

**Aus der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. A. Warnke**

**Die Nogo-Anteriorisierung bei gesunden und zwangserkrankten
Kindern und Jugendlichen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg**

**vorgelegt von
Tobias Johann Renner
aus Würzburg**

Würzburg, Oktober 2006

Referent : Professor Dr. med. Andreas Warnke
Koreferent: Professor Dr. med. Andreas Fallgatter

Dekan: Professor Dr. med. Georg Ertl

Tag der mündlichen Prüfung:

9. Mai 2007

Der Promovend ist Arzt

Inhalt

1. Einleitung	1
1.1. Einführung	1
1.2. Diagnosekriterien	2
2. Forschungsstand	3
2.1. Zwangsstörungen und neurobiologische Wirkfaktoren	3
2.2. An Zwangsstörungen beteiligte neuroanatomische Substrate	4
2.2.1. Präfrontaler Cortex	5
2.2.2. Basalganglien	7
2.2.3. Anteriorer cingulärer Cortex	8
2.3. Die Nogo-Anteriorisierung	10
2.3.1. Continuous Performance Test	11
2.3.2. Untersuchungen mittels Elektroenzephalogramm und ereigniskorrelierter Potentiale	12
2.3.3. Elektrophysiologische Korrelate in Go-/Nogo-Bedingungen	13
2.3.4. Aktivierung präfrontaler Areale im Entwicklungsverlauf	14
2.3.5. Nogo-Anteriorisierung im Altersverlauf	15
2.3.6. Nogo-Anteriorisierung bei erwachsenen Zwangspatienten	16
3. Studienbegründung - Hypothesen der Studie	17
4. Methodik	21
4.1. Probanden	21
4.1.1. Gesunde Kinder und Jugendliche	21
4.1.2. Kinder und Jugendliche mit Zwangsstörungen	22
4.2. Elektrophysiologische Ableitung und Test-Paradigma	22
4.2.1. Montage und Aufzeichnung der EEG-Ableitung	22
4.2.2. Continuous Performance Test als Testparadigma	23

4.3. Auswertung der EEG-Daten	23
4.3.1. Artefaktkorrektur	24
4.3.2. Segmentierung von EEG-Epochen und Peak-Detektion	24
4.3.3. Berechnung der Centroide	25
4.3.4. Statistische Auswertung der Daten	26
4.3.4.1. Überprüfung der Normgruppe hinsichtlich Geschlechtsunterschiede	26
4.3.4.2. Überprüfung auf Normalverteilung der Daten der gesunden Kinder und Jugendlichen	27
4.3.4.3. Überprüfung der Daten der gesunden Kinder und Jugendlichen auf Alterskorrelationen	27
4.3.4.4. Zuordnung von gesunden Kindern und Jugendlichen zu Zwangspatienten	28
4.3.4.5. Überprüfung auf Normalverteilung der Daten von Zwangspatienten und gesunden Probanden	28
4.3.4.6. Vergleich der elektrophysiologischen Parameter von Zwangspatienten und gesunden Probanden	28
4.3.4.7. Überprüfung der Verhaltensdaten der Zwangspatienten auf Korrelation mit Y-BOCS scores	28
4.3.4.8. Überprüfung der elektrophysiologischen Daten der Zwangspatienten auf Korrelation mit Y-BOCS scores	28
5. Ergebnisse	29
5.1. Auswertung der Daten der gesunden Kinder und Jugendlichen	29
5.1.1. Verhaltensdaten	29
5.1.2. Elektrophysiologische Daten	30
5.1.2.1. Deskription der elektrophysiologischen Parameter	30
5.1.2.2. Überprüfung auf altersbezogene Korrelation der Parameter	31
5.1.2.2.1. Latenzen für Go und Nogo im Altersverlauf	31
5.1.2.2.2. Centroide Go und Nogo im Altersverlauf	32
5.1.2.2.3. Nogo-Anteriorisierung bei gesunden Kindern und Jugendlichen	34

6.2. Kinder und Jugendliche mit Zwangsstörungen und gesunde Probanden im Vergleich	46
6.2.1. Verhaltensdaten	47
6.2.2. Elektrophysiologische Daten	49
6.2.2.1. Amplitudenausprägung und Latenzen der P300	49
6.2.2.2. Die topographische Analyse der P300 mittels Nogo-Anteriorisierung	51
6.3. Verhaltens- und elektrophysiologische Daten in Korrelation zu Y-BOCS scores	53
7. Aussagekraft und Gültigkeit der Ergebnisse	54
8. Ausblick	55
9. Zusammenfassung	55
10. Anhang	57
11. Literaturverzeichnis	61

1. Einleitung

1.1 Einführung

Ritualisierte Handlungen und Vorstellungen über magische Zusammenhänge zwischen Gedanken oder bestimmten Handlungsabfolgen und zukünftigen Ereignissen sind bei Kindern weit verbreitet. In einer breit angelegten Studie belegten Evans et al. (1997)¹, dass besonders jüngere Kinder zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahr häufig repetitive Tätigkeiten und das Bestreben nach dem wiederholten Erleben von Gleichem zeigen. Dieses Verhalten tritt besonders in Zwischenphasen im Alltag auf, also bei Mahlzeiten oder dem Zubettgehen und wird nicht selten von den Kindern gegen Widerstände der Eltern durchgesetzt. Die rigide Wiederholung von Bekanntem gibt Kindern das Gefühl von Stabilität, Sicherheit und Kontrolle über Abläufe des Alltags. Von dieser Entwicklungsphase, die nach den Ergebnissen von Evans mehr als 60 Prozent der Kinder durchlaufen, sind behandlungsbedürftige Verhaltensvarianten als Zwangsstörungen, die sich mit ähnlichen, wenngleich weitaus extremeren Verhaltensbesonderheiten äußern, zu trennen.

Neben den sichtbaren Verhaltensauffälligkeiten treten bei Zwangsstörungen Alterationen von neuronalen Vorgängen auf, die durch neurophysiologische Untersuchungsmethoden abgebildet werden können. Die Kenntnis von beteiligten Hirnstrukturen und deren veränderter Funktionalität ist eine Voraussetzung für ein

vertieftes Verständnis der Erkrankung und für die Entwicklung von spezifischeren Therapieansätzen. In bei Zwangsstörungen dysfunktionalen neuronalen Netzwerken ist neben anderen neuroanatomischen Strukturen der anteriore cinguläre Cortex (ACC) als ein Zentrum für Handlungssteuerung eingebunden. Für eine Darstellung der Funktionalität besonders des ACC sind Versuchsanordnungen, die die Inhibition von angebahnten Reaktionen erfordern von besonderer Eignung. Die während der Durchführung der Paradigmata auftretenden elektrophysiologisch messbaren ereigniskorrelierten Potentiale sind Parameter für die konsekutive neuronale Aktivierung.

In elektrophysiologischen Studien konnten Veränderungen bei erwachsenen zwangserkrankten Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden in der elektrophysiologischen Aktivität von Gehirnarealen nachgewiesen werden (Johannes et al. 2001², Herrmann et al. 2003³). Durch die noch ausgeprägten entwicklungsbedingten Reifungsprozesse von kindlichen Gehirnen ist jedoch die direkte Anwendung von Daten, die bei erwachsenen Patienten gewonnen wurden, als problematisch zu betrachten.

In der vorliegenden Arbeit wird erstmalig die Frage untersucht, ob bei Kindern und Jugendlichen mit Zwangsstörungen Alterationen in der Aktivierung von Gehirnarealen während der Inhibition von vorgefassten motorischen Reaktionen auftreten. Hierfür wird eine topographische Auswertung der elektrophysiologischen Daten vorgenommen.

Da bislang noch keine Vergleichsstichprobe im Kindes- und Jugendalter besteht, wird zunächst bei gesunden Kindern und Jugendlichen geprüft, ob bei der Inhibition exekutiver Reaktionen, wie bei Erwachsenen gezeigt, Veränderungen in der Gehirnaktivität auftreten und ob dabei ein Zusammenhang mit dem Geschlecht oder Lebensalter besteht.

In der Stichprobe der gesunden Kinder und Jugendlichen wird ein Bezug zwischen der Latenz eines ereigniskorrelierten Potentials und dem Lebensalter festgestellt, wobei mit zunehmendem Alter die Latenz geringer wird. Zudem verschiebt sich der Feldschwerpunkt der hirnelektrischen Aktivität bei Aufgaben zur Inhibition motorischer Reaktionen mit fortschreitender Entwicklung nach frontal.

Als wesentliches Ergebnis der Studie zeigt sich, dass Kinder und Jugendliche mit Zwangsstörungen im Vergleich zu den gesunden Gleichaltrigen eine signifikant erhöhte Latenz des ereigniskorrelierten Potentials in der ungehemmten motorischen Reaktion aufweisen. Zusammen mit Verhaltensdaten könnte dies ein Ausdruck von veränderten Abläufen bei inhibitorischen Vorgängen sein.

1.2 Diagnosekriterien

Die Kriterien zur Diagnose von Zwangsstörungen sind in den Manualen DSM-IV⁴ und ICD-10⁵ festgelegt. Das ICD-10, von der WHO erarbeitet, stellt als internationaler Konsensus die Grundlage für die klinische Diagnostik dar. So wird gefordert, dass die Zwangsgedanken, -handlungen oder -impulse von den Patienten als aus eigenem Antrieb entstehend gesehen werden und sich unangenehm wiederholen. Die sich wiederholenden Gedanken und Handlungen sollen an sich keine direkt angenehme Beschäftigung darstellen, sondern Betätigungen sein, bei denen zumindest einem Zwangsinhalt Widerstand entgegengebracht wird. Die Symptomatik soll mindestens über zwei Wochen bestehen und bei Alltagsfunktionen störenden Einfluss aufweisen.

Bei Unterlassen der Zwangsgedanken und -handlungen entstehen bei den Patienten häufig ausgeprägtes Unwohlsein und Gefühle von Angst, die Ausführung führt zu einer vorübergehenden Reduktion dieser Spannungszustände. Die Symptomatik tritt zunächst noch an auslösende Situationen gebunden auf, kann sich jedoch später verselbstständigen, und wird

zunehmend in der Stereotypie ausgeprägter ohne konkreten Auslöser ausgeführt (Zaudig 1998⁶).

Das DSM-IV wurde von der American Psychiatric Association entwickelt und nennt unter den Diagnosekriterien ebenfalls das Auftreten von Zwangsgedanken und –handlungen, die von den Patienten als situativ unangebracht erkannt werden sollen. Das DSM-IV fordert eine Beschäftigung mit den Zwangssymptomen von mindestens einer Stunde am Tag, wodurch eine erhebliche psychosoziale Beeinträchtigung bedingt wird. Differentialdiagnostisch sind andere psychische Störungen ebenso wie eine ursächliche Wirkung von somatischen Erkrankungen, Medikamenten oder Drogenkonsum auszuschließen. Im Gegensatz zum ICD-10 nennt das DSM-IV auch Störungsformen mit mangelnder Distanzierung der Patienten von der Symptomatik, bei denen die Betroffenen von der fehlenden Sinnhaftigkeit der Gedanken und Handlungen nicht überzeugt sind.

Die oben genannten Kriterien finden sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen Anwendung. Bei Kindern ist nach klinischer Erfahrung jedoch als Besonderheit oft die fehlende Ichdystonie bei der Ausführung der Zwangsinhalte zu beachten, da diese entwicklungsbedingt durch die Kinder zum Teil noch nicht als nicht zur eigenen Persönlichkeit gehörig betrachtet werden können (Wewetzer 2001⁷).

2. Forschungsstand

2.1. Zwangsstörungen und neurobiologische Wirkfaktoren

Als Erklärungsansätze für die Entstehung von Zwangsstörungen wurden sowohl psychodynamische als auch verhaltenstheoretische und neurobiologische Ansätze entwickelt. Nach dem gegenwärtigen Forschungsstand scheint eine multifaktorielle Genese zugrunde zu liegen. Das heterogene klinische Krankheitsbild von Zwangsstörungen, besonders in Verbindung mit zahlreichen, häufig auftretenden Komorbiditäten, erfordert einen multimodalen Ansatz zur Gewinnung von Erkenntnissen über Mechanismen bei Krankheitsentstehung und –aufrechterhaltung (Stein 2000⁸).

Neben der individuellen Lebensgeschichte und lerntheoretischen Vorgängen sind dabei vermehrt neurobiologische Aspekte von Zwangsstörungen untersucht worden. Die klinische Wirksamkeit von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern deutet auf die Bedeutung der Balance von Neurotransmittersystemen bei der Krankheitsentstehung und Entwicklung hin. In familienbasierten molekulargenetische Untersuchungen fanden sich Befunde zu bevorzugter

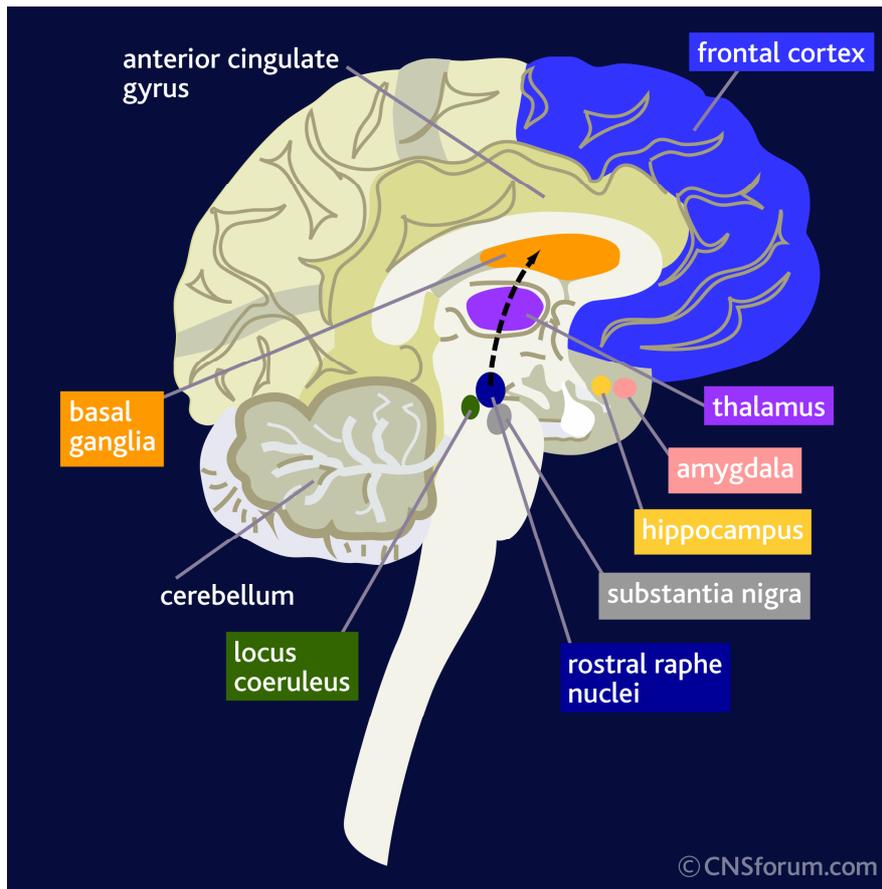
Vererbung von Varianten in für die Neurotransmission relevanten Genen (Walitza et al. 2002⁹, 2004¹⁰, Mössner et al. 2005¹¹). Besonders bei Erkrankung in sehr jungem Alter, mit early-onset bezeichnet, wird ein gehäuftes familiäres Auftreten diskutiert (Chabane et al. 2005)¹². Hanna et al. (2005)¹³ und Tükel et al. (2005)¹⁴ sehen bei dieser Gruppe von Patienten auch einen Zusammenhang mit der Symptomebene. So träten gehäuft Zwangsinhalte zur Thematik „Ordnung“ auf.

Symptome von Zwangsstörungen können auch durch akzidenteller Schädigung von Arealen mit Beteiligung an cortico-striato-thalamo-corticalen Bahnen sowie Basalganglien (Berthier et al. 1996¹⁵, Chacko et al. 2000¹⁶) neu entstehen. Demgegenüber kann auch durch gezielte neurochirurgische Eingriffe, die das Cingulum einbeziehen, eine erfolgreiche Behandlung von Patienten mit Zwangsstörungen erreicht werden (Cosgrove & Rauch 2003¹⁷). Diese Befunde geben weiter Anlass für Untersuchungen von zugrunde liegenden neurobiologischen Vorgängen. Durch die moderne Bildgebung wurden dabei Erkenntnisse über funktionelle Zusammenhänge zwischen Gehirnzentren möglich. Im Folgenden wird auf an Zwangsstörungen beteiligte neuroanatomische Strukturen eingegangen.

2.2. An Zwangsstörungen beteiligte neuroanatomische Substrate

Für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Zwangserkrankungen werden dysfunktionale Abläufe in mehreren, mit einander vernetzten Zentren des Gehirns als ursächlich angesehen. Die ersten Hinweise auf die neurophysiologischen Mechanismen wurden deutlich, als in der Folge der Grippepandemie 1917 bis 1926 bei Patienten mit Encephalitis lethargica neben den parkinsonähnlichen Bewegungsstörungen auch Zwangsstörungen auftraten (Cheyette & Cummings 1995¹⁸) und somit die Beteiligung der Basalganglien an der Entwicklung der Symptomatik offenbar wurde. Gestützt auf bildgebende Verfahren wird für Zwangsstörungen die Interaktion von Anteilen des Präfrontalen Cortex, Anteriores Gyrus Cinguli, der Basalganglien und des Thalamus als Schaltstelle über cortico-striato-thalamo-corticalen Bahnen als ursächlich fokussiert (Saxena et al. 1998¹⁹, Aouizerate et al. 2004²⁰).

In Abbildung 1 sind neuronale Zentren dargestellt, die für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Zwangsstörungen als relevant erachtet werden.



http://www.cnsforum.com/imagebank/item/Neuro_biol_OCD/default.aspx

Im Folgenden werden als wichtige neuroanatomisch beteiligte Strukturen der präfrontale Cortex, die Basalganglien und der anteriore cinguläre Cortex besprochen.

2.2.1. Präfrontaler Cortex

Der präfrontale Cortex lässt sich anatomisch und funktionell unterteilen und bildet mit dem temporo-okzipito-parietalen Cortex den Assoziationskortex. Die dorsalen und lateralen Anteile des präfrontalen Cortexes werden als wichtige Funktionseinheiten für das Arbeitsgedächtnis angesehen (Nolte 1999²¹, Aouizerate et al. 2004²⁰). Die medialen und orbitalen Gebiete erhalten dagegen die Mehrzahl ihrer Afferenzen aus dem limbischen System zugehörigen Anteilen von Cingulum und Temporallappen, sind also für die Integration von emotionalen und motivationalen Einflüssen verantwortlich (Rosenberg et Hanna 2000²²). Bei Patienten, die hier durch Unfall oder neurochirurgische Eingriffe Funktionsverluste erfahren, sind vielfältige Veränderungen zu beobachten. So ist unter anderem die Fähigkeit zur situationsangemessenen Reaktion auf Reize eingeschränkt, das Verhalten in der Impulsivität gesteigert, psychischer und motorischer Antrieb reduziert und die Konzentrationsfähigkeit

vermindert (Stuss et Benson 1983²³). Der präfrontale Cortex wird aufgrund dieser weitgreifenden Funktionen als Instanz der kognitiven Kontrolle für die integrative Planung und Initiation von situationsangemessenen Handlungen als verantwortlich gesehen (Matsumoto et Tanaka 2004²⁴). Bei mehreren psychiatrisch relevanten Störungsbildern wird daher eine Dysfunktion des präfrontalen Cortexes und der zugehörigen Regelkreise vermutet. So wird bei Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises unter anderem eine Überprojektion dopaminerger Bahnen der Formatio reticularis in den präfrontalen Cortex festgestellt (Trepel 1999²⁵).

Bei Patienten mit Zwangsstörungen, die sich durch repetitive Gedanken- oder häufig formal korrekte aber sinnentleerte Handlungsabfolgen auszeichnen, konnten Schmidtke et al. (1998)²⁶ durch mehrere testpsychologische Verfahren Defizite in Funktionsbereichen des Frontalhirns aufzeigen.

Bildgebende Verfahren ermöglichen genauere Aussagen zur Topographie der beteiligten Strukturen. So wurde mittels dreidimensionaler Magnetresonanzbildgebung² eine positive Korrelation zwischen Aktivität des links-anterioren orbitofrontalen Cortex und der Schwere von Zwangssymptomen festgestellt (Choi et al. 2004²⁷). Studien, die auf funktioneller Magnetresonanzbildgebung (fMRI) basieren, konnten zeigen, dass bei Patienten mit Zwangserkrankungen die bilateralen orbitofrontalen Regionen sich im Aktivitätsniveau von gesunden Probanden unterscheiden (Rauch et al. 1994²⁸, Saxena et al. 1998¹⁹). Diese Ergebnisse wurden bei visuellen Symptomprovokationen mit individuellen Stimuli zu den jeweiligen Zwangskonstrukten an nichtmedizierten Patienten repliziert, in denen eine Aktivierung des orbitofrontalen Cortexes auftrat. (Adler et al. 2000²⁹). Nach Aouizerate et al. (2004)²⁰ könnte die Überaktivität des orbitofrontalen Cortexes, die bei den fMRI-Untersuchungen an zwangserkrankten Personen festgestellt wurde, zu Kontrollverlust über Gedanken und Handlungen führen. Dies wird durch den wesentlichen Einfluss des orbitofrontalen Cortexes bei den motivationalen Anteilen von Entscheidungsfindungen begründet, wodurch bei einer Überaktivität weniger die Konsequenzen des Handelns im Vordergrund stehen, als vielmehr emotional-motivationale Aspekte.

2.2.2. Basalganglien

Nucleus caudatus, Globus Pallidus und Putamen werden als Basalganglien bezeichnet.

Der Nucleus caudatus bildet zusammen mit dem Globus Pallidus das Striatum, welches sich vom Putamen durch seine afferenten sowie efferenten Projektionen unterscheidet. Während

das Putamen hauptsächlich von motorischen und somatosensorischen Cortexgebieten afferente Bahnen erhält, steht das Striatum mehr mit Anteilen des Assoziationscortex in Verbindung und projiziert über Putamen und Thalamus in den Präfrontalen Cortex (Nolte, 1999²¹). Besonders das anatomisch voluminöse Caput Nuclei caudati erhält Informationen aus dem Präfrontalen Cortex. Die ventro-rostrale Übergangszone von Striatum und Pallidum wird funktionell als Nucleus accumbens als eigenes Kerngebiet aufgefasst und weist Verbindungen mit dem limbischen System zugehörigen Cortexgebieten, dem Hippocampus und der Amygdala auf. (Nolte 1999²¹, Trepel 1999²⁵).

Die Basalganglien und besonders das Striatum stellen also eine wichtige Schnittstelle zur Modulation von Bewegungsentwürfen aus dem Assoziationskortex dar. Trepel (1999)²⁵ weist den Basalganglien eine Beteiligung bei der Überprüfung geplanter Handlungen in Hinblick darauf zu, ob sie „situationsgerecht und sinnvoll“ sind und diese dementsprechend zuzulassen oder zu verwerfen. Die Parameter „situationsgerecht“ und „sinnvoll“ sind im Symptombild von Zwangshandlungen in Frage gestellt und erscheinen aufgehoben.

