

BILDGEBENDE VERFAHREN BEI ZWANGSSTÖRUNGEN

NEUROIMAGING OF OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER

Oliver Pogarell und Ulrich Hegerl

Zusammenfassung

Neue hirnfunktionelle Untersuchungstechniken, insbesondere die bildgebenden Verfahren, haben wesentlich zum derzeitigen Verständnis der neurobiologischen Grundlagen der Zwangsstörungen beigetragen. Während Studien mit den sogenannten strukturell-bildgebenden Verfahren (kraniale Computertomographie, Magnetresonanztomographie) keine einheitlichen Auffälligkeiten bei Patienten mit Zwangsstörungen zeigten und allenfalls bei einer Untergruppe auf eine Entwicklungsstörung im Bereich der Basalganglien hinwiesen, ergaben sich mit den modernen funktionell-bildgebenden Untersuchungen (Positronenemissionstomographie – PET, Single Photon Emissions-Computertomographie – SPECT) einheitlichere Befunde: Studien zu Hirnperfusion und -metabolismus deuten auf Beeinträchtigungen der Hirnfunktion im Bereich orbitofrontaler kortikaler sowie subkortikal-ganglionärer Regionen hin. Diese Veränderungen sind durch Symptomprovokation auslösbar bzw. verstärkt ausgeprägt und normalisieren sich unter erfolgreicher symptomatischer Therapie. SPECT- und PET-Untersuchungen der Neurotransmitter- bzw. Rezeptorphysiologie bei Zwangspatienten stützen die Hypothese eines serotonergen Defizits. Zusammenfassend weisen die vorliegenden bildgebenden Studien auf eine frontale Überaktivität, vor allem im Bereich orbitofrontaler Strukturen und auf eine Dysfunktion frontaler subkortikaler basalganglionärer Regelkreise hin. Diese Dysregulation steht möglicherweise in Zusammenhang mit einer Störung zentral-modulierender Transmitter, insbesondere des Serotoninsystems, und kann bei einem Teil der Patienten durch eine serotonerge Medikation ausgeglichen werden.

Schlüsselwörter

Zwangsstörung – Bildgebung – PET-SPECT – Neurobiologie – Serotoninsystem

Summary

Structural and functional neuroimaging studies have contributed substantially to the current understanding of the neurobiological basis of obsessive compulsive disorder (OCD). The studies provide evidence that both cortical and subcortical neuronal circuits are involved in OCD pathophysiology with orbitofrontal hyperactivity and corticostriatal dysfunction. Functional „neurochemical“ imaging studies further support the hypothesis of a dysfunction of the central serotonergic system in patients with OCD.

Keywords

Obsessive-compulsive disorder – neuroimaging – PET – SPECT – neurobiology – serotonin

1. Neurobiologie der Zwangsstörungen

a) Pathophysiologische Grundlagen

Die gängigen pathogenetischen Modelle zu den neurobiologischen Grundlagen der Zwangsstörungen beinhalten einerseits Störungen der funktionellen Neuroanatomie des (orbitalen) Frontalhirns und der Basalganglien, die durch kortiko-subkortikale Schaltkreise verbunden sind, sowie andererseits neurochemische Veränderungen der zentralen Neurotransmitterphysiologie (Rapoport und Wise, 1988; Insel, 1992; Saxena et al., 1999; Mavrogiorgou et al., 2001; Übersicht bei Hegerl und Mavrogiorgou, 1998).

Die Hypothesen einer orbitofrontalen Hyperaktivität in Verbindung mit einer Dysregulation neuronaler Verbindungen des Kortex zu den Basalganglien und einer Dysfunktion des zentralen serotonergen Systems wird durch eine Vielzahl neurobiologischer Untersuchungen gestützt (Insel et al., 1983; Baxter, 1990; Rauch et al., 1997a; Saxena et al., 1998).

