



UniversitätsKlinikum Heidelberg

Zur (Neuro)Biologie der Zwangsstörung

Dr. Matthias Backenstraß

Klinik für Allgemeine Psychiatrie,
Zentrum für Psychosoziale Medizin,
Universitätsklinikum Heidelberg

Seminar am Psychologischen Institut - WS05/06

KLAUS GRAWE

Neuropsychotherapie



 Hogrefe

„Wenn allen psychischen Prozessen neuronale Vorgänge zu Grunde liegen, dann liegen veränderten psychischen Prozessen veränderte neuronale Strukturen zu Grunde. Wir können als nachgewiesen ansehen, dass psychische Prozesse durch Psychotherapie wirksam und dauerhaft verändert werden können. Daraus ergibt sich, dass Psychotherapie dauerhaft neuronale Prozesse und Strukturen verändern kann“
(Grawe, 2004, S.18)



Überblick / Gliederung

- Befunde zur genetischen Belastung
- Befunde zu strukturellen Befunden bei ZS
- Ergebnisse der funktionellen Bildgebung und daraus abgeleiteter Ätiologiemodelle
- Kritik und Ausblick

Vorüberlegungen

- Zusammenhänge zwischen neurologischen Erkrankungen und Zwangssymptomatik:
 - Zwangssymptomatik nach Schädel-Hirn-Traumata
 - Zwangssymptomatik bei Epilepsie
 - Geburtstraumata in der Vorgeschichte von Zwangspatienten
 - Zwangspatienten zeigen „neurological soft signs“
- Neurologische Erkrankungen mit einer Schädigung der Basalganglien zeigen häufig Zwangssymptome
- Gilles-de-la-Tourette-Syndrom (motorisch und vokale Tics) liegt in einer Häufigkeit von 55-74% gemeinsam mit Zwangssymptomen vor.

Genetische Faktoren

Zwillings- und Familienstudien

- Konkordanzraten von Zwangssymptomen bei monozygoten Zwillingspaaren:
 - 80 % (Inouye, 1965)
 - 87 % (Carey & Gottesman, 1981)
- Konkordanzraten von Zwangssymptomen bei dizygoten Zwillingspaaren:
 - 50 % (Inouye, 1965)
 - 47 % (Carey & Gottesman, 1981)
- Erhöhte Prävalenzraten von Zwangssymptomen bei Erstgrad-Angehörigen von Zwangspatienten (Pauls et al., 1995)

**Gibt es Hirnvolumenveränderungen
bei Patienten mit ZS?**

Befunde

- Hegerl & Mavrogiorgou (2002):
 - Zusammenfassend heterogene Befunde bei strukturellen Bildgebung bei ZS
- Szeszko et al. (2004):
 - Kinder und Jugendliche mit einer ZS (Alter M=12,3) zeigen eine Volumenreduktion im Globus pallidus im Vergleich zu gesunden Kindern
 - Patienten mit einer ZS unterscheiden sich nicht im Hirnvolumen in den Regionen Nucleus caudatus, Putamen oder der weißen Substanz im frontalen Cortex
 - Patienten haben mehr graue Substanz im anterioren Gyrus Cingulum

Pujol et al. (2004)

- N=72 Patienten (32 Frauen, 40 Männer) mit ZS; 18-60 Jahre Altersrange
- N=72 Kontrollprobanden ohne psychische Störungen, alters und geschlechtsgematcht
- 1,5 Tesla Magnetresonanztomograph

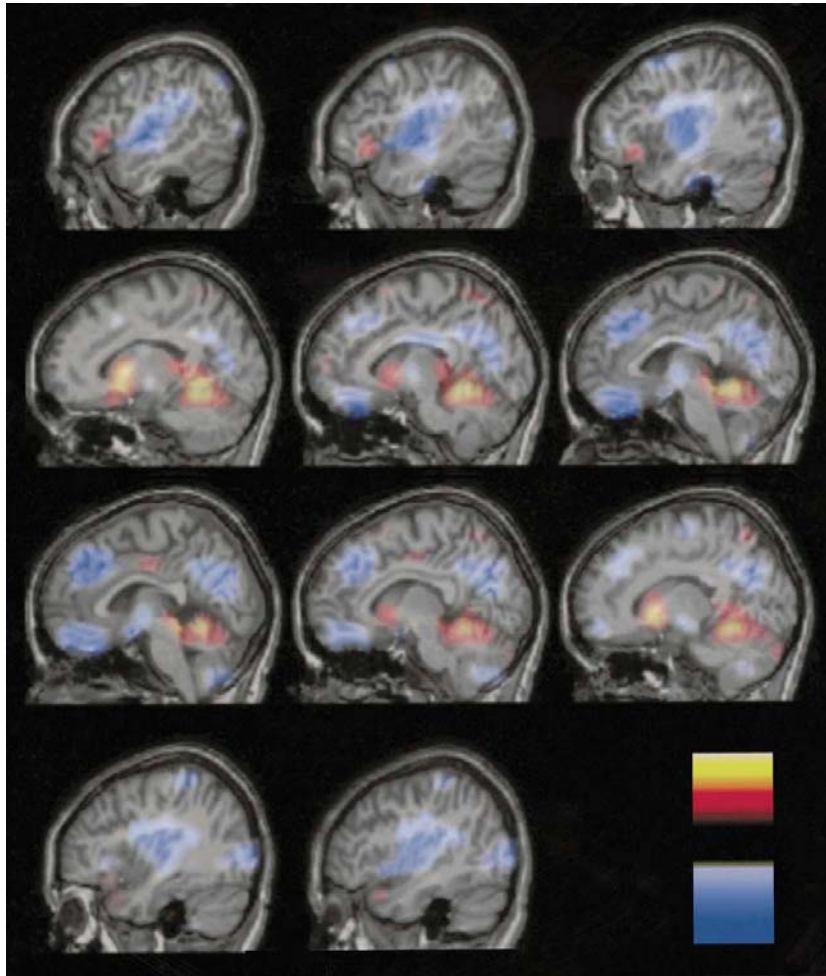
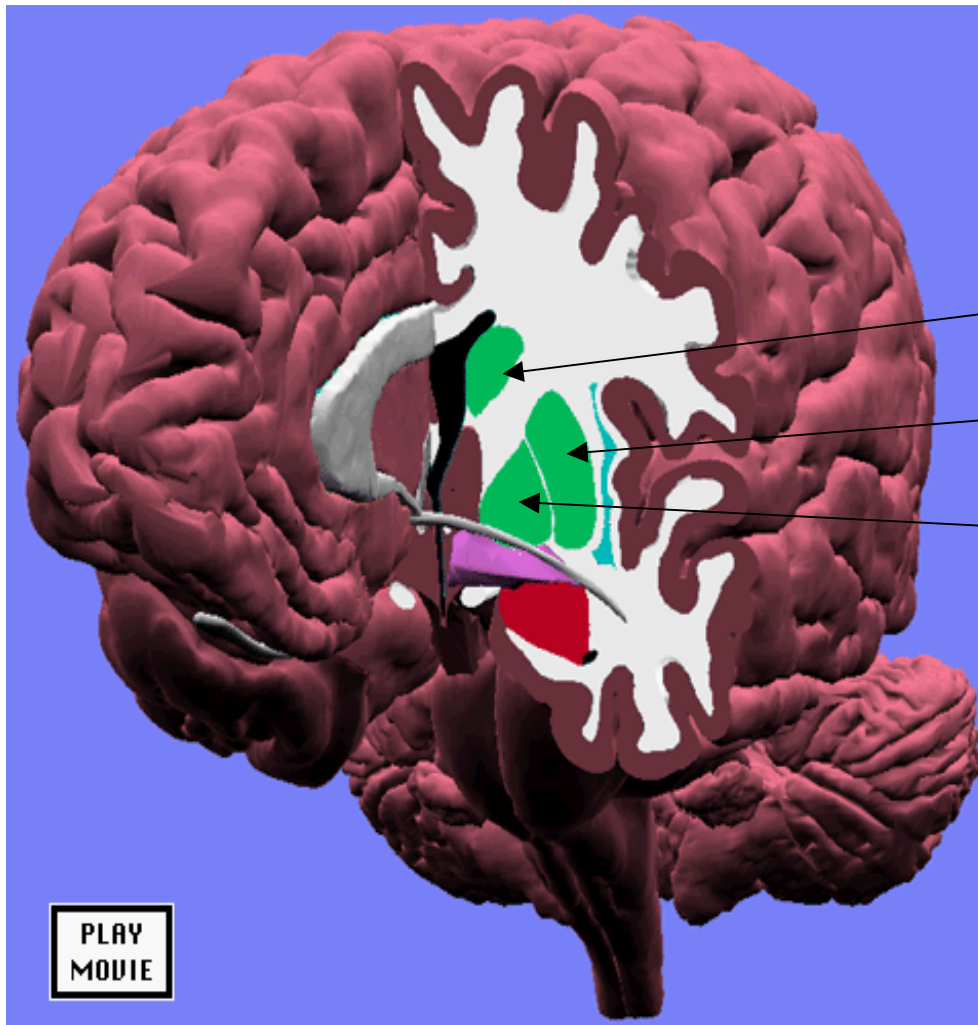


