



**Claudia  
Mehler-Wex**

# Zwangsstörungen: Klinik – Neurobiologie – Therapie

*Claudia Mehler-Wex, Christoph Wewetzer  
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie  
und Psychotherapie der Universität Würzburg*

**psycho**neuro 2004; 30 (5): 251–254

**N**ach ICD-10 F42 wird eine Zwangsstörung definiert als wiederkehrende Zwangsgedanken oder -handlungen für die Dauer von mindestens zwei Wochen an den meisten Tagen. Unter Zwangsgedanken sind sich aufdrängende Ideen, Vorstellungen oder Impulse zu verstehen, unter Zwangshandlungen sich ständig wiederholende Stereotypen bzw. Rituale. Sowohl Zwangsgedanken als auch -handlungen werden vom Betroffenen als unsinnig und oft abstoßend (ich-dyston) empfunden; Widerstand oder Vermeidung führen jedoch zu Ängsten, ein bestimmtes Unheil auszulösen. Für die Diagnose müssen die in Tabelle 1 gezeigten Differentialdiagnosen ausgeschlossen sein.

## ■ Klinik

Zwangsgedanken beziehen sich inhaltlich oft auf Verschmutzung, Bakterien, Infektionen, Symmetrie, Genauigkeit, das Sammeln von Gegenständen, Sorgen im Hinblick auf Unfälle, Tod oder Krankheit oder tabuisierte Vorstellungen, die sich unwillkürlich dem Bewusstsein aufdrängen. Zwangsgedanken werden nicht als von außen kommend oder

*Die Pathogenese der Zwangsstörung geht auf Veränderungen des Regelkreises zwischen orbitofrontalem Kortex, Basalganglien und Thalamus zurück. Die resultierende Überaktivierung der genannten Regionen führen zu inadäquater Stimulusverarbeitung und rigiden Verhaltensmustern. Pharmakotherapeutisch sind Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer die erste Wahl. Dem Transmitter Serotonin kommt hierbei eine modulatorische, nicht jedoch kausale Funktion zu.*

durch andere eingegeben erlebt, sondern als eigene Gedanken wahrgenommen. Die Befürchtungen können abergläubischen oder magischen Inhalt haben. Manche Betroffene entwickeln ein für Außenstehende geradezu groteskes Gebäude von miteinander verwobenen, bizarren Zwangsphänomenen.

Zwangshandlungen unterstehen eigentlich der willentlichen Kontrolle; ihre Nichtausführung ist dem Betroffenen jedoch aus unterschiedlichen Gründen in der Regel nur schwer möglich. Typische Zwangshandlungen sind Wasch- und Reinigungsrituale oder exzessives Kontrollieren. Auch einfache motorische Abläufe wie das Einhalten einer bestimmten Ordnung, Wiederholungsrituale, Sammeln-, Berührungszwänge oder Zählen sind häufige Symptome. Es gibt Hinweise darauf, dass Zwangshandlungen

häufig ausgeführt werden, um vorausgehende Zwangsgedanken zu neutralisieren. Allerdings verliert sich dieser Neutralisationseffekt zunehmend im chronifizierten Stadium. Die Handlungen laufen dann ritualisierter, stereotyper und ohne vorausgehende Zwangsgedanken ab, verselbstständigen sich und steigen in der Frequenz.

## ■ Genetik

Zwillingsstudien weisen auf erhöhte Konkordanzraten von Zwangsstörungen bei eineiigen Zwillingen hin. Das Risiko für Verwandte 1. Grades, ebenfalls an einer Zwangsstörung zu erkranken, wird uneinheitlich bewertet (7). Vermutlich wird vorrangig eine Vulnerabilität i.S. einer anankastischen bzw. neurotischen Persönlichkeitsstruktur vererbt. Eine wichtige Rolle spielen auch Umweltfaktoren.

