuroanatomisches Korrelat von Kontrollzwängen erwähnt (u.a. de Wit et al., 2014; Mataix-Cols et al., 2004; van den Heuvel et al., 2009).

Mataix-Cols und van den Heuvel (2006) stellten die Hypothese auf, dass Kontaminationsgedanken und Waschwänge vorwiegend von limbischen Regionen getriggert werden. Für die Symptomdimension *Waschen* können die volumetrischen Ergebnisse der hier vorliegenden Studie diese Hypothese unterstützen. Es konnten statistisch signifikante Zusammenhänge zum linksseitigen Gyrus frontalis inferior, der rechten Insula und zum rechten anterioren Cingulum festgestellt werden. Das anteriore Cingulum wurde von den meisten funktionellen Studien, die Probanden auf neuroanatomische Korrelate von Waschwängen untersuchten, erwähnt und im Vergleich mit Kontrollprobanden bei Symptomprovokation vermehrt aktiviert (u.a. Mataix-Cols et al., 2004; Phillips et al., 2000; Rauch et al., 1998). Strukturell ließ sich dabei eine Minderung des Volumens abbilden (Yoo et al., 2008). Eine weitere

zentrale Struktur des Modells ist die Amygdala (van den Heuvel et al., 2004). Ein signifikanter Zusammenhang konnte jedoch bisher lediglich in funktionellen Studien ermittelt werden (Mataix-Cols et al., 2004; van den Heuvel et al., 2004). Murayama et al. (2013) stellten in ihrer funktionellen fMRT-Studie zu Waschzwang fest, dass zusätzlich große Regionen posteriorer Hirnareale verändert sind. Auch die hier vorliegende Studie gibt Anlass zu dieser Annahme, auf Grund der Ergebnisse des Regressionsmodells mit dem Faktor 3. Dabei ergeben sich signifikant positive Korrelationen auf der Ebene grauer Substanz zum Gyrus angularis des rechten Parietallappens, zum linken Gyrus temporalis superior und signifikant negative Korrelationen auf der Ebene weißer Substanz ebenfalls zum linken Gyrus temporalis und zum rechten Lobus occipitalis.

Aus der Zusammenschau der Befunde geht hervor, dass der von Piras et al. (2015) beschriebene exekutive dorsolateral präfrontal-striatale Kreislauf das Auftreten von Zwangshandlungen erklären könnte. Patienten mit Kontrollzwängen wiesen im Gyrus frontalis inferior eine größere Minderung des Volumens grauer Substanz auf als Patienten mit Waschzwängen. Dies könnte auf eine stärkere Beteiligung des dorsolateral präfrontalen Kreislaufs bei der Vermittlung von Kontrollzwängen hinweisen. Die Ausprägung der Symptomdimension *Waschen* wies zusätzlich Volumenveränderungen in limbischen Strukturen auf, was auf eine fronto-limbische Beteiligung hinweisen könnte. Insofern kann bestätigt werden, dass die Höhe der Ausprägung spezifischer Symptomdimensionen in einem direkten Zusammenhang zu Volumenveränderungen klar definierter Regionen stehen (Piras et al., 2015).

4.5 Einfluss der Kovariate Geschlecht auf den orbitofrontalen Kortex

Bei allen hier durchgeführten Berechnungen auf Ganzhirnebene wurden die Kovariaten *Alter*, *Studiengzugehörigkeit*, *Bildungsniveau* und das *Geschlecht* mit berücksichtigt. Der Gyrus orbitofrontalis, der seit dem orbitofrontal-striatal-thalamischen Modell von Saxena et al. (1998) ein Forschungsschwerpunkt bei Zwangserkrankungen ist, wies einen Unterschied im Volumen grauer Substanz zwischen Frauen und Männern auf. Es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Volumenveränderung im orbitofrontalen Kortex und der Zwangserkrankung aufgezeigt werden. In einer aktuellen Metaanalyse zur menschlichen Gehirnstruktur bei Frauen und Männern wurden Ergebnisse

veröffentlicht, die Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede in bestimmten Hirnregionen enthalten. Weibliche Probandinnen zeigten dabei eine höhere Dichte grauer Substanz des linken frontalen Pols und größere Volumina des rechten frontalen Pols im Vergleich zu männlichen Probanden (Ruigrok et al., 2014). Welborn et al. (2009) führten eine Tensor Based Morphometry-Studie (TBM) mit N=117 Probanden durch und kamen dabei zu dem Ergebnis, dass Frauen mehr Volumen im rechten ventromedialen Präfrontalkortex, sowie im rechten lateralen orbitofrontalen Kortex, dem Cerebellum und bilateral in den Basalganglien aufweisen. Menzies et al. (2008) postulierten in Bezug auf das orbitofrontale Modell, dass uneinheitliche Ergebnisse struktureller Studien auf demographische Differenzen der klinisch heterogenen Stichproben zurückzuführen seien, beispielsweise könnte der Geschlechterunterschied dazu beitragen. Piras et al. (2015) schlussfolgerten in ihrem Review über VBM-Studien, dass die Kovariate *Geschlecht* nur teilweise in den Modellen berücksichtigt wurde. Bei 3 von 8 vergleichbaren VBM-Studien (de Wit et al., 2014; Kim et al., 2001; Pujol et al., 2004; Togao et al., 2010; Valente et al., 2005; van den Heuvel et al., 2009; Yoo et al., 2008) wurde ein etwaiger Einfluss des Geschlechts auf Veränderungen im Hirnvolumen mitberechnet. Von den weiteren 5 Studien berechneten 4 einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Zwangserkrankung und dem Gyrus orbitofrontalis, jedoch ohne geschlechterspezifische Volumendifferenzen zu beachten. Yoo et al. (2008) konnten als einzige Forschungsgruppe keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Volumenänderung im OFC und der Zwangserkrankung nachweisen. Ihr Studienkollektiv bestand jedoch zu 2/3 aus männlichen Probanden, was volumetrische Ergebnisse auf Ganzhirnebene beeinflussen könnte.

Die 3 Studien, welche den Einfluss des Geschlechts auf Veränderungen im Hirnvolumen untersuchten (de Wit et al., 2014; Tang et al., 2015; van den Heuvel et al., 2009), wiesen keine volumetrischen Veränderungen im orbitofrontalen Kortex auf. Van den Heuvel et al. (2009) konnten Volumenveränderung im Brodmann-Areal 47 aufweisen, welches anatomisch einmal zum Gyrus orbitofrontalis lateralis oder zum Gyrus frontalis inferior pars orbitalis gezählt werden kann. In van den Heuvels Studie wurde das Areal zum Gyrus orbitofrontalis lateralis gezählt. Bei Überprüfung der MNI-Koordinaten ($x = -44$, $y = 42$, $z = -6$) mittels zweier unabhängiger Programme (WFU PickAtlas, SPM Anatomy toolbox) konnte jedoch keine Übereinstimmung zum OFC gefunden werden. Besagte Region ist laut den

anatomischen Karten Bestandteil des Gyrus frontalis inferior pars orbitalis (Amunts et al., 2007; Maldjian et al., 2003; Tzourio-Mazoyer et al., 2002; Zilles und Amunts, 2010).

Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass bei strukturellen Untersuchungen der Hirnsubstanz das Geschlecht einen Einfluss auf das Volumen des Gyrus orbitofrontalis haben könnte. Bei zukünftigen *VBM*-Studien sollte daher auf eine Gleichverteilung der Geschlechter zwischen Probanden der Experimentalgruppe und Probanden der Kontrollgruppe geachtet werden. Trotzdem ist es notwendig, dass bei allen Berechnungen das Geschlecht berücksichtigt wird.

4.6 Limitationen

Zwangserkrankungen zeigen phänotypisch eine große Bandbreite (Mataix-Cols et al, 2005). Eine Forschungsgruppe, die den Anspruch hat diese multidimensionale Erkrankung volumetrisch zu erforschen, hat auf Grund der Vielzahl an methodischen Möglichkeiten und der Auswahl geeigneter Probanden mit Limitationen zu kämpfen.

Bei der Interpretation der hier vorliegenden Ergebnisse ist zu beachten, dass 66% der Probanden aus der Experimentalgruppe zum Zeitpunkt der Messung medikamentös mit einem Antidepressivum behandelt wurden. Bei schwer erkrankten Patienten ließ sich ein Abbruch der Einnahme von Antidepressiva allein schon aus ethischen Gründen nicht vertreten. Allerdings konnte in anderen Arbeiten gezeigt werden, dass die Gabe von Antidepressiva zum Zeitpunkt der Messungen keinen Einfluss auf die volumetrischen Hauptergebnisse nahmen (de Wit et al., 2014; Radua und Mataix-Cols, 2009).

Patienten mit komorbiden psychischen Erkrankungen wurden ebenso in die Studie eingeschlossen. 38% der Patienten erlitten im Laufe ihres Lebens neben der diagnostizierten Zwangserkrankung mindestens eine depressive Episode. Diesbezüglich konnte von van den Heuvel et al. (2009) gezeigt werden, dass Depressionen keinen Einfluss auf die Ergebnisse von *VBM*-Studien haben müssen. Trotzdem muss an dieser Stelle offenbleiben inwiefern Antidepressiva und/oder Komorbiditäten das Volumen der Hirnstruktur beeinflussen können. Für weitere Charakteristika wie *Alter*, *Geschlecht*, *Bildungsniveau* und die *Händigkeit* wurde streng auf Homogenität zwischen der Experimental- und der Kontrollgruppe geachtet.

In der jetzigen Untersuchung wurde der *OCI-R* als dimensionales Modell der Zwangserkrankung verwendet. Forschungsgruppen vergleichbarer *VBM*-Studien nutzten dazu entweder die *Y-BOCS Symptomcheckliste* (u.a. van den Heuvel et al., 2009; Yoo et al., 2008) oder sie errechneten mittels Faktorenanalyse des *Y-BOCS* die relevanten Hauptsymptome ihrer Stichprobe (Valente et al., 2005). Bei der vorliegenden Studie wurde auf Grund der geringen Stichprobengröße von N=58 Probanden der Experimentalgruppe ein 3-Faktoren-Modell des *OCI-R* etabliert, wobei sich laut der Metaanalyse von Bloch et al. (2008) die Heterogenität der Zwangserkrankung am Besten durch eine 4-Faktoren-Lösung erklären lässt. Dieses Resultat sieht eine Unterscheidung in die Symptomdimensionen *Symmetrie*, *Verbotene Gedanken*, *Waschen* und *Horten* vor (Bloch et al., 2008). Die drei Faktoren *Symmetrie*, *Verbotene Gedanken* und *Horten* nach Bloch et al. (2008) wurden in dieser Untersuchung auf einen Faktor reduziert. Trotzdem konnten die neuroanatomischen Korrelate von *Verbotene Gedanken* und *Waschen* vergleichbar untersucht werden (siehe hierzu Kapitel 4.2.2).

Die Ergebnisse zeigen, dass sich der *OCI-R* als kriteriumsvalides Testverfahren eignet (Gönner et al., 2009b), um neuroanatomische Korrelate der Symptomdimensionen einer Zwangserkrankung zu bestimmen. Allerdings würde eine ausreichend hohe Stichprobenzahl und die konsequente Verwendung einer psychometrischen Messskala (z.B. *Y-BOCS SC* oder *OCI-R*) die Reliabilität der Ergebnisse vergleichbarer *VBM*-Studien erhöhen.

In dieser Arbeit wurde, orientiert an vorangegangenen Studien, das Signifikanzniveau für die statistischen Modelle auf Ganzhirnebene auf ein unkorrigiertes Level festgelegt. Dies birgt die Gefahr eines Fehlers 1. Art (falsch positiven Ergebnissen), was bei der Interpretation aller Ergebnisse bedacht werden sollte (Bortz und Schuster, 2010).

4.7 Ausblick

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie können die Annahme der Multidimensionalität der Zwangserkrankung bekräftigen und den *OCI-R* als valides Instrument zur Unterscheidung in Hauptsymptomdimensionen empfehlen. Trotz des geringen Stichprobenumfangs von N=58 Probanden in der Experimentalgruppe erwies sich die faktorenanalytische Dimensionsreduktion als ein hilfreiches Mittel, um

die Hauptsymptomdimensionen der Stichprobe abzubilden. Die Rolle des linkshemisphärischen Gyrus frontalis inferior im Zusammenhang mit Kontroll- und Waschwängen konnte aufgezeigt und damit das Verständnis der Zwangserkrankung erweitert werden. Auf Grund der geringen Stichprobengröße sind jedoch weitere Untersuchungen erforderlich, um eindeutige Aussagen treffen zu können. Außerdem scheint es sinnvoll, um einen etwaigen Konfundierungseffekt zu vermeiden, die Erkenntnisse über die Bedeutung der Kovariate *Geschlecht* bei weiteren Forschungsvorhaben in die Planung mit einzubeziehen.

5 Zusammenfassung

Die Zwangsstörung ist eine klinisch heterogene Erkrankung, wobei jedes Individuum unter spezifischen Inhalten leidet. Bis heute ist es nicht gelungen, eindeutige strukturell-neurale Korrelate spezifischer Symptomdimensionen auszumachen. Langfristiges Ziel dieser Forschung ist die Etablierung eines neurobiologischen Modells, das eine eindeutige und schnelle Diagnostik ermöglicht.

