

DIE SEROTONINHYPOTHESE DER ZWANGSSTÖRUNG

Assoziation genetischer Varianten des serotonergen Systems mit der
Zwangsstörung und kognitiven Endophänotypen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der
Philosophischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

Leonhard Lennertz

aus
Köln

Bonn 2013

Gedruckt mit der Genehmigung der Philosophischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Zusammensetzung der Prüfungskommission:

Professor Dr. Una M. Röhr-Sendlmeier
(Vorsitzende der Prüfungskommission)

Professor Dr. Michael Wagner
(Betreuer und Gutachter)

Professor Dr. Ulrich Ettinger
(Gutachter)

PD Dr. Rainald Mössner
(weiteres prüfungsberechtigtes Mitglied)

Tag der mündlichen Prüfung: 26.11.2013

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	5
I. Einleitung	6
II. Theoretischer Teil	7
1 Genetik der Zwangsstörung	7
1.1 Familienstudien zur Zwangsstörung	7
1.2 Zwillingsstudien zur Zwangsstörung	8
1.3 Erkenntnisse zur molekulargenetischen Grundlage der Zwangsstörung	9
2 Die Serotoninhypothese der Zwangsstörung.....	11
2.1 Die Wirksamkeit von Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SRI) in der Behandlung der Zwangsstörung.....	12
2.2 Auffälligkeiten im serotonergen System bei Patienten mit einer Zwangsstörung	13
2.2.1 Peripherphysiologische und zentralnervöse Veränderungen im serotonergen System bei Patienten mit einer Zwangsstörung	14
2.2.2 Psychopharmakologische Manipulation serotonerger Rezeptoren	17
2.3 Genetische Varianten des serotonergen Systems bei der Zwangsstörung	19
2.3.1 Das Serotonin-Transporter-Gen <i>SLC6A4</i> als Kandidaten-Gen der Zwangsstörung	19
2.3.2 Die Rolle des <i>HTR1A</i> -Gens bei der Zwangsstörung.....	22
2.3.3 Assoziation des <i>HTR1B</i> -Gens mit der Zwangsstörung.....	23
2.3.4 Häufige Varianten des <i>HTR2A</i> -Gens bei der Zwangsstörung.....	25
2.3.5 Kodierende Varianten der Rezeptor-Gene <i>HTR3A-E</i> bei der Zwangsstörung.....	28
2.3.6 Das <i>HTR6</i> -Gen als potentiell Kandidatengen der Zwangsstörung	30
2.3.7 Tryptophanhydroxylase-2 (<i>TPH2</i>) bei Zwangserkrankten	30
3 Klinische Subtypen der Zwangsstörung.....	32
3.1 Zwangsstörungen mit frühem und spätem Ersterkrankungsalter.....	32
3.2 Symptomdimensionen der Zwangsstörung	33
4 Kognitive Endophänotypen der Zwangsstörung.....	35
4.1 Neuropsychologische Defizite bei Patienten mit einer Zwangsstörung.....	36
4.1.1 Einfache Aufmerksamkeitsprozesse	36
4.1.2 Visuell-räumliche Verarbeitung und visuelles Gedächtnis	37
4.1.3 Verbales Gedächtnis.....	37
4.1.4 Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses	38

4.1.5	Defizite in exekutiven Funktionen	38
4.2	Neuropsychologische Defizite bei Angehörigen von Zwangserkrankten.....	42
4.3	Okulomotorische Auffälligkeiten: Die Antisakkadenaufgabe	44
III.	Empirieteil.....	46
5	Herleitung der wissenschaftlichen Fragestellung.....	46
6	Methode.....	49
6.1	Studiendesign und Stichprobenbeschreibung.....	49
6.1.1	Die GENOS-Stichprobe	49
6.1.2	Patientenstichprobe Bonn.....	50
6.1.3	Kontrollstichprobe Bonn	50
6.1.4	Zusammenstellung und Beschreibung der im Einzelnen ausgewerteten Stichproben.	51
6.2	Einteilung der klinischen Subtypen der Zwangsstörung.....	54
6.2.1	Definition früh und spät erkrankter Patienten	55
6.2.2	Erfassung der Symptomdimensionen.....	55
6.3	Neuropsychologische Testinstrumente (GENOS)	58
6.3.1	Visuomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit.....	59
6.3.2	Verbales Gedächtnis.....	59
6.3.3	Visuelle Verarbeitung und visuelles Gedächtnis	59
6.3.4	Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis.....	60
6.3.5	Problemlösefähigkeiten	60
6.3.6	Wortflüssigkeit	61
6.4	Erfassung der Okulomotorik (GENOS).....	61
6.5	Genotypisierung	62
6.6	Statistische Auswertung	64
7	Ergebnisse	66
7.1	Fragestellung 1: Lassen sich genetische Varianten des serotonergen Systems mit der Zwangsstörung assoziieren?.....	66
7.2	Fragestellung 2: Besteht eine differentielle Rolle serotonerger Varianten bei klinischen Subtypen der Zwangsstörung?.....	69
7.3	Fragestellung 3: Lassen sich kognitive Funktionen als Endophänotypen der Zwangsstörung validieren?	72
7.4	Fragestellung 4: Werden kognitive Endophänotypen der Zwangsstörung durch genetische Varianten des serotonergen Systems beeinflusst?.....	76

8	Diskussion	80
8.1	Einfluss genetischer Varianten des Serotoninsystems auf die Zwangsstörung.....	80
8.2	Die Relevanz von Subtypen der Zwangsstörung für molekulargenetische Studien	89
8.3	Kognitive Endophänotypen der Zwangsstörung	94
8.4	Einschränkungen der vorliegenden Untersuchung und Ausblick	103
	Literatur	107
	Verwendete Abkürzungen.....	134
	Anhang	135

Danksagung

Vor allen anderen gilt mein Dank den Patientinnen und Patienten, die durch ihre Zustimmung und Teilnahme die Studie erst möglich gemacht haben. Aus der eigenen klinisch-psychotherapeutischen Arbeit mit Betroffenen weiß ich, mit wie viel Hoffnung neue Studien zu den Ursachen der Zwangsstörung begrüßt werden.

Ebenfalls danken möchte ich den an der Studie beteiligten Kolleginnen und Kollegen, Friederike Rampacher, Svenja Schulze-Rauschenbach und Andrea Vogeley. Vera Guttenthaler möchte ich für ihre sehr hilfreiche Einführung in die technischen Feinheiten der Genotypisierung danken. Herrn Professor Dr. Ulrich Ettinger danke ich ausdrücklich für die bereitwillige Übernahme des Zweitgutachtens der vorliegenden Arbeit. Gleichmaßen danke ich Frau Professor Dr. Una M. Röhr-Sendlmeier für die Übernahme des Prüfungsvorsitz.

Mein besonderer Dank gilt dem Erstgutachter dieser Arbeit, Herrn Professor Dr. Michael Wagner, sowie Herrn PD Dr. Rainald Mössner, die meinen wissenschaftlichen Werdegang auf vielfältigste Weise gefördert und begleitet haben. Meine Begeisterung für wissenschaftliches Arbeiten, neurobiologische Zusammenhänge und klinisch-psychiatrische Forschung verdanke ich ihrem Vertrauen und ihrer Förderung zur eigenständigen wissenschaftlichen Arbeit.

Abschließend möchte ich Katrin danken, die mich mit viel Toleranz und Hingabe durch die Zeit der Promotion begleitet hat. Meinen Eltern möchte ich dafür danken, dass sie mir mein Studium ermöglicht und meinen wissenschaftlichen Ehrgeiz geweckt haben.

Zusammenfassung

Vor dem Hintergrund einer möglichen Dysfunktion des serotonergen Systems als mögliche Ursache von Zwangsstörungen wurden in der vorliegenden Untersuchung häufige genetische Varianten serotonerger Gene als Suszeptibilitätsgene erforscht. Der angenommenen genetischen Heterogenität der Zwangsstörung wurde durch Auswertungen von gut erforschten Subtypen der Erkrankung begegnet. Zusätzlich wurden bei Zwangserkrankten vorbeschriebene kognitive Dysfunktionen als potentielle Endophänotypen validiert und mit den genetischen Varianten assoziiert. Insgesamt wurden N=238 Zwangspatienten, N=310 Kontrollprobanden und N=137 Angehörige in die Studie eingeschlossen. Neuropsychologische und okulomotorischen Daten lagen in einer kleineren Substichprobe vor. In der Fall-Kontroll-Stichprobe, sowie in Kombination dieser mit einer Stichprobe von N=58 Eltern-Kind-Trios, fand sich eine signifikante Assoziation der *HTR3D*-Variante Arg52His (rs1000952, p=0.024). Spezifisch für männliche Zwangspatienten zeigte sich eine signifikante Assoziation der funktionellen *HTR3C*-Variante Asn163Lys (rs6766410, p=0.007) und eine nominal signifikante Assoziation der *HTR6*-Variante 267C>T (rs1805054, p=0.023), während sich keine geschlechtsspezifischen Zusammenhänge für weibliche Probanden ergaben. Die Auswertung dimensionaler Subtypen ergab eine signifikante Rolle der *HTR3E*-Variante Ala86Tyr (rs7627615, p<0.001) bei Waschzwängen, die je nach allelischer Ausprägung das Erkrankungsrisiko erhöht oder senkt. Weiterhin fanden sich Hinweise auf Beteiligungen der kodierenden *HTR3C*-Variante Gly405Ala (rs6807362, p=0.021), des 5-HTTLPR (p=0.039) und der *TPH2*-Promotorvariante -703G>T (rs4570625, p=0.023) bei der Entstehung von Waschzwängen. Für den Subtyp mit starken Zwangsgedanken zeigte sich eine nominale Assoziation der *HTR6*-Variante 267C>T (p=0.023). Bei spät erkrankten Patienten (>21 Jahre) fand sich im Vergleich zu früh erkrankten Patienten (≤21 Jahre) eine mögliche Rolle der *HTR1A*-Promotorvariante -1019G>C (rs6295, p=0.014). Die Endophänotypenanalysen zeigten, dass sowohl Patienten als auch deren gesunde Angehörige signifikant mehr Fehler in der Antisakkadenaufgabe machten als gesunde Kontrollprobanden. Vorbeschriebene Endophänotypen in visuell-räumlichen und exekutiven Funktionen konnten nicht bestätigt werden. Schließlich modulierte die kodierende *HTR3E*-Variante Ala86Tyr die Verarbeitungsstrategie von visuellen Stimuli (p=0.007), einem in anderen Studien validierten Endophänotypen der Zwangsstörung. Die Ergebnisse werden in Bezug auf die Serotoninhypothese der Zwangsstörung, die Eignung von Subtypen der Zwangsstörung für molekulargenetische Studien und die Bedeutung kognitiver Endophänotypen der Zwangsstörung diskutiert.

I. Einleitung

Die Zwangsstörung zeichnet sich durch wiederkehrende, aufdringliche und meist als stark belastend erlebte Gedanken und Impulse sowie durch repetitive und schwer zu unterdrückende Handlungen aus (APA, 1994). Inhaltlich lassen sich die verschiedenen Zwangsgedanken und -handlungen grob zu symptomatischen Subgruppen mit Kontrollzwängen, Waschwängen, Hort- und Sammelzwängen sowie Symmetrie-, Ordnungs- und Zählzwängen zusammenfassen (Mataix-Cols et al., 2005; Stein, 2002). In epidemiologischen Studien zeigt die Zwangsstörung eine Lebenszeitprävalenz von 2-3%, wobei beide Geschlechter in etwa gleichermaßen häufig betroffen sind (Bebbington, 1998; Karno et al., 1988). Durch medikamentöse und verhaltenstherapeutische Behandlungen lässt sich eine signifikante Besserung der Symptomatik erreichen (Abramowitz, 1997; Külz & Voderholzer, 2011), langfristig ist jedoch häufig von einem eher chronischen Verlauf der Erkrankung auszugehen (Skoog & Skoog, 1999). Entsprechend ist die Zwangsstörung mit hohen gesellschaftlichen Kosten und persönlichem Leid verbunden (DuPont et al., 1995; Steketee, 1997).

Die Entstehung einer Zwangsstörung wird durch ein multikausales Erkrankungsmodell erklärt (Stein, 2002). Eine genetisch bedingte Grundlage für die Zwangsstörung gilt als gut belegt, welche genetischen Variationen das Erkrankungsrisiko beeinflussen, ist jedoch unklar (Pauls, 2008). Insbesondere die phänotypische Heterogenität der Zwangsstörung wird als limitierender Faktor bei der Identifikation von Risikogenen diskutiert (Miguel et al., 2005). In der vorliegenden Arbeit sollen ausgehend von der theoretischen Annahme einer Dysfunktion des serotonergen Systems bei Zwangsstörungen („Serotoninhypothese der Zwangsstörung“) häufige und gut charakterisierte Variationen in serotonergen Genen auf Assoziation mit der Erkrankung geprüft werden. Ergänzend werden mögliche Subtypen der Zwangsstörung und kognitive Endophänotypen als alternative Phänotypen analysiert, um dem Problem der Heterogenität der Zwangsstörung zu begegnen.

II. Theoretischer Teil

1 Genetik der Zwangsstörung

Eine empirische Grundlage für die weitere Erforschung genetischer Ursachen komplexer psychiatrischer Erkrankungen wie der Zwangsstörung stellen Familien- und Zwillingsstudien dar. Diese formalgenetischen Studien lassen auf eine mögliche genetische Prädisposition für die Erkrankung schließen. Hierauf aufbauend haben molekulargenetische Studien damit begonnen, Aussagen über die Lokalisation und Funktion möglicher krankheitsbedingender Gene zu formulieren.

1.1 Familienstudien zur Zwangsstörung

Treten bei biologisch verwandten Personen von Erkrankten gehäuft weitere Fälle der Erkrankung auf, kann dies als Zeichen einer familiären Transmission angesehen werden. Erste Familienstudien zur Zwangsstörung wurden bereits in den 30er Jahren des vorigen Jahrhunderts veröffentlicht (vgl. Lewis, 1936; Pauls, 2008; Walitza et al., 2010). Die Aussagekraft vieler älterer Studien ist aber aufgrund der Methodik stark eingeschränkt (Pauls, 2008). Im Gegensatz zu früheren Studien wurden in aktuellen Studien möglichst alle Personen direkt befragt und alle verfügbaren Informationen zur Absicherung der Diagnostik genutzt (Grabe et al., 2006; Nestadt et al., 2000; Pauls et al., 1995). Die meisten Studien untersuchten Familien mit erkrankten Kindern als Indexpersonen. Diese Studien belegen durchweg eine hohe Familiarität (do Rosario-Campos et al., 2005; Hanna et al., 2005; Walitza et al., 2010): Beispielsweise fanden do Rosario-Campos et al. (2005) in 22.7% der Familien einen weiteren Erkrankungsfall, was einer über 30-fachen Risikoerhöhung im Vergleich zu den untersuchten Kontrollfamilien (Rate: 0.9%) entsprach. Mehrere unabhängige Studien an nicht nach dem Alter selektierten Patientenkollektiven fanden eine etwas geringere Familiarität der Zwangsstörung. Pauls et al. (1995) fanden bei 466 Verwandten ersten Grades von Patienten mit Zwangsstörung eine Erkrankungsrate von 10.3%, während in der Vergleichsgruppe nur 1.9% die diagnostischen Kriterien einer Zwangsstörung erfüllten. Zwei weitere Untersuchungen replizierten das gehäufte Auftreten von Zwangsstörungen innerhalb betroffener Familien: Nestadt et al. (2000) untersuchten 343 Angehörige von Patienten mit einer Zwangsstörung und verglichen diese mit 300 Angehörigen einer gesunden Kontrollgruppe. Bei Angehörigen der Kontrollpersonen wurde eine Erkrankungsrate von 2.7% gefunden. Dem gegenüber stand eine Rate von 11.7% für einen zweiten Erkrankungsfall in Familien mit einer zwangserkrankten

Indexperson, was einer annähernd fünffachen Risikoerhöhung (OR=4.9) entspricht. Grabe et al. (2006) zeigten ebenfalls eine erhöhte Wiederholungsrate der Erkrankung in Familien von Zwangserkrankten im Vergleich zu Familien von Kontrollpersonen (6.4% versus 1.2%, OR=5.3). Im Vergleich zu Studien mit minderjährigen Indexpatienten fällt die Erkrankungsrate von Angehörigen in Studien ohne Altersselektion damit geringer aus. Die stärkere Häufung weiterer Zwangserkrankungen im familiären Umfeld bei früh erkrankten Patienten wird von verschiedenen Autoren als Hinweis auf einen stärker genetisch determinierten Subtyp mit frühem Krankheitsbeginn interpretiert (do Rosario-Campos et al., 2005; Miguel et al., 2005).

1.2 Zwillingsstudien zur Zwangsstörung

Klare Hinweise auf eine Erbllichkeit der Zwangsstörung finden sich auch in Zwillingsstudien. Die durch die Zygotität vorgegebene genetische Übereinstimmung von Zwillingen erlaubt zudem eine quantitative Einschätzung des genetischen Beitrags (Heritabilität, h^2). Von Carey & Gottesman (1981) wurde die erste epidemiologisch gewonnene Zwillingsstichprobe zur Zwangsstörung mit je 15 mono- und dizygotischen Zwillingspaaren publiziert. Hinsichtlich des Vorliegens zwanghafter Symptome wurden von den Autoren Konkordanzraten von 87% bei eineiigen Zwillingspaaren und von 47% bei zweieiigen Paaren berichtet. Neuere Studien basieren auf umfangreichen Stichproben mit teilweise über 8000 Zwillingspaaren aus nationalen Forschungsregistern und erlauben damit eine exaktere Schätzung der Erbllichkeit und den Vergleich verschiedener Vererbungsmodelle (vgl. van Grootheest et al., 2005). Für Stichproben mit erwachsenen Zwillingspaaren fanden sich in diesen Studien Erbllichkeitsschätzungen zwischen 26% und 55% (Iervolino et al., 2011; Jonnal et al., 2000; Van Grootheest et al., 2007b). Im Vergleich hierzu lagen die Heritabilitätsschätzung in Studien, die auch Kinder und Jugendliche untersuchen, mit 45% bis 65% deskriptiv etwas höher (Eley et al., 2003; Hudziak et al., 2004; van Grootheest et al., 2007a). Die nicht-genetische Varianz wurde, bis auf Teilbefunde in den Studien von Hudziak et al. (2004) und van Grootheest et al. (2007a), durchgängig durch nicht-geteilte Umwelteinflüsse erklärt (Eley et al., 2003; Hudziak et al., 2004; Iervolino et al., 2011; Jonnal et al., 2000; van Grootheest et al., 2007a; van Grootheest et al., 2008a; Van Grootheest et al., 2007b). Da die Zwangsstörung verschiedene Symptommuster umfasst (Mataix-Cols, 2006), wurde in zwei Untersuchungen die Erbllichkeit verschiedener Symptomdimensionen (vgl. Kapitel 3.2) ermittelt (Iervolino et al., 2011; van Grootheest et al., 2008b): Interessanterweise fanden beide Studien einen allen Dimensionen gemeinsamen genetischen Faktor sowie dimensionsspezifische genetische Faktoren, was als

Hinweis gewertet wurde, dass der phänotypischen Heterogenität der Zwangsstörung unterschiedliche genetische Einflüsse zugrunde liegen (Iervolino et al., 2011).

1.3 Erkenntnisse zur molekulargenetischen Grundlage der Zwangsstörung

Hinsichtlich der Lokalisation und Identifikation genetischer Variation bei der Zwangsstörung liegen inzwischen zahlreiche Publikationen vor (Übersichten bei Nestadt et al., 2010; Pauls, 2008; Walitza et al., 2010). Genomweite Kopplungsstudien ergaben möglicherweise potentiell relevanter Gene auf Chromosom 9p24 (Hanna et al., 2002), 1q, 3q27-28, 6q, 7p und 15q (Shugart et al., 2006), 10p15 (Hanna et al., 2007), 1p21, 15q14-15, 16q24 und 17p12 (Ross et al., 2011) sowie 1p36, 2p14, 5q13, 6p25 und 10p13 (Mathews et al., 2012), ohne dass jedoch eine der genannten Regionen die genomweite Signifikanzgrenze überschritten hätte (Pauls, 2008). Lediglich der von Shugart et al. (2006) beschriebene Lokus auf Chromosom 15q wurde in einer unabhängigen Studie repliziert (Ross et al., 2011).

Zahlreiche Kandidatengene – bevorzugt aus dem serotonergen System (z.B. *SLC6A4*, *HTR1B*, *HTR2A*, s. ausführlich Kapitel 2.3), aber auch aus dem dopaminergen (z.B. *DRD4*, *COMT*) und dem glutamatergen System (z.B. *SLC1A1*) – sind in Fall-Kontroll-Studien oder familienbasierten Assoziationsuntersuchungen beschrieben worden (Nestadt et al., 2010; Nicolini et al., 2009). Häufig konnten positive Ergebnisse dieser Studien in Folgestudien nicht oder nur partiell repliziert werden, was zum Teil auf sehr kleine Stichproben zurückzuführen ist (z.B. Billett et al., 1998; Camarena et al., 2004; Camarena et al., 2007; Di Bella et al., 2002a; Frisch et al., 2000; Karayiorgou et al., 1997; Meira-Lima et al., 2004; Saiz et al., 2008; Stewart et al., 2013; Voyiaziakis et al., 2011; Walitza et al., 2004; Wendland et al., 2007). Zusammenfassend berichtete Taylor (2012) in einer Metaanalyse über 230 Polymorphismen aus 113 Assoziationsstudien insbesondere für Varianten des serotonergen Systems, den triallelicen 5-HTTLPR und die *HTR2A*-Variante -1438G>A (rs6311), sowie für die Variante Val158Met (rs4680) des *COMT*-Gens einen Zusammenhang mit der Zwangsstörung.

Aufgrund der dargestellten Familien- und Zwillingsstudien kann eine genetische Grundlage für die Entwicklung einer Zwangsstörung als gesichert gelten. Im Gegensatz zu der weitgehend einheitlichen Befundlage dieser formalgenetischen Untersuchungen sind die Ergebnisse der bislang durchgeführten molekulargenetischen Studien eher uneinheitlich (Pauls, 2008). Entsprechend sind bislang nur wenige Gene, insbesondere aus dem auch von theoretischer Seite plausiblen serotonergen System (*SLC6A4* und *HTR2A*, Taylor, 2012), als Risikogene empirisch hinreichend gut abgesichert. Als Erklärung für die oft fehlende Replikation

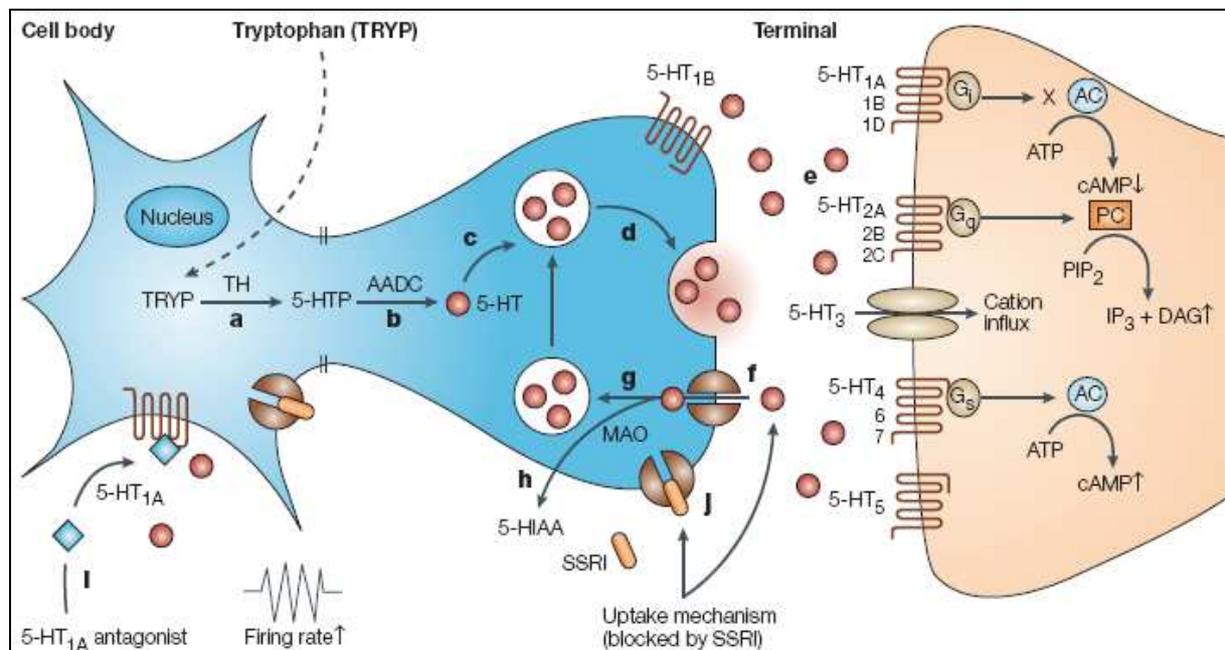
Genetik der Zwangsstörung

wird ein polygenetischer Erbgang der Zwangsstörung diskutiert, bei dem die einzelnen Suszeptibilitätsgene nur einen sehr geringen Varianzanteil erklären (Pauls, 2008). Weiterhin wird die inzwischen ausführlich dokumentierte phänotypische Heterogenität der Zwangsstörung als Grundlage für die uneinheitliche Befundlage genetischer Assoziationsuntersuchungen angeführt (Mataix-Cols et al., 2005; McKay et al., 2004; Miguel et al., 2005). Entsprechend dieser Hypothese lassen sich homogenere Subgruppen der Zwangsstörung bilden, die jeweils durch gemeinsame aber auch spezifische genetische Faktoren beeinflusst werden (Iervolino et al., 2011; Taj et al., 2013). Neben der Berücksichtigung solcher Subgruppen bietet sich entsprechend des Endophänotyp-Konzepts an, kognitive Funktionen, die mit der Zwangsstörung in Verbindung gebracht werden, als alternative Phänotypen zu analysieren (Chamberlain & Menzies, 2009; Miguel et al., 2005).

2 Die Serotoninhypothese der Zwangsstörung

Die Serotoninhypothese der Zwangsstörung stellt das bislang am besten begründete pharmakologische Erklärungsmodell für die Erkrankung dar und bietet damit eine plausible Basis für genetische Assoziationsuntersuchungen. Angenommen wird eine Dysfunktion des serotonergen Systems (s. Abbildung 1), die ursächlich an der Entstehung der Zwangsstörung beteiligt ist (Barr et al., 1992; Zohar et al., 2000). Primär gründet sich die Hypothese einer Dysfunktion des serotonergen Systems als Ursache der Zwangsstörung auf den beobachtbaren Effekten von serotonerg wirkenden Substanzen. Hierauf aufbauend haben bildgebende, pharmakologische und molekulargenetische Studien damit begonnen, die zugrundeliegende Dysfunktion im serotonergen System zu bestimmen.

Abbildung 1: Übersicht der Komponenten der serotonergen Neurotransmission



Anmerkung: Die Synthese von 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin) erfolgt, indem (A) Tryptophan (TRYP) durch das Enzym Tryptophanhydroxylase (TH) zu 5-Hydroxytryptophan synthetisiert wird, welches durch (B) Tryptophandecarboxylase zu 5-HT umgewandelt wird. Präsynaptisch wird 5-HT in Vesikeln gespeichert (C) und bei neuronaler Aktivierung in den synaptischen Spalt ausgeschüttet (D), wo es prä- und postsynaptisch an sieben Rezeptortypen (5-HT₁₋₇) bindet (E). Durch den 5-HT Transporter (5-HTT) wird das 5-HT zurück in den präsynaptischen Kopf aufgenommen (F) und dort entweder in Vesikeln gespeichert (G), oder in mehreren Schritten unter Beteiligung des Enzyms Monoaminoxidase (MAO) zu 5-Hydroxyindolylelessigsäure (5-HIAA) zerlegt (H). Selektive-Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) blockieren den 5-HTT (J). Graphik adaptiert von Wong et al. (2005).

2.1 Die Wirksamkeit von Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SRI) in der Behandlung der Zwangsstörung

Als erste Substanz wurde Clomipramin zur Behandlung von Zwangsstörungen zugelassen (Goodman, 1999; Thoren et al., 1980b). Dieses zur Gruppe der trizyklischen Antidepressiva gehörende Medikament hemmt sowohl die Wiederaufnahme von Noradrenalin als auch von Serotonin über die Blockade der entsprechenden Transportermoleküle (Stahl, 2008). Da Antidepressiva mit primär noradrenergem Profil wie Desipramin keine Effekte auf die Symptomatik zeigen und ein Wechsel von Clomipramin auf Desipramin zu einem Rückfall von bereits erreichter symptomatischer Besserung führt (Leonard et al., 1991), wurde darauf geschlossen, dass die hochpotente Blockade des Serotonintransporters (5-HTT) durch Clomipramin für dessen Effektivität bei der Behandlung von Zwängen verantwortlich ist (Goodman, 1999). Medikamente aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) bewirken ebenfalls eine Blockade des 5-HTT (Stahl, 2008). Übereinstimmend mit der Wirksamkeit von Clomipramin belegen zahlreiche Studien die Wirksamkeit der SSRIs Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Citalopram und Escitalopram im Vergleich zu einem Placebo (Überblick bei Goddard et al., 2008). Inzwischen liegen ausführliche Metaanalysen zur Effektivität verschiedener medikamentöser Therapien der Zwangsstörung vor. Diese belegen die im Vergleich zu einem Placebo gemessene Wirksamkeit der SRIs¹ (Abramowitz, 1997; Ackerman & Greenland, 2002; Eddy et al., 2004). Eddy et al. (2004) analysierten 32 Studien mit insgesamt über 3500 Zwangspatienten unter verschiedensten Medikationen (SSRIs, Trizyklika, MAO-Hemmer, Anxiolytika u.a.). Zusammenfassend wurde für die Gruppe der SRIs ein Effekt (Cohens d) von $d=0.91$ im Vergleich zu Placebo beziehungsweise von $d=1.34$ für den Prä-Post-Vergleich errechnet. Hinsichtlich der Responder-Raten² berichteten die Autoren für die Gruppe der SRIs 70.1% Responder in der Gruppe der Patienten, die bis zum Abschluss der Studien untersucht wurden, und 52.5% Responder in der Gesamtstichprobe aller eingeschlossenen Patienten (Eddy et al., 2004).

Die Bedeutung serotonerger Mechanismen für eine erfolgreiche Pharmakotherapie wird weiter hervorgehoben durch Verlaufsmessungen peripher-physiologischer Parameter und

¹ Mit SRIs werden hier Clomipramin und Medikamente der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs) bezeichnet. Clomipramin ist nicht selektiv für den 5-HTT.

² Response, das Ansprechen auf eine Medikation in klinisch bedeutsamen Maß, wird in den verschiedenen Studien uneinheitlich definiert. Typischerweise wird eine Reduktion der Symptomatik von 20-35% gemessen über die Y-BOCS als Kriterium festgelegt (vgl. Eddy et al., 2004, Goddard et al., 2008).