**Tab. 1 Differentialdiagnosen der Zwangsstörung**

- **Körperliche Erkrankungen und organische psychische Störungen:** z.B. ziellose Aktivitäten bei Temporallappenepilepsie (iktal), postenzephalitische und hirutraumatisch bedingte Stereotypien und sprachliche Iterationen
- **Schizophrene Störungen:** Wahn (objektiv falsch, nicht verstehbar, unkorrigierbar, keine Einsicht), Ich-Störungen (Gedankeneingebung: nicht als eigen erlebt)
- **Autistische Störungen:** Stereotype Verhaltensweisen, Sonderinteressen, Rituale und Veränderungsängste
- **Depressive Störungen:** Gedankliche Einengung, exzessives Grübeln
- **Anorexia nervosa:** Gedankliche Einengung auf Essen und Figur, ritualisiertes Essverhalten und exzessive körperliche Aktivität
- **Hypochondrische und körperdysmorphe Störung:** Gedankliche Einengung auf körperliche Erkrankung oder Entstellung; angstbindende Verhaltensweisen wie wiederholte Arztbesuche oder exzessives Schminken
- **Störungen der Impulskontrolle und der Sexualpräferenz:** nicht kontrollierbarer Drang zu bestimmten Verhaltensweisen bei Trichotillomanie, Kleptomanie, pathologischem Spielen, Exhibitionismus
- **Tic-Störungen:** komplexe motorische Tics wie etwa Berührungen
- **Zwanghafte Persönlichkeitsstörung:** als ich-synton erlebte, in störendem Ausmaß ausgeprägte Einstellungen und Verhaltensweisen wie Ordnungssinn, Pedanterie, Rigidität, Sparsamkeit

(nach 6)

Molekulargenetische Untersuchungen entdeckten Variationen des MAO-A-Gens, des Katechol-O-Methyltransferase-(COMT) Gens und des 5-HT<sub>2A</sub> Promotor-Gens (1, 4, 12)

### ■ Serotonin-Hypothese

Auf eine Schlüsselrolle des Serotonin in der Pathologie der Zwangsstörung schloss man aus der positiven Wirkung von Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI und Clomipramin) auf die Zwangssymptomatik. Dennoch ist ein eindeutig kausaler Zusammenhang zwischen Serotonin-Mangel und Zwangserkrankungen anzuzweifeln, da eine verminderte zerebrale Verfügbarkeit des für die Serotonin-Synthese erforderlichen Bausteins Tryptophan zwar kausal depressive, jedoch keine Zwangs-Symptome auslöst (3). Zudem konnte bei Zwangskranken, anders als bei Depressiven, keine Erniedrigung der Liquorkonzentration des Serotonin-Metaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure gefunden werden (dto). Weitere Gründe, die gegen eine kausale Serotonin-Hypothese bei Zwang sprechen, ist die im Vergleich zu reinen, potenten SSRI relativ bessere Wirksamkeit im Erwachsenenbereich des weniger selektiven Clomipramin auf Zwangssymptome (5) sowie die fehlende Wirkung der Serotonin-Agonisten MK-

212, Ipsapiron und i.v.-Gabe von L-Tryptophan auf Zwangssymptome (8). In Zusammenschau der bisherigen Befunde ist vielmehr die Hypothese einer zentralnervösen Netzwerkstörung (s. u.) zu favorisieren, innerhalb derer Serotonin modulatorische Funktionen einnimmt.

### ■ Neuroanatomische Korrelate

Das gängige Erklärungsmodell zur Pathogenese der Zwangsstörung (9) geht von zwei zerebralen Regelkreisen aus, siehe Abbildung 1.

Die aufgezeigten Regelkreise steuern die Wahrnehmung biologischer Stimuli und deren adäquate emotionale Bewertung i. S. einer entsprechenden Reaktion auf der Verhaltensebene. Voraussetzung ist die Balance zwischen direktem und indirektem Regelkreis. Überwiegt die Enthemmung, kommt es zu Fehlbewertungen äußerer Reize (z.B. inadäquate Ängste und Befürchtungen) mit pathologisch stereotypen Handlungsmustern (Zwang).

Caudatum und Pallidum üben in den o.g. Schaltkreisen eine modulatorische Funktion aus. Da Zwangserkrankungen mit Defekten dieser Basalganglien-Strukturen einhergehen (9), ist die Folge eine gesteigerte thalamokortikale Erregbarkeit. Die resultierende frontoorbitale Überaktivität bestätigte sich in funktionellen bild-

gebenden Verfahren durch erhöhte Perfusionsraten und Glukoseutilisation v.a. frontoorbital, aber auch in Caudatum, Striatum und Thalamus (dto). Nach erfolgreicher Therapie normalisieren sich die Befunde (10).

### ■ Beteiligte Neurotransmitter

Die o.g. Regelkreise sind abhängig von verschiedenen Neurotransmittern. Glutamat und (abhängig von Wirkort und quantitativer Rezeptorbindung) Dopamin wirken exzitatorisch; GABA, Dopamin-Rezeptor-Antagonisten (Neuroleptika) und Serotonin (via Glutamat-Hemmung) inhibitorisch. SSRI stellen daher einen protektiven Faktor bzgl. Überstimulation dar. Neuroleptika erweisen besonders bei Patienten mit komorbiden Bewegungsstörungen (Tics etc.) und schizophreniformen Symptomen eine gute Wirksamkeit auch auf die Zwänge.

Verschiedene Studien zeigten außerdem erhöhte Liquorkonzentrationen von an der Stressantwort beteiligten Neuropeptiden (Corticotropin releasing hormone, Somatostatin, Oxytozin).

### ■ PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus)

Beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A können autoimmunologische Prozesse in Gang setzen, die in bestimmte Zwangs- oder Tic-Phänomene münden (2). Entsprechende immunmodulatorische Behandlungsansätze befinden sich noch in Erprobung.

### ■ Neuropsychologische Auffälligkeiten

Die Gedächtnisfähigkeit zeigt sich bei Zwangserkrankten abgeschwächt (11), wodurch Iterationen auf der Handlungsebene bedingt werden, die ihrerseits durch die Automatisierung die Gedächtnisflexibilität herabzusetzen scheinen. Des Weiteren ist von einer Beeinträchtigung insbesondere der gustatorischen und taktilen Wahrnehmungsfähigkeit auszugehen, wodurch Fehlinterpretationen äußerer Reize und entsprechend inadäquate Handlungen folgen (17).

**Tab. 2** Dosierungsempfehlungen für die Pharmakotherapie von Zwangsstörungen

Wirkstoff	Initialdosis pro Tag	Mittlere Wirkdosis pro Tag	Max. Dosis pro Tag
Citalopram	10 mg	20– 30 mg	60 mg
Clomipramin	25 mg	75–150 mg	250 mg
Fluoxetin	5–10 mg	20– 40 mg	60 mg
Fluvoxamin	25 mg	75–150 mg	250 mg
Paroxetin	10–25 mg	20– 30 mg	60 mg
Sertralin	25 mg	100–150 mg	200 mg

(nach 14)

### ■ Therapie

Aus Verlaufsuntersuchungen über Zwangsstörungen mit Beginn im Kindes- und Jugendalter (6, 15) ist bekannt, dass der Therapie eine große Bedeutung zukommt. Bei Zwangshandlungen und Zwangsgedanken hat sich die Kombination aus verhaltenstherapeutischen und pharmakologischen Behandlungsstrategien als besonders wirksam erwiesen. Bei zu Grunde liegender Streptokokkeninfektion kann der Versuch einer Penizillin-Behandlung erfolgen. Sollten mehrere Versuche mit ausreichend hoch dosierten und jeweils über sechs bis zehn Wochen beibehaltenen Antidepressiva verschiedener Klassen gescheitert sein, kann vorsichtig eine Kombinationstherapie oder eine intravenöse Behandlung mit Clomipramin erwogen werden.

### ■ Verhaltenstherapie

Die wichtigsten verhaltenstherapeutischen Methoden sind Exposition und Reaktionsverhinderung. Der therapeutische Prozess soll dem Patienten eine Distanzierungsfähigkeit ermöglichen, um Reizsituationen besser als solche zu erkennen und rechtzeitig eine entsprechende Verhaltensmodifikation vornehmen zu können. Die verhaltenstherapeutische Behandlung erfordert ein hohes Maß an Eigeninitiative und Kooperationsbereitschaft von Seiten des Patienten.

