

NEUROBIOLOGISCHE ERKLÄRUNGSANSÄTZE BEI ZWANGSSTÖRUNGEN

NEUROBIOLOGICAL APPROACHES TO OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER

Ulrich Hegerl Verena Henkel und Oliver Pogarell

Zusammenfassung

Die Zwangsstörung lädt mehr als viele andere psychiatrische Erkrankungen ein, nach psychologischen Erklärungsansätzen zu suchen. Erst in den vergangenen 15 Jahren wurde das Augenmerk verstärkt auf die neurobiologische Seite dieser Erkrankung gelenkt. In diesem Artikel sollen die wichtigsten neurobiologischen Forschungsansätze im Überblick dargestellt werden. Dabei wird insbesondere die pathogenetische Rolle des serotonergen Systems bei Zwangsstörungen diskutiert. Weiterhin werden neuroanatomische Erklärungsmodelle referiert. Darüber hinaus gibt es Evidenz für einen Einfluss genetischer Aspekte im Rahmen der Pathogenese der Zwangsstörung, vor allem bei Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn. Abschließend werden erste Befunde zu einem neuen Störungsbild vorgestellt, genannt PANDAS ("Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infections"). Hinweise, dass parainfektiose immunologische Prozesse als pathogenetischer Faktor fungieren können, geben Impulse für die Konzeption gänzlich neuer therapeutischer Verfahren. Insgesamt kann festgestellt werden, dass in den letzten Jahren eine Fülle von Befunden zu neurobiologischen Aspekten der Zwangsstörung zusammengetragen wurde. Auch wenn sich diese bislang noch nicht in einem einheitlichen pathogenetischen Modell bündeln lassen, hat die intensive biologisch orientierte Forschungsarbeit im Bereich der Zwangsstörungen unseren Blick für die pathophysiologischen Grundlagen dieser Erkrankung geschärft und deutlich gemacht, dass diese einen wesentlichen Ansatzpunkt für therapeutische Maßnahmen darstellen.

Schlüsselwörter

Zwangsstörung - Serotonin-Defizit-Hypothese - Neuroanatomie - Genetik - PANDAS

Summary

Theoretical psychological approaches have been suggested for obsessive-compulsive disorders (OCD) more frequently than for any other psychiatric disease. During the last 15 years neurobiological aspects of OCD have become increasingly important. This article represents a review of different neurobiological areas of research.

The pathogenetic role of the serotonergic system in OCD will be discussed in detail. Furthermore, neuroanatomic concepts are reported. Moreover, there is evidence for an influence of genetic aspects, especially regarding the disorders with early onset. Finally, first findings concerning a new diagnosis called PANDAS ("Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infections") are compiled. Indices that immunological processes triggered by an infectious agent could be a pathogenetic factor may lead to the development of completely new therapeutic strategies.

In summary, in the past years an extended neurobiological research on OCD was conducted. Although a consistent pathogenetic model of OCD has not been developed so far, extensive biological OCD research has sensitized us for the pathophysiological basis of this disease. This aspect is an essential target for current and future therapeutical approaches.

Keywords

obsessive-compulsive disorder - serotonin-deficit-hypothesis - neuroanatomy - genetics - PANDAS

Einleitung

Mehr als andere psychiatrische Erkrankungen lädt die Zwangsstörung dazu ein, nach psychologischen Erklärungen im Rahmen psychoanalytischer oder verhaltenstherapeutischer Konzepte zu suchen. Erst in den letzten 15 Jahren wurde das Augenmerk verstärkt auf die neurobiologische Seite dieser Erkrankung gelenkt. Hauptgrund hierfür war die Beobachtung, dass sich Patienten mit Zwangsstörungen mit Antidepressiva erfolgreich behandeln lassen, bemerkenswerterweise jedoch nur mit der Untergruppe der serotonergen Antidepressiva. Dieser Zusammenhang zwischen Zwangsstörung und Anspre-

chen speziell auf serotoninagonistische Antidepressiva hat die Hoffnung genährt, einen umschriebenen neurobiologischen Pathomechanismus bei dieser Erkrankung identifizieren zu können.