Figure 3. Summary and extended illustration of gray matter findings. The maps of decreases (cold colors) and relative increases (hot colors) of gray matter volume in obsessive-compulsive disorder are superimposed on representative sagittal views. Voxels showing t values greater than 2 or less than -2 are displayed. L indicates the left hemisphere, and t refers to the statistic. Numbers at the bottom of each slice represent the Talairach “x” coordinate in millimeters. This composition allows us to accurately appreciate the anatomy of each observed change.

Pujol et al. (2004). Arch Gen Psychiatry.

Pujol et al. (2004)

- **Ergebnisse:**
 - ZS-Patienten zeigen eine Reduktion der grauen Substanz im medialen frontalen Gyrus und im medialen orbitofrontalen Cortex
 - zugleich zeigen sie eine Zunahme der grauen Substanz im ventralen Teil des Putamen und im vorderen Kleinhirn.



Nucleus caudatus

Putamen

Globus pallidum

Quelle: <http://www9.biostr.washington.edu/da.html>

**Gibt es funktionelle Veränderungen im
ZNS bei Patienten mit ZS?**

Meilenstein:

Baxter et al. (1992).

Caudate glucose rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder.

Archives of General Psychiatry, 49, 681-689.

Meilenstein: Baxter et al. 1992

Stichprobenbeschreibung

| | Medikamentöse Therapie mit Fluoxetin | Verhaltenstherapie |
|-----------------------|---|---------------------------|
| N | 9 | 9 |
| Alter | 31,2 (12,9) | 34,7 (6,0) |
| Geschlecht m/w | 3/6 | 4/5 |
| Y-BOCS | 24,9 (3,6) | 23,9 (5,5) |
| HAM-D | 10,4 (5,4) | 7,8 (5,7) |
| HAM-A | 26,6 (9,7) | 22,8 (7,4) |

Alle Patienten leiden unter einer primären ZS, die von wenigstens 1jähriger Dauer ist.

Meilenstein: Baxter et al. 1992

Methodik

- Alle Patienten erhalten vor Beginn und nach Beendigung der Behandlung (10 ± 2 Wochen) ein PET-Scan (Positronen Emissions Tomograph, Dauer einer Aufnahme: 40 Min.)
- Anhand der Prä-Post-Werte in der Y-BOCS werden die behandelten Patienten in Responder und Non-Responder unterteilt
- Regions of Interest (ROI; vor Analyse festgelegte Hirnregionen) werden genauer für die Subgruppen analysiert

Exkurs: Y-BOCS

- Ist das in der Zwangsstörungsforschung am häufigsten eingesetzte Instrument
 - Fremdbeurteilungsskala inkl. Interview
 - Symptomcheckliste
- Faktorenanalysen zeigen mehrdimensionale Struktur des Inventars (Mataix-Cols et al., 2005):
 - Symmetrie / Ordnen
 - Kontamination / Waschen
 - Horten
 - Zwangsgedanken / Kontrollieren

Meilenstein: Baxter et al. 1992

Ergebnisse I

| | Medikamentöse Therapie | | Verhaltenstherapie | |
|---------------|-------------------------------|-------------|---------------------------|-------------|
| | prä | post | prä | post |
| | Responder | | | |
| | N=7 | | N=6 | |
| Y-BOCS | 25,8 (3,7) | 13,0 (2,9) | 22,3 (4,1) | 13,5 (4,0) |
| GAS | 57,5 (7,7) | 68,2 (6,9) | 60,0 (9,6) | 71,8 (4,8) |
| | Non-Resonder | | | |
| | N=2 | | N=3 | |
| Y-BOCS | 24,0 (2,0) | 19,5 (0,5) | 27,0 (5,7) | 22,0 (4,9) |
| GAS | 56,0 (13,0) | 59,0 (11,0) | 57,3 (3,3) | 58,7 (6,3) |

Meilenstein: Baxter et al. 1992

Ergebnisse II

- Therapieresponder zeigen, unabhängig von der Art der Behandlung, Veränderungen im rechten Nucleus caudatus (einer Substruktur des Striatums).
- Aktivierung im orbitofrontalen Kortex ist signifikant korreliert mit der Aktivierung des Nucleus caudatus und des Thalamus vor der Therapie bei den Therapierespondern.
- Diese Korrelation der Aktivierung ist nach erfolgreicher Behandlung nicht mehr zu beobachten.

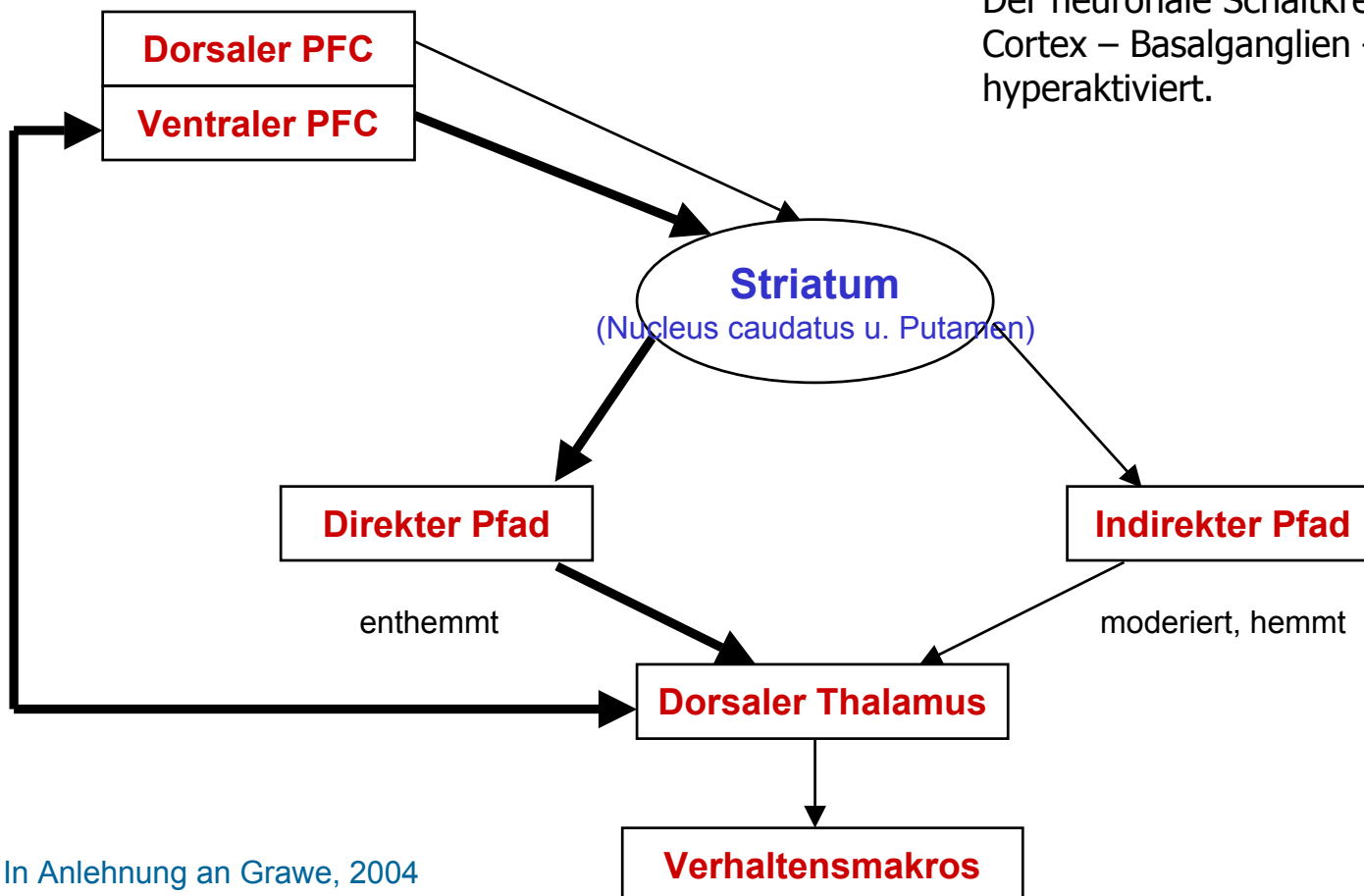
Meilenstein: Baxter et al. 1992

Fazit

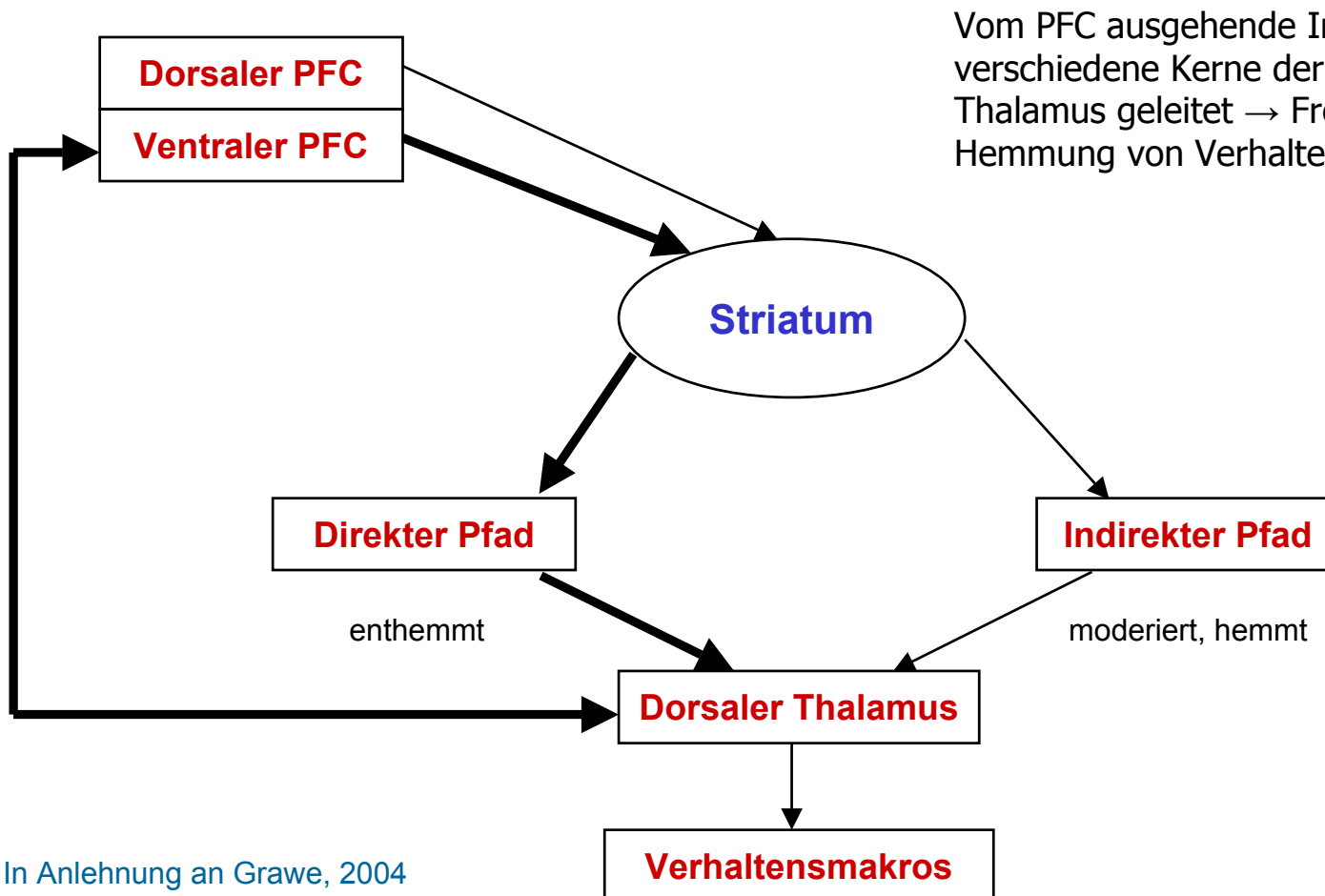
- Zwangssymptomatik wird durch Dysfunktionen in kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreisen verursacht!

Das neurobiologische Modell der Zwangsstörung von Baxter et al.

Der neuronale Schaltkreis Orbitofrontaler Cortex – Basalganglien – Thalamus ist hyperaktiviert.

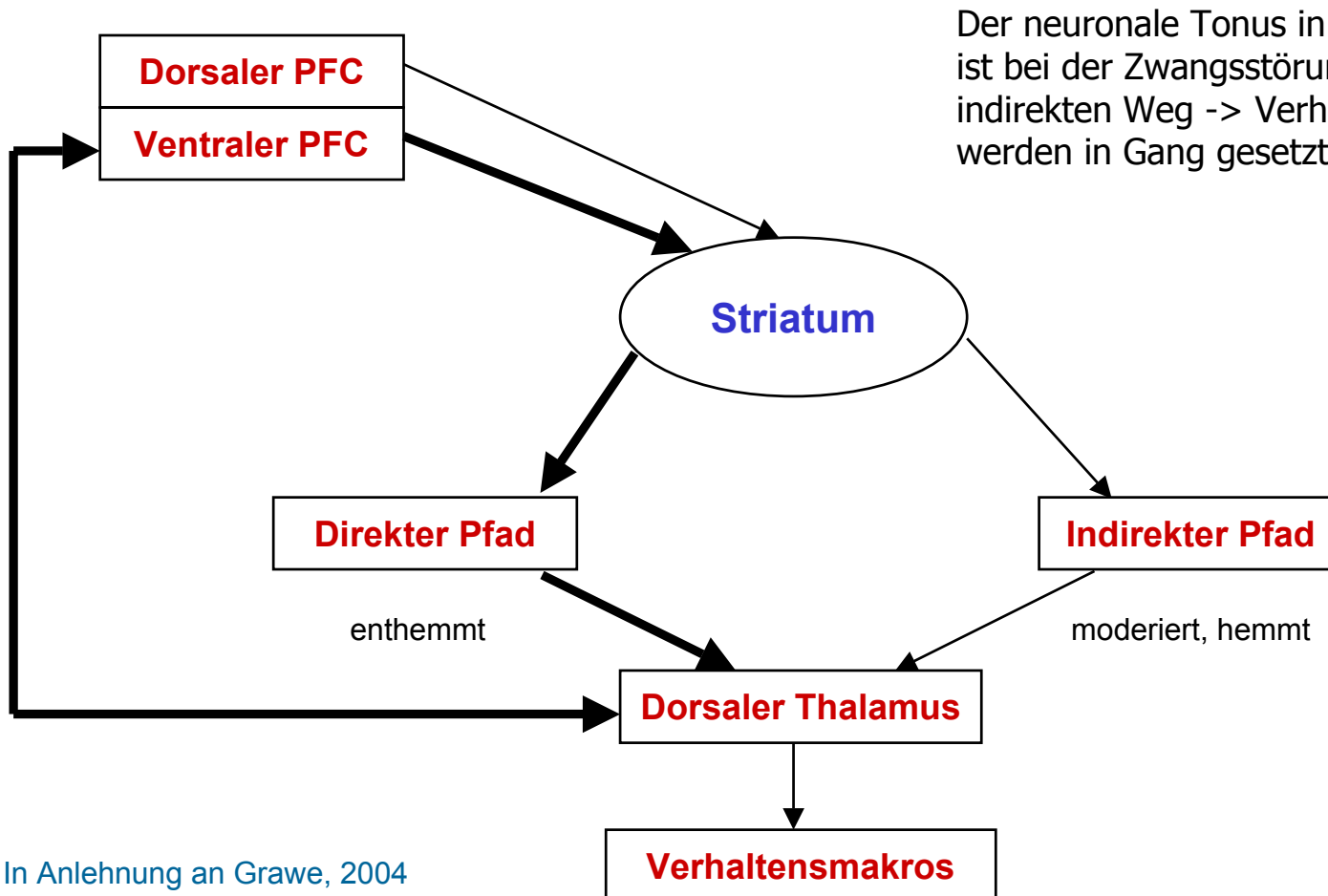


Das neurobiologische Modell der Zwangsstörung von Baxter et al.



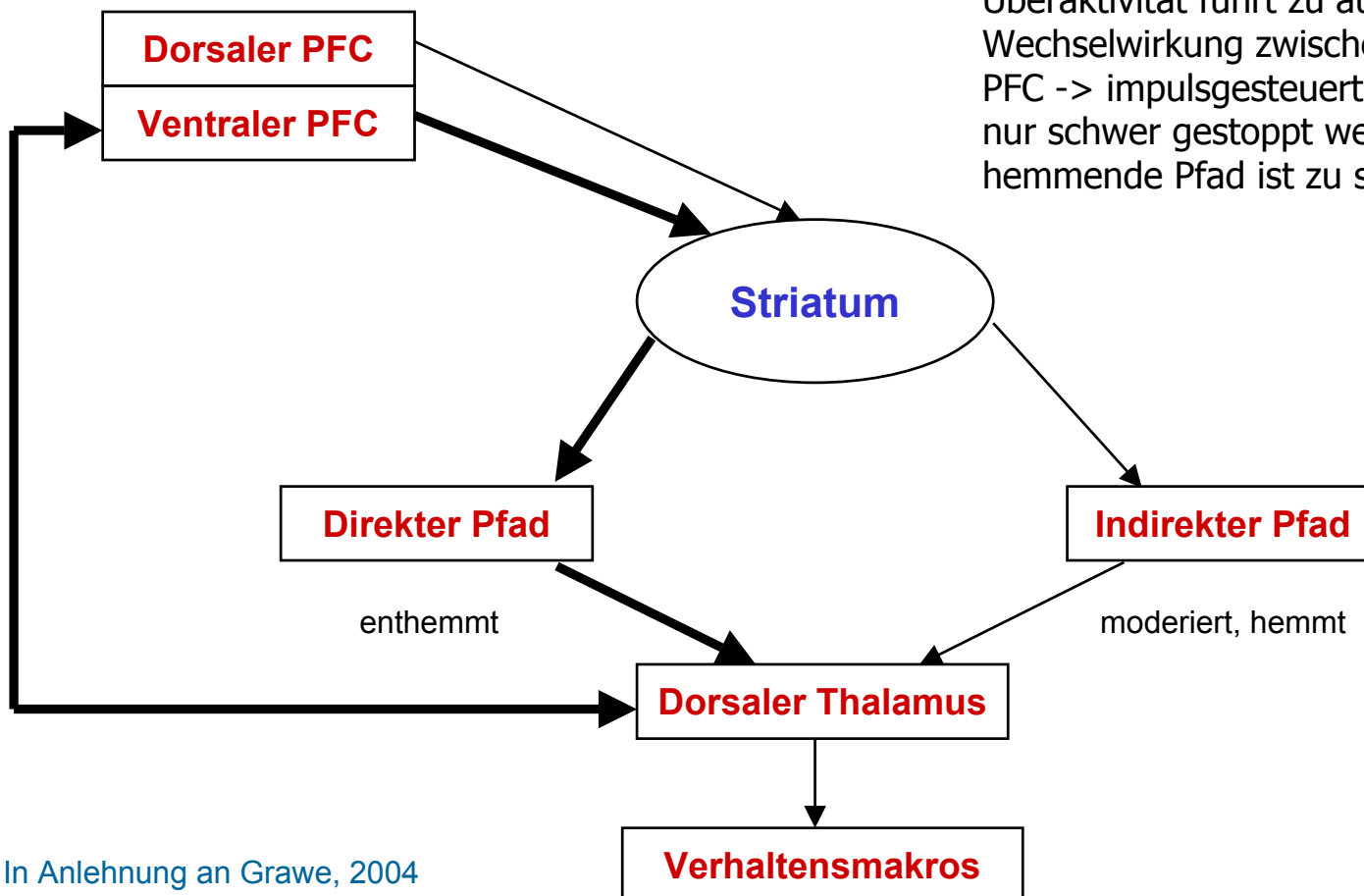
Vom PFC ausgehende Impulse werden über verschiedene Kerne der Basalganglien zum Thalamus geleitet → Freischaltung oder Hemmung von Verhaltensprogrammen

Das neurobiologische Modell der Zwangsstörung von Baxter et al.

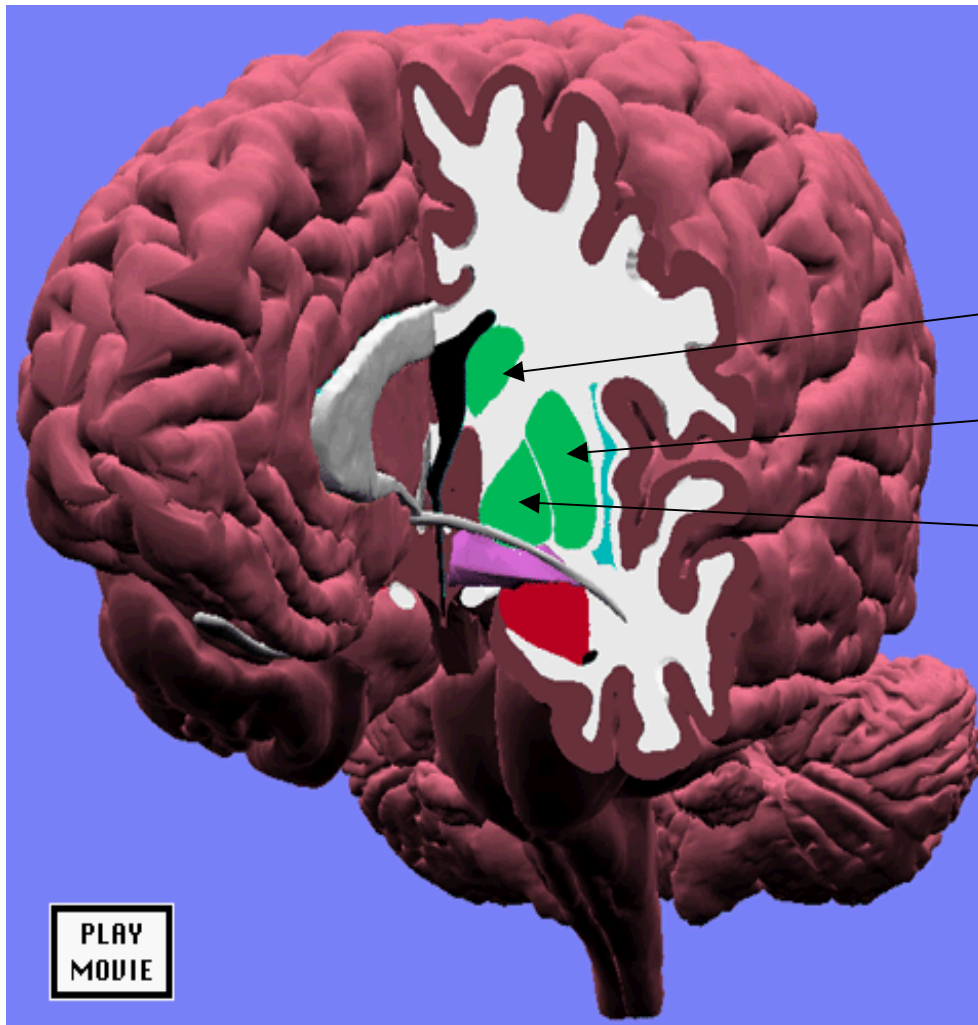


Der neuronale Tonus in dem direkten Pfad ist bei der Zwangsstörung stärker als der im indirekten Weg -> Verhaltensmakros werden in Gang gesetzt.

Das neurobiologische Modell der Zwangsstörung von Baxter et al.



Überaktivität führt zu aufschaukelnder Wechselwirkung zwischen Thalamus und PFC -> impulsgesteuertes Verhalten, das nur schwer gestoppt werden kann (der hemmende Pfad ist zu schwach).



Nucleus caudatus

Putamen

Globus pallidum

Quelle: <http://www9.biostr.washington.edu/da.html>

Kritik und Einschränkungen

- Es gibt Hinweise darauf, dass es unterschiedliche Subgruppen von Zwangsstörungspatienten gibt, für die unterschiedliche neurobiologische Mechanismen zu beobachten sind:
 - Leckman et al. (1997): 4 Subgruppen anhand der Y-BOCS
 - Mataix-Cols et al. (2005): anhand der Zusammenschau von 12 Studien mit Faktoranalysen entwickeln die Autoren ein multidimensionales Modell mit 4 Dimensionen
 - Saxena et al. (2004) finden bei Patienten mit Sammelzwang andere Hirnregionen involviert und unterschiedliche Aktivierungsmuster im Vergleich zu Patienten ohne Sammelzwang
- Andere Hirnregionen wie z.B. Amygdala und Hippocampus sind nicht ausreichend berücksichtigt

Literatur

- Baxter, L. R., Jr., Schwartz, J. M., Bergman, K. S., Szuba, M. P., Guze, B. H., Mazziotta, J. C. et al. (1992). Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 49, 681-689.
- Grawe, K. (2004). *Neuropsychotherapie*. Göttingen: Hogrefe.
- Hegerl, U. & Mavrogiorgou, P. (2002). Biologische Grundlagen von Zwangsstörungen. In M.Zaudig, W. Hauke, & U. Hegerl (Eds.), *Die Zwangsstörung: Diagnostik und Therapie* (2. Aufl., pp. 43-63). Stuttgart: Schattauer.
- Kordon, A. & Hohagen, F. (2003). Pathogenese der Zwangsstörung. *Psychotherapie im Dialog*, 4, 259-266.
- Pujol, J., Soriano-Mas, C., Alonso, P., Cardoner, N., Menchon, J. M., Deus, J. et al. (2004). Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 61, 720-730.
- Saxena, S., Brody, A. L., Maidment, K. M., Smith, E. C., Zohrabi, N., Katz, E. et al. (2004). Cerebral Glucose Metabolism in Obsessive-Compulsive Hoarding. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1038-1048.
- Szeszko, P. R., MacMillan, S., McMeniman, M., Chen, S., Baribault, K., Lim, K. O. et al. (2004). Brain structural abnormalities in psychotropic drug-naive pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1049-1056.