

DIE NEUROBIOLOGIE DER ZWANGSSTÖRUNG

Andreas Kordon, Fritz Hohagen, Freiburg

Zusammenfassung

Die Zwangsstörung ist eine häufige psychiatrische Erkrankung, die durch wiederkehrende Gedanken, Ideen und/oder wiederholt ablaufende Verhaltensweisen charakterisiert, die den Betroffenen erheblich belasten.

Entsprechend einem integrativen pathogenetischen Verständnis der Zwangsstörung wird von neurobiologischen und psychologischen Entstehungsfaktoren ausgegangen. Zwangssymptome bei extrapyramidal-motorischen neurologischen Erkrankungen wie dem Gilles-de-la-Tourette-Syndrom und der Chorea minor Sydenham unterstützen die Vermutung einer Dysfunktion von frontalem Cortex/Basalganglien bei der Zwangserkrankung. Insbesondere die Weiterentwicklungen der neuroradiologischen Verfahren haben zu einem besseren Verständnis der zugrundeliegenden Neurobiologie geführt. Studien mit bildgebenden Verfahren deuten auf die Beteiligung eines neuronalen Regelkreises, der den orbitofrontalen Cortex, den Gyrus cinguli anterior und die Basalganglien miteinander verbindet, an der Entstehung der Zwangssymptome hin. Außerdem legt das spezifische Ansprechen auf die Pharmakotherapie mit (selektiven) Serotonin-Wiederaufnahmehemmern nahe, daß serotonerge Rezeptorsubsysteme eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Zwangsstörung spielen. Die Vertiefung des Verständnisses der Pathophysiologie der Zwangsstörung kann bei der Entwicklung besserer Behandlungsstrategien hilfreich sein.

Schlüsselwörter Zwangsstörung - Neurobiologie - Pathophysiologie - Bildgebung - Serotonin

Summary

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a common psychiatric illness characterized by intrusive, repetitive thoughts and behaviors which cause marked distress. According to a multidimensional model of obsessive-compulsive disorder psychological as well as neurobiological factors are regarded to play an important role in the pathogenesis of obsessions and compulsions. Obsessive-compulsive symptoms in syndromes with extrapyramidal-motor dysfunction, such as Gilles-de-la-Tourette-syndrome or chorea minor (Sydenham), derived support the view of a frontal cortex/basal ganglia dysfunction in OCD. Especially advances in neuroimaging have led to a greater understanding of the neurobiology of this disorder. Neuroimaging studies implicated an involvement of neural circuitry connecting orbital frontal cortex, cingulate gyrus and basal ganglia in expression of the symptoms of OCD. In addition, response to a specific pharmacotherapy with (selective) serotonine reuptake inhibitors suggests that several serotonergic receptor-subsystems play an important role in the pathophysiology of OCD. Deepening the insight into pathophysiology of OCD has ramifications that can be helpful to discover better treatments for OCD.

Keywords OCD - neurobiology - Pathophysiology - neuroimaging - Serotonin

Einleitung

Die Zwangsstörung ist durch wiederkehrende Gedanken, Ideen und/oder wiederholt ablaufende Verhaltensweisen charakterisiert, welche vom Betroffenen als unsinnig und ich-dyston erlebt werden, die er jedoch ausführen muß, um sehr unangenehme Angst- und Spannungszustände abzubauen. Neure epidemiologische Untersuchungen zeigen, daß die Zwangsstörung entgegen früherer Annahmen eine häufige psychiatrische Erkrankung mit einer Punktprävalenz von 1–2 % darstellt (Robins et al., 1984).

In den letzten zwei Jahrzehnten wurde die Zwangserkrankung intensiv erforscht, und es entstanden neben psychologischen Erklärungsmodellen (Übersicht bei Reinecker, 1994) insbesondere neurobiologische Pathogenesemodelle, welche in Anlehnung an die kognitive Neurowissenschaft versuchen, die verschiedenen Ergebnisse aus zellbiologischen, elektrophysiologischen, psychopharmakologischen und neuroradiologischen Untersuchungen zu integrieren. Zunehmende Übereinstimmung herrscht über die an der Pathophysiologie beteiligten neuroanatomischen Strukturen: Cortical-subcorticale Regelkreise zwischen dem orbitofrontalen Cortex, Gyrus

cinguli und den Basalganglien scheinen für die Zwangssymptomatik verantwortlich zu sein (Übersicht: Baxter et al., 1996; Hoehn-Saric u. Benkelfat, 1994). Gestützt auf Befunde von der Neurologie und ganz besonders von den bildgebenden Verfahren, soll dieser Sachverhalt dargestellt und mit Hilfe der Erkenntnisse der Grundlagenwissenschaften ein pathophysiologisches Modell entworfen werden. Schließlich wird die Rolle des Serotonins diskutiert.

Neurologische Erkrankungen und deren Assoziation mit Zwangsstörungen

Ein Zusammenhang neurologischer Erkrankungen mit Zwangsstörungen wurde schon vor vielen Jahren mehrfach beschrieben. So wurden Zwangssymptome nach Schädel-Hirn-Traumata (McKeon et al., 1984) und bei Epilepsien dokumentiert (Ebert et al., 1990; Kettle u. Marks, 1986), und in der Vorgeschichte von Zwangspatienten (Capstick u. Selstrup, 1977) fand man vermehrt Geburtstraumata.

Außerdem zeigten sich bei Zwangspatienten unspezifische neurologische Störungen – sogenannte *neurological soft signs* – mit überdurchschnittlicher Häufigkeit (Denckla, 1989; Hollander et al., 1990; Stein et al., 1993).

Neben diesen unspezifischen Assoziationen gibt es eine Reihe neurologischer Erkrankungen, welche eine Schädigung der Basalganglien zeigen und relativ häufig mit einer Zwangssymptomatik einhergehen.

Das Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, das durch motorische und vocale Tics charakterisiert ist, liegt in einer Häufigkeit von 55–74 % gemeinsam mit Zwangssymptomen vor (Müller et al., 1988; Pauls et al., 1986). Genetische Studien haben eine Beziehung zwischen dem Gilles-de-la-Tourette-Syndrom und der Zwangserkrankung festgestellt (Pauls et al., 1986; Steingard u. Dillon-Stout, 1992).

Von Economo beschrieb in den 30er Jahren das gemeinsame Auftreten von extrapyramidal-motorischen Bewegungsstörungen (Parkinson-Syndrom) und Zwangssymptomatik in der Folge der Encephalitis lethargica (von Economo, 1931). Schließlich ist als eine weitere Erkrankung der Basalganglien die Chorea minor Sydenham aufzuführen. Es handelt sich um eine immunologische Sekundärerkrankung nach einer Streptokokkeninfektion im Kindesalter. Dabei werden Autoantikörper gegen Teile der Basalganglien gebildet, welche reversible Läsionen in dieser Region erzeugen, in deren Folge es zu choreatiformen Bewegungsstörungen und bei etwa einem Drittel der Betroffenen zu Zwangssymptomen wie Zähl- und Waschritualen kommt (Husby et al., 1976; Swedo et al., 1989a). Bemerkenswert ist, daß bei dieser meist selbstlimitierenden Erkrankung Beginn und Besserung der Bewegungsstörung mit der Zwangssymptomatik parallel verlaufen.

Diese klinischen Befunde einer Assoziation von neurologischen Erkrankungen und Zwangssymptomatik untermauern die Hypothese, daß die Dysfunktion der Basalganglien eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Zwangsstörung spielt.