Im Folgenden werden die wichtigsten neurobiologischen Forschungsbereiche dargestellt, mit der Frage, ob sich bereits empirisch gesicherte Erklärungsmodelle abzeichnen.

Biologische und psychologische Erklärungsansätze werden in diesem Beitrag nicht in einem konkurrierenden, sondern komplementären Verhältnis gesehen. Psychologische Er-

klärungsansätze betrachten den Menschen als Einheit in seiner Interaktion mit der Umwelt, und beschreiben sein Verhalten im weitesten Sinne (verbal und averbal). Physiologische (biologische) Erklärungsansätze dagegen betrachten die Bestandteile des menschlichen Organismus in ihrem Zusammenspiel. Dies sind zwei Beschreibungsbereiche, die sich zwar berühren, aber nicht überlappen und auch nicht aufeinander reduzierbar sind. Auf beiden Ebenen lassen sich nicht nur Erklärungsansätze, sondern auch Therapieansätze finden.

“Serotonin-Defizit-Hypothese”

Eine inzwischen große Schar von Studien lässt sich unter der plakativen Überschrift “Serotonin-Defizit-Hypothese” einreihen. Der Leitgedanke dieses Forschungsbereiches ist, dass eine defiziente serotonerge Neurotransmission in bestimmten Hirnbereichen ein wichtiger pathogenetischer Faktor bei Zwangsstörungen ist. Das zentrale Serotonin-System gehört zu den phylogenetisch und ontogenetisch ältesten neuromodulatorischen Systemen. Die Zellkörper liegen in den Raphekernen im Hirnstamm. Es handelt sich hier um eine vergleichsweise sehr kleine Zahl von Neuronen (ca. 250.000 im Nucleus raphe dorsalis), die jedoch einen extrem hohen Verzweigungsgrad aufweisen und so gut wie das gesamte Zentralnervensystem innervieren. Dieses System entfaltet seine Wirkung nur zum Teil über synaptische Verbindungen, teilweise wird der Botenstoff ohne synaptischen Kontakt mit einer in Verbindung stehenden Nervenzelle in den Extrazellulärraum freigesetzt. Auf Grund dieser und anderer Eigenschaften ist dieses System gut geeignet, um eine tonisch modulierende Funktion auf so gut wie alle Bereiche des Zentralnervensystems auszuüben. Zu bedenken ist, dass das serotonerge System in sich heterogen ist, dass die serotonerge Neurotransmission über ein Vielzahl von Rezeptoren vermittelt wird und dass enge Wechselwirkungen zwischen dem serotonergen System und anderen neuromodulatorischen Systemen wie dem dopaminergen oder noradrenergen System bekannt sind.

Wie gut ist nun die pathogenetische Rolle dieses Systems bei Zwangsstörungen belegt?

Klinische Wirksamkeit von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern

Das stärkste Argument für die Bedeutung einer serotonergen Dysfunktion bei Zwangsstörungen sind Hinweise auf das selektive pharmakotherapeutische Ansprechen auf Substanzen, die die Serotonin-Wiederaufnahme hemmen. Zu nennen sind hier Clomipramin und die selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (z.B. Citalopram, Fluvoxamin, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin). Die therapeutische Wirkung dieser Substanzen bei Zwangsstörungen ist in zahlreichen kontrollierten Studien eindeutig belegt und kann durch Gabe eines Serotonin-Antagonisten (Metergolin) teilweise rückgängig gemacht werden. Auch ist inzwischen die überlegene Wirksamkeit serotonerger gegenüber noradrenerger Antidepressiva in überzeugender Weise nachgewiesen worden (Überblick bei Mavroggiorgou und Hegerl, 1998).