Die Serotoninhypothese der Zwangsstörung

zentraler Marker des serotonergen Systems. Eine Verbesserung der Zwangssymptomatik war in mehreren Studien signifikant korreliert mit einer Verringerung des 5-HT-Spiegels im Blut (Delorme et al., 2004; Hanna et al., 1991; Humble et al., 2001) und des 5-Hydroxyindolylelessigsäure (5-HIAA)-Spiegels im Liquor (Altemus et al., 1994; Thoren et al., 1980a). Studien zur Veränderungen der 5-HTTs in Thrombozyten liefern hingegen gegensätzliche Ergebnisse: Mehrere Studien berichteten eine signifikante Abnahme der 5-HTTs infolge der Behandlung mit einem SRI (Black et al., 1990; Delorme et al., 2004), während Marazziti et al. (1997) mehr 5-HTT-Bindungsstellen fanden. Eine direkte Übertragung dieser peripher-physiologisch gewonnenen Ergebnisse auf zentralnervöse Verhältnisse ist jedoch fraglich (Westenberg et al., 2007). Bislang vier Studien haben Veränderungen der 5-HTTs im Hirn durch die Behandlung mit Clomipramin oder einem SSRI dokumentiert. Zwei Studien untersuchten jedoch mit zwei (Pogarell et al., 2005) und fünf (Stengler-Wenzke et al., 2006) Zwangspatienten sehr kleine Stichproben, was die statistische Absicherung der Ergebnisse stark einschränkt. Übereinstimmend berichteten beide Studien mittels einer SPECT-Untersuchung eine signifikante Reduktion der 5-HTT-Bindung (gemessen mit [¹²³I]β-CIT) im Mittelhirn im Verlauf der Behandlung mit Citalopram (Pogarell et al., 2005; Stengler-Wenzke et al., 2006). Zitterl und Kollegen (Zitterl et al., 2008; Zitterl et al., 2009) haben zwei unabhängige und hinreichend große Stichproben von Zwangspatienten mit Kontrollzwängen („Checker“) mit SPECT untersucht. Übereinstimmend führte die Behandlung mit Clomipramin (Zitterl et al., 2008) oder Sertralin (Zitterl et al., 2009) zu einer signifikanten Abnahme der 5-HTT-Bindung ([¹²³I]β-CIT) im Thalamus und Hypothalamus. Hohe β-CIT-Bindung vor der Behandlung sagte dabei ein gutes Ansprechen auf die Medikation vorher (Zitterl et al., 2008; Zitterl et al., 2009). Insgesamt ist die zentrale Rolle des serotonergen Systems für die pharmakologische Behandlung mit SRIs ist gut belegt (vgl. auch Aouizerate et al., 2005). Wie Zohar et al. (2000) anmerken, ist der Nachweis der psychopharmakologischen Effektivität jedoch kein zwingender Beleg für eine ursächliche Beteiligung des serotonergen Systems (vgl. auch van Dijk et al., 2010).

2.2 Auffälligkeiten im serotonergen System bei Patienten mit einer Zwangsstörung

Basierend auf der Wirksamkeit der 5-HTT-Blockade zur Behandlung der Zwangsstörung kann eine psychopharmakologische Dysregulation im serotonergen System als Ursache der

Zwangsstörung angenommen werden. Verschiedene methodische Ansätze zur genauen Charakterisierung dieser angenommenen Störung sind verfolgt worden³ und dokumentieren Veränderungen des 5-HT-Systems bei Patienten mit einer Zwangsstörung (van Dijk et al., 2010). Der Großteil dieser Studien fokussiert aufgrund der naheliegenden Relevanz des Serotonintransporters (5-HTT) auf dieses Molekül (Aouizerate et al., 2005).

2.2.1 Peripherphysiologische und zentralnervöse Veränderungen im serotonergen System bei Patienten mit einer Zwangsstörung

Hinsichtlich peripherer Marker des serotonergen Systems berichten verschiedene Studien unauffällige Serotoninspiegel im Blut von Zwangspatienten (Aouizerate et al., 2005; Delorme et al., 2004). In Thrombozyten und Lymphozyten von unmedizierten Zwangspatienten wurde einheitlich eine reduzierte 5-HTT-Bindung (gemessen mit [³H]-Imipramin oder [³H]-Paroxetin) im Vergleich zu gesunden Vergleichsprobanden berichtet (z.B. Delorme et al., 2004; Marazziti et al., 2003). Während die Arbeitsgruppe um Delorme (Delorme et al., 2005; Delorme et al., 2004) keine Unterschiede hinsichtlich der Dichte und Affinität des 5-HT_{2A}-Rezeptors in Thrombozyten beobachten konnte, fanden sich Hinweise auf eine Störung der dem Rezeptor intrazellulär nachgeschalteten Signalkaskade: Unmedizierte Zwangspatienten wiesen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe einen erhöhten Inositol-Triphosphat (IP₃)-Spiegel auf (Delorme et al., 2005; Delorme et al., 2004), der sich nach Behandlung mit einem SSRI normalisierte (Delorme et al., 2004). IP₃ aktiviert intrazellulär das Enzym Proteinkinase C (PKC), das eine hemmende Wirkung auf den 5-HTT hat (Anderson & Horne, 1992). Studien konnten zeigen, dass dieser hemmende Effekt bei Zwangspatienten vor Beginn einer pharmakologischen Behandlung mit einem SSRI signifikant stärker ausgeprägt war als bei einer gesunden Vergleichsgruppe (Marazziti et al., 2000) und sich infolge der Therapie normalisierte (Marazziti et al., 2002). Interessanterweise fanden Delorme et al. (2005) bei Verwandten von Zwangspatienten ebenfalls eine verringerte 5-HTT-Bindung in Thrombozyten sowie einen erhöhten IP₃-Spiegel. Weiterhin zeigten die selbst nicht erkrankten Verwandten in dieser Untersuchung eine im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte Dichte und Affinität des 5-HT_{2A}-Rezeptors. Die Autoren interpretierten entsprechend die Veränderungen des 5-HTT und des IP₃-Spiegels als grundlegend für die Erkrankung, während die nur bei den An-

³ Neben Studien an Menschen sind serotonerge Veränderungen auch an Tiermodellen der Zwangsstörung erforscht worden (vgl. Albelda & Joel, 2012). Diese werden hier aufgrund der unklaren Übertragbarkeit auf den Menschen nicht ausgeführt.

gehörigen und nicht in der Patientengruppe beobachtbaren Veränderungen am 5-HT_{2A}-Rezeptor kompensatorisch wirken könnten (Delorme et al., 2005). Wie bereits oben angemerkt, ist die Untersuchung von zentralnervösen Markern des serotonergen Systems im Vergleich zu Blutuntersuchungen jedoch deutlich aussagekräftiger (vgl. Westenberg et al., 2007).

Hinsichtlich zentralnervöser Marker des serotonergen Systems liegen uneinheitliche Befunde zur Verteilung des 5-HTT bei Patienten mit einer Zwangsstörung vor. In SPECT-Studien mit dem Radioliganden [¹²³I]β-CIT wurde eine verringerte 5-HTT-Bindung bei Zwangspatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden gefunden (Hasselbalch et al., 2007; Hesse et al., 2005; Stengler-Wenzke et al., 2004; Zitterl et al., 2007). Lokalisiert wurde die reduzierte Bindung im Mittelhirn (Hasselbalch et al., 2007; Hesse et al., 2005; Stengler-Wenzke et al., 2004), im Hirnstamm (Hesse et al., 2005; Stengler-Wenzke et al., 2004) oder in thalamisch-hypothalamischen Arealen (Hesse et al., 2005; Zitterl et al., 2007). Van der Wee et al. (2004) fanden in ihrer Studie hingegen keine signifikanten Unterschiede in den genannten Arealen und Pogarell et al. (2003) berichteten sogar eine um 25% erhöhte 5-HTT-Bindung für Zwangspatienten des früh erkrankten Subtyps. Der in den zitierten Studien eingesetzte Radioligand [¹²³I]β-CIT ist jedoch nicht spezifisch für den 5-HTT, sondern bindet auch an den Dopamintransporter (DAT), so dass eine Interpretation des Signals nur auf Grundlage der anatomischer Lokalisation möglich ist⁴ (Laruelle et al., 1993). Studien zum 5-HTT mit spezifischen Liganden sind mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) durchgeführt worden. Eine Studie mit dem Radioliganden [¹¹C]McN5652 fand keinen signifikanten Unterschied in der 5-HTT-Bindung bei Zwangspatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (Simpson et al., 2003), während zwei weitere Studien eine reduzierte 5-HTT-Bindung gemessen über [¹¹C]DASB im Mittelhirn, Thalamus und der Insula berichteten (Matsumoto et al., 2010; Reimold et al., 2007). Hesse et al. (2011) berichteten unter Einsatz des gleichen Liganden ([¹¹C]DASB) keinen generellen Unterschied zwischen Zwangspatienten und gesunden Kontrollprobanden in der 5-HTT-Bindung, fanden aber für den Subtyp mit spätem Krankheitsbeginn eine signifikant reduzierte 5-HTT-Bindung im Nucleus Accumbens, der Amygdala und dem Hippocampus sowie in striatalen Regionen und dem occipitalen Kortex.

⁴ In der Literatur gängig definiert wird Striatum ≈ DAT, Thalamus/Hypothalamus, Mittelhirn, Hirnstamm ≈ 5-HTT (z.B. van der Wee et al., 2004).

Die Serotoninhypothese der Zwangsstörung

Zusammenfassend weisen die bisherigen Bindungsstudien zum 5-HTT bei Zwangsstörungen mehrheitlich auf eine reduzierte Bindung hin, die Lokalisation dieses Befundes variiert jedoch zwischen den einzelnen Studien. Methodische Unterschiede, kleine Stichprobengrößen und Unterschiede in der Symptomatik der untersuchten Patienten werden als mögliche Ursachen der heterogenen Ergebnisse angeführt (Matsumoto et al., 2010; Zitterl et al., 2007). Im Sinne der Serotoninhypothese könnte eine mögliche Reduktion der 5-HTT-Dichte bei Zwangspatienten auf eine genuin verringerte Anzahl serotonerger Nervenbahnen hinweisen (Zitterl et al., 2007). Übereinstimmend mit dieser Interpretation weisen auch selbst nicht erkrankte Verwandte von Zwangspatienten eine verringerte 5-HTT-Dichte in Thrombozyten auf (Delorme et al., 2005). Alternativ kann die reduzierte 5-HTT-Dichte als kompensatorische Reaktion auf die Erkrankung analog der Wirkweise der SRIs interpretiert werden, da die Besserung der Zwangssymptomatik im Rahmen der medikamentösen Therapie mit einer weiteren Reduktion der 5-HTT-Bindung einhergeht und eine individuell hohe 5-HTT-Bindung zu Behandlungsbeginn (nahe den Werten der Kontrollgruppe) ein besseres Ansprechen vorhersagt (Zitterl et al., 2008; Zitterl et al., 2009, vgl. Kapitel 2.1).

Hinsichtlich der zahlreichen Serotoninrezeptoren ist bislang nur der 5-HT_{2A}-Rezeptor in PET-Studien bei Zwangspatienten untersucht worden. Adams et al. (2005) fanden eine erhöhte [¹⁸F]Altanserin-Bindung im Nucleus Caudatus von Zwangspatienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Mit dem im Vergleich zu [¹⁸F]Altanserin selektiveren [¹¹C]MDL fanden Perani et al. (2008) hingegen eine signifikant verringerte Bindung in frontal-kortikalen Arealen (u.a. DLPFC, ACC) sowie in Bereichen des temporalen Kortex und im inferior-parietalen Kortex. Zusätzlich korrelierte eine niedrige [¹¹C]MDL-Bindung im OFC, im DLPFC, sowie in Arealen des temporalen und parietalen Kortex mit stärkerer Zwangssymptomatik (Perani et al., 2008). Die mit jeweils 19 unmedizierten Zwangspatienten und gesunden Kontrollpersonen bislang größte PET-Studie zum 5-HT_{2A}-Rezeptor nutzte ebenfalls [¹¹C]MDL als Radioligand, ohne jedoch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in kortikalen oder subkortikalen Regionen festzustellen (Simpson et al., 2011). Eine höhere Verfügbarkeit des 5-HT_{2A}-Rezeptors im OFC war in dieser Studie jedoch korreliert mit einem früheren Erkrankungsalter (Simpson et al., 2011), so dass die widersprüchliche Befundlage möglicherweise, neben den kleinen Stichproben, auf das heterogene Störungsbild zurückzuführen sein könnten.

Neben Auffälligkeiten der serotonergen Rezeptor- und Transportermoleküle wurde auch eine veränderte Serotoninsynthese in spezifischen Hirnarealen beschrieben (Berney et al., 2011). Durch Injektion von α -[¹¹C]Methyl-L-Tryptophan, einem synthetischen Analogon des

Die Serotoninhypothese der Zwangsstörung

Serotoninvorläufers L-Tryptophan, wurde die intrazelluläre Metabolisierungsrate von L-Tryptophan zu 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) im PET abgeschätzt. In der untersuchten Stichprobe von 21 unmedizierten Zwangspatienten und einer nach Alter und Geschlecht parallelierten Kontrollgruppe konnten Berney et al. (2011) eine erhöhte 5-HT-Synthese im rechten Hippocampus und dem linken Temporallappen bei Zwangspatienten nachweisen. Bei Analyse einer rein männlichen Stichprobe zeigte sich weiterhin eine signifikant erhöhte 5-HT-Synthese im Nucleus Caudatus, die positiv mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelierte (Berney et al., 2011).

2.2.2 Psychopharmakologische Manipulation serotonerger Rezeptoren

Neben den gut belegten Effekten einer 5-HTT-Blockade durch SRIs beeinflussen auch Substanzen, die an serotonerge Rezeptoren binden, die Symptomatik der Zwangsstörung (Westenberg et al., 2007; Zohar et al., 2000). Die kontrollierte Gabe möglichst rezeptorspezifischer Substanzen erlaubt hierbei über die Erfassung von biologischen und symptomatischen Veränderungen Rückschlüsse auf die Rolle einzelner Rezeptortypen. Mehrere Studien zeigten, dass eine einmalige Gabe von Meta-Chlorophenylpiperazin (mCPP), einem non-selektiven 5-HT-Rezeptoragonist, zu einer Exazerbation von Ängsten und Zwängen bei Patienten mit einer Zwangsstörung führt (Hollander et al., 1992; Khanna et al., 2001; Pigott et al., 1991; Zohar et al., 1987). Andere Studien fanden jedoch keinen Effekt von mCPP auf die Symptomatik (de Leeuw & Westenberg, 2008; Ho Pian et al., 1998). MK-212, ein weiterer non-selektiver 5-HT-Rezeptoragonist, zeigte keine Veränderung der Symptomatik bei Zwangspatienten oder gesunden Kontrollprobanden (Bastani et al., 1990). Da mCPP und MK-212 beide am 5-HT_{1A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptor binden, mCPP aber darüber hinaus auch eine Affinität für die 5-HT_{1B/D}-Rezeptoren zeigt, haben Zohar et al. (2004) eine spezifische Beteiligung dieser Rezeptoren hervorgehoben. Aufgrund der fehlenden Selektivität von mCPP und MK-212 erlauben die beobachtbaren klinischen Effekte jedoch keinen direkten Rückschluss auf die zugrundeliegende Rezeptorbeteiligung. Entsprechend sind Studien mit selektiven Wirkstoffen aussagekräftiger.

Eine einmalige Gabe des selektiven 5-HT_{1A}-Rezeptoragonisten Ipsapiron zeigte keine Effekte auf die Symptomatik (Lesch et al., 1991). Zu Pindolol, einem β -Blocker und 5-HT_{1A}-Rezeptorantagonisten, liegen uneinheitliche Ergebnisse vor: In einer Studie wurde das Medikament erfolgreich zur Augmentation in der Behandlung mit Paroxetin bei therapieresistenten Zwangspatienten eingesetzt (Dannon et al., 2000). Eine andere Arbeitsgruppe berichtete jedoch keine zusätzlichen Effekte (Mundo et al., 1998). Die einmalige oder mehrmalige Gabe

Die Serotoninhypothese der Zwangsstörung

von Sumatriptan, einem selektiven 5-HT_{1B/D}-Rezeptoragonist, bewirkte bei Patienten mit einer Zwangsstörung eine signifikante Verschlechterung der Symptomatik (Gross-Isseroff et al., 2004; Koran et al., 2001), ein Effekt, der jedoch in einer weiteren Studie nicht gezeigt werden konnte (Pian et al., 1998). Die einmalige Gabe von Zolmitriptan, ebenfalls ein 5-HT_{1B/D}-Rezeptoragonist mit einer im Vergleich zu Sumatriptan besseren Penetranz der Blut-Hirn-Schranke, zeigte in einer Studie von Boshuisen & den Boer (2000) keine signifikante Veränderung der Symptomatik. Im Gegensatz zu einer einmaligen oder kurzfristigen Gabe scheint eine langfristige Behandlung mit Sumatriptan eine Besserung zu bewirken (Zohar et al., 2004): In einer Einzelfallstudie mit drei medikamentenresistenten Patienten mit chronischer Zwangsstörung wurde unter der Gabe von 100 mg Sumatriptan täglich über vier Wochen eine Reduktion der Symptomatik von bis zu 30% beobachtet (Stern et al., 1998).

Bei unzureichendem Ansprechen auf die psychopharmakologische Standardbehandlung mit einem SRI werden Zwangspatienten zusätzlich mit atypischen Neuroleptika behandelt (Goddard et al., 2008). Insbesondere für die augmentative Gabe von Risperidon ist eine zusätzliche Verbesserung mehrfach repliziert worden (Dold et al., 2013; Erzegovesi et al., 2005; McDougle et al., 2000), so dass die Kombinationsbehandlung von SRIs und Risperidon als erste Wahl bei refraktärer Zwangsstörung etabliert ist (Dold et al., 2013; Goodwin et al., 2009). Die gut belegten Effekte des 5-HT_{2A/D2}-Rezeptorantagonisten Risperidon, der im Vergleich zu allen in der Praxis eingesetzten Psychopharmaka eine maximalen Affinität für den 5-HT_{2A}-Rezeptor aufweist (Richelson & Souder, 2000), heben insbesondere eine funktionelle Beteiligung dieses 5-HT-Rezeptors bei der Zwangsstörung hervor.

Eine Rolle der 5-HT₃-Rezeptoren für die Zwangsstörung ergibt sich aus pharmakologischen Pilotstudien zur Wirksamkeit von Ondansetron, einem präferentiellen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten. Während eine einmalige Gabe keine Effekte in einer Stichprobe von elf Zwangspatienten zeigte (Broocks et al., 1998), wurden bei längerfristiger Behandlung mit Ondansetron ermutigende Ergebnisse berichtet: Hewlett et al. (2003) fanden in einer unkontrollierten Studie nach acht Wochen ausschließlicher Behandlung mit Ondansetron einen signifikanten Rückgang der Zwangssymptomatik. In einer weiteren unkontrollierten Untersuchung von Pallanti et al. (2009) führte die augmentative Gabe von Ondansetron ergänzend zu einem SSRI oder Clomipramin und einem Neuroleptikum zu einer hochsignifikanten Reduktion der Symptomatik nach 12 Wochen Behandlung. Inzwischen liegen zwei randomisierte, doppelverblindete, placebokontrollierte Studien zu 5-HT₃-Rezeptorantagonisten vor: Soltani et al. (2010) behandelten 42 unmedizierte Patienten über acht Wochen entweder mit Fluoxetin und Ondansetron oder Fluoxetin und einem Placebo. Beide Gruppen zeigten eine signifikante

Die Serotoninhypothese der Zwangsstörung

Reduktion der Zwangssymptomatik, die zusätzliche Gabe von Ondansetron führte jedoch im Vergleich zur Placebobedingung zu einer signifikant beschleunigten Verbesserung ab der zweiten Studienwoche. Askari et al. (2012) untersuchten die Effekte einer zusätzlichen Gabe des 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Granisetron zur Pharmakotherapie mit Fluvoxamin über acht Wochen. Im Vergleich zur Placebogruppe zeigte die mit Granisetron behandelte Gruppe eine signifikant höhere Reduktion der Zwangssymptomatik bei vergleichbaren Nebenwirkungen. Darüber hinaus führte die zusätzliche Gabe von Granisetron zu einer annähernd vierfach erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine vollständige Remission der Symptomatik (Askari et al., 2012).

2.3 Genetische Varianten des serotonergen Systems bei der Zwangsstörung

Basierend auf der Serotoninhypothese stellen genetische Varianten des serotonergen Systems potentielle Kandidatengene für die Zwangsstörung dar (Barr et al., 1992; van Dijk et al., 2010). In der vorliegenden Arbeit wird besonders auf funktionale Varianten des 5-HT-Systems fokussiert, für die sich möglichst spezifische Hypothesen ableiten lassen.

2.3.1 Das Serotonin-Transporter-Gen *SLC6A4* als Kandidaten-Gen der Zwangsstörung

Aufgrund der unmittelbaren Relevanz des 5-HTT für die pharmakologischen Effekte der SRIs sind genetische Varianten in dem 5-HTT-kodierenden Gen *SLC6A4* als Suszeptibilitäts-Gen der Zwangsstörung untersucht worden. Das *SLC6A4*-Gen liegt auf Chromosom 17q11-q12. Besonders ein um 44 Basenpaare variierender Längenpolymorphismus in der Promotorregion des Gens (5-HTTLPR) ist in der Verhaltensgenetik und der Genetik psychiatrischer Erkrankungen umfassend erforscht (Canli & Lesch, 2007; Haddley et al., 2012). Die kurze Variante (S-Allel) des 5-HTTLPR führt im Vergleich zur längeren Variante (L-Allel) zu einer verringerten Transkriptionsrate und einer reduzierten Serotoninwiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt (Heils et al., 1996; Lesch et al., 1996; Lesch & Gutknecht, 2005). Neuere Studien konnten weitere funktionelle Varianten in der Promotorregion identifizieren, die zu einer veränderten Transkription führen. Hu et al. (2006) beschrieben einen Basentausch A→G (rs25531) im L-Allel des 5-HTTLPR. Das G-Allel dieser Variante reduziert die Transkription des L-Allels auf ein mit dem S-Allel vergleichbares Level. Entsprechend wird der 5-HTTLPR in neueren Arbeiten auch als tri-allelischer Polymorphismus (S, L_G, L_A) erforscht (Haddley et al., 2012).

Hinsichtlich der Zwangsstörung wird eine Auffälligkeit im *SLC6A4*, und besonders im 5-HTTLPR, aufgrund der psychopharmakologischen Effektivität einer spezifischen 5-HTT-

Die Serotoninhypothese der Zwangsstörung

Blockade begründet (vgl. Kapitel 2.1). Weiterhin findet sich bei Patienten mit einer Zwangsstörung eine reduzierte 5-HTT-Bindung im Hirn (vgl. Kapitel 2.2). Der Befund einer reduzierten 5-HTT-Bindung in Thrombozyten der Verwandten von Zwangspatienten weist in diesem Zusammenhang auf eine genetische Komponente hin (Delorme et al., 2005). Zahlreiche molekulargenetische Studien zum 5-HTTLPR bei Patienten mit einer Zwangsstörung sind publiziert: Einzelne Studien berichteten einen Zusammenhang zwischen dem L-Allel und Zwangsstörungen (Bengel et al., 1999; McDougle et al., 1998), während die Mehrheit der Studien keine Auffälligkeiten im 5-HTTLPR fanden (s. Tabelle 1). Einzelne Studien zeigten eine geschlechtsspezifische Rolle des 5-HTTLPR bei Frauen mit einer Zwangserkrankung (Denys et al., 2006; Dickel et al., 2007), andere berichteten spezifische Zusammenhänge mit Wiederholungszwängen (Cavallini et al., 2002; Hasler et al., 2006). Aufgrund der teilweise sehr kleinen Stichproben ist die statistische Power in vielen der publizierten Studien jedoch unzureichend. In einer Metaanalyse über 19 Studien mit 1797 Zwangspatienten und 3786 Kontrollpersonen sowie 486 Eltern-Kind-Trios fanden Bloch et al. (2008b) keinen generellen Zusammenhang mit der Erkrankung (OR=1.06, CI: 0.95-1.17). Die Analyse einzelner Subgruppen ergab eine mögliche Rolle des 5-HTTLPR L-Allels in kaukasischen Stichproben (OR=1.14, CI: 1.01-1.28), bei Kindern mit einer Zwangsstörung (OR=1.41, CI: 1.00-1.99) und in Studien mit einem familienbasierten Design (OR=1.31, CI: 1.02-1.69). Kein Zusammenhang wurde für asiatische Stichproben (OR=0.83, CI: 0.56-1.22), bei Erwachsenen mit einer Zwangsstörung (OR=1.04, CI: 0.92-1.17) oder bei Studien mit einem Fall-Kontroll-Design ermittelt (OR=1.01, CI: 0.91-1.11) (Bloch et al., 2008b). Die Autoren diskutieren verschiedene phänotypische Merkmale wie das Ersterkrankungsalter als moderierende Faktoren der Assoziation zwischen dem 5-HTTLPR und der Zwangsstörung (Bloch et al., 2008b).

Inzwischen liegen mehrere unabhängige Studien zur tri-allelischen Ausprägung des 5-HTTLPR bei der Zwangsstörung vor (s. Tabelle 1). Nachdem Hu et al. (2006) diese differenziertere Variante funktionell charakterisiert hatten, konnten sie in zwei unabhängigen Stichproben signifikante Assoziationen des L_A -Allels mit der Zwangsstörung zeigen. Dieser Befund wurde inzwischen von einer unabhängigen Studie repliziert (da Rocha et al., 2009). Es liegen jedoch auch Studien vor, die keine auffällige Genotyp- oder Allelverteilung des tri-allelischen 5-HTTLPR bei Zwangserkrankten berichten (Tibrewal et al., 2010; Wendland et al., 2007). In einer weiteren Studie zeigte sich kein direkter Zusammenhang des 5-HTTLPR mit der Zwangsstörung, die Autoren berichteten jedoch eine signifikante Assoziation eines fünf Marker umfassenden Haplotypen (Voyiaziakis et al., 2011): In Abhängigkeit der Allelausprägung des 5-HTTLPR trug dieser Haplotyp im Falle des L_A -Allels zu einem erhöhten

Die Serotoninhypothese der Zwangsstörung

Erkrankungsrisiko bei, während Haplotypen, die 5-HTTLPR-Allele mit niedriger Expression (S und L_G) umfassten, protektiv wirkten. In der metaanalytischen Zusammenfassung dieser fünf Studien durch Taylor (2012) zeigte sich eine signifikante Häufung des L_A-Allels bei Zwangserkrankten (OR=1.25, 99%-CI: 1.04-1.49, p<0.001).

Tabelle 1: Assoziationsstudien zum Promotorpolymorphismus 5-HTTLPR bei Patienten mit einer Zwangsstörung

Studie	Stichprobe und Design	Variante	Ergebnis
Billett et al. (1997)	72 Zwangspatienten, 72 gesunde Kontrollprobanden	5-HTTLPR	Keine Assoziation des 5-HTTLPR mit der Erkrankung
McDougle et al. (1998)	34 Eltern-Kind-Trios	5-HTTLPR	L-Allel ist assoziiert mit der Erkrankung
Bengel et al. (1999)	75 Zwangspatienten, 397 gesunde Kontrollprobanden	5-HTTLPR	LL-Genotyp ist assoziiert mit der Erkrankung
Frisch et al. (2000)	75 Zwangspatienten, 172 gesunde Kontrollprobanden (Israel)	5-HTTLPR	Keine Assoziation des 5-HTTLPR mit der Erkrankung
Kinnear et al. (2000)	54 Zwangspatienten, 82 gesunde Kontrollprobanden	5-HTTLPR	Keine Assoziation des 5-HTTLPR mit der Erkrankung
Camarena et al. (2001)	115 Zwangspatienten, 136 gesunde Kontrollprobanden (Mexiko), 43 Eltern-Kind-Trios	5-HTTLPR	Keine Assoziation des 5-HTTLPR mit der Erkrankung
Cavallini et al. (2002)	180 Zwangspatienten, 112 gesunde Kontrollprobanden	5-HTTLPR	Keine Assoziation des 5-HTTLPR mit der Erkrankung, L-Allel ist assoziiert mit Wiederholungszwängen
Di Bella et al. (2002b)	181 Zwangspatienten, 191 gesunde Kontrollprobanden	5-HTTLPR	Keine Assoziation des 5-HTTLPR mit der Erkrankung
Chabane et al. (2004)	106 Zwangspatienten, 171 gesunde Kontrollprobanden, 116 Eltern-Kind-Trios	5-HTTLPR	Keine Assoziation des 5-HTTLPR mit der Erkrankung
Meira-Lima et al. (2004)	79 Zwangspatienten, 202 gesunde Kontrollprobanden	5-HTTLPR	Keine Assoziation des 5-HTTLPR mit der Erkrankung
Walitza et al. (2004)	64 Eltern-Kind-Trios	5-HTTLPR	Keine Assoziation des 5-HTTLPR mit der Erkrankung
Kim et al. (2005)	124 Zwangspatienten, 171 gesunde Kontrollprobanden (Korea)	5-HTTLPR	Keine Assoziation des 5-HTTLPR mit der Erkrankung, L-Allel ist assoziiert mit religiösen & somatischen Zwängen
Hasler et al. (2006)	153 Zwangspatienten	5-HTTLPR	S-Allel ist assoziiert mit Wiederholungszwängen
Hu et al. (2006)	169 Zwangspatienten, 253 gesunde Kontrollprobanden, 175 Eltern-Patienten-Trios	5-HTTLPR, rs25531	L _A L _A -Genotyp und L _A -Allel sind in beiden Stichproben signifikant mit der Erkrankung assoziiert
Denys et al. (2006)	156 Zwangspatienten, 134 gesunde Kontrollprobanden	5-HTTLPR	S-Allel ist bei weiblichen Probanden mit der Erkrankung assoziiert
Perez et al. (2006)	26 Zwangspatienten, 19 Panikpatienten, 36 Patienten mit zwanghafter Persönlichkeitsstörung, 89 gesunde Kontrollprobanden	5-HTTLPR	SS-Genotyp ist assoziiert mit der Zwangsstörung
Dickel et al. (2007)	54 Eltern-Kind-Trios	5-HTTLPR	L-Allel ist bei weiblichen Probanden mit der Erkrankung assoziiert

Die Serotoninhypothese der Zwangsstörung

Grados et al. (2007)	149 Zwangspatienten, 397 gesunde Kontrollprobanden	5-HTTLPR	Keine Assoziation des 5-HTTLPR mit der Erkrankung
Wendland et al. (2007)	347 Zwangspatienten, 749 gesunde Kontrollprobanden	5-HTTLPR, rs25531	Keine Assoziation des 5-HTTLPR (bi- und tri-allelisch) mit der Erkrankung
Da Rocha et al. (2008)	49 Zwangspatienten, IGT-Messung	5-HTTLPR, rs25531	L _A L _A assoziiert mit besserem Entscheidungsverhalten in der IGT
Saiz et al. (2008)	99 Zwangspatienten, 456 nicht zwangserkrankte Patienten, 420 gesunde Kontrollprobanden	5-HTTLPR	Keine Assoziation des 5-HTTLPR mit der Zwangsstörung
Da Rocha et al. (2009)	92 Zwangspatienten, 115 gesunde Kontrollprobanden	5-HTTLPR, rs25531	L _A -Allel ist assoziiert mit der Erkrankung
Tibrewal et al. (2010)	92 Zwangspatienten, 92 gesunde Kontrollprobanden (Indien)	5-HTTLPR, rs25531	Keine Assoziation des tri-allelischen 5-HTTLPR mit der Erkrankung
Atmaca et al. (2011)	40 Zwangspatienten, 40 gesunde Kontrollprobanden	5-HTTLPR	Keine Assoziation des 5-HTTLPR mit der Erkrankung, S-Allel ist assoziiert mit verringertem Volumen des OFC
Liu et al. (2011)	207 Zwangspatienten, 275 gesunde Kontrollprobanden (China)	5-HTTLPR	L-Allel ist bei weiblichen Probanden assoziiert mit der Zwangsstörung
Voyiaziakis et al. (2011)	1241 Personen aus 278 Familien mit mindestens zwei zwangserkrankten Geschwistern	5-HTTLPR, rs25531	Ein Haplotyp mit L _A -Allel ist assoziiert mit der Erkrankung

Anmerkung: IGT = Iowa Gambling Task. Bei fehlender Angabe eines Landes sind die untersuchten Stichproben kaukasischer Ethnizität.