Das Striatum wird auch als an Lernprozessen beteiligt gesehen, bei denen Belohnung von Handlungen und Erwartung von Belohnung treibende Faktoren darstellen. Die Reduktion von Angst nach der Durchführung von Zwangshandlungen könnte nach Aouizerate et al. (2004)²⁰ eine solche „Belohnung“ darstellen.

Vor dem Hintergrund der genannten Funktionen ist eine Beteiligung der Basalganglien bei der Entstehung von Zwangsstörungen nahe liegend. Durch bildgebende Verfahren wurde der Nachweis versucht, sowohl neuroanatomisch als auch funktionell eine Bestätigung hierfür zu erlangen. Sowohl bei erwachsenen Erkrankten, als auch bei Kindern und Jugendlichen sind in verschiedenen Untersuchungen die gewonnenen Daten bezüglich der Volumenmessungen widersprüchlich. So wiesen Luxenberg et al. (1988)³⁰ verminderte Volumina des Nucleus caudatus nach und Rosenberg et al. (1997)³¹ stellten eine Volumenminderung des gesamten Striatums im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden fest. Die gleiche Arbeitsgruppe fand nach Szesko et al. (2004)³² hingegen den Nucleus caudatus nicht im Volumen verändert, wohl aber die Ausdehnung des Globus pallidus erhöht. Diese gegensätzlichen Ergebnisse erlauben derzeit keine Korrelationen von Volumina zu Zwangssymptomatik und geben Anlass, auf andere bildgebende und elektrophysiologische Methoden zurückzugreifen.

In Untersuchungen zu funktionellen Abläufen wird die Beteiligung von Gebieten der Basalganglien an Zwangsstörungen deutlich. So wies unter anderem Bartha et al. (1998)³³ einen verringerten Umsatz von N-Acetyl-Aspartat im linken Corpus Striatum von Patienten nach.

2.2.3. Anteriorer cingulärer Cortex

Der Gyrus cinguli wird als wichtige Funktionseinheit des limbischen Systems angesehen.

Zum einen steht er in Verbindung mit dem Hypothalamus und hat modulierenden Einfluss auf vegetative Funktionen und Nahrungsaufnahme (Trepel 1999²⁵). Ein anderer Aufgabenbereich ist die durch zahlreiche Nervenbahnen zum Assoziationscortex, dem limbischen System und in das Striatum vermittelte Einflussnahme auf Lokomotion und Psychomotorik (Trepel 1999²⁵). Dem anterioren Anteil des Gyrus Cinguli (ACC) werden zwei Regionen mit unterschiedlichen Funktionsbereichen zugeschrieben: Während der dorsale ACC Aufgaben im Bereich der Kognition erfüllt, ist der ventrale Anteil für affektive Projektionen in unterschiedliche Areale, unter anderem in den orbito-frontalen Cortex, zuständig und könnte eine Instanz in der emotionalen Bewertung von Handlungen darstellen (Matthews et al. 2004^{20; 34; 35}).

Dieser Einfluss wurde durch fMRI-Untersuchungen näher spezifiziert. So wurde eine erhöhte Aktivierung des ACC bei Aufgaben zu Konfliktbewältigung gesehen. Kerns et al. (2004)³⁶ zeigten mittels Stroop-Testverfahren zur Generierung von Konfliktsituationen während des zur Findung der adäquaten Reaktion ablaufenden Prozesses einen Anstieg der Aktivierung im ACC, die von einer erhöhten Aktivität im präfrontalen Cortex und nachfolgend einer Anpassung des Verhaltens im Sinne von Reaktionen auf die Aufgaben gefolgt war. Dies steht im Einklang mit der Hypothese die dem ACC die Befähigung zuschreibt, in Situationen, welche die Entscheidung zwischen konträren Handlungsmustern erfordern, den erhöhten Entscheidungsbedarf zu reflektieren und vermehrt kognitive Ressourcen im präfrontalen Cortex zur optimierten Bewältigung der aktuellen Situation zu rekrutieren (Kerns et al. 2004³⁶, Matsumoto et Tanaka, 2004²⁴). Bei Auftreten von Zwangssymptomatik sind Fehlfunktionen im Management von reaktiven Handlungsabfolgen, die zueinander in Konflikt stehen, impliziert.

Auch durch klinische Befunde wird eine besondere Bedeutung des ACC bei Zwangsstörungen deutlich. So findet die anteriore Cingulotomie bei therapierefraktären Erkrankungen Einsatz (Kim et al. 2003³⁷). Beispielhaft wird in einer von Levin und Duchowny (1991)³⁸ beschriebenen Kasuistik von einem Mädchen berichtet, welches an nicht medikamentös therapierbaren epileptischen Anfällen mit Focus im rechten anterioren cingulären Cortex litt und deren schwere Zwangssymptomatik sich nach einer Cingulotomie erheblich verbesserte.

Die beschriebene wesentliche Rolle bei Konfliktmanagement in Handlungen, zusammen mit den klinischen Befunden qualifiziert den ACC als wichtige Zielregion für funktionale Untersuchungen bei Zwangsstörungen.

Die Beteiligung des anterioren Gyrus cinguli an den neurophysiologischen Vorgängen bei Zwangsstörungen konnte durch bildgebende Verfahren gezeigt werden. Während in Studien zu Volumenmessungen keine einheitlichen Ergebnisse berichtet werden, berechneten Szesko et al. (2004)³² in einer MR-Studie mit 23 nicht medizierten Kindern und Jugendlichen mit Zwangsstörungen erstmals getrennt die Volumina von grauer und weißer Substanz und fanden hierbei ein signifikant vergrößertes Volumen der grauen Substanz des ACC. In der Untersuchung von Adler et al. (2000)²⁹ wurde bei zwangserkrankten Patienten eine Aktivierung des Gyrus cinguli bei Symptomprovokation deutlich, was zuvor bereits an unterschiedlichen Patientenpopulationen nachgewiesen werden konnte (Rauch et al. 1994²⁸, Saxena et al. 1998¹⁹). Maltby et al. (2005)³⁹ fanden bei 14 erwachsenen Patienten mit Zwangsstörungen eine erhöhte Aktivierung von präfrontalen Arealen und des ACC bei Aufgaben zur Inhibition vorbereiteter motorischer Reaktionen.

Neben den beschriebenen bildgebenden Verfahren wurden auch neurophysiologische Untersuchungen bei erwachsenen Patienten mit Zwangsstörungen durchgeführt, um über eine eventuell veränderte Funktionalität des ACC Kenntnis zu erlangen. Mittels der Synthese aus Erfassung der ereigniskorrelierten Potentialen und der topographischer Abbildung der Hirnaktivität wurde dabei die Nogo-Anteriorisierung verwendet, die im Folgenden erläutert wird.

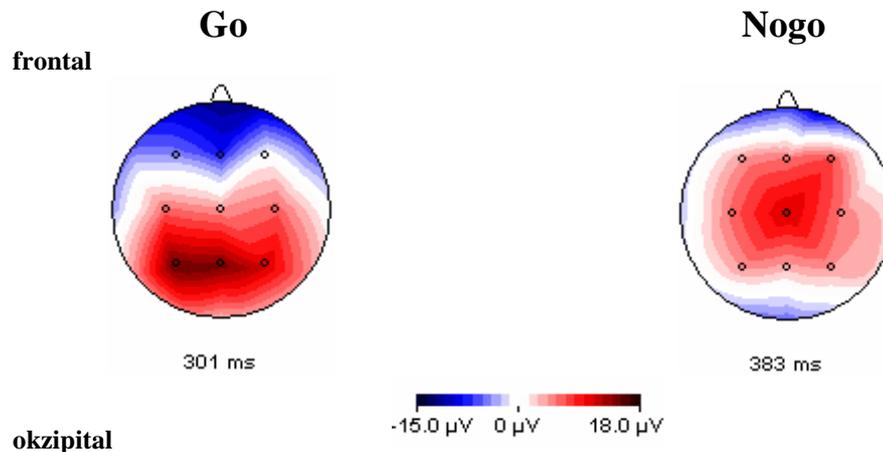
2.3. Die Nogo-Anteriorisierung

Neben der Bestimmung von Peaks über einzelnen Messelektroden konnten Fallgatter und Strik 1997 erstmals einen topographischen Standard bei elektrophysiologischen Untersuchungen etablieren⁴⁰. Hierzu wird eine EEG-Ableitung mit 21 Kanälen nach dem internationalen 10-20-Standardsystem durchgeführt und die Daten einer räumlichen Analyse nach Lehmann et al. (1987)⁴¹ zugeführt. Dabei werden Centroide berechnet, die in einem Koordinatensystem die Ausprägung der Aktivität der Hirnregionen abbilden.

Auf die EEG-Daten, die während eines cued Continuous Performance Tests (cCPT) abgeleitet werden, angewandt, zeigte sich bei gesunden erwachsenen Probanden in der Nogo-Bedingung eine Verlagerung der Aktivitätszentren nach frontal. Dies wurde als Nogo-Anteriorisierung (NGA) mehrfach repliziert (Fallgatter et al. 1997⁴⁰, 1999⁴², 2000⁴³) und

bewies als ereigniskorreliertes neurophysiologisches Phänomen bei Anforderungen an motorisches Antwortverhalten bei Erwachsenen ähnlich außerordentlich hohe Stabilität und Aussagekraft wie die Bestimmung der P300 über Einzelelektroden (Fallgatter et al. 2000⁴³).

Abbildung 2



Die Feldschwerpunkte sind für die Bedingungen Go und Nogo in einer Kopfaufsicht dargestellt und zeigen deutlich die Anteriorisierung der Feldschwerpunkte in der Bedingung Nogo; die Maps entsprechen den Daten der gesunden 13 jährigen männlichen Probanden der vorliegenden Studie

Die besondere Bedeutung präfrontaler Areale für die Inhibition von vorbereiteten motorischen Reaktionen konnte von Wagener (2005)⁴⁴ in einer fMRI-Studie bestätigt werden.

Durch diesen Parameter wurde es ermöglicht, mittels eines einfach anwendbaren und im klinischen Rahmen ubiquitär verfügbaren elektrophysiologischen Testverfahrens die Funktionalität von Zentren, die inhibitorischen Einfluss auf die Motorik ausüben, bei unterschiedlichen psychiatrischen Krankheitsbildern topographisch darzustellen.

Untersuchungen an schizophrenen Patienten und Patienten mit Alkoholabhängigkeit haben signifikante Veränderungen der Nogo-Anteriorisierung der Centroiden im Vergleich zu gesunden Probanden ergeben (Fallgatter et al. 1998, 2001^{45; 46}). So ist bei schizophrenen Patienten eine Verminderung der NGA nachweisbar. Bei alkoholkranken Patienten korreliert die NGA mit der Ausprägung des novelty-seeking, welches einen wichtigen prognostischen Faktor für eine Rückfallgefährdung darstellt.

Das für die Bestimmung der NGA eingesetzte Paradigma des cCPT und das so ausgelöste ereigniskorrelierte Potential P300 sind im nächsten Abschnitt dargestellt.

2.3.1. Continuous Performance Test

Die Diagnosemerkmale repetitive, formalisierte Handlungen, obsessive und nicht abwehrbare Gedanken und wiederkehrende, sich aufdrängende Impulse, denen die Betroffenen nicht Einhalt gebieten können, werden verstärkt durch individuell angstbesetzte Situationen und Stimuli ausgelöst. Dies kann als Hinweis auf eine Dysfunktion in der Inhibition von vorgefertigten schematisierten Handlungen als Reaktion auf auslösende Stimuli gewertet werden.

Ein zur Abbildung dieser Mechanismen geeignetes psychologisches Testverfahren ist der Continuous Performance Test (CPT), in dem den Probanden über einen definierten Zeitraum in regelmäßigen Abständen Einzelreize, wie Buchstaben, vorgegeben werden und sie auf einen festgelegten, unregelmäßig auftretenden Reiz als „Go“-Bedingung eine reaktive Handlung durchführen sollen (Rosvold et al. 1956⁴⁷). Im „cued Continuous Performance Test“ (cCPT) dürfen die Probanden auf den reaktionsauslösenden Stimulus nur reagieren, wenn zuvor ein als „primer“-Stimulus definierter Reiz, aufgetreten ist. Durch den primer wird somit die Ausführung einer Handlung vorgebahnt, die die Probanden aktiv inhibieren müssen, wenn der Reaktionsreiz nicht nachfolgt; dies wird als „Nogo“-Bedingung bezeichnet (van Leeuwen et al. 1998⁴⁸). Diese Synthese aus Anforderung an die selektive Aufmerksamkeit mit der Entscheidung über Exekution und Inhibition von Handlungsabfolgen macht den cCPT durch die Anforderungen an kognitive Handlungssteuerung (Fallgatter und Strik 1999⁴⁰) zur Untersuchung von neurophysiologischen Vorgängen bei Zwangsstörungen besonders geeignet. Bannon et al. (2002)⁴⁹ konnten in einer Studie mit 20 erwachsenen zwangserkrankten Patienten zeigen, dass diese bei der Durchführung des cCPT im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant höhere Zahl an falschen Reaktionen in der Nogo-Bedingung aufwiesen. Dies unterstützt die Hypothese einer eingeschränkten Fähigkeit zur Inhibition von vorgebahnten Handlungen bei Zwangsstörungen.

Zu diesen Ergebnissen ist zu bemerken, dass die Vergleichsgruppe in der Studie von Bannon ausschließlich aus einer klinischen Kontrollgruppe bestand, die sich aus Patienten mit Panikstörungen rekrutierte. Zur weiteren Bestätigung der Ergebnisse wurde von den Autoren eine Untersuchung mit gesunden Probanden empfohlen.

2.3.2. Untersuchungen mittels Elektroenzephalogramm und ereigniskorrelierter Potentiale

Zur darstellenden Untersuchung neuropsychiatrischer Erkrankungen werden häufig bildgebende Verfahren wie Positronen-Emissionstomographie (PET) und fMRI eingesetzt, da sie über die reine Abbildung von hirnanatomischen Strukturen hinaus durch Nachweis von Metaboliten Aussagen über funktionelle Abläufe und Zusammenhänge in definierten Aufgabenstellungen gestatten. Durch das komplexe Ineinandergreifen von verschiedenen Faktoren bei neurochemischen Interaktionen ist jedoch eine Darstellung von psychophysiologischen Vorgängen in Hinblick auf zeitliche Abfolgen durch die oben genannten Methoden nur ungenau möglich. Hier bietet die Elektrophysiologie die Möglichkeit zur unmittelbaren Abbildung von neurophysiologischen Aktivitäten bei der Bearbeitung von Aufgabenstellungen ohne in Wechselwirkung mit den Messzielen zu treten (Fallgatter et Strik 1999⁴², Segalowitz et Davies 2004⁵⁰). Durch die Anwendung von Dipol-Quellenlokalisationsmethoden wie Low Resolution Elektromagnetic Tomography (LORETA) kann auch durch elektrophysiologisch gewonnene Daten eine Aussage über aktivierte hirnorganische Strukturen getroffen werden (Pascual-Marqui et al. 1994⁵¹).

Bei Patienten mit Zwangsstörungen wurden Besonderheiten in quantitativen EEG-Studien festgestellt. So zeigten Serra et al. (1994)⁵² bei 50 erwachsenen Patienten eine signifikant erniedrigte Beta-Aktivität über den frontalen Ableitungen und eine erhöhte Alpha-Aktivität über okzipitalen Regionen. Als Vergleichsgruppen fungierten Patienten mit Angststörungen und 25 gesunde Probanden. Diese Veränderungen in den frontalen Regionen konnten von Karadag et al. (2003)⁵³ bestätigt werden und stehen im Einklang mit der Hypothese, dass bei Zwangsstörungen Alterationen in Funktionsabläufen des Frontalhirns auftreten. In einer Quellenlokalisation durch LORETA fanden Sherlin und Condego (2005)⁵⁴ eine Erhöhung der Beta-Aktivität im ACC bei Patienten mit Zwangsstörungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen und geben damit einen weiteren Hinweis auf eine Beteiligung des ACC bei Zwangsstörungen.

Die Kombination von psychologischen Testverfahren und elektrophysiologischer Methodik bietet die Möglichkeit der Synthese von Messergebnissen aus reaktivem Verhalten und apparativ gewonnenen Daten. Die bei Testaufgaben auftretenden messbaren Veränderungen im EEG lassen als ereigniskorrelierten Potentiale (EKP) Rückschlüsse auf die dabei spezifisch aktivierten Gehirnregionen zu. Bei Zwangsstörungen bietet sich aufgrund der oben

beschriebenen Beteiligung von Frontalhirnregionen unter Einschluss des ACC und der Hinweise auf eine eingeschränkte kognitive Inhibition von vorgefertigten Reaktionen der cCPT als ein psychologisches Testverfahren der Wahl an (Bannon et al. 2002⁴⁹). In Übereinstimmung folgern Maltby et al. (2005)³⁹ aus den Ergebnissen ihrer fMRI-Studie, dass der Einsatz eines cCPT zur Darstellung von eventuell veränderter Hirnelektrischer Aktivierung bei von Zwangsstörungen betroffenen Probanden besonders geeignet ist.

2.3.3. Elektrophysiologische Korrelate in Go-/Nogo-Bedingungen

Zur Darstellung neurophysiologischer Abläufe während der Bewältigung von definierten Aufgabenstellungen bietet die Kombination von psychologischen Testverfahren und elektrophysiologischer Methodik die Möglichkeit der Synthese von Messergebnissen aus reaktivem Verhalten und apparativ gewonnenen Daten. Die bei Testaufgaben auftretenden messbaren Veränderungen im EEG lassen als ereigniskorrelierten Potentiale (EKP) Rückschlüsse auf die dabei spezifisch aktivierten Gehirnregionen zu. Bei Zwangsstörungen bietet sich aufgrund der oben beschriebenen Beteiligung von Regionen des frontalen Cortex und ACC und der Hinweise auf eine eingeschränkte kognitive Inhibition von vorgefertigten Reaktionen der cCPT als psychologisches Testverfahren an (Bannon et al. 2002⁴⁹).

Wird bei psychologischen Testverfahren einem dargebotenen Reiz durch den Probanden besondere Aufmerksamkeit gewidmet, entsteht nach etwa 300 msec eine positive Welle im EEG. Dieses EKP wird als P300 bezeichnet und ist als stabiler elektrophysiologischer Parameter, der deutlich messbar und reproduzierbar bei Probanden auftritt, etabliert (Sutton et al. 1965⁵⁵, Karniski et al. 1989⁵⁶). Auch in Go-/Nogo-Paradigmata wurde bei gesunden Probanden die P300 nachgewiesen. In mehreren Studien wurden dabei erhöhte P300 Amplituden in der Nogo-Bedingung über frontalen Gehirnregionen festgestellt (Roberts et al. 1994⁵⁷, Schupp et al. 1994⁵⁸), ein Hinweis auf eine vermehrte regionale Aktivierung bei inhibitorischen Vorgängen.

Bei der Bewertung der elektrophysiologischen Aktivierung frontaler Kortexregionen muss jedoch eine physiologische Veränderung im Altersverlauf berücksichtigt werden.

2.3.4. Aktivierung präfrontaler Areale im Entwicklungsverlauf

In mehreren Untersuchungen wurde gezeigt, dass die Aktivierung präfrontaler Areale im Verlauf der individuellen Entwicklung Veränderungen aufweist und insbesondere in der Kindheit und Adoleszenz Reifungsprozessen unterliegt.

In einer Untersuchung zu altersabhängigen Veränderungen ereigniskorrelierter Potentiale zeigten Segalowitz und Davies (2004)⁵⁰ mittels dreier Paradigmata zur Messung der contingent negative variation (CNV), error-related negativity und novelty-P300 unter Ableitung von Hirnströmen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 7 bis 17 Jahren Unterschiede in diesen elektrophysiologischen Parametern. Zur Bestimmung der CNV wurde ein Go-/Nogo-Paradigma eingesetzt, bei dem die Probanden je nach Farbe des Warnstimulus auf einen eventuell folgenden Zielstimulus reagieren oder die Reaktion unterdrücken sollten. Für die CNV ergab sich eine positive Korrelation von Amplitudenhöhe und Alter für die Go-Bedingung. Bezüglich der novelty-P300 stellte sich erst ab dem Alter von 13 Jahren ein Aktivitätsmuster dar, das dem von Erwachsenen gleicht.

In Studien mit auditorischen Stimuli bei Kindern und Jugendlichen wurde bezüglich der Latenz der P300 eine negative Korrelation zum Lebensalter gefunden (Johnstone et al. 1999⁵⁹, Travis 1998⁶⁰), was auf eine beschleunigte Prozessierung hindeutet. Auch die durch die Verhaltensdaten ersichtliche Geschwindigkeit der Verarbeitung nimmt für Kinder und Jugendliche über das Alter zu. So wird durchgängig eine negative Korrelation der Reaktionszeit mit dem Alter beschrieben (Cerella & Hale 1994⁶¹, Okazaki et al. 2004⁶², Johnstone et al. 2007⁶³).

Diese Ergebnisse bekräftigen die Annahme von altersabhängig ablaufender Aktivierung, die in elektrophysiologischen Untersuchungen in Veränderungen bei ereigniskorrelierten Potentialen und Verhaltensdaten abgebildet werden. Der Bedarf an eigenen Untersuchungen mit Kindern und Jugendlichen wird dadurch unterstrichen.

2.3.5. Nogo-Anteriorisierung im Altersverlauf

Ergebnisse bei erwachsenen Probanden und erste Daten von Kindern darauf hin, dass auch die Ausbildung der NGA von Entwicklungsschritten des Gehirns abhängig verläuft, so dass die Daten von erwachsenen Patienten und Probanden zwar als Hinweise für dysfunktionale Abläufe gewertet werden können, eine direkte Übertragung der Daten auf Kinder und Jugendliche jedoch nicht ungeprüft erfolgen kann.

Für Erwachsene konnte gezeigt werden, dass die Zentren der Aktivierung sowohl für die Go- als auch für die Nogo-Bedingung mit zunehmendem Alter weiter anterior auftreten, wobei die NGA als räumlicher Abstand der Centroide beider Bedingungen erhalten bleibt (Fallgatter et al. 1999⁴²). Diese Verschiebung der Aktivität steht im Einklang mit Vorergebnissen, die bei der Bestimmung der P300 eine Erhöhung der Amplituden über frontalen Ableitungen

festgestellt haben (Yamaguchi & Knight 1991⁶⁴) und wird mit zunehmendem Einfluss von kognitiven Kontrollmechanismen mit vermehrter Aktivierung von frontal gelegenen Zentren im Alter erklärt.

In einer Studie zur Anteriorisierung der Aktivität während Nogo-Aufgaben bei 28 gesunden Kindern wurden die Altersgruppen 9, 11 und 13 Jahre mit erwachsenen Probanden verglichen (Okazaki et al. 2004⁶²). Es zeigte sich, dass bei den 11 und 13 Jahre alten Kindern eine Frontalisierung stattfand, die bei den 9 Jährigen jedoch nicht mit Bestimmtheit festgestellt werden konnte. Als Paradigma wurde ein cCPT eingesetzt, bei dem jedoch drei unterschiedlich lange und von den Probanden nicht vorhersehbare Interstimulusintervalle zwischen Warn- und Zielstimulus lagen. Obwohl der Zeitraum der Intervalle nach Okazaki und Kollegen keinen Einfluss auf die Zahl der richtigen Treffer hatte ist dennoch ein Einfluss auf die hirnelektrische Aktivierung nicht auszuschließen. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung lag bei den Altersgruppen der Probanden eine unterschiedliche Gewichtung vor.