Die Frage nach dem genauen therapeutischen Wirkmechanismus der SSRI ist nicht einfach zu beantworten. Diese Substanzen hemmen einen spezifischen und hochaffinen Membrantransporter, durch den der Großteil des in den synaptischen Spalt und den Extrazellulärraum freigesetzten Serotonins wieder in das präsynaptische serotonerge Neuron aufgenommen und damit aus dem Wirkungsbereich entfernt wird. Zunächst ist deshalb zu erwarten, dass es durch Hemmung dieser Serotonin-Wiederaufnahme zu einer Zunahme der Serotonin-Konzentration im synaptischen Spalt und damit zu einer verstärkten serotonergen Neurotransmission kommt. Gegenregulatorische Effekte über Autorezeptoren (5-HT_{1a}- und 5-HT_{1d}-Autorezeptoren) wirken dem jedoch entgegen und können sogar zu einer initialen Abnahme der serotonergen Transmission führen (Überblick bei Gardier et al., 1996; El Mansari et al., 1995). Die vereinzelt zu beobachtende initiale Verschlechterung der Zwangssymptomatik nach Gabe von SSRI könnte hiermit in Verbindung stehen. Erst nach längerfristiger Gabe von SSRI kommt es dann jedoch zu einer deutlicheren Zunahme der extrazellulären Serotonin-Konzentration, möglicherweise weil die gegenregulatorische Wirkung abnimmt. Es gibt Hinweise, dass im orbitofrontalen Kortex erst nach einer achtwöchigen Behandlung mit einem SSRI diese gegenregulatorische Wirkung über Autorezeptoren (5-HT_{1d}-Autorezeptoren) nachlässt und damit die lange Wirklatenz von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern bei Zwangsstörungen erklärbar wäre.

Periphere serotonerge Indikatoren

In einer Reihe von Studien wurden Zusammenhänge zwischen Zwangsstörungen und peripheren Indikatoren wie der Serotonin-Konzentration im Vollblut, der Konzentration des Hauptmetaboliten des Serotonins, 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) im Liquor oder der Serotonin-Konzentration in den Thrombozyten untersucht. Genaue Rückschlüsse auf die Art der serotonergen Dysfunktion können aus diesen Studien jedoch nicht gezogen werden, da der Zusammenhang zwischen der zentralen serotonergen Neurotransmission und den untersuchten Indikatoren nach wie vor unklar und die Befundlage nicht konsistent ist.

Neuroendokrine Stimulationstests

In einer ganzen Reihe von Studien wurde die bei Patienten mit Zwangsstörungen veränderte Freisetzung von Prolaktin oder Kortisol nach Gabe serotonerger Stimulationssubstanzen untersucht. Die Freisetzung von Prolaktin und Kortisol wird u.a. durch das serotonerge System beeinflusst, so dass Veränderungen der Freisetzung im Rahmen dieser Stimulationstests indirekte Hinweise auf den Funktionszustand des zentralen serotonergen Systems liefern sollten.

Dieser Forschungsansatz ist inzwischen weitgehend verlassen worden, da die Ergebnisse sehr inkonsistent sind und große Interpretationsprobleme bestehen. Die am häufigsten verwendeten Stimulationssubstanzen sind Meta-Chlorophenyl-Piperazin (mCPP) und Fenfluramin. Die diesbezügliche Befundlage wurde anderweitig kritisch diskutiert (Hegerl und Mavroggiorgou, 1998).