2.3.2 Die Rolle des *HTR1A*-Gens bei der Zwangsstörung

Der 5-HT_{1A}-Rezeptor ist ein Mitglied der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Die Bindung eines Liganden hemmt über Aktivierung der G_{io}-Proteine die Synthese des intrazellulären zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP) und moduliert die Aktivierbarkeit von Ionenkanälen (Ca²⁺ und K⁺) (Bockaert et al., 2010). Insgesamt führt die Aktivierung des 5-HT_{1A}-Rezeptors durch Hyperpolarisation zur Hemmung der neuronalen Erregbarkeit und der Neurotransmitterausschüttung (Albert et al., 1996). Lokalisiert werden 5-HT_{1A}-Rezeptoren in einer hohen Dichte in hippocampalem Gewebe und kortikalen Arealen (insbesondere im Cingulum und entorhinaler Kortex) sowie in den Raphe-Kernen (Hannon & Hoyer, 2008). Damit finden sich 5-HT_{1A}-Rezeptoren sowohl als präsynaptische Autorezeptoren, die im Sinne einer Feedback-Schleife die Erregbarkeit serotonerger Nervenzellen regulierten, als auch als postsynaptisch lokalisierte Rezeptoren, die hemmend auf die genannten kortikalen und limbischen Areale wirken (Drago et al., 2008).

Das den 5-HT_{1A}-Rezeptor kodierende Gen *HTR1A* liegt auf Chromosom 5q11-13 und besteht aus einem Exon. Eine umfangreich charakterisierte und vielfach erforschte Variante des *HTR1A*-Gens ist die Promotorvariante -1019G>C (rs6295). Diese Variante führt allelspe-

zifisch zu einer Veränderung der Expression des *HTR1A*: Lemonde et al. (2003) konnten zeigen, dass die Transkriptionsfaktoren Deaf-1 und Hes5 spezifisch an das -1019C-Allel binden und darüber die Expression des *HTR1A*-Gens unterdrücken. Entsprechend wurde bei Trägern des -1019G-Allels eine erhöhte Dichte der 5-HT_{1A}-Rezeptoren im PET nachgewiesen (Lothe et al., 2010).

Obwohl umfangreiche Forschungsarbeiten zur Relevanz des *HTR1A*-Gens und besonders des Promotorpolymorphismus -1019G>C (rs6295) für verschiedene psychiatrische Krankungsbilder und deren Behandlung vorliegen (Drago et al., 2008; Le Francois et al., 2008), wurde bislang keine entsprechende Studie bei zwangserkrankten Patienten veröffentlicht. Eine Rolle des *HTR1A*-Gens bei der Entstehung einer Zwangsstörung kann basierend auf dem in einer Studie gezeigten Effekt des 5-HT_{1A}-Rezeptorantagonisten Pindolol (vgl. Kapitel 2.2.2) vermutet werden. Weiterhin ist eine Beteiligung der Variante -1019G>C bei der Entstehung der Depression, einer häufig komorbid auftretenden Störung der Zwangsstörung (Ruscio et al., 2010), durch zahlreiche Studien gut abgesichert (Drago et al., 2008; Kishi et al., 2009).

2.3.3 Assoziation des *HTR1B*-Gens mit der Zwangsstörung

Das 5-HT_{1B}-Rezeptor-Gen (*HTR1B*) liegt auf Chromosom 6q13 und beinhaltet ein Exon (D'Souza & Craig, 2010)⁵. Wie der 5-HT_{1A}-Rezeptor gehört der 5-HT_{1B}-Rezeptor zur Superfamilie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (G_{io}) und weist die klassische Struktur mit sieben Transmembrandomänen auf (ebd.). Die Stimulation des 5-HT_{1B}-Rezeptors führt zu einer Reduktion des intrazellulären cAMP und damit zu einer Hemmung der Proteinkinase A (PKA) (Drago et al., 2010). In situ Hybridisierung belegt, dass mRNA des *HTR1B* im dorsalen und medialen Raphe-Kern exprimiert wird, was sich mit der Annahme des 5-HT_{1B} als präsynaptischem Autorezeptor deckt (Hannon & Hoyer, 2008). Die Expression von mRNA in Striatum, Kortex, Hippocampus und Cerebellum weist jedoch auch auf eine postsynaptische Rolle hin (D'Souza & Craig, 2010).

⁵ In älteren Arbeiten wird der 5-HT_{1B}-Rezeptor als 5-HT_{1D_{beta}} bezeichnet. Basierend auf pharmakologischen Studien war der 5-HT_{1B} nur bei Nagern beschrieben worden, beim Menschen wurde der 5-HT_{1D}-Rezeptor als Homolog definiert. Durch Klonierung der kodierenden Gene wurde gezeigt, dass zwei genetisch unterscheidbare Subtypen des 5-HT_{1D} vorkommen, der 5-HT_{1D_{alpha}} und der 5-HT_{1D_{beta}}. Da sich das menschliche 5-HT_{1D_{beta}}-Gen und das 5-HT_{1B}-Gen bei Nagern nur durch einen Aminosäureaustausch unterscheiden und auch bei Nagern ein 5-HT_{1D_{alpha}} beschrieben wurde, bezeichnet die aktuelle Nomenklatur der Serotoninrezeptoren den 5-HT_{1D_{beta}} speziesübergreifend als 5-HT_{1B} und den 5-HT_{1D_{alpha}} als 5-HT_{1D}-Rezeptor (vgl. Hannon & Hoyer, 2008).

Die Serotoninhypothese der Zwangsstörung

Ein in der psychiatrischen Genetik häufig erforschter Polymorphismus des *HTR1B*-Gens ist die synonym kodierende Variante 861G>C (rs6296) (vgl. Drago et al., 2010). Interessanterweise berichten Huang et al. (1999) eine um 20% erhöhte 5-HT_{1B}-Bindung im präfrontalen Kortex (BA 9) von homozygoten 861G-Allel-Trägern, was möglicherweise durch das starke Kopplungsungleichgewicht der Variante 861G>C mit *HTR1B*-Promotorvarianten erklärt werden kann (Duan et al., 2003).

Eine mögliche Rolle des *HTR1B*-Gens für die Zwangsstörung leitet sich zunächst aus pharmakologischen Experimenten mit dem 5-HT_{1B/D}-Rezeptoragonisten Sumatriptan ab (vgl. Kapitel 2.2.2). Zudem lässt sich nach Zohar et al. (2004) auch die durch mCPP ausgelöste Exazerbation der Zwangssymptomatik auf die Affinität dieses Wirkstoffs zu den 5-HT_{1B/D}-Rezeptoren zurückführen. Aufgrund dieser pharmakologischen Effekte ist die *HTR1B*-Variante 861G>C (rs6296) auch als mögliche molekulargenetische Grundlage der Zwangsstörung untersucht worden: Mundo et al. (2000) konnten zeigen, dass das 861G-Allel überzufällig häufig von Eltern an ihre erkrankten Kinder vererbt wurde. Diesen Befund konnten die Autoren in einer erweiterten Stichprobe mit 121 Familien replizieren (Mundo et al., 2002). Übereinstimmend fanden Kim et al. (2009) in einer Fall-Kontrollstudie eine Assoziation des 861G-Alleles und des GG-Genotyps mit der Erkrankung. Liu et al. (2011) konnten eine spezifische Assoziation der 861G>C-Variante mit früh beginnenden Zwangserkrankungen zeigen, während Lochner et al. (2004) nur für männliche Patienten eine Häufung des 861G-Allels fand. Ausgehend von der phänotypischen Ähnlichkeit von Zwängen und bulimischem Verhalten untersuchten Levitan et al. (2006) die Rolle der *HTR1B*-Variante 861G>C für die Zwangsstörung in einer Gruppe von 165 bulimischen Frauen von denen 30 die Kriterien für eine Zwangsstörung erfüllten. Während keine Unterschiede in der Verteilung des 861G>C-Genotyps zwischen zwangserkrankten und nicht zwangserkrankten Frauen bestand, waren Frauen mit dem klinischen Vollbild der Zwangsstörung im Vergleich zu Patientinnen mit einer subklinischen Zwangssymptomatik signifikant häufiger Trägerin des 861G-Allels (Levitan et al., 2006). Zusammenfassend deuten diese positiven Befunde relativ homogen eine Beteiligung des 861G-Allels des *HTR1B*-Gens bei der Entstehung einer Zwangsstörung an. Andere Untersuchungen fanden jedoch keine Auffälligkeiten in Bezug auf diese Variante (Denys et al., 2006; Di Bella et al., 2002a; Dickel et al., 2007; Walitza et al., 2004). Tabelle 2 fasst die gegenwärtige Befundlage zum *HTR1B* bei Zwangsstörungen zusammen.

Tabelle 2: Übersicht der Assoziationsstudien zur 861G>C-Variante des 5-HT1B-Rezeptor-Gens (HTR1B) bei Zwangsstörungen

Studie	Stichprobe und Design	Ergebnis
Mundo et al. (2000)	67 Eltern-Patienten-Trios	861G-Allel signifikant häufiger übertragen
Mundo et al. (2002)	121 Eltern-Patienten-Trios	861G-Allel signifikant häufiger übertragen
Camarena et al. (2004)	72 Eltern-Patienten-Trios	Keine differentielle Transmission, 861G-Allel assoziiert mit stärkeren Zwangsgedanken (Y-BOCS)
Di Bella et al. (2002a)	79 Eltern-Patienten-Trios	Keine differentielle Transmission
Lochner et al. (2004)	220 Zwangspatienten, 781 gesunde Kontrollprobanden, davon 71 Zwangspatienten und 129 Kontrollprobanden kaukasisch	GG-Genotyp ist assoziiert mit Erkrankung in männlicher Subgruppe mit kaukasischer Ethnizität.
Walitza et al. (2004)	64 Eltern-Patienten-Trios (früh Erkrankte)	Keine differentielle Transmission
Denys et al. (2006)	156 Zwangspatienten, 134 gesunde Kontrollprobanden	Keine Assoziation für 861G>C mit Erkrankung
Levitan et al. (2006)	165 Bulimie-Patientinnen, 30 davon mit Zwangsstörung und 12 mit subklinischer Zwangsstörung	861G-Allel ist assoziiert mit Vollbild der Zwangsstörung
Denys et al. (2007)	91 Zwangspatienten, randomisiert behandelt mit Venlafaxin oder Paroxetin über 12 Wochen	Keine Assoziation für 861G>C mit dem Ansprechen auf die Medikation
Dickel et al. (2007)	54 Eltern-Patienten-Trios (früh Erkrankte)	Keine differentielle Transmission
Kim et al. (2009)	167 Zwangspatienten, 107 gesunde Kontrollprobanden (Korea)	861G-Allel und GG-Genotyp sind assoziiert mit Erkrankung,
Liu et al. (2011)	103 Eltern-Patienten-Trios (China)	861G>C-Variante assoziiert mit frühem Krankheitsbeginn, keine Angabe zu assoziiertem Allel

Anmerkung: Bei fehlender Angabe eines Landes sind die untersuchten Stichproben kaukasischer Ethnizität. Y-BOCS = Yale Brown Obsessive Compulsive Scale

2.3.4 Häufige Varianten des *HTR2A*-Gens bei der Zwangsstörung

Bei Ligandenbindung aktiviert der 5-HT_{2A}-Rezeptor vermittelt über G_{q/11}-Proteine verschiedene intrazelluläre Signalkaskaden: Die primäre Signalverarbeitung reichert über Phospholipase C (PLC) Inositol-Triphosphat (IP₃) an, was zur Ausschüttung intrazellulärer Kalziumspeicher (Ca²⁺) führt und damit das Enzym Proteinkinase C (PKC) aktiviert (Hannon & Hoyer, 2008). Damit weist der 5-HT_{2A}-Rezeptor ein exzitatorisches Profil auf (ebd.). Studien mit Radioliganden zur Lokalisation des 5-HT_{2A}-Rezeptors im zentralen Nervensystem belegen einheitlich eine hohe Dichte im gesamten Kortex, im Nucleus Caudatus, im Nucleus Accumbens, im olfaktorischen Kortex und im Hippocampus (Mengod et al., 2010). Die Lokalisation von 5-HT_{2A}-Bindungsstellen, sowie auch die weitgehend deckungsgleiche Expression von *HTR2A* mRNA belegt die postsynaptische Rolle des 5-HT_{2A}-Rezeptors (Hannon & Hoyer, 2008).

Die Serotoninhypothese der Zwangsstörung

Kodiert wird der 5-HT_{2A}-Rezeptor durch das *HTR2A*-Gen, welches auf Chromosom 13q14-q21 liegt und drei Exons beinhaltet (D'Souza & Craig, 2010). Häufig erforschte Polymorphismen des *HTR2A* sind die Promotorvariante -1438G>A (rs6311) sowie die kodierenden Varianten 102C>T (rs6313) in Exon 1 und His452Tyr (rs6314) in Exon 3 (Serretti et al., 2007). Die Varianten -1438G>A und 102C>T stehen in komplettem Kopplungsungleichgewicht (Myers et al., 2007; Spurlock et al., 1998). Dabei ist das A-Allel an Position -1438 mit dem T-Allel an Position 102 gekoppelt (und entsprechend -1438G mit 102C) (ebd.). Drei Expressionsstudien weisen auf eine stärkere Promotoraktivität in Zusammenhang mit dem -1438A- bzw. dem 102T-Allel hin (Fukuda et al., 2006; Parsons et al., 2004; Polesskaya & Sokolov, 2002), während andere Untersuchungen keinen Zusammenhang fanden (Bray et al., 2004; Spurlock et al., 1998). Möglicherweise erklärend hierfür sind die Ergebnisse von Myers et al. (2007), die eine verringerte Expression durch das -1438G-Allel nur in Verbindung mit einem G-Allel an Position -783 beobachten konnten. Hinsichtlich der Variante His452Tyr berichteten Ozaki et al. (1997) bei Trägern des 452Tyr-Allels eine reduzierte intrazelluläre Ca²⁺-Ausschüttung nach 5-HT-Bindung. Passend zu diesem Ergebnis fanden Hazelwood & Sanders-Bush (2004) eine verringerte Aktivierung von Phospholipase C und D bei Trägern des 452Tyr-Allels. Entsprechend dieser beiden Studien führt das 452Tyr-Allel damit zu einem weniger aktiven 5-HT_{2A}-Rezeptor (Serretti et al., 2007).

Eine Beteiligung des *HTR2A*-Gens als ätiologischer Faktor der Zwangsstörung gründet sich zunächst auf die gut belegte Wirksamkeit von Risperidon, einem hochpotenten 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten, in der Augmentationsbehandlung der SRI-refraktären Zwangsstörung (s. Kapitel 2.2.2). Mehrere Studien sind zu den *HTR2A*-Varianten -1438G>A und 102C>T bei Patienten mit einer Zwangsstörung durchgeführt worden (vgl. Tabelle 3). Aufgrund des starken Kopplungsungleichgewichts dieser Varianten werden die Ergebnisse hierzu gemeinsam berichtet. In einer ersten Fall-Kontroll-Studie zeigten Enoch et al. (1998), dass sowohl Patienten mit einer Anorexie als auch Patienten mit einer Zwangsstörung im Vergleich zu zwei unabhängigen Kontrollgruppen eher Träger des -1438A-Allels waren. In einer zweiten, unabhängigen Studie testeten die Autoren die Hypothese, dass diese Assoziation speziell für weibliche Zwangspatienten gilt und fanden eine signifikante Häufung des -1438A-Allels bei weiblichen Patienten im Vergleich zu weiblichen Kontrollprobanden während die männlichen Studienteilnehmer keine Unterschiede zeigten (Enoch et al., 2001). Walitza und Kollegen bestätigten die Assoziation des -1438A-Allels und auch des AA-Genotyps zunächst im Jahr 2002 in einer Stichprobe von 55 früh erkrankten Zwangspatienten und 172 Kontrollpersonen (Walitza et al., 2002). Kürzlich replizierten die Autoren dieses Ergebnis in einer unabhängigen

Die Serotoninhypothese der Zwangsstörung

gen Stichprobe von 81 Kindern mit einer Zwangsstörung und 106 gesunden Kindern sowie in der kombinierten Stichprobe (Walitza et al., 2012). In einer aktuellen Familienstudie mit 103 chinesischen Patienten-Eltern-Trios konnten Liu et al. (2011) ebenfalls eine präferentielle Transmission der -1438A-Variante nachweisen. Passend zu einer möglichen pathogenen Rolle des -1438A-Allels zeigten Denys et al. (2007), dass Träger dieser Variante signifikant schlechter auf eine Behandlung mit dem SSRI Paroxetin ansprachen. Andere Untersuchungen berichteten Assoziationen für Untergruppen, aber nicht für die jeweils untersuchten Gesamtgruppen: Tot et al. (2003) konnten zwar keinen generellen Unterschied in der Verteilung der Allele und Genotypen der Varianten -1438G>A und 102C>T in einer relativ kleinen Stichprobe von Zwangspatienten und gesunden Kontrollprobanden finden, innerhalb der Zwangspatienten waren aber Träger des AA-Genotyps (-1438G>A) beziehungsweise des TT-Genotyps (102C>T) signifikant häufiger Patienten mit einer schwer ausgeprägten Symptomatik. Dickel et al. (2007) fanden eine erhöhte Transmission des -1438A-Allels nur bei solchen Eltern-Kind-Trios, in denen der zwangskranke Indexpatient auch eine komorbide Tic-Störung aufwies. Neben diesen ermutigenden Befunden zu Varianten des *HTR2A* sind auch negative Befunde zu -1438G>A (Saiz et al., 2008) und zu 102C>T (Frisch et al., 2000; Hemmings et al., 2003; Meira-Lima et al., 2004; Saiz et al., 2008) berichtet worden. Entgegen der in anderen Studien beobachteten Assoziation des -1438A-Allels fanden Denys et al. (2006) eine Häufung des -1438G-Allels und des GG-Genotyps bei Patienten mit weiteren Zwangserkrankungen im familiären Umfeld. Tabelle 3 gibt den aktuellen Forschungsstand zu den Varianten -1438G>A und 102C>T des *HTR2A*-Gens wieder. Zur Variante His452Tyr liegt bislang keine Studie zur Zwangsstörung vor.

Tabelle 3: Übersicht der Assoziationsstudien zur Varianten des 5-HT_{2A}-Rezeptor-Gens (HTR2A) bei Zwangsstörungen

Studie	Stichprobe und Design	HTR2A Varianten	Ergebnis
Enoch et al. (1998)	68 Anorexie-Patienten, 22 Bulimie-Patienten, 69 gesunde Kontrollprobanden 20 Anorexie-Patienten, 37 Bulimie-Patienten 62 Zwangspatienten, 144 gesunde Kontrollprobanden	-1438G>A	1438A-Allel ist assoziiert mit Zwangsstörung und Anorexie
Frisch et al. (2000)	75 Zwangspatienten, 172 gesunde Kontrollprobanden	102C>T	Keine Assoziation für 102C>T mit der Erkrankung
Enoch et al. (2001)	101 Zwangspatienten, 138 gesunde Kontrollprobanden	-1438G>A	Weibliche Zwangspatienten sind häufiger Träger des -1438A-Allels und des AA-Genotyps als weibliche Kontrollprobanden

Die Serotoninhypothese der Zwangsstörung

Walitza et al. (2002)	55 Zwangspatienten (früh erkrankt), 233 gesunde Kontrollen	-1438G>A	-1438A-Allel und AA-Genotyp sind assoziiert mit der Erkrankung
Hemmings et al. (2003)	71 Zwangspatienten, 129 gesunde Kontrollprobanden	102C>T	Keine Assoziation für 102C>T mit der Erkrankung
Tot et al. (2003)	58 Zwangspatienten, 83 gesunde Kontrollprobanden	-1438G>A 102C>T	TT-Genotyp (102C>T) und AA-Genotyp (-1438G>A) sind assoziiert mit schwerer Krankheitsausprägung
Meira-Lima et al. (2004)	79 Zwangspatienten, 202 gesunde Kontrollprobanden (Brasilien)	102C>T	Keine Assoziation für 102C>T mit der Erkrankung
Denys et al. (2006)	156 Zwangspatienten, 134 gesunde Kontrollprobanden	-1438G>A	GG-Genotyp und -1438G-Allel sind assoziiert mit weiteren familiären Zwangserkrankungen
Denys et al. (2007)	91 Zwangspatienten, randomisiert behandelt mit Venlafaxin oder Paroxetin über 12 Wochen	-1438G>A	GG-Genotyp und -1438G-Allel sind assoziiert mit einem Ansprechen auf Paroxetin
Dickel et al. (2007)	54 Eltern-Patienten-Trios (früh Erkrankte)	-1438G>A	-1438A-Allel übertransmittiert bei Patienten mit komorbider Tic-Störung
Saiz et al. (2008)	99 Zwangspatienten, 456 psychiatrische Kontrollprobanden (ICD-10 F1, F3 und F4), 420 gesunde Kontrollprobanden	-1438G>A, 102C>T	Keine Assoziation der untersuchten Varianten und der Diagnose einer Zwangsstörung
Liu et al. (2011)	103 Eltern-Patienten-Trios (Han-Chinese)	-1438G>A	-1438A-Allel übertransmittiert bei Patienten
Walitza et al. (2012)	81 Zwangspatienten (früh erkrankt), 106 gesunde Kontrollen	-1438G>A	-1438A-Allel und AA-Genotyp sind assoziiert mit der Erkrankung

Anmerkungen:

Bei fehlender Angabe eines Landes sind die untersuchten Stichproben kaukasischer Ethnizität. Zwischen dem -1438A-Allel und dem 102T-Allel bzw. entsprechend dem -1438G-Allel und dem 102C-Allel besteht vollständige Kopplung.

2.3.5 Kodierende Varianten der Rezeptor-Gene *HTR3A-E* bei der Zwangsstörung

Die Gruppe der 5-HT₃-Rezeptoren nimmt eine Sonderstellung unter den Serotoninrezeptoren ein: Im Gegensatz zu den anderen Subtypen zählen 5-HT₃-Rezeptoren zu der Superfamilie der liganden-gesteuerten Ionenkanäle, die bei Aktivierung eine schnelle Depolarisation auslösen (Hannon & Hoyer, 2008). Der Rezeptor setzt sich aus 5 Subeinheiten zusammen, die den Kationen-Kanal umschließen. Bis heute werden fünf Rezeptorsubtypen (5-HT_{3A-E}) unterschieden, von denen nur der 5-HT_{3A} aktive Homopentamere bilden kann (Niesler et al., 2003; Niesler et al., 2008). Die übrigen Rezeptorsubtypen 5-HT_{3B-E} bilden nur in Kombination mit dem 5-HT_{3A} aktive Heteropentamere (Niesler et al., 2007). Expressionsstudien zeigen eine besonders hohe Dichte von 5-HT₃-Rezeptoren im dorsalen Vaguskomplex, was in Einklang mit der gut belegte Rolle des Rezeptors für die Auslösung des Brechreflexes und die Effektivität von 5-HT₃-Rezeptorantagonisten in der Behandlung von Übelkeit während einer Chemotherapie steht (Thompson & Lummis, 2007). Neben dem Hirnstamm finden sich 5-

Die Serotoninhypothese der Zwangsstörung

HT3-Rezeptoren in einer niedrigeren Dichte im gesamten Hirn, besonders auch im Hippocampus, der Amygdala sowie im Nucleus Caudatus und dem Putamen (Hannon & Hoyer, 2008; Walstab et al., 2010).

Die kodierenden Gensequenzen des 5-HT_{3A}- und des 5-HT_{3B}-Rezeptors (*HTR3A*, *HTR3B*) liegen auf Chromosom 11q23 während die erst kürzlich charakterisierten Rezeptorgene *HTR3C*, *HTR3D* und *HTR3E* auf Chromosom 3q27 liegen (Niesler et al., 2007). Alle *HTR3*-Gene bestehen aus neun kodierenden Sequenzen, lediglich das *HTR3D* beinhaltet sechs Exons (Niesler et al., 2003). Für alle fünf Rezeptorgene sind häufige Varianten identifiziert worden, die zum Teil an der Entstehung psychiatrischer Erkrankungen beteiligt sein könnten (Walstab et al., 2010). Häufig in der psychiatrischen Genetik untersuchte Varianten sind die in der 5'UTR-Region des *HTR3A* lokalisierte Promotorvariante -42T>C (rs1062613) und die kodierende *HTR3B*-Variante Tyr129Ser (rs1176744) (ebd.). Interessanterweise wurde das T-Allel der Variante -42T>C mit einer erhöhten Expression des 5-HT_{3A}-Rezeptors in Verbindung gebracht (Kapeller et al., 2008; Niesler et al., 2001). Die allelische Ausprägung der Tyr129Ser-Variante beeinflusst die Aktivierbarkeit des heteromeren 5-HT_{3AB}-Rezeptors, wobei das Tyr129-Allel zu einer verlängerten Öffnungszeit des Ionenkanals und damit zu einer deutlich erhöhten Aktivierung führt (Krzywkowski et al., 2008; Walstab et al., 2008). Kürzlich konnten Kapeller et al. (2009) zeigen, dass die kodierende Variante Asn163Lys (rs6766410) des *HTR3C* ebenfalls funktional ist. Hierbei führte das C-Allel im Vergleich zum A-Allel zu einem geringen 5-HT-Wirkungsgrad und einer niedrigeren Rezeptorbindung (Kapeller et al., 2009).

Eine potentielle Rolle der 5-HT₃-Rezeptoren für die Zwangsstörung ergibt sich aus pharmakologischen Pilotstudien zur Wirksamkeit des 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Ondansetron (vgl. Kapitel 2.2.2). Basierend auf diesen Befunden erscheinen die 5-HT₃-Rezeptor-Gene (*HTR3A*, *HTR3B*, *HTR3C*, *HTR3D*, *HTR3E*) als plausible Kandidaten-Gene der Zwangsstörung. Die erst kürzlich beschriebenen Gene *HTR3C*, *HTR3D* und *HTR3E* liegen in unmittelbarer Nähe des Lokus auf Chromosom 3q27-28 aus der Kopplungsstudie von Shugart et al. (2006). Bislang wurde zu den *HTR3*-Genen erst eine Studie zur Zwangsstörung publiziert: Mössner et al. (2007) fanden in einer Gruppe von 75 früh erkrankten Zwangspatienten und ihren Eltern keinen Hinweis auf eine präferentielle Transmission eines der Allele der *HTR3A*-Promotorvarianate -42T>C (rs1062613). Zu Varianten der Gene *HTR3B*, *HTR3C*, *HTR3D* und *HTR3E* liegen bislang keine Untersuchungen an Zwangspatienten vor.

2.3.6 Das *HTR6*-Gen als potentiell Kandidatengen der Zwangsstörung

Der im Vergleich zu den anderen 5-HT-Rezeptoren erst spät geklonte postsynaptische 5-HT₆-Rezeptor wird fast ausschließlich im zentralen Nervensystem lokalisiert (Kohen et al., 1996). Die höchste Expression findet sich dabei im Striatum, Nucleus Accumbens und kortikalen Regionen – besonders frontal und temporal – während eine geringere Dichte des 5-HT₆-Rezeptors auch im Thalamus, Hypothalamus, Cerebellum und der Substantia Nigra beobachtet wurde (Mengod et al., 2010). Bei Ligandenbindung aktiviert der 5-HT₆-Rezeptor über G-Proteine (G_s) intrazelluläres cAMP und zeigt damit ein exzitatorisches Profil (Kohen et al., 1996). Aufgrund der Verteilung des 5-HT₆ im Gehirn und des Einflusses dieses Rezeptors auf andere zentrale Transmitter (z.B. Acetylcholin) besteht zunehmendes Interesse der Neurowissenschaften an diesem Rezeptor (Marazziti et al., 2013).

Das 5-HT₆ kodierende Gen *HTR6* liegt auf Chromosom 1p35-p36 und besteht aus drei Exons und zwei Introns (D'Souza & Craig, 2010). Eine synonym kodierende Variante dieses Gens (267C>T, rs1805054) ist vor dem Hintergrund einer möglichen Rolle des 5-HT₆ bei verschiedenen psychiatrischen Störungen untersucht worden: Einzelne Studien weisen auf eine auffällige Frequenz bei bipolaren und depressiven Patienten hin (Fukuo et al., 2010; Vogt et al., 2000). Weiterhin ist, basierend auf den Effekten des 5-HT₆-Rezeptors auf die cholinerge Transmission und aufgrund positiver Assoziationsuntersuchungen, eine Beteiligung der *HTR6*-Variante 267C>T bei der Entstehung der Alzheimer-Erkrankung diskutiert worden (Kan et al., 2004; Maher-Edwards et al., 2010; Upton et al., 2008).

Bislang ist eine Rolle des 5-HT₆-Rezeptors für die Zwangsstörung kaum erforscht, eine Studie an einem Tiermodell („schedule induced polydipsia“) ermutigt jedoch zu weiterer Forschung: In dieser Studie reduzierte der neu entwickelte 5-HT₆-Rezeptoragonist WAY-181187 dosisabhängig das übermäßige und zwanghafte Trinkverhalten bei Ratten signifikant (Schechter et al., 2008). Daher soll in der vorliegenden Arbeit explorativ die *HTR6*-Variante 267C>T als mögliche Risikovariante der Zwangsstörung untersucht werden.

2.3.7 Tryptophanhydroxylase-2 (*TPH2*) bei Zwangserkrankten

Serotonin (5-HT) wird, wie in Abbildung 1 dargestellt, in zwei Schritten aus L-Tryptophan synthetisiert (vgl. S. 11). Entsprechend reguliert das Enzym Tryptophanhydroxylase damit die Verfügbarkeit von 5-HT in serotonergen Nervenzellen (Waider et al., 2011). Genetisch lassen sich zwei Isoformen (TPH1 und TPH2) dieses Enzyms unterscheiden, die auf Chromosom 11p15.1 respektive Chromosom 12q21.1 kodiert werden (ebd.). Tierexperimentelle Untersuchungen zur Expression der beiden Isoformen weisen auf eine spezifische

Die Serotoninhypothese der Zwangsstörung

Rolle des TPH2 für das zentrale Nervensystem hin (Cote et al., 2003; Gutknecht et al., 2009). Eine häufig untersuchte Variante des *TPH2*-Gens ist die in der 5'UTR-Region lokalisierte Promotorvariante -703G>T (rs4570625) (Waider et al., 2011). Expressionsstudien weisen auf eine regulatorische Funktion dieser Variante in Interaktion mit weiteren Polymorphismen der 5'-UTR-Region (-473A>T, 90G>A) hin (Chen et al., 2008; Lin et al., 2007).