In der vorliegenden Studie wurden 3-T T1-gewichtete *MRT*-Rohdaten von N=58 Probanden mit einer Zwangserkrankung und N=61 Kontrollprobanden mittels *VBM-DARTEL*-Methode volumetrisch ausgewertet und verglichen. Um innerhalb der Patientengruppe etwaige Zusammenhänge zwischen Volumenänderungen und zwangsspezifischen Symptomdimensionen zu detektieren, wurden anschließend auf Ganzhirnebene multiple lineare Regressionsmodelle für die graue und weiße Substanz gerechnet. Im Vorfeld der Analysen wurden die Informationen aus dem Zwangsinventar OCI-R durch eine exploratorische Faktorenanalyse auf die relevanten Störungsdimensionen reduziert. Alle Berechnungen auf Ganzhirnebene waren dabei für das Alter, das Geschlecht und das Bildungsniveau korrigiert.

Probanden mit einer Zwangserkrankung wiesen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden signifikant weniger Volumen grauer Substanz im linken Gyrus frontalis inferior und im linken Gyrus lingualis auf. Probanden mit Kontrollzwängen hatten umso weniger Volumen grauer Substanz im linken Gyrus frontalis inferior und Gyrus lingualis, je höher die Ausprägung dieser Symptomdimension. Im Unterschied dazu wiesen Patienten mit Waschzwängen umso mehr Volumen grauer Substanz im linken Gyrus frontalis inferior auf, je stärker die Ausprägung dieser Zwangshandlung. Diese Studie konnte die zentrale Rolle des linken Gyrus frontalis inferior bei der Vermittlung von Zwangshandlungen aufzeigen, nachweislich für die Symptomdimensionen *Kontrollieren* und *Waschen*. In der Zusammenschau mit den Ergebnissen weiterer bildgebender Studien kann ein exekutiver dorsolateral präfrontal-striataler Regelkreislauf das Auftreten von Zwangshandlungen erklären. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchung geben darüber hinaus Hinweise auf eine symptomdimensionenspezifische Involvierung weiterer Areale grauer und weißer Substanz.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Diagnostische Kriterien F42 der Zwangsstörung.....	4
Abbildung 2. Das stark vereinfachte basal ganglio-thalamo-kortikale Modell	11
Abbildung 3. Rekrutierung der Probanden für die Experimentalgruppe (Patienten) .	33
Abbildung 4. Zwangsdimensionen der StudienteilnehmerInnen	34
Abbildung 5. Eigenwertediagramm: Der Scree-Test nach Cattell	38
Abbildung 6. Gehirnareale der <i>VBM</i> -Ganzhirnanalyse (graue Substanz) im Vergleich: Kontrollen > Patienten	43
Abbildung 7. Gehirnareale der <i>VBM</i> -Ganzhirnanalyse (graue Substanz) im Vergleich: Patienten > Kontrollen	44
Abbildung 8. Gehirnareale der <i>VBM</i> -Ganzhirnanalyse (weiße Substanz) im Vergleich: Kontrollen > Patienten	45
Abbildung 9. Gehirnareale der <i>VBM</i> -Ganzhirnanalyse (weiße Substanz) im Vergleich: Patienten > Kontrollen	45
Abbildung 10. Regressionsmodelle zwischen dem Volumen der grauen Substanz und den Ergebnissen aus der exploratorischen Faktorenanalyse.	48
Abbildung 11. Regressionsmodelle zwischen dem Volumen der weißen Substanz und dem Faktor 3	49
Abbildung 12. Regressionsmodell zwischen dem Volumen des linkshemisphärischen Gyrus frontalis inferior (graue Substanz) und dem Alter zu Beginn der Erkrankung	52
Abbildung 13. Kovariate Geschlechterunterschiede: Frauen > Männer	56
Abbildung 14. Kovariate Geschlechterunterschiede: Männer > Frauen	56

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Zusammenhänge zwischen Volumenveränderungen und den Symptomdimensionen (im Vergleich mehrerer <i>VBM</i> -Studien/ <i>fMRT</i> -Studien).....	16
Tabelle 2. Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme.....	20
Tabelle 3. Demographische und klinische Daten der Patienten mit einer Zwangserkrankung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden.....	37
Tabelle 4. Ergebnisse der exploratorischen Faktorenanalyse.....	39
Tabelle 5. Einfache Korrelation nach Pearson von klinischen Daten, psychometrischen Daten und den Ergebnissen aus der Faktorenanalyse	41
Tabelle 6. Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben zwischen Patienten und Kontrollen auf Ganzhirnebene.....	42
Tabelle 7. Ganzhirnanalyse der grauen und weißen Substanz. Ergebnisse der multiplen linearen Regression mit den Ergebnissen aus der exploratorischen Faktorenanalyse.....	49
Tabelle 8. Ganzhirnanalyse der grauen und weißen Substanz. Ergebnisse der Multiplen Regression mit den klinischen und psychometrischen Daten.....	53
Tabelle 9. MNI-Koordinaten der Kovariate Geschlechterunterschiede für die graue und weiße Substanz.....	55
Tabelle 10. Vergleich verschiedener <i>VBM</i> -Studien, die auf Ganzhirnebene Unterschiede zwischen Patienten mit einer Zwangserkrankung und gesunden Kontrollen untersuchen.	60

8 Literaturverzeichnis

- Alexander, G.E., Crutcher, M.D., (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.* 13, 266–271.
- Alexander, G.E., DeLong, M.R., Strick, P.L., (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia und cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 9, 357–381.
- Amunts K, Schleicher A, Zilles K (2007) Cytoarchitecture of the cerebral cortex – more than localization. *Neuroimage* 37: 1061–1065.
- Aron, A.R., Robbins, T.W., Poldrack, R.A., (2014). Inhibition und the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends Cogn. Sci.* 18, 177–185.
- Aron, A.R., Robbins, T.W., Poldrack, R.A., (2004). Inhibition und the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn. Sci.* 8, 170–177.
- Ashburner, J., (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage* 38, 95–113.
- Ashburner, J., Friston, K.J., (2000). Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage* 11, 805–821.
- Baxter, L.R., Phelps, M.E., Mazziotta, J.C., Guze, B.H., Schwartz, J.M., Selin, C.E., (1987). Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. A comparison with rates in unipolar depression und in normal controls. *Arch. Gen. Psychiatry* 44, 211–218.
- Baxter, L.R., Schwartz, J.M., Mazziotta, J.C., Phelps, M.E., Pahl, J.J., Guze, B.H., Fairbanks, L., (1988). Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry* 145, 1560–1563.
- Baxter, L.R., Saxena, S., Brody, A.L., Ackermann, R.F., Colgan, M., Schwartz, J.M., Allen-Martinez, Z., Fuster, J.M., Phelps, M.E., (1996). Brain Mediation of Obsessive-Compulsive Disorder Symptoms: Evidence From Functional Brain Imaging Studies in the Human und Nonhuman Primate. *Semin. Clin. Neuropsychiatry* 1, 32–47.
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J., (1961). An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 4, 561–571.
- Bernstein, G.A., Victor, A.M., Pipal, A.J., Williams, K.A., (2010). Comparison of clinical characteristics of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections und childhood obsessive-compulsive disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 20, 333–340.