Die Lautstärkeabhängigkeit der akustisch evozierten Potentiale (LDAEP)

Durch eine Serie klinischer und tierexperimenteller Untersuchungen (Juckel et al., 1999; Hegerl und Mavrogiorgou, 1998; Hegerl und Juckel, 1993; Gallinat und Hegerl, 1998) konnte belegt werden, dass die sensorische kortikale Verarbeitung im primären akustischen Kortex durch das serotonerge System moduliert wird und als Indikator der serotonergen Funktion geeignet ist. Gemessen wird die Lautstärkeabhängigkeit der akustisch evozierten kortikalen Reizantwort (loudness dependence of auditory evoked potentials, LDAEP), wobei eine starke LDAEP auf eine niedrige serotonerge Neurotransmission hinweist und umgekehrt. In einer Untersuchung an 22 unmedizierten Patienten mit Zwangsstörung konnten bei diesem Parameter keine Unterschiede zu einer gesunden Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Carillo-de-la-Pena et al., 2000). In einer zweiten Studie an einer unabhängigen, schwerer erkrankten Patientengruppe wiesen die Patienten (N = 31) eine signifikant größere LDAEP als gesunde Kontrollen auf, was mit einer verminderten serotonergen Neurotransmission in Einklang stehen würde. Der Nachweis dieses Zusammenhanges nur bei schwerer erkrankten Patienten besagt, dass die LDAEP eine zustandsabhängige Auffälligkeit bei Patienten mit Zwangsstörungen abbildet, d. h. parallel zur Zwangssymptomatik verändert.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass eine eindeutige serotonerge Unterfunktion bisher nur schwer zu belegen war, da valide Indikatoren für die Funktion dieses Systems beim Menschen bisher fehlen. Die LDAEP als relativ spezifischer Indikator der zentralen serotonergen Transmission weist nur bei akut erkrankten Patienten auf eine serotonerge Hypofunktion hin. Gegen eine dominierende Rolle einer serotonergen Hypofunktion bei Zwangsstörungen spricht auch die Tatsache, dass nur ein Teil der Patienten auf eine Behandlung mit serotonergen Antidepressiva reagiert, dass die große Mehrheit der Patienten, die respondieren, nur eine Teilresponse zeigten und dass künstlich herbeigeführter Serotonin-Mangel keine Zwangssymptomatik auslöst (Henger et al., 1996).

Neuroanatomische Erklärungsmodelle

Mit Verfahren der funktionellen Bildgebung wie SPECT (Single-Photon-Emissionscomputertomographie) oder PET (Positronen-Emissionstomographie) wurden Hinweise auf eine erhöhte Aktivität im orbitofrontalen Kortex bei Patienten mit Zwangsstörungen gefunden (z.B. Hoehn-Saric und Benkelfat, 1994). Diese Veränderungen scheinen jedoch eine Zustandsabhängigkeit aufzuweisen, da z.B. nach Exposition der Patienten im Rahmen der Untersuchung mit einem verschmutzten Handschuh eine Aktivitätszunahme im orbitofrontalen Kortex (Rauch et al., 1994; Cottraux et al., 1996) und umgekehrt unter erfolgreicher medikamentöser Behandlung eine Aktivitätsabnahme im orbitofrontalen Kortex (Benkelfat et al., 1990; Swedo et al., 1992) sowie im anterioren Gyrus cinguli (Swedo et al., 1992; Perani et al., 1995) beobachtet wurde. Unter erfolgreicher Verhaltenstherapie wurde von zwei

Autoren eine Aktivitätsabnahme im Nucleus caudatus beobachtet (Baxter et al., 1992; Schwartz et al., 1996). Auch wenn diese aufgeführten Beobachtungen nicht von allen Autoren bestätigt wurden und sogar verminderte Aktivität im orbitofrontalen Kortex von Patienten berichtet wurde (z.B. Busatto et al., 2000), sind basierend auf den zitierten Arbeiten pathogenetische Modelle entwickelt worden, die davon ausgehen, dass die Überaktivität im orbitofrontalen Kortex und im anterioren Gyrus cinguli Ausdruck einer verstärkten positiven Rückkoppelung zwischen medialen Thalamuskernen und dem orbitofrontalen Kortex ist. Diese soll wiederum Folge einer Dysinhibition durch eine Basalganglienstörung sein (Abb. 1).