Eine elektrophysiologische Studie mit von Aufmerksamkeitsdefizits-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) betroffenen Jungen im Alter von 8 bis 12 Jahre und gesunden Gleichaltrigen wies nach, dass bei den gesunden Probanden in der Nogo-Bedingung die Amplituden über den Elektroden Cz und Fz vergrößert waren, wobei dies als eine Frontalisierung der Gehirnaktivität zu deuten ist (Fallgatter et al. 2004⁶⁵). Bei den Jungen mit ADHS war diese Anteriorisierung stark reduziert, in der Quellenlokalisierung mittels LORETA die Aktivierung des ACC verringert.

2.3.6. Nogo-Anteriorisierung bei erwachsenen Patienten mit Zwangsstörungen

In einer Untersuchung mittels eines Stop-Paradigmas an zehn erwachsenen Patienten mit Zwangsstörungen mit einem Altersdurchschnitt von 35,0 Jahren stellten Johannes et al. (2001)² ein negativeres ereigniskorreliertes Potential über den frontalen Ableitungen gegenüber gesunden Probanden fest. Eine Veränderung der NGA im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde nicht festgestellt. Das verwendete Paradigma sieht anders als der cCPT vor, dass die Probanden eine auf einen Go-Stimulus ausgeführte Reaktion bei Auftreten eines Nogo-Stimulus beenden.

In einer Untersuchung konnten Herrmann et al. (2003)³ Abweichungen der NGA im Vergleich zu gesunden Probanden zeigen. Hierbei wurden 12 Patienten mit Zwangsstörungen im Alter von durchschnittlich 41.2 Jahren rekrutiert. Acht Patienten wurden zum

Untersuchungszeitpunkt medikamentös mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Clomipramin und Benzodiazepinen behandelt, zum Teil mit einer Mehrfachkombination. Bei der Durchführung des cCPT wurden bei den Patienten in den Verhaltensdaten eine kürzere Reaktionszeit für die Bedingung Go bei gleicher Fehlerquote festgestellt. In der Auswertung der elektrophysiologischen Daten zeigten sich kürzere Antwortlatenzen sowohl in der Go- als auch in der Nogo-Bedingung in der Gruppe der von Zwangsstörungen Betroffenen. Die topographische Auswertung der EEG-Daten ergab eine Anteriorisierung der Hirnaktivität in der Nogo-Bedingung bei gesunden wie erkrankten Teilnehmern. Bei den zwangserkrankten Patienten war jedoch im Vergleich mit den gesunden Probanden diese Anteriorisierung signifikant geringer ausgeprägt. Zudem korrelierte die Verringerung der Nogo-Anteriorisierung negativ mit der Symptomausprägung, die mittels Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) erfasst wurde. Diese Ergebnisse weisen auf eine alterierte elektrophysiologische Aktivierung von frontalen Gehirnarealen hin und unterstützen weiter für erwachsene Patienten die Hypothese einer eingeschränkten Fähigkeit zur kognitiven Kontrolle von vorgefertigten Reaktionsmustern durch frontal gelegene Zentren.

3. Studienbegründung - Hypothesen der Studie

Die gegenwärtige Studienlage zu neurobiologischen Korrelaten bei Zwangsstörungen weist unter anderem auf eine dysfunktionale Interaktion zwischen Anteilen der Basalganglien, des präfrontalen Cortex und des anterioren cingulären Cortex hin, wobei im Vergleich zu Basalganglien und präfrontalem Cortex kaum Daten zur Funktionalität des anterioren cingulären Cortex bei Zwangsstörungen verfügbar sind.

Eine Möglichkeit zur Darstellung von funktionellen Abläufen des anterioren cingulären Cortex ist die Ableitung von Hirnströmen unter Durchführung eines Paradigmas mit Aufgaben zur Inhibition motorischer Reaktionen und konsekutiver Berechnung der Nogo-Anteriorisierung. Die Anwendung der im klinischen Rahmen beinahe universell vorhandenen elektrophysiologischen Untersuchungsressourcen mittels neurophysiologischer Testverfahren ist besonders bei Kindern und Jugendlichen ein geeignetes Verfahren, da ohne Eingriffe oder Risiken für Komplikationen zeitnahe Einblicke in die Funktion von Gehirnzentren gewonnen werden können. Ergebnisse aus elektrophysiologische Untersuchungen bei erwachsenen Patienten mit Zwangsstörungen zeigen eine Alteration der hirnelektrischen Aktivierung (Herrmann et al. 2003³, Johannes et al. 2001²).

Eine direkte Übertragung der Erkenntnisse von erwachsenen Patienten auf betroffene Kinder und Jugendliche ist jedoch aufgrund der heterogenen Krankheitsentität vor allem im Hinblick auf die bekannten klinischen und biologischen Besonderheiten bei Patienten mit Krankheitsbeginn im Kindes- und Jugendalter obsolet.

In der vorliegenden Untersuchung soll geprüft werden, ob auch bei von Zwangsstörungen betroffenen Kindern und Jugendlichen Unterschiede zu gesunden Kindern und Jugendlichen in der hirnelektrischen Aktivierung von anteriorem cingulären Cortex und präfrontalen Arealen vorliegen. Die Auswertung der elektrophysiologischen Daten soll unter besonderer Berücksichtigung der Nogo-Anteriorisierung erfolgen. Hierfür wird unter den Bedingungen des cued Continuous Performance Tests die hirnelektrische Aktivierung abgeleitet.

Besonders die Aktivierung präfrontaler Zentren ist Veränderungen im Zuge der Entwicklung von Kindern und Jugendlichen unterworfen (Johnstone et al.⁶³, Cerella & Hale⁶¹). Aufgrund der zunehmenden Vernetzung und Rekrutierung präfrontaler Areale bis ins Erwachsenenalter (Segalowitz & Davies 2004)⁵⁰, ist es notwendig, anhand einer Stichprobe gesunder Kinder und Jugendlicher verschiedener Altersstufen elektrophysiologische Daten bei Inhibitionsaufgaben zu gewinnen und eine eventuelle Veränderung im Altersverlauf zu überprüfen. Auch mögliche Geschlechtseffekte sollen überprüft werden.

Als Verhaltensdaten werden die Reaktionszeit und die Fehlerhäufigkeit für Auslassungsfehler und falsch positive Fehler erfasst. Für die elektrophysiologischen Daten erfolgt zunächst die Auswertung hinsichtlich der P300 als ereigniskorreliertem Potential. Schließlich werden die Lage der Feldschwerpunkte für die Bedingungen Go und Nogo ermittelt und aus diesen Parametern die Nogo-Anteriorisierung bestimmt.

Als Grundlage für die Hypothesenbildung zu den einzelnen Parametern dienen die Vorbefunde aus früheren Studien (Cerella & Hale 1994⁶¹, Segalowitz & Davies 2004⁵⁰, Okazaki et al. 2004⁶², Fallgatter et al. 2004⁶⁵).

Zu diesen Ergebnissen können dann Daten von Kindern und Jugendlichen mit psychischen Erkrankungen valide in Bezug gestellt werden.

Hypothesen:

Gesunde Kinder und Jugendliche:

Hypothese bezüglich der Verhaltensdaten :

- 1.) Bei der Durchführung des CPT besteht für die Verhaltensdaten eine negative Korrelation der Reaktionszeit mit dem Lebensalter.
- 2.) Wegen des leichten Schwierigkeitsgrads des Tests sind weder für commission errors noch omission errors Alterseffekte zu erwarten.

Hypothese bezüglich der P300:

- 3.) Die Latenz bis zum Auftreten der P300 nach Darbietung eines Stimulus korreliert negativ mit dem Lebensalter.

Hypothesen bezüglich der topographischen Analyse der P300:

- 4.) Die Positionen der Centroide für die Bedingungen Go und Nogo sind mit steigendem Lebensalter zunehmende frontaler gelegen.
- 5.) Die Nogo-Anteriorisierung weist keine geschlechtsbedingte Effekte auf.
- 6.) Die Nogo-Anteriorisierung tritt auch bei Kindern und Jugendlichen als neurophysiologischer Messparameter stabil auf.

Vergleich von Kindern und Jugendlichen mit Zwangsstörungen und gesunder Kontrollgruppe:

Nach der Überprüfung der Hypothesen für die Stichprobe gesunder Kinder und Jugendlicher wird aus dieser eine Kontrollgruppe zu der Gruppe der von Zwangsstörungen betroffenen Kindern und Jugendlichen gebildet und gemäß der vorliegenden Ergebnisse aus Studien mit Erwachsenen mit Zwangsstörungen (Bannon et al. 2002⁴⁹, Johannes et al. 2001², Herrmann et al. 2003³) hinsichtlich folgender Hypothesen verglichen:

Hypothese bezüglich der Verhaltensdaten:

- 7.) In den Verhaltensdaten weisen Kinder und Jugendliche mit Zwangsstörungen gegenüber gesunden Kontrollen eine verkürzte Reaktionszeit auf.
- 8.) Hinsichtlich omission errors und commission errors werden keine Gruppenunterschiede erwartet.

Hypothese bezüglich der P300:

- 9.) Die Latenz bis zum Auftreten der P300 nach Darbietung eines Stimulus ist nicht verändert.

Hypothese bezüglich der topographischen Analyse der P300:

- 10.) Bei Kindern und Jugendlichen mit Zwangsstörungen ist die Nogo-Anteriorisierung verringert.

Im Hinblick auf Vorbefunde von Herrmann et al. 2003 wird der Zusammenhang von Symptomausprägung, abgebildet im score der erhobenen Y-BOCS, und Verhaltensdaten, sowie NGA bei den erkrankten Kindern und Jugendlichen überprüft:

Hypothese bezüglich der Verhaltensdaten:

- 11.) Bei den Verhaltensdaten besteht bei steigender Symptomausprägung eine positive Korrelation zu Reaktionszeit, ein Ansteigen der Fehlerquote wird nicht erwartet.

Hypothese bezüglich der topographischen Analyse der P300:

- 12.) Es besteht eine negative Korrelation zwischen der Symptomausprägung und der Lage der Centroide auf der frontalen Achse.

4. Methodik

4.1. Probanden

Entsprechend der Studienfragestellung wurden eine Gruppe von Patienten mit Zwangsstörungen und eine Gruppe gesunder Kinder und Jugendlicher für die elektrophysiologische Untersuchung rekrutiert.

Die Eltern und die Probanden wurden ausführlich durch persönliches Gespräch und einen Aufklärungsbogen über Inhalte und Ziele der Studie aufgeklärt und erklärten sich schriftlich mit der Teilnahme an den Untersuchungen einverstanden. Das Studienkonzept war zuvor der Ethikkommission der Universität Würzburg vorgelegt und von dieser gebilligt worden.

4.1.1. Gesunde Kinder und Jugendliche

Für die Gruppe der gesunden Probanden wurden 46 männliche und weibliche Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren rekrutiert und untersucht, wobei mit Dank an Herrn Dr. Seifert für die Altersstufen zehn und elf der männlichen Kontrollgruppe die bereits vorhandenen Daten aus früheren Erhebungen verwendet werden konnten (Seifert et al. 2003)⁶⁶. Alle Kinder und Jugendlichen besuchten Regelschulen.

In einem strukturierten Interview wurde anhand der Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) eine Zwangsstörung bei den Teilnehmern der gesunden Kontrollgruppe ausgeschlossen. Kein Proband der gesunden Kontrollgruppe erzielte in der Y-BOCS einen Punktwert im klinischen Bereich. Zur Erfassung eventueller anderer psychischer Erkrankungen wurde zusätzlich ein Untersuchungsgespräch nach der Kinderversion des Diagnostischen Interviews bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter (Unnewehr, Schneider, Margraf 1998) durchgeführt. Nach dieser Untersuchung wurden je ein männlicher Proband im Alter von 12 und 17 Jahren wegen eines zwar medikamentös zufriedenstellend therapierten aber dennoch im Vorfeld diagnostizierten ADHS ausgeschlossen. Der Ausschluss der Probanden erfolgte vor dem Hintergrund der bekannten Veränderungen der NGA bei Kindern mit ADHS (Fallgatter et al. 2004⁶⁵), um eine Verfälschung der Kontrolldaten zu vermeiden. Eventuelle Fehlsichtigkeit war stets korrigiert, die Aufgabenstellung wurde von den Teilnehmern gut verstanden und folgerichtig umgesetzt. Keiner der Probanden hatte im Vorfeld der Untersuchungen Medikamente eingenommen.

4.1.2. Kinder und Jugendliche mit Zwangsstörungen

Es wurden 17 männliche und 11 weibliche Kinder und Jugendliche mit Zwangsstörungen im Alter von 10 bis 17 Jahren rekrutiert, die sich an der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Würzburg zur stationären Behandlung befanden. Die Datenerhebung wurde im Rahmen des stationären Aufenthaltes im neurophysiologischen Labor durchgeführt. Die Diagnose einer Zwangsstörung gemäß DSM-IV und ICD-10 wurde durch klinische Symptomatik, Eigen- wie Fremdanamnese, der Erhebung einer Y-BOCS und einer umfassenden Verhaltensbeobachtung während des stationären Aufenthaltes gesichert. Der mittlere score der Y-BOCS lag bei $20,89 \pm 7,48$. Bei Datenerhebung waren die Patienten nicht mediziert, eine medikamentöse Veränderung der elektrophysiologischen Hirnfunktionen war demnach ausgeschlossen.

4.2. Elektrophysiologische Ableitung und Test-Paradigma

Die Ableitung der hirnelektrischen Aktivität erfolgte in einem elektromagnetisch abgeschirmten, schallgeschützten und abgedunkelten Raum. Tageslichtschwankungen wurden durch Sonnenblenden vermieden, die Beleuchtung erfolgte indirekt mittels einer schwachen Lichtquelle. Die Teilnehmer nahmen auf einem gut adaptierbaren Stuhl in 90 cm Abstand vor einem Computermonitor Platz, auf dem die Stimuli des Paradigmas präsentiert wurden. Sowohl bei der Gruppe der Patienten wie bei der Kontrollgruppe wurde das gleiche Versuchsetting mit dem identischen EEG-System eingesetzt.

4.2.1. Montage und Aufzeichnung der EEG-Ableitung

Die Elektroden wurden nach dem internationalen 10-20-System angebracht (Jasper, 1958⁶⁷), wobei die Kopfhaut mit einer Peeling-Paste vorbereitet wurde und 21 Silber-Chlorid-Elektroden mit einer Montagepaste befestigt wurden. Zusätzlich wurden zur Augenartefaktkorrektur 3 weitere Elektroden an den Schläfen und unter dem rechten Auge angebracht. Als Referenz wurden gekoppelte Elektroden über den Mastoiden eingesetzt. Die Ableitung erfolgte über einem 32 Kanal Verstärker (Brain Star System®) und wurde mittels dem EEG-Softwaresystem Neurostar® aufgezeichnet. Die Aufzeichnung wurde begonnen, wenn die Widerstände der Elektroden stabil unter 5 Ohm lagen. Nach der Ableitung des

Paradigmas erfolgte die Aufzeichnung eines Ruhe-EEGs zum Ausschluss pathologischer hirnelektrischer Aktivität unter den gegebenen Ableitungsbedingungen.

4.2.2. Continuous Performance Test als Testparadigma

Als Test-Paradigma wurde der Continuous Performance Test (CPT) nach Rosvold et al.(1956)⁴⁷ in der von van Leeuwen et al. (1998)⁴⁸ adaptierten Version angewandt. Den Probanden wurden auf einem Monitor Buchstaben präsentiert, wobei als Aufgabe festgelegt wurde, ausschließlich nach dem Auftreten der Buchstabenabfolge „O – X“ die linke Maustaste zu drücken. Der Buchstabe „O“ diente als Primer, der die Probanden in Bereitschaft für die Zielreaktion „Drücken der Maustaste“ versetzt. Folgte dem „O“ jedoch kein „X“ als Zielstimulus, sollte kein Tastendruck erfolgen, die vorbereitete Reaktion also verworfen werden. Ebenso sollte auch auf ein „X“ ohne vorangehendem Primer keine Reaktion erfolgen. Neben Primer und Zielstimulus wurden andere Buchstaben als Distraktoren eingesetzt. Die Buchstaben erschienen in einer von den Teilnehmern nicht vorhersehbaren zufälligen Reihenfolge in Abständen von 1500 msec und wurden über 200 msec präsentiert.

Im gesamten Versuchsablauf wurden 400 Stimuli dargeboten. „O“ wurde als Primer 80mal gezeigt, wobei 40mal „X“ folgte und somit die Bedingung erfüllt war. 240mal erschienen Distraktoren bzw. „X“ ohne vorherige Präsentation des Primers.

Die Reaktion „Drücken der Maustaste“ sollte nach Erkennen der „Go“-Bedingung so schnell wie möglich erfolgen. Von den Probanden wurde die Aufgabenstellung verstanden und der Test wurde nach einer kurzen Übungsphase gestartet.

4.3. Auswertung der EEG-Daten

Die Rohdaten wurden mittels Vision Analyzer ® der Firma BrainVision ausgewertet.

Zur Generierung einer Referenz wurden die Daten der Einzelelektroden gepoolt, die Einzelableitungen dann zu dieser in Bezug gestellt (average reference).

4.3.1. Artefaktkorrektur

Um den Einschluss von Artefakten zu minimieren wurden Epochen mit Amplituden von mehr als $98\mu\text{V}$ ausgeschlossen. Eine Augenartefaktkorrektur reduzierte Störeinflüsse durch Augenbewegungen und erfolgte nach den Daten aus den okulären Ableitungen.

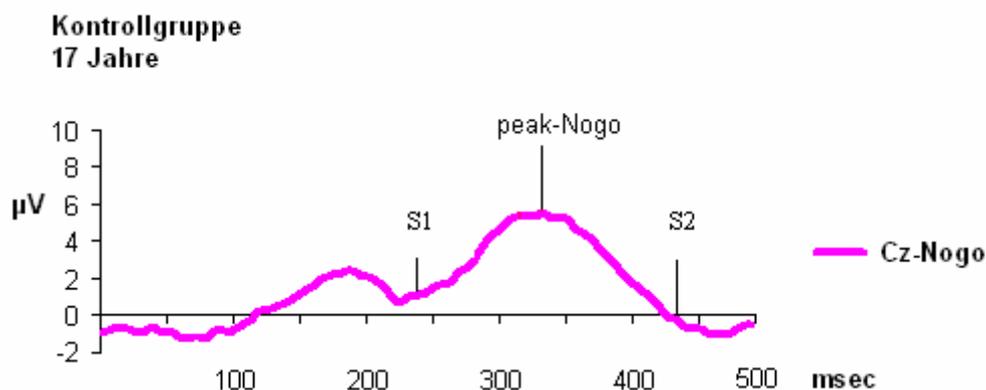
Ferner wurden nur Epochen mit korrekten Reaktionen auf die Stimulation während der Durchführung des CPT in die Auswertung aufgenommen.

4.3.2. Segmentierung von EEG-Epochen und Peak-Detektion

Zur Segmentierung eines Zeitfensters für die Bestimmung der Peaks für das ereigniskorrelierte Potential P300 wurden analog der Studie von Seifert et al. (2003)⁶⁶, in der ebenfalls auch jüngere Kinder in den Altersstufen 9 bis 12 untersucht wurden, für die einzelnen Altersstufen die Mittelwertskurven über Pz und Cz deskriptiv abgebildet. Für die Go-Bedingung wurde die P300 über der Elektrode Pz, für die Nogo-Bedingung die P300 über der Elektrode Cz ausgewertet. Die Segmente für die individuelle Peak-Detektion an den Daten der einzelnen Probanden wurden je 100 msec vor und nach den Mittelwertsspitzen festgelegt.

Exemplarisch ist in Abbildung M1 die Mittelwertskurve der Elektrode Cz für das Alterskollektiv der 17jährigen der Kontrollgruppe dargestellt.

Abbildung 3



Verlauf der Elektrodenspannung über Cz: Die Stimulation mit der Bedingung „Nogo“ erfolgte zum Zeitpunkt 0; P300 wurde bei 340 msec lokalisiert (peak-Nogo), das Segment durch die Zeitpunkte S1 und S2 100msec vor bzw. nach P300 definiert

Die gemittelten Werte der jeweiligen Altersgruppen für Kontrollgruppe und Zwangspatienten können der Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 1

Alter	Go		Nogo		Peak-
	K	Z	K	Z	
10	250-450	236-436	318-500	306-500	
11	255-455	201-401	275-475	283-483	
12	255-455	205-405	306-500	271-471	
13	201-401	201-401	255-455	244-444	
14	185-385	236-436	285-485	248-448	
15	185-385	197-397	228-428	224-424	
16	200-400	201-401	228-428	236-436	
17	200-400	201-401	240-440	224-424	

Bestimmung der gemittelten Altersgruppen von Kontrollgruppe (K) und Zwangspatienten (Z) für Go über Cz, für Nogo über Pz; die Epochen sind in msec von Beginn der Stimulation angegeben; die Zeitpunkte 100msec vor und nach dem peak begrenzen das jeweilige Segment

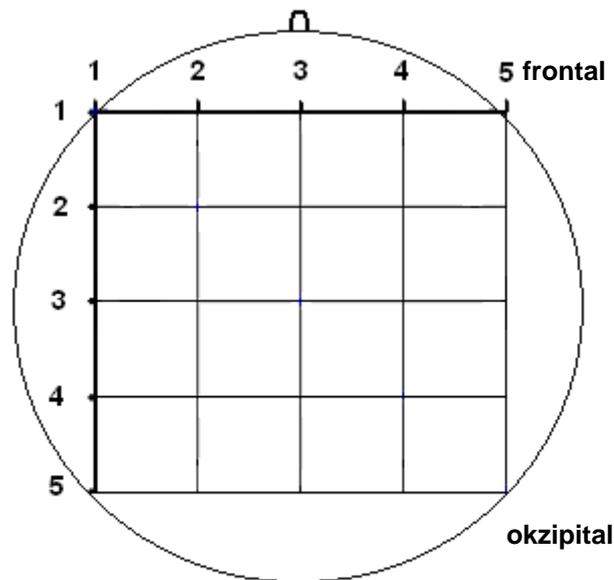
Die Bestimmung der individuellen Peaks erfolgte dann automatisiert durch Vision Analyzer® anhand der Segmentierung.

4.3.3. Berechnung der Centroide

Zur Darstellung der Feldschwerpunkte der hirnelektrischen Aktivität wurde ein virtuelles Koordinatensystem nach Lehmann (1987) eingesetzt. Hierbei wird auf eine Aufsicht der Schädelkalotte ein zweidimensionales Koordinatensystem mit Maximalwerten von 1 bis 5 projiziert. In der sagittalen Ebene bestimmen die Elektroden FPz und Oz die Koordinaten „Eins“ bzw. „Fünf“, in der lateralen Ebene jeweils die Mittelpositionen „Drei“.