Die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren

Die zahlreichen neuroradiologischen Studien der letzten zehn Jahre trugen ganz erheblich zum größeren Verständnis der Neurobiologie der Zwangsstörung bei. Speziell die funktionelle Bildgebung erbrachte die Evidenz, daß an der Pathophysiologie frontal-subcorticale Regelkreise beteiligt sind. Im folgenden soll ein Überblick über die wichtigsten Befunde aus Studien zu strukturellen (mittels CT, NMR) und funktionellen (mittels SPECT, PET, funktionellem NMR) Veränderungen gegeben werden (aktuelle Übersicht: Baxter et al., 1996; Brody u. Saxena, 1996).

Strukturelle Veränderungen

Studien mit Schädel-CT

Die ersten Studien zu strukturellen ZNS-Veränderungen wur-

den mit der Computertomographie durchgeführt, konnten allerdings keine konsistenten Befunde erbringen. Insel et al. (1983) fanden in der ersten CT-Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen Zwangspatienten und gesunden Kontrollpersonen, gemessen am Volumenverhältnis Ventrikel zu Hirnsubstanz - als Indikator für Atrophie. Im Gegensatz dazu stellten Behar et al. (1984) ein signifikant größeres Volumenverhältnis zugunsten der Ventrikel bei Patienten, deren Zwangsstörung in der Kindheit begann, im Vergleich zu Gesunden fest. Luxenberg et al. (1988) beschrieben ein bilateral vermindertes Volumen des Nucleus caudatus bei Zwangspatienten.

NMR-Studien

Im Vergleich zum CT besitzt die Kernspintomographie eine wesentlich bessere räumliche Auflösung und ermöglicht eine genauere Differenzierung zwischen grauer und weißer Hirnsubstanz. Allerdings erbrachten auch die bis heute veröffentlichten sechs NMR-Studien keine konsistenten Befunde über strukturelle Veränderungen bei Zwangspatienten im Vergleich zu Kontrollpersonen. Scarone et al. (1992) fanden bei Zwangspatienten ein vergrößertes Volumen des rechten Nucleus caudatus und eine Aufhebung der normalerweise bestehenden Asymmetrie zwischen linkem und rechtem Nucleus caudatus (links > rechts), wohingegen Robinson et al. (1995) ein vermindertes Volumen der Nuclei caudati im Vergleich zu Gesunden beschreiben. Zwei weitere quantitative Studien (Aylward, 1996; Kellner et al., 1991) zeigten hingegen keine unterschiedlichen Volumina der Nuclei caudati zwischen Erkrankten und Gesunden. Auch in einer Studie von Garber et al. (1989) konnten keine strukturellen Veränderungen bei Patienten gesehen werden. Jedoch stellten sie eine positive Korrelation zwischen Symptomschwere bei Patienten mit positiver Familienanamnese und Asymmetrie des rechten und linken orbitofrontalen Cortex in T₁-gewichteten Bildern fest. Schließlich beschrieben Jenike und Mitarbeiter (1996) bei zwangserkrankten Frauen eine insgesamt verringerte weiße Gehirnschicht bei insgesamt erhöhter grauer Substanz als möglichen Hinweis auf eine Störung des in der Gehirnentwicklung ablaufenden programmierten neuronalen Zelltodes. Ebert et al. (1997) untersuchten mit der technisch modifizierten Methode der Protonen-Kernspin-Spektroskopie den relativen Gehalt von N-Acetyl-Aspartat (=NAA) im ZNS von Zwangspatienten im Vergleich zu Gesunden. Obwohl die exakte neurobiochemische Rolle des NAA nicht bekannt ist, dient ein reduzierter NAA-Gehalt als Indikator für Neuronendegeneration oder -verlust. Bei Zwangserkrankten zeigten sich ein signifikant verminderter relativer NAA-Gehalt im rechten Striatum sowie eine Erniedrigung im Gyrus cinguli anterior, die mit der Symptomschwere positiv korrelierte. Zusammenfassend ergibt sich kein eindeutiges Ergebnis aus den NMR-Studien, das ein neuroanatomisches Korrelat der Zwangsstörung sichert. Saxena et al. (1997) vermuten dahinter die Heterogenität der Erkrankung selbst und deren oben erwähnte Assoziation mit neurologischen Erkrankungen als Ursache.

Funktionelle Veränderungen

Für funktionelle Untersuchungen des ZNS stehen heute die „Single Photon Emission Computed Tomography“ (SPECT), die Positron-Emissions-Tomographie (PET) und die funktionelle Kernspintomographie (fNMR) zur Verfügung. Dabei wird entweder die topographische Stoffwechselaktivität (z.B. die Glucosemetabolisierung mittels radioaktiv markierter Glucose F^{18} -FDG im PET) oder die lokale Durchblutung der einzelnen Hirnareale gemessen. Beides stellt Parameter für die funktionelle Aktivierung von umschriebenen Gehirnstrukturen dar. Die zahlreichen Studien lassen sich nach drei verschiedenen Designs differenzieren:

1. Vergleichsstudien zwischen Zwangserkrankten und gesunden Kontrollprobanden,
2. Verlaufsstudien vor und nach Therapie zur Messung metabolischer Veränderungen in Korrelation zum Behandlungserfolg,
3. Studien, bei welchen der Ruhezustand mit dem Anspannungszustand unter Symptomprovokation verglichen wurde.

SPECT-Studien

Die Ergebnisse aus den SPECT-Studien sind nicht leicht miteinander zu vergleichen, da sie mit zwei verschiedenen Radioisotopen durchgeführt wurden, die sich unter anderem in ihrer räumlichen Auflösung und der verwendeten Meßmethodik unterscheiden. Dennoch sollen kurz die wesentlichen Befunde dargestellt werden. Machlin et al. (1991) fanden bei Patienten eine erhöhte Durchblutung im medialen frontalen Cortex, für dasselbe Areal beschrieben Hoehn-Saric et al. (1991) eine Senkung der Durchblutungsrate nach mehrmonatiger medikamentöser Therapie mit Fluoxetin. Adams et al. (1993) zeigten bei behandelten Zwangserkrankten eine erniedrigte Durchblutung in den linken Basalganglien im Vergleich zu Gesunden. Eine bilateral stabil erniedrigte Flußrate vor und nach Therapie mit Clomipramin im Nucleus caudatus stellten Rubin et al. (1992) gegenüber Gesunden fest. Außerdem war bei Zwangspatienten bilateral die Durchblutung im posterofrontalen und orbitofrontalen Cortex erhöht. Einen interessanten Befund erhoben Zohar et al. (1989) bei Patienten mit Kontaminationsängsten und Waschroutinen: Sie wurden unter Ruhebedingungen sowie bei Symptomprovokation (Exposition) in sensu und in vivo untersucht; überraschend zeigte sich bei in-sensu-Exposition eine nicht signifikante Erhöhung, allerdings bei in-vivo-Exposition eine signifikante Erniedrigung der Durchblutung nahezu aller höheren corticalen Areale. Möglicherweise erklärt sich dieser Sachverhalt dadurch, daß in der stark angstausslösenden in-vivo Exposition das Blut von der Cortex-Oberfläche zu den subcorticalen Regionen – wie den Basalganglien – umgeleitet wird, welche mit dieser Methode nicht darstellbar sind. Schließlich haben Hollander et al. (1995) die Durchblutung unter Gabe von m-Chlorophenylpiperazin (m-CPP), einem Serotonin-Rezeptoragonisten, gemessen, welcher bei einigen Patienten eine Symptomexazerbation hervorruft, und fanden bei reagierenden Patienten eine deutliche Erhöhung über dem

gesamten Kortex im Kontrast zu den nicht respondierenden Patienten. So läßt sich insgesamt in SPECT-Studien eine corticale Hyperfusion – wenn auch unter Vorbehalt – zeigen, und es ergeben sich Hinweise auf Perfusions-Abnormalitäten in den Basalganglien symptomatischer Zwangserkrankter.