Die mögliche Relevanz des *TPH2*-Gens für die Zwangsstörung leitet sich zunächst aus der in Kapitel 2.2.1 bereits vorgestellten Studie von Berney et al. (2011) ab, in der ein erhöhter TPH2-Umsatz in spezifische Hirnregionen von Zwangspatienten beobachtet wurde. Bislang wurden zwei Assoziationsuntersuchungen zum *TPH2*-Gen bei Patienten mit einer Zwangsstörung veröffentlicht. Mössner et al. (2006) untersuchten 71 Eltern-Kind-Trios mit früh erkrankten Zwangspatienten, die für die Variante -703G>T und einen SNP in Intron 2 des *TPH2*-Gens (rs4565946) genotypisiert wurden. Während keine präferentielle Transmission für eines der untersuchten Allele allein gefunden wurde, berichten die Autoren eine überzufällige Transmission des G-C-Haplotypen und eine entsprechend verringerte Übertragung des G-T-Haplotypen (jeweils rs4570625-rs4565946). Da Rocha et al. (2010) verglichen Genotyp- und Allelverteilungen für insgesamt acht polymorphe Varianten des *TPH2*-Gens (u.a. rs4565946), ohne aber die regulatorische Variante -703G>T zu berücksichtigen. In der relativ kleinen Stichprobe von 107 Zwangspatienten und 214 Kontrollpersonen fand sich keine Assoziation eines einzelnen Markers mit der Erkrankung (ebd.). Ähnlich zu Mössner et al. (2006) wurden zwei Haplotypen, die das C-Allel von rs4565946 beinhalteten häufiger bei erkrankten Personen gefunden. Aufgrund der extrem kleinen Fallzahlen (beide Haplotypen $N < 8$ in der Gesamtstichprobe) sind diese Assoziationen aber kaum zu interpretieren (da Rocha et al., 2010).

3 Klinische Subtypen der Zwangsstörung

Wie bereits in Kapitel 1.3 erläutert, stellt die Heterogenität der Zwangsstörung einen einschränkenden Faktor bei der Erforschung der neurobiologischen Grundlagen der Erkrankung dar, der häufig als Erklärung für inkonsistente und negative Ergebnisse herangezogen wird (z.B. Nestadt et al., 2010). Entsprechend ist argumentiert worden, dass die Analyse von homogeneren Subtypen mit spezifischen klinischen Merkmalen (z.B. ein früher Krankheitsbeginn) eine wertvolle methodische Ergänzung für molekulargenetische Studien darstellt (Miguel et al., 2005). Beschrieben worden sind u.a. Ansätze zur Subtypisierung der Zwangsstörung anhand unterschiedlicher Komorbiditätsmuster (z.B. Nestadt et al., 2003), des Ersterkrankungsalters (z.B. do Rosario-Campos et al., 2001) und der Symptomatik (z.B. Mataix-Cols, 2006). Insbesondere die Unterscheidung eines früh oder spät beginnenden Krankheitstyps und die Einteilung von vier bis fünf Subtypen mit spezifisch vorherrschender Symptomatik sind gut erforscht und eignen sich, um die genetische Heterogenität der Zwangsstörung abzubilden (vgl. Miguel et al., 2005).

3.1 Zwangsstörungen mit frühem und spätem Ersterkrankungsalter

Das Ersterkrankungsalter von Zwangspatienten zeigt eine bimodale Verteilung anhand derer zwei Gruppen von Patienten mit frühem oder spätem Beginn unterschieden werden können (Taylor, 2011). In der überwiegenden Zahl der Studien finden sich empirisch nicht abgesicherte Altersangaben zwischen 11 bis 18 Jahren zur Abgrenzung der beiden Gruppen (Janowitz et al., 2009). Taylor (2011) ermittelte in einer Metaanalyse von neun Studien mittels latenter Klassenanalyse eine empirische Grenze bei 21 Jahren. Patienten mit einem frühen Krankheitsbeginn zeichnen sich durch eine höhere Anzahl an komorbiden Erkrankungen, insbesondere einer hohen Rate an Tic-Störungen, aus (Diniz et al., 2004; do Rosario-Campos et al., 2001; Geller et al., 1998). Hinsichtlich des Geschlechts tritt ein früher Krankheitsbeginn häufiger bei männlichen Patienten auf (Geller et al., 1998; Ruscio et al., 2010). Im Mittel zeigen Patienten mit frühem Beginn der Zwangsstörung eine stärker ausgeprägte Symptomatik und sprechen schlechter auf medikamentöse Therapien an (do Rosario-Campos et al., 2001; Taylor, 2011), was als mögliche Ursache für eine schlechtere Langzeitprognose bei früh beginnender Erkrankung diskutiert wird (Skoog & Skoog, 1999). Auf neuropsychologischer Ebene scheint die Gruppe der spät erkrankten Patienten stärker beeinträchtigt als früh erkrankte Patienten, was vor dem Hintergrund des schwereren Krankheitsverlaufs bei frühem

Beginn etwas überraschend ist (Hwang et al., 2007; Roth et al., 2005; Taylor, 2011). Die unterschiedlichen Charakteristika der früh und spät erkrankten Zwangspatienten verdeutlichen insgesamt die Relevanz dieser Subgruppierung und werden als Hinweise für eine unterschiedliche Ätiologie gewertet (Geller et al., 1998; Taylor, 2011).

Die Hypothese verschiedener Entstehungsfaktoren von früh und spät entwickelten Zwangsstörungen wird insbesondere durch Studien zur Familiarität gestützt: Weitgehend einheitlich findet sich bei frühem Krankheitsbeginn im Vergleich zu einem späteren Beginn eine höhere Rate familiärer Zwangsstörungen (do Rosario-Campos et al., 2005; Hanna et al., 2005, vgl. auch Kapitel 1.1). In einer Metaanalyse ermittelte Taylor (2011) für Vergleichsstudien von früh und spät erkrankten Personen ein annähernd verdoppeltes Risiko für weitere Zwangserkrankungen bei Patienten mit frühem Beginn. Für Familienstudien mit Familien zwangserkrankter Kindern ergab sich im Vergleich zu Kontrollfamilien in der gleichen Metaanalyse ein mehr als 25fach erhöhtes Risiko für weitere Erkrankungsfälle (Taylor, 2011). Die damit sehr gut belegte überproportionale Häufung von weiteren Zwangsstörungen bei Verwandten von früh erkrankten Patienten wird primär als Hinweis auf eine stärkere Rolle genetischer Faktoren interpretiert (Miguel et al., 2005). In molekulargenetischen Untersuchungen zum serotonergen System berichteten einzelne Studien eine genetische Assoziation der *HTR2A*-Promotorvariante -1438G>A (Denys et al., 2006) und der *HTR1B*-Variante 861G>C (W. Liu et al., 2011) spezifisch mit der früh beginnenden Zwangsstörung. Bloch et al. (2008b) berichteten zudem in ihrer Metaanalyse eine Assoziation des 5-HTTLPR L-Allels mit der Zwangsstörung spezifisch für Stichproben mit Kindern, nicht aber für Untersuchungen an erwachsenen Personen.

3.2 Symptomdimensionen der Zwangsstörung

Einen weiteren Ansatz zur Subtypisierung stellt ein dimensionales Modell der Zwangsstörung dar, das verschiedene Symptomdimensionen definiert (Mataix-Cols, 2006). Zahlreiche Untersuchungen belegen eine Unterteilung von vier bis fünf distinkten Symptomdimensionen basierend auf der „Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale“ (Y-BOCS, Goodman et al., 1989a; Goodman et al., 1989b): unterschieden wird zwischen Hort- und Sammelzwängen, Symmetrie- und Ordnungszwängen, Kontaminationsängsten und Waschwängen sowie einer Dimension mit verbotenen Gedanken mit Kontrollzwängen (Bloch et al., 2008a; Mataix-Cols et al., 2005). Der in einzelnen Studien gefundene fünfte Faktor umfasst primär sexuelle und religiöse Zwangsgedanken (z.B. Mataix-Cols et al., 1999).

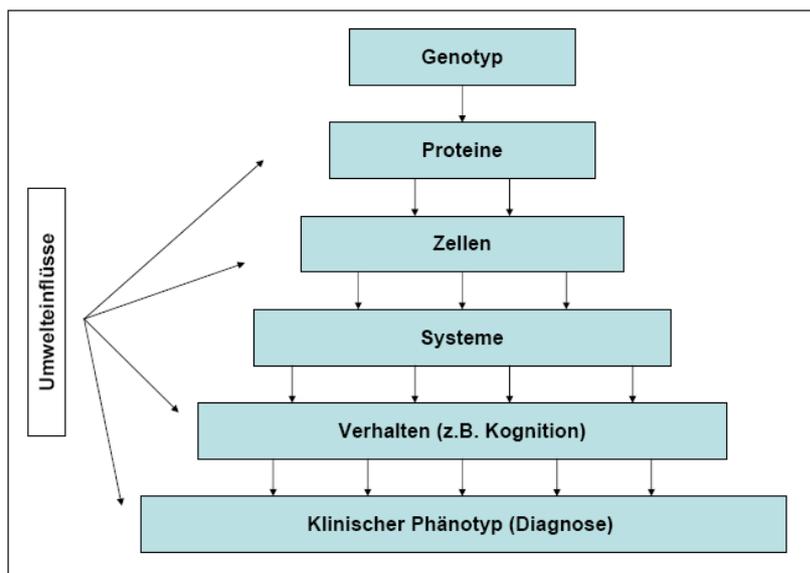
Die Unterscheidung der verschiedenen Symptomdimensionen wird durch zahlreiche empirische Befunde gestützt (Mataix-Cols, 2006): Die einzelnen Dimensionen unterscheiden sich im Ansprechen auf medikamentöse oder psychotherapeutische Behandlung, wobei hohe Werte in der Dimension mit Hort- und Sammelzwängen mit einer besonders schlechten Prognose einhergehen (Abramowitz et al., 2003; Mataix-Cols et al., 1999). Andere Studien finden abweichende Komorbiditätsmuster für die einzelnen Dimensionen, wie z.B. eine Häufung von affektiven Störungen bei hoher Ausprägung der Dimension mit verbotenen Gedanken (Hasler et al., 2005; Hasler et al., 2007). Bildgebende Studien zeigen, dass die verschiedenen Symptomdimensionen teilweise durch unterschiedliche Hirnareale vermittelt werden (Mataix-Cols et al., 2004; van den Heuvel et al., 2009). Aufgrund der gefundenen Unterschiede zwischen den verschiedenen Symptomdimensionen wird angenommen, dass diese von unterschiedlichen ätiologischen Faktoren beeinflusst werden (Iervolino et al., 2011; Mataix-Cols, 2006).

Für eine genetische Heterogenität der einzelnen Dimensionen sprechen mehrere Studien: Bei Patienten mit Symmetrie- und Ordnungszwängen oder mit verbotenen Gedanken und Kontrollzwängen wurde eine erhöhte Familiarität berichtet, was als Hinweis auf eine stärkere genetische Komponente bei diesen Subtypen interpretiert wurde (Alsobrook et al., 1999; Hanna et al., 2005). Weitere Studien zeigen, dass alle vier Dimensionen familiär sind: In einer Studie mit 418 zwangserkrankten Geschwisterpaaren konnten Hasler et al. (2007) für alle vier untersuchten Symptomdimensionen stabile Korrelationen zwischen den Geschwistern ermitteln, und auch Katerberg et al. (2010) berichteten für alle Dimensionen bedeutsame genetische Einflüsse. Im Hinblick auf die angenommenen ätiologischen Unterschiede zwischen den verschiedenen Dimensionen ist die bereits oben (vgl. Kapitel 1.2) angesprochene Zwillingsstudie von Iervolino et al. (2011) besonders informativ: Die Autoren konnten zeigen, dass alle fünf untersuchten Dimensionen am besten durch ein Modell mit gemeinsamen und dimensionsspezifischen genetischen Faktoren erklärt werden, während ein Modell mit einem dimensionsübergreifenden, allgemeinen genetischen Faktor klar zurückgewiesen wurde. In Bezug auf genetische Varianten des serotonergen Systems berichteten zwei unabhängige Untersuchungen eine spezifische Rolle des 5-HTTLPR bei Zähl- und Wiederholungszwängen, wobei uneinheitlich das L-Allel (Cavallini et al., 2002) oder das S-Allel (Hasler et al., 2006) mit höheren Werten assoziiert war.

4 Kognitive Endophänotypen der Zwangsstörung

Ein weiterer in der psychiatrischen Genetik und dort insbesondere in der Schizophrenieforschung gut etablierter Ansatz, der Heterogenität der klinischen Phänotypen zu begegnen, ist die Analyse von weniger komplexen, intermediären Phänotypen bzw. Endophänotypen (Gottesman & Gould, 2003; Wagner & Maier, 2008). Hierbei handelt es sich um neurobiologische Merkmale (z.B. kognitive, hirnfunktionelle, biochemische oder endokrine Prozesse, Gottesman & Gould, 2003), die funktionell der Erkrankung zugrunde liegen und damit theoretisch unter direkterem Einfluss der genetischen Ursachen der Erkrankung stehen (Zobel & Maier, 2004) (vgl. Abbildung 2). Während zur Schizophrenie bereits zahlreiche Forschungsarbeiten zur Identifikation und Validierung von Endophänotypen vorliegen (Wagner & Maier, 2008), sind Endophänotypen der Zwangsstörung kaum erforscht (Chamberlain & Menzies, 2009). Die definitorischen Kriterien eines Endophänotypen fordern eine verlässliche Assoziation mit der Erkrankung, weitgehende Unabhängigkeit von akuten Krankheitsphasen und das Vorliegen vergleichbarer Auffälligkeiten bei biologisch Verwandten der erkrankten Person (Bearden & Freimer, 2006; Gottesman & Gould, 2003). In den letzten Jahren wurden erste ermutigende Untersuchungen durchgeführt, die anhand dieser Kriterien kognitiver Dysfunktionen als Endophänotypen der Zwangsstörung validieren konnten (vgl. Chamberlain & Menzies, 2009; Menzies et al., 2008a).

Abbildung 2: Darstellung des Endophänotyp-Konzepts



Anmerkung: Abgewandelt nach Chamberlain & Menzies (2009).

4.1 Neuropsychologische Defizite bei Patienten mit einer Zwangsstörung

Als relativ gesichert kann angesehen werden, dass bei der Zwangsstörung kein allgemeines kognitives Defizit im Sinne einer verringerten Intelligenz vorliegt (vgl. Kathmann, 2008). Stattdessen scheinen spezifische Funktionen beeinträchtigt, die sich besonders frontal-exekutiven und visuell-räumlichen Leistungen zuordnen lassen (vgl. Tabelle 4). Nur wenige Studien haben die Stabilität dieser Defizite erforscht (Vandborg et al., 2012). Es finden sich jedoch Hinweise, dass die bei Zwangserkrankten beschriebenen kognitiven Defizite bereits vor Auftreten der ersten Symptome vorliegen (Grisham et al., 2009) und über die akute Krankheitsphasen hinaus weiter bestehen (z.B. Nielen & Den Boer, 2003; Rao et al., 2008). Als weiterer Hinweis für die von Gottesman & Gould (2003) für einen Endophänotyp definitorisch geforderte Unabhängigkeit vom akuten Krankheitsbild können die unter 4.2 dargestellten Ergebnisse bei selbst nicht erkrankten Angehörigen von Patienten gezählt werden.

4.1.1 Einfache Aufmerksamkeitsprozesse

In ihrer Literaturübersicht berichteten Külz et al. (2004) weitgehend unauffällige Aufmerksamkeitsprozesse bei Patienten mit einer Zwangsstörung (vgl. auch Kathmann, 2008). Studienübergreifend wurden vergleichbare Leistungen bei Zwangserkrankten und gesunden Vergleichsprobanden in der Daueraufmerksamkeit, gemessen mit dem Continuous-Performance-Test, berichtet (C. H. Lee et al., 2009; Millierey et al., 2000; Zielinski et al., 1991). Im Stroop-Test wird zusätzlich zur einfachen Aufmerksamkeitsleistung auch die Verarbeitung von interferierenden Reizen erfasst (Spreeen & Strauss, 2006). Einige Studien fanden dabei für Patienten mit einer Zwangsstörung verlängerte Reaktionszeiten in der Interferenzbedingung (Martinot et al., 1990; Penades et al., 2005; Penades et al., 2007) während die Mehrzahl der publizierten Arbeiten keine Auffälligkeiten berichteten (z.B. Andres et al., 2007; Hollander et al., 1993; Krishna et al., 2011; Külz et al., 2004; Li et al., 2012; Nakao et al., 2005; Page et al., 2009; Schmidtke et al., 1998; Woolley et al., 2008). In der visuomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit gemessen mit dem Trail-Making-Test fanden mehrere Studien ebenfalls eine verlangsamte Bearbeitung (M. S. Kim et al., 2002; Krishna et al., 2011; Külz et al., 2004; Kwon et al., 2003; Moritz et al., 2009b; Penades et al., 2005) während andere Studien kein Defizit beobachten konnten (Andres et al., 2007; de Geus et al., 2007; Külz et al., 2004; Li et al., 2012; Roth et al., 2004b; Roth et al., 2005).

4.1.2 Visuell-räumliche Verarbeitung und visuelles Gedächtnis

Im Bereich des visuellen Gedächtnisses zeigen Zwangspatienten übereinstimmend eine im Vergleich zu gesunden Personen reduzierte Abrufleistung unabhängig von dem eingesetzten Instrument (z.B. Chamberlain et al., 2007a; Cohen et al., 1996; Deckersbach et al., 2000; Külz et al., 2004; Nedeljkovic et al., 2009; Nielen & Den Boer, 2003; Penades et al., 2005; R. Purcell et al., 1998a, 1998b; Rajender et al., 2011; Roth et al., 2005; Roth et al., 2004c; Savage et al., 1999; Savage et al., 2000; Segalas et al., 2010). Die Arbeitsgruppe um Cary Savage konnte anhand des RCFT zeigen, dass Zwangserkrankte nicht nur weniger Aspekte der Figur erinnerten, sondern bereits während des Abzeichnens mehr Wert auf Details legen (Savage et al., 1999; Savage et al., 2000). In Pfadmodellen konnten die Autoren zeigen, dass diese weniger effiziente Enkodierstrategie der Zwangspatienten für die beeinträchtigte Gedächtnisleistung erklärend ist (Deckersbach et al., 2000; Savage et al., 2000). Dieser Befund ist inzwischen mehrfach durch unabhängige Arbeitsgruppen repliziert worden (z.B. Mataix-Cols et al., 2003; Penades et al., 2005). Eine beeinträchtigte Verarbeitung visuellen Materials konnte bei Personen mit einer Zwangsstörung ebenfalls anhand des Visual Organization Test (VOT, Hooper, 1997) gezeigt werden (Boone et al., 1991; Rampacher et al., 2010).

4.1.3 Verbales Gedächtnis

Im Gegensatz zu den gut belegten Defiziten in Aufgaben zum visuellen Gedächtnis sehen die meisten Autoren hinsichtlich des Verbalgedächtnisses keine hinreichende Evidenz für eine beeinträchtigte Leistung bei Patienten mit Zwangsstörung (Kathmann, 2008; Külz et al., 2004; Olley et al., 2007). Beeinträchtigungen sind primär in Untersuchungen mit dem California Verbal Learning Test (CVLT) berichtet worden (z.B. Deckersbach et al., 2000; Segalas et al., 2010), der eine semantische Gruppierung der getesteten Wortliste erlaubt (Spreen & Strauss, 2006). Analog zu den oben referierten Befunden zur beeinträchtigten Enkodierung im RCFT scheint die beeinträchtigte Leistung im CVLT jedoch durch eine ineffiziente Organisationsstrategie während der Lerndurchgänge vermittelt zu sein (Savage et al., 2000). Diese Interpretation wird gestützt durch eine vielfach gezeigte unauffällige Leistung von Zwangserkrankten in Untersuchungen mit der Wechsler Memory Scale oder dem Rey Auditory Verbal Learning Test (deutsch: VLMT), der dem CVLT sehr ähnlich gestaltet ist, aber keine semantische Gruppierung der präsentierten Wortliste anbietet (Andres et al., 2007; Boone et al., 1991; Christensen et al., 1992; Cohen et al., 1996; Kitis et al., 2007; Moritz et al., 2009b; Roth et al., 2004a; Roth et al., 2005; Zielinski et al., 1991).

Kognitive Endophänotypen der Zwangsstörung

4.1.4 Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses

Die Studienlage zu Auffälligkeiten im Bereich des Arbeitsgedächtnisses bei Zwangserkrankten ist weniger eindeutig im Vergleich zur gut belegten Dissoziation von visuellem und verbalem Langzeitgedächtnis bei der Erkrankung (Kathmann, 2008). Tendenziell weisen die publizierten Arbeiten besonders bei hohen exekutiven Anforderungen auf ein mögliches Defizit in der visuellen Verarbeitung bei eher intakter verbaler Verarbeitung hin (Harkin & Kessler, 2011).

Einfache Aufgaben zum verbalen und visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis, erfasst mit der Zahlenspanne oder der Blockspanne, zeigten weitgehend unauffällige Leistungen bei Patienten mit einer Zwangsstörung (z.B. Andres et al., 2007; Cohen et al., 1996; Krishna et al., 2011; Külz et al., 2004; Morein-Zamir et al., 2010a; Roth et al., 2005). In einzelnen Studien zum CVLT wiederholten Patienten nach dem ersten Lerndurchgang einer Wortliste jedoch signifikant weniger Worte (de Geus et al., 2007; Savage et al., 2000; Segalas et al., 2008), andere fanden hierbei mit dem VLMT keine Unterschiede zwischen Zwangserkrankten und gesunden Kontrollprobanden (z.B. Roth et al., 2004a).

In Aufgaben zum visuellen Arbeitsgedächtnis, wie der entsprechenden Aufgabe der CANTAB, zeigte sich in mehreren Studien bei steigenden Anforderungen eine begrenzte Verarbeitungskapazität bei Patienten mit einer Zwangsstörung (Chamberlain et al., 2007a; Nedeljkovic et al., 2009; R. Purcell et al., 1998a, 1998b), während andere Studien auch in der höchsten Schwierigkeitsstufe keine Unterschiede fanden (Morein-Zamir et al., 2010a; Nielen & Den Boer, 2003; Simpson et al., 2006). Van der Wee et al. (2003) berichteten in einer räumlichen n-back-Aufgabe ebenfalls nur für die schwerste untersuchte Bedingung (3-back) signifikant beeinträchtigte Leistungen bei Zwangspatienten und fanden darüber hinaus eine auffällig erhöhte Aktivierung des ACC in der Patientengruppe. Eine weitere Untersuchung fand eine signifikant erhöhte Aktivität im DLPFC bei sonst unauffälliger Bearbeitung der n-back-Aufgabe (Nakao et al., 2009). Zusammenfassend kann eine Beeinträchtigung des visuellen Arbeitsgedächtnisses bei der Zwangsstörung primär bei hohen Anforderungen auf Verhaltenzebene beobachtet werden, während bildgebende Arbeiten auch bei niedrigerem Schwierigkeitsgrad eine möglicherweise kompensatorische Überaktivierung in frontalen Arealen finden (Harkin & Kessler, 2011).

4.1.5 Defizite in exekutiven Funktionen

Bereits die oben dargestellten Studien zu Auffälligkeiten der Gedächtnisfunktionen bei Zwangserkrankten weisen auf ein Defizit in der exekutiven Verarbeitung und Kontrolle hin

(vgl. Harkin & Kessler, 2011). Auch in spezifischen Tests zur Erfassung exekutiver Funktionen sind Beeinträchtigungen bei Patienten mit einer Zwangsstörung gut belegt:

In der Wortflüssigkeit produzierten Zwangserkrankte in mehreren Studien signifikant weniger Wörter in der vorgegebenen Zeit als gesunde Vergleichsprobanden (z.B. Christensen et al., 1992; M. S. Kim et al., 2002; Schmidtke et al., 1998). Andere Studien fanden jedoch eine unauffällige Leistung (z.B. Abbruzzese et al., 1995; Boone et al., 1991; de Geus et al., 2007; Krishna et al., 2011; Külz et al., 2004; Martinot et al., 1990; Zielinski et al., 1991). In der Metaanalyse von Henry et al. (2006) wurden studienübergreifende Defizite von $d=0.32$ (nach Cohen) für die formallexikalische Wortflüssigkeit und von $d=0.37$ für die semantische Wortflüssigkeit ermittelt, was für eine eher gering ausgeprägte Beeinträchtigung spricht.

In mehreren unabhängigen Studien zur Entscheidungsfähigkeit, gemessen über die Iowa Gambling Task (IGT, Bechara et al., 1994), zeigten Patienten mit einer Zwangsstörung signifikante Beeinträchtigungen relativ zu gesunden Kontrollpersonen (Cavallaro et al., 2003; Cavedini et al., 2002; Cavedini et al., 2010; Starcke et al., 2010). Andere Studien berichteten unauffällige Leistungen in dieser Aufgabe (Blom et al., 2011; Cavedini et al., 2012; Krishna et al., 2011; Lawrence et al., 2006). In der Studie von Lawrence et al. (2006) waren lediglich Patienten mit starken Hort- und Sammelzwängen in der IGT beeinträchtigt.

Die Problemlösefähigkeit und das Planungsverhalten lassen sich mit der Tower of London (TOL)-Aufgabe prüfen (Owen et al., 1995). Hier zeigen Patienten mit einer Zwangsstörung mehrheitlich eine erhöhte Fehlerzahl oder verlängerte Antwortlatenzen (Cavedini et al., 2001; Cavedini et al., 2010; Chamberlain et al., 2007a; Huyser et al., 2010; Krishna et al., 2011; Li et al., 2012; Nedeljkovic et al., 2009; Nielen & Den Boer, 2003; R. Purcell et al., 1998a, 1998b; Rajender et al., 2011; van den Heuvel et al., 2011; van den Heuvel et al., 2005; Veale et al., 1996). Andere Studien fanden kein Defizit im Vergleich zu gesunden Vergleichsprobanden (Bohne et al., 2005; Schmidtke et al., 1998; Simpson et al., 2006). In Bildgebungsuntersuchungen mit der TOL zeigte sich bei Patienten mit einer Zwangsstörung und gesunden Kontrollpersonen eine aufgabenbezogene Aktivierung im DLPFC und in parietalen Regionen, die jedoch bei den Patienten signifikant geringer ausfiel (Huyser et al., 2010; van den Heuvel et al., 2005). Eine Studie an monozygoten Zwillingen diskordant für Zwangssymptome bestätigt die verringerte Aktivierung des DLPFC während der Bearbeitung der TOL bei Zwängen ebenfalls (den Braber et al., 2008). Entsprechend wurde geschlossen, dass bei der Zwangsstörung eine grundlegende funktionale Beeinträchtigung dorsofrontal-striataler Regelkreise zu den Planungsdefiziten beiträgt (den Braber et al., 2008; van den Heuvel et al., 2005).

Die Fähigkeit, Regeln zu erlernen und flexibel auf einen Regelwechsel zu reagieren (Umstellfähigkeit, *set-shifting*) ist ebenfalls vielfach mit unterschiedlichen Tests bei Zwangserkrankten untersucht worden. Studien zum Wisconsin Card Sorting Test (WCST) fanden einheitlich eine erhöhte Rate an perseverativen Fehlern und weniger vervollständigten Kategorien (Andres et al., 2007; Bohne et al., 2005; Boone et al., 1991; Cavedini et al., 2010; Christensen et al., 1992; de Geus et al., 2007; Krishna et al., 2011; Okasha et al., 2000; Rajender et al., 2011), während andere Untersuchungen keine Auffälligkeiten fanden (Abbruzzese et al., 1995; Abbruzzese et al., 1997; Cavedini et al., 1998; Li et al., 2012; Roth et al., 2004b; Simpson et al., 2006; Starcke et al., 2010; Zielinski et al., 1991). Metaanalytisch ergaben sich relativ leichte Defizite von $d=0.25$ und $d=0.23$ (nach Cohen) für perseverative Fehler respektive für vervollständigte Kategorien (Henry, 2006). Entsprechend ist in Bezug auf den WCST nur von einem leichten Defizit bei Zwangserkrankten auszugehen (ebd.). Auch in der im Vergleich zum WCST weniger komplex gestalteten Delayed Alternation Task (DAT) und der Object Alternation Task (OAT) wurden mehrfach Defizite bei Zwangspatienten berichtet (Abbruzzese et al., 1995; Abbruzzese et al., 1997; Cavedini et al., 1998), es liegen jedoch auch negative Ergebnisse vor (Bohne et al., 2005; Krishna et al., 2011; Külz et al., 2004). Bei der Bearbeitung der IDED-Aufgabe (Intradimensionaler-Extradimensionaler Shift) der CANTAB berichteten Studien mehrheitlich Leistungsbeeinträchtigungen bei Zwangspatienten (Chamberlain et al., 2006; Chamberlain et al., 2007b; Chamberlain et al., 2008; Nedeljkovic et al., 2009; R. Purcell et al., 1998a, 1998b), wobei auch für diesen Test unauffällige Leistungen berichtet wurden (Nielen & Den Boer, 2003; Simpson et al., 2006). Remijnse et al. (2006) und Chamberlain et al. (2008) konnten in fMRT-Untersuchungen zeigen, dass Patienten mit einer Zwangsstörung während der Bearbeitung von Aufgaben zum Umlernen (vergleichbar der IDED) weniger Aktivierung in frontalen (OFC, DLPFC) und parietalen Regionen (SMG) zeigten als die jeweils untersuchten gesunden Kontrollgruppen. Freyer et al. (2011) konnte die verringerte Aktivierung des OFC tendenziell replizieren. Damit erscheint eine eingeschränkte kognitive Flexibilität und eine Tendenz zu perseverativem Verhalten bei Patienten mit einer Zwangsstörung in Abhängigkeit des verwendeten Verfahrens neuropsychologisch gut nachweisbar (Külz et al., 2004). Die Befunde von Remijnse et al. (2006) und Chamberlain et al. (2008) weisen in Zusammenhang mit diesen neuropsychologischen Auffälligkeiten, übereinstimmend mit früheren Bildgebungsuntersuchungen, auf eine grundlegende Störung frontal-striataler Feedbackschleifen bei Zwangsstörungen hin (vgl. Menzies et al., 2008a; Saxena et al., 2001; Saxena & Rauch, 2000).