Die Werte für die lateralen und die sagittalen Centroide werden aus den Daten der Einzelelektroden berechnet. Hierbei wird auf der X-Achse die laterale, auf der Y-Achse die sagittale Position der Centroiden abgebildet. So entsteht die Möglichkeit, eine Verlagerung des Gesamtfeldschwerpunkts während der einzelnen Ableitungsbedingungen sowohl qualitativ als auch quantitativ zu erfassen. Zur Quantifizierung der NGA wurden die Centroidpositionen für die Bedingungen Go und Nogo in der sagittalen Achse bestimmt.

Ein Schema des Koordinatensystems ist in Abbildung 4 dargestellt:



Schematisierte Darstellung einer Kopfaufsicht mit Centroid-Koordinatensystem nach Lehmann (1987); die Schnittpunkte der Koordinatenachsen geben Elektrodenpositionen wieder;

4.3.4. Statistische Auswertung der Daten

Zur weiteren statistischen Aufarbeitung wurden die numerischen Werte der Peaks aus Vision Analyzer[®] exportiert und mit SPSS[®] statistisch ausgewertet.

4.3.4.1. Überprüfung der Normgruppe hinsichtlich Geschlechtsunterschiede

Um relevante Geschlechtsunterschiede auszuschließen, wurden die Mittelwerte der elektrophysiologischen Parameter der Gesamtheit von Jungen und Mädchen mittels T-Test für unabhängige Stichproben verglichen. Es ergab sich hinsichtlich keines Parameters ein signifikanter Unterschied. Das Zusammenfassen von Jungen und Mädchen in den einzelnen Altersstufen ist somit für die Darstellung von Alterseffekten zulässig. Die tabellarische Übersicht der T-Werte kann im Anhang in Tabelle 10.1 eingesehen werden.

4.3.4.2. Überprüfung auf Normalverteilung der Daten der gesunden Kinder und Jugendlichen

Hierzu wurden die Werte der Gesamtgruppe mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung getestet. Die Überprüfung ergab, dass für die Verhaltensparameter „omission errors“ ($Z=2,587$ $p<0,001$), „commission errors“ ($Z=2,013$ $p=0,001$) und für die elektrophysiologischen Parameter „Latenz Go“ ($Z=1,533$ $p=0,018$), „Pz Go“ ($Z=1,647$ $p=0,009$), „Pz-Nogo“ ($Z=1,632$ $p=0,010$), „Cz Nogo“ ($Z=1,694$ $p=0,006$) und GFP „Nogo“ ($Z=1,510$ $p=0,021$) keine Normalverteilung gegeben ist. Daher wurden im Weiteren non-parametrische Testverfahren angewandt. Eine Übersicht über alle Werte ist im Anhang unter Tabelle 10.2 dargestellt.

4.3.4.3. Überprüfung der Daten der gesunden Kinder und Jugendlichen auf Alterskorrelationen

Aufgrund der fehlenden Normalverteilung der Daten wurde zur Überprüfung auf altersbezogene Korrelationen als non-parametrisches Testverfahren Spearman-Rho eingesetzt.

4.3.4.4. Zuordnung von gesunden Kindern und Jugendlichen zu Zwangspatienten

Den 28 Zwangspatienten wurden aus dem Kollektiv der untersuchten gesunden Kinder und Jugendlichen 28 Probanden der gleichen Altersstufe und des gleichen Geschlechts zugeordnet, wobei aufgrund des Ergebnisses der Überprüfung von Geschlechtsunterschieden bei der Normgruppe gleichem Lebensalter der Vorrang gegeben wurde. Die durchschnittliche Abweichung vom Lebensalter beträgt 2,43 Monate. Zwei Zuordnungen erfolgten aufgrund der Altersanpassung gegengeschlechtlich.

4.3.4.5. Überprüfung auf Normalverteilung der Daten von Zwangspatienten und gesunden Probanden

Der Test auf Normalverteilung wurde ebenfalls mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest durchgeführt. Für die Gruppe der Zwangspatienten wurde bei den Verhaltensdaten für commission errors ($Z=1,14$ $p=0,037$), bei der Gruppe der gesunden Kinder und Jugendlichen für omission errors ($Z=2,02$ $p=0,001$), commission errors ($Z=1,734$

$p=0,005$), Latenz Go ($Z=1,676$ $p=0,007$) und Cz Nogo ($Z=1,498$ $p=0,022$) keine Normalverteilung festgestellt. Eine tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse befindet sich im Anhang in Tabelle 10.3.

4.3.4.6. Vergleich der elektrophysiologischen Parameter von Zwangspatienten und gesunden Probanden

Aufgrund der fehlenden Normalverteilung wurden die Daten der Zwangspatienten mittels nicht parametrischen Testverfahren mit dem Mann-Whitney-U Test mit den Daten der gesunden Probanden verglichen.

4.3.4.7. Überprüfung der Verhaltensdaten der Zwangspatienten auf Korrelation mit Y-BOCS scores

Da die commission errors mit $r=0,181$ $p=0,357$ im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest nicht normalverteilt sind, wurde die Berechnung mittels Spearman-Rho durchgeführt.

4.3.4.8. Überprüfung der elektrophysiologischen Daten der Zwangspatienten auf Korrelation mit Y-BOCS scores

Nach dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest liegt für die elektrophysiologischen Daten eine Normalverteilung vor, die Überprüfung auf Korrelationen wurde folglich nach Pearson durchgeführt.

5. Ergebnisse

Die Ergebnisse sind entsprechend den Fragestellungen gegliedert dargestellt.

5.1 Auswertung der Daten der gesunden Kinder und Jugendlichen

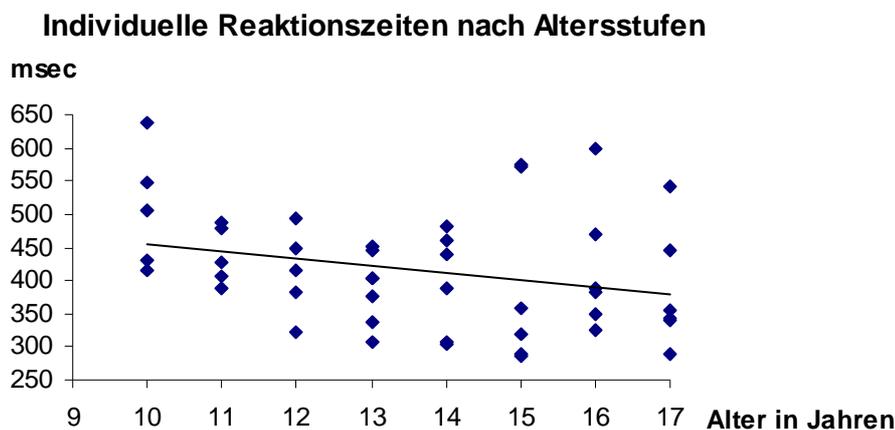
Zunächst wurden die Werte der Gruppe der gesunden Kinder und Jugendlichen statistisch ausgewertet.

5.1.1 Verhaltensdaten

Da für die Verhaltensparameter „omission errors“ und „commission errors“ keine Normalverteilung vorliegt, wurde die Korrelation der Verhaltensdaten zum Alter nach Spearman berechnet.

Für die Reaktionszeit liegt eine negative Korrelation zum Alter ($r=-0,315$) mit einer Signifikanz von $p=0,033$ vor. Hypothese 1 wurde somit bestätigt. Abbildung 5 zeigt die Einzelwerte nach Altersstufen.

Abbildung 5



Korrelation nach Spearman: $r=-0,315$ $p=0,033$

Für die Parameter „omission errors“ ($r=-0,218$ $p=0,145$) und „commission errors“ ($r=-0,211$ $p=0,160$) wurde keine signifikante Korrelation zum Alter festgestellt. Hypothese 2 wurde demnach bestätigt. Die Mittelwerte und Standardabweichungen sind der Tabelle 10.5 im Anhang zu entnehmen.

5.1.2 Elektrophysiologische Daten

Im Folgenden werden zunächst deskriptiv die Werte der elektrophysiologischen Daten dargestellt. Die Ergebnisse der Überprüfung der Einzelhypothesen erfolgt im Anschluss.

5.1.2.1 Deskription der elektrophysiologischen Parameter

Die nach der Segmentierung detektierten Werte der P300 für die jeweiligen Parameter wurden für die einzelnen Altersgruppen gemittelt (M) und sind mit der jeweiligen Standardabweichung (SD) in Tabellen 2a und 2b aufgeführt. Die Werte für Latenz Go und Latenz Nogo sowie für Centroid Go und Centroid Nogo zeigen signifikante Korrelationen zu Lebensalter und sind nachfolgend hervorgehoben dargestellt.

Tabelle 2a

Mittelwerte und Standardabweichungen von gesunden Probanden einer Altersstufe

Alter		10	11	12	13
n		5	5	6	6
		M ± SD	M ± SD	M ± SD	M ± SD
Latenz	Go	357,03 ± 68,09	339,06 ± 63,19	339,84 ± 76,89	294,64 ± 30,83
	Nogo	415,63 ± 18,24	389,84 ± 25,67	382,03 ± 46,83	356,59 ± 16,37
Cz	Go	2,34 ± 2,68	0,83 ± 1,30	7,46 ± 7,84	5,82 ± 5,76
	Nogo	5,08 ± 1,59	5,61 ± 3,02	6,01 ± 4,26	1 3,65 ± 10,58
Pz	Go	8,55 ± 2,27	8,48 ± 2,46	11,65 ± 7,61	12,87 ± 4,54
	Nogo	3,15 ± 1,53	1,99 ± 2,56	5,28 ± 5,55	4,27 ± 3,65
GFP	Go	5,00 ± 1,13	4,76 ± 1,91	6,42 ± 4,28	7,47 ± 2,87
	Nogo	3,35 ± 0,43	3,32 ± 0,94	4,92 ± 2,91	6,15 ± 3,12
Centroid	Go	3,92 ± 0,20	4,08 ± 0,15	3,8 ± 0,15	3,77 ± 0,28
	Nogo	3,57 ± 0,41	3,54 ± 0,33	3,46 ± 0,25	3,11 ± 0,40
NGA		0,35 ± 0,32	0,54 ± 0,34	0,34 ± 0,32	0,66 ± 0,26

Die Einteilung der Altersgruppen erfolgt in Jahren; die Latenzen Go und Nogo sind in msec angegeben; Cz und Pz stehen für Amplituden in μV für die jeweilige Bedingung; GFP Go / Nogo bezeichnet die Gesamtfeldstärke für die jeweilige Bedingung; Centroid Go / Nogo gibt die Position innerhalb des NGA-Koordinatensystems der jeweiligen Bedingung an; die NGA errechnet sich aus den Centroiden für Go und Nogo und bezeichnet die spatiale Verschiebung des Feldschwerpunktes

Tabelle 2b

Mittelwerte und Standardabweichungen von gesunden Probanden einer Altersstufe

Alter		14	15	16	17
n		7	6	6	6
		M ± SD	M ± SD	M ± SD	M ± SD
Latenz	Go	292,97 ± 23,31	299,48 ± 39,27	289,71 ± 11,7	295,57 ± 27,03
	Nogo	335,94 ± 48,35	361,98 ± 47,95	344,40 ± 28,85	339,19 ± 22,02
Cz	Go	8,47 ± 6,35	7,11 ± 6,92	2,37 ± 1,75	4,48 ± 3,73
	Nogo	17,5 ± 10,42	7,49 ± 5,90	5,39 ± 2,50	6,44 ± 2,09
Pz	Go	18,51 ± 11,51	13,24 ± 11,59	6,84 ± 1,63	7,66 ± 2,56
	Nogo	9,53 ± 5,70	5,71 ± 7,39	2,82 ± 2,39	3,34 ± 1,38
GFP	Go	8,06 ± 3,77	6,52 ± 3,94	3,68 ± 0,95	4,29 ± 1,37
	Nogo	7,31 ± 3,40	3,6 ± 2,45	3,04 ± 0,94	3,19 ± 0,84
Centroid	Go	3,73 ± 0,20	3,75 ± 0,14	3,76 ± 0,21	3,72 ± 0,22
	Nogo	3,22 ± 0,27	3,31 ± 0,26	3,25 ± 0,28	3,13 ± 0,21
NGA		0,51 ± 0,35	0,43 ± 0,31	0,51 ± 0,32	0,60 ± 0,12

Die Einteilung der Altersgruppen erfolgt in Jahren; die Latenzen Go und Nogo sind in msec angegeben; Cz und Pz stehen für Amplituden in μV für die jeweilige Bedingung; GFP Go / Nogo bezeichnet die Gesamtfeldstärke für die jeweilige Bedingung; Centroid Go / Nogo gibt die Position innerhalb des NGA-Koordinatensystems der jeweiligen Bedingung an; die NGA errechnet sich aus den Centroiden für Go und Nogo und bezeichnet die spatiale Verschiebung des Feldschwerpunktes

5.1.2.2 Überprüfung auf altersbezogene Korrelation der Parameter

Da nicht bei allen Parametern eine Normalverteilung vorliegt, wurde die Überprüfung von Korrelationen zwischen den elektrophysiologischen Parametern und dem Lebensalter mit dem nichtparametrischen Verfahren nach Spearman durchgeführt. Die Einzelergebnisse aller Daten sind in Tabelle 10.5 im Anhang zusammengefasst.

5.1.2.2.1 Latenzen für Go und Nogo im Altersverlauf

Es zeigt sich eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Lebensalter und der Latenz zwischen Stimulationszeitpunkt und dem Auftreten der P300, angezeigt durch die Parameter „Latenz Go“ ($r=-0,417$ $p=0,004$) und „Latenz Nogo“ ($r=-0,574$ $p=0,000$). In den Abbildungen 6 und 7 sind die individuellen Werte für die Latenzen nach Altersstufen für die Bedingungen „Go“ und „Nogo“ dargestellt.

Abbildung 6

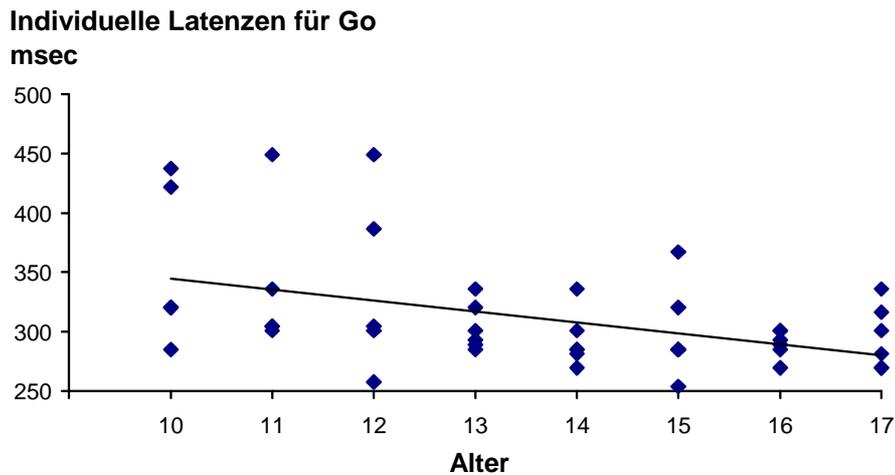
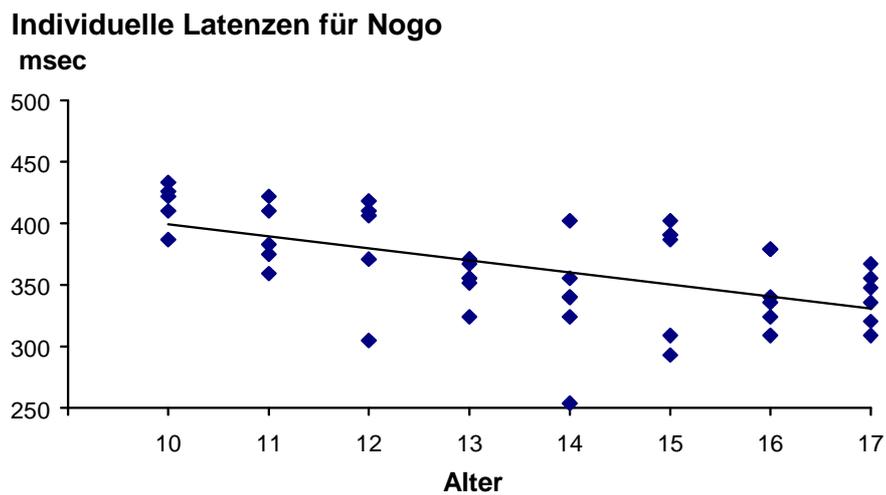


Abbildung 7



5.1.2.2.2 Centroide Go und Nogo im Altersverlauf

Ebenfalls signifikant ist die negative Korrelation von Alter und Position des Feldschwerpunktes in der sagittalen Ebene unter den Bedingungen Go und Nogo, eingefasst durch die Centroidpositionen „Centroid Go“ ($r=-0,359$ $p=0,014$) und „Centroid Nogo“ ($r=-0,359$ $p=0,014$). In den Abbildungen 8 und 9 sind die Centroidpositionen innerhalb des oben beschriebenen Koordinatensystems gegen die Altersstufen aufgetragen.

Abbildung 8

Individuelle Centroidpositionen für Go

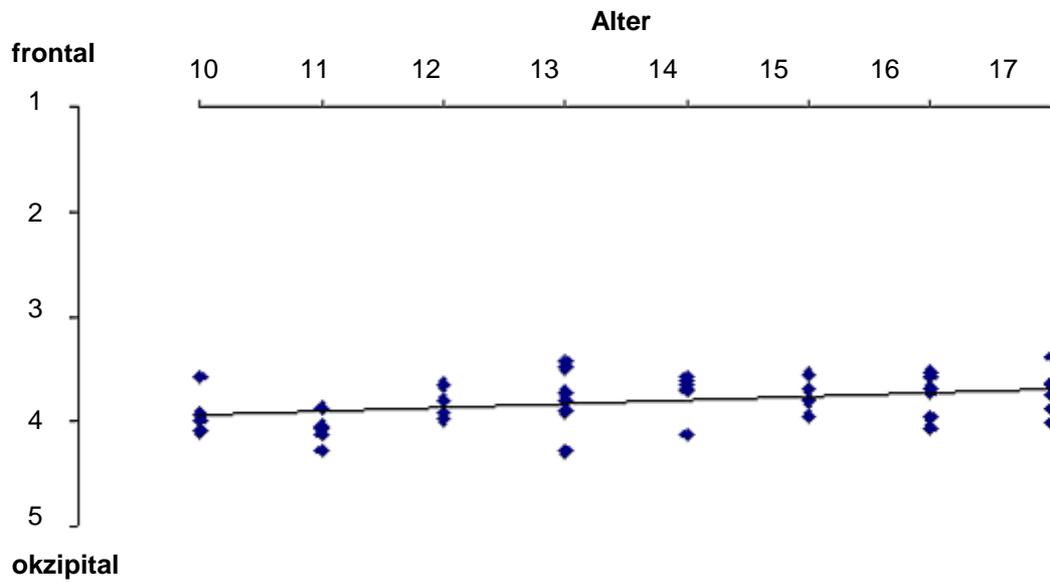
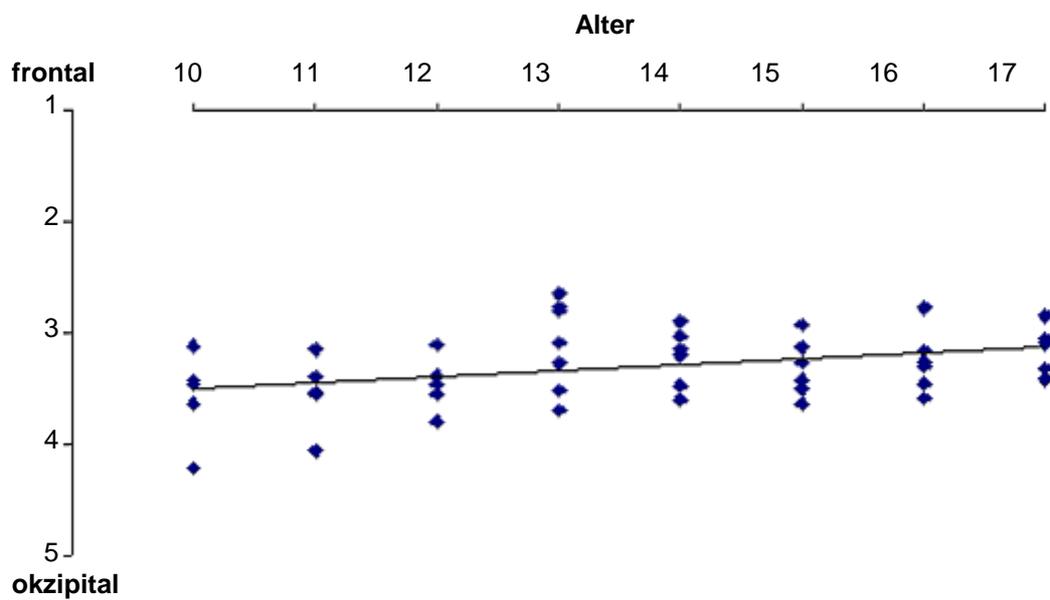


Abbildung 9

Individuelle Centroidposition für Nogo

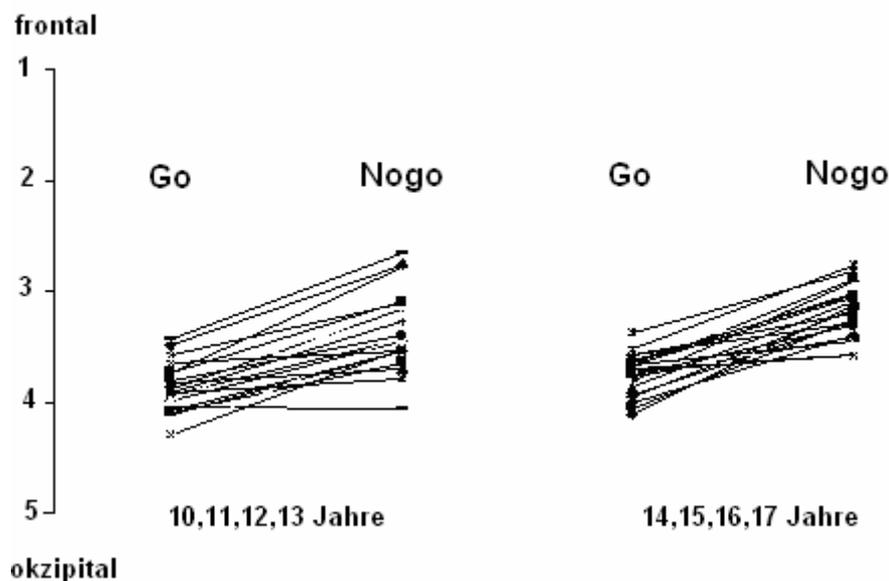


5.1.2.2.3. Nogo-Anteriorisierung bei gesunden Kindern und Jugendlichen

Aus den Daten lässt sich entnehmen, dass auch bei Kindern von zehn Jahren eine NGA unter den Bedingungen des CPT auftritt. Im Kollektiv der untersuchten 46 gesunden Kinder und Jugendlichen sind bei zwei Kindern im Alter von zehn und 11 Jahren negative Werte für die NGA berechnet. Zur Darstellung der individuellen NGA der Probanden ist in Abbildung 10 die NGA für die einzelnen Teilnehmer abgebildet, wobei zur besseren Übersichtlichkeit jeweils die Probanden der Altersstufen 10, 11, 12 und 13 und die Probanden der Altersstufen 14,15,16 und 17 zusammengefasst sind.