PET-Studien

Im Gegensatz zur SPECT- bietet die PET-Untersuchung den Vorteil einer präziseren Lokalisation der Tracer-Signale und einen höheren räumlichen Auflösungsgrad. Gemessen wird entweder die topographische Glucose-Metabolisierung oder Durchblutung als hochsensitive Indikatoren für die Hirnfunktion.

Patienten versus Gesunde

Bater et al. (1988) verglichen erstmals in einer PET-Untersuchung unmedizierte Zwangspatienten ohne komorbide Störungen mit gesunden gleichaltrigen Probanden: Es zeigte sich eine signifikant erhöhte Glucoseverstoffwechslung des gesamten Cortex, der Köpfe der Nuclei caudati und der orbitalen Gyri. Die orbitalen Gyri wiesen bei den Zwangspatienten bilateral signifikant höhere Stoffwechselaktivität als der übrige Cortex auf. Bilateral erhöhten Metabolismus im orbitofrontalen Cortex und erniedrigten Metabolismus in parietalen Arealen fanden Nordahl et al. (1989). In einer Studie mit Patienten, deren Zwangsstörung bereits in der Kindheit begann, konnten Swedo und seine Mitarbeiter (1989) neben einer erhöhten Stoffwechselaktivität in mehreren cerebralen Regionen wie Thalamus, Gyrus cinguli und orbitofrontalen Cortex auch eine positive Korrelation zwischen Symptomschwere und Metabolismusrate rechts orbitofrontal feststellen. Ebenso zeigte sich eine erhöhte Durchblutungsrate bei Zwangserkrankten im Vergleich zu Kontrollpersonen bilateral im orbitofrontalen Cortex sowie im prämotorischen und mittleren frontalen Cortex (Swale et al, 1991).

Lediglich Martinot et al. (1990) fanden erniedrigte Metabolismusraten in allen untersuchten Hirnregionen von Zwangspatienten gegenüber Kontrollen. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß vermehrt eine komorbide Depression der Zwangspatienten vorlag, welche die spezifisch auf eine Zwangsstörung hinweisenden Ergebnisse überlagert.

Zusammenfassend läßt sich als konsistenter Befund von fünf verschiedenen PET-Studien ein erhöhter Metabolismus oder eine Durchblutungserhöhung des orbitofrontalen Cortex bei Zwangserkrankten, verglichen mit Gesunden, anführen. Außerdem belegen zwei Studien einen gesteigerten Metabolismus des Nucleus caudatus.

Glucosemetabolismus vor und nach Therapie

Benkelfat et al. (1990) untersuchten Patienten nach Therapie mit Clomipramin und zeigten eine Verminderung der Glucosemetabolisierung in orbitofrontalen Gebieten und im linken Caudatum, welche bei gutem Therapieerfolg signifikant stärker war als bei mittlerem oder schwachem Erfolg. Neben einer bilateralen Senkung der Metabolismusrate im orbitofrontalen Cortex nach medikamentöser Therapie stell-

ten Swedo et al. (1992) eine stark positive Korrelation zwischen den Serumspiegeln von Clomipramin und dessen Metaboliten Desmethylclomipramin und der normalisierten Metabolismusrate im rechten orbitofrontalen Cortex fest. Baxter et al. (1992) untersuchten Zwangserkrankte vor und nach Behandlung mit Fluoxetin oder kognitiv-behavioraler Verhaltenstherapie. In beiden Gruppen nahm bei Respondern die Stoffwechselaktivität im rechten Caudatum ab, nicht jedoch bei Nonrespondern. Wurden alle Patienten mit Therapieerfolg zusammengenommen, so wurde die vor Behandlung zu beobachtende signifikante Korrelation zwischen den Metabolismusraten im rechten orbitofrontalen Cortex, Gyrus cinguli anterior, Nucleus caudatus und Thalamus nach der Behandlung mit Medikamenten oder Verhaltenstherapie nicht mehr gefunden. Diese Wechselbeziehung wurde auch nicht bei Kontrollpersonen oder Patienten mit unipolarer Depression festgestellt, was darauf hinweist, daß die Korrelation der Stoffwechselraten spezifisch für das symptomatische Stadium der Zwangsstörung ist. Eine erfolgreiche Behandlung scheint die gesteigerten Metabolismusraten in bestimmten Hirnarealen zu reduzieren und somit deren mögliche funktionelle Verknüpfung zu unterbrechen. Die Befunde über den Metabolismus von Caudatum und orbitofrontalem Cortex wurden für die Therapie mit dem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Paroxetin (Saxena et al., 1995) und die kognitiv-behaviorale Therapie (Schwartz et al., 1996) repliziert.

Obwohl es einige Diskrepanzen zwischen den Befunden der verschiedenen PET-Studien gibt, scheint ein Behandlungserfolg bei Zwangsstörungen evident mit einer Verminderung des Metabolismus im orbitofrontalen Cortex und in den Nuclei caudati assoziiert zu sein. Differenzen zwischen den Studien lassen sich möglicherweise auf spezifische Unterschiede der angewandten Therapien, unterschiedliche Aufnahmebedingungen und Methoden zur Lokalisation von Hirnarealen zurückführen.

Gehirndurchblutung unter Symptomprovokation

Rauch et al. (1994) haben die cerebrale Perfusion von unbehandelten Zwangspatienten unter Ruhebedingungen und während Reizung mit einem für den einzelnen Patienten spezifischen Stimulus gemessen, der die jeweilige Zwangssymptomatik auslöste. Unter Symptomprovokation war die Durchblutung im rechten Nucleus caudatus, linken Gyrus cinguli anterior und bilateral im orbitofrontalen Cortex gegenüber der Ruhephase erhöht. Mc Guire et al. (1994) berichteten während der provozierten Zwangssymptome eine Perfusionssteigerung im inferioren frontalen Cortex, Striatum, Globus pallidus, Thalamus, linken Hippocampus und Gyrus cinguli posterior. Die Autoren vermuten, daß der Drang, Zwangshandlungen ausführen zu müssen, auf die erhöhte Durchblutung von frontalem Cortex, Striatum, Globus pallidus und Thalamus und die Angstsymptomatik auf die erhöhte Durchblutung von Hippocampus und Gyrus cinguli zurückzuführen sein könnten.

Studie mit funktioneller NMR

Die funktionelle Kernspintomographie stellt ein neueres, hochauflösendes Verfahren dar, das die topographische Gehirn-

aktivität durch Veränderungen des Blutsauerstoff-Gehaltes mißt. Während Symptomprovokation fanden Breiter et al. (1996) erhöhte Aktivität bilateral im orbitofrontalen, lateral frontalen, anterior temporalen Cortex, im Gyrus cinguli anterior und in der Inselregion sowie in den Amygdala, im Nucleus lenticularis und rechten Caudatum. Bei gesunden Kontrollpersonen war keine Aktivierung zu sehen.