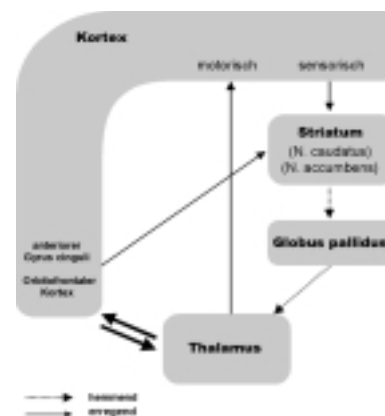


Abb. 1: Kortiko-subkortikale Regelschleifen, deren Störung als pathophysiologisches Substrat von Zwangssymptomen diskutiert wird (modifiziert nach Lesch, 1991). Motorische und/oder kognitive Schablonen werden durch ein verstärktes positives Feedback zwischen orbitofrontalem Kortex und Thalamus aktiviert. Eine Besserung der Zwangssymptome lässt sich durch neurochirurgische Durchtrennungen exzitatorischer subkortikaler Projektionen des orbitofrontalen Kortex bzw. des anterioren Gyrus cinguli erzielen.

Dieses inzwischen in verschiedenen Varianten ausformulierte Modell hat Plausibilität durch die klinische Beobachtung, dass das durch Läsionen im Frontalhirnbereich ausgelöste Frontalhirnsyndrom durch eine erhöhte Ablenkbarkeit und sozial unangebrachtes, enthemmtes Verhalten gekennzeichnet ist und damit entgegengesetzte Merkmale wie die Zwangsstörung aufweist.

Auch ist die Tatsache kompatibel mit diesen Modellen, dass neurochirurgische Eingriffe, die bei schweren und therapieresistenten Verläufen erfolgreich sind, die Gemeinsamkeit haben, dass der frontale Kortex isoliert und die positive Rückkoppelung zwischen orbitofrontalem Kortex und medialen Thalamuskernen bzw. zwischen orbitofrontalem Kortex und dem Striatum unterbrochen wird (Mindus et al., 1994). Umgekehrt können durch Stimulation des Gyrus cinguli anterior und präfrontaler Hirnareale repetitive motorische Phänomene ausgelöst werden.

Da im Rahmen des neuroanatomischen Erklärungsmodells Basalganglienstörungen einen wichtigen pathogenetischen Faktor darstellen, wären motorische Auffälligkeiten bei Zwangsstörungen zu erwarten. Von einigen, wenn auch nicht

allen Autoren wurde hierzu passend gehäuftes Auftreten von "neurological soft signs" bei Patienten mit Zwangsstörungen berichtet. In einer eigenen Untersuchung wurden feinmotorische Aspekte von Handbewegungen durch Aufzeichnung von Schreibbewegungen mit einem Digitalisierungstablett untersucht. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese wiesen Patienten mit Zwangsstörungen eine geringere Automatisierung und Glattheit ihrer Schreibbewegungen auf, verglichen mit einer Kontrollgruppe (Mavrogriorgou et al., 1999).

Insgesamt sind die neuroanatomischen Erklärungsmodelle bisher noch als spekulativ anzusehen. Die beschriebenen Befunde der funktionellen Bildgebung sind inkonsistent, und auch die Spezifität der orbitofrontalen Hyperaktivität für Zwangsstörungen ist fraglich. Es könnte sich hierbei z.B. lediglich um Ausdruck einer erhöhten emotionalen Anspannung oder eines erhöhten "arousals" bei Patienten mit akuter Zwangssymptomatik handeln. Hieran lassen z.B. Untersuchungen an psychiatrisch gesunden Personen denken, in denen bewusst herbeigeführte oder spontan auftretende affektiv getönte Bilder und Zustände mit einer präfrontalen Aktivitätszunahme einhergingen. Schließlich ist zu bedenken, dass die orbitofrontale Überaktivität bei Patienten mit Zwangsstörungen ein zustandsabhängiges Phänomen ist und damit möglicherweise ein Korrelat der akuten Symptomatik, jedoch nicht ein Aspekt, der im Sinne eines Trait-Merkmals das Auftreten der Erkrankung erklären könnte.