Kognitive Endophänotypen der Zwangsstörung

Während bei Aufgaben zum Set-shifting für eine korrekte Bearbeitung primär ein kognitives Reaktionsmuster gehemmt und flexibel durch ein neues Muster ersetzt werden muss, erfassen Aufgaben wie das Go/NoGo-Paradigma oder die Stopp-Signal-Aufgabe die Fähigkeit der motorischen Inhibition (Chamberlain et al., 2005). Auf Verhaltensebene zeigen Patienten mit einer Zwangsstörung im Vergleich zu gesunden Vergleichspersonen in der relativ leichten Go/NoGo-Aufgabe weitgehend unauffällige Leistungen (Bohne et al., 2008; Maltby et al., 2005; Page et al., 2009; aber: Penades et al., 2007). Wird jedoch die Hirnaktivierung während dieser Aufgabe im fMRT gemessen, zeigen Zwangserkrankte im Vergleich zu Kontrollpersonen bei unauffälliger Performanz signifikant abweichende Aktivierungsmuster in frontalen und parietalen Arealen (Maltby et al., 2005; Page et al., 2009; Roth et al., 2007). In der leistungsadaptiven Stopp-Signal-Aufgabe zeigen Patienten mit einer Zwangsstörung replizierbar verlängerte Reaktionszeiten, was als ein Defizit in der motorischen Inhibitionsleistung gewertet wird (Chamberlain et al., 2006; Chamberlain et al., 2007b; de Wit et al., 2012; Menzies et al., 2007; Morein-Zamir et al., 2010b; Penades et al., 2007). Einzelne Studien finden jedoch auch in dieser Aufgabe unauffällige Leistungen (Krikorian et al., 2004; Woolley et al., 2008). Zusammenfassend sprechen die dargestellten Studien für ein Defizit in der Verhaltenshemmung bei der Zwangsstörung. Ergänzend sei auf die in Kapitel 4.3 dargestellten Befunde zur Antisakkadenaufgabe hingewiesen, die ebenfalls für beeinträchtigte inhibitorische Prozesse bei der Zwangsstörung sprechen.

Tabelle 4: Übersicht der neuropsychologischen Funktionen bei der Zwangsstörung

Kognitive Domäne	Funktion	Befundlage
Aufmerksamkeit	Daueraufmerksamkeit (z.B. CPT)	=
	Interferenzkontrolle (Stroop)	=
	Verarbeitungsgeschwindigkeit (z.B. TMT)	↓ =
Gedächtnis	Verbales Langzeitgedächtnis (z.B. RAVLT)	=
	Visuelles Langzeitgedächtnis (z.B. RCFT)	↓
Arbeitsgedächtnis	Verbales Arbeitsgedächtnis (z.B. Zahlenspanne):	=
	Visuelles Arbeitsgedächtnis (z.B. CANTAB räumliches AG)	↓ =
Exekutive Funktionen	Set-Shifting (z.B. IDEED, WCST)	↓ =
	Wortflüssigkeit	↓ =
	Entscheidungsverhalten (IGT)	↓ =
	Problemlösen (TOL)	↓
	Motorische Inhibition (z.B. Stopp-Signal-Aufgabe)	↓

Anmerkung: CPT = Continuous-Performance-Test, TMT = Trail-Making-Test, RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test, RCFT = Rey Complex Figure Test, CANTAB = Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, IDEED = Intradimensionale-Extradimensionale Shift-Task, IGT = Iowa Gambling Task, TOL = Tower-of-London = unauffällige Leistung; ↓ = mögliche Auffälligkeit; ↓ = wahrscheinliche Auffälligkeit

4.2 Neuropsychologische Defizite bei Angehörigen von Zwangserkrankten

Wie einleitend in Kapitel 4 dargestellt, sind wesentliche Merkmale eines Endophänotyps die nachgewiesene Erblichkeit und eine Häufung bei nicht erkrankten biologisch Verwandten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Wie ausgehend von den neuropsychologischen Auffälligkeiten bei Patienten mit einer Zwangsstörung zu erwarten, weisen Angehörige eher spezifische als globale Beeinträchtigungen auf: Weitgehend unauffällig sind einfache Aufmerksamkeitsfunktion wie die visuomotorische Geschwindigkeit, erfasst mit dem TMT (Delorme et al., 2007; Li et al., 2012; Rajender et al., 2011; Viswanath et al., 2009) oder die Daueraufmerksamkeit, gemessen mit dem CPT (Rajender et al., 2011; Viswanath et al., 2009). Die Studie von Rajender et al. (2011) fand im Unterschied zu Viswanath et al. (2009) und Li et al. (2012) eine verlängerte Bearbeitungszeit bei inkonsistenter Stimuluspräsentation in der Stroop-Aufgabe bei Angehörigen von Zwangserkrankten. In Bezug auf den RCFT liegen zwei Studien vor, die eine defizitäre Organisationsstrategie fanden (Rajender et al., 2011; Segalas et al., 2010). Eine reduzierte Gedächtnisleistung in diesem Test wurde in einer Studie gefunden (Segalas et al., 2010), während andere keine Auffälligkeiten fanden (Rajender et al., 2011; Viswanath et al., 2009). Li et al. (2012) berichteten eine beeinträchtigte visuelle Gedächtnisleistung bei Angehörigen im Subtest der Wechsler Memory Scale. Überraschenderweise zeigte sich in zwei Studien eine im Vergleich zur untersuchten Kontrollgruppe reduzierte Leistung im mittelfristigen Abruf von verbalem Material (Li et al., 2012; Rajender et al., 2011), während zwei Studien keine Unterschiede im Verbalgedächtnis fanden (Segalas et al., 2010; Viswanath et al., 2009). Zu Auffälligkeiten des Arbeitsgedächtnisses bei Angehörigen liegen kaum Untersuchungen vor: Lediglich in der Studie von Viswanath et al. (2009) wurde die verbale und visuelle Spanne erfasst ohne jedoch Auffälligkeiten zu zeigen. Die meisten eingesetzten Tests erfassen exekutive Funktionen: Maße der Wort- und Designflüssigkeit zeigten in drei Studien unauffällige Leistungen an (Delorme et al., 2007; Li et al., 2012; Viswanath et al., 2009). Replizierbare Beeinträchtigungen wurden hingegen im WCST (Cavedini et al., 2010; Rajender et al., 2011), in der IGT (Cavedini et al., 2010; Viswanath et al., 2009) und der TOL-Aufgabe (Cavedini et al., 2010; Delorme et al., 2007; Li et al., 2012) gefunden. Für diese oder vergleichbare Tests wurden jedoch jeweils auch auffällige Befunde berichtet (Chamberlain et al., 2007b; Li et al., 2012; Rajender et al., 2011; Viswanath et al., 2009). In Übereinstimmung mit einem Set-Shifting-Defizit fanden Viswanath et al. (2009) ebenfalls eine schlechtere Leistung der Angehörigen in der DAT im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine Arbeitsgruppe aus Cambridge berichtete wiederholt signifikant beeinträchtigte Leistungen von Patienten und Angehörigen in der Stopp-Signal-Aufgabe (Chamberlain et al.,

2007b; Menzies et al., 2007). Interessanterweise korrelierte die beeinträchtigte Inhibitionsleistung dieser beiden Gruppen mit der im MRT gemessenen Dichte der grauen Masse des orbitofrontalen und parietalen Kortex, die im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant verringert (frontal) bzw. erhöht (parietal) war (Menzies et al., 2007). Eine weitere Studie berichtete bei Zwangserkrankten und gesunden Angehörigen ein gleichermaßen auffällig erhöhtes Aktivierungsmuster des supplementär-motorischen Kortex während der Bearbeitung der Stopp-Signal-Aufgabe (de Wit et al., 2012). Weiterhin zeigten die untersuchten Angehörigen eine eingeschränkte kognitive Flexibilität in der IDED-Aufgabe (Chamberlain et al., 2007b). In der bereits in Kapitel 4.1.5 vorgestellten fMRT-Studie konnten die Autoren zudem zeigen, dass Patienten und Angehörige gleichermaßen abweichend von einer Kontrollgruppe signifikant weniger Aktivierung des orbitofrontalen und dorsolateralen PFC und des parietalen Kortex während einer mit der IDED vergleichbaren Aufgabe zeigten (Chamberlain et al., 2008). Zusammenfassend zeigen sich damit auch bei Angehörigen von Zwangserkrankten neuropsychologische Defizite in der visuellen Verarbeitung und dem visuellen Gedächtnis sowie in exekutiven Funktionen wie Set-shifting und Verhaltenshemmung (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5: Übersicht der Studien zu neuropsychologischen Auffälligkeiten bei Verwandten ersten Grades von Personen mit einer Zwangsstörung

Kognitive Domäne	Funktion	Befundlage*
Aufmerksamkeit	Daueraufmerksamkeit (z.B. CPT)	0/2
	Interferenzkontrolle (Stroop)	1/3
Gedächtnis	Verarbeitungsgeschwindigkeit (z.B. TMT)	0/4
	Verbales Langzeitgedächtnis (z.B. RAVLT)	2/4
Arbeitsgedächtnis	Visuelles Langzeitgedächtnis (z.B. RCFT)	2/4
	Verbales Arbeitsgedächtnis (z.B. Zahlenspanne):	0/1
Exekutive Funktionen	Visuelles Arbeitsgedächtnis (z.B. CANTAB räumliches AG)	0/1
	Set-Shifting (z.B. IDED, WCST)	4/6**
	Wortflüssigkeit	0/3
	Entscheidungsverhalten (IGT)	2/3
	Problemlösen (TOL)	3/5
	Motorische Inhibition (z.B. Stopp-Signal-Aufgabe)	2/2***

Anmerkung:

CPT = Continuous-Performance-Test, TMT = Trail-Making-Test, RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test, RCFT = Rey Complex Figure Test, CANTAB = Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, IDED = Intradimensionale-Extradimensionale Shift-Task, IGT = Iowa Gambling Task, TOL = Tower-of-London.

** = Anteil der Studien mit signifikanten Defiziten bei Angehörigen von den bislang publizierten Studien zu neuropsychologischen Funktionen. ** = zwei positive und zwei negative Studie zum WCST, ein positive Studie zum DAT, eine positive Studie zur IDED. *** = ergänzend sei auf die in Kapitel 4.3 dargestellten Ergebnisse zur Antisakkadenaufgabe verwiesen.*

4.3 Okulomotorische Auffälligkeiten: Die Antisakkadenaufgabe

Die Erfassung okulomotorischer Funktionen bildet relativ eng umgrenzte kognitive Prozesse ab, deren neuroanatomische Grundlagen gut erforscht sind (Hutton & Ettinger, 2006). Reflexive Sakkaden erfordern lediglich die visuelle Fixierung eines peripheren Reizes. Die Antisakkadenaufgabe beinhaltet zusätzlich eine inhibitorische Komponente, da der Proband instruiert wird, die reflexive Prosakkade zum peripheren Reiz zu unterdrücken und stattdessen eine Sakkade in die entgegengesetzte Richtung zu generieren (ebd.). In Zwillings- und Familienuntersuchungen wurden für die Antisakkadenperformanz Erblichkeitsindizes von $h^2=0.57$ und $h^2=0.42$ berechnet (Greenwood et al., 2007; Malone & Iacono, 2002).

Patienten mit einer Zwangsstörung zeigen durchgängig unauffällige Reaktionslatenzen und Fehlerraten bei einfachen Prosakkaden (Kloft et al., 2010; Kloft et al., 2013; Maruff et al., 1999; McDowell & Clementz, 1997; Rosenberg et al., 1997a; Rosenberg et al., 1997b; Spengler et al., 2006; Tien et al., 1992; van der Wee et al., 2006). Defizite wurden hingegen bei der Antisakkadenaufgabe gezeigt: Mehrere Studien berichteten eine erhöhte Fehlerrate bei Patienten mit einer Zwangsstörung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (Rosenberg et al., 1997a; Rosenberg et al., 1997b; Tien et al., 1992). Drei weitere Studien ergaben verlängerte Reaktionszeiten bei unauffälligen Fehlerraten (Maruff et al., 1999; McDowell & Clementz, 1997; van der Wee et al., 2006). Über Aufgabenvariationen konnten Kloft et al. (2010) eine spezifische Beeinträchtigung in der volitionalen Generierung von Sakkaden nachweisen. Da die in dieser Studie untersuchten Patienten jedoch keine Auffälligkeiten in der klassischen Antisakkadenaufgabe zeigten, scheinen die erhöhten Fehlerraten oder die verlängerten Latenzen in der Antisakkadenaufgabe unabhängig von dem beschriebenen volitionalen Defizit zu sein. Spengler et al. (2006) berichteten in ihrer Studie ebenfalls eine unauffällige Leistung in der Antisakkadenaufgabe. Für eine valide Beeinträchtigung in der Ausführung von Antisakkaden bei der Zwangsstörung spricht ergänzend, dass die Defizite in methodisch gut selektierten Stichproben ohne komorbide psychiatrische Achse-I-Erkrankungen (Rosenberg et al., 1997a; Rosenberg et al., 1997b; Tien et al., 1992; van der Wee et al., 2006) und einer medikamenten-naiven Stichprobe gezeigt wurden (van der Wee et al., 2006).

In einer Replikationsstudie zu dem oben beschriebenen Defizit in der volitionalen Sakkadengenerierung bei Patienten konnten Kloft et al. (2013) auch bei nicht erkrankten Angehörige Defizite in der Ausführung volitionaler Sakkaden zeigen. Bislange liegen keine Untersuchungen zur klassischen Antisakkadenaufgabe bei Angehörigen von Patienten mit einer Zwangsstörung vor. Die unter 4.2 vorgestellten Studien zu einer eingeschränkten motorischen Inhibitionsleistung bei Angehörigen der Arbeitsgruppe aus Cambridge (Chamberlain et al.,

Kognitive Endophänotypen der Zwangsstörung

2007b; Menzies et al., 2007) können jedoch als Hinweis auf ein mögliches Antisakkadendefizit gewertet werden. Die Annahme, dass die bei Zwangserkrankten beschriebenen Beeinträchtigungen in der Antisakkadenaufgabe überdauernde „Traits“ darstellen, ist ebenfalls noch nicht hinreichend abgesichert, da keine Verlaufsuntersuchungen oder Studien an remittierten Patienten vorliegen. Als Hinweis auf die Unabhängigkeit von der akuten Symptomausprägung kann angeführt werden, dass der individuelle Schweregrad der Erkrankung in den bisher publizierten Studien keinen Zusammenhang zur Antisakkadenperformanz zeigte (Kloft et al., 2010; Rosenberg et al., 1997b; van der Wee et al., 2006). Weiterhin fanden Kloft et al. (2010) keine Unterschiede zwischen pharmakologisch behandelten Patienten und unmedizierten Patienten hinsichtlich der untersuchten Parameter der Antisakkadenaufgabe.

III. Empirieteil

5 Herleitung der wissenschaftlichen Fragestellung

Fragestellung 1: Lassen sich genetische Varianten des serotonergen Systems mit der Zwangsstörung assoziieren?

Wie im Theorieteil dieser Arbeit dargestellt, kann eine genetische Grundlage der Zwangsstörung als gesichert angesehen werden (vgl. Kapitel 1). Die Serotoninhypothese der Zwangsstörung ist ein umfassend validiertes, psychopharmakologisches Erklärungsmodell (vgl. Kapitel 2). Ausgehend von der Annahme einer grundlegenden Dysregulation des serotonergen Systems stellen Varianten in serotonergen Genen plausible Kandidaten für die Zwangsstörung dar. Insbesondere der Promotorpolymorphismus 5-HTTLPR des *SLC6A4*-Gens und Varianten aus den Genen *HTR1B* und *HTR2A* sind mehrfach assoziiert worden (z.B. Taylor, 2012). Zu den aus diesen Genen typisierten Varianten lassen sich entsprechend gerichtete Hypothesen formulieren, während alle weiteren Varianten explorativ auf Assoziation mit der Zwangsstörung getestet werden. Aufgrund der positiven Ergebnisse psychopharmakologischer Studien zu 5-HT₃-Rezeptorantagonisten (vgl. Kapitel 2.2.2) werden erstmals Varianten aus allen *HTR3*-Genen untersucht. Die Promotorvarianten -703G>T (*TPH2*) und -1019G>C (*HTR1A*) sowie die kodierende Variante 267C>T (*HTR6*) sind in der psychiatrischen Genetik häufig analysiert worden (z.B. bei der Depression), bislang liegen jedoch kaum oder gar keine Assoziationsuntersuchungen in Stichproben mit zwangserkrankten Patienten vor (vgl. Kapitel 2.3). In Tabelle 6 werden die in der vorliegenden Studie untersuchten Polymorphismen zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 6: Übersicht der analysierten genetischen Varianten des serotonergen Systems

Gen	rs Nummer	Variante	Assoziationshypothese
<i>SLC6A4</i>	5-HTTLPR, rs25531	5-HTTLPR, bi- und tri-allelisch	Bi-allelisch: L-Allel Tri-allelisch: L _A -Allel assoziiert
<i>HTR1A</i>	rs6295	-1019G>C	Explorativ
<i>HTR1B</i>	rs6296	861G>C	G-Allel assoziiert
<i>HTR2A</i>	rs6311	-1438G>A	A-Allel assoziiert
<i>HTR2A</i>	rs6313	102C>T	T-Allel assoziiert
<i>HTR2A</i>	rs6314	His452Tyr	Explorativ
<i>HTR3A</i>	rs1062613	-42T>C	Explorativ
<i>HTR3B</i>	rs1176744	Tyr129Ser	Explorativ
<i>HTR3C</i>	rs6766410	Asn163Lys	Explorativ
<i>HTR3C</i>	rs6807362	Ala405Gly	Explorativ
<i>HTR3D</i>	rs1000952	Arg52His	Explorativ
<i>HTR3E</i>	rs7627615	Ala86Tyr	Explorativ
<i>HTR6</i>	rs1805054	267C>T	Explorativ
<i>TPH2</i>	rs4570625	-703G>T	Explorativ

Herleitung der wissenschaftlichen Fragestellung

Anmerkungen: Die Assoziationsrichtung bezieht sich auf Vorbefunde zur Zwangsstörung.

Fragestellung 2: Besteht eine differentielle Rolle serotonerger Varianten bei klinischen Subtypen der Zwangsstörung?

Wie dargestellt, stellt die starke Heterogenität des Phänotyps eine mögliche Einschränkung für genetische Assoziationsstudien zur Zwangsstörung dar, so dass die Analyse von homogeneren Subtypen diskutiert wird (vgl. Kapitel 1.3). Insbesondere eine Unterscheidung von früh und spät erkrankten Patienten und eine Einteilung nach Symptomdimensionen sind in verschiedenen Studien validiert worden (Miguel et al., 2005). In Familien- und Zwillingsstudien deutet sich an, dass die verschiedenen Subtypen möglicherweise eine spezifische genetische Grundlage aufweisen (vgl. Kapitel 3). Entsprechend wird in der vorliegenden Arbeit explorativ untersucht, ob zwischen den verschiedenen Subtypen genetische Unterschiede bestehen und entsprechend Suszeptibilitätsgene für spezifische Subtypen identifiziert werden können.

Fragestellung 3: Lassen sich kognitive Funktionen als Endophänotypen der Zwangsstörung validieren?

Wie in Kapitel 4 dargestellt, liegen inzwischen einzelne Studien vor, die mögliche Endophänotypen der Zwangsstörung benennen. Als definitorisches Kriterium für einen potentiellen Endophänotyp gilt neben der Assoziation mit der Erkrankung ein ebenfalls auffälliges Muster bei selbst nicht erkrankten biologisch Verwandten von Zwangserkrankten (Gottesman & Gould, 2003). Ausgehend von den gut beschriebenen kognitiven Defiziten bei Patienten mit einer Zwangsstörung soll entsprechend die Annahme geprüft werden, ob Patienten und Verwandte ersten Grades gleichermaßen Beeinträchtigungen in verschiedenen neuropsychologischen Funktionsbereichen zeigen. In der vorliegenden Arbeit wird für alle Funktionsbereiche, in denen bereits Defizite bei Patienten bzw. Angehörigen vorbeschrieben sind, eine Beeinträchtigung gegenüber der gesunden Kontrollgruppe angenommen. Zum visuellen Arbeitsgedächtnis bei Angehörigen von Zwangserkrankten liegt bislang keine Studie vor (vgl. Kapitel 4.2), aufgrund der für Zwangserkrankte gefundenen Defizite wird aber für beide Gruppen eine Leistungsbeeinträchtigung angenommen. Einzelne Studien haben eine reduzierte Gedächtnisleistung für verbales Material bei Angehörigen berichtet, dennoch wird für diesen Funktionsbereich von einer unauffälligen Leistung in beiden Gruppen ausgegangen, da Patienten mit einer Zwangsstörung in Studien hier mehrheitlich kein Defizit aufweisen (vgl. Kapitel 4.1.3). Tabelle 7 spezifiziert die zu den untersuchten neuropsychologischen Funktionsbereichen und zur Okulomotorik abgeleiteten Hypothesen.

Tabelle 7: Hypothesen zu kognitiven Dysfunktionen von Patienten mit Zwangsstörungen und von Angehörigen im Vergleich zu gesunden Vergleichspersonen

Funktionsbereich	Vorbefunde Zwangspatienten	Vorbefunde Angehörige	Hypothese Zwangspatienten	Hypothese Angehörige
Visuomotorik / Verarbeitungsgeschwindigkeit	↓ =	=	↓	=
Verbalgedächtnis	=	↓ =	=	=
Visuelle Verarbeitung / Organisationsleistung	↓	↓ =	↓	↓
Visuelles Gedächtnis	↓	↓ =	↓	↓
Visuelles Arbeitsgedächtnis	↓ =	-	↓	↓
Planungsfähigkeit	↓	↓ =	↓	↓
Wortflüssigkeit	↓ =	=	↓	=
Antisakkadenperformanz *	↓	↓	↓	↓

*Anmerkungen: *Ergänzend sind die positiven Studien von Chamberlain et al. (2007b) und Menzies et al. (2007) zur Stopp-Signal-Aufgabe zu erwähnen, die ähnlich der Antisakkadenaufgabe die motorische Inhibitionsleistung erfassen. ↓/= beeinträchtigte bzw. unauffällige Leistung.*

Fragestellung 4: Werden kognitive Endophänotypen der Zwangsstörung durch genetische Varianten des serotonergen Systems beeinflusst?

Neben der Analyse von klinischen Subtypen der Zwangsstörung sollen vorbeschriebene und in dieser Arbeit erstmals identifizierte Endophänotypen genutzt werden, um der starken phänotypischen Heterogenität der Zwangsstörung zu begegnen. Entsprechend des Endophänotyp-Konzepts wird angenommen, dass Varianten, die einen Endophänotyp der Zwangsstörung beeinflussen damit auch das Erkrankungsrisiko selbst erhöhen. Aufgrund des stark explorativen Charakters dieser Fragestellung werden keine spezifischen Hypothesen formuliert.

6 Methode

6.1 Studiendesign und Stichprobenbeschreibung

Die für die genetischen Assoziationsuntersuchungen gebildete Gesamtstichprobe setzt sich aus drei Teilstichproben aus unabhängigen Studien zusammen. Im Wesentlichen wurde die hier untersuchte Stichprobe im Rahmen des DFG-geförderten Projekts „Klinische Heterogenität und Familiarität der Zwangsstörung“ („GENOS“) rekrutiert. Eine zusätzliche Patientengruppe wurde in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn in die Studie eingeschlossen. Die Vergleichsstichprobe beinhaltet Kontrollpersonen aus GENOS und eine weitere unabhängige Stichprobe gesunder Personen, die für genetische Assoziationsuntersuchung an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn rekrutiert wurde. Bei einer Substichprobe von Patienten, Kontrollpersonen und nicht erkrankten Angehörigen aus GENOS liegen neuropsychologische und okulomotorische Daten vor.

Alle untersuchten Personen wurden vorab ausführlich aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an den genetischen Untersuchungen. Das Vorgehen in den Studien wurde durch die zuständigen Ethikkommissionen geprüft und bestätigt.

6.1.1 Die GENOS-Stichprobe

Die DFG-geförderte Studie „Klinische Heterogenität und Familiarität der Zwangsstörung“ wurde unter dem Akronym GENOS (German Epidemiologic Network for OCD Studies) zwischen 2001 und 2005 in Bonn, Köln, Greifswald und Homburg durchgeführt. Insgesamt wurden Informationen von über 1400 Personen erhoben. Zusätzlich zu den über die psychiatrischen Ambulanzen der Kliniken gewonnenen Familien mit einem zwangserkrankten Indexpatienten wurde über die epidemiologische SHIP-Studie (Study of Health in Pomerania, John et al., 2001) eine zweite, unabhängige Stichprobe aus der Bevölkerung untersucht. Die Kontrollpersonen wurden über die lokalen Einwohnermeldeämter ermittelt und per Post angeschrieben. Um eine möglichst repräsentative Stichprobe zu erhalten, wurde Personen mit anderen psychiatrischen Diagnosen als einer Zwangsstörung explizit nicht ausgeschlossen.

Die klinische Diagnostik wurde in GENOS anhand der „Schedule for Affektive Disorders and Schizophrenia, lifetime version modified for the study of anxiety disorders“ (SADS-LA, Fyer et al., 1995; deutsche Übersetzung: Grabe et al., 1995) durchgeführt. Zusätzlich wurde eine erweiterte Sektion zu Zwangsspektrumserkrankungen ergänzt, um Tic-Störungen, Körperdysmorphie Störungen und Störungen der Impulskontrolle gemäß DSM-IV (APA, 1994) zu

Methode

identifizieren. Die diagnostischen Informationen von Familienangehörigen, die zur Studienteilnahme bereit waren, aber nicht persönlich interviewt werden konnten, wurden über die „Family Informant Schedule and Criteria“ (FISC, Mannuzza et al., 1985) erhoben. Die individuelle Ausprägung der Zwangssymptomatik wurde über die „Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale“ (Y-BOCS, Goodman et al., 1989a; Goodman et al., 1989b) erfasst. Die Ausprägung der depressiven Symptomatik wurde über das „Beck Depressions-Inventar“ (BDI, Beck et al., 1961) gemessen.

Von N=222 zwangserkrankten Patienten, N=205 Verwandten dieser Patienten, N=102 Kontrollprobanden und N=122 ihrer erstgradigen Verwandten wurden Blutproben zur Bestimmung genetischer Varianten abgenommen. Insgesamt 68 Patienten, 32 Verwandte ersten Grades und 65 Kontrollpersonen nahmen an der neuropsychologischen Testungen teil. Ausschlusskriterien hierfür waren medizinische Erkrankungen (neurologische Erkrankungen, Diabetes, u.a.), ein Hirntrauma in der Vorgeschichte, psychotische Erkrankungen, Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, eine Elektrokrampf-Behandlung im letzten Jahr, mehr als 0.5mg Lorazepam als Tagesdosis und ein Alter von über 68 Jahren. Die okulomotorische Untersuchung wurde nur am Bonner Studienzentrum durchgeführt. Es liegen Daten von 45 Patienten, 21 Verwandten und 31 Kontrollpersonen vor.

6.1.2 Patientenstichprobe Bonn

Zwischen 2010 und 2012 wurden alle laufend in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Bonn stationär behandelten Patienten mit einer Zwangsstörung bezüglich einer Studienteilnahme angesprochen. Einschlusskriterium war die Diagnose einer Zwangsstörung, Patienten mit komorbiden psychiatrischen Erkrankungen wurden nicht ausgeschlossen. Von N=18 Patienten gaben N=16 nach einer ausführlichen Aufklärung ihr Einverständnis zur Teilnahme. Zur Absicherung des diagnostischen Status wurde das Strukturierete Interview nach DSM-IV (SKID, Wittchen et al., 1997) durchgeführt. Ergänzend wurden die Kriterien zur Erfassung einer Ticstörung und des Tourette-Syndroms abgefragt. Der Schweregrad und die Inhalte der Zwangssymptomatik wurden über die Y-BOCS gemessen (s.o.). Alle teilnehmenden Patienten gaben eine Blutprobe für die genetischen Untersuchungen ab.

6.1.3 Kontrollstichprobe Bonn

Eine weitere Stichprobe von N=210 psychiatrisch unauffälligen Personen wurde für genetische Assoziationsstudien an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn rekrutiert (Xu et al., 2004). Diese Personen wurden zufällig über das Einwohnermeldeamt ermittelt und per Post angeschrieben. Über ein semi-strukturiertes Interview für psychiat-

Methode

rische Diagnosen (S-SAGA, Bucholz et al., 1994) wurde abgesichert, dass die Personen keine psychiatrischen Auffälligkeiten (lifetime) aufwiesen. Ebenfalls wurden Probanden ausgeschlossen, wenn bei Verwandten ersten Grades psychiatrische Auffälligkeiten benannt wurden.

6.1.4 Zusammenstellung und Beschreibung der im Einzelnen ausgewerteten Stichproben

Für die genetischen Assoziationsanalysen wurde eine Fall-Kontroll-Stichprobe von N=236 Zwangspatienten und N=310 Kontrollprobanden zusammengestellt (Stichprobe I). Von N=58 Patienten waren Blutproben beider Eltern verfügbar, so dass familienbasierte Assoziationstests durchgeführt werden können (Stichprobe II). Bei N=219 der zwangserkrankten Patienten lagen Y-BOCS-Daten zur Bestimmung von Symptomdimensionen vor. Der diagnostische Status aller in die genetischen Auswertungen eingeschlossenen Probanden wurde direkt (persönlich oder per Telefon) erfasst. Tabelle 8 zeigt die demographischen und klinischen Merkmale der Fall-Kontroll-Stichprobe und der Eltern-Kind-Trios. Die Patienten und Kontrollpersonen der Fall-Kontroll-Stichprobe waren vergleichbar alt ($F(1,542) < 0.1$, $p = 0.961$), unterschieden sich aber signifikant in Bezug auf die Geschlechtsverteilung ($\chi^2(1) = 14.0$, $p < 0.001$).

Bei N=204 (86.4%) der zwangserkrankten Patienten wurde mindestens eine weitere psychiatrische Störung diagnostiziert (lifetime). Neben einer Zwangsstörung komorbide diagnostizierte Achse-I-Störungen (lifetime) bei den Patienten waren: N=136 (57.6%) depressive Störungen (Major Depression, Dysthymie), N=93 (39.4%) Angststörungen (Panikstörung, Phobien, Generalisierte Angststörung), N=12 (5.1%) somatoforme Störungen (inkl. Hypochondrie), N=8 (3.4%) Traumafolgestörungen (akute und posttraumatische Belastungsstörung), N=14 (5.9%) Essstörungen, N=19 (8.1%) Suchterkrankungen (Alkohol, illegale Drogen), N=17 (7.2%) Tic-Störungen (inkl. Tourette-Syndrom) und N=24 (10.2%) andere Zwangsspektrumserkrankungen (Trichotillomanie, Körperdysmorphe Störung, Impulskontrollstörungen).

In der Kontrollstichprobe erfüllten N=37 (11.9%) Personen die Kriterien für eine psychiatrische Störung (lifetime). Psychiatrische Vorerkrankungen waren depressive Störungen (N=20, 6.5%), Angststörungen (N=10, 3.2%), somatoforme Störungen (N=1, 0.3%), Traumafolgestörungen (N=3, 1%), Essstörungen (N=1, 0.3%), Suchterkrankungen (N=6, 1.9%) und Zwangsspektrumserkrankungen (N=6, 1.9%).