Abbildung 10

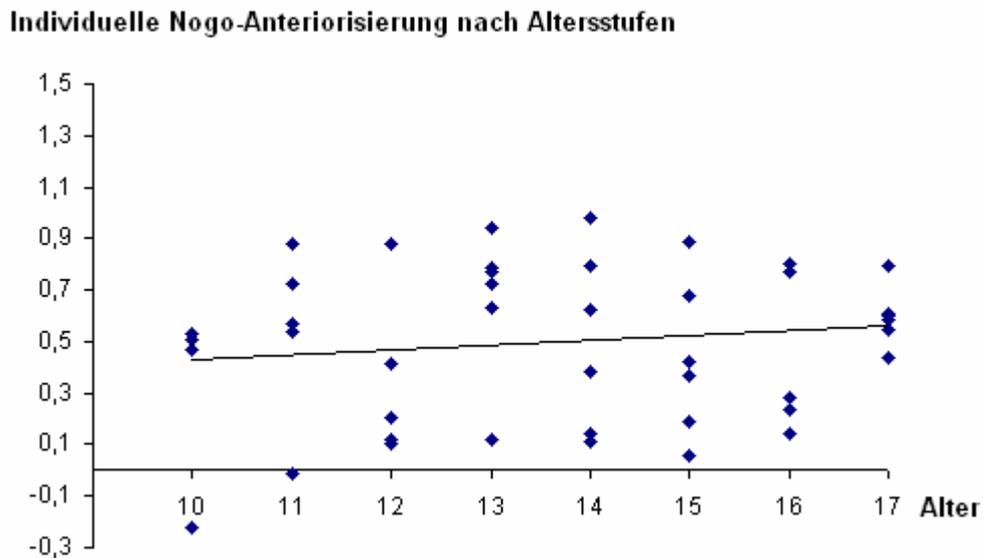
Nogo-Anteriorisierung bei gesunden Kindern und Jugendlichen



5.1.2.2.4. Nogo-Anteriorisierung bei gesunden Kindern und Jugendlichen im Altersverlauf

Eine statistisch signifikante Korrelation von Absolutwert der NGA zum Lebensalter ergibt sich in der Überprüfung nach Spearman nicht ($r= 0,134$ $p=0,375$). Abbildung 11 stellt die Einzelwerte in einem Streudiagramm mit Regressionslinie dar.

Abbildung 11



5.1.2.2.5. Amplituden über Pz und Cz, sowie GFP

Für die Amplituden von Pz (Pz Go: $r=-0,164$ $p=0,276$, Pz Nogo: $r=0,061$ $p=0,678$), Cz (Cz Go: $r=0,167$ $p=0,268$; Cz Nogo: $r=0,095$ $p=0,530$) und der Gesamtfeldstärke GFP (GFP Go: $r=-0,182$ $p=0,227$; GFP Nogo: $r=-0,117$ $p=0,438$) zeigt sich weder für die Bedingungen „Go“ noch „Nogo“ ein signifikanter Zusammenhang zum Lebensalter.

5.2. Auswertung der Daten von Zwangspatienten und gesunder Kontrollgruppe

5.2.1. Verhaltensdaten

Die Reaktionszeit der Patientengruppe lag bei einem Mittelwert von 432 ± 109 msec, der Mittelwert der Kontrollgruppe bei 429 ± 79 msec, ein signifikanter Unterschied wurde mit $Z=-0,426$ $p=0,670$ nicht erreicht. Bei individueller Variabilität wurden durch die Patienten im Mittel $1,86 \pm 2,27$ Auslassungsfehler ausgeübt, durch die gesunden Kontrollpersonen $1,43 \pm 2,82$. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied bei $Z=-1,361$ $p=0,174$.

Für die falsch-positiven Reaktionen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied: Die Patienten wiesen mit $1,71 \pm 2,09$ mehr commission errors als die gesunden Probanden mit $1,04 \pm 2,25$ auf ($Z=-2,468$ $p=0,014$).

5.2.2. Elektrophysiologische Daten

Die elektrophysiologischen Daten der gemäß der beschriebenen Zuordnung erfassten Probanden von Zwangspatienten und gesunder Kontrollgruppe wurden gemittelt und sind in Tabelle 3 mit jeweiliger Standardabweichung angegeben. Die Werte für Latenz Go von Patienten sind im Mann-Whitney-U-Test signifikant langsamer als bei gesunden Kontrollprobanden und sind markiert dargestellt. Die weiteren elektrophysiologischen Parameter ergaben auch in entsprechenden T-Tests keine signifikanten Unterschiede. In Abbildungen 12 und 13 sind die Daten der Gruppen und die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test dargestellt.

Tabelle 3

Mittelwerte und Standardabweichungen von Zwangspatienten und Kontrollgruppe

n		Zwangspatienten	Kontrollgruppe	Mann-Whitney-U-Test	
		28	28	Z-Wert	p
		M ± SD	M ± SD		
Latenz	Go	321 ± 33	313 ± 51	-2,01	0,045
	Nogo	365 ± 47	372 ± 34	-0,66	0,512
Cz	Go	2,98 ± 2,53	3,72 ± 3,86	-0,31	0,756
	Nogo	6,03 ± 3,27	7,50 ± 6,19	-0,43	0,670
Pz	Go	8,29 ± 2,72	9,20 ± 3,90	-0,69	0,491
	Nogo	3,46 ± 1,84	3,21 ± 2,46	-0,22	0,825
GFP	Go	4,78 ± 1,31	5,23 ± 2,35	-0,12	0,902
	Nogo	3,49 ± 1,15	4,00 ± 2,15	-0,32	0,749
Centroid	Go	3,89 ± 0,25	3,84 ± 0,24	-0,66	0,507
	Nogo	3,44 ± 0,41	3,33 ± 0,35	-0,75	0,456
NGA		0,45 ± 0,34	0,52 ± 0,30	-0,93	0,355

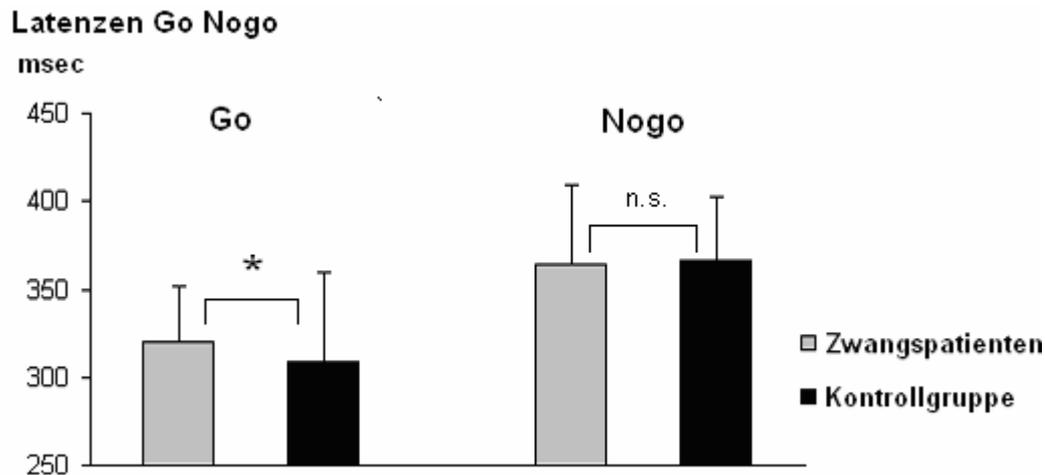
Die Einteilung der Altersgruppen erfolgt in Jahren; die Latenzen Go und Nogo sind in msec angegeben; Cz und Pz stehen für Amplituden in μV für die jeweilige Bedingung; GFP Go / Nogo bezeichnet die Gesamtfeldstärke für die jeweilige Bedingung; Centroid Go / Nogo gibt die Position innerhalb des NGA-Koordinatensystems der jeweiligen Bedingung an; die NGA errechnet sich aus den Centroiden für Go und Nogo und bezeichnet die spatiale Verschiebung des Feldschwerpunktes

5.2.2.1. Latenzen Go / Nogo

Für die Latenzen Go und Nogo wurden im Mann-Whitney-U-Test für die Patienten- und die Kontrollgruppe abweichende Ergebnisse berechnet. Für die Latenz Go waren die Werte der gesunden Kinder und Jugendlichen im Mittel mit $Z=-2,01$ $p=0,045$ signifikant geringer.

Für die Latenz Nogo ergab jedoch mit $Z=-0,66$ $p=0,512$ kein signifikanter Wert. In Abbildung 12 sind die Latenzen Go und Nogo von Zwangspatienten und Kontrollgruppe dargestellt.

Abbildung 12



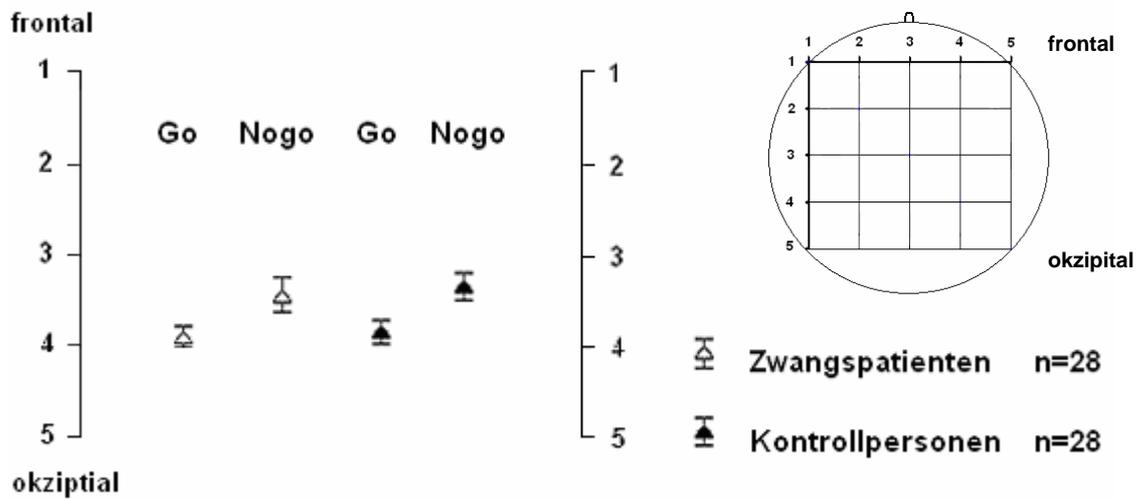
Latenzen geben für die Bedingungen Go bzw. Nogo den für die Gruppen gemittelten jeweiligen Zeitraum von Stimulationszeitpunkt bis zum Auftreten der P300 in msec an; $*=p \leq 0,5$; n.s. = nicht signifikant

5.2.2.2. Centroide Go / Nogo

Die Centroide der Kontrollgruppe liegen im Mittel sowohl für die Bedingung Go ($3,84 \pm 0,24$) als auch für Nogo ($3,33 \pm 0,35$) geringfügig weiter frontal als in der Gruppe der Patienten (Go: $3,89 \pm 0,25$, Nogo: $3,44 \pm 0,41$). Dennoch ergab sich im Mann-Whitney-U-Test mit $Z=-0,66$ $p=0,507$ und $Z=-0,75$ $p=0,456$ keine Signifikanz bezüglich eines Unterschieds der beiden Gruppen. Abbildung E8 stellt die mittlere Centroidposition für die Bedingungen Go und Nogo für die Patientengruppe sowie die Kontrollgruppe dar. Zur besseren Übersicht ist zusätzlich das Koordinatensystem nach Lehmann eingefügt.

Abbildung 13

Mittlere Centroidpositionen für Go und Nogo



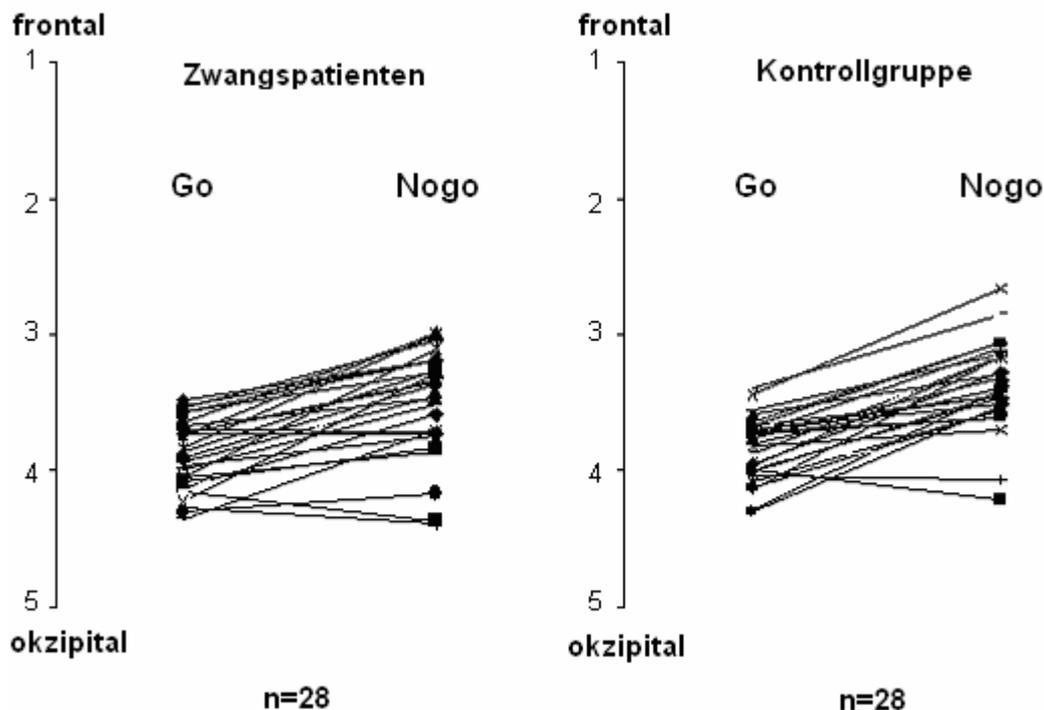
Schematische Darstellung der mittleren Centroidpositionen von Zwangspatienten und Kontrollgruppe für die Bedingungen Go und Nogo mit Abbildung des Koordinatensystems nach Lehmann (siehe auch Methodenteil);

5.2.2.3. Nogo-Anteriorisierung von Zwangspatienten und Kontrollgruppe

In den beiden untersuchten Gruppen wiesen 56 Probanden eine NGA auf. Für jeweils einen Probanden aus den Altersstufen 10, 11, 15 und 16 der Patientengruppe sowie zwei gesunde Kinder der Altersstufen 10 und 11 Jahre wurde eine negative NGA berechnet. In Abbildung 14 sind die Werte der Centroide für die Bedingungen Go und Nogo beider Gruppen dargestellt.

Abbildung 14

Individuelle Nogo-Anteriorisierung der Centroidpositionen



Darstellung der individuellen Nogo-Anteriorisierung von Zwangspatienten und Kontrollprobanden; Skalen geben die sagittale Achse des Koordinatensystems nach Lehmann wieder;

5.2.2.4. Global Field Power und Amplituden über Pz und Cz

Die Mittelwerte der Amplituden über den Elektroden Pz und Cz zeigen im Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten Unterschiede. Die Werte für Cz Go, Cz Nogo und Pz Go nehmen in der Kontrollgruppe nicht statistisch signifikant höhere Werte als die der zwangserkrankten Probanden an (Kontrollgruppe: Cz_{Go} : $3,72 \pm 3,86 \mu V$, Cz_{Nogo} : $7,50 \pm 6,19 \mu V$, Pz_{Go} : $9,20 \pm 3,90 \mu V$; Patientengruppe: Cz_{Go} : $2,98 \pm 2,53 \mu V$, Cz_{Nogo} : $6,03 \pm 3,27 \mu V$, Pz_{Go} : $8,29 \pm 2,72 \mu V$). Für Pz_{Nogo} liegt der Mittelwert der Patientengruppe mit $3,46 \pm 1,84 \mu V$, die Pz_{Nogo} der gesunden Kinder und Jugendlichen bei $3,21 \pm 2,46 \mu V$. Die Global Field Power lag bei den zwangserkrankten Kindern und Jugendlichen für die Bedingung Go bei $4,78 \pm 1,31 \mu V$, für Nogo bei $3,49 \pm 1,15 \mu V$. Die Werte der Kontrollgruppe lagen für Go bei $5,23 \pm 2,35 \mu V$ und für Nogo $4,0 \pm 2,15 \mu V$. Der Ergebnisunterschied der Amplitudenhöhen von gesunden Probanden und Zwangspatienten war nicht statistisch signifikant.

5.3. Überprüfung der Daten der Patientengruppe auf Korrelationen mit den Y-BOCS scores

Die Verhaltens- und elektrophysiologischen Daten der Patienten mit Zwangsstörungen wurden auf Korrelationen mit den zugehörigen Werten der Y-BOCS überprüft, um Anhalt für eventuelle Zusammenhänge zwischen Ausprägung der Symptomatik und Alterationen in Verhalten und responsiver Hirnaktivität zu gewinnen.

5.3.1. Überprüfung der Verhaltensdaten auf Korrelationen mit Y-BOCS scores

Bei den Verhaltensdaten wurde die Korrelation mittels Spearman-Rho überprüft, da die commission errors im Kolmogorov-Smirnov-Test mit $Z=1,413$ $p=0,037$ keine Normalverteilung aufwiesen. Weder für die Reaktionszeit ($r=0,164$ $p=0,404$), noch für die Parameter omission errors ($r=0,181$ $p=0,357$) und commission errors ($r=0,153$ $p=0,438$) wurde eine Korrelation zum Y-BOCS score ermittelt.

5.3.2. Überprüfung der Elektrophysiologische Daten auf Korrelationen mit Y-BOCS scores

Die Überprüfung nach Kolmogorov-Smirnov ergab, dass die elektrophysiologischen Daten normalverteilt vorliegen, entsprechend wurden die Korrelationen nach Pearson berechnet.

Keiner der elektrophysiologischen Parameter, insbesondere die Lage der Centroide zu den Bedingungen Go und Nogo und die Ausprägung der NGA, zeigten eine statistisch signifikante Korrelation zu den Werten der Y-BOCS. Die Amplitude Pz unter der Bedingung Go verfehlte mit $r=-0,374$ $p=0,050$ knapp eine statistische Signifikanz.

Eine tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse ist im Anhang in Tab.10.6 gegeben.

6. Diskussion

Die vorliegende Untersuchung behandelt die Fragestellung, ob bei Kindern und Jugendlichen mit Zwangsstörungen eine veränderte hirnelektrischen Aktivität unter den Bedingungen eines Go-/Nogo-Paradigmas, des cued Continuous Performance Tests, auftritt. Neben den Verhaltensdaten wurde als elektrophysiologischer Hauptparameter für die Darstellung der hirnelektrischen Aktivierung während des cCPT die topographische Analyse des ereigniskorrelierten Potentials P300 mittels Berechnung der Feldschwerpunkte und der Nogo-Anteriorisierung nach Fallgatter und Strik (1997)⁴⁰ angewandt. Da jedoch bislang für Kinder und Jugendliche keine für das Lebensalter kontinuierliche und in der Geschlechterverteilung ausgewogene Normstichprobe vorlag, wurde an einer Stichprobe von gesunden Kindern und Jugendlichen überprüft, ob die NGA auch bei Kindern und Jugendlichen als stabiler neurophysiologischer Effekt auftritt und ob gegebenenfalls Geschlechts- und Alterseffekte nachvollziehbar sind.

Aus dieser Normstichprobe wurden dann der Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit Zwangsstörungen gesunde Probanden nach Alter und Geschlecht zugeordnet und auf Unterschiede in Verhaltens- sowie elektrophysiologischen Daten untersucht. Zusätzlich wurde das Vorliegen eines, von Herrmann et al. (2003)³ bei Erwachsenen mit Zwangsstörungen gezeigten, Zusammenhangs von Symptomausprägung und Verhaltensdaten sowie hirnelektrischer Aktivierung unter den Bedingungen des cCPT bei Kindern und Jugendlichen überprüft. Die Ergebnisse werden im Folgenden gemäß den Hypothesen diskutiert.

6.1. Daten von gesunden Kindern und Jugendlichen

6.1.1. Verhaltensdaten bei gesunden Kindern und Jugendlichen im cued Continuous Performance Test

Aufgrund von vorbestehenden Studien (Segalowitz & Davies 2004⁵⁰, Conners et al. 2003⁶⁸, Okazaki et al. 2004⁶²) zu Verhaltensdaten bei Kindern und Jugendlichen wurde für die Durchführung des cCPT eine negative Korrelation der Reaktionszeit mit dem Lebensalter angenommen. Da der Schwierigkeitsgrad des hier angewandten cCPT gering gehalten ist, um auch Untersuchungen bei psychiatrisch schwer erkrankten Patienten zu ermöglichen, war davon auszugehen, dass auch jüngere Kinder eine geringe Anzahl von Fehlern erzielen. Demzufolge wurde bezüglich der Fehlerquote keine signifikante Veränderung mit steigendem Alter erwartet.

In der untersuchten Stichprobe ergab die Auswertung hypothesengemäß eine Abnahme der Reaktionszeiten mit steigendem Alter. Bei der Überprüfung der omission- und commission-errors hinsichtlich einer Korrelation zum Lebensalter ergab sich für keinen der beiden Parameter ein signifikanter Zusammenhang. Die entsprechende Hypothese wurde ebenfalls bestätigt.

In der Studie von Conners et al. (2003)⁶⁸ traten Alterseffekte auch bei den Fehlerquoten der Antworten auf. Dieser Unterschied zu den vorliegenden Ergebnissen kann auf das unterschiedliche Studiendesign unter Verwendung einer anderen Form des CPT und damit auf einen unterschiedlichen Schwierigkeitsgrad zurückgeführt werden. Dieser durch das Design bedingte Effekt wurde auch von den Autoren der Studie von Conners et al. (2003)⁶⁸ diskutiert. Okazaki et al. (2004)⁶², die einen vergleichbaren cCPT einsetzten, fanden für die Gruppen der Elf- und Dreizehnjährigen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zu den Fehlerquoten von Erwachsenen. Lediglich bei noch jüngeren Kindern der Altersgruppe der Neunjährigen wurde eine erhöhte Fehlerquote gefunden.

Die Verhaltensdaten bei der Stichprobe gesunder Kinder und Jugendlicher sind mit den Ergebnissen früherer Studien vereinbar und spiegeln in der Verhaltensebene die Validität von eingesetztem Paradigma und Repräsentativität der untersuchten Stichprobe.

6.1.2. Elektrophysiologische Daten gesunder Kinder und Jugendlicher

6.1.2.1. Die P300 im Altersverlauf

In der Auswertung der elektrophysiologischen Daten wurden für die Amplitudenhöhen bei den Probanden in einzelnen Altersgruppen starke Unterschiede in der interindividuellen Ausprägung festgestellt. In der statistischen Auswertung der Daten ergab sich keine Signifikanz bezüglich einer Korrelation der Potentiale über den Einzelelektroden oder der Global Field Power zum Lebensalter. Für eine definitive Bewertung hinsichtlich Alterseffekte erscheint aufgrund der individuellen Abweichungen in der Amplitudenhöhe in dieser untersuchten Stichprobe eine Erweiterung der Stichprobengröße erforderlich.