Zusammenfassung der Befunde der bildgebenden Verfahren

Obwohl nicht alle Studien über strukturelle und funktionelle Veränderungen des Gehirns bei Zwangsstörungen zu konsistenten Ergebnissen führen, legen doch die meisten Untersuchungen Abnormalitäten im orbitofrontalen Cortex, Gyrus cinguli anterior, in Teilen der Basalganglien und im Thalamus nahe. Viele Studien funktioneller Bildgebung liefern Beweise für eine symptombezogene Hyperaktivität im orbitofrontalen Cortex. Auch wenn der Befund insgesamt weniger konsistent war, so zeigte der Nucleus caudatus doch häufig funktionelle Veränderungen.

Hypothese über die funktionelle Neuroanatomie der Zwangsstörung

Das nun folgende von Baxter und seinen Mitarbeitern (1996) erstellte Arbeitsmodell der Pathophysiologie der Zwangsstörung greift eine bereits früher beschriebene Theorie auf, erweitert diese und versucht neuere Erkenntnisse aus der Neuroanatomie und den oben ausgeführten Studien mit bildgebenden Verfahren zu integrieren. Es stimmt mit der von Rapaport und Wise (1988) beschriebenen pathophysiologischen Modellvorstellung überein, die erstmals eine Basalganglien-Dysfunktion bei der Zwangsstörung vermuteten.

Verhaltensregulation durch frontale subcorticale Regelkreise

Alexander et al. (1986) haben eine Reihe von parallel verlaufenden Regelkreisen beschrieben, welche den präfrontalen Cortex, das Striatum, den Globus pallidus und den Thalamus miteinander verbinden. Wahrscheinlich existieren tausende von solchen frontalen-subcorticalen Verschaltungen. Nach bisherigen Vorstellungen setzen sich diese Regelkreise aus zwei Schleifen zusammen, einer direkten und einer indirekten. Dabei verläuft die direkte Schleife über folgenden Weg: 1. Vom frontalen Cortex, 2. zum Striatum, 3. Globus pallidus internus/Substantia nigra (pars reticulata), 4. Thalamus und 5. zurück zum Cortex. Die indirekte Verschaltung beginnt ebenfalls 1. beim frontalen Cortex, 2. Striatum, verläuft dann allerdings zunächst über den Globus pallidus externus zum Nucleus subthalamicus, bis sie wieder beim Globus pallidus internus/Substantia nigra angelangt, von wo sie wieder weiter zum Thalamus und Cortex läuft. Darüber hinaus sind Cortex und Thalamus reziprok miteinander verbunden.

Innerhalb dieser beiden Regelkreise sind die inhibitorischen Projektionen hauptsächlich GABAerg und die exzitatorischen (erregenden) glutamaterg. Allerdings werden auch andere wichtige Neurotransmitter wie Serotonin und Dopamin gefunden, welche die Aktivität der Projektionsbahnen modulieren (Graybiel, 1990). Die direkt verlaufende Schleife enthält zwischen Striatum und Thalamus zwei inhibitorische Verbindungen, die somit zu einer Disinhibition des Thalamus und schließlich zu einer Aktivierung des reziproken „thalamo-corticalen“ Systems führen. Es handelt sich also um eine Schleife mit positivem Feedback. Als Gegengewicht dazu dient die indirekt verlaufende Schleife, die über drei inhibitorische Projektionen den Thalamus inhibiert und dadurch ein negatives Feedback erzeugt. Die direkt und indirekt verlaufenden frontalen subcorticalen Schleifen scheinen sich also gegenseitig im Gleichgewicht zu halten und ermöglichen damit die Bereitstellung oder Unterdrückung von komplexen Bewegungsprogrammen (Alexander u. Crutcher, 1990).

Neuere Befunde aus der Grundlagenforschung weisen jedoch darauf hin, daß die Interaktion zwischen der direkt und indirekt verlaufenden Schleife komplexer ist, als es das „klassische“ Konzept vorsieht, und vor allem noch weitere subcorticale Kerngebiete umfaßt, wie zum Beispiel den Nucleus subthalamicus. Hervorzuheben ist insbesondere die Tatsache, daß der Globus pallidus externus eine stark inhibitorische Projektion auf den Globus pallidus internus besitzt (Parent u. Hazrati, 1995b). Wie nun dieser komplexere Regelkreis genau aussieht, ist Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Diskussion. Fest steht unterdessen, daß die Aktivierung des Globus pallidus internus zu einer verstärkten Inhibition des Thalamus führt. Saxena et al. (1997) fassen daher die inhibierend wirkenden Kerngebiete des indirekten Regelkreises als „indirektes Basalganglien-Kontrollsystem“ zusammen.

In Abbildung 1 ist das aktuelle Konzept frontaler-subcorticaler Regelkreise dargestellt, das als Grundlage für die Arbeitshypothese der Pathophysiologie der Zwangsstörung dient.

Die frontalen subcorticalen Verschaltungen erhalten zahlreiche dopaminerge Zuflüsse aus dem Mesencephalon (Alexander u. Crutcher, 1990). Dabei aktiviert Dopamin den direkten Regelkreis (positives Feedback) über D_1 -Rezeptoren und deaktiviert den indirekten Regelkreis (negatives Feedback) über D_2 -Rezeptoren (Gerfen, 1990). Letztlich resultiert also eine Aktivierung des thalamo-corticalen Systems über Dopamin. Eine besonders hohe Dichte an D_1 -/ D_2 -Rezeptoren weist das Striatum auf (Hall, 1994). Diese Tatsachen erklären möglicherweise, warum D_1 -Rezeptor-inhibierende Medikamente wie Neuroleptika in der Behandlung von manchen Zwangspatienten von Nutzen sein können.

Die Schlüsselrolle des Striatums

Das Striatum setzt sich aus dem Nucleus caudatus, Putamen und Nucleus accumbens zusammen und erhält topographisch geordnete Afferenzen aus dem frontalen Cortex. Die Interaktion zwischen Cortex und Striatum stellt nach Nauta (1989) eine allgemeine Grundlage für Bewegungsabläufe und Gedanken dar. Dem Nucleus caudatus wird besondere Bedeutung beim prozeduralen Lernen zum Erwerb neuer Fertigkeiten und bei der Initiierung von Verhaltensreaktionen zugeschrieben, die ein minimales Maß an Aufmerksamkeit erfordern und schnell mobilisiert werden müssen, um einer Situation gerecht zu werden (Saint-Cyr u. Taylor, 1992). Saint-Cyr sieht in diesem Mechanismus des Nucleus caudatus eine Analogie zum okulomotorischen System und bezeichnet die Interaktion zwischen frontalem Cortex und Caudatum als „kognitiven Greifreflex“ innerhalb von Regelkreisen, die