Bei besonders ausgeprägter Symptomatik und mangelnder Therapie-Motivation besteht die Indikation für eine medikamentöse Unterstützung. Oft erschließt sich erst dann der Zugang für ein verhaltenstherapeutisches Arbeitsbünd-

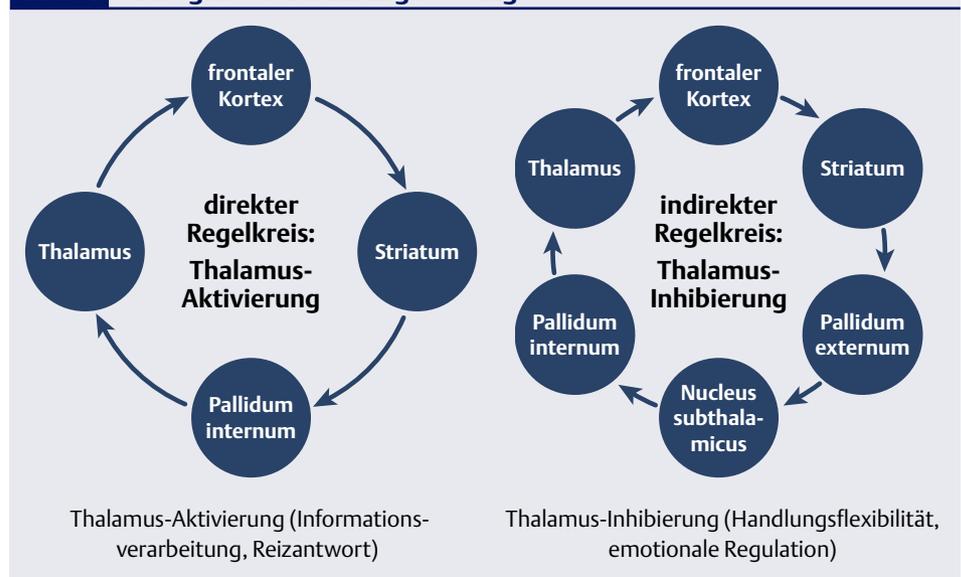
nis. Besonders wichtig ist die Einbeziehung der Familie, um krankheitsaufrechterhaltende Interaktionsmuster zu durchbrechen (13).

### ■ Pharmakotherapie

Medikamente der ersten Wahl in der Behandlung von Zwangssymptomen sind Antidepressiva, die selektiv die Wiederaufnahme von Serotonin im synaptischen Spalt hemmen. Dies sind vor allem das trizyklische Antidepressivum Clomipramin und die SSRI (Serotonin Reuptake Inhibitors) Citalopram, Fluvoxamin, Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin. Es gibt bislang nur wenige plazebo-kontrollierte Studien zur klinischen Wirksamkeit der SSRI Fluoxetin, Fluvoxamin und Sertralin in der Behandlung von Zwangsstörungen im Kindes- und Jugendalter (16). Diese erwiesen eine signifikante Überlegenheit der

genannten SSRI gegenüber Plazebo. Fluvoxamin ist als einziges der SSRI für die Behandlung von Zwangserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen zugelassen (ab dem 8. Lebensjahr). Mit Clomipramin (zugelassen ab dem 5. Lebensjahr) bestehen die meisten Erfahrungen bei jungen Patienten (3 kontrollierte Studien, 16). In einer klinischen Untersuchung von Greist (5) zeigte sich bei Erwachsenen für Clomipramin eine Überlegenheit der „effect size“ verglichen zu den SSRI Fluoxetin, Fluvoxamin und Paroxetin. Wegen des günstigeren Nebenwirkungsprofils und der sicheren Anwendung sind SSRI jedoch im Kinder- und Jugendbereich vorzuziehen. Zwangserkrankungen erfordern in der Regel höhere Tagesdosen als die Behandlung der Depression, siehe Tabelle 2. Die Dosisfindung sollte in langsamen Schritten (Steigerung alle 4–5 Tage) individuell erfolgen. Zu schnelle Dosissteigerungen können v. a. bei Clomipramin zu Krampfanfällen führen, bei SSRI zu Übelkeit. Wegen der besseren Verträglichkeit hat sich, sofern vorhanden, die Umstellung auf Retardpräparate bewährt.

SSRI zeigen eine gute Verträglichkeit bei geringer Toxizität. Eine seltene, aber bedrohliche unerwünschte Wirkung ist das serotonerge Syndrom mit Herzrhythmusstörungen, Krampfanfällen bis

**Abb. 1** Pathogenese der Zwangsstörung

hin zu komatösen Erscheinungen (Orientierungs- und Bewusstseinsstörungen). Die Therapie besteht im sofortigem Absetzen der Medikation, Fieberbehandlung, Flüssigkeitssubstitution, evtl. intensiv-medizinischer Überwachung und Behandlung mit Methysergid. Besondere Beachtung gilt dem Fluoxetin aufgrund der langen Plasmahalbwertszeit (9–25 h).

Unter Clomipramin lassen sich positive Effekte auf Zwangssymptome bereits ab 75 mg Tagesdosis verzeichnen. Häufige unerwünschte anticholinerge Wirkungen sind Mundtrockenheit, Schläfrigkeit, Schwindel, Tremor, Kopfschmerzen und Obstipation. Trizyklische Antidepressiva zeigen eine geringe therapeutische Breite. Deshalb sollten besonders bei Hinweisen auf Suizidalität keine maximalen Dosen rezeptiert werden. Bei Verdacht auf Intoxikation müssen sofort alle anticholinerg wirkenden Stoffe abgesetzt werden (cave Herzrhythmusstörungen, Harnverhalt, paralytischer Ileus). Die Patienten sollten einer intensivmedizinischen Überwachung zugeführt werden. Bei ausgeprägter Symptomatik können 2–4 mg Physostigmin intramuskulär oder intravenös verabreicht werden (Monitorüberwachung!). Wegen der kardialen Nebenwirkungen empfiehlt sich vor Einsatz eines Trizyklikums grundsätzlich die Ableitung eines EKGs, des Gleichen EKG-Kontrollen im Verlauf.

Besondere Vorsicht ist bei Kothe-rapeutika (z.B. bestimmte Antibiotika) gegeben, die – wie viele Antidepressiva – über das Cytochrom P450-System metabolisiert werden. Hierdurch kann es zu Plasmaspiegelveränderungen kommen, die zu Wirkverlust oder aber Konzentrationsanstieg mit Intoxikationsgefahr führen können.

Da – unter Voraussetzung einer adäquaten Dosierung – mit dem Wirkungseintritt von SSRIs und Clomipramin erst nach vier bis zehn Wochen zu rechnen ist, kann der Therapieerfolg eines Präparats erst nach etwa zehnwöchiger Behandlungsdauer beurteilt werden. Erst dann ist ein Wechsel des Wirkstoffes indiziert. Mögliche Nebenwirkun-

gen werden oft früher als die positive Wirkung bemerkt. Zur Aufrechterhaltung der Compliance ist deshalb wichtig, den Patienten über die zu erwartende Wirklatenz aufzuklären.

Die Dauer der Pharmakotherapie ist längerfristig zu planen. Die meisten Patienten benötigen eine 12- bis 18-monatige medikamentöse Behandlung. Die Absetzung der Medikation sollte sehr langsam durchgeführt werden, um ein Absetzsyndrom mit grippeähnlichem Bild (Fieber, Schweißausbrüche, Kopf- und Muskelschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel; des Weiteren Ängste, Stimmungsverschlechterung) zu vermeiden.

*Obsessive-compulsive symptoms are associated with increased activity in regulatory pathways between orbitofrontal cortex, caudate nucleus, thalamus and anterior cingulate gyrus. Dysfunctions in these neuronal networks cause inadequate information processing and a loss of flexibility concerning behavioural responses. Serotonin reuptake inhibitors are first choice of treatment modalities; however, OCD does not involve a dysfunction of the serotonin system.*

**Key words:** OCD – pathophysiology – neuroimaging – serotonin – neuroanatomy

#### Literatur

1. Alsobrook JP, Zohar AH, Leboyer M, Chabane N, Ebstein RP, Pauls DL. Association between COMT locus and obsessive-compulsive disorder in females but not in males. *Am J Med Genet* 2002; 114: 116–120
2. Arnold PD, Richter MA. Is obsessive-compulsive disorder an autoimmune disease? *CMAJ* 2001; 165: 1353–58
3. Baumgarten HG, Grozdanovic Z. Role of serotonin in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1998; 173 (suppl. 35): 13–20
4. Camarena B, Rinetti G, Cruz C, Gómez A, Funeta JR de la, Nicolini H. Additional evidence that genetic variation of MAO-A gene supports a gender subtype in obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet* 2001; 105: 279–282
5. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA et al. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorders. *Arch Gen Psychiatr* 1995; 52: 53–60
6. Jans T, Wewetzer C, Müller B, Neudörfel A, Bücherl U, Herpertz-Dahlmann B, Warnke A, Remschmidt H. Der Langzeitverlauf von Zwangsstörungen mit Beginn im Kindes- und Jugendalter: Psychosoziale Adaptation

im Erwachsenenalter. *Z Kinder Jugend Psychiatr* 2001; 29: 25–35

7. Kapfhammer HP. Zwangsstörung. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg.). *Psychiatrie und Psychotherapie*. Berlin, Heidelberg, Springer, 2003: 1283–1301

8. Price LH, Goddard AW, Barr LC et al. Pharmacological challenges in anxiety disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ (Hrsg.). *Psychopharmacology. The fourth generation of progress*. 4. Aufl., New York, Raven, 1995: 1311–1323

9. Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1998; 173 (suppl 35): 26–37

10. Schwartz JM. Neuroanatomical aspects of cognitive-behavioral therapy response in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1998; 173 (suppl. 35): 38–44

11. Tallis F. The neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: A review and consideration of clinical implications. *Br J Clin Psychology* 1997; 36: 3–20

12. Walitza S, Wewetzer Ch, Warnke A, Gerlach M, Geller F, Gerber G, Görg T, Herpertz-Dahlmann B, Schulz E, Remschmidt H, Hebebrand J, Hinney A. 5-HT2A promotor polymorphism – 1438G/A in children and adolescents with obsessive-compulsive disorders. *Mol Psychiatr* 2002; 7: 1054–7

13. Wewetzer Ch, Jans T, Beck N, Reinecker H, Klampfl K, Barth N, Hahn F, Remschmidt H, Herpertz-Dahlmann B, Warnke A. Interaktion, Familienklima, Erziehungsziele und Erziehungspraktiken in Familien mit einem zwangskranken Kind. *Verhaltenstherapie* 2003; 13: 10–18

14. Wewetzer Ch, Hemminger U, Warnke A. Aktuelle Entwicklungen in der Therapie von Zwangsstörungen im Kindes- und Jugendalter. *Nervenarzt* 1999; 70: 11–19

15. Wewetzer Ch, Jans T, Müller B, Bücherl U, Remschmidt H, Warnke A, Herpertz-Dahlmann B. Long-term outcome and prognosis of obsessive-compulsive disorder with onset in childhood or adolescence. *Eur Child Adolesc Psychiatr* 2001; 10: 37–46

16. Wewetzer Ch, Walitza S. Zwangsstörungen. In: Gerlach M, Warnke A, Wewetzer Ch (eds) *Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter*. Grundlagen und Therapie. Springer, Wien, New York 2004

17. Yaryura-Tobis JA, Campisi T, McKay D, Neziroglu F. Schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: shared aspects of pathology. *Neurol Psychiatr Brain* 1995; 3: 143–8

#### Korrespondenzadresse:

Dr. Claudia Mehler-Wex, Oberärztin  
Klinik und Poliklinik für Kinder- und  
Jugendpsychiatrie und Psychotherapie  
der Universität Würzburg  
Füchsleinstr. 15  
97080 Würzburg  
mehler@kjp.uni-wuerzburg.de