Bildgebende Untersuchungsverfahren haben zur Erarbeitung der pathophysiologischen Konzepte wesentlich beigetragen. Die technischen Weiterentwicklungen dieser Methoden und

deren Kombination mit anderen hirnfunktionellen Untersuchungstechniken bilden die Grundlage einer multimodalen Diagnostik, die sowohl strukturelle wie auch funktionelle Aspekte beinhaltet und mit dem klinischen Phänotyp in Beziehung setzt (Baxter, 1992; Hoehn-Saric und Benkelfat, 1995; Saxena und Rauch, 2000).

b) Bildgebende Verfahren zur Untersuchung von Hirnstruktur und Hirnfunktion

Strukturelle Untersuchungen des Gehirns erfolgen routinemäßig mit der kranialen Computertomographie (CCT) und der Magnetresonanztomographie (MRT). Die MRT zeichnet sich dabei durch ein wesentlich besseres anatomisches Auflösungsvermögen vor allem im Bereich der Hirn-Binnenstrukturen aus. Sie ermöglicht die präzise Differenzierung von grauer und weißer Substanz und erlaubt somit die genaue Abgrenzung subkortikaler Strukturen, wie z.B. der Basalganglien. Die MRT ist mittlerweile bei den meisten klinischen Fragestellungen das Untersuchungsverfahren der ersten Wahl. Durch morphometrische bzw. volumetrische Auswertetechniken kann eine exakte Vermessung regionaler Hirnstrukturen und ein statistischer Vergleich mit Normkollektiven erfolgen. Damit sind gezielte quantitative Analysen im Rahmen hypothesengestützter wissenschaftlicher Studien möglich.

Die bildgebende Untersuchung der Hirnfunktion erfolgt entweder mit nuklearmedizinischen Verfahren wie Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) oder mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT).

PET oder SPECT ermöglichen die Beurteilung des regionalen Hirnstoffwechsels (z.B. Fluorodeoxyglucose-PET) oder der Hirnperfusion (z.B. CO₂- oder H₂O-PET, ECD- oder HMPAO-SPECT) im Ruhezustand, nach Aktivierung durch externe Reize oder kognitive Aufgaben sowie unter Therapie. Die fMRT lässt Rückschlüsse auf die zerebralen Aktivierungen zu, indem sie regionale Änderungen der Blut-Sauerstoff-Sättigung u.a. während kognitiver Aufgaben visualisiert. Diese Methode bietet gegenüber den nuklearmedizinischen Verfahren den Vorteil einer genaueren anatomischen Lokalisation der Veränderungen. Mit dem Einsatz radioaktiv markierter Rezeptorliganden (z.B. Racloprid oder IBZM für Dopaminrezeptoren, Tropanderivate für Dopamin- oder Serotonintransporter) erlauben PET und SPECT jedoch zusätzlich eine "neurochemische" Charakterisierung neuropsychiatrischer Störungen auf der Ebene der Transmitter- und Rezeptorfunktion.

Bei Patienten mit Zwangsstörungen liegt mittlerweile eine größere Anzahl bildgebender Studien vor (Übersichten bei Hoehn-Saric und Benkelfat, 1995; Saxena et al., 1998; Saxena und Rauch, 2000). Die älteren, rein deskriptiven strukturellen Untersuchungen erfolgten mit der Computertomographie; dieses Verfahren wurde in den folgenden wissenschaftlichen Studien mit der Etablierung der höher auflösenden Magnetresonanstechniken durch die MRT abgelöst. Neben den Untersuchungen zur Hirnmorphologie wurden innerhalb der letzten Jahre eine zunehmende Anzahl von Studien zu den hirnfunktionellen Aspekten sowohl der Neuroanatomie als auch der Neurobiochemie durchgeführt.

Bei der Planung und Durchführung dieser wie auch anderer neurobiologischer Studien sind eine Reihe von Schwierigkeiten zu berücksichtigen:

Die komplexen bildgebenden Untersuchungen erfordern möglichst homogene Patientengruppen bzw. entsprechend große Fallzahlen, um die zu erwartenden Veränderungen gegenüber den gematchten Kontrollen identifizieren und abgrenzen zu können.

Gerade bei Patienten mit Zwangsstörungen ist hier eine Vielzahl verschiedener Einflussgrößen zu beachten, so z.B. die Ausprägung und Schwere der klinischen Symptomatik, das Verhältnis der Kernsymptome "Zwangsgedanken" und "Zwangshandlungen", das Ansprechen auf Pharmako- oder Psychotherapie, das Alter der Patienten bei Beginn der Störung oder die häufige depressive Komorbidität (z.B. Swedo et al., 1989; Zohar et al., 1997; Rosario-Campos et al., 2001; Saxena et al., 2001). Alle diese Faktoren sind im Rahmen der wissenschaftlichen Analysen zu berücksichtigen und bedingen entweder eine strenge Selektion geeigneter Patienten oder eine große Fallzahl mit der Möglichkeit einer entsprechenden Stratifizierung des Patientenkollektivs.