Unter den Patienten der Eltern-Kind-Trios erfüllten N=54 (93.1%) die Kriterien für mindestens eine weitere Achse-I-Störung nach DSM-IV (lifetime). Komorbide Störungsgruppen

Methode

waren depressive Störungen (N=35, 60.3%), Angststörungen (N=22, 37.9%), somatoforme Störungen (N=5, 8.6%), Traumafolgestörungen (N=1, 1.7%), Essstörungen (N=4, 6.9%), Suchterkrankungen (N=4, 6.9%), Tic-Störungen (N=7, 12.1%) und Zwangsspektrumserkrankungen (N=6, 10.3%). Von den Eltern erfüllten N=7 (6%) selbst die Kriterien für eine Zwangsstörung und weitere N=8 (6.9%) zeigten subklinisch ausgeprägte Zwänge (lifetime). Andere Achse-I-Störungen nach DSM-IV bestanden bei N=47 (40.5%) der Eltern. Die psychiatrischen Störungen im Lebenslauf waren: N=16 (13.8%) depressive Störungen, N=22 (19.0%) Angststörungen, N=3 (2.6%) somatoforme Störungen, N=2 (1.7%) Traumafolgestörungen, N=4 (3.4%) Suchterkrankungen, N=4 (3.4%) Tic-Störungen und N=3 (2.6%) Zwangsspektrumserkrankungen.

Tabelle 8: Demographische und klinische Eigenschaften der Assoziationsstichproben I und II

	Fall-Kontroll-Stichprobe (Stichprobe I)		Eltern-Kind-Trios (Stichprobe II)	
	Zwangspatienten	Kontrollpersonen	Zwangspatienten	Eltern
N	236	310	58	116
Geschlecht, m:w (%m)	111:121 (47.8%)	197:111 (64.0%)	29:29 (50%)	58:58 (50%)
Alter	36.7 (12.9)	36.7 (11.5)	29.8 (7.7)	58.6 (8.1)
Ersterkrankungsalter (N=229)	20.2 (11.0)	-	17.0 (7.4)	-
Y-BOCS Gesamt (N=192)	18.3 (9.9)	-	17.7 (9.5)	-
Y-BOCS Gedanken	9.4 (5.7)	-	9.1 (5.6)	-
Y-BOCS Handlungen	9.0 (5.8)	-	8.6 (5.5)	-

Anmerkung: Wiedergegeben werden Mittelwerte mit Standardabweichungen in Klammern. Abweichende N durch fehlende Daten. Y-BOCS = Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

Zur Identifikation potentieller Endophänotypen lagen neuropsychologische Daten bei N=32 und okulomotorische Daten bei N=21 Angehörigen ersten Grades vor (alle GENOS). Um den Einfluss weiterer Faktoren zu minimieren, wurden jeweils eine Patienten- und eine gesunde Kontrollgruppe nach Alter, Geschlecht, Bildungshintergrund und Intelligenz parallelisiert (vgl. Lennertz et al., 2012). Die Eigenschaften der beiden resultierenden Stichproben III und IV werden in Tabelle 9 dargestellt. Alle Probanden der Okulomotorik-Stichprobe sind in der Neuropsychologie-Stichprobe enthalten. Die Patienten und Angehörigen waren nicht verwandt. Bei N=20 (66.7%) Patienten wurde mindestens eine komorbide Diagnose gestellt (depressive Störungen N=8 (26.7%), Angststörungen N=14 (46.7%), somatoforme Störungen N=2 (6.7%), Ticstörungen N=3 (10%), Zwangsspektrumsstörung N=2 (6.7%)). Die Angehörigengruppe setzte sich aus N=15 Eltern, N=11 Geschwistern und N=4 Kindern von Patienten mit einer Zwangsstörung zusammen. Bei fünf Angehörigen wurden andere psychiatrische Diagnosen (lifetime) als eine Zwangsstörung vergeben (depressive Störungen N=2 (6.7%), Ticstörung N=1 (3.3%), Angststörung N=5 (16.7%)). In beiden Stichproben zeigten die Pati-

Methode

enten und die Angehörigen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöhte Depressionswerte im BDI (Stichprobe III: Patienten vs. Kontrollen: $F(1,58)=31.0$, $p<0.001$, Angehörige vs. Kontrollen: $F(1,58)=16.9$, $p<0.001$; Stichprobe IV: Patienten vs. Kontrollen: $F(1,38)=25.4$, $p<0.001$, Angehörige vs. Kontrollen: $F(1,38)=15.9$, $p<0.001$).

Tabelle 9: Demographische und klinische Eigenschaften der Stichproben III und IV zur Identifikation potentieller Endophänotypen

	Neuropsychologie-Stichprobe (Stichprobe III)				Okulomotorik-Stichprobe (Stichprobe IV)			
	ZWA	ANG	KON		ZWA	ANG	KON	
N	30	30	30		21	21	21	
Alter	40.6 (7.7)	42.1 (14.3)	42.7 (12.6)	$p=0.782$	38.9 (6.9)	43.3 (15.4)	41.2 (13.0)	$p=0.510$
Geschlecht, m:w	15:15	12:18	9:21	$p=0.287$	10:11	11:10	8:13	$p=0.639$
Bildungsjahre	14.5 (2.64)	13.9 (2.36)	14.6 (2.62)	$p=0.535$	14.9 (2.01)	13.7 (2.85)	14.7 (2.72)	$p=0.256$
Prämorbid Intelligenz	116.1 (13.8)	116.9 (14.0)	117.1 (12.5)	$p=0.954$	114.7 (12.8)	115.0 (16.2)	116.6 (12.4)	$p=0.888$
Y-BOCS Gesamt	17.75 (9.6)	0.03 (0.2)	0 (0)		17.21 (8.3)	0.03 (0.2)	0 (0)	
Y-BOCS Gedanken	8.57 (5.6)	0.03 (0.2)	0 (0)		8.11 (5.2)	0.03 (0.2)	0 (0)	
Y-BOCS Handlungen	9.18 (5.3)	0 (0)	0 (0)		9.11 (4.9)	0 (0)	0 (0)	
BDI	13.10 (10.35)	5.83 (4.05)	2.30 (2.38)	$p<0.001$	11.86 (8.71)	5.95 (3.97)	1.95 (2.31)	$p<0.001$

Anmerkung: Wiedergegeben werden Mittelwerte mit Standardabweichungen in Klammern. ZWA = Zwangspatienten, ANG = Verwandte ersten Grades, KON = gesunde Kontrollpersonen, IQ = prämorbid verbale Intelligenz (MWT-B), Y-BOCS = Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, BDI = Beck Depressions Skala. Abgewandelt nach Lennertz et al. (2012).

Insgesamt $N=56$ Zwangspatienten, $N=50$ gesunde Kontrollpersonen und $N=33$ Angehörige bildeten die Stichprobe zur Assoziation der untersuchten genetischen Varianten mit neuropsychologischen Endophänotypen (Stichprobe V). Stichprobe VI beinhaltete $N=41$ Patienten, $N=29$ gesunde Kontrollpersonen und $N=23$ Angehörige mit okulomotorischen Daten. Um die statistische Power zu erhöhen, wurde innerhalb dieser beiden Stichproben im Gegensatz zu den Stichproben III und IV nicht auf eine Parallelisierung hinsichtlich der demographischen Merkmale geachtet. Alle Personen aus Stichprobe VI waren in Stichprobe V enthalten. Insgesamt erfüllten $N=52$ (92.9%) der Patienten aus Stichprobe V die Kriterien für mindestens eine weitere psychiatrische Störungen (lifetime). Diagnostizierte komorbide Störungen waren: $N=36$ (64.3%) depressive Störungen, $N=24$ (42.9%) Angststörungen, $N=4$ (7.1%) somatoforme Störungen, $N=2$ (3.6%) Traumafolgestörungen, $N=4$ (7.1%) Essstörungen, $N=2$ (3.6%) Suchterkrankungen, $N=9$ (16.1%) Tic-Störungen und $N=4$ (7.1%) Zwangsspektrumserkrankungen. Unter den $N=33$ Angehörigen berichteten $N=16$ (48.5%) mindestens eine psychiatri-

Methode

sche Erkrankung (lifetime). Im Einzelnen waren die Kriterien für folgende Störungen erfüllt: depressive Störungen (N=7, 21.2%), Angststörungen (N=6, 18.2%), Suchterkrankungen (N=1, 3%), Tic-Störungen (N=3, 9.1%) und Zwangsspektrumserkrankungen (2, 6.1%).

Tabelle 10 fasst die demographischen und klinischen Merkmale der Stichproben V und VI zusammen. Die drei Gruppen in Stichprobe V unterschieden sich signifikant im Alter ($F(2,136)=7.69$, $p=0.001$). Hinsichtlich der Variablen Geschlecht, Bildung und Intelligenz zeigten sich deskriptive Unterschiede zwischen den Zwangspatienten, Angehörigen und Kontrollprobanden, die jedoch nicht die statistische Signifikanzgrenze überschritten (alle $p>0.05$). In der Okulomotorik-Stichprobe (Stichprobe 6) unterschieden sich die drei Gruppen ebenfalls signifikant hinsichtlich des Alters ($F(2,90)=7.02$, $p=0.001$). Für die Anzahl an Bildungsjahren, die Geschlechtsverteilungen und die Intelligenz-Werte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (alle $p>0.05$).

Tabelle 10: Demographische und klinische Eigenschaften der Stichproben V und VI zur Assoziation genetischer Varianten mit kognitiven Endophänotypen

	Neuropsychologie-Stichprobe (Stichprobe V)				Okulomotorik-Stichprobe (Stichprobe VI)			
	ZWA	ANG	KON		ZWA	ANG	KON	
N	56	33	50		41	23	29	
Alter	33.4 (9.0)	44.0 (14.9)	39.4 (14.4)	$p=0.001$	33.0 (8.0)	44.9 (15.6)	40.6 (15.6)	$p=0.001$
Geschlecht, m:w	25:31	15:18	13:37		18:23	12:11	10:19	
Bildungsjahre	14.7 (2.3)	13.7 (2.5)	15.1 (3.1)	$p=0.062$	15.0 (2.0)	13.6 (2.8)	14.7 (2.7)	$p=0.096$
Prämorbid Intelligenz	111.1 (14.0)	116.0 (14.6)	116.6 (12.6)	$p=0.080$	112.0 (13.9)	116.0 (15.8)	116.3 (11.6)	$p=0.340$
Y-BOCS Gesamt	18.1 (9.1)	0.1 (0.2)	0 (0)		17.4 (9.2)	0 (0)	0 (0)	
Y-BOCS Gedanken	9.0 (5.1)	0.1 (0.2)	0 (0)		8.4 (5.1)	0 (0)	0 (0)	
Y-BOCS Handlungen	9.0 (5.0)	0 (0)	0 (0)		9.0 (5.2)	0 (0)	0 (0)	

Anmerkung: Wiedergegeben werden Mittelwerte mit Standardabweichungen in Klammern. ZWA = Zwangspatienten, ANG = Verwandte ersten Grades, KON = gesunde Kontrollpersonen, IQ = prämorbid verbale Intelligenz (MWT-B), Y-BOCS = Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

6.2 Einteilung der klinischen Subtypen der Zwangsstörung

Wie in Kapitel 3 dargestellt, wurden in der vorliegenden Arbeit zwei häufig angewandte Ansätze zur Subtypisierung der Zwangsstörung genutzt. Nach dem Ersterkrankungsalter wurden Patienten mit frühem oder späterem Erkrankungsbeginn unterschieden. Der zweite Ansatz

Methode

war eine Differenzierung von Symptomdimensionen, die das individuelle Symptommuster der Patienten abbilden.

6.2.1 Definition früh und spät erkrankter Patienten

Obwohl zwischen früh und spät erkrankten Zwangspatienten in einer Vielzahl von Studien differenziert wird, gibt es keine einheitliche Altersgrenze zur Unterscheidung dieser Subgruppen: In der Literatur finden sich unterschiedlich begründete Altersgrenzen für einen frühen Krankheitsbeginn vor dem 10., 14., 16. oder 18. Lebensjahr (vgl. Janowitz et al., 2009). Zur Bestimmung einer empirischen Altersgrenze wertete Taylor (2011) Histogramme von insgesamt neun Studien mittels latenter Klassenanalyse aus und fand für ein Modell mit zwei Altersgruppen die beste Passung. Zur Klassifikation früh und spät erkrankter Patienten wurde hierbei ein Erkrankungsalter von 21 Jahren bestimmt (Taylor, 2011). In der vorliegenden Untersuchung wurde dieser empirische Grenzwert genutzt (früh erkrankt: ≤ 21 Jahre, spät erkrankt > 21 Jahre).

Von den $N=236$ Patienten mit einer Zwangsstörung wiesen $N=143$ (62.4%) einen frühen und $N=86$ (37.6%) einen späten Beginn auf, bei $N=7$ Patienten fehlte eine Angabe zum Ersterkrankungsalter. Tabelle 11 gibt die demographischen Eigenschaften der beiden Gruppen wieder. Im direkten Vergleich waren die früh erkrankten Patienten statistisch jünger bei der Untersuchung ($F(1,227)=14.09$, $p<0.001$) und berichteten etwas schwerer ausgeprägte Zwangshandlungen ($F(1,190)=6.01$, $p=0.015$) als die Gruppe der spät erkrankten Patienten. In der Geschlechtsverteilung sowie in dem Gesamtwert und dem Wert für Zwangsgedanken in der Y-BOCS zeigten sich keine Unterschiede (alle $p>0.1$)

Tabelle 11: Demographische und klinische Eigenschaften von früh und spät erkrankten Patienten mit einer Zwangsstörung

	Früh erkrankte Patienten	Spät erkrankte Patienten	Statistik
N	143	86	
Geschlecht, m:w (%m)	64:79 (44.8%)	46:40 (53.5%)	$p=0.200$
Alter	34.1 (13.3)	40.6 (11.4)	$p<0.001$
Ersterkrankungsalter	13.5 (5.0)	31.2 (9.3)	$p<0.001$
Y-BOCS Gesamt, N=192	19.2 (9.9)	16.7 (9.5)	$p=0.093$
Y-BOCS Gedanken	9.5 (5.8)	9.1 (5.5)	$p=0.637$
Y-BOCS Handlungen	9.7 (5.5)	7.6 (6.1)	$p=0.015$

Anmerkung: Abweichende N durch fehlende Daten. Statistische Angaben siehe Text. Y-BOCS = Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

6.2.2 Erfassung der Symptomdimensionen

Die Differenzierung von Symptomdimensionen der Zwangsstörung wurde nach dem erstmals von Baer et al. (1994) und später von Mataix-Cols et al. (2005) beschriebenen Vor-

Methode

gehen bestimmt. Dabei wird die Symptomatik anhand der Checkliste der Y-BOCS (Goodman et al., 1989a; Goodman et al., 1989b) erfasst, die als das umfassendste Instrument zur Erfassung von Zwangssymptomen gilt (Grabill et al., 2008). Zahlreiche Studien berichten weitgehend konsistent vier bis fünf faktorenanalytisch ermittelte Symptomdimensionen der Y-BOCS-Checkliste (Bloch et al., 2008a; Mataix-Cols et al., 2005).

Entsprechend dieses Ansatzes wurden die 13 spezifischen Oberkategorien der Y-BOCS-Checkliste bei Vorliegen bzw. Fehlen von mindestens einem Symptom aus der Kategorie mit 1 bzw. 0 kodiert. Anschließend wurden die Kategorien in einer explorativen Faktorenanalyse mit Varimax-Rotation auf ihre dimensionale Struktur geprüft. In Übereinstimmung mit der Literatur zeigten vier Faktoren einen Eigenwert >1 , die insgesamt 53.9% der Gesamtvarianz aufklärten. Die rotierten Faktorladungen werden in Tabelle 12 dargestellt. Entsprechend der Ladungsmatrix der verschiedenen Kategorien wurden die Dimensionen mit „Symmetrie- und Ordnungszwänge“ (Dimension I, Varianzaufklärung 15.5%), „Waschzwänge“ (Dimension II, Varianzaufklärung 14.0%), „Hort- und Sammelzwänge“ (Dimension III, Varianzaufklärung 12.4%) sowie „Zwangsgedanken“ (Dimension IV, Varianzaufklärung 12.0%) bezeichnet. Für jeden Patienten wurde mittels Regressionsmethode ein individueller Wert für die vier ermittelten Dimensionen berechnet. In Anlehnung an Hasler et al. (2006) wurden Werte >0 bzw. <0 als eine hohe bzw. niedrige Dimensionsausprägungen gewertet.

Tabelle 12: Ermittelte Symptomdimensionen der Y-BOCS-Checkliste

	Dimension I	Dimension II	Dimension III	Dimension IV
Zwangsgedanken				
Aggressive Zwangsgedanken				.639
Kontaminationsbefürchtungen		.780		
Sexuelle Zwangsgedanken				.676
Zwangsgedanken zum Sammeln und Horten			.823	
Religiöse Zwangsgedanken				.633
Zwangsgedanken bezogen auf Symmetrie	.851			
Somatische Zwangsgedanken		.432		
Zwangshandlungen				
Waschzwänge		.720		
Kontrollzwänge		.537		
Wiederholungszwänge	.466			
Zählzwänge	.451			
Ordnungszwänge	.846			
Sammel- und Hortzwänge			.860	

Anmerkung: Rotierte Faktorenlösung der Y-BOCS Oberkategorien, Varimax-Rotation, Faktorladungen $<.40$ werden zur Übersichtlichkeit nicht angegeben.

Im direkten Vergleich der demographischen und klinischen Eigenschaften wiesen Patienten mit hohen Ausprägungen in allen vier Dimensionen ein signifikant früheres Ersterkran-

Methode

kungsalter auf als Patienten mit niedriger Ausprägung (Dimension I: $F(1,216)=9.11$, $p=0.003$; Dimension II: $F(1,216)=9.24$, $p=0.003$; Dimension III: $F(1,216)=6.07$, $p=0.015$; Dimension IV: $F(1,216)=3.91$, $p=0.049$) (Tabelle 13). Patienten mit hohen Werten in der Dimension „Symmetrie- und Ordnungszwänge“ berichteten zusätzlich schwerere Zwangshandlungen ($F(1,184)=8.76$, $p=0.003$). Für die Dimension II („Waschzwänge“) ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit hoher und niedriger Ausprägung im Alter ($F(1,217)=5.10$, $p=0.025$) und allen Skalen der Y-BOCS (Gesamt: $F(1,184)=12.0$, $p=0.001$; Gedankenzwänge: $F(1,184)=7.34$, $p=0.007$; Handlungszwänge: $F(1,184)=10.42$, $p=0.001$). Im Vergleich zu Patienten mit niedriger Ausprägung in der Dimension „Hort- und Sammelzwänge“ zeigten Patienten mit hoher Ausprägung schwerere Handlungszwänge ($F(1,184)=5.54$, $p=0.020$), was sich auch im Gesamtwert der Y-BOCS niederschlug ($F(1,184)=4.24$, $p=0.041$). Alle übrigen Vergleiche waren statistisch nicht signifikant (alle $p>0.05$) (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13: Deskriptive und klinische Charakteristika von Patienten mit hohen und niedrigen Ausprägungen in den ermittelten Symptomdimensionen

I: Symmetrie- und Ordnungszwänge	Hohe Ausprägung	Niedrige Ausprägung	Statistik
N	79	140	
Geschlecht, m:w (%m)	43:36 (54.4%)	61:79 (43.6%)	$p=0.122$
Alter	35.5 (13.0)	37.0 (12.4)	$p=0.401$
Ersterkrankungsalter	17.4 (9.7)	21.9 (11.2)	$p=0.003$
Y-BOCS Gesamt	19.6 (10.2)	17.8 (9.6)	$p=0.227$
Y-BOCS Gedanken	9.1 (5.8)	9.8 (5.6)	$p=0.404$
Y-BOCS Handlungen	10.5 (5.3)	8.0 (6.1)	$p=0.003$
II: Waschzwänge	Hohe Ausprägung	Niedrige Ausprägung	
N	102	117	
Geschlecht m:w (%m)	50:52 (49.0%)	54:63 (46.2%)	$p=0.672$
Alter	34.4 (11.4)	38.2 (13.4)	$p=0.025$
Ersterkrankungsalter	17.9 (9.5)	22.3 (11.7)	$p=0.003$
Y-BOCS Gesamt	20.9 (9.8)	16.0 (9.4)	$p=0.001$
Y-BOCS Gedanken,	10.6 (5.1)	8.4 (6.0)	$p=0.007$
Y-BOCS Handlungen	10.3 (5.7)	7.6 (5.7)	$p=0.001$
III: Hort- und Sammelzwänge	Hohe Ausprägung	Niedrige Ausprägung	
N	40	179	
Geschlecht, m:w (%m)	21:19 (52.5%)	83:96 (46.4%)	$p=0.483$
Alter	34.2 (12.0)	36.9 (12.8)	$p=0.211$
Ersterkrankungsalter	16.5 (10.7)	21.1 (10.8)	$p=0.015$
Y-BOCS Gesamt	21.44 (8.4)	17.8 (10.2)	$p=0.041$
Y-BOCS Gedanken	10.5 (5.2)	9.3 (5.8)	$p=0.253$
Y-BOCS Handlungen	11.0 (4.3)	8.5 (6.1)	$p=0.020$
IV: Zwangsgedanken	Hohe Ausprägung	Niedrige Ausprägung	
N	102	117	
Geschlecht, m:w (%m)	52:50 (51.0%)	52:65 (44.4%)	$p=0.334$
Alter	35.7 (12.9)	37.1 (12.4)	$p=0.394$
Ersterkrankungsalter	18.7 (10.7)	21.6 (11.0)	$p=0.049$
Y-BOCS Gesamt	18.6 (9.8)	18.5 (10.1)	$p=0.938$
Y-BOCS Gedanken	10.3 (5.5)	8.7 (5.8)	$p=0.066$
Y-BOCS Handlungen	8.3 (6.0)	9.8 (5.7)	$p=0.093$

Anmerkung: Hohe Ausprägung Dimensionswert >0, niedrige Ausprägung Dimensionswert <0. Statistische Angaben siehe Text. Y-BOCS = Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

6.3 Neuropsychologische Testinstrumente (GENOS)

Die neuropsychologischen Instrumente wurden für GENOS unter zwei Gesichtspunkten ausgewählt: Einerseits sollte ein möglichst breites Spektrum an kognitiven Funktionen erfasst werden, andererseits wurde darauf geachtet, Funktionen auszuwählen, die aufgrund der empirischen Basis als beeinträchtigt bei Patienten mit Zwangsstörung gelten können. Alle eingesetzten Testinstrumente sind vielfach in der Forschung bewährt und weisen angemessene Gütekriterien auf (Lezak, 1995; Spreen & Strauss, 2006). Die Reihenfolge der Tests wurde standardisiert für alle Probanden festgelegt. Aufgrund theoretischer Überlegungen (ebd.) und zur Reduzierung der auszuwertenden Variablen wurden die einzelnen Testparameter zu sieben Funktionsbereichen zusammengefasst (vgl. auch Rampacher et al., 2010). Der Mehrfachwahl-Wortschatztest (MWT-B, Lehrl et al., 1989) wurde genutzt, um das bildungsabhängige, verbale Intelligenzniveau abzuschätzen. Tabelle 14 gibt einen Überblick zu den neuropsychologischen Funktionen und den eingesetzten Verfahren, die im Folgenden kurz dargestellt werden.

Tabelle 14: Überblick der erfassten neuropsychologischen Funktionen und der eingesetzten Testverfahren

Kognitive Funktion	Test	Testparameter	Konsistenz
Visuomotorische Verarbeitung	TMT	TMT: Bearbeitungszeit Teil A	$\alpha=0.76$
		TMT: Bearbeitungszeit Teil B	
Verbales Gedächtnis	VLMT	VLMT Gesamtlernleistung	$\alpha=0.91$
		VLMT Abruf nach Interferenzliste	
		VLMT verzögerter Abruf	
		VLMT Wiedererkennen	
Visuelle Organisation	RCFT	RCFT Kopierdurchgang	$\alpha=0.63$
		RCFT Organisationspunkte	
	VOT	VOT Gesamtwert	
Visuelles Gedächtnis	RCFT	RCFT verzögerter Abruf	NA
Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis	Verzögerte Reaktionsaufgabe	Median Abweichung bei 5 Sekunden Verzögerung	$\alpha=0.78$
		Median Abweichung bei 15 Sekunden Verzögerung	
Problemlösen	TOL	Efficacy-Score	NA
Wortflüssigkeit	RWT	RWT: Gesamtwert Buchstabe S	$\alpha=0.82$
		RWT: Gesamtwert Buchstabe A	
		RWT: Gesamtwert Buchstabe N	

Anmerkung: VLMT=Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, RCFT=Rey Complex Figure Test, VOT=Visueller Organisationstest, TOL=Tower Of London, TMT=Trail Making Test, RWT=Regensburger Wortschatztest

Methode

6.3.1 Visuomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit

Der Trail-Making-Test (TMT, Reitan, 1992) besteht aus den zwei Teilen A und B. In Teil A wird dem Proband ein Blatt vorgelegt, auf dem die eingekreisten Zahlen 1-25 verteilt sind. Aufgabe des Probanden ist es, die Zahlen in aufsteigender Reihenfolge so schnell wie möglich und ohne Fehler mit einem Stift zu verbinden. In Teil B werden neben Zahlen zusätzlich auch Buchstaben vorgelegt. Die Aufgabe des Probanden besteht darin, Zahlen und Buchstaben in alternierender Folge zu verbinden (1-A-2-B- usw.). Wieder ist die Vorgabe, so schnell wie möglich und fehlerfrei zu arbeiten. In beiden Durchgängen nimmt der Testleiter die benötigte Zeit ab.

6.3.2 Verbales Gedächtnis

Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT, Helmstaedter et al., 2001) wurde genutzt, um das kurz- und mittelfristige verbal-deklarative Gedächtnis zu erfassen. Hierbei wird eine Wortliste mit 15 semantisch nicht zusammenhängenden Items (Liste A) vorgegeben. Anschließend wird der Proband gebeten, so viele Items wie möglich zu wiederholen. Die gleiche Wortliste wird fünfmal mit anschließendem Abruf vorgegeben. Dann folgt eine zweite Wortliste mit ebenfalls 15 Items (Liste B) und der Proband wird aufgefordert, diese zu erinnern. Unmittelbar nach dem Abruf der Interferenzliste soll der Proband die Items der ersten Liste A in einem freien Abruf erinnern. Nach einer zwischenzeitlichen Durchführung anderer, nicht-sprachlicher Tests wird der Proband nach etwa 30 Minuten erneut um einen freien Abruf der Wortliste A gebeten. Anschließend wird vom Versuchsleiter eine Liste mit den Items der Listen A und B sowie weiteren, neuen Items vorgelesen. Der Proband soll jeweils angeben, ob das genannte Item zu Liste A gehört oder nicht. Die abhängigen Variablen in der vorliegenden Untersuchung waren die Gesamtlernleistung über die fünf Lerndurchgänge, die Abrufleistung nach der Interferenzliste, der verzögerte Abruf und die Wiedererkennungslleistung.

6.3.3 Visuelle Verarbeitung und visuelles Gedächtnis

Die Rey-Figur (engl. Rey Complex Figure Test, RCFT) erfasst die Fähigkeit zur visuell-räumlichen Verarbeitung und die visuelle Gedächtnisleistung. Entsprechend des bei Meyers & Meyers (1995) dargestellten Untersuchungsablaufs wird dem Probanden eine komplexe Figur mit der Anweisung vorgelegt, diese möglichst exakt auf ein leeres Blatt zu übertragen (Kopier-Durchgang). Nach 30 Minuten wird der Proband gebeten, die Figur aus dem Gedächtnis zu zeichnen (verzögerter Abruf). Für alle gezeichneten Einzelelemente der Figur wird jeweils

Methode

die Genauigkeit und Platzierung kodiert und zu einem Gesamtwert addiert (max. 36). Für den späteren Abruf ist ein strategisches Abzeichnen, beginnend mit den großen konfigurierenden Elementen (z.B. Basisrechteck, Diagonalen, horizontale Mittellinie, ...), günstiger als ein Beginn bei kleinen Details (Spreen & Strauss, 2006). Die visuell-räumliche Verarbeitung und Organisation der Figur wurde in GENOS nach dem Vorgehen von Savage et al. (1999) während des Kopiervorgangs quantifiziert. Hiernach bekommt der Proband Organisationspunkte für jedes zu Beginn des Kopierdurchgangs gezeichnete Grundelement der Figur (max. 6).

Als weiterer Test zur Erfassung der visuellen Verarbeitung und Organisation wurde der „Visual Organization Test“ (VOT) von Hooper (1997) eingesetzt. Dieser besteht aus 30 Bildern auf denen jeweils ein zerschnittenes Objekt dargestellt wird. Der Proband wird gebeten, die Objekte zu identifizieren und bekommt für jedes korrekt identifizierte Objekt einen Punkt. Abhängige Variable war der erzielte Gesamtwert (max. 30).

6.3.4 Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis

Das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis wurde über eine PC-gestützte Aufgabe mit Touch-Screen erfasst (Pukrop et al., 2003). Zu Beginn eines Durchgangs wurde auf dem Bildschirm ein Fixationskreuz auf weißem Grund für 3000ms eingeblendet. Als Zielreiz wurde ein schwarzer Punkt für 700ms an einer von 16 möglichen, kreisförmig um das Fixationskreuz angeordneten Punkten eingeblendet. Der Proband hatte die Aufgabe, die Position je nach Bedingung nach einem Verzögerungsintervall von 5 oder 15 Sekunden zu erinnern. Während des Verzögerungsintervalls wurde an der Stelle des Fixationskreuzes eine dreistellige Zahl eingeblendet, von der der Proband laut in Dreierschritten rückwärts zählen sollte, um die aktive Aufrechterhaltung der Zielposition zu blockieren. Nach dem Verzögerungsintervall sollte der Proband die vorher gezeigte Zielposition auf dem Touch-Screen-Monitor mit dem rechten Zeigefinger antippen. Das Programm erfasst die Distanz von der Position des Zielreizes in Pixeln. Pro Verzögerungsintervall wurden acht Aufgaben präsentiert. Abhängige Variablen waren die Mediane der Abweichungen vom Zielreiz (berechnet über die euklidische Distanz) in den beiden Verzögerungsbedingungen (5s und 15s).

6.3.5 Problemlösefähigkeiten

Der Tower-of-London (TOL) wurde als Maß für die Problemlösefähigkeit genutzt. Die hier verwendete Version des TOL von Owen et al. (1995) besteht aus 12 Aufgaben mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad. Präsentiert werden jeweils zwei Abbildung von drei senkrechten Stäben, auf die drei Kugeln gesteckt sind. Der Proband wird gebeten, die minimale Anzahl von Zügen zu benennen, die notwendig sind, um von dem Start- zum Zielzustand zu

Methode

gelangen. Jeweils drei Aufgaben können in zwei, drei, vier bzw. fünf minimalen Schritten gelöst werden. Erfasst werden die Anzahl der korrekt beantworteten Aufgaben und die benötigte Bearbeitungszeit. Nach Salkind & Wright (1977) können Bearbeitungszeit und Fehlerzahl nach der Formel $[E=-(z_{\text{Fehler}}+z_{\text{Latenz}})]$ zu einem Bearbeitungs-Effizienz-Wert (E-Index) verrechnet werden. Entsprechend weist ein hoher E-Index auf eine schnelle und exakte Bearbeitung hin, während ein niedriger E-Index für eine langsame und ungenaue Bearbeitung spricht.