Hinsichtlich der Latenz bis zum Auftreten des ereigniskorrelierten Potentials, welche unabhängig von der Amplitudenausprägung ist, zeigen sich für die Bedingungen Go und Nogo signifikante Alterseffekte. So tritt mit zunehmendem Lebensalter die P300 nach Darbietung des Stimulus schneller auf. Daten aus bildgebenden Verfahren zeigen, dass die

Einbeziehung frontaler Hirnstrukturen in neurophysiologische Abläufe in der ontogenetischen Entwicklung fortschreitet (Rubia et al. 2000⁶⁹, Segalowitz & Davies 2004⁵⁰). Die Verkürzung der Latenz bis zum Auftreten des ereigniskorrelierten Potentials könnte somit ein Ausdruck für eine Optimierung der Aktivierung von an der Reaktion beteiligten Strukturen sein.

6.1.2.2. Die Nogo-Anteriorisierung als elektrophysiologischer Parameter bei Kindern und Jugendlichen

6.1.2.2.1. Prävalenz der Nogo-Anteriorisierung bei Kindern und Jugendlichen

Die NGA bei Kindern und Jugendlichen wurde bislang von Fallgatter et al. (2004)⁶⁵, Seifert et al. (2003)⁶⁶ und Okazaki et al. (2004)⁶² untersucht. Um das durchgängige Auftreten der NGA bei Kindern und Jugendlichen zu bestätigen und gegebenenfalls eine genauere Aussage über ein von Okazaki et al. (2004)⁶² diskutiertes Einsetzen der NGA in einer Altersstufe zu erhalten, wurden 46 Mädchen und Jungen in einem ausgewogenen Geschlechterverhältnis im Alter von 10 bis 17 Jahren untersucht. Die NGA trat in dieser Stichprobe in allen Altersstufen auf, insgesamt bildete sich lediglich bei zwei Probanden im Alter von zehn und elf Jahren keine Frontalisierung der Aktivierung ab.

Das Fehlen der NGA bei jüngeren Kindern könnte der Ausdruck eines ontogenetischen Entwicklungsprozesses sein, in dessen Rahmen sich die NGA ausbildet.

So konstatieren Segalowitz et Davies (2004)⁵⁰ eine sich mit dem Alter entwickelnde Aktivierung neuronaler Vernetzungen unter Einbeziehung des präfrontalen Cortex und Okazaki et al. (2004)⁶² fanden für die Gruppe der Neunjährigen keine einheitlich auftretende NGA. Im Kontext mit diesen Vorbefunden geben die Daten der vorliegenden Studie den Hinweis darauf, dass die NGA als neurophysiologisches Phänomen möglicherweise erst im Verlauf der Entwicklung auftritt. Die fehlende Anteriorisierung bei zwei der jüngsten Probanden wäre somit Ausdruck des individuellen Entwicklungsstandes.

Für die weitere Untersuchung eines eventuellen ontogenetischen Beginns der NGA und die Klärung der Frage, ob diese möglicherweise in den Altersstufen um das neunte Lebensjahr einsetzt, sind weitere Untersuchungen unter Einschluss jüngerer Altersgruppen erforderlich.

6.1.2.2.2. Die Nogo-Anteriorisierung unterliegt im Kindes- und Jugendalter keinen geschlechtsbedingten Effekten

Die im Vorfeld durchgeführten Studien zur NGA weisen als Probanden entweder ausschließlich männliche Teilnehmer (Fallgatter et al. 2004)⁶⁵ oder eine ungleiche Verteilung der Geschlechterverhältnisse (Okazaki et al. 2004)⁶² auf. Um mögliche geschlechtsspezifische Effekte auf die NGA darstellen zu können, wurde in dieser Studie bei der Rekrutierung auf einen möglichst gleich hohen Anteil von Mädchen und Jungen in den jeweiligen Altersstufen geachtet. In der statistischen Gegenüberstellung der Daten von beiden Geschlechtern wurden weder für die Positionen der Centroide, noch für die NGA signifikante Unterschiede festgestellt.

Dies bestätigt bei Kindern und Jugendlichen die Ergebnisse von Fallgatter et al. (1999)⁴², die für gesunde Erwachsene keinen Einfluss der Geschlechtszugehörigkeit auf die NGA fanden. Für zukünftige Untersuchungen, die die NGA als elektrophysiologischen Parameter einsetzen konnte demnach gezeigt werden, dass im Kindes- und Jugendalter beim matching von Patienten- und Kontrollgruppen das Alter als Hauptparameter Eingang finden sollte, während nicht von einer Beeinträchtigung des Ergebnisses auszugehen ist, wenn einzelne gegengeschlechtliche Zuordnungen erfolgen.

6.1.2.2.3. Die Nogo-Anteriorisierung bei gesunden Kindern und Jugendlichen im Altersverlauf

Eine wichtige Fragestellung dieser Untersuchung befasst sich mit der Veränderung der Positionen der hirnelektrischen Feldschwerpunkte in Go-/Nogo-Aufgaben bei gesunden Kindern und Jugendlichen im Altersverlauf.

In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Positionen der Centroide bei gesunden Kindern und Jugendlichen im Alter von zehn bis siebzehn Jahren signifikant mit dem Lebensalter korrelieren. Die Feldschwerpunkte sind mit dem Alter fortschreitend zunehmend frontal lokalisiert. Die Regressionslinie über die Lage der Feldschwerpunkte im Centroid-Koordinatensystem steigt mit dem Lebensalter an, wobei sie sich direkt in die Trendlinie der Daten der erwachsenen Probanden von Fallgatter et al. (1999)⁴², deren jüngste Teilnehmer 20 Jahre alt waren, fortsetzen lässt. Auch in dieser von Fallgatter und Kollegen untersuchten Stichprobe Erwachsener ergab sich, dass die Centroid-Positionen für die Bedingungen Go und Nogo sich mit zunehmendem Alter weiter frontal manifestieren. So waren die Feldschwerpunkte von zwanzigjährigen Teilnehmern weiter okzipital als die von

vierzigjährigen Probanden lokalisiert. Dies steht im Einklang mit fMRI-Daten, in denen die Aktivierung frontaler Areale im Altersverlauf zunehmend abgebildet wird (Rubia et al. 2000⁶⁹).

Somit bildet sich in den Daten der vorliegenden Studie zusammen mit den Ergebnissen bei Erwachsenen eine kontinuierliche Entwicklung vom Kindes- und Jugendalter bis in das Erwachsenenalter ab.

Ebenfalls übereinstimmend mit den Ergebnissen für Erwachsene verändert sich der Abstand zwischen den Centroiden, also die Nogo-Anteriorisierung, während dieser altersbezogenen zunehmenden Frontalisierung nicht signifikant.

Die Anteriorisierung des hirnelektrischen Feldes bei Go-/Nogo-Paradigmata ist also bereits bei den Kindern nachvollziehbar und erweist sich in ihrer Ausprägung im Altersverlauf als konstant. In fMRI-Untersuchungen wurde gezeigt, dass sich in der hirnelektrischen Aktivierung bei Go-/Nogo-Paradigmata die Rekrutierung von präfrontalen corticalen Arealen und des anterioren cingulären Cortex abbildet (Rubia et al. 2000⁶⁹, Ford et al. 2004⁷⁰). Die im cCPT auftretende Anteriorisierung des hirnelektrischen Feldes unter der Bedingung Nogo ist dabei ein Ausdruck von aktiver Inhibition der vorbereiteten motorischen Reaktion (Roberts et al. 1994⁵⁷, Matthews et al. 2004³⁴, Wagener 2005⁴⁴). Der präfrontale cinguläre Cortex als „conflict monitor“ besetzt für den Entscheidungsprozess zwischen den konträren Handlungsmustern eine Schlüsselposition, bestätigt durch Dipol-Quellenlokalisierung (Fallgatter et al. 2004⁶⁵) und fMRI-Studien (Ford et al. 2004⁷⁰, Matthews et al. 2004³⁴). Die mit dem Lebensalter zunehmend ausgeprägtere Rekrutierung frontal gelegener Areale wird in der zunehmenden Frontalisierung der hirnelektrischen Feldschwerpunkte gespiegelt. Sie kann als ein mit dem Lebensalter gereifteres Konfliktmanagement interpretiert werden, ein Aspekt, der besonders bei Untersuchungen zu psychiatrischen Erkrankungen von Interesse ist.

Diese Befunde bei gesunden Kindern und Jugendlichen zeigen, dass die Centroidpositionen in Go-/Nogo-Paradigmata einer mit dem Alter zunehmenden Frontalisierung unterliegen, wobei die NGA als altersübergreifender, stabiler Effekt besteht. Die NGA ist somit bei Kindern und Jugendlichen der untersuchten Altersstufen für elektrophysiologische Untersuchungen mit der Fragestellung hinsichtlich veränderter hirnelektrischer Aktivierung ein geeigneter topographischer Parameter. Hinsichtlich der Zusammensetzung einer Kontrollgruppe ist aufgrund der beschriebenen Alterseffekte als wichtigster Parameter das Lebensalter von Bedeutung, für Geschlechtseffekte konnte hypothesengemäß kein Hinweis erbracht werden.

6.2. Kinder und Jugendliche mit Zwangsstörungen und gesunde Probanden im Vergleich

Die Gruppe der von Zwangsstörungen betroffenen Kinder und Jugendlichen war im Rahmen eines stationären therapeutischen Aufenthaltes in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg für die Untersuchung rekrutiert worden. Für die Aussagekraft der Ergebnisse hinsichtlich veränderter hirnelektrischer Aktivität ist von besonderem Wert, dass die Probanden ohne Medikation an der Studie teilnahmen. Eine exogene Beeinflussung des Aktivitätsniveaus funktioneller neurophysiologischer Strukturen mittels psychoaktiver Stoffe, die das Untersuchungsergebnis möglicherweise modifizieren, ist somit nicht gegeben.

Die Zuordnung von gesunden Kindern und Jugendlichen zu Patienten erfolgte gemäß den bei gesunden Kindern und Jugendlichen gewonnenen Ergebnissen vorrangig nach dem Lebensalter.

In dieser elektrophysiologischen Studie wurden erstmals Daten für Kinder und Jugendliche mit Zwangsstörungen während der Durchführung eines cCPT erhoben. Da in der internationalen Literatur keine vergleichbaren elektrophysiologischen Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Zwangsstörungen eruierbar sind, werden die Ergebnisse in Bezug zu Daten von erwachsenen Patienten mit Zwangsstörungen gestellt.

Die generelle Problematik eines direkten Vergleichs von Daten von Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen besonders bei Zwangsstörungen wird abschließend diskutiert.

6.2.1. Verhaltensdaten

Während der Durchführung des cCPT wurden wie bereits bei der Untersuchung gesunder Kinder und Jugendlicher die Reaktionszeit, die falsch-positiven Reaktionen und die Auslassungsfehler erfasst. Auf der Basis der vorbestehenden Daten von Herrmann et al.(2003)³ und Bannon et al. (2002)⁴⁹ zu erwachsenen Patienten mit Zwangsstörungen wurde erwartet, dass die Reaktionszeit der betroffenen Kinder und Jugendlichen kürzer sei. Aufgrund des bereits beschriebenen leichten Schwierigkeitsgrades des verwendeten cCPT wurde bezüglich der erbrachten Fehler kein signifikanter Unterschied erwartet.

In der Auswertung der Verhaltensdaten zeigte sich, dass die Reaktionszeiten der Patientengruppe mit $Z=-0,426$, $p=0,670$ nicht signifikant von denen der gesunden

Kontrollgruppe abweichen. Die vor Beginn der Studie erstellte Hypothese bezüglich einer verringerten Reaktionszeit ist demnach falsifiziert.

Die Reaktionszeiten in den Studien von Mataix-Cols et al. (1997)⁷¹, Millierey et al. (2000)⁷² und Maltby et al. (2005)³⁹, die erwachsene Probanden mit Zwangsstörungen mittels eines CPT untersuchten, unterscheiden sich ebenfalls nicht signifikant von denen der jeweiligen Kontrollgruppen. Die dort eingesetzten Versionen des CPT sind jedoch deutlich abweichend von der hier verwendeten konzipiert. So verwendeten Mataix-Col und Kollegen den „identical pair CPT“, in dem die Antwort nach der Darbietung zweier aufeinanderfolgender gleicher Stimuli erfolgen soll, während Maltby und Kollegen unter anderem die Interstimulusintervalle variierten. Befunde von Herrmann et al. (2003)³ und Bannon et al. (2002)⁴⁹, die mit einem vergleichbaren Paradigma erhoben wurden, weisen bei erwachsenen Probanden signifikant verringerte Reaktionszeiten aus.

Eine mögliche Erklärung dieser Differenz kann in motivationalen Effekten von Patienten mit Zwangsstörungen liegen, die häufig bestrebt sind, Aufgaben und Normen möglichst vorgabengetreu und exakt zu erfüllen. Da als Vorgabe in der Instruktion unter anderem eine möglichst schnelle motorische Reaktion gestellt wurde, wäre bei Probanden mit Zwangsstörungen demnach eine schnellere motorische Reaktion zu erwarten. Dies konnte bei den erwachsenen Probanden von Herrmann und Kollegen gezeigt werden. Erwachsenen gegenüber verfügen Kinder und Jugendliche jedoch noch nicht über die routinierte Effektivität in der motorischen Umsetzung. Auch ist bei Kindern der Drang nach Übererfüllung der Normen oft noch nicht so ausgeprägt wie bei Erwachsenen. Der deutliche Altersunterschied zwischen den untersuchten Kindern und Jugendlichen mit einem Altersmittel von $13,5 \pm 2,34$ Jahren und den erwachsenen Probanden mit einem Altersschnitt von $41,2 \pm 15,7$ Jahren (Herrmann et al. 2003³) und $33,9 \pm 10,6$ Jahren (Bannon et al. 2002⁴⁹) kann die bessere Performance der Erwachsenen in der Reaktionszeit begründen.

Die Auswertung der Fehlerleistungen erbrachte hinsichtlich der Auslassungsfehler keinen Unterschied der Patientengruppe zu der Kontrollgruppe. Bei den falsch positiven Reaktionen wiesen die Kinder und Jugendlichen jedoch mit $Z=-2,468$ $p=0,014$ signifikant mehr Fehler auf, als ihre gesunden Gleichaltrigen. Im Rahmen des eingesetzten Paradigmas stellt sich folglich die exekutive Funktion in Go-Bedingungen intakt dar, die Inhibition der Ausführung vorbereiteter motorischer Reaktionen erscheint jedoch als vermindert. Die Hypothese, nach der die Patientengruppe keine erhöhte Fehlerzahl aufweisen sollte, ist bezüglich der commission errors falsifiziert.

Die Studienlage bei erwachsenen Probanden zeigt sich uneinheitlich. So deckt sich der Befund der vorliegenden Studie mit den Daten von Bannon et al. (2002)⁴⁹, die eine Verringerung der inhibitorischen Funktionen bei Patienten mit Zwangsstörungen berichten. Herrmann et al. (2003)³ fanden in ihrer Stichprobe jedoch keine signifikanten Unterschiede in den Fehlerleistungen. Die uneinheitlichen Daten können durch die unterschiedliche medikamentöse Behandlung der eingeschlossenen Probanden in diesen Studien begründet sein. Wenn im Rahmen einer Therapie psychotrope Medikamente verordnet werden, können diese –durchaus erwünscht- wesentlichen Anteil zu einer Modifikation des Verhaltens beitragen. So haben Medikamente, die bei Patienten mit Zwangsstörungen Einsatz finden, unter anderem die Verbesserung der Impulskontrolle mit der Folge der Unterbrechung und besseren Steuerung in Bezug auf Zwangsinhalte zum Ziel. Während in der vorliegenden Studie nicht medizierte Kinder und Jugendliche mit gesunden nicht medizierten Gleichaltrigen verglichen werden, wurden von Herrmann und Kollegen erwachsene Zwangspatienten, von denen acht von zwölf medikamentös behandelt wurden, gesunden nicht medizierten Erwachsenen gegenübergestellt. Bannon und Kollegen rekrutierten eine klinische Kontrollgruppe mit Patienten mit Panikstörungen, wobei die Medikation in Umfang und Substanzgruppen in beiden Gruppen etwa übereinstimmten. Eine erfolgreiche Medikation könnte zu einer Steigerung der Fähigkeit zur Inhibition von vorgefassten motorischen Reaktionen führen und somit das funktionale Niveau der untersuchten Patienten gegenüber ihren jeweiligen Kontrollgruppen verbessern. Ein Vergleich der Leistungen der Patientengruppen in den jeweiligen Studien ist somit deutlich erschwert: Die gesunden als auch erkrankten Kinder und Jugendlichen in der vorliegenden Studie wurden bezüglich Medikamente nativ untersucht, während die Probanden von Bannon et al. mit einer etwa gleich medizierten Patientengruppe verglichen wurden und den medikamentös behandelten Patienten von Herrmann und Kollegen einer gesunden Kontrollgruppe gegenüber stehen. Die Senkung der Fehlerquote in den Vorstudien bei Aufgaben zu Inhibition motorischer Reaktionen könnte demnach mit einer erfolgreichen therapeutischen Medikation vereinbar sein, die bei den untersuchten Kindern und Jugendlichen zum Untersuchungszeitpunkt noch nicht eingeleitet war.

Die in dieser Studie erhobenen Daten deuten auf eine Einschränkung inhibitorischer Funktionen bei Kindern und Jugendlichen mit Zwangsstörungen hin.

6.2.2. Elektrophysiologische Daten

Die Auswertung der elektrophysiologischen Daten erfolgte im Besonderen in Hinblick auf die Nogo-Anteriorisierung durch die topographische Analyse des ereigniskorrelierten Potentials P300. Hierbei wurden auch Daten zur Amplitudenausprägung über den für die topographische Auswertung relevanten Amplituden und den Latenzen bis zum Auftreten der P300 bewertet.

6.2.2.1. Amplitudenausprägung und Latenzen der P300

Die Ausprägung von Amplituden über den Elektroden Cz und Pz, sowie die GFP zum Zeitpunkt des Auftretens der P300 unterscheiden sich zwischen den untersuchten Probandengruppen weder für die Go- noch für die Nogo-Bedingung signifikant. Aus diesen Daten kann daher nicht auf eine veränderte Intensität der elektrophysiologischen Aktivierung im eingesetzten cCPT bei Kindern und Jugendlichen mit Zwangsstörungen geschlossen werden. Für erwachsene Patienten besteht bezüglich der Amplitudenausprägung keine einheitliche Datenlage (Sanz et al. 2001⁷³, Mavrogiorgou et al. 2002⁷⁴, Papageorgiou et al. 2003⁷⁵).

Da die gesunden Kinder und Jugendlichen auch Teil der Stichprobe sind, die für die Bestimmung der Alterseffekte untersucht wurden, ist auch hier aufgrund der festgestellten ausgeprägten interindividuellen Amplitudenschwankungen eine abschließende Beurteilung vorsichtig zu treffen.

In der Betrachtung der Latenz von der Darbietung des Stimulus bis zur Ausbildung der P300 zeigen die Kinder und Jugendlichen mit Zwangsstörungen für die Bedingung Go eine mit $Z=-2,01$ $p=0,045$ verlängerte Latenz, für die Bedingung Nogo ergab sich mit $Z=-0,66$ $p=0,512$ kein signifikanter Unterschied.

Die Latenz von der Darbietung des Stimulus bis zur Ausbildung eines ereigniskorrelierten Potentials reflektiert einen Zeitraum, in dem die initiale Verarbeitung von Information durch den dargebotenen Stimulus erfolgt (McCarthy et al. 1981⁷⁶, Polich & Kok 1995⁷⁷). Eine Verlängerung der Latenz in der Bedingung Go bei Kindern und Jugendlichen mit Zwangsstörungen könnte somit eine Veränderung der initialen Informationsverarbeitung im Sinne der Rekrutierung komplexerer neurophysiologischer Bahnen für die Reaktionsbildung abbilden.

Werden die Ergebnisse für die Latenzen mit den erhobenen Verhaltensdaten betrachtet, so kann ein Zusammenhang von Latenz und Antwort-Performance gesehen werden. Während die Kinder und Jugendlichen mit Zwangsstörungen in den Verhaltensdaten kaum omission errors aufweisen, also in der Bedingung Go eine regelrechte Leistung erbringen, erscheint aufgrund der erhöhten Zahl von commission errors die Fähigkeit zur Inhibition in Nogo-Bedingungen eingeschränkt. Dabei sind die Latenzen für die Bedingung Go erhöht, während sie für die Bedingung Nogo denen der gesunden Probanden entsprechen. Diese Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass bei Kindern und Jugendlichen mit Zwangsstörungen die oben diskutierte komplexere initiale Informationsverarbeitung für eine korrekte Ausführung bei Aufgaben zu motorischem Antwortverhalten von Bedeutung ist.

Für Kinder und Jugendliche mit Zwangsstörungen sind bezüglich der Latenzen ereigniskorrelierter Potentiale keine publizierten Daten eruierbar und die bisherige Studienlage bei Erwachsenen zeigt kein einheitliches Bild. So fanden Herrmann et al. (2003)³ unter der Durchführung des cCPT eine erniedrigte Latenz für die Bedingung Go und eine tendenzielle Erniedrigung für die Bedingung Nogo. Weitere Daten zu Latenzen ereigniskorrelierter Potentiale bei Probanden mit Zwangsstörungen finden sich bei Untersuchungen zu auditorischen Stimuli. Diese Studien setzen akustische Paradigmata ein, die Bezugnahme zu Go-/Nogo-Aufgaben muss daher mit Vorsicht erfolgen. Dennoch bilden sie mit der Generierung ereigniskorrelierter Potentiale einen weiteren Aspekt der Verarbeitung von Reizen bei Patienten ab. Towey et al. (1990)⁷⁸ und de Groot et al. (1997)⁷⁹ berichten eine tendenziell erniedrigte Latenz, Sanz et al. (2001)⁷³ finden eine verlängerten Latenz und in der Studie von Kim et al. (2003)⁸⁰ ist kein signifikanter Unterschied zwischen Betroffenen und gesunden Kontrollen gegeben.

Vor dem Hintergrund der heterogenen Studienlage und der statistischen Signifikanz mit $Z=-2,01$ $p=0,045$ für die Latenz unter der Bedingung Nogo ist eine Ausdehnung der Stichprobe für eine Bestätigung der Veränderung von initialer Informationsverarbeitung bei Kindern und Jugendlichen mit Zwangsstörungen von hohem Interesse.

6.2.2.2. Die topographische Analyse der P300 mittels Nogo-Anteriorisierung

Eine Veränderung der hirnelektrischen Aktivierung von Präfrontalem Cortex und ACC wurde mittels der topographischen Analyse der P300 unter Berücksichtigung der Nogo-Anteriorisierung bereits für mehrere psychiatrische Krankheitsbilder, unter anderem für Zwangsstörungen bei Erwachsenen, nachgewiesen (Fallgatter et al. 1998⁴⁵, Herrmann et al. 2003³, Zielasek et al. 2005⁸¹). In der Analyse der Daten der vorliegenden Stichprobe ergab

sich für die Positionen der Centroiden weder für die Bedingungen Go mit $Z=-0,66$ $p=0,507$ noch Nogo mit $Z=-0,75$ $p=0,456$ ein signifikanter Unterschied zwischen gesunden Kindern und Jugendlichen und von Zwangsstörungen betroffenen Gleichaltrigen. Auch die Nogo-Anteriorisierung der Feldschwerpunkte als Absolutwert zeigte mit $Z=-0,93$ $p=0,355$ keinen statistisch signifikanten Unterschied. In der topographischen Analyse der P300 lässt sich somit in der untersuchten Stichprobe weder in der Lokalisation der Feldschwerpunkte noch in der NGA eine Veränderung der hirnelektrischen Aktivierung erkennen, die entsprechende Hypothese wurde falsifiziert.

Der Vergleich mit den Daten von Herrmann et al. (2003)³ zeigt Unterschiede zwischen Kindern und Jugendlichen mit Zwangsstörungen und erwachsenen Patienten auf. Während bei den Erwachsenen die Lage des Go-Centroiden ebenfalls nicht verändert ist, tritt in der Nogo-Bedingung eine geringere Frontalisierung der hirnelektrischen Aktivität auf, die NGA ist reduziert. Diese unterschiedlichen Ergebnisse können durch Symptom- wie altersspezifische neurophysiologische Abläufe begründet sein. In neueren Studien werden besondere Merkmale von Zwangsstörungen mit Beginn im Kindes- und Jugendalter untersucht. So werden für Kinder- und Jugendliche spezifische Dimensionsebenen, die von denen für Erwachsene abweichen, diskutiert (Ivarsson et Valderhaug, 2005⁸²; McKay et al., 2006⁸³). Befunde zu Familiarität und Prognose, sowie molekulargenetische Untersuchungen begründen dabei den Ansatz einer Klassifizierung in early-onset und late-onset. (Piacentini et Bergman, 2000⁸⁴; Walitza et al., 2002⁹, 2004¹⁰). Die im Vergleich zu erwachsenen Betroffenen fehlende Veränderung der NGA bei Kindern und Jugendlichen mit Zwangsstörungen stützt als Ausdruck einer unterschiedlichen neurophysiologischen Aktivierung bei der Inhibition motorischer Reaktionen eine derartige Einteilung.

Auf die generellen Besonderheiten bei Zwangserkrankungen im Kindes und Jugendalter, die den Vergleich mit Daten Erwachsener erschweren, wird abschließend in der Zusammenfassung hingewiesen.

Auf eine Veränderung der NGA bei Zwangsstörungen könnten aber auch bei den Patienten unterschiedlich stark involvierte neuronale Zentren einwirken. Dabei wird in Verbindung mit Ergebnissen aus neuropsychologischen Studien für unterschiedliche Symptomschwerpunkte ein Überwiegen von jeweiligen Zentren in der Pathophysiologie diskutiert. So könnte für Zwangsinhalte zu Sauberkeit und Waschen die Funktionalität des orbito-frontalen Cortex unter Mitbeteiligung von Anteilen der Insula in besonderem Ausmaß aktiviert sein (Husted et al. 2006⁸⁵). Eine besondere Aktivierung des ACC, als wichtiges Zentrum für

Handlungssteuerung und Konfliktmanagement, wurde in einer fMRI-Studie bei Patienten mit überwiegend Zwangsinhalten zu Sauberkeit gefunden (Fitzgerald et al. 2005⁸⁶). Demnach könnte die NGA, die die Aktivierung des ACC und präfrontaler Areale abbildet, vor allem bei Patienten mit Kontaminationsängsten verändert feststellbar sein und deshalb in der untersuchten Stichprobe aufgrund einer Heterogenität hinsichtlich der Symptomatik nicht signifikant von der Aktivierung Gesunder abweichen. Um eine mögliche Korrelation von Symptomatik und abweichender Aktivierung von Hirnregionen zu klären sind weitere Untersuchungen erforderlich.

Eine bei Zwangsstörungen generell auftretende Veränderung der NGA im Kindes- und Jugendalter ist durch die vorliegende Studie nicht bestätigt.

6.3. Verhaltens- und elektrophysiologische Daten in Korrelation zu Y-BOCS scores

Neben Unterschieden zwischen Kindern und Jugendlichen mit Zwangsstörungen und gesunden Gleichaltrigen wurde auch die Frage untersucht, ob innerhalb der Patientengruppe ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Symptomatik und den erfassten Daten besteht. Als Ausdruck des Schweregrads der Symptomatik zum Untersuchungszeitpunkt wurde der Wert, der bei Erhebung der Y-BOCS erzielt wurde, eingesetzt. Bei den Verhaltensdaten stellte sich weder für die Reaktionszeit noch für die Auslassungs- oder falsch positiven Fehler eine Korrelation zu den Y-BOCS-Werten dar, die Hypothesen bezüglich der Reaktionszeit ist falsifiziert, die Annahme für die Fehlerzahl bestätigt.

Die Amplitudenausprägung über der Elektrode Pz für die Bedingung Go verfehlt mit $r=-0,374$ $p=0,050$ marginal eine signifikante negative Korrelation zur Schwere der Symptomatik. Ob dieses Ergebnis Relevanz hat, muss in einer erweiterten Stichprobe untersucht werden, insbesondere, da frühere Studien bei erwachsenen Probanden mit Zwangsstörungen wechselhafte Ergebnisse zur Amplitudenhöhe für die P300 zeigen (Sanz et al. 2001⁷³, Mavrogiorgou et al. 2002⁷⁴, Papageorgiou et al. 2003⁷⁴).

Unter Berücksichtigung der Daten von Herrmann et al. (2003)³, die eine negative Korrelation zwischen Anteriorisierung des Feldschwerpunktes und Y-BOCS Werten beinhalten, wurde ein solcher Zusammenhang auch für die betroffenen Kinder und Jugendlichen vermutet. Die topographische Auswertung der elektrophysiologischen Daten ergab jedoch keine statistisch signifikante Korrelation. Die Annahme, mit der NGA auch für Kinder und Jugendliche eine generelle elektrophysiologische Entsprechung der Symptomausprägung bei Zwangsstörungen zu finden, kann durch die Daten dieser Stichprobe nicht bestätigt werden.

Zusammenfassend konnte bei den Kindern und Jugendlichen mit Zwangsstörungen, die in dieser Stichprobe untersucht wurden, keine Korrelation zwischen Symptomausprägung und Verhaltens- oder elektrophysiologischen Daten ermittelt werden.

7. Aussagekraft und Gültigkeit der Ergebnisse

Die Konzeption der Untersuchung gesunder Kinder und Jugendlicher berücksichtigt die Faktoren Alter und Geschlecht: So wurden die erwarteten Veränderungen der untersuchten Parameter im Lauf der kindlichen Entwicklung durch die ausgeglichene Rekrutierung von Probanden jeder Altersstufe von 10 bis 17 Jahren erfassbar. Um den Einfluss von Geschlechtseffekten auf die untersuchten Parameter überprüfen zu können, wurde ein ausgewogenes Verhältnis von Mädchen und Jungen in einer Altersgruppe angestrebt. Diese Parität konnte jedoch für die Altersstufen 10 bis 12 Jahre, in denen jeweils ein Mädchen oder ein Junge weniger rekrutiert werden konnten, nicht vollständig erreicht werden. Die Größe der Stichprobe von sechs Probanden je Altersstufe erlaubt einen ersten Einblick in entwicklungsbedingte elektrophysiologische Veränderungen, um die erhaltenen Ergebnisse zu bestätigen ist jedoch eine Erweiterung des Stichprobenumfangs von derzeit fünf beziehungsweise sechs Probanden je Jahrgang notwendig. Zur Teilnahme an der Studie haben sich erheblich mehr Mädchen als Jungen gemeldet, wodurch ein Bias durch die Rekrutierung besonders motivierter männlicher Probanden entstanden sein könnte. In der Auswertung der Amplitudenhöhen zeigte sich in der untersuchten Stichprobe eine starke interindividuelle Variabilität, die die Aussage über Alterseffekten auf die Amplituden erschwert. Von einer Stichprobenerweiterung ist eine Verbesserung der Validität der Beurteilung zu erwarten.

Bei der Erhebung der Daten der Kinder und Jugendlichen mit Zwangsstörungen wurde auf Medikationsfreiheit der Probanden geachtet, somit sind pharmakologische Alterationen der elektrophysiologischen Abläufe auszuschließen, die Daten reflektieren die nativen pathophysiologischen Aktivierungsmuster. Gemäß der Ergebnisse der Untersuchung der gesunden Stichprobe erfolgte die Zuordnung von Kontrollpersonen nach dem Alter als wichtigsten einflussnehmenden Faktor. Auch hier muss eine Erweiterung der untersuchten Stichprobe von 28 betroffenen Kindern und Jugendlichen zur Replikation der Ergebnisse erfolgen. Eventuell differierende hirnelektrische Aktivierungen bei unterschiedlichen Zwangsinhalten wurden durch das Studiendesign bislang nicht erfasst.

8. Ausblick

Um die Ergebnisse für die gesunden Kinder und Jugendlichen zu bestätigen, erscheint eine Replikation der Stichprobe mit einer größeren Teilnehmerzahl notwendig. Auch in einer Folgeuntersuchung sollte ein ausgeglichenes Verhältnis der Probanden in den jeweiligen Altersstufen und Parität der Geschlechtsverteilung beachtet werden. Aufgrund der fehlenden NGA bei Probanden der jüngeren Altersgruppen stellt sich in Verbindung mit den Daten von Okazaki et al. (2004)⁶² die Frage nach einem Zeitpunkt in der individuellen Entwicklung, zu dem sich die NGA als elektrophysiologisches Aktivierungsmuster ausbildet. Eine entsprechende Hypothese kann durch die Untersuchung von gesunden jüngeren Kindern überprüft werden. Als geeignet erscheint die Aufnahme von Probanden im Alter von fünf bis neun Jahren, da die eingesetzte Form des cued Continuous Performance Tests auch von Kindern in diesem Alter gut bewältigt werden sollte.

Auch die Daten der Kinder und Jugendlichen mit Zwangsstörungen sollten durch die Erhebung einer größeren Stichprobe repliziert werden. Hierbei könnte eine genaue Erfassung der Zwangsinhalte und die Auswertung der elektrophysiologischen Daten in Hinblick auf eine symptomorientierte Subgruppierung erfolgen. Auch eine Auswertung in Hinblick auf die Krankheitsdauer, als weiteren, potentiell auf die hirnelektrische Aktivierung einflussnehmenden Faktor, ist von Interesse.

9. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden erstmals Kinder und Jugendliche mit Zwangsstörungen in Hinblick auf eine veränderte Aktivierung von ACC und präfrontalen Arealen elektrophysiologisch untersucht. Zur Durchführung der Studie wurde als Paradigma ein cCPT mit Aufgabenstellung zu Exekution und Inhibition vorbereiteter motorischer Reaktionen gewählt. In der Auswertung der Daten lag ein besonderer Schwerpunkt auf der NGA, die speziell die Aktivierung von ACC und präfrontalen Arealen erfasst.

Um Vergleichswerte von gesunden Kindern und Jugendlichen zu erhalten und zugleich die NGA als elektrophysiologischen Parameter für das Kindes- und Jugendalter in Hinblick auf Auftreten und Beeinflussung durch Alter und Geschlecht zu validieren, wurden gesunde Probanden im Alter von 10 bis 17 Jahren mit einem ausgewogenem Verhältnis der Geschlechter mit dem identischen Studiensetting untersucht.

Dabei konnte erstmals für ein kontinuierliches Altersspektrum für Kinder und Jugendliche gezeigt werden, dass die NGA bei älteren Kindern und Jugendlichen als stabiler elektrophysiologischer Parameter auftritt und zur Untersuchung von hirnelektrischer Aktivierung bei psychiatrisch erkrankten Kindern und Jugendlichen qualifiziert. In Übereinstimmung mit den Daten von Erwachsenen ergab sich kein geschlechtsspezifischer Einfluss; auch die mit dem Lebensalter zunehmende Frontalisierung der hirnelektrischen Aktivierung konnte für Kinder und Jugendliche nachvollzogen werden.

Die Ergebnisse für jüngere Kinder, die nicht durchgängig eine NGA aufweisen, sind kongruent zu Vorbefunden und könnten einen Hinweis auf eine entwicklungsabhängige Ausbildung der NGA sein.

Der Vergleich der Daten von Kindern und Jugendlichen mit Zwangsstörungen mit gesunden Gleichaltrigen zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Ausprägung der NGA, die Hypothese einer differierenden Aktivierung von ACC und präfrontalen Arealen ist demnach nicht bestätigt. Unterschiede ergaben sich in den Verhaltensdaten, hier wiesen die Kinder und Jugendlichen mit Zwangsstörungen mehr falsche positive Fehler auf. Ebenfalls verändert war die Latenz für die Bedingung Go, die für die Patientengruppe verlängert war. Aus diesen Daten ergeben sich Hinweise auf eine veränderte initiale Informationsverarbeitung bei Kindern und Jugendlichen mit Zwangsstörungen in Aufgaben zu motorischer Reaktion.

Eine weitere Schlussfolgerung dieser Studie geht aus den deutlichen Unterschieden zu den Daten von erwachsenen Probanden mit Zwangsstörungen hervor. Während bei den gesunden Kindern und Jugendlichen eine Entwicklung hin zu den Daten gesunder Erwachsener gezeigt werden konnte, weisen die differierenden Daten bei den Patienten mit Zwangsstörungen auf abweichende neurophysiologische Abläufe hin, wodurch die Hypothese einer für das Kindes- und Jugendalter spezifischen Pathophysiologie bei Zwangsstörungen gestützt und der weitere Bedarf an eigenständigen Studien mit Kindern und Jugendlichen zu psychiatrischen Erkrankungen unterstrichen wird.

10. Anhang

10.1. T-Test gesunde Mädchen-Jungen Geschlechtsunterschiede

T-Test zur Überprüfung der gesunden Kontrollgruppe auf Geschlechtsunterschiede

		sex	MW \pm SD	T	p
Alter		m	13,682 \pm 2,358	0,084	0,933
		w	13,625 \pm 2,223	0,084	0,934
Latenz Go		m	308,239 \pm 44,061	-0,373	0,711
		w	313,639 \pm 53,156	-0,376	0,709
	Nogo	m	362,749 \pm 38,146	-0,125	0,901
		w	364,258 \pm 43,211	-0,126	0,900
Cz	Go	m	5,116 \pm 6,152	0,176	0,861
		w	4,833 \pm 4,712	0,174	0,863
	Nogo	m	9,096 \pm 8,328	0,351	0,727
		w	8,324 \pm 6,551	0,347	0,730
Pz	Go	m	12,302 \pm 9,380	1,062	0,294
		w	10,014 \pm 4,653	1,034	0,310
	Nogo	m	5,562 \pm 5,228	1,419	0,163
		w	3,668 \pm 3,765	1,399	0,170
GFP	Go	m	5,811 \pm 3,348	-0,053	0,958
		w	5,859 \pm 2,749	-0,052	0,959
	Nogo	m	4,393 \pm 2,795	-0,091	0,928
		w	4,463 \pm 2,436	-0,091	0,928
Centroid Go		m	3,795 \pm 0,208	-0,320	0,750
		w	3,816 \pm 0,229	-0,321	0,749
	Nogo	m	3,366 \pm 0,331	1,193	0,239
		w	3,251 \pm 0,324	1,191	0,240
NGA		m	0,429 \pm 0,284	-1,599	0,117
		w	0,565 \pm 0,292	-1,601	0,116

Latenz Go und Latenz Nogo sind in msec angegeben; Pz und Cz stehen für Amplituden der jeweiligen Elektroden in μ Volt; die GFP gibt die Gesamtfeldstärke für die jeweilige Bedingung wieder; mit den Centroiden wird die sagittale Position des Feldschwerpunkts innerhalb des Koordinatensystems nach Lehmann angegeben

10.2. Normalverteilung gesunde Mädchen und Jungen

Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest für die Daten der gesunden Kinder und Jugendlichen

n=46

	MW ± SD	Kolmogorov-Smirnov-Z	p
Reaktionszeit	416 ± 88	0,499	0,965
omission errors	1,457 ± 3,284	2,587	0,000
commision errors	1,0 ± 1,874	2,013	0,001
Latenz Go	311 ± 49	1,533	0,018
Latenz Nogo	364 ± 40	0,479	0,976
Cz Go	4,968 ± 5,388	1,353	0,051
Cz Nogo	8,693 ± 7,379	1,694	0,006
Pz Go	11,108 ± 7,312	1,647	0,009
Pz Nogo	4,574 ± 4,573	1,632	0,010
GFP Go	5,836 ± 3,016	1,226	0,99
GFP Nogo	4,43 ± 2,584	1,510	0,021
Centroide Go	3,806 ± 0,217	0,748	0,630
Centroide Nogo	3,306 ± 0,329	0,513	0,955
NGA	0,5 ± 0,293	0,577	0,893

Latenz Go und Latenz Nogo sind in msec angegeben; Pz und Cz stehen für Amplituden der jeweiligen Elektroden in μ Volt; die GFP gibt die Gesamtfeldstärke für die jeweilige Bedingung wieder; mit den Centroiden wird die sagittale Position des Feldschwerpunkts innerhalb des Koordinatensystems nach Lehmann angegeben

10.3. Normalverteilung Zwangspatienten und gesunde Kontrollen nach Zuordnung

Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest für die Daten der gesunden Probanden nach Zuordnung

n=28

	MW ± SD	Kolmogorov-Smirnov-Z	p
Reaktionszeit	429 ± 79	0,549	0,924
omission errors	1,4 ± 2,8	2,020	0,001
commision errors	1,0 ± 2,6	1,734	0,005
Latenz Go	313 ± 52	1,676	0,007
Latenz Nogo	371 ± 34	0,462	0,983
Cz Go	3,723 ± 3,862	0,845	0,473
Cz Nogo	7,500 ± 6,193	1,498	0,022
Pz Go	9,207 ± 3,895	0,840	0,480
Pz Nogo	3,208 ± 2,464	0,766	0,600
GFP Go	5,226 ± 2,355	0,814	0,522
GFP Nogo	3,996 ± 2,152	1,159	0,136
Centroide Go	3,844 ± 0,235	0,605	0,858
Centroide Nogo	3,327 ± 0,347	0,635	0,815
NGA	0,516 ± 0,300	0,671	0,759

Latenz Go und Latenz Nogo sind in msec angegeben; Pz und Cz stehen für Amplituden der jeweiligen Elektroden in μ Volt; die GFP gibt die Gesamtfeldstärke für die jeweilige Bedingung wieder; mit den Centroiden wird die sagittale Position des Feldschwerpunkts innerhalb des Koordinatensystems nach Lehmann angegeben

Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest für die Daten der Patienten

n=28

	MW ± SD	Kolmogorov-Smirnov-Z	p
Reaktionszeit	432 ± 109	0,909	0,380
omission errors	1,9 ± 2,3	1,190	0,118
commision errors	1,7 ± 2,1	1,413	0,037
Latenz Go	321 ± 33	1,012	0,257
Latenz Nogo	365 ± 46	0,559	0,914
Cz Go	2,976 ± 2,530	0,498	0,965
Cz Nogo	6,038 ± 3,268	0,514	0,954
Pz Go	8,304 ± 2,717	0,594	0,594
Pz Nogo	3,462 ± 1,838	0,855	0,458
GFP Go	4,778 ± 1,312	0,535	0,937
GFP Nogo	3,493 ± 1,148	0,365	0,999
Centroide Go	3,894 ± 0,247	0,860	0,450
Centroide Nogo	3,441 ± 0,412	0,746	0,634
NGA	0,452 ± 0,336	0,407	0,996

Latenz Go und Latenz Nogo sind in msec angegeben; Pz und Cz stehen für Amplituden der jeweiligen Elektroden in μ Volt; die GFP gibt die Gesamtfeldstärke für die jeweilige Bedingung wieder; mit den Centroiden wird die sagittale Position des Feldschwerpunkts innerhalb des Koordinatensystems nach Lehmann angegeben

10.4. Mittelwerte und Standardabweichungen Verhaltensdaten gesunde Kinder und Jugendliche

Mittelwerte und Standardabweichungen der Verhaltensdaten von gesunden Probanden einer Altersstufe

	10	11	12	13
	MW ± SD	MW ± SD	MW ± SD	MW ± SD
Reaktionszeit	507 ± 90	438 ± 43	413 ± 65	389 ± 53
omission errors	7,600 ± 7,403	0,800 ± 0,837	0,600 ± 0,894	0,286 ± 0,488
commision errors	0,400 ± 0,548	1,400 ± 1,673	2,800 ± 4,658	1,000 ± 1,464
	14	15	16	17
	MW ± SD	MW ± SD	MW ± SD	MW ± SD
Reaktionszeit	397 ± 77	400 ± 137	419 ± 101	386 ± 92
omission errors	1,000 ± 1,095	0,167 ± 0,408	1,833 ± 2,317	0,333 ± 0,516
commision errors	1,000 ± 0,894	0,833 ± 1,602	0,333 ± 0,516	0,333 ± 0,816

Die Reaktionszeit ist in msec angegeben;

10.5. Altersbezogene Korrelation gesunde Kinder und Jugendliche nach Spearman

Korrelationen von Parametern bei gesunden Kindern und Jugendlichen

zum Alter nach Spearman-Rho

n=46

	r	p
Reaktionszeit	-0,315	0,033
omission errors	-0,218	0,145
commision errors	-0,211	0,160
Latenz Go	-0,417	0,004
Latenz Nogo	-0,574	0,000
Cz Go	0,167	0,268
Cz Nogo	0,095	0,530
Pz Go	-0,164	0,276
Pz Nogo	0,061	0,687
GFP Go	-0,182	0,227
GFP Nogo	-0,117	0,438
Centroide Go	-0,359	0,014
Centroide Nogo	-0,359	0,014
NGA	0,134	0,375

Latenz Go und Latenz Nogo sind in msec angegeben; Pz und Cz stehen für Amplituden der jeweiligen Elektroden in μ Volt; die GFP gibt die Gesamtfeldstärke für die jeweilige Bedingung wieder; mit den Centroiden wird die sagittale Position des Feldschwerpunkts innerhalb des Koordinatensystems nach Lehmann angegeben

10.6. Korrelation zwischen Y-BOCS und elektrophysiologischen Daten

Korrelationen zu YBOCS-scores der Patienten mit Zwangsstörungen nach Spearman

n=28

	r	p
Alter	-0,101	0,610
Reaktionszeit	0,208	0,288
omission errors	0,158	0,421
commision errors	0,231	0,238
Latenz Go	-0,037	0,852
Latenz Nogo	0,013	0,946
Cz Go	-0,091	0,647
Cz Nogo	-0,126	0,524
Pz Go	-0,305	0,115
Pz Nogo	-0,374	0,050
GFP Go	-0,197	0,316
GFP Nogo	-0,352	0,067
Centroide Go	0,066	0,738
Centroide Nogo	-0,095	0,632
NGA	0,165	0,402

Latenz Go und Latenz Nogo sind in msec angegeben; Pz und Cz stehen für Amplituden der jeweiligen Elektroden in μ Volt; die GFP gibt die Gesamtfeldstärke für die jeweilige Bedingung wieder; mit den Centroiden wird die sagittale Position des Feldschwerpunkts innerhalb des Koordinatensystems nach Lehmann angegeben

11. Literatur

- 1 Evans, D. W., J. F. Leckman, A. Carter, J. S. Reznick, D. Henshaw, R. A. King & D. Pauls (1997). **Ritual, habit, and perfectionism: the prevalence and development of compulsive-like behavior in normal young children.** Child Dev **68**(1): 58-68.
- 2 Johannes, S., B. M. Wieringa, M. Mantey, W. Nager, D. Rada, K. R. Muller-Vahl, H. M. Emrich, R. Dengler, T. F. Munte & D. Dietrich (2001). **Altered inhibition of motor responses in Tourette Syndrome and Obsessive-Compulsive Disorder.** Acta Neurol Scand **104**(1): 36-43.
- 3 Herrmann, M. J., C. Jacob, S. Unterecker & A. J. Fallgatter (2003). **Reduced response-inhibition in obsessive-compulsive disorder measured with topographic evoked potential mapping.** Psychiatry Res **120**(3): 265-71.
- 4 APA (2000). **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.** 155.
- 5 WHO (1993). **The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: Diagnostic criteria for research.**
- 6 Zaudig, M., W. Hauke & U. Hegerl (1998). **Die Zwangsstörung.** . Psychiatr Clin North Am.
- 7 Wewetzer, C. (2001). **Familienuntersuchung zur Zwangsstörung: Komorbidität, familiäre Belastung und familiäre Dynamik.**
- 8 Stein, D. J. (2000). **Neurobiology of the obsessive-compulsive spectrum disorders.** Biol Psychiatry **47**(4): 296-304.
- 9 Walitza, S., C. Wewetzer, A. Warnke, M. Gerlach, F. Geller, G. Gerber, T. Gorg, B. Herpertz-Dahlmann, E. Schulz, H. Remschmidt, J. Hebebrand & A. Hinney (2002). **5-HT2A promoter polymorphism -1438G/A in children and adolescents with obsessive-compulsive disorders.** Mol Psychiatry **7**(10): 1054-7.