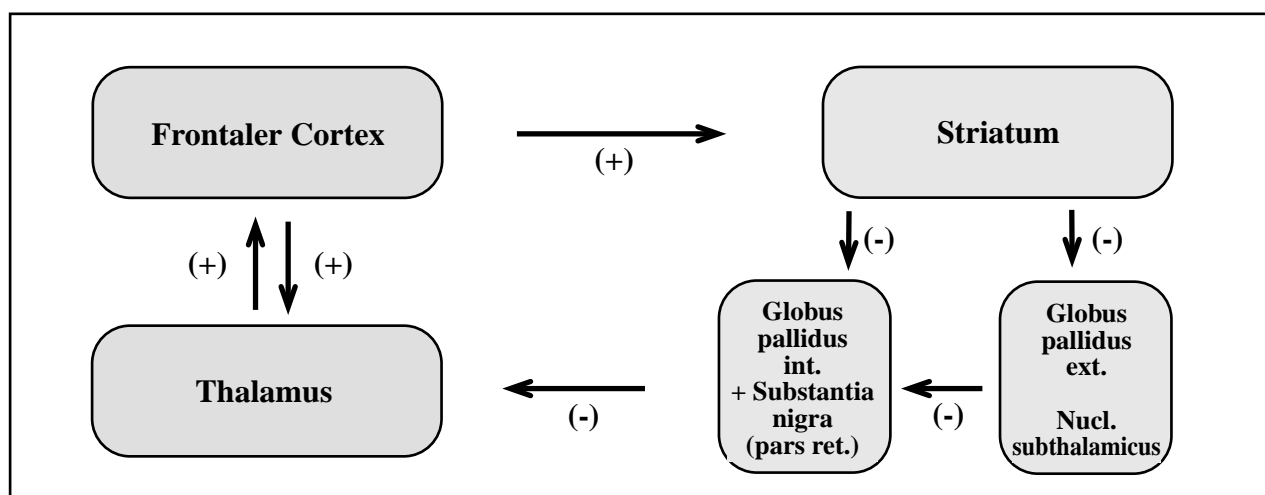


Abbildung 1: Aktuelles Kozept eines frontalen subcorticalen Regelkreises

Der frontale-subcorticale Regelkreis beginnt im frontalen Cortex und projiziert zum Striatum. Die direkte Schleife verläuft dann weiter über den Globus pallidus / Substantia-nigra-Komplex zum Thalamus und wieder zurück zum Cortex. Sie führt zu einem positiven Feedback. Die indirekte Schleife hat ebenso ihren Ursprung im frontalen Cortex und projiziert in das Striatum und verläuft aber dann über Globus pallidus externus / Nucleus subthalamicus (= „indirektes Basalganglien-Kontrollsystem“) zum Globus pallidus internus und schließlich von dort über den Thalamus wieder zum Cortex. Sie bewirkt ein negatives Feedback.

Verhaltensgewohnheiten steuern. Die frontalen subcortikalen Regelkreise durch das Striatum übernehmen die Funktion, auf spezifische Reize mit komplexen, vorbereiteten Verhaltensmustern schnell und adaptiv zu reagieren (Baxter et al., 1996). Dabei dient die direkt verlaufende Schleife dazu, durch positives Feedback Verhalten zu festigen, und die indirekte dazu, durch negatives Feedback „alte“ Verhaltensreaktionen zu supprimieren, um zu „neuen“ Verhaltensweisen übergehen zu können; letzteres fällt ganz besonders Zwangspatienten schwer.

Mikroanatomisch gesehen, besteht das Striatum aus Modulen: aus den sogenannten Striosomen, netzwerkartigen Zellverbänden, und der diese umgebenden Matrix (Graybiel et al., 1994). Die Striosomen erhalten Zuflüsse vom limbischen System, dem orbitofrontalen Cortex und Gyrus cinguli anterior und projizieren unter anderem in die Substantia nigra (pars compacta). Die Matrix-Neurone bekommen Afferenzen vom restlichen frontalen Assoziationscortex. Die Schnittstelle zwischen Striosomen und Matrix bilden die „tonisch-aktiven-Neurone“ (=TAN). Aosaki et al. (1995) zeigten distinkte Aktivitätsmuster der TAN während einer klassischen Konditionierung von Affen. Die Aktivität der TAN wurde durch die Präsentation der Stimuli, die das gelernte Verhalten auslösten, modifiziert. Die mikroanatomische Struktur der TAN scheint damit als Filtermechanismus für effizienten Fluß von Informationen zu dienen, die das Striatum für spezifische gelernte Verhaltensreaktionen benötigt.

Pathophysiologie-Modell der Zwangsstörung

Die bisherigen Ausführungen über die orbitofrontalen subcortikalen Regelkreise geben uns eine Vorstellung davon, wie Menschen Informationen und Reize (u.a. aus dem Bereich Ordnung, Hygiene, Gewalt, Sexualität) zentralnervös verarbeiten, die nur ein geringes Aufmerksamkeitsniveau benötigen, um schließlich zu situationsgerechten Verhaltensweisen führen zu können. Dabei sorgen der direkt verlaufende Regelkreis für die Verhaltensinitiierung und der indirekte Re-

gelkreis für eine situationsangepaßte Unterbrechung des Verhaltens. Das pathophysiologische Modell von Baxter et al. (1996) und Saxena et al. (1997) geht von einer Störung des Gleichgewichtes zwischen direkter und indirekter Schleife im orbitofrontalen subcortikalen Regelkreis aus: Die direkte Schleife hat einen erhöhten Tonus, ist überaktiv und führt zu einer positiven Verstärkung von repetitiv ablaufenden Verhaltensmustern. Die indirekte Schleife hat dagegen einen erniedrigten Tonus, das heißt, die für eine Verhaltensänderung nötige Inhibition des Regelkreises bleibt aus (s. Abbildung 2).

Die Autoren untermauern ihre Hypothese mit den Befunden von den bildgebenden Verfahren, welche eine erhöhte Aktivität in den Hirnarealen zeigten, die insbesondere die orbitofrontalen subcortikalen Regelkreise umfassen. Auch wenn damit nicht das Zentrum der primären Dysfunktion beschrieben ist, so ergibt sich doch eine Modellvorstellung von dem neuroanatomischen Korrelat des selbstaufrechterhaltenden, Zwangsverhaltens. Saxena et al. (1997) vermuten eine Dysfunktion der Striosomen, die zu einer Alteration der indirekte Schleife und dadurch zu einem Tonus-Ungleichgewicht zwischen indirekter und direkter Schleife führen könnte. Als zelluläres Korrelat eines gestörten Regelkreises kommen allerdings auch die TAN in Frage, die ja eine wichtige Rolle in der Informationsintegration und Verhaltenssteuerung übernehmen.

Theoretische Überlegungen zum Wirkmechanismus einer effektiven Therapie

Entsprechend dem oben ausgeführten pathophysiologischen Arbeitsmodell der Zwangsstörung wäre zu fordern, daß eine wirksame Behandlung die Imbalance zwischen direkter und indirekter Schleife des orbitofrontalen subcortikalen Regelkreises verändert. Wie oben erwähnt, lieferten einige PET-Studien dafür Evidenzen, und zwar sowohl für die Verhaltenstherapie wie für die medikamentöse Therapie (Baxter et al., 1992; Schwartz et al., 1996). Die medikamentöse Behandlung mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (=SRI) stellt bislang

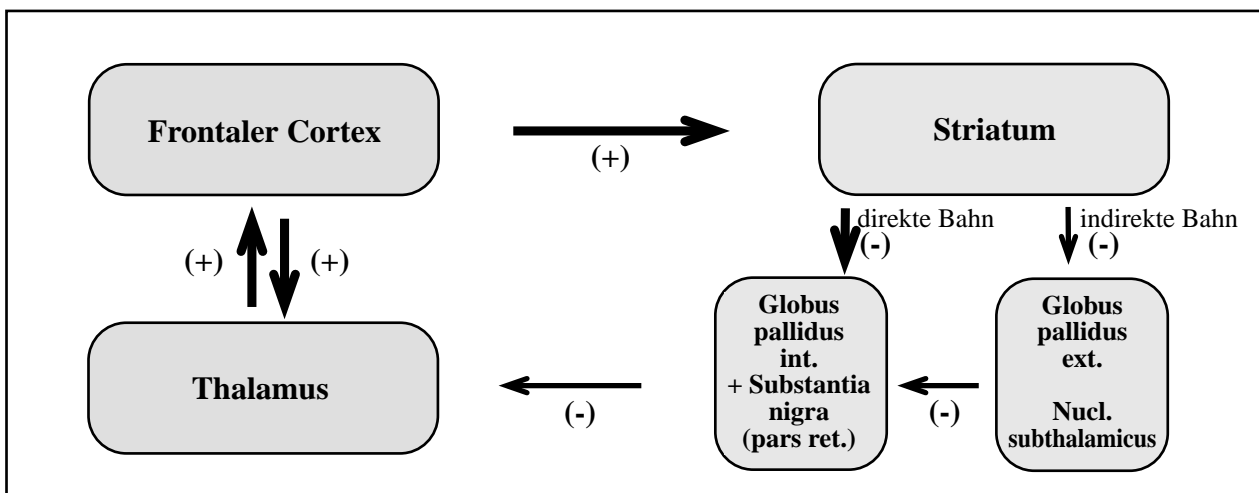


Abbildung 2: Pathophysiologie-Modell der Zwangsstörung

Nach dieser Modellvorstellung führt eine Imbalance zwischen der direkten und indirekten Schleife des orbitofrontalen subcortikalen Cortex zur Zwangssymptomatik. Die direkte Regelschleife hat einen erhöhten Tonus und ist überaktiv, so daß Verhaltensweisen repetitiv und situationsinadäquat ablaufen. Die indirekte Regelschleife ist im Tonus reduziert und kann daher ablaufende Verhaltensmuster nicht mehr supprimieren, was den Wechsel zu neuen Verhaltensweisen erschwert.

die einzige effektive, in Studien kontrollierte Psychopharmakotherapie der Zwangsstörung dar. Die Einflußmöglichkeiten des Serotonins auf die Imbalance zwischen direkter und indirekter Schleife sind zahlreich. So zeigte Insel (1992), daß das ventromediale Caudatum und der Nucleus accumbens (=die Teile des Striatums mit den Zuflüssen aus dem orbitofrontalen Cortex und Gyrus cinguli anterior) die höchste Citalopram-Bindung besitzen – Citalopram ist ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-hemmer (=SSRI). Des Weiteren gibt es starke serotonerge Projektionsbahnen vom Mesencephalon zum Nucleus sub-thalamicus und Globus pallidus internus (Lavoie u. Parent, 1993). Sizer et al. (1992) konnten zeigen, daß die Aktivierung von Serotoninrezeptoren die erregende Wirkung von Glutamat auf Zellen vermindert. Vielleicht wird so bereits der glutamaterge Zufluß vom Cortex zum Striatum verringert. Außerdem gibt es Hinweise für die pharmakologische Wirkung von SSRI im orbitofrontalen Cortex (Mansari et al., 1995, Baxter et al., 1996).

Die Serotonin-Hypothese

Pharmakologische Studien

Die Hypothese, daß dem Neurotransmitter Serotonin eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Zwangsstörung zukommt, basiert in erster Linie auf psychopharmakologischen Studien. Lange Zeit galt die Zwangsstörung als eine durch medikamentöse Behandlung nicht oder nur unwesentlich beeinflussbare Erkrankung (Ananth, 1976). Obwohl in den 60er Jahren bereits vereinzelt klinische Besserung auf die Gabe von Clomipramin (ein nichtselektiver Serotonin-Wiederaufnahme-hemmer) beschrieben worden waren (Fernandez u. Lopez-Ibor, 1967; Guyotat et al., 1967), untersuchte man die Effekte von Clomipramin erst in den 80er Jahren systematisch.

Mittlerweile konnte eine große Zahl an kontrollierten Studien die klinische Wirksamkeit von Clomipramin und anderen SSRI (wie Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin) und deren Überlegenheit gegenüber anderen Antidepressiva und Placebo nachweisen (Übersicht: Hohagen, 1992; Vorderholzer u. Hohagen, 1994). Die Beeinflussung der Zwangssymptomatik war in einigen Studien auch unabhängig von der Besserung einer sekundären Depression bzw. trat auch bei Patienten ohne begleitende Depression ein (Insel u. Zohar, 1987). Wichtig erscheint, daß die Placebo-Responserate bei ausgeprägten Zwangsstörungen unter 5 % liegt. Ebenso ist das selektive Ansprechen der Zwangssymptomatik auf SSRI im Vergleich zu den meisten psychiatrischen Störungen ein ungewöhnlicher Befund.

Jedoch wird auch in der Ätiogenese und Pathophysiologie der Angsterkrankung und Depression eine Funktionsstörung des Serotonin-Systems im ZNS diskutiert (Lesch u. Beckmann, 1990). Dies könnte auf eine gewisse Verwandtschaft dieser Störungen hinweisen oder aber sich auf die enorme Komplexität des serotonergen Systems zurückführen lassen. Daher sucht man nach störungsspezifisch alterierten Serotonin-Subsystemen (Lesch, 1991).

Neurobiologische Befunde einer serotonergen Dysfunktion

Die Serotonin-Wiederaufnahme-hemmung nach Gabe von Clomipramin, Fluvoxamin oder Fluoxetin tritt nach der ersten Dosis auf, während der sich Therapie-Effekt erst nach 6-8 wöchiger Behandlung einstellt. Der antiobsessionale Effekt dieser Substanzen kann somit nicht in einem akuten Anstieg der Serotinkonzentration an der Synapse begründet sein, sondern läßt sich möglicherweise durch kompensatorische Veränderungen der prä- oder postsynaptischen Rezeptorsensitivität nach längerer Serotonin-Wiederaufnahme-hemmung erklären. Zahlreiche selektive Serotonin-Agonisten kamen in pharmakologischen Stimulationstests zur Anwendung, um die Sensitivität des Serotonin-Systems zu überprüfen. So wurde die neuroendokrine Sekretion von Prolaktin und Cortisol als funktionelles Korrelat einer Stimulierung des serotonergen Systems gemessen. In Studien mit L-Tryptophan (=Serotonin-Präkursor) und m-CPP (=Serotonin-Agonist), wurde bei Zwangspatienten eine signifikant geringere neuroendokrinologische Sekretion provoziert, was als eine Subsensitivität des Serotonin-Systems gewertet wurde. Andererseits induzierte die Gabe von m-CPP bei Patienten eine Verschlechterung der Zwangssymptomatik. Dieser Befund impliziert eine Supersensitivität des serotonergen Systems (Lesch, 1990). Demnach werden für die Zwangsstörung in einem Serotonin-Subsystem eine Subsensitivität und in einem weiteren Serotonin-Subsystem eine Supersensitivität postuliert.

Die klinische Besserung der Zwangssymptomatik unter erfolgreicher Therapie mit Fluoxetin normalisierte die Cortisol- und Prolaktinsekretion nach m-CPP-Stimulation und unterdrückte die durch m-CPP provozierbare Symptomezazerbation (Hollander et al., 1991). Diese Ergebnisse sprechen für adaptive Prozesse unter Behandlung mit SRI, die die Sensitivität verschiedener Serotonin-Rezeptorsubtypen und deren funktionelle Interaktion modifizieren und für den therapeutischen Effekt antiobsessionaler Substanzen eine große Rolle spielen dürften.

Zusammenfassung der Serotonin-Hypothese

Die Serotonin-Hypothese zur Pathophysiologie der Zwangsstörung beruht in erster Linie auf psychopharmakologischen Studien, die ein selektives Ansprechen auf SRI nachweisen konnten. Jedoch stellt dies noch keinen hinreichenden Beweis dafür dar, daß das pharmakologisch beeinflusste serotonerge Neurotransmittersystem eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Zwangsstörung spielt. Schließlich ist das serotonerge System im ZNS weit verbreitet und für vielfältige neuromodulatorische Interaktionen verantwortlich.

Weiterhin muß geklärt werden, warum zwar 60 bis 80 % der Zwangspatienten auf die Behandlung mit einem Serotonin-Wiederaufnahme-hemmer ansprechen (March et al., 1989), die Symptomatik aber lediglich um 50 % reduziert wird; eine vollständige Reduktion der Zwangssymptomatik wird fast nie erzielt. Ein Teil der Patienten zeigt unter SRI-Gabe sogar keine Besserung, was mit der Heterogenität der Erkrankung zusammenhängen könnte.

In den Ausführungen über das hier favorisierte neuroanatomisch fundierte Pathophysiologie-Modell wurde bereits auf die Einflüsse der serotonergen und dopaminergen Systeme hingewiesen. Im gesamten ZNS gibt es funktionelle Interaktionen zwischen diesen beiden Neurotransmittersystemen. Diese Beobachtungen legen zumindest für eine Untergruppe von Zwangspatienten nahe, daß eine Imbalance zwischen serotonerem und dopaminerem System eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie der Zwangsstörung spielt: Wie klinische Studien zeigen, profitieren insbesondere Patienten, die ihre Zwänge nicht unbedingt als „ich-dyston“ erleben (überwertige Ideen) oder bei denen die Zwänge besonders bizarr wirken, von einer Therapie mit SSRI und Neuroleptika (Goodman et al., 1990).

Schlußfolgerungen

Die Erkenntnisse neurobiologischer Forschung ermöglichen eine Vertiefung des Verständnisses psychiatrischer Erkrankungen. Am Beispiel der Zwangsstörung läßt sich das eindrucksvoll belegen. Neurobiologische Arbeitsmodelle zur Pathophysiologie der Zwangsstörung fördern aber nicht nur das Verständnis, sondern führen auch zu klinischen Implikationen, indem sie die therapeutischen Möglichkeiten verbessern. So wird das neurobiologische Erklärungsmodell erfolgreich in kognitiv-verhaltenstherapeutische Behandlungsstrategien integriert (Schwartz, 1997). Sowohl psychotherapeutische als auch pharmakologische Therapieverfahren können durch die wissenschaftlichen Erkenntnisse in ihrer Wirksamkeit untermauert und in ihrer klinischen Anwendung optimiert werden, da sie helfen, differentialtherapeutische Erwägungen zu entscheiden. So zeigte eine vor kurzem abgeschlossene eigene Multi-centerstudie, die von den Universitätskliniken für Psychiatrie und Psychotherapie Freiburg und Hamburg sowie dem Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim, durchgeführt wurde, daß die Kombination von Verhaltenstherapie mit dem SSRI Fluvoxamin der Behandlung mit Verhaltenstherapie und Placebo dann signifikant überlegen war, wenn überwiegend Zwangsgedanken die klinische Symptomatik bestimmten und wenn neben der Zwangsstörung eine sekundäre Depression vorlag (Hohagen et al., im Druck).

Literatur

- Alexander G E, DeLong M R, Strick P L (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience* 9: 357-381.
- Alexander G E, Crutcher M D (1990) Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *TINS* 13(7): 266-271.
- Ananth N E (1976) Treatment of obsessive-compulsive neurosis: Pharmacological approach. *Psychosomatics* 17: 180-184.
- Aosaki T, Kimura M, Graybiel A M (1995) Temporal and spatial characteristics of tonically active neurons of primate striatum. *J Neurophysiol* 73: 1234-1252.
- Aylward E H, Harris G H, Hoehn-Saric R et al. (1996) Normal caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder assessed by quantitative neuroimaging. *Arch Gen Psychiatry* 53: 577-584.
- Baxter L R, Schwartz J M, Mazziotta J C et al. (1988) Cerebral glucose metabolic rates in non-depressed obsessive-compulsives. *Am J Psychiatry* 145: 1560-1563.
- Baxter L R, Schwartz J M, Bergmann K S et al. (1992) Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 49: 681-689.
- Baxter L R, Saxena S, Brody A L et al. (1996) Brain Mediation of Obsessive-Compulsive Disorder Symptoms: Evidence from functional brain imaging studies in the human and non-human Primate. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry* 1: 32-47.
- Behar D, Rapoport J L, Berg C J, et al. (1984) Computerized tomography and neuropsychological test measures in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 141: 363-367.
- Benkelfat C, Nordahl T E, Semple W E et al. (1990) Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder: Patients treated with clomipramine. *Arch Gen Psychiatry* 47: 840-848.
- Breiter H C, Rauch S L, Kwong K K et al. (1996) Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 49: 595-606.
- Brody A L, Saxena S (1996) Brain Imaging in Obsessive-Compulsive Disorder: Evidence for the Involvement of Frontal-Subcortical Circuitry in the Mediation of Symptomatology. *CNS Spectrums* 1(1): 27-41.
- Capstick N, Seldrup J (1977) Obsessional states. *Acta Psychiatr Scand* 56: 427-431.
- Denckla M B (1989) The neurological examination. In: Rapoport J I (ed.) *OCD in children and adolescents*. Am Psychiatric Press. Washington DC, 107-118.
- Ebert D, Glötzner F L, Thron S (1990) Zwangssyndrom und Epilepsie - Kasuistik und Literaturdurchsicht. *Fundamenta Psychiatrica* 4: 186-189.
- Ebert D, Speck O, König A et al. (1997) ¹H-magnetic resonance spectroscopy in obsessive-compulsive disorder: evidence for neuronal loss in the cingulate gyrus and the right striatum. *Psychiat Res Neuroimaging* 74: 173-176.
- Fernandez C E, Lopez-Ibor J (1967) Monochlorimipramine in the treatment of psychiatric patients resistant to other therapies. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr* 26: 119-147.
- Gerfen C R, Engber T M, Mahan L C (1990) D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 250: 1429-1432.
- Gerfen C R (1992) The neostriatal mosaic: Multiple levels of compartmental organization in the basal ganglia. *Annual Review of Neuroscience* 15: 285-320.
- Goodman W, Price L H, Dlegado P L (1990) Specificity of serotonergic reuptake inhibitors in the treatment of OCD. *Arch Gen Psychiatry* 47: 577-585.
- Graybiel A M (1990) Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *TINS* 13(7): 244-254.
- Graybiel A M, Aosaki T, Flaherty A W (1994) The basal ganglia and adaptive motor control. *Science*, 265: 1826-1831.
- Guyotat J, Favre-Tissot M, Marie-Gardine M (1967) A clinical trial with a new antidepressant G34586. Presented at the CR Congress of Psychiatry and Neurology, Dijon. Masson, Paris, 717-772.
- Hall H, Sedvall G, Magnusson O et al. (1994) Distribution of D1 and D2-dopamine receptors, and dopamine and its metabolites in the human brain. *Neuropsychopharmacology* 11: 245-256.
- Hoehn-Saric R, Benkelfat C (1994) Structural and functional brain imaging in obsessive compulsive disorder. In: (eds. Hollander E, Zohar J, Marazziti D) *Current Insights in Obsessive Compulsive Disorder*. New York, John Wiley & Sons, 183-211.
- Hohagen F (1992) Neurobiologische Grundlagen der Zwangsstörung. In: Hand I, Goodman W K, Evers U (eds.) *Zwangsstörungen: Neue Forschungsergebnisse*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 57-71.

- Hohagen F, Winkelmann G, Rasche-Rüchle H et al.: Combination of Behaviour Therapy with Fluvoxamine in Comparison to Behaviour Therapy and Placebo - Results of a Multicenter Study. *Brit J Psychiatry* (im Druck).
- Hollander E, Schifmann E, Cohen B et al. (1990) Signs of central nervous system dysfunction in OCD. *Arch Gen Psychiatry* 47: 27-32.
- Hollander E, DeCaria C, Gully R et al. (1991) Effects of chronic Fluoxetine treatment on behavioral and neuroendocrine responses to m-CPP in OCD. *Psychiat Res* 36: 1-17.
- Hollander E, Prohovnik I, Stein D J (1995) Increased cerebral blood flow during m-CPP exacerbation of obsessive-compulsive disorder. *J of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 7, 485-490.
- Husby G, van de Rijn I, Zabriskie J B et al. (1976) Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med* 144:1094-1110.
- Insel T R, Donnelly E F, Lalakea M L et al. (1983) Neurological and neuropsychological studies of patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiat* 18: 741-751.
- Insel T R, Zohar J (1987) Psychopharmacologic approaches to OCD. *Psychopharmacology* 123: 1205-1210.
- Insel T R (1992) Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 49:739-744.
- Jenike M A, Breiter H C, Baer L et al. (1996) Cerebral structural abnormalities in obsessive-compulsive disorder: A quantitative morphometric magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 53: 625-632.
- Kettle PA, Marks I M (1986) Neurological factors in OCD: two case reports and a review of the literature. *Brit J Psychiat* 149: 315 ff.
- Lavoie B, Parent A (1990) Immunohistochemical study of the serotonergic innervation of the basal ganglia in the squirrel monkey. *J Comp Neurol* 299: 1-16.
- Lesch K P, Beckmann H (1990) Zur Serotonin-Hypothese der Depression. *Fortschr. Neurol Psychiat* 58: 427-438.
- Lesch K P (1990) Psychobiologie der Zwangskrankheit. *Fortschr Neurol Psychiat* 59: 404-412.
- Luxenberg J S, Swedo SE, Flamant M F et al. (1988) Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder determined with quantitative x-ray computed tomography. *Am J Psychiatry* 145: 1089-1093.
- Machlin S R, Harris G J, Pearlson G D et al. (1991) Elevated medial-frontal cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients: A SPECT study. *Am J Psychiatry* 148: 1240-1242.
- Mansari M E, Bouchard C, Blier P (1995) Alteration of serotonin release in the guinea pig orbito-frontal cortex by selective serotonin reuptake inhibitors. *Neuropsychopharmacology* 13:117-127.
- March JS, Gutzman LD, Jefferson JW, Greist JH (1989) Serotonin and treatment in OCD. *Psychiat Develop* 1:1-18.
- Mc Guire P K, Bench C J, Frith C D et al. (1994) Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *Brit J Psychiatry* 164: 459-468.
- McKeon J, McGuffin P, Robinson P (1984) Obsessive-compulsive neurosis following head injury. *Brit J Psychiat* 144: 190-192.
- Müller N, Straub A, Horn B et al. (1988) Zwang als Leitsymptom des GTS: Ein Beitrag zur Differentialdiagnose des Zwangssymptoms. *Nervenheilkunde* 7: 226-232.
- Nauta W J H (1989) Reciprocal links of the corpus striatum with cortex and limbic system: a common substrate for movement and Thought? In: (Mueller J ed.) *Neurology and Psychiatry. A meeting of minds*, New York, Karger.
- Nordahl T E, Benkelfat C, Semple W E et al. (1989) Cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2: 23-28.
- Parent A (1995b) Functional anatomy of the basal ganglia II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain research reviews* 20: 128-154.
- Pauls L P, Towbin KE, Leckmann J F et al. (1986) GTS and OCD. *Arch.Gen Psychiat* 43. 1180-1182.
- Rapoport J L, Wise S P (1988) Obsessive-compulsive disorder: Is it a basal ganglia dysfunction? *Psychopharmacological Bulletin* 24: 380-384.
- Rauch S L, Jenike M A, Alpert N M et al. (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: 62-70.
- Reinecker H S: *Zwänge - Diagnose, Theorie und Behandlung*. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, Hans Huber, 1994.
- Robins L N, Helzer JE, Weissmann MM et al. (1984) Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiat*. 41: 317-322.
- Rubin R T, Villanueva-Meyer J, Ananth J et al. (1992) Regional ¹³³Xe cerebral blood flow and cerebral 99m-HMPAO uptake in unmedicated obsessive-compulsive disorder patients and matched normal control subjects: Determination by high-resolution single-photon emission computed tomography. *Arch Gen Psychiatry* 49: 695-702.
- Saint-Cyr J A, Taylor A E (1992) The mobilization of procedural learning: the „key signature“ of the basal ganglia. In: (Squire LR, Butters N, eds.) *Neuropsychology of Memory*, 2nd ed., New York, Guilford Press.
- Saxena S, Schwartz J M, Brody A L et al. (1997) Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in OCD. *Brit J Psychiatry, Suppl*, in press.
- Schwartz J M (1997) Neuroanatomical aspects of cognitive-behavioral therapy response in OCD: An evolving perspective on brain and behavior. *Brit J Psychiatry, Suppl.*, in press.
- Sizer A R, Long S K, Roberts M H (1992) A modulatory function of 5-HT in the CNS. In: (Bradley P B, Handley S L, Cooper S J et al. eds.) *Serotonin, CNS Receptors, and Brain Function*. Oxford, Pergamon.
- Stein D J, Hollander E, Chan S et al. (1993) Computed tomography and neurological soft signs in OCD. *Psychiat Res: Neuroimaging* 50: 143-150.
- Steingard R, Dillon-Stout D (1992) Tourette's syndrome and OCD. *Clinical aspects. Psych Clin North America* 15: 849-860.
- Swale G V, Hymas N F, Lees A J et al. (1991) Obsessional slowness: Functional studies with positron emission tomography. *Brain* 114: 2191-2202.
- Swedo SE, Rapoport JL, Cheslow DL et al. (1989a) High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. *Am J Psychiatry* 146: 246-249.
- Swedo S E, Schapiro M G, Grady C L et al. (1989) Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 46: 518-523.
- Swedo S E, Pietrini P, Leonard H L et al. (1992) Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder: Revisualization during pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 49: 690-694.
- Vorderholzer U, Hohagen F (1994) Neurobiologie und Neuropsychologie der Zwangsstörung. *Prax Klin Verhaltensmed Rehab* 25: 6-14.
- Zohar J, Insel T R, Berman K F et al. (1989) Anxiety and cerebral blood flow during behavioral challenge: Dissociation of central from peripheral and subjective measures. *Arch Gen Psychiatry* 46: 505-510.

Andreas Kordon • PD Dr. Fritz Hohagen

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychosomatik
Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie
Hauptstr. 5, D-79104 Freiburg
Tel.: 0761/2706521, Fax: 0761/2706523