6.3.6 Wortflüssigkeit

Zur Erfassung der Sprachproduktion wurden die Probanden gebeten, innerhalb von 2 Minuten so viele Worte wie möglich mit einem vorgegebenen Anfangsbuchstaben zu nennen. Vom Testleiter wurden die Anfangsbuchstaben S, A und N vorgegeben. Von der Auswertung ausgeschlossen wurden Eigennamen oder Worte mit dem gleichen Wortstamm. Die Auswertung folgte damit dem Regensburger Wortschatz Test (RWT) von Aschenbrenner und Kollegen (Aschenbrenner et al., 2000). Abhängige Variablen waren die jeweils korrekt produzierten Wörter zu den drei Buchstaben.

6.4 Erfassung der Okulomotorik (GENOS)

Die Sakkadenaufgabe wurde auf einem 17-Zoll Monitor präsentiert. Es wurden jeweils zwei Aufgabenblöcke mit Pro- und Antisakkaden durchgeführt. Ein Block bestand aus 5 Übungsdurchgängen und 25 Testdurchgängen. Nach einem Fixationsintervall (randomisiert 1500ms, 2000ms, 2500ms oder 3000ms) wurde ein peripherer Stimulus in einer Exzentrizität von 16° für 800ms eingeblendet, der mit dem Fixationskreuz für 200ms überlappte (Overlap-Paradigma) (McDowell et al., 1999). Die Probanden wurden in der Prosakkadenbedingung instruiert, den Blick so schnell und genau wie möglich auf den erscheinenden Zielreiz zu richten. In der Antisakkadenbedingung war gefordert, den Blick in die entgegengesetzte Richtung des Zielreizes zu richten. Die Augenbewegungen wurden mittels Elektrookulographie (EOG) erfasst, und Kopfbewegungen wurden durch eine Kinnstütze minimiert. Die Ableitung erfolgte über fünf Ag/AgCl-Elektroden. Zwei Elektroden an den äußeren Canthi der Augen erfassen die horizontalen Augenbewegungen. Eine vertikale EOG-Messung am rechten Auge wurde genutzt, um Blinzelbewegungen zu identifizieren. Eine Elektrode zur Erdung wurde auf der Stirn platziert. Die Stimuli wurden mittels der ERTS-Software (BeriSoft Corporation, Frankfurt, Germany) präsentiert. Das EOG-Signal wurde über NeuroScanLabsTM mit einem Synamps-5083-Verstärker und dem Softwarepaket Acquire (Neurosoft Inc., Sterling USA)

Methode

erfasst. Die EOG-Daten wurden bei 250 Hz digitalisiert und mittels Brain Vision Analyzer aufbereitet. Die Rohdaten wurden in Segmente von 200ms vor bis 800ms nach dem Trigger eingeteilt. Anschließend wurden die Daten durch einen 30 Hz Tieffrequenzfilter und einen 50 Hz Notch-Filter bearbeitet und für die Baseline korrigiert. Um Versuchsleitereffekte zu reduzieren, wurden die Augenbewegungen durch eine Studienmitarbeiterin ausgewertet, die für den diagnostischen Hintergrund des untersuchten Probanden blind war. Sakkaden wurden durch einen visuell kontrollierten Computeralgorithmus identifiziert. Dieser markierte automatisch Augenbewegungen, die mindestens zwei Standardabweichungen von der Baselinevariation abwichen und mindestens 20ms andauerten. Durchgänge mit Blinzelbewegungen nahe der Präsentation des Zielreizes wurden ausgeschlossen. Gemessen wurden der Beginn einer Sakkade, die Reaktionslatenz und die Richtung der Blickbewegung. Jede Bewegung in Richtung des peripheren Reizes in der Antisakkadenbedingung wurde als Antisakkadenfehler gewertet. Die Reaktionslatenzen der Pro- und Antisakkadenbedingung wurden als Zeitabstand zwischen der Präsentation des Zielreizes und dem Beginn der Sakkade in Millisekunden erfasst.

Die Fehlerrate in der Antisakkadenaufgabe zeigte eine signifikante Abweichung von einer Normalverteilung (Shapiro-Wilk: $p < 0.001$). Daher wurde ein normalisierter Wert durch eine Wurzeltransformation berechnet (Shapiro-Wilk: $p = 0.107$) und in allen Auswertungen genutzt. Die Reaktionslatenzen wichen nicht signifikant von der Normalverteilung ab (Prosakkaden, Shapiro-Wilk: $p = 0.154$; Antisakkaden, Shapiro-Wilk: $p = 0.098$).

6.5 Genotypisierung

Alle in der vorliegenden Studie genotypisierten Varianten sind in Tabelle 15 dargestellt. Die DNA zur Genotypisierung wurde aus EDTA-Blut nach dem QIAGEN-Protokoll für Blut- und Zellkulturen DNA MaxiKit (QIAGEN, Hilden, Deutschland) isoliert. Die Genotypisierung erfolgte mittels Taqman-Analyse zur allelischen Diskriminierung spezifischer SNPs. Hierbei wurden 12.5ng DNA, der Taqman®MasterMix (Taqman® Universal PCR Master-Mix, No AmpErase® UNG) und die für den jeweiligen SNP spezifischen Taqman-Assays (Applied Biosystems, Forster City, CA, USA) eingesetzt. Jeder Assay bestand aus den nicht-markierten Primern (forward und reverse) und den mit den Fluoreszenzfarbstoffen FAM und VIC markierten MGB-Proben. Beide Allele wurden mit einem Tecan Ultra384 Reader (Tecan, Crailsheim, Deutschland) in einem Ansatz über die Fluoreszenzmessung am Ende der PCR bestimmt. Die Anregungs- und Emissionswellenlängen für FAM-markierte Proben lagen bei 485nm und 535nm und für VIC-markierte Proben bei 535nm und 590nm.

Methoden

Der Promotorpolymorphismus 5-HTTLPR (44bp Ins/Del) des *SLC6A4*-Gens wurde, angelehnt an das von Wendland et al. (2006) beschriebene Vorgehen, genotypisiert. Entsprechend wurden 12.5ng DNA mit 5pmol Primern, 0.8µl eines Nukleotidmixes (gleichzeitig dATP, dCTP, dGTP, dTTP), 2µl Q-Lösung (QIAGEN, Hilden, Deutschland) und 0,5U Bio-Therm® TAq DNA Polymerase (GENECRAFT®, Ares Bioscience GmbH, Köln, Deutschland) in einem 10µl-Ansatz amplifiziert. Die hierbei eingesetzten Primersequenzen lauten: forward: 5'-TCC TCC GCT TTG GCG CCT CTT CC-3' und reverse: 5'-TGG GGG TTG CAG GGG AGA TCC TG-3'. Die PCR erfolgte in den folgenden Schritten: 5 Minuten Denaturierung bei 95°C, 35 Zyklen mit jeweils 30 Sekunden bei 95°C, 90 Sekunden bei 65.5°C und 60 Sekunden bei 72°C sowie abschließend 72°C über 10 Minuten. Ein Teil des erhaltenen PCR-Produktes (4µl) wurde anschließend durch Agarosegelelektrophorese (2% LE-Agarose, 45 Minuten bei 130W) mit 0.01% Ethidiumbromidlösung aufgetrennt, um die unterschiedlichen Banden (S entspricht 469bp und L entspricht 512bp) unter UV-Licht sichtbar zu machen. Der Rest des PCR Produktes wurde einem Enzymverdau mit MSPI (Fermentas, Thermo Scientific, Waltham, USA) (jeweils 5U für 6 Stunden) unterzogen und dann wiederum auf ein 2%iges, mit 0,01% Ethidiumbromid versetztes LE-Agarosegel aufgetragen und nach einer Laufzeit von einer Stunde bei 130 Watt unter UV-Licht betrachtet, um die Allele des SNP rs25531 (A/G) zu unterscheiden. Die hierbei sichtbaren Banden entsprechen der Allelzuteilung S_G (402+67bp), S_A (469bp), L_G (402+110bp) und L_A(512bp).

Tabelle 15: Übersicht der genotypisierten Varianten des serotonergen Systems

Gen	rs Nummer	Nukleotid-Austausch	Aminosäuren-Austausch	Lokalisation	Genotypisierungs-Rate
<i>SLC6A4</i>	5-HTTLPR, rs25531	-	5'UTR	Chr17: 28542968	98.4%
<i>HTR1A</i>	rs6295	-1019G>C	Promotor	Chr5: 63258565	99.3%
<i>HTR1B</i>	rs6296	861G>C	Val287Val	Chr6: 78172260	98.5%
<i>HTR2A</i>	rs6311	-1438G>A	Promotor	Chr13: 47471478	98.9%
<i>HTR2A</i>	rs6313	102C>T	Ser34Ser	Chr13: 47469940	99.5%
<i>HTR2A</i>	rs6314	2085C>T	His452Tyr	Chr13: 47409034	99.1%
<i>HTR3A</i>	rs1062613	-42T>C	5'UTR	Chr11: 113846006	96.0%
<i>HTR3B</i>	rs1176744	386A>C	Tyr129Ser	Chr11: 113803028	96.0%
<i>HTR3C</i>	rs6766410	489C>A	Asn163Lys	Chr3: 183774762	96.5%
<i>HTR3C</i>	rs6807362	1214G>C	Ala405Gly	Chr3: 183778010	98.0%
<i>HTR3D</i>	rs1000952	380G>A	Arg52His	Chr3: 183755822	97.8%
<i>HTR3E</i>	rs7627615	450G>A	Ala86Thr	Chr3: 183818616	98.5%
<i>HTR6</i>	rs1805054	267C>T	Tyr89Tyr	Chr1: 19992513	98.7%
<i>TPH2</i>	rs4570625	-703G>T	Promotor	Chr12: 72331923	99.3%

Anmerkungen: Bezeichnung der Varianten auf DNA-Level und Proteinlevel entsprechend der Konventionen der Human Genome Variation Society (HGVS). Genome build 37.3.

6.6 Statistische Auswertung

Die Fall-Kontroll-Vergleiche und die familienbasierten Tests auf Assoziation genetischer Varianten mit dem Erkrankungsphänotyp wurden mit FAMHAP (Becker & Knapp, 2004; Herold & Becker, 2009) durchgeführt. Berichtet werden sowohl die Signifikanzen für genotypische (2df) als auch allelische (Armitage Trendtest) Assoziationstests. Zur Kombination der Assoziationsergebnisse der Fall-Kontroll-Stichprobe und der Eltern-Kind-Trios wurde der von Whitlock (2005) dargestellte z-Trend-Test (auch Stouffer's z-Trend-Test) berechnet. Hierbei werden die ermittelten p-Werte anhand der Stichprobengröße gewichtet und aggregiert, um ein übergreifendes Signifikanzniveau zu bestimmen (Whitlock, 2005). Alle weiteren Analysen wurden mit SPSS (SPSS Corp., Chicago, Illinois, USA) berechnet. Bei kontinuierlichen Variablen wurden Varianzanalysen und Kovarianzanalysen durchgeführt. Diskret verteilte Variablen wurden mit χ^2 -Tests analysiert.

Für alle durchzuführenden Genotyp-Phänotyp-Analysen (Fragestellungen 1, 2 und 4) wurde einheitlich eine Signifikanzgrenze von $p=0.01$ definiert. Im Vergleich zur konventionellen Grenze bei 5% verringert sich hierdurch die Gefahr einer Alphafehlerkumulierung durch die Vielzahl an Berechnungen. Gleichzeitig führt das definierte Signifikanzniveau im Vergleich zur konservativen Bonferroni-Korrektur nicht zu einer übermäßig erhöhten Wahrscheinlichkeit für Typ-II-Fehler (Perneger, 1998), was insbesondere für molekulargenetische Studien mit kleinen Effekten zu vermeiden ist (Taylor, 2012). Assoziationsergebnisse auf dem 5%-Niveau werden ergänzend als nominal signifikante Zusammenhänge berichtet. Anders als bei den vorwiegend explorativen Genotyp-Phänotyp-Analysen wurden in Kapitel 5 zu Fragestellung 2 spezifische Hypothesen zu jedem Funktionsbereich formuliert. Hier war entsprechend eine Überprüfung anhand eines Signifikanzniveaus von 5% zulässig. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt.

Vor dem Hintergrund der genannten Signifikanzschwellen wurde vorab über den "Genetic-Power-Calculator" (S. Purcell et al., 2003) beispielhaft für den 5-HTTLPR als meist untersuchte Variante die statistische Power in der untersuchten Fall-Kontroll-Stichprobe berechnet. Für eine Risikoallelfrequenz von $L_A \approx 0.55$, einem relativen Risiko von $RR=1.5$ für heterozygote und von $RR=2.0$ für homozygote Risikoallelträger ergab sich bei einer Alphafehlerwahrscheinlichkeit von 1% eine statistische Power von 56% und bei einer Alphafehlerwahrscheinlichkeit von 5% eine statistische Power von 78% (vgl. auch Wendland et al., 2007). Für die Endophänotypanalysen wurde die statistische Power mit "GPower" (Faul et al., 2007) berechnet. Für die Analysen zur Validierung potentieller Endophänotypen ergab sich bei einem Alphafehlerrisiko von 5% und einer angenommenen Effektstärke von $d=0.8$ eine Power von

Methode

86%, während die Power bei mittleren Effektstärken von $d=0.5$ bei 48% lag. Die Stichprobe zur Berechnung von Genotyp-Endophänotyp-Analysen war hinreichend groß, um in der Gesamtgruppe dominante genetische Effekte bis $d=0.59$ zu finden.

7 Ergebnisse

Entsprechend der empirischen Fragestellungen der vorliegenden Arbeit (vgl. Kapitel 5) wurden zunächst Assoziationen der serotonergen Kandidatengene in der Gesamtgruppe der Patienten mit Zwangsstörung analysiert. In einem zweiten Schritt wurde geprüft, ob sich die klinischen Subtypen nach Ersterkrankungsalter und Symptomausprägung hinsichtlich der Genotyp- und Allelverteilung unterschieden. In Bezug auf die Endophänotypenanalysen wurde zunächst geprüft, welche kognitiven Funktionen bei Patienten und Angehörigen gleichermaßen auffällig sind und damit als mögliche Endophänotypen der Zwangsstörung angesehen werden können. Anschließend wurden die untersuchten Kandidatengene mit den vorbeschriebenen und den hier identifizierten kognitiven Endophänotypen assoziiert.

7.1 Fragestellung 1: Lassen sich genetische Varianten des serotonergen Systems mit der Zwangsstörung assoziieren?

In der untersuchten Fall-Kontroll-Stichprobe mit 236 Patienten und 310 Kontrollpersonen (Stichprobe I) waren die untersuchten Varianten der Gene *SLC6A4*, *HTR1A*, *HTR2A*, *HTR3A-E*, *HTR6* und *TPH2* im Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE) (alle $p > 0.05$, vgl. Tabelle 18 im Anhang). Die *HTR1B*-Variante 861G>C (rs6296) zeigte in beiden Stichproben signifikante Abweichungen vom HWE (beide $p = 0.025$), so dass diese Variante von den Analysen in der Fall-Kontroll-Stichprobe ausgeschlossen wurde. Die *HTR2A*-Varianten -1438G>A (rs6311) und 102C>T (rs6313) waren stark gekoppelt ($r = 0.99$, $D = 0.99$), so dass nur die Promotorvariante -1438G>A analysiert wurde.

In Bezug auf die demographischen Variablen Alter und Geschlecht waren männliche Zwangspatienten eher Träger der homozygoten *HTR3C* Lys163-Variante (AA-Genotyp, rs6766410), während Patientinnen eher homozygot für die Asn163-Variante (CC-Genotyp) waren ($\chi^2(2) = 7.1$, $p < 0.029$). Kontrollpersonen mit dem AG-Genotyp der *HTR2A*-Promotorvariante -1438G>A waren mit 34.6 ± 10.5 Jahren im Mittel etwas jünger als homozygote Kontrollpersonen (AA: 38.5 ± 12.5 ; GG: 38.0 ± 10.9) ($F(2,300) = 4.09$, $p = 0.018$). Alle übrigen Genotypen zeigten keine Zusammenhänge mit den Alters- oder Geschlechtsverteilungen in den Gruppen der Zwangserkrankten oder Kontrollpersonen ($p > 0.05$).

In Tabelle 16 sind die Verteilungen der untersuchten Genotypen und die Allelfrequenzen bei den Patienten mit einer Zwangsstörung und der Kontrollgruppe dargestellt. Keine der untersuchten Varianten erreichte die festgelegte Signifikanzschwelle von $p = 0.01$. Für die kodier-

Ergebnisse

rende Variante im *HTR3D* (Arg52His, rs1000952) zeigte sich eine nominal signifikante Assoziation des T-Allels mit der Zwangsstörung ($OR_T=1.33$ [CI=1.03-1.72], $p=0.029$). Hinsichtlich des 5-HTTLPR zeigte sich in Übereinstimmung mit der Metaanalyse von Taylor (2012) ein statistischer Trend zu einer höheren Frequenz des L_A -Allels in der Gruppe der Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe ($OR_{L_A}=1.24$ [CI=0.97-1.58], $p=0.083$, einseitiger Test $p=0.041$). Die Assoziation der *HTR3D*-Variante mit der Zwangsstörung blieb nominal signifikant, wenn die $N=37$ Kontrollpersonen mit einer psychiatrischen Erkrankung (lifetime) ausgeschlossen wurden ($OR_T=1.37$ [CI=1.05-1.78], $p=0.019$; vgl. Tabelle 19 im Anhang).

Tabelle 16: Genotyp- und Allelverteilungen serotonerger Varianten in den Stichproben der Patienten mit einer Zwangsstörung und den Kontrollpersonen

Gen/ Variante	Zwangspatienten					Kontrollpersonen				
	LL	LS	SS	L	S	LL	LS	SS	L	S
SLC6A4										
5-HTTLPR, bi-allelisch	84 (36%)	115 (50%)	33 (14%)	283 (61%)	181 (39%)	98 (32%)	149 (49%)	58 (19%)	345 (57%)	265 (43%)
SLC6A4	L_{A-L_A}	$L_{G-L_A},$ L_{A-S}	$L_{G-L_G},$ L_{G-S}, SS	L_A	L_G, S	L_{A-L_A}	$L_{G-L_A},$ L_{A-S}	$L_{G-L_G},$ L_{G-S}, SS	L_A	L_G, S
5-HTTLPR, tri-allelisch	70 (30%)	115 (50%)	47 (20%)	255 (55%)	209 (45%)	72 (24%)	159 (52%)	74 (24%)	303 (50%)	307 (50%)
HTR1A										
rs6295	66 (28%)	108 (46%)	59 (25%)	240 (52%)	226 (49%)	76 (25%)	170 (55%)	63 (20%)	322 (52%)	396 (48%)
HTR1B										
rs6296	135 (58%)	76 (33%)	22 (9%)	346 (74%)	120 (26%)	151 (50%)	115 (38%)	39 (13%)	417 (68%)	193 (32%)
HTR2A										
rs6311	73 (31%)	123 (52%)	39 (17%)	269 (57%)	201 (43%)	116 (38%)	138 (45%)	51 (17%)	370 (61%)	240 (39%)
HTR2A										
rs6313	37 (16%)	124 (53%)	73 (31%)	198 (42%)	270 (58%)	53 (17%)	137 (44%)	119 (39%)	243 (39%)	375 (61%)
HTR2A										
rs6314	3 (1%)	33 (14%)	198 (85%)	39 (8%)	429 (92%)	3 (1%)	44 (14%)	260 (85%)	50 (8%)	564 (92%)
HTR3A										
rs1062613	143 (63%)	73 (32%)	12 (5%)	359 (79%)	97 (21%)	200 (68%)	82 (28%)	14 (5%)	482 (81%)	110 (19%)
HTR3B										
rs1176744	108 (49%)	93 (42%)	20 (9%)	309 (70%)	133 (30%)	141 (47%)	135 (45%)	27 (9%)	417 (69%)	189 (31%)
HTR3C										
rs6807362	68 (29%)	110 (47%)	54 (23%)	246 (53%)	218 (47%)	76 (25%)	141 (47%)	86 (28%)	293 (48%)	313 (52%)
HTR3C										
rs6766410	44 (20%)	102 (46%)	73 (34%)	190 (43%)	254 (57%)	52 (17%)	131 (43%)	122 (40)	235 (39%)	375 (62%)
HTR3D										
rs1000952	109 (48%)	92 (40%)	27 (12%)	310 (68%)	146 (32%)	114 (37%)	148 (48%)	44 (14%)	376 (61%)	236 (39%)
HTR3E										
	AA	AG	GG	A	G	AA	AG	GG	A	G

Ergebnisse

rs7627615	85 (36%)	112 (48%)	38 (16%)	282 (60%)	188 (40%)	99 (33%)	146 (48%)	58 (19%)	344 (57%)	262 (43%)
HTR6	CC	CT	TT	C	T	CC	CT	TT	C	T
rs1805054	166 (71%)	61 (26%)	6 (3%)	393 (84%)	73 (16%)	232 (76%)	66 (22%)	8 (3%)	530 (87%)	82 (13%)
TPH2	GG	GT	TT	G	T	GG	GT	TT	G	T
rs4570625	146 (62%)	77 (33%)	11 (5%)	369 (79%)	99 (21%)	187 (61%)	103 (34%)	17 (6%)	477 (78%)	137 (22%)

Anmerkung: Für die tri-allelische Variante des 5-HTTLPR wurden die Genotypen und Allele nach ihren funktionellen Eigenschaften zusammengefasst (Hu et al., 2006). Die nicht analysierten SNPs rs6296 (861G>C, HTR1B) und rs6313 (102C>T, HTR2A) sind der Vollständigkeit halber dargestellt. Abweichung von 100% durch Rundung.

Da die Geschlechtsverteilung der Patienten- und der Kontrollgruppe hoch signifikant abwich ($\chi^2(1)=14.0$, $p<0.001$), wurden in einem zweiten Schritt geschlechtsspezifische Analysen gerechnet. Bei der Analyse der männlichen Probanden zeigte sich für die Genotypverteilung der *HTR1A*-Variante -1019G>C (rs6295) eine signifikante Abweichung vom HWE in der Kontrollgruppe ($p=0.046$), während die anderen Varianten in der Patienten- und der Kontrollstichprobe im HWE waren (alle $p>0.05$, vgl. Tabelle 20 im Anhang). Für die Variante Asn163Lys (rs6766410) des *HTR3C*-Gens zeigte sich eine signifikante Assoziation des A-Allels mit der Zwangsstörung ($OR_A=1.61$ [CI=1.15-2.26], $p=0.007$). Entsprechend waren männliche Patienten signifikant häufiger Träger der Lys163-Variante als männliche Kontrollprobanden (Allelfrequenzen: 49% vs. 37%). Für die Variante 267C>T (rs1805054) im *HTR6* zeigte sich eine nominell signifikante Häufung des T-Allels bei männlichen Patienten mit einer Zwangsstörung im Vergleich zur Kontrollgruppe (Allelfrequenzen: 18% vs. 11%; $OR_T=1.74$ [CI=1.09-2.77], $p=0.023$). Bei Ausschluss der Kontrollpersonen mit einer psychiatrischen lifetime-Erkrankung blieben die berichteten Assoziationen der *HTR3C*-Variante und der *HTR6*-Variante in der Gruppe männlicher Zwangspatienten nominal signifikant (*HTR3C*: $OR_A=1.55$ [CI=1.09-2.18], $p=0.016$; *HTR6*: $OR_T=1.69$ [CI=1.06-2.71], $p=0.032$).

Alle Genotypen in den weiblichen Stichproben waren im HWE ($p>0.05$, vgl. Tabelle 21 im Anhang). Zwischen weiblichen Patienten mit einer Zwangsstörung und weiblichen Kontrollpersonen zeigten sich keine signifikanten Abweichungen der Genotyp- und Allelverteilungen (alle $p>0.05$). Für den 5-HTTLPR zeigte sich wie in der Gesamtstichprobe ein statistischer Trend zu mehr L_A -Allelen bei Zwangspatientinnen ($OR_{L_A}=1.38$ [CI=0.95-1.99], $p=0.086$, vgl. Tabelle 21 im Anhang). Die Ergebnisse in der weiblichen Stichprobe blieben unverändert, wenn Kontrollpersonen mit einer psychiatrischen Erkrankung (lifetime) ausgeschlossen wurden.

Schließlich wurden familienbasierte Assoziationstests in den N=58 Trios berechnet. Tabelle 17 gibt die Transmissionszählungen aller untersuchten Varianten wieder. Keine der

Ergebnisse

genetischen Varianten des serotonergen Systems zeigte ein signifikantes Transmissionsungleichgewicht (s. Tabelle 18 im Anhang). Das stärkste Signal fand sich für die *HTR3B*-Variante Tyr129Ser (rs1176744), bei der das T-Allel in 29 Fällen und das G-Allel in 19 Fällen übertragen wurde (TDT=2.08, $p=0.149$). Hinsichtlich der in der Fall-Kontroll-Stichprobe nominal signifikant assoziierten *HTR3D*-Variante Arg52His (rs1000952) wurde das assoziierte T-Allel mit 25 Transmissionen im Vergleich zum C-Allel mit 18 Transmissionen deskriptiv häufiger übertragen (TDT=1.14, $p=0.286$). Bei Kombination der Assoziationssignale aus der Fall-Kontroll-Stichprobe und den Eltern-Kind-Trios zu der *HTR3D*-Variante wurde die nominelle Assoziation bestätigt (Stouffer's z-Trend-Test: $p=0.024$).

Tabelle 17: Transmission serotonerger Varianten in den untersuchten Eltern-Kind-Trios

Gen	Variante	N	Allel 1	Transmission	Allel 2	Transmission
<i>SLC6A4</i>	5-HTTLPR, bi	44	L	22 / 22	S	22 / 22
<i>SLC6A4</i>	5-HTTLPR, tri	48	L _A	22 / 26	L _G /S	26 / 22
<i>HTR1A</i>	rs6295	52	G	26 / 26	C	26 / 26
<i>HTR1B</i>	rs6296	39	G	22 / 17	C	17 / 22
<i>HTR2A</i>	rs6311	54	G	26 / 28	A	28 / 26
<i>HTR2A</i>	rs6313	48	T	26 / 22	C	22 / 26
<i>HTR2A</i>	rs6314	17	T	9 / 8	C	8 / 9
<i>HTR3A</i>	rs1062613	35	C	16 / 19	T	19 / 16
<i>HTR3B</i>	rs1176744	48	T	29 / 19	G	19 / 29
<i>HTR3C</i>	rs6807362	57	C	29 / 28	G	28 / 29
<i>HTR3C</i>	rs6766410	47	A	21 / 26	C	26 / 21
<i>HTR3D</i>	rs1000952	43	T	25 / 18	C	18 / 25
<i>HTR3E</i>	rs7627615	58	A	28 / 30	G	30 / 28
<i>HTR6</i>	rs1805054	31	A	17 / 14	G	14 / 17
<i>TPH2</i>	rs4570625	40	C	24 / 16	T	16 / 24

Anmerkung: Dargestellt werden jeweils die Anzahl der transmittierten und nicht-transmittierten Allele. N = Anzahl informativer Transmissionen.

7.2 Fragestellung 2: Besteht eine differentielle Rolle serotonerger Varianten bei klinischen Subtypen der Zwangsstörung?

Zur Überprüfung der Annahme einer spezifischen Beteiligung genetischer Varianten an klinischen Subtypen der Zwangsstörung wurde zunächst geprüft, ob die unterschiedlich eingeteilten Subgruppen hinsichtlich der Genotyp- und Allelverteilung voneinander abwichen. Bei signifikanten Unterschieden zwischen Subtypen der Zwangsstörung wurden diese Subtypen mit der Kontrollgruppe kontrastiert, um eine mögliche Assoziation mit der Erkrankung innerhalb dieses Subphänotyps zu prüfen.

In der Gruppe der früh erkrankten Patienten (Krankheitsbeginn ≤ 21 Jahre) waren alle untersuchten Varianten im HWE ($p > 0.05$). Innerhalb der Patientengruppe mit einem späten Krankheitsbeginn (> 21 Jahre) wies die Variante 861G>C (rs6296) des *HTR1B* signifikant

Ergebnisse

vom HWE ab ($p=0.011$), so dass diese Variante von der Analyse ausgeschlossen wurde (vgl. Tabelle 22 im Anhang).

Im direkten Vergleich der früh und spät erkrankten Zwangspatienten erreichte keine der untersuchten Genvarianten die gesetzte Signifikanzgrenze von $p<0.01$ (vgl. Tabelle 22 im Anhang). Das G-Allel und der GG-Genotyp der *HTR1A*-Promotorvariante -1019G>C (rs6295) waren nominell signifikant unterrepräsentiert bei Patienten mit einem frühen Krankheitsbeginn im Vergleich zu spät erkrankten Patienten ($OR_G=0.61$ [CI=0.41-0.89], $p=0.014$; $OR_{GG}=0.47$ [CI=0.26-0.85], $p=0.035$). Daher wurden in einem zweiten Schritt die *HTR1A*-Genotyp- und Allelverteilungen der nach Erkrankungsalter getrennten Patientengruppen mit denen der Kontrollgruppe verglichen. Während sich für die früh erkrankten Patienten keine Unterschiede zur Kontrollgruppe zeigten (Genotyp: $p=0.098$; Allel: $p=0.106$), waren Patienten mit einem späten Krankheitsbeginn nominell signifikant häufiger Träger des GG-Genotyps ($OR_{GG}=1.89$ [CI=1.13-3.14], $p=0.036$). Die in früheren Studien (Denys et al., 2006; W. Liu et al., 2011) berichtete Assoziation der *HTR2A*-Variante -1438G>A (rs6311) mit einem frühen Krankheitsbeginn konnte nicht repliziert werden (Genotyp: $p=0.517$, Allel: $p=0.388$).

Zur Analyse der über die Y-BOCS ermittelten Symptomdimensionen (Dimension I: Symmetrie- und Ordnungszwänge, Dimension II: Waschwänge, Dimension III: Hort- und Sammelzwänge, Dimension IV: Zwangsgedanken) wurden zunächst Patienten mit hoher (>0) und niedriger (≤ 0) Ausprägung in den jeweiligen Dimensionen kontrastiert. Die *HTR1B*-Variante 861G>C (rs6296) zeigte in den Vergleichen der vier Symptomdimensionen jeweils eine signifikante Abweichung vom HWE (alle $p<0.034$) und wurde daher von den Auswertungen ausgeschlossen (vgl. Tabelle 23 - Tabelle 26 im Anhang).

Im direkten Vergleich von Patienten mit hoher und niedriger Ausprägung in der Dimension III („Hort- und Sammelzwänge“) zeigten sich für keine der untersuchten Varianten signifikante Auffälligkeiten (alle $p>0.05$, vgl. Tabelle 25 im Anhang). Genauso waren die Genotyp- und Allelverteilungen für die nach der Dimension I „Symmetrie- und Ordnungszwänge“ unterteilten Patienten nicht signifikant verschieden (alle $p>0.05$, vgl. Tabelle 23 im Anhang).