- 10 Walitza, S., C. Wewetzer, M. Gerlach, K. Klampfl, F. Geller, N. Barth, F. Hahn, B. Herpertz-Dahlmann, M. Gossler, C. Fleischhaker, E. Schulz, J. Hebebrand, A. Warnke & A. Hinney (2004). **Transmission disequilibrium studies in children and adolescents with obsessive-compulsive disorders pertaining to polymorphisms of genes of the serotonergic pathway.** J Neural Transm **111**(7): 817-25.
- 11 Mossner, R., S. Walitza, F. Geller, A. Scherag, L. Gutknecht, C. Jacob, L. Bogusch, H. Remschmidt, M. Simons, B. Herpertz-Dahlmann, C. Fleischhaker, E. Schulz, A. Warnke, A. Hinney, C. Wewetzer & K. P. Lesch (2005). **Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophan hydroxylase-2 gene in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder.** Int J Neuropsychopharmacol: 1-6.
- 12 Chabane, N., R. Delorme, B. Millet, M. C. Mouren, M. Leboyer & D. Pauls (2005). **Early-onset obsessive-compulsive disorder: a subgroup with a specific clinical and familial pattern?** J Child Psychol Psychiatry **46**(8): 881-7.
- 13 Hanna, G. L., D. J. Fischer, K. R. Chadha, J. A. Himle & M. Van Etten (2005). **Familial and sporadic subtypes of early-onset Obsessive-Compulsive disorder.** Biol Psychiatry **57**(8): 895-900.
- 14 Tukul, R., E. Ertekin, S. Batmaz, F. Alyanak, A. Sozen, B. Aslantas, H. Atli & I. Ozyildirim (2005). **Influence of age of onset on clinical features in obsessive-compulsive disorder.** Depress Anxiety **21**(3): 112-7.
- 15 Berthier, M. L., J. Kulisevsky, A. Gironell & J. A. Heras (1996). **Obsessive-compulsive disorder associated with brain lesions: clinical phenomenology, cognitive function, and anatomic correlates.** Neurology **47**(2): 353-61.
- 16 Chacko, R. C., M. A. Corbin & R. G. Harper (2000). **Acquired obsessive-compulsive disorder associated with basal ganglia lesions.** J Neuropsychiatry Clin Neurosci **12**(2): 269-72.

- 17 Cosgrove, G. R. & S. L. Rauch (2003). **Stereotactic cingulotomy.** Neurosurg Clin N Am **14**(2): 225-35.
- 18 Cheyette, S. R. & J. L. Cummings (1995). **Encephalitis lethargica: lessons for contemporary neuropsychiatry.** J Neuropsychiatry Clin Neurosci **7**(2): 125-34.
- 19 Saxena, S., A. L. Brody, J. M. Schwartz & L. R. Baxter (1998). **Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder.** Br J Psychiatry Suppl(35): 26-37.
- 20 Aouizerate, B., D. Guehl, E. Cuny, A. Rougier, B. Bioulac, J. Tignol & P. Burbaud (2004). **Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology.** Prog Neurobiol **72**(3): 195-221.
- 21 Nolte, J. (1999). **The Human Brain.**
- 22 Rosenberg, D. R. & G. L. Hanna (2000). **Genetic and imaging strategies in obsessive-compulsive disorder: potential implications for treatment development.** Biol Psychiatry **48**(12): 1210-22.
- 23 Stuss, D. & D. Benson (1983). **Frontal lobe lesions and behavior.** Localization in Neuropsychology.
- 24 Matsumoto, K. & K. Tanaka (2004). **Neuroscience. Conflict and cognitive control.** Science **303**(5660): 969-70.
- 25 Trepel, M. (1999). **Neuroanatomie.** **23**: 519-33.
- 26 Schmidtke, K., A. Schorb, G. Winkelmann & F. Hohagen (1998). **Cognitive frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder.** Biol Psychiatry **43**(9): 666-73.
- 27 Choi, J. S., D. H. Kang, J. J. Kim, T. H. Ha, J. M. Lee, T. Youn, I. Y. Kim, S. I. Kim & J. S. Kwon (2004). **Left anterior subregion of orbitofrontal cortex volume reduction and impaired organizational strategies in obsessive-compulsive disorder.** J Psychiatr Res **38**(2): 193-9.

- 28 Rauch, S. L., M. A. Jenike, N. M. Alpert, L. Baer, H. C. Breiter, C. R. Savage & A. J. Fischman (1994). **Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography.** Arch Gen Psychiatry **51**(1): 62-70.
- 29 Adler, C. M., P. McDonough-Ryan, K. W. Sax, S. K. Holland, S. Arndt & S. M. Strakowski (2000). **fMRI of neuronal activation with symptom provocation in unmedicated patients with obsessive compulsive disorder.** J Psychiatr Res **34**(4-5): 317-24.
- 30 Luxenberg, J. S., S. E. Swedo, M. F. Flament, R. P. Friedland, J. Rapoport & S. I. Rapoport (1988). **Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder detected with quantitative X-ray computed tomography.** Am J Psychiatry **145**(9): 1089-93.
- 31 Rosenberg, D. R., E. L. Dick, K. M. O'Hearn & J. A. Sweeney (1997). **Response-inhibition deficits in obsessive-compulsive disorder: an indicator of dysfunction in frontostriatal circuits.** J Psychiatry Neurosci **22**(1): 29-38.
- 32 Szeszko, P. R., S. MacMillan, M. McMeniman, S. Chen, K. Baribault, K. O. Lim, J. Ivey, M. Rose, S. P. Banerjee, R. Bhandari, G. J. Moore & D. R. Rosenberg (2004). **Brain structural abnormalities in psychotropic drug-naive pediatric patients with obsessive-compulsive disorder.** Am J Psychiatry **161**(6): 1049-56.
- 33 Bartha, R., M. B. Stein, P. C. Williamson, D. J. Drost, R. W. Neufeld, T. J. Carr, G. Canaran, M. Densmore, G. Anderson & A. R. Siddiqui (1998). **A short echo 1H spectroscopy and volumetric MRI study of the corpus striatum in patients with obsessive-compulsive disorder and comparison subjects.** Am J Psychiatry **155**(11): 1584-91.

- 34 Matthews, S. C., M. P. Paulus, A. N. Simmons, R. A. Nelesen & J. E. Dimsdale (2004). **Functional subdivisions within anterior cingulate cortex and their relationship to autonomic nervous system function.** Neuroimage **22**(3): 1151-6.
- 35 Davis, K. D., K. S. Taylor, W. D. Hutchison, J. O. Dostrovsky, M. P. McAndrews, E. O. Richter & A. M. Lozano (2005). **Human anterior cingulate cortex neurons encode cognitive and emotional demands.** J Neurosci **25**(37): 8402-6.
- 36 Kerns, J. G., J. D. Cohen, A. W. MacDonald, 3rd, R. Y. Cho, V. A. Stenger & C. S. Carter (2004). **Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control.** Science **303**(5660): 1023-6.
- 37 Kim, C. H., J. W. Chang, M. S. Koo, J. W. Kim, H. S. Suh, I. H. Park & H. S. Lee (2003). **Anterior cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder.** Acta Psychiatr Scand **107**(4): 283-90.
- 38 Levin, B. & M. Duchowny (1991). **Childhood obsessive-compulsive disorder and cingulate epilepsy.** Biol Psychiatry **30**(10): 1049-55.
- 39 Maltby, N., D. F. Tolin, P. Worhunsky, T. M. O'Keefe & K. A. Kiehl (2005). **Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: an event-related fMRI study.** Neuroimage **24**(2): 495-503.
- 40 Fallgatter, A. J., D. Brandeis & W. K. Strik (1997). **A robust assessment of the NoGo-anteriorisation of P300 microstates in a cued Continuous Performance Test.** Brain Topogr **9**(4): 295-302.
- 41 Lehmann, D. (1987). **Principles of spatial analysis.** . Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Methods of Analysis of Brain Electrical and Magnetic Signals: 309-354.
- 42 Fallgatter, A. J., T. J. Mueller & W. K. Strik (1999). **Age-related changes in the brain electrical correlates of response control.** Clin Neurophysiol **110**(5): 833-8.

- 43 Fallgatter, A. J., S. S. Esienack, B. Neuhauser, D. Aranda, P. Scheuerpflug & M. J. Herrmann (2000). **Stability of late event-related potentials: topographical descriptors of motor control compared with the P300 amplitude.** Brain Topogr **12**(4): 255-61.
- 44 Wagener, A. (2005). **The NoGo-Anteriorization and its relation to a central inhibitory mechanism.**
- 45 Fallgatter, A. J., G. A. Wiesbeck, H. G. Weijers, J. Boening & W. K. Strik (1998). **Event-related correlates of response suppression as indicators of novelty seeking in alcoholics.** Alcohol Alcohol **33**(5): 475-81.
- 46 Fallgatter, A. J. & T. J. Muller (2001). **Electrophysiological signs of reduced prefrontal response control in schizophrenic patients.** Psychiatry Res **107**(1): 19-28.
- 47 Rosvold, H. E., E. D. Bransome, Jr., A. F. Mirsky, L. H. Beck & I. Sarason (1956). **A continuous performance test of brain damage.** J Consult Psychol **20**(5): 343-50.
- 48 van Leeuwen, T. H., H. C. Steinhausen, C. C. Overtoom, R. D. Pascual-Marqui, B. van't Klooster, A. Rothenberger, J. A. Sergeant & D. Brandeis (1998). **The continuous performance test revisited with neuroelectric mapping: impaired orienting in children with attention deficits.** Behav Brain Res **94**(1): 97-110.
- 49 Bannon, S., C. J. Gonsalvez, R. J. Croft & P. M. Boyce (2002). **Response inhibition deficits in obsessive-compulsive disorder.** Psychiatry Res **110**(2): 165-74.
- 50 Segalowitz, S. J. & P. L. Davies (2004). **Charting the maturation of the frontal lobe: an electrophysiological strategy.** Brain Cogn **55**(1): 116-33.
- 51 Pascual-Marqui, R. D., C. M. Michel & D. Lehmann (1994). **Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain.** Int J Psychophysiol **18**(1): 49-65.

- 52 Serra, F. P., V. Palma, G. Nolfè & G. A. Buscaino (1994). **An electrophysiological study in obsessional compulsive disorders.** Acta Neurol (Napoli) **16**(5-6): 240-8.
- 53 Karadag, F., N. K. Oguzhanoglu, T. Kurt, A. Oguzhanoglu, F. Atesci & O. Ozdel (2003). **Quantitative EEG analysis in obsessive compulsive disorder.** Int J Neurosci **113**(6): 833-47.
- 54 Sherlin, L. & M. Congedo (2005). **Obsessive-compulsive dimension localized using low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA).** Neurosci Lett **387**(2): 72-4.
- 55 Sutton, S., M. Braren, J. Zubin & E. R. John (1965). **Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty.** Science **150**(700): 1187-8.
- 56 Karniski, W. & R. C. Blair (1989). **Topographical and temporal stability of the P300.** Electroencephalogr Clin Neurophysiol **72**(5): 373-83.
- 57 Roberts, L. E., H. Rau, W. Lutzenberger & N. Birbaumer (1994). **Mapping P300 waves onto inhibition: Go/No-Go discrimination.** Electroencephalogr Clin Neurophysiol **92**(1): 44-55.
- 58 Schupp, H. T., W. Lutzenberger, H. Rau & N. Birbaumer (1994). **Positive shifts of event-related potentials: a state of cortical disfacilitation as reflected by the startle reflex probe.** Electroencephalogr Clin Neurophysiol **90**(2): 135-44.
- 59 Johnstone, S. J., R. J. Barry, J. W. Anderson & S. F. Coyle (1996). **Age-related changes in child and adolescent event-related potential component morphology, amplitude and latency to standard and target stimuli in an auditory oddball task.** Int J Psychophysiol **24**(3): 223-38.
- 60 Travis, F. (1998). **Cortical and cognitive development in 4th, 8th and 12th grade students. The contribution of speed of processing and executive functioning to cognitive development.** Biol Psychol **48**(1): 37-56.

- 61 Cerella, J. & S. Hale (1994). **The rise and fall in information-processing rates over the life span.** Acta Psychol (Amst) **86**(2-3): 109-97.
- 62 Okazaki, S., M. Hosokawa, Y. Kawakubo, H. Ozaki, H. Maekawa & S. Futakami (2004). **Developmental change of neurocognitive motor behavior in a continuous performance test with different interstimulus intervals.** Clin Neurophysiol **115**(5): 1104-13.
- 63 Johnstone, S. J., A. Dimoska, J. L. Smith, R. J. Barry, C. B. Pleffer, D. Chiswick & A. R. Clarke (2007). **The development of stop-signal and Go/Nogo response inhibition in children aged 7-12 years: performance and event-related potential indices.** Int J Psychophysiol **63**(1): 25-38.
- 64 Yamaguchi, S. & R. T. Knight (1991). **Age effects on the P300 to novel somatosensory stimuli.** Electroencephalogr Clin Neurophysiol **78**(4): 297-301.
- 65 Fallgatter, A. J., A. C. Ehlis, J. Seifert, W. K. Strik, P. Scheuerpflug, K. E. Zillesen, M. J. Herrmann & A. Warnke (2004). **Altered response control and anterior cingulate function in attention-deficit/hyperactivity disorder boys.** Clin Neurophysiol **115**(4): 973-81.
- 66 Seifert, J., P. Scheuerpflug, K. E. Zillesen, A. Fallgatter & A. Warnke (2003). **Electrophysiological investigation of the effectiveness of methylphenidate in children with and without ADHD.** J Neural Transm **110**(7): 821-9.
- 67 Jasper, H. H. (1958). **Formal discussion: dendrites.** Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl **35**(Supp 10): 42-50.
- 68 Conners, C. K., J. N. Epstein, A. Angold & J. Klaric (2003). **Continuous performance test performance in a normative epidemiological sample.** J Abnorm Child Psychol **31**(5): 555-62.

- 69 Rubia, K., S. Overmeyer, E. Taylor, M. Brammer, S. C. Williams, A. Simmons, C. Andrew & E. T. Bullmore (2000). **Functional frontalisation with age: mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI.** Neurosci Biobehav Rev **24**(1): 13-9.
- 70 Ford, J. M., M. Gray, S. L. Whitfield, A. U. Turken, G. Glover, W. O. Faustman & D. H. Mathalon (2004). **Acquiring and inhibiting prepotent responses in schizophrenia: event-related brain potentials and functional magnetic resonance imaging.** Arch Gen Psychiatry **61**(2): 119-29.
- 71 Mataix-Cols, D., C. Junque, J. Vallejo, M. Sanchez-Turet, K. Verger & M. Barrios (1997). **Hemispheric functional imbalance in a sub-clinical obsessive-compulsive sample assessed by the Continuous Performance Test, Identical Pairs version.** Psychiatry Res **72**(2): 115-26.
- 72 Millierey, M., M. Bouvard, J. Aupetit & J. Cottraux (2000). **Sustained attention in patients with obsessive-compulsive disorder: a controlled study.** Psychiatry Res **96**(3): 199-209.
- 73 Sanz, M., V. Molina, M. Martin-Loeches, A. Calcedo & F. J. Rubia (2001). **Auditory P300 event related potential and serotonin reuptake inhibitor treatment in obsessive-compulsive disorder patients.** Psychiatry Res **101**(1): 75-81.
- 74 Mavrogiorgou, P., G. Juckel, T. Frodl, J. Gallinat, W. Hauke, M. Zaudig, G. Dammann, H. J. Moller & U. Hegerl (2002). **P300 subcomponents in obsessive-compulsive disorder.** J Psychiatr Res **36**(6): 399-406.
- 75 Papageorgiou, C. C. & A. D. Rabavilas (2003). **Abnormal P600 in obsessive-compulsive disorder. A comparison with healthy controls.** Psychiatry Res **119**(1-2): 133-43.
- 76 McCarthy, G. & E. Donchin (1981). **A metric for thought: a comparison of P300 latency and reaction time.** Science **211**(4477): 77-80.

- 77 Polich, J. & A. Kok (1995). **Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review.** Biol Psychol **41**(2): 103-46.
- 78 Towey, J., G. Bruder, E. Hollander, D. Friedman, H. Erhan, M. Liebowitz & S. Sutton (1990). **Endogenous event-related potentials in obsessive-compulsive disorder.** Biol Psychiatry **28**(2): 92-8.
- 79 de Groot, C. M., M. W. Torello, N. N. Boutros & R. Allen (1997). **Auditory event-related potentials and statistical probability mapping in obsessive-compulsive disorder.** Clin Electroencephalogr **28**(3): 148-54.
- 80 Kim, M. S., S. S. Kang, T. Youn, D. H. Kang, J. J. Kim & J. S. Kwon (2003). **Neuropsychological correlates of P300 abnormalities in patients with schizophrenia and obsessive-compulsive disorder.** Psychiatry Res **123**(2): 109-23.
- 81 Zielasek, J., A. C. Ehlis, M. J. Herrmann & A. J. Fallgatter (2005). **Reduced prefrontal response control in patients with schizophrenias: a subgroup analysis.** J Neural Transm **112**(7): 969-77.
- 82 Ivarsson, T. & R. Valderhaug (2005). **Symptom patterns in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder (OCD).** Behav Res Ther.
- 83 McKay, D., J. Piacentini, S. Greisberg, F. Graae, M. Jaffer & J. Miller (2006). **The structure of childhood obsessions and compulsions: dimensions in an outpatient sample.** Behav Res Ther **44**(1): 137-46.
- 84 Piacentini, J. & R. L. Bergman (2000). **Obsessive-compulsive disorder in children.** Psychiatr Clin North Am **23**(3): 519-33.
- 85 Husted, D. S., N. A. Shapira & W. K. Goodman (2006). **The neurocircuitry of obsessive-compulsive disorder and disgust.** Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.

86 Fitzgerald, K. D., R. C. Welsh, W. J. Gehring, J. L. Abelson, J. A. Himle, I. Liberzon & S. F. Taylor (2005). **Error-related hyperactivity of the anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder.** Biol Psychiatry **57**(3): 287-94.

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Warnke, der mein Interesse für die Arbeit mit psychisch erkrankten Kindern und Jugendlichen geweckt hat und mich für die wissenschaftliche Tätigkeit ermuntert hat. Ich bin dankbar, dass ich meine klinische und wissenschaftliche Ausbildung an seiner Klinik erhalten darf. Herr Professor Wewetzer hat sowohl die ersten Schritte dieser Arbeit als auch meiner klinischen Tätigkeit geführt und mich weiter für mein Fach begeistert. Frau Dr. Walitza hat sowohl diese Arbeit, als auch meine weitere wissenschaftliche und klinische Tätigkeit stets freundschaftlich angeleitet.

Herr Professor Fallgatter, aus dessen wissenschaftlichen Vorarbeiten dieses Projekt entstand, ermöglichte diese Arbeit im Rahmen einer Kooperation mit dem Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung und war stets maßgeblich an der Konzeption und dem Fortgang des Projekts beteiligt.

Herr Dr. Martin Herrmann führte mit Ruhe und zielorientiert in die Materie ein, war zu jeder Zeit für Fragen ansprechbar und bewies besondere Geduld bei Fragen zu statistischer Methodik. Ich möchte der gesamten Arbeitsgruppe der elektrophysiologischen Abteilung für die außerordentlich offene und freundschaftliche Aufnahme danken, durch die ich mich stets in einer angenehmen und produktiven Atmosphäre befand. Frau Inge Gröbner und Frau Melanie Harder wiesen hervorragend in die technische Umsetzung der Ableitungen ein und unterstützten tatkräftig und umsichtig die Erhebung der Daten.

Dank gilt auch meinen klinisch tätigen Kollegen, in deren Mitte ich mich beruflich und besonders persönlich immer geborgen fühlen durfte und durch deren Verständnis und Unterstützung oft Freiräume für wissenschaftliche Tätigkeit entstehen.

Ich danke Ann-Christine für ihre Zuneigung und Verständnis und für die zahlreichen Hilfestellungen beim Erwerb von Kenntnissen in elektrophysiologischen und statistischen Fragen.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich stets uneingeschränkt unterstützen. Meine Familie bildet die verlässliche Basis für meinen gesamten persönlichen und beruflichen Lebensweg und ist sicherer Hafen und Ausgangspunkt in allen Lebenslagen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Tobias Johann Renner
Geburtsdatum	07. Mai 1975
Geburtsort	Roding
Familienstand	ledig
Staatsbürgerschaft	deutsche

Schulausbildung

09/1981-08/1984	Grundschule Bernhardswald
09/1984-08/1985	Grundschule Regensburg-Schwabelweis
09/1985-07/1994	Humanistisches Gymnasium der Regensburger Domspatzen Abschluss: Abitur
06/1994	Ablegen der Prüfung für Hochbegabte nach dem bayerischen Begabtenförderungsgesetz

Zivildienst

07/1994-10/1995	Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten Universität Würzburg
-----------------	--

Hochschulausbildung

10/1995	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
08/1997	Physikum
08/1998	1.Staatsexamen
08/2001	2.Staatsexamen
11/2002	3.Staatsexamen Abschluss: Ärztliche Prüfung

Medizinische Tätigkeit

02/2003-08/2004	Arzt im Praktikum an der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Universität Würzburg
08/2004	Approbation als Arzt
seit 09/2004	Wissenschaftlicher Assistent im Rahmen der Klinischen Forschergruppe ADHS Würzburg, Teilprojekt „Funktionelle Molekulargenetik“ Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Universität Würzburg

Würzburg, 31.10.2006