Genetische Aspekte

Zwillingsstudien ergaben eine höhere Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen (53-87%) gegenüber zweieiigen Zwillingen (22-47%). Auch weisen neuere Familienuntersuchungen auf genetische Faktoren bei Zwangsstörungen hin. So untersuchten beispielsweise Pauls et al. (1995) 466 Verwandte ersten Grades von Patienten mit Zwangsstörungen und verglichen diese mit 113 Verwandten von Kontrollpersonen. Gefunden wurde in dieser Studie eine Lebenszeitprävalenz für Zwangsstörungen von 10,3% bei den Verwandten ersten Grades gegenüber 1,9% bei den Kontrollpersonen. Ganz ähnliche Ergebnisse wurden in einer neueren Arbeit von Nestadt et al. (2000) gefunden. Von beiden Arbeitsgruppen sowie auch anderen Autoren wurde berichtet, dass der genetische Einfluss bei frühem Erkrankungsalter signifikant größer ist als bei späterem Erkrankungsalter. Nestadt et al. (2000) fanden eine höhere familiäre Belastung bei einem Erkrankungsalter unter 18 Jahren (38 von 276 Personen) gegenüber einem höheren Erkrankungsalter (0 von 49 Personen). Übereinstimmende Ergebnisse hinsichtlich des Erkrankungsalters auf die Höhe der familiären Belastung wurden von anderen Arbeitsgruppen berichtet (Pauls et al., 1995; Bellodi et al., 1992; Reddy et al., 2001).

Zusammenfassend liefern diese Befunde Evidenz dafür, dass insbesondere bei Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn genetische Faktoren eine bedeutsame Rolle in der Pathogenese spielen.

PANDAS (Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infections)

Eine Serie neuerer Arbeiten hat recht überzeugende Belege dafür vorgelegt, dass bei einer Untergruppe der Patienten mit Zwangsstörungen parainfektiose immunologische Prozesse eine pathogenetische Rolle spielen (Überblick bei Leonard und Swedo, 2001). Dass Infektionen mit β -hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A bei Kindern nicht nur zu Chorea minor Sydenham, sondern in Verbindung damit auch zu Zwangsstörungen führen können, ist seit vielen Jahrzehnten bekannt. Basierend auf einer Reihe von Verlaufsuntersuchungen wurde nun von der Arbeitsgruppe um Swedo ein neues Störungsbild definiert, genannt "Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infections" (PANDAS). PANDAS ist definiert durch das Auftreten von Zwangsstörungen oder Tic-Störungen im Alter vom 3. Lebensjahr bis zur Pubertät in Verbindung mit Streptokokkeninfektionen. Charakterisiert sind diese Zwangsstörungen durch einen abrupten Beginn, zum Teil auch episodischen Verlauf mit Symptomverschlechterung in Verbindung mit akuten Streptokokkeninfektionen. Die Zwangsstörungen treten häufig kombiniert mit neurologischen Auffälligkeiten (z.B. choreiforme Bewegungen, Tics, Hyperaktivität) während der Exazerbation auf. Angenommen wird, dass es im Rahmen der Immunantwort auf die Streptokokkeninfektion zur Ausbildung von Antikörpern kommt, die mit Neuronen im Bereich der Basalganglien kreuzreagieren, dort Läsionen setzen und so je nach Schädigungsmuster zu Auffälligkeiten führen, die von Zwangsstörungen über Tic-Störungen zu anderen neurologischen Auffälligkeiten reichen. Antineurale Antikörper in Serum und Liquor konnten auch tatsächlich in Verbindung mit derartigen Syndromen nachgewiesen werden. Gestützt wird dieses pathogenetische Modell durch eindrückliche Kasuistiken (z.B. Asbahr et al., 1999; Müller et al., 2000). Auch systematische Therapiestudien sind vorgelegt worden. So wurde in einer randomisierten Studie mit 30 Kindern mit infektionsgetriggerten Zwangs- oder Tic-Störungen die Wirksamkeit von Plasmaaustausch (fünfmal über zwei Wochen), intravenöser Immunglobulingabe (zweimal) oder Placebogabe verglichen. Nach einem und zwölf Monaten wurde eine deutliche Besserung der Zwangssymptomatik in den beiden Verumgruppen beobachtet. Eingeschränkt wird der Aussagewert dieser Untersuchung durch methodische Probleme, bedingt durch Nebenwirkungen, und Probleme mit der Verblindung (Perlmutter et al. 1999). In einer weiteren Untersuchung an 37 Kindern mit PANDAS wurde im Rahmen einer achtmonatigen doppelblinden Cross-over-Studie randomisiert mit Penicillin über vier Monate oder Placebo behandelt, um durch Verhinderung von Streptokokkeninfektionen Exazerbationen der klinischen Symptomatik nicht aufkommen zu lassen. Die Zahl der Infektionen ließ sich jedoch unter Penicillin im Vergleich zu Placebo nicht unterscheiden, so dass aus dieser Studie keine therapeutischen Schlüsse gezogen werden können. Von Giuliano et al. (1998) wurde durch die Untersuchung von 80 konsekutiv aufgenommenen Kindern mit Tics oder Zwangssymptomatik geschätzt, dass bei ca. 10% von ihnen PANDAS vorliegt.