- Bloch, M.H., Landeros-Weisenberger, A., Rosario, M.C., Pittenger, C., Leckman, J.F., (2008). Meta-Analysis of the Symptom Structure of Obsessive-Compulsive Disorder. *Am. J. Psychiatry* 165, 1532–1542.
- Bortz, J., Schuster, C., (2010). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler: mit 163 Tabellen*, 7. vollst. überarb. und erw. Aufl. ed, Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin. 603–636.
- Bühner, Markus, (2006). *Einführung in die Test- und Fragebogenkonstruktion*. 2. aktualisierte Aufl., Pearson Studium. Kapitel 5, 178–234.
- Carey, G., Gottesman, II., (1981) Twin und family studies of anxiety, phobic und obsessive disorders. In: Klein, D.; Radkin J (eds.) *Anxiety. New Research und Changing Concepts*. Raven Press, New York, 117-136.
- Carmona, S., Bassas, N., Rovira, M., Gispert, J.-D., Soliva, J.-C., Prado, M., Tomas, J., Bulbena, A., Vilarroya, O., (2007). Pediatric OCD structural brain deficits in conflict monitoring circuits: A voxel-based morphometry study. *Neurosci. Lett.* 421, 218–223.
- Chamberlain, S.R., Blackwell, A.D., Fineberg, N.A., Robbins, T.W., Sahakian, B.J., (2005). The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive und behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 29, 399–419.
- Coetzer, B.R., (2004). Obsessive-compulsive disorder following brain injury: a review. *Int. J. Psychiatry Med.* 34, 363–377.
- Cohen, J., (1988). *Statistical power analysis for the behavioral science* (2nd ed.). 273–406.
- Denys, D., Mantione, M., Figee, M., van den Munckhof, P., Koerselman, F., Westenberg, H., Bosch, A., Schuurman, R., (2010). Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 1061–1068.
- de Mathis, M.A., Diniz, J.B., Shavitt, R.G., Torres, A.R., Ferrão, Y.A., Fossaluza, V., Pereira, C., Miguel, E., do Rosario, M.C., (2009). Early onset obsessive-compulsive disorder with und without tics. *CNS Spectr.* 14, 362–370.
- de Wit, S.J., Alonso, P., Schwaren, L., Mataix-Cols, D., Lochner, C., Menchón, J.M., Stein, D.J., Fouche, J.-P., Soriano-Mas, C., Sato, J.R., Hoexter, M.Q., Denys, D., Nakamae, T., Nishida, S., Kwon, J.S., Jang, J.H., Busatto, G.F., Cardoner, N., Cath, D.C., Fukui, K., Jung, W.H., Kim, S.N., Miguel, E.C., Narumoto, J., Phillips, M.L., Pujol, J., Remijnse, P.L., Sakai, Y., Shin, N.Y., Yamada, K., Veltman, D.J., van den Heuvel, O.A., (2014). Multicenter voxel-based morphometry mega-analysis of structural brain scans in obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry* 171, 340–349.
- Dollard J, Miller N. *Personality und Psychotherapy: An analysis in terms of learning, thinking an culture*. (1950). New York, Mc Graw Hill.

- Enoch, M.A., Greenberg, B.D., Murphy, D.L., Goldman, D., (2001). Sexually dimorphic relationship of a 5-HT_{2A} promoter polymorphism with obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 49, 385–388.
- Falkai, P., American Psychiatric Association (Eds.), (2015). Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5. Hogrefe, Göttingen Bern Wien Paris Oxford Prag Toronto Boston, Mass. Amsterdam Kopenhagen Stockholm Florenz Helsinki. 319-359.
- Fisher, P., Wells, A., (2009). *Metacognitive Therapy: Distinctive Features*. Routledge, East Sussex.
- Fisher, P.L., Wells, A., (2005). Experimental modification of beliefs in obsessive-compulsive disorder: a test of the metacognitive model. *Behav. Res. Ther.* 43, 821–829.
- Foa, E.B., Huppert, J.D., Leiberg, S., Langner, R., Kichic, R., Hajcak, G., Salkovskis, P.M., (2002). The Obsessive-Compulsive Inventory: development und validation of a short version. *Psychol. Assess.* 14, 485–496.
- Fontenelle, L.F., Mendlowicz, M.V., Marques, C., Versiani, M., (2004). Trans-cultural aspects of obsessive-compulsive disorder: a description of a Brazilian sample und a systematic review of international clinical studies. *J. Psychiatr. Res.* 38, 403–411.
- Freud S., (1894). Die Abwehr-Neuropsychosen. Versuch einer psychologischen Theorie der aquirierten Hysterie, vieler Phobien und Zwangsvorstellungen und gewisser halluzinatorischer Psychosen. *GW Band 1: 57–74*.
- Friedlander, L., Desrocher, M., (2006). Neuroimaging studies of obsessive-compulsive disorder in adults und children. *Clin. Psychol. Rev.* 26, 32–49.
- Fuentes-Claramonte, P., Ávila, C., Rodríguez-Pujadas, A., Costumero, V., Ventura-Campos, N., Bustamante, J.C., Rosell-Negre, P., Barrós-Loscertales, A., (2016). Inferior frontal cortex activity is modulated by reward sensitivity und performance variability. *Biol. Psychol.* 114, 127–137.
- Fürntratt, E., (1969). Zur Bestimmung der Anzahl interpretierbarer gemeinsamer Faktoren in Faktorenanalysen psychologischer Daten. *Diagnostica Band 15: 62–75*.
- Gilbert, A.R., Mataix-Cols, D., Almeida, J.R.C., Lawrence, N., Nutche, J., Diwadkar, V., Keshavan, M.S., Phillips, M.L., (2008). Brain structure und symptom dimension relationships in obsessive–compulsive disorder: A voxel-based morphometry study. *J. Affect. Disord.* 109, 117–126.
- Goebel, S., (2007). *Klinische und experimentelle Neuropsychologie der strategischen Fähigkeiten*. Dissertation, Kap. 4: 44–53.

- Gönner, S., Ecker, W., Leonhart, R., (2009a). Diagnostic Discrimination of Patients with Different OCD Main Symptom Domains from each Other und from Anxious und Depressive Controls. *J. Psychopathol. Behav. Assess.* 31, 159–167.
- Gönner, S., Hahn, S., Leonhart, R., Ecker, W., Limbacher, K., (2009b). Identifikation der Hauptsymptome von Zwangspatienten anhand von Symptomskalen. *Verhaltenstherapie* 19, 251–258.
- Gönner, S., Leonhart, R., Ecker, W., (2008). The Obsessive-Compulsive Inventory-Revised (OCI-R): validation of the German version in a sample of patients with OCD, anxiety disorders, und depressive disorders. *J. Anxiety Disord.* 22, 734–749.
- Gönner, S., Leonhart, R., Ecker, W., (2007a). Das Zwangsinventar OCI-R - die deutsche Version des Obsessive-Compulsive Inventory-Revised. *PPmP - Psychother. · Psychosom. · Med. Psychol.* 57, 395–404.
- Gönner, S., Leonhart, R., Ecker, W., (2007b). [The German version of the obsessive-compulsive inventory-revised: a brief self-report measure for the multidimensional assessment of obsessive-compulsive symptoms]. *Psychother. Psychosom. Med. Psychol.* 57, 395–404.
- Good, C.D., Johnsrude, I.S., Ashburner, J., Henson, R.N., Friston, K.J., Frackowiak, R.S., (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage* 14, 21–36.
- Goodman, W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., Mazure, C., Delgado, P., Heninger, G.R., Charney, D.S., (1989a). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch. Gen. Psychiatry* 46, 1012–1016.
- Goodman, W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., Mazure, C., Fleischmann, R.L., Hill, C.L., Heninger, G.R., Charney, D.S., (1989b). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, und reliability. *Arch. Gen. Psychiatry* 46, 1006–1011.
- Haber, S.N., Knutson, B., (2010). The reward circuit: linking primate anatomy und human imaging. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 35, 4–26.
- Hampshire, A., Owen, A.M., (2006). Fractionating attentional control using event-related fMRI. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 16, 1679–1689.
- Hanna, G.L., Himle, J.A., Curtis, G.C., Gillespie, B.W., (2005). A family study of obsessive-compulsive disorder with pediatric probands. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet. Off. Publ. Int. Soc. Psychiatr. Genet.* 134B, 13–19.
- Hautzinger, M., Bailer M, Worall H, Keller F, (1994). Beck-Depressions-Inventar (BDI). Bearbeitung der deutschen Ausgabe. Testhandbuch. Huber, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle.

- Haynes, W.I.A., Mallet, L., (2010). High-frequency stimulation of deep brain structures in obsessive-compulsive disorder: the search for a valid circuit. *Eur. J. Neurosci.* 32, 1118–1127.
- Heuvel, O.A. van den, Remijnse, P.L., Mataix-Cols, D., Vrenken, H., Groenewegen, H.J., Uylings, H.B.M., Balkom, A.J.L.M. van, Veltman, D.J., (2009). The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain* 132, 853–868.
- Hohagen, F., Wahl-Kordon, A., Lotz-Rambaldi, W., Muche-Borowski, C., (2014). S3-Leitlinie Zwangsstörungen. Springer-Verlag, 1-146.
- Hollander, E., Greenwald, S., Neville, D., Johnson, J., Hornig, C.D., Weissman, M.M., (1996). Uncomplicated und comorbid obsessive-compulsive disorder in an epidemiologic sample. *Depress. Anxiety* 4, 111–119.
- Horwath, E., Weissman, M.M., (2000). The epidemiology und cross-national presentation of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr. Clin. North Am.* 23, 493–507.
- Huettel, S.A., Song, A.W., McCarthy, G., (2004). Functional magnetic resonance imaging. Sinauer Associates, Publishers, Sunderland, Mass. Kap. 12: 321–358.
- IXI-Database (MNI Space) am (28.08.2016): <http://brain-development.org/>
- Jacobi, F., Höfler, M., Strehle, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L., Busch, M.A., Maske, U., Hapke, U., Gaebel, W., Maier, W., Wagner, M., Zielasek, J., Wittchen, H.-U., (2014). Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). *Nervenarzt* 85, 77–87.
- Jenike, M.A., Breiter, H.C., Baer, L., Kennedy, D.N., Savage, C.R., Olivares, M.J., O’Sullivan, R.L., Shera, D.M., Rauch, S.L., Keuthen, N., Rosen, B.R., Caviness, V.S., Filipek, P.A., (1996). Cerebral structural abnormalities in obsessive-compulsive disorder. A quantitative morphometric magnetic resonance imaging study. *Arch. Gen. Psychiatry* 53, 625–632.
- Kim, J.J., Lee, M.C., Kim, J., Kim, I.Y., Kim, S.I., Han, M.H., Chang, K.H., Kwon, J.S., (2001). Grey matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: statistical parametric mapping of segmented magnetic resonance images. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 179, 330–334.
- Kim, S.-G., Jung, W.H., Kim, S.N., Jang, J.H., Kwon, J.S., (2015). Alterations of Gray und White Matter Networks in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder: A Multimodal Fusion Analysis of Structural MRI und DTI Using mCCA+jICA. *PLOS ONE* 10, e0127118.
- Koch, K., Mathiak, K., (2013). Zwangs- und Angststörungen, in Schneider, F., Fink, G.R. (Eds.), *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Springer Berlin, Heidelberg, S. 691–702.

- Koprivová, J., Horáček, J., Tintera, J., Prasko, J., Raszka, M., Ibrahim, I., Höschl, C., (2009). Medial frontal und dorsal cortical morphometric abnormalities are related to obsessive-compulsive disorder. *Neurosci. Lett.* 464, 62–66.
- Kuelz, A.K., Hohagen, F., Voderholzer, U., (2004). Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review. *Biol. Psychol.* 65, 185–236.
- Külz, A.K., Hassenpflug, K., Riemann, D., Linster, H.W., Dornberg, M., Voderholzer, U., (2010). Psychotherapeutic care in OCD outpatients--results from an anonymous therapist survey. *Psychother. Psychosom. Med. Psychol.* 60, 194–201.
- Kurth, F., Lüders, E., (2010). *VBM 8-Toolbox Manual*. S. 1–30.
- Leckman, J.F., Pauls, D.L., Zhang, H., Rosario-Campos, M.C., Katsovich, L., Kidd, K.K., Pakstis, A.J., Alsobrook, J.P., Robertson, M.M., McMahon, W.M., Walkup, J.T., van de Wetering, B.J.M., King, R.A., Cohen, D.J., Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics, (2003). Obsessive-compulsive symptom dimensions in affected sibling pairs diagnosed with Gilles de la Tourette syndrome. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet. Off. Publ. Int. Soc. Psychiatr. Genet.* 116B, 60–68.
- Leonard, H.L., Swedo, S.E., (2001). Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS). *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 4, 191–198.
- Leopold, R., Backenstrass, M., (2015). Neuropsychological differences between obsessive-compulsive washers und checkers: A systematic review und meta-analysis. *J. Anxiety Disord.* 30, 48–58.
- Lomax, C.L., Oldfield, V.B., Salkovskis, P.M., (2009). Clinical und treatment comparisons between adults with early- und late-onset obsessive-compulsive disorder. *Behav. Res. Ther.* 47, 99–104.
- Lopes, A.C., Mathis, M.E. de, Canteras, M.M., Salvajoli, J.V., Porto, D., Alberto, J., Miguel, E.C., (2004). Update on neurosurgical treatment for obsessive compulsive disorder. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 26, 62–66.
- Lopez, A.D., Murray, C.C., (1998). The global burden of disease. *Nat Med* 4, 1241–1243.
- Maldjian, J.A., Laurienti, P.J., Kraft, R.A., Burdette, J.H., (2003). An automated method for neuroanatomic und cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage* 19, 1233–1239.