Nicht alle publizierten Studien wurden diesen Anforderungen gerecht. Dies ist möglicherweise die Ursache teilweise inkonsistenter Befunde und der Schwierigkeit, die Spezifität der festgestellten Veränderungen nachzuweisen.

2. Bildgebende Verfahren bei Zwangsstörungen: Datenlage

a) Strukturelle Daten: CCT- und MRT-Studien liefern keine konsistenten Befunde

Die publizierten Untersuchungen mit CCT oder MRT ergaben in der Zusammenschau keine konsistenten Befunde im Sinne einer systematischen strukturellen Veränderung bei Patienten mit Zwangsstörungen (Hoehn-Saric und Benkelfat, 1995; Baxter, 1992; Saxena et al., 1998). In einigen Studien wurden Auffälligkeiten im Bereich der Basalganglien (insbesondere des Nucleus caudatus) beschrieben. Diese Befunde waren jedoch nicht konstant nachweisbar und dürfen daher nicht überinterpretiert werden. Mit einem neuen statistischen MRT-Analyseverfahren fanden Kim et al. (2001) eine erhöhte Dichte der grauen Substanz im Bereich des Frontalhirns und somit in Regionen, die auch in den funktionellen Studien Auffälligkeiten zeigten (s.u.). Methodisch bedingt ist die Aussagekraft dieser statistischen Befunde jedoch limitiert. Zusammenfassend liefern die vorliegenden Daten keine Hinweise auf spezifische strukturelle Merkmale bei Zwangspatienten.

b) Funktionelle Befunde: Hinweise auf kortikostriatale und serotonerge Dysfunktion

Zur Hirnfunktion bei Patienten mit Zwangsstörungen liegen PET-, SPECT- und in jüngerer Zeit auch fMRT-Studien vor. PET und SPECT erlauben die Beurteilung des Aktivitätszustands des Gehirns indirekt über die Messung des regionalen Glukosemetabolismus oder der Hirnperfusion in Ruhe bzw.

unter Stimulation; die fMRT misst die Änderung der Blut-Sauerstoff-Sättigung nach Aktivierung verschiedener Hirnregionen durch entsprechende Untersuchungsparadigmen. Bei Zwangsstörungen wurden folgende Studienprotokolle eingesetzt (Übersicht bei Saxena und Rauch, 2000):

1. "Baselinestudien": PET- und SPECT Studien bei Patienten und gesunden Kontrollen im Ruhezustand
2. "Therapiestudien": Verlaufsuntersuchungen bei Patienten vor und nach Therapie: Beurteilung der Therapieeffekte auf Metabolismus bzw. Perfusion mit PET und SPECT
3. "Provokationsstudien": Untersuchung von Patienten mit Zwangsstörungen nach pharmakologischer Provokation bzw. nach Hervorrufen der Zwangssymptome durch Exposition oder Ideation
4. "Aktivierungsstudien": PET- und fMRT-Studien zur Beurteilung der Hirnaktivierungen während verschiedener kognitiver Test-Paradigmen (z.B. hirnfunktionelle Untersuchung von expliziten, impliziten oder prozeduralen Gedächtnisleistungen); Vergleich von Patienten und gesunden Kontrollen
5. "Neurochemische", nuklearmedizinische Studien (PET, SPECT) mit Radioliganden: Untersuchung der Veränderungen auf Transmitter- und Rezeptorebene

Mit PET und SPECT wurden innerhalb der hochrangig publizierten, kontrollierten Studien insgesamt weit über 100 Patienten im "Ruhezustand" untersucht und mit gesunden Kontrollpersonen verglichen. In der Mehrzahl der Studien wurde der regionale zerebrale Glukosemetabolismus (Fluorodeoxyglucose-PET) oder die Hirnperfusion (HMPAO-SPECT) untersucht. Bei einer kritischen Bewertung der verschiedenen Studienergebnisse können folgende Befunde als weitgehend konsistent und gesichert hervorgehoben werden (Saxena und Rauch, 2000): Bei Zwangspatienten fanden sich im Vergleich zu gesunden Kontrollen Auffälligkeiten im Bereich des orbitofrontalen Kortex (OFC), des cingulären Kortex (ACC), der Basalganglien und des Thalamus. Die Mehrzahl der Studien konnte eine Überaktivität (Hypermetabolismus, Hyperperfusion) in diesen Bereichen nachweisen, mit besonderer Betonung im Frontalhirn und im Bereich des Nucleus caudatus. Einige Autoren beschrieben mit einer verminderten Perfusion in Anteilen des frontalen und cingulären Kortex aber auch gegenteilige Veränderungen (Busatto et al., 2000, 2001). Ferner zeigten die Befunde in den Studien vielfach keine eindeutige Korrelation zur Schwere der Störung bzw. zur Ausprägung der jeweils dominierenden Zwangssymptome. Dies muß als Hinweis auf die Heterogenität der Zwangsstörungen mit möglicherweise unterschiedlichen Pathomechanismen der Kardinalsymptome (z.B. Zwangsgedanken, Zwangshandlungen) gewertet werden.

Die Relevanz der Befunde aus den "Baselinestudien" wird allerdings durch die Ergebnisse der Therapie- und Provokationsstudien untermauert: In den publizierten Verlaufsstudien konnte mit PET und/oder SPECT an über 100 medikamentös oder psychotherapeutisch behandelten Patienten gezeigt werden, dass die kortikalen und subkortikalen Auffälligkeiten (Hyperaktivität) im Verlauf einer erfolgreichen Behandlung sowohl unter Pharmako- als auch unter Psychotherapie rückläufig waren (Baxter et al., 1992; Schwartz et al., 1996; Saxena et al., 1999). Brody et al. (1998) stellten

dabei fest, dass sich Responder auf eine Verhaltenstherapie (VT) hinsichtlich der PET-Aktivierungen bei Baseline von Respondern auf eine serotonerge Medikation mit Fluoxetin unterschieden: Die VT-Responder zeigten vor Behandlungsbeginn im Bereich des linken orbitofrontalen Kortex eine signifikant höhere metabolische Aktivität.

In mehreren Untersuchungen konnten die "Baseline"-Befunde einer frontalen und basalganglionären Hyperaktivität durch Symptomprovokation (pharmakologisch mit mCPP bzw. durch Exposition oder Imagination) ausgelöst oder verstärkt werden (s. Breiter et al., 1996; Saxena et al., 2000).

Wenn Patienten mit Zwangsstörungen während der Durchführung kognitiver Testverfahren (z.B. Gedächtnisaufgaben) mit PET oder fMRT untersucht und mit gesunden Kontrollen verglichen wurden, zeigten sich trotz weitgehend normaler klinisch-psychologischer Testergebnisse signifikant unterschiedliche Hirnaktivierungen, vor allem bei impliziten und prozeduralen Gedächtnisleistungen. Bei diesen Aufgaben sind bei gesunden Probanden in hohem Maße subkortikale Strukturen, wie z.B. die Basalganglien (Striatum) involviert. Zwangspatienten zeigten in diesen Bereichen jedoch eine verminderte Aktivierung (Breiter et al. 1996, Rauch et al. 1997b, 2001). Einen neuen funktionellen Untersuchungsansatz zur Überprüfung der Hypothese einer serotonergen Dysfunktion bei Patienten mit Zwangsstörungen liefert die SPECT mit dem Monoamintransporterliganden [¹²³I]-β-CIT, der eine Markierung der Serotonintransporter (SERT) in vivo ermöglicht. Derzeit wird in einer gemeinsamen Studie der Psychiatrischen und Nuklearmedizinischen Kliniken der Universität München das zentrale Serotoninsystem mit β-CIT-SPECT bei Zwangspatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen untersucht. Erste Ergebnisse weisen auf deutliche Auffälligkeiten des Serotonintransporter-Status bei den unmedizierten Patienten hin.

3. Zusammenfassung

Anhand der aktuellen Datenlage lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen: Die vorliegenden strukturellen Untersuchungen mit CCT und MRT zeigen bei Patienten mit Zwangsstörungen in der Zusammenschau keine systematischen Auffälligkeiten im Sinne eines umschriebenen morphologischen Korrelats. Einige Studien weisen allerdings auf Veränderungen im Bereich der Basalganglien und des frontalen Kortex hin. Die Mehrzahl der bislang publizierten funktionellen Studien zeigte signifikante Veränderungen im Bereich des Frontalhirns, der Basalganglien sowie des Thalamus. Insgesamt ergibt sich das Bild einer kortikalen und subkortikalen Überaktivität, die unter Symptomprovokation verstärkt auftritt und nach erfolgreicher Therapie (sowohl unter Pharmako- als auch Psychotherapie) abnimmt.

Diese Ergebnisse werden durch negative und teils auch inverse Befunde in einigen wenigen Studien relativiert wie auch durch den fehlenden Beleg einer eindeutigen Korrelation der Daten mit dem Ausmaß der Symptome bzw. der Schwere der Störung insgesamt. Dies deutet auf eine Heterogenität der Erkrankung und damit auf die Notwendigkeit einer exakten Charakterisierung der Patienten sowie größerer Fallzahlen in

den einzelnen Studien hin. Die wiederholt gezeigten gegenläufigen funktionellen Veränderungen unter Symptomprovokation einerseits (Zunahme) und nach Therapieresponse (Pharmako- und Psychotherapie) andererseits (Abnahme) stützen jedoch die Bedeutung und Aussagekraft der Befunde. Die bildgebenden Untersuchungen liefern somit zahlreiche Belege für eine Hirnfunktionsstörung mit Beteiligung kortikaler (Frontalhirn) und subkortikaler Strukturen (Basalganglien, Thalamus), die zu einer Beeinträchtigung kortiko-subkortikaler Regelkreise führt. Zudem kann von einer Dysfunktion des zentralen serotonergen Systems bei Patienten mit Zwangsstörungen ausgegangen werden.

Die Ergebnisse deuten aber auch wiederholt auf die Heterogenität der Zwangsstörungen hin. Die Aussagekraft der neurobiologischen Verfahren lässt sich nur durch eine genaue klinische (z.B. Art und Schwere der Symptome) und demographische (z.B. Manifestationsalter) Charakterisierung bzw. Stratifizierung der Patienten aufrechterhalten. Dies erfordert große Fallzahlen sowie eng gefasste Einschlusskriterien, um eine homogene Studienpopulation zu erzielen.

Es ist bislang offen, inwieweit es sich bei den Veränderungen um eher zustandsabhängige Befunde handelt, bzw. in welchem Umfang charakteristische "Trait-Merkmale" eine Rolle spielen. Ebenso ist die Spezifität der Veränderungen im Hinblick auf die Zwangssymptome (z.B. gegenüber einer unspezifisch erhöhten emotionalen Anspannung während der Untersuchungen) in Verlaufsstudien zu überprüfen.

Zukünftiges Ziel der bildgebenden Forschung bleibt es, die bisher gewonnenen Erkenntnisse über die pathophysiologischen Grundlagen der Zwangsstörungen zu validieren und weiter zu differenzieren, um in der Folge auch klinisch relevante Anwendungsmöglichkeiten dieser Verfahren, wie z.B. die Prädiktion verschiedener Therapiestrategien, für den individuellen Patienten zu entwickeln.

Literatur

Baxter LR: Brain imaging as a tool in establishing a theory of brain pathology in obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1990;51(S):22-5

Baxter LR Jr: Neuroimaging studies of obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1992;15:871-84

Baxter LR Jr, Schwartz JM, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Mazziotta JC, Alazraki A, Selin CE, Ferng HK, Munford P, et al.: Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:681-9

Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, Baker JR, Weisskoff RM, Kennedy DN, Kendrick AD, Davis TL, Jiang A, Cohen MS, Stern CE, Belliveau JW, Baer L, O'Sullivan RL, Savage CR, Jenike MA, Rosen BR: Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:595-606

Brody AL, Saxena S, Schwartz JM, Stoessel PW, Maidment K, Phelps ME, Baxter LR Jr: FDG-PET predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1998;84:1-6

Busatto GF, Zamignani DR, Buchpiguel CA, Garrido GE, Glabus MF, Rocha ET, Maia AF, Rosario-Campos MC, Campi Castro C, Furuie SS, Gutierrez MA, McGuire PK, Miguel EC: A voxel-based investigation of regional cerebral blood flow abnormalities in obsessive-compulsive disorder using single photon emission computed tomography (SPECT). *Psychiatry Res* 2000;99:15-27

Busatto GF, Buchpiguel CA, Zamignani DR, Garrido GE, Glabus MF, Rosario-Campos MC, Castro CC, Maia A, Rocha ET, McGuire PK, Miguel EC: Regional cerebral blood flow abnormalities in early-onset obsessive-compulsive disorder: an exploratory SPECT study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:347-54

Hegerl U, Mavrogiorgou P: Biologische Grundlagen von Zwangsstörungen. In: Zaudig M, Hauke W, Hegerl U (Hrsg.): Die Zwangsstörung. Diagnostik und Therapie. Stuttgart: Schattauer Verlag, 1998, 29-44

Hoehn-Saric R, Benkelfat C: Structural and functional brain imaging in obsessive-compulsive disorder. In: Hollander E, Zohar J, Marazziti D, Olivier B (eds.): Current insights in obsessive-compulsive disorder. New York: John Wiley & Sons, 1995, 183-211

Insel TR, Donnelly EF, Lalakea ML, Alterman IS, Murphy DL: Neurological and neuropsychological studies of patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1983;18:741-51

Insel TR: Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:739-44

Kim JJ, Lee MC, Kim J, Kim IY, Kim SI, Han MH, Chang KH, Kwon JS: Grey matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: statistical parametric mapping of segmented magnetic resonance images. *Br J Psychiatry* 2001;179:330-4

Mavrogiorgou P, Mergl R, Tigges P, El Husseini J, Schroter A, Juckel G, Zaudig M, Hegerl U: Kinematic analysis of handwriting movements in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:605-12

Rapoport JL, Wise SP: Obsessive-compulsive disorder: evidence for basal ganglia dysfunction. *Psychopharmacol Bull* 1988;24:380-4

Rauch SL, Savage CR: Neuroimaging and neuropsychology of the striatum. Bridging basic science and clinical practice. *Psychiatr Clin North Am* 1997a;20:741-68

Rauch SL, Savage CR, Alpert NM, Dougherty D, Kendrick A, Curran T, Bron HD, Manzo P, Fischman AS, Jenike MA: Probing striatal function in obsessive-compulsive disorder. A PET study of implicit sequence learning. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997b;9:568-573

Rauch SL, Whalen PJ, Curran T, Shin LM, Coffey BJ, Savage CR, McInerney SC, Baer L, Jenike MA: Probing striato-thalamic function in obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome using neuroimaging methods. *Adv Neurol* 2001;85:207-24

Rosario-Campos MC, Leckman JF, Mercadante MT, Shavitt RG, da Silva Prado H, Sada P, Zamignani D, Miguel EC: Adults with early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:1899-1903

Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR: Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry (Suppl.)* 1998;35:26-37

Saxena S, Brody AL, Maidment KM, Dunkin JJ, Colgan M, Alborzian S, Phelps ME, Baxter LR Jr: Localized orbitofrontal and subcallosal metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:683-93

Saxena S, Rauch SL: Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000;23:563-86

Saxena S, Brody AL, Ho ML, Alborzian S, Ho MK, Maidment KM, Huang SC, Wu HM, Au SC, Baxter LR Jr: Cerebral metabolism in major depression and obsessive-compulsive disorder occurring separately and concurrently. *Biol Psychiatry* 2001;50:159-70

- Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter LR Jr, Martin KM, Phelps ME: Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:109-13
- Swedo SE, Rapoport JL, Leonard H, Lenane M, Cheslow D: Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: clinical phenomenology of 70 consecutive cases. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:335-341
- Zohar AH, Pauls DL, Ratzoni G, Apter A, Dycian A, Binder M, King R, Leckman JF, Kron S, Cohen DJ: Obsessive-compulsive disorder with and without tics in an epidemiological sample of adolescents. *Am J Psychiatry* 1997;134:274-276

Oliver Pogarell

Ulrich Hegerl

Psychiatrische Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität

Nußbaumstr. 7 • 80336 München

Tel: 089-5160-5541 • Fax: 089-51605542

e-mail: oliver.pogarell@psy.med.uni-muenchen.de