Welche Bedeutung diesem Pathomechanismus bei erwachsenen Patienten mit Zwangsstörungen zukommt, ist gegenwärtig noch weitgehend unklar, und möglicherweise spielen nicht nur immunologische Prozesse in Verbindung mit Streptokokkeninfektionen, sondern auch mit anderen Infektionen, wie z.B. Lyme-Borreliose, eine Rolle. Von Riedel et al. (1998) wurde über einen Jungen berichtet, der im fünften Lebensjahr Blinzeltics entwickelte, die ohne Behandlung remittierten. Im zehnten Lebensjahr traten dann jedoch zusätzlich multiple orofaziale Tics, Vokaltics und Impulskontrollstörungen auf. Es wurde eine Neuroborreliose diagnostiziert und mit Ceftriaxon behandelt, worunter es innerhalb von zehn Tagen zu einer Vollremission der Beschwerden kam, die sich auch bei einer Nachuntersuchung nach einem Jahr als stabil erwies.

Zusammenfassung

Innerhalb vergleichsweise weniger Jahre wurde eine Fülle von Befunden zu neurobiologischen Aspekten der Zwangsstörung zusammengetragen. Bei kritischer Betrachtung lassen sich diese jedoch bisher noch nicht zu einem überzeugenden pathogenetischen Modell verknüpfen. Ähnlich wie bei anderen psychiatrischen Erkrankungen auch wird zunehmend deutlich, dass sich hinter der klinischen Diagnose "Zwangsstörung" pathogenetisch heterogene Untergruppen verbergen müssen; so unterscheiden sich z.B. Patienten mit frühem vs. spätem Erkrankungsbeginn bei Aspekten wie feinmotorischen Auffälligkeiten (Mavrogiorgou et al., 2001) oder bei Befunden in der funktionellen Bildgebung (Busatto et al., 2001). Besonders interessant sind Hinweise auf eine Untergruppe der Patienten mit Zwangsstörungen, bei denen parainfektiose immunologische Prozesse eine wichtige Rolle spielen, da sich hieraus auch völlig neue therapeutische Ansätze ableiten lassen. Insgesamt hat die intensive biologisch orientierte Forschungsarbeit im Bereich der Zwangsstörungen innerhalb der letzten 15 Jahre unseren Blick dafür geschärft, dass die Erkrankung auch auf einer pathophysiologischen Grundlage beruht und auf dieser Ebene auch behandelbar ist.

Literatur

Asbahr FR, Ramos RT, Negrao AB, Gentil V: Case series: increased vulnerability to obsessive-compulsive symptoms with repeated episodes of Sydenham chorea. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38 (12): 1522-5.

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

Bellodi L, Scuito G, Diaferia G, Ronchi P, Smeraldi E: Psychiatric disorder in the families of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1992; 42 (2): 111-20.

Benkelfat C, Nordahl TE, Semple WE, King AC, Murphy DL, Cohen RM: Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. Patients treated with clomipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47 (9): 840-8.

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 (1):15-27

Busatto GF, Buchpiguel CA, Zamignani DR, Garrido GE, Glabus MF, Rosario-Campos MC, Castro CC, Maia A, Rotha 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 (3): 347-54.

El Mansari M, Bouchard C, Blier P: Alteration of serotonin release in the guinea pig orbito-frontal cortex by selective serotonin reuptake inhibitors. Relevance to treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1995; 13: 117-27.

Carillo-de-la-Pena MT, Mavrogiorgou P, Juckel G, Hauke W, Gallinat J, Frodl T, Zaudig M, Hegerl U: Loudness dependence of auditory evoked potentials (AEPS) in obsessive-compulsive disorders: a pilot study. *Psychiatry Res* 2000; 93: 209-16.

Cottraux J, Gerard D, Cinotti L, Froment JC, Deiber MP, Le Bars D, Galy G, Millet P, Labbe C, Lavenne F, Bouvard M, Mauguier F: A controlled positron emission tomography study of obsessive and neutral auditory stimulation in obsessive-compulsive disorder with checking rituals. *Psychiatry Res* 1996; 60: 101-12.

Gallinat J, Hegerl U: Elektroenzephalographie. In: Hegerl U (Hrsg.): *Neurophysiologische Untersuchungen in der Psychiatrie - EEG, EKG, Schlafpolygraphie, Motorik, autonome Funktionen*. Wien: Springer, 1998, 7-94.

Gardier AM, Malagie I, Trillat AC, Jacquot C, Artigas F: Role of 5-HT1a autoreceptors in the mechanism of action of serotonergic antidepressant drugs: recent findings from in vivo microdialysis studies. *Fundam Clin Pharmacol* 1996; 10: 16-27.

Giuliano JD, Zimmerman A, Walkup JT, Singer HS: Prevalence of Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection by History in a Consecutive Series of Community Referred Children Evaluated for Tics. *Ann Neurol* 1998; 44: 556.

Hegerl U, Bottlender R, Gallinat J, Kuss HJ, Ackenheil M, Moeller HJ: The serotonin syndrome scale: first results on validity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 248: 96-103.

Hegerl U, Juckel G: Intensity dependence of auditory evoked potentials as indicator of central serotonergic neurotransmission - A new hypothesis. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 173-87.

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

Heninger GR, Delgado PL, Charney DS: The revised monoamine theory of depression: A modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 2-11.

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*. Chichester: John Wiley & Sons, 1994, 183-211.

Juckel G, Hegerl U, Molnar M, Csepe V, Karmos G: Auditory evoked potentials reflect serotonergic neural activity - a study in behaving cats administered drugs acting on 5-HT1a autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21:710-16.

Leonard HL, Swedo SE: Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS). *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 191-8.

Lesch KP: Psychobiologie der Zwangskrankheit. *Fortschr Neurol Psychiat* 1991; 59: 404-12.

Mavrogiorgou P, Hegerl U: Psychopharmakotherapie der Zwangsstörungen. In: Zaudig M, Hauke W, Hegerl U (Hrsg.): *Die Zwangsstörung. Diagnostik und Therapie*. Stuttgart: Schattauer, 1998, 67-78.