- Mallet, Polosan, M., Jaafari, N., Baup, N., Welter, M.-L., Fontaine, D., du Montcel, S.T., Yelnik, J., Chéreau, I., Arbus, C., Raoul, S., Aouizerate, B., Damier, P., Chabardès, S., Czernecki, V., Ardouin, C., Krebs, M.-O., Bardinet, E., Chaynes, P., Burbaud, P., Cornu, P., Derost, P., Bougerol, T., Bataille, B., Mattei, V., Dormont, D., Devaux, B., Vérin, M., Houeto, J.-L., Pollak, P., Benabid, A.-L., Agid, Y., Krack, P., Millet, B., Pelissolo, A., STOC Study Group, (2008). Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N. Engl. J. Med.* 359, 2121–2134.
- Mataix-Cols, D., Rauch, S.L., Manzo, P.A., Jenike, M.A., Baer, L., (1999). Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry* 156, 1409–1416.
- Mataix-Cols, D., Rosario-Campos, M.C. do, Leckman, J.F., (2005). A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry* 162, 228–238.
- Mataix-Cols, D., van den Heuvel, O.A., (2006). Common and distinct neural correlates of obsessive-compulsive and related disorders. *Psychiatr. Clin. North Am.* 29, 391–410.
- Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML, (2004). Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 564–576.
- MATLAB 8.2.0.701 ((R2013b); The Mathworks, Inc, Natick, MA, U.S.A.): <http://www.mathworks.com>
- Matsunaga, H., Maebayashi, K., Hayashida, K., Okino, K., Matsui, T., Iketani, T., Kiriike, N., Stein, D.J., (2008). Symptom structure in Japanese patients with obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry* 165, 251–253.
- Mattheisen, M., Samuels, J.F., Wang, Y., Greenberg, B.D., Fyer, A.J., McCracken, J.T., Geller, D.A., Murphy, D.L., Knowles, J.A., Grados, M.A., Riddle, M.A., Rasmussen, S.A., McLaughlin, N.C., Nurmi, E., Askland, K.D., Qin, H.-D., Cullen, B.A., Piacentini, J., Pauls, D.L., Bienvenu, O.J., Stewart, S.E., Liang, K.-Y., Goes, F.S., Maher, B., Pulver, A.E., Shugart, Y.-Y., Valle, D., Lange, C., Nestadt, G., (2015). Genome-Wide Association Study in Obsessive-Compulsive Disorder: Results from the OCGAS. *Mol. Psychiatry* 20, 337–344.
- Menzies, L., Chamberlain, S.R., Laird, A.R., Thelen, S.M., Sahakian, B.J., Bullmore, E.T., (2008). Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32, 525–549.

- Millet, B., Chabane, N., Delorme, R., Leboyer, M., Leroy, S., Poirier, M.-F., Bourdel, M.-C., Mouren-Simeoni, M.-C., Rouillon, F., Loo, H., Krebs, M.-O., (2003). Association between the dopamine receptor D4 (DRD4) gene und obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet. Off. Publ. Int. Soc. Psychiatr. Genet.* 116B, 55–59.
- Modell, J.G., Mountz, J.M., Curtis, G.C., Greden, J.F., (1989). Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal und thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1, 27–36.
- Modulation at Structural Brain Mapping Group, (19.11.2015): <http://www.neuro.uni-jena.de/VBM/segmentation/modulation/>
- Mowrer, O.H., (1947). On the dual nature of learning - a re-interpretation of “conditioning” and “problem-solving.” *Harv. Educ. Rev.* 17, 102–148.
- Mowrer, O.H., (1951). Two-factor learning theory: summary and comment. *Psychol. Rev.* 58, 350–354.
- Murayama, K., Nakao, T., Sanematsu, H., Okada, K., Yoshiura, T., Tomita, M., Masuda, Y., Isomura, K., Nakagawa, A., Kanba, S., (2013). Differential neural network of checking versus washing symptoms in obsessive-compulsive disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 40, 160–166.
- Nestadt, G., Grados, M., Samuels, J.F., (2010). Genetics of OCD. *Psychiatr. Clin. North Am.* 33, 141–158.
- Nestadt, G., Samuels, J., (1997). Epidemiology und genetics of obsessive-compulsive disorder. *Int. Rev. Psychiatry* 9, 61–72.
- Nestadt, G., Samuels, J., Riddle, M., Bienvenu, O.J., Liang, K.Y., LaBuda, M., Walkup, J., Grados, M., Hoehn-Saric, R., (2000). A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 358–363.
- Nuttin, B.J., Gabriëls, L.A., Cosyns, P.R., Meyerson, B.A., Andréewitch, S., Sunaert, S.G., Maes, A.F., Dupont, P.J., Gybels, J.M., Gielen, F., Demeulemeester, H.G., (2003). Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery* 52, 1263–1272; discussion 1272–1274.
- Omori, I.M., Murata, Y., Yamanishi, T., Nakaaki, S., Akechi, T., Mikuni, M., Furukawa, T.A., (2007). The differential impact of executive attention dysfunction on episodic memory in obsessive-compulsive disorder patients with checking symptoms vs. those with washing symptoms. *J. Psychiatr. Res.* 41, 776–784.
- Pauls, D.L., (2010). The genetics of obsessive-compulsive disorder: a review. *Dialogues Clin. Neurosci.* 12, 149–163.
- Pauls, D.L., Alsobrook, J.P., Goodman, W., Rasmussen, S., Leckman, J.F., (1995). A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry* 152, 76–84.

- Penadés, R., Catalán, R., Rubia, K., Andrés, S., Salamero, M., Gastó, C., (2007). Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 22, 404–410.
- Peng, Z., Lui, S.S.Y., Cheung, E.F.C., Jin, Z., Miao, G., Jing, J., Chan, R.C.K., (2012). Brain structural abnormalities in obsessive-compulsive disorder: converging evidence from white matter und grey matter. *Asian J. Psychiatry* 5, 290–296.
- Phillips, M.L., Marks, I.M., Senior, C., Lythgoe, D., O'dwyer, A.-M., Meehan, O., Williams, S.C.R., Brammer, M.J., Bullmore, E.T., McGUIRE, P.K., (2000). A differential neural response in obsessive-compulsive disorder patients with washing compared with checking symptoms to disgust. *Psychol. Med.* 30, 1037–1050.
- Piras, F., Piras, F., Chiapponi, C., Girardi, P., Caltagirone, C., Spalletta, G., (2015). Widespread structural brain changes in OCD: A systematic review of voxel-based morphometry studies. *Cortex* 62, 89–108.
- Pujol, J., Soriano-Mas, C., Alonso, P., Cardoner, N., Menchón, J.M., Deus, J., Vallejo, J., (2004). Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 720–730.
- Radua, J., Mataix-Cols, D., (2009). Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 195, 393–402.
- Rasmussen, S.A., Eisen, J.L., (1988). Clinical und epidemiologic findings of significance to neuropharmacologic trials in OCD. *Psychopharmacol. Bull.* 24, 466–470.
- Rauch, S.L., Dougherty, D.D., Shin, L.M., Alpert, N.M., Manzo, P., Leahy, L., Fischman, A.J., Jenike, M.A., Baer, L., (1998). Neural Correlates of Factor-Analyzed OCD Symptom Dimensions: A PET Study. *Neural Correl. Factor-Anal. OCD Symptom Dimens. PET Study. CNS SPECTRUMS*, 3(7): 37–43.
- Rauch, S.L., Jenike, M.A., Alpert, N.M., Baer, L., Breiter, H.C., Savage, C.R., Fischman, A.J., (1994). Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide und positron emission tomography. *Arch. Gen. Psychiatry* 51, 62–70.
- Reinecker, H., (1998). *Zwangshandlungen und Zwangsgedanken; Lehrbuch der klinischen Psychologie: Modelle psychischer Störungen.* Göttingen/Bern/Toronto/Seattle Hogrefe, Verlag für Psychologie, S.183–205.
- Riffkin, J., Yücel, M., Maruff, P., Wood, S.J., Soulsby, B., Olver, J., Kyrios, M., Velakoulis, D., Pantelis, C., (2005). A manual und automated MRI study of anterior cingulate und orbito-frontal cortices, und caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder: comparison with healthy controls und patients with schizophrenia. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 138, 99–113.

- Rotge, J.-Y., Langbour, N., Guehl, D., Bioulac, B., Jaafari, N., Allard, M., Aouizerate, B., Burbaud, P., (2010). Gray Matter Alterations in Obsessive–Compulsive Disorder: An Anatomic Likelihood Estimation Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology* 35, 686–691.
- Ruigrok, A.N.V., Salimi-Khorshidi, G., Lai, M.-C., Baron-Cohen, S., Lombardo, M.V., Tait, R.J., Suckling, J., (2014). A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 39, 34–50.
- Salkovskis, P.M., Forrester, E., Richards, C., (1998). Cognitive-behavioural approach to understanding obsessional thinking. *Br. J. Psychiatry. Suppl.* 53–63.
- Saxena, S., Brody, A.L., Schwartz, J.M., Baxter, L.R., (1998). Neuroimaging und frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br. J. Psychiatry. Suppl.* 26–37.
- Schiepek, G., Tominschek, I., Karch, S., Mulert, C., Pogarell, O., (2007). [Neuroimaging und the neurobiology of obsessive-compulsive disorder]. *Psychother. Psychosom. Med. Psychol.* 57, 379–394.
- Shapira, N.A., Liu, Y., He, A.G., Bradley, M.M., Lessig, M.C., James, G.A., Stein, D.J., Lang, P.J., Goodman, W.K., (2003). Brain activation by disgust-inducing pictures in obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 54, 751–756.
- Shin, Y.-W., Yoo, S.Y., Lee, J.K., Ha, T.H., Lee, K.J., Lee, J.M., Kim, I.Y., Kim, S.I., Kwon, J.S., (2007). Cortical thinning in obsessive compulsive disorder. *Hum. Brain Mapp.* 28, 1128–1135.
- Skoog, G., Skoog, I., (1999). A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 121–127.
- Snider, L.A., Swedo, S.E., (2004). PANDAS: current status und directions for research. *Mol. Psychiatry* 9, 900–907.
- Snyder, H.R., Kaiser, R.H., Warren, S.L., Heller, W., (2015). Obsessive-compulsive disorder is associated with broad impairments in executive function: A meta-analysis. *Clin. Psychol. Sci. J. Assoc. Psychol. Sci.* 3, 301–330.
- Speierer, G.W., (2009). *Das differentielle Inkongruenzmodell. Handbuch und Arbeitsbuch.* Köln, GwG-Verlag.
- SPM 8, release r6313; <http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>
- Steketee G., Frost, R., Bogart, K., (1996). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: interview versus self-report. *Behav. Res. Ther.* 34, 675–684.
- Stevens, J., (2002). *Applied Multivariate Statistics for the Social Sciences.* Lawrence Erlbaum Associates. Kap. 11: S.325–394.

- Stewart, S.E., Platko, J., Fagerness, J., Birns, J., Jenike, E., Smoller, J.W., Perlis, R., Leboyer, M., Delorme, R., Chabane, N., Rauch, S.L., Jenike, M.A., Pauls, D.L., (2007). A genetic family-based association study of OLIG2 in obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 209–214.
- Sturm, V., Lenartz, D., Koulousakis, A., Treuer, H., Herholz, K., Klein, J.C., Klosterkötter, J., (2003). The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders. *J. Chem. Neuroanat., Special Issue on the Human Brain - The Structural Basis for understanding Human Brain function and dysfunction* 26, 293–299.
- Swildens, H., (2015). *Prozessorientierte Gesprächspsychotherapie: Einführung in eine differenzielle Anwendung des klientenzentrierten Ansatzes bei der Behandlung psychischer Erkrankungen*, 2. Aufl. ed. GwG-Verl, Köln.
- Taylor, S., (2013). Molecular genetics of obsessive-compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies. *Mol. Psychiatry* 18, 799–805.
- Togao, O., Yoshiura, T., Nakao, T., Nabeyama, M., Sanematsu, H., Nakagawa, A., Noguchi, T., Hiwatashi, A., Yamashita, K., Nagao, E., Kanba, S., Honda, H., (2010). Regional gray and white matter volume abnormalities in obsessive-compulsive disorder: A voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 184, 29–37.
- Tops, M., Boksem, M.A.S., (2011). A potential role of the inferior frontal gyrus and anterior insula in cognitive control, brain rhythms, and event-related potentials. *Front. Psychol.* 2, 330.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., Joliot, M., (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage* 15, 273–289.
- Valente, A.A., Miguel, E.C., Castro, C.C., Amaro, E., Duran, F.L.S., Buchpiguel, C.A., Chitnis, X., McGuire, P.K., Busatto, G.F., (2005). Regional Gray Matter Abnormalities in Obsessive-Compulsive Disorder: A Voxel-Based Morphometry Study. *Biol. Psychiatry* 58, 479–487.
- van den Heuvel, O.A., Veltman, D.J., Groenewegen, H.J., Cath, D.C., van Balkom, A.J.L.M., van Hartkamp, J., Barkhof, F., van Dyck, R., (2005). Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 301–309.
- van den Heuvel, O.A., Veltman, D.J., Groenewegen, H.J., Dolan, R.J., Cath, D.C., Boellaard, R., Mesina, C.T., van Balkom, A.J.L.M., van Oppen, P., Witter, M.P., Lammertsma, A.A., van Dyck, R., (2004). Amygdala activity in obsessive-compulsive disorder with contamination fear: a study with oxygen-15 water positron emission tomography. *Psychiatry Res.* 132, 225–237.

VBM 8, release r435; <http://dbm.neuro.uni-jena.de>

- Welch, J.M., Lu, J., Rodriguiz, R.M., Trotta, N.C., Peca, J., Ding, J.-D., Feliciano, C., Chen, M., Adams, J.P., Luo, J., Dudek, S.M., Weinberg, R.J., Calakos, N., Wetsel, W.C., Feng, G., (2007). Cortico-striatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. *Nature* 448, 894–900.
- Yoo, S.Y., Roh, M.-S., Choi, J.-S., Kang, D.-H., Ha, T.H., Lee, J.-M., Kim, I.Y., Kim, S.I., Kwon, J.S., (2008). Voxel-Based Morphometry Study of Gray Matter Abnormalities in Obsessive-Compulsive Disorder. *J. Korean Med. Sci.* 23, 24–30.
- Zilles, K., Amunts, K., (2010). Centenary of Brodmann's map – conception und fate. *Nature Reviews Neuroscience* 11(2): 139-145.
- Zurowski, B., Hohagen, F., Kordon, A., others, (2009). Neurobiologie der Zwangsstörung. *Nervenheilkunde* 28, 809–816.

9 Lebenslauf

Diese Seite enthält persönliche Daten und ist deshalb nicht Bestandteil der Veröffentlichung.

Diese Seite enthält persönliche Daten und ist deshalb nicht Bestandteil der Veröffentlichung.

10 Danksagung

Außerordentlicher Dank gebührt Herrn Prof. Dr. Tebartz van Elst für die Überlassung der Fragestellung und damit der Möglichkeit für mich das Themengebiet der bildgebenden Hirnforschung zu entdecken.

Außerdem möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Tüscher für die Übernahme des Zweitgutachtens bedanken.

In besonderer Weise erwähnen möchte ich meinen Promotionsbetreuer Herrn Dr. Tobias Freyer, der mich über die lange Zeit begleitete und stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Dabei nicht zu vergessen ist Dr. Anna Wollburg, die leider krankheitsbedingt die Mitarbeit an der hier vorliegenden Studie vorzeitig beenden musste.

Zu jeder Zeit freundlich und mit einem offenen Ohr zugewandt waren die Leiter des Freiburger Brain Imaging: Prof. Dr. Stefan Klöppel, Dr. Volkmar Glauche und PhD Christoph Kaller. Besonders danke ich Christoph für sein unglaubliches Engagement und die vielen fachlichen Denkanstöße, die er mir gegeben hat.

Ohne die anderen Doktoranden Lisa Kalweit, Dr. Max Mingram und Dr. Sarah Steinau wäre die Forschungsarbeit nicht umsetzbar gewesen. Ganz herzlichen Dank für die immer sehr angenehme Arbeitsatmosphäre und das gegenseitige Miteinander in unserer Forschungsgruppe. In diesem Rahmen möchte ich Lora Minkova aus der AG Klöppel erwähnen, die mit mir meine Fragen stets geduldig und mit großer fachlicher Kompetenz diskutierte.

Herzlichen Dank an alle Studienteilnehmer ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre!

Zuletzt möchte ich meinem privaten Umfeld danken; meine Familie und meine engen Freunde sind immer ein großer Halt, egal in welcher Lebenslage. Dasselbe gilt auch für meine Partnerin Julia, die mir immer ein offenes Ohr schenkt und für mich da ist. Auch möchte ich meiner Cousine Julia und einer guten Freundin Eva danken, die mir mit ihrem fachlichen Rat während der ganzen Zeit zur Seite standen.

11 Eidesstattliche Erklärung

gemäß § 8 Absatz 1 Nr. 3 der Promotionsordnung der Universität Freiburg für die Medizinische Fakultät

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema

Eine strukturelle MRT-Studie zur Zwangsstörung: Zusammenhänge zwischen spezifischen Symptomdimensionen und dem Volumen grauer und weißer Hirnsubstanz

handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.

2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

3. Die Dissertation oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.

4. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.

5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erkläre und nichts verschwiegen habe.

Ort und Datum

Unterschrift (Verfasser der hier vorliegenden Promotion)

12 Erklärung zum Eigenanteil

Studienkonzeption:

Die Idee zu dieser Studie hatten Dr. med. Tobias Freyer in Kooperation mit Prof. Dr. Tebartz van Elst (Zentrum für Psychische Erkrankungen des Universitätsklinikums Freiburg). In enger Absprache arbeitete sich der Doktorand Robert Bolz ab dem 01.01.2012 in die laufende Studie ein.

Rekrutierung, MRT-Messungen und Auswertung der Daten:

Die Probanden der Experimentalgruppe wurden im Rahmen des ersten Vorgesprächs zur stationären Aufnahme in der Klinik für *Psychiatrie und Psychotherapie* von dem Doktoranden Robert Bolz, zusammen mit einer weiteren Doktorandin Lisa Täger (geb. Kalweit), rekrutiert. Die Probanden der Vergleichsgruppe wurden über öffentliche Aushänge und private Kontakte ebenfalls von den beiden Doktoranden in Eigeninitiative rekrutiert. Die MRT-Messungen wurden nach erfolgreich bestandem MRT-Führerschein in der Abteilung für *Diagnostische Radiologie* des Universitätsklinikums Freiburg von dem Doktoranden Robert Bolz durchgeführt.

Die Datenauswertung erfolgte im *Freiburger Brain Imaging* - Zentrum. Mit Hilfe der dortigen Infrastruktur und unter Anleitung des Methodikers PhD Christoph Kaller war es dem Doktoranden Robert Bolz möglich, die Datenauswertung und die statistische Analyse eigenständig durchzuführen und korrekt zu interpretieren. Ebenfalls wurden im Vorfeld der Auswertung aufwendige Vorbereitungskurse zum Umgang mit der Software SPSS, SPM und MATLAB besucht.

Betreuung der Arbeit:

Die Betreuung erfolgte durch Dr. Tobias Freyer, PhD Christoph Kaller und Prof. Dr. Tebartz van Elst.