Für die Dimension II „Waschwänge“ (Tabelle 24 im Anhang) zeigte sich eine hoch signifikante Assoziation mit der *HTR3E*-Variante Ala86Tyr (rs7627615) (Genotyp: $p<0.001$, Allel: $p<0.001$). Hierbei führten das G-Allel und der GG-Genotyp (kodierend für die Ala86-Variante) zu einem erhöhten Risiko ($OR_G=2.12$ [CI=1.44-3.13], $OR_{GG}=3.90$ [CI=1.78-8.55]) während das A-Allel (Tyr86-Variante) einen protektiven Effekt zeigte ($OR_A=0.47$ [CI=0.32-0.70], $OR_{AA}=0.44$ [CI=0.25-0.79]) (Abbildung 3). Zusätzlich zeigten sich nominell

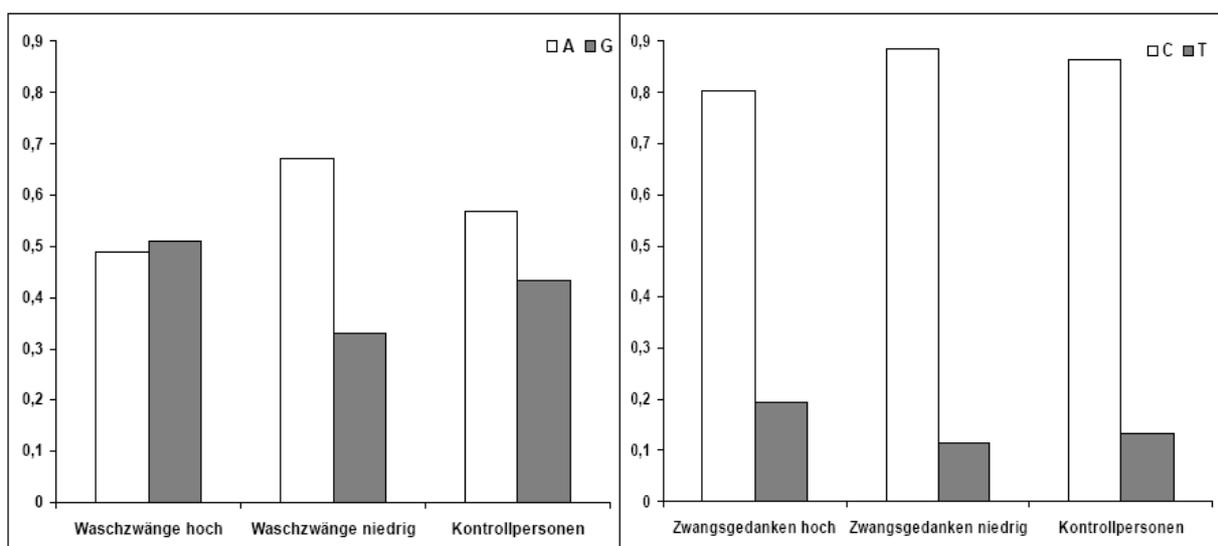
Ergebnisse

signifikante Assoziationen der Dimension „Waschzwänge“ mit dem *HTR3C*-Polymorphismus Ala405Gly (rs6807362), der *TPH2*-Promotorvariante -703G>T (rs4570625) und dem tri-allelischen 5-HTTLPR: Entsprechend waren Patienten mit vorwiegend starken Waschzwängen häufiger homozygot für die *HTR3C*-Variante Gly405 (OR_{GG}=2.43 [CI=1.27-4.62], p=0.021) und die seltene *TPH2* -703T-Variante (OR_T=1.71 [CI=1.08-2.71], p=0.023, OR_{TT}=4.90 [CI=1.02-23.65], p=0.045). Für das mit einer starken Expression verbundene L_A-Allel des 5-HTTLPR zeigte sich hingegen ein protektiver Einfluss auf die Entwicklung von Waschzwängen (OR_{LA}=0.67 [CI=0.46-0.98], p=0.039, OR_{LALA}=0.53 [CI=0.29-0.96], p=0.094).

In Bezug auf die Dimension IV „Zwangsgedanken“ zeigte sich eine nominell signifikante Assoziation der *HTR6*-SNPs 267C>T (rs1805054): Patienten mit hoher Ausprägung in dieser Dimension waren demnach häufiger Träger des T-Allels als Patienten mit niedriger Ausprägung (OR_T=1.84 [CI=1.08-3.13], p=0.023; Abbildung 3, Tabelle 26 im Anhang).

Da zwei unabhängige Studien eine Assoziation des 5-HTTLPR spezifisch mit Wiederholungszwängen beschrieben haben (Cavallini et al., 2002; Hasler et al., 2006), wurde zusätzlich geprüft, ob zwischen Patienten mit und ohne Wiederholungszwängen ein Unterschied im 5-HTTLPR bestand. Im Gegensatz zu den Vorbefunden waren die Genotyp- und Allelverteilungen zwischen den beiden Patientengruppen nicht verschieden (bi-allelisch: Genotyp=0.706, Allel: p=0.508; tri-allelisch: Genotyp=0.763, Allel: p=0.814).

Abbildung 3: Allelfrequenzen der *HTR3E*-Variante Ala86Tyr (rs7627615) bei der Dimension „Waschzwänge“ und der *HTR6*-Variante 267C>T (rs1805054) bei der Dimension „Zwangsgedanken“



Anmerkung:

Signifikanzen zu *HTR3E* bei der Dimension „Waschzwänge“: Patienten mit hoher Ausprägung vs. Patienten mit niedriger Ausprägung ($p < 0.001$), Patienten mit hoher Ausprägung vs. Kontrollpersonen ($p = 0.058$), Patienten mit niedriger Ausprägung vs. Kontrollprobanden ($p = 0.006$).

Ergebnisse

Signifikanzen zu *HTR6* bei der Dimension „Zwangsgedanken“: Patienten mit hoher Ausprägung vs. Patienten mit niedriger Ausprägung ($p=0.023$), Patienten mit hoher Ausprägung vs. Kontrollpersonen ($p=0.041$), Patienten mit niedriger Ausprägung vs. Kontrollprobanden ($p=0.505$).
Weitere Angaben siehe Text.

In einem zweiten Schritt wurden für alle Varianten, die zwischen Patienten mit hohen und niedrigen Ausprägungen in einer bestimmten Symptomdimension unterschieden („Waschzwänge“: *HTR3C*, *HTR3E*, *TPH2*, *SLC6A4*; „Zwangsgedanken“: *HTR6*), mit den Genotyp- und Allelverteilungen der Kontrollgruppe verglichen. Die spezifische Assoziation der *HTR3E*-Variante Tyr86Ala (rs7627615) mit der Dimension „Waschzwänge“ zeigte auch hier: Patienten mit hoher Ausprägung waren im Trend häufiger Träger des G-Allels ($OR_G=1.37$ [CI=0.99-1.88], $p=0.058$) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Umgekehrt war das A-Allel der *HTR3E*-Variante signifikant assoziiert in der Gruppe der Patienten mit niedriger Ausprägung ($OR_A=1.55$ [CI=1.13-2.13], $p=0.006$) (Abbildung 3). Die mit der Dimension „Waschzwänge“ nominal assoziierten Varianten Ala405Gly (*HTR3C*, rs6807362), -703G>T (*TPH2*, rs4570625) und 5-HTTLPR (*SLC6A4*) zeigten im Vergleich der Patienten mit hoher Ausprägung mit den Kontrollpersonen keine auffälligen Genotyp- und Allelverteilungen (alle $p>0.10$). Für die Patientengruppe mit niedrig ausgeprägten Werten in der Dimension „Waschzwänge“ zeigte sich hingegen eine signifikante Häufung des L_A -Allels ($OR_{L_A}=1.52$ [CI=1.12-2.07], $p=0.007$) und eine nominal signifikante Assoziation mit dem C-Allel (kodierend für Ala405) der kodierenden *HTR3C*-Variante ($OR_C=1.37$ [CI=1.01-1.86], $p=0.048$). Für die *TPH2*-Promotorvariante zeigte sich bei diesem Vergleich kein statistischer Zusammenhang ($p>0.10$). Schließlich zeigte sich das spezifische Assoziationssignal des T-Allels der *HTR6*-Variante 267C>T (rs1805054) mit einer hohen Ausprägung in der Dimension IV „Zwangsgedanken“ ebenfalls im Vergleich zur Kontrollgruppe ($OR_T=1.57$ [CI=1.03-2.38], $p=0.041$), während keine Unterschiede der Patienten mit niedriger Ausprägung und der Kontrollgruppe gefunden wurden ($p>0.10$) (Abbildung 3).

7.3 Fragestellung 3: Lassen sich kognitive Funktionen als Endophänotypen der Zwangsstörung validieren?

Vor der Analyse potentieller kognitiver Endophänotypen wurden Korrelationen zwischen neuropsychologischen und okulomotorischen Parametern und klinischen Parametern in den Gruppen der Zwangserkrankten und der Angehörigen bestimmt. In beiden Gruppen bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen den kognitiven Leistungen und dem Schweregrad der Zwangssymptomatik gemessen über die Y-BOCS (alle $p>0.05$). Eine niedrigere Leistung

Ergebnisse

der Zwangspatienten im Verbalgedächtnis war korreliert mit höheren Depressivitätswerten gemessen über den BDI ($r=-0.38$, $p=0.036$). In der Gruppe der Angehörigen korrelierte die Reaktionslatenz in der reflexiven Prosakkadenbedingung negativ mit dem BDI-Wert ($r=-0.47$, $p=0.03$). In der Gruppe der Zwangserkrankten bestanden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den analysierten neuropsychologischen und okulomotorischen Parametern. In der Gruppe der Angehörigen waren längere Reaktionslatenzen in der Antisakkadenbedingung mit niedrigeren Werten in der Wortflüssigkeit korreliert ($r=-0.55$, $p=0.009$). Bezogen auf die Differenzierung dimensionaler Subtypen zeigten Patienten mit hohen oder niedrigen Ausprägungen in den vier definierten Dimensionen keine Unterschiede in der neuropsychologischen oder okulomotorischen Leistung (alle $p>0.05$, vgl. Tabelle 31-Tabelle 38 im Anhang). Früh erkrankte Patienten zeigten im Vergleich zu spät erkrankten Patienten gleichermaßen verlängerte Reaktionszeiten in der Prosakkadenbedingung (373.0 ± 69.0 vs. 279.8 ± 35.0) und der Antisakkadenbedingung (493.2 ± 103.7 vs. 420.3 ± 81.6) (Bedingungseffekt $F(1,17)=49.85$, $p<0.001$; Gruppeneffekt $F(1,17)=6.94$, $p=0.017$; Interaktionseffekt $F(1,17)=0.30$, $p=0.589$; vgl. Tabelle 30 im Anhang). Hinsichtlich der Fehlerrate in der Antisakkadenaufgabe sowie der neuropsychologischen Funktionen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit frühem oder spätem Erkrankungsbeginn (alle $p>0.05$, vgl. Tabelle 29 und Tabelle 30 im Anhang).

Zur Identifikation neuropsychologischer Endophänotypen der Zwangsstörung wurden zunächst die Leistungen der Zwangspatienten der Stichproben III und IV mit den Leistungen der jeweils parallelisierten Kontrollgruppen verglichen. In einem zweiten Schritt wurden potentielle Endophänotypen durch Vergleiche der Angehörigen mit den Kontrollen validiert. Eine detaillierte Darstellung der neuropsychologischen und okulomotorischen Leistungen in den untersuchten Gruppen findet sich in Tabelle 27 und Tabelle 28 im Anhang.

Hinsichtlich der neuropsychologischen Funktionen (Stichprobe III) zeigte die Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant beeinträchtigte Leistungen in den Funktionsbereichen Visuelle Organisationsleistung ($z=-0.92$, $F(1,58)=6.85$, $p=0.011$), Visuelles Gedächtnis ($z=-0.76$, $F(1,58)=8.33$, $p=0.005$), visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis ($z=-1.05$, $F(1,58)=4.3$, $p=0.043$), Problemlösen ($z=-0.73$, $F(1,58)=4.54$, $p=0.037$) und visuomotorische Geschwindigkeit ($z=-0.78$, $F(1,58)=5.27$, $p=0.025$) (Abbildung 4). Keine signifikanten Defizite ergaben sich für die Bereiche Verbales Gedächtnis ($z=-0.40$, $F(1,58)=2.13$, $p=0.150$) und Wortflüssigkeit ($z=-0.31$, $F(1,58)=1.72$, $p=0.195$) (Abbildung 4).

Für die Gruppe der Angehörigen wurden in allen Funktionsbereichen im Vergleich zur Kontrollgruppe negative z -Werte ermittelt (Spanne: $z=-0.18$ bis -0.45). Im Vergleich zur Kon-

Ergebnisse

trollgruppe erreichten die gefundenen Unterschiede jedoch für keinen der analysierten Funktionsbereiche die statistische Signifikanzgrenze (alle $F(1,58) < 2.30$, $p > 0.10$) (Abbildung 4). Bei Ausschluss der fünf Angehörigen mit früheren psychiatrischen Erkrankungen blieben diese Ergebnisse unverändert (alle $F(1,53) < 1.78$, $p > 0.10$) (vgl. Tabelle 27 im Anhang).

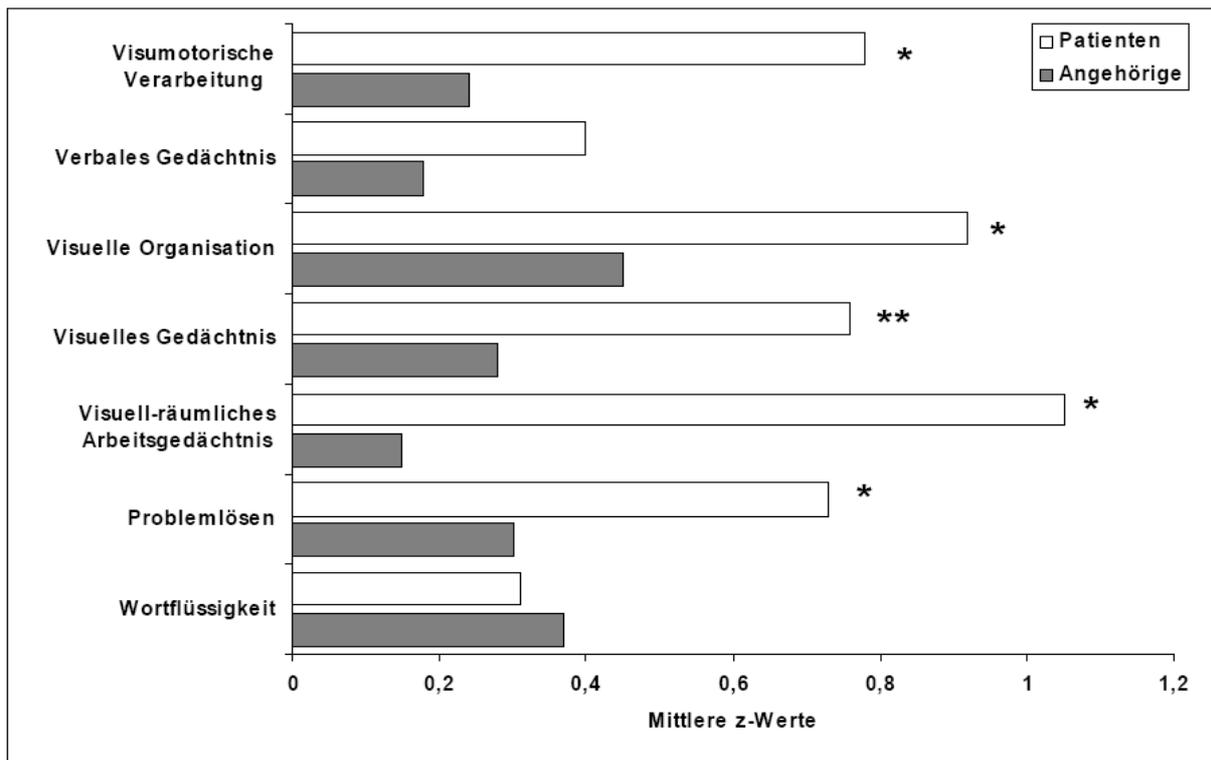
Da die einzelnen neuropsychologischen Test in der vorliegenden Arbeit zu kognitiven Funktionsbereichen aggregiert waren, wurde ebenfalls versucht, die in vorherigen Studien (Cavedini et al., 2010; Delorme et al., 2007; Li et al., 2012; Rajender et al., 2011; Segalas et al., 2010) berichteten Defizite bei Angehörigen in einzelnen Testparametern direkt zu replizieren. Analysiert wurden der RCFT Kopierdurchgang, die Organisationsleistung im RCFT, der verzögerte Abruf des RCFT, die Bearbeitungsgeschwindigkeit im TOL und die Gesamtleistung im TOL. Im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppe zeigten die Patienten mit einer Zwangsstörung signifikante Defizite im RCFT Kopierdurchgang ($z = -0.98$, $F(1,58) = 7.27$, $p = 0.009$), im verzögerten Abruf im RCFT ($z = -0.77$, $F(1,58) = 8.33$, $p = 0.005$) und im Gesamtwert im TOL ($z = -0.59$, $F(1,58) = 4.06$, $p = 0.049$) während die Organisationsstrategie im RCFT ($z = -0.30$, $F(1,58) = 1.25$, $p = 0.268$) und die Bearbeitungszeit im TOL ($z = -0.46$, $F(1,58) = 1.90$, $p = 0.173$) insignifikante Unterschiede zeigten. Entgegen der berichteten Vorbefunde fand sich auch in den Einzeltestwerten der untersuchten Angehörigen im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikanten Beeinträchtigungen ($z = -0.20$ bis -0.44 , $F(1,58) < 1.0$, $p > 0.10$) (vgl. Tabelle 27 im Anhang).

In der Antisakkadenaufgabe (Stichprobe IV) zeigten die Patienten mit einer Zwangsstörung im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant erhöhte Fehlerrate in der Antisakkadenbedingung ($33.8\% \pm 26.7$ vs. $13.1\% \pm 9.3$, $F(1,40) = 10.14$, $p = 0.003$). Der gefundene Unterschied entspricht einer Effektgröße von $z = 1.29$. Die Reaktionszeiten in der Sakkadenaufgabe wurden in einer 2×2 -ANOVA mit Gruppenzugehörigkeit als Zwischengruppenfaktor und Aufgabenbedingung (Prosakkade, Antisakkade) als Innergruppenvariable sowie der Reaktionslatenz als abhängige Variable analysiert. Der Messwiederholungs-Faktor zeigte einen hochsignifikanten Effekt, welcher die zu erwartende Verlängerung der Antisakkadenlatenzen gegenüber den Prosakkaden-Latenzen abbildet ($F(1,40) = 116.17$, $p < 0.001$). Es zeigte sich kein übergreifender Haupteffekt für die Gruppenzuteilung ($F(1,40) = 0.43$, $p = 0.514$) aber eine signifikante Interaktion von Gruppe und Aufgabenbedingung ($F(1,40) = 5.93$, $p = 0.019$). Um diesen Interaktionseffekt für beide Aufgabenbedingungen getrennt zu analysieren, wurden einfaktorielle ANOVAs berechnet. Im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen zeigten die Zwangspatienten keine signifikanten Unterschiede in den Prosakkadenlatenzen (Zwangspatienten: 324.5 ± 75.4 , Kontrollpersonen: 335.3 ± 48.2 ; $F(1,40) = 0.31$, $p = 0.583$) oder den Antisak-

Ergebnisse

kadenlatenzen (Zwangspatienten: 453.7 ± 99.0 , Kontrollpersonen: 416.9 ± 51.2 ; $F(1,40)=2.29$, $p=0.138$). Entsprechend zeigt der signifikante Interaktionseffekt eine größere Differenz zwischen den gemittelten Antisakkadenlatenzen und Prosakkadenlatenzen bei Zwangspatienten (129.1 ± 74.7) im Vergleich zur Kontrollgruppe (81.6 ± 49.4) an (vgl. Abbildung 5).

Abbildung 4: Neuropsychologische Beeinträchtigungen bei Patienten mit einer Zwangsstörung und selbst nicht erkrankten Angehörigen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen



Anmerkung:

Dargestellt werden z-Werte (Kontrollpersonen MW: 0 ± 1). Hohe Werte weisen auf ein stärkeres Defizit hin.

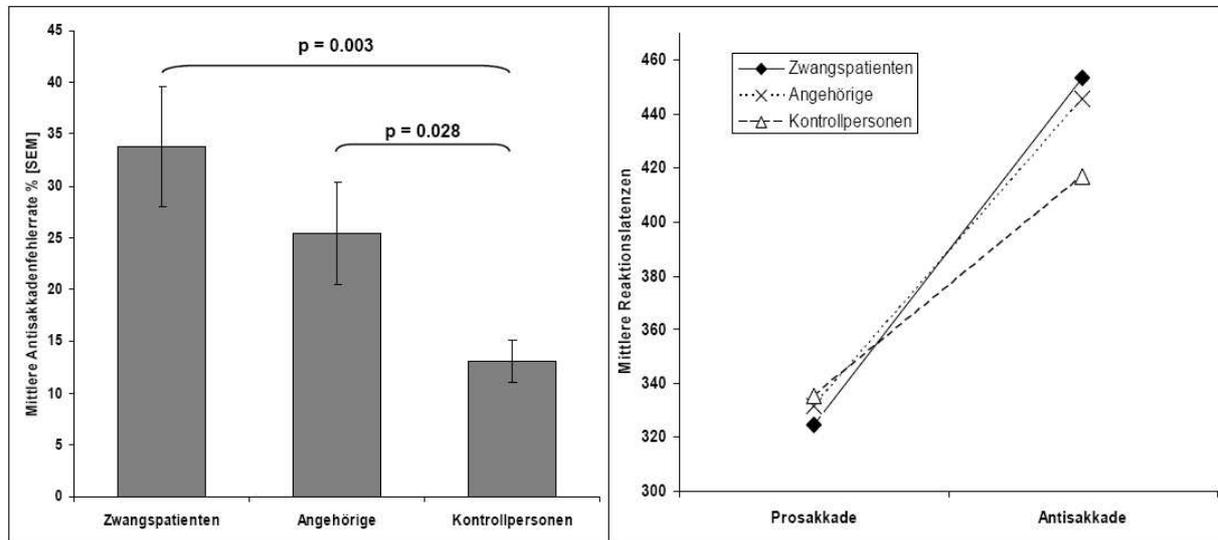
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Wie bei den Zwangserkrankten zeigte sich auch für den Vergleich der Angehörigen mit der Kontrollgruppe eine signifikant erhöhte Fehlerrate in der Antisakkadenbedingung ($25.4\% \pm 22.5$ vs. $13.1\% \pm 9.3$, $F(1,40)=5.20$, $p=0.028$) mit einer Effektgröße von $z=0.84$ (Abbildung 5). Die signifikant erhöhte Fehlerrate blieb bestehen, wenn die Angehörigen mit früheren psychiatrischen Erkrankungen von der Auswertung ausgeschlossen wurden ($25.3\% \pm 21.2$ vs. $13.1\% \pm 9.3$, $F(1,36)=5.84$, $p=0.021$). In Bezug auf die Reaktionszeiten ergab die 2×2 -Anova neben einem signifikanten Effekt der Aufgabenbedingung ($F(1,40)=83.12$, $p < 0.001$) weder einen Haupteffekt hinsichtlich der Gruppen ($F(1,40)=0.91$, $p=0.347$) noch einen Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Aufgabenbedingung ($F(1,40)=2.30$, $p=0.137$). Bei Ausschluss der Angehörigen mit früheren psychiatrischen Erkrankungen zeigte sich ebenfalls weder ein

Ergebnisse

signifikanter Gruppenunterschied ($F(1,36)=0.62$, $p=0.437$) noch ein Interaktionseffekt ($F(1,36)=1.12$, $p=0.296$).

Abbildung 5: Antisakkadenfehlerrate (links) und Reaktionslatenzen (rechts) in beiden Aufgabenbedingungen bei Zwangserkrankten, Angehörigen und gesunden Kontrollpersonen



Anmerkungen: siehe Text.

7.4 Fragestellung 4: Werden kognitive Endophänotypen der Zwangsstörung durch genetische Varianten des serotonergen Systems beeinflusst?

Von den im Rahmen der GENOS-Studie erhobenen kognitiven Funktionen liegen neben einer beeinträchtigten kognitiven Leistung bei Patienten mit einer Zwangsstörung in mindestens einer Studie einschließlich der vorliegenden Untersuchung ebenfalls Defizite bei Angehörigen in der visuellen Organisationsstrategie und dem visuellen Gedächtnis, der Problemlösefähigkeit und der Antisakkadenfehlerrate vor (vgl. Kapitel 4.1 und 4.2). Entsprechend wurden diese kognitiven Funktionen hier als potentielle Endophänotypen der Zwangsstörung angesehen. Explorativ wurde geprüft, ob die typisierten serotonergen Genvarianten einen signifikanten Einfluss auf diese Funktionen zeigen. Wie in Kapitel 6.1.4 dargestellt, wurde für diese Auswertungen zugunsten einer erhöhten Power auf eine Parallelisierung der Patientengruppe ($N=56$), der Angehörigengruppe ($N=33$) und der Kontrollgruppe ($N=50$) verzichtet. Da die drei Gruppen sich im Alter unterschieden (vgl. Kapitel 6.1.4), wurde hierfür in allen folgenden Berechnungen korrigiert.

Die Gruppen der Zwangspatienten, Angehörigen und Kontrollprobanden unterschieden sich signifikant in der visuellen Organisationsstrategie ($F(2,128)=3.09$, $p=0.049$), im visuellen Gedächtnis ($F(2,134)=5.77$, $p=0.004$) und der Problemlösefähigkeit ($F(2,134)=3.48$,

Ergebnisse

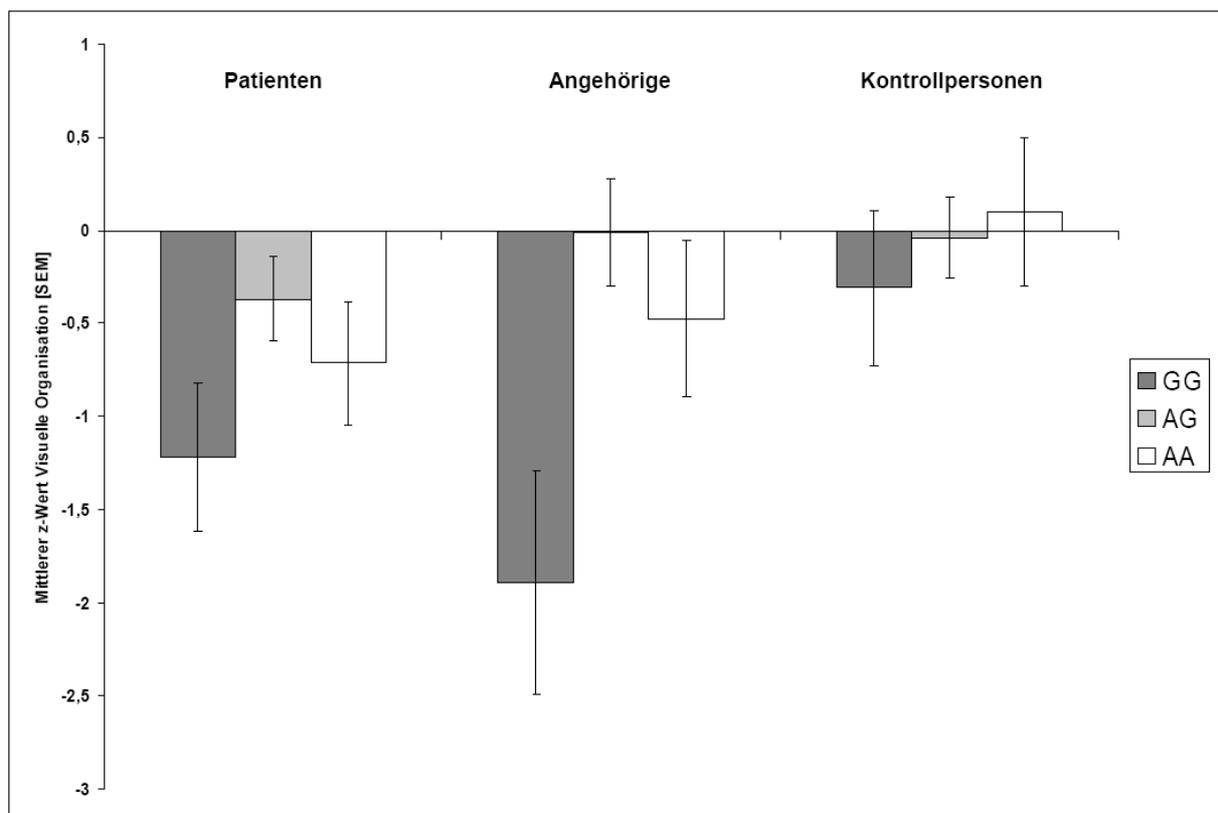
$p=0.034$). In Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus Kapitel 7.3 zeigten post-hoc durchgeführte Einzelvergleiche, dass jeweils die Gruppe der Zwangserkrankten gegenüber der Kontrollgruppe signifikant beeinträchtigt war (visuelle Organisationsstrategie $p=0.017$, visuelles Gedächtnis $p=0.001$, Problemlösefähigkeit $p=0.010$), während die Angehörigen gegenüber der Kontrollgruppe eine unauffällige Leistung zeigten (visuelle Organisationsstrategie $p=0.132$, visuelles Gedächtnis $p=0.239$, Problemlösefähigkeit $p=0.473$). Für die in der vorliegenden Arbeit erstmals als potentieller Endophänotyp beschriebene Antisakkadenperformanz zeigte sich ein eindeutiger statistischer Trend für die Antisakkadenfehlerrate ($F(2,89)=2.86$, $p=0.062$). Wie schon bei den Auswertungen in den Validierungsstichprobe (vgl. Kapitel 7.3) zeigten sowohl Patienten als auch die Angehörigen in den post-hoc durchgeführten Einzelvergleichen eine signifikant erhöhte Fehlerrate in der Antisakkadenaufgabe im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p=0.040$ und $p=0.049$). Alle Mittelwerte und Standardabweichungen der drei Gruppen in den analysierten Endophänotypen werden in Tabelle 39 im Anhang wiedergegeben. Aufgrund der Unterschiede zwischen den drei Gruppen wurde in den folgenden Genotyp-Endophänotyp-Analysen neben dem Faktor Genotyp auch die Gruppenzuteilung als zweiter Faktor berücksichtigt (3×3 ANOVAs mit Alter als Kontrollvariable). Die Unterschiede zwischen diesen drei Gruppen in den zweifaktoriellen Analysen korrespondieren gut mit den Ergebnissen der einfaktoriellen ANOVAs und werden daher aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht im Einzelnen berichtet.

Auf eine Auswertung der kodierenden Variante Tyr129Ser (rs1176744) des *HTR3B* wurde verzichtet, da die Stichprobe für diese Variante durch eine eingeschränkte Genotypisierungsrate mit $N=81$ (58.3% der Stichprobe V) vergleichsweise klein war. Zur Analyse der Varianten His452Tyr (*HTR2A*, rs6314), 267C>T (*HTR6*, rs1805054) und -703G>T (*TPH2*, rs4570625) wurden die beiden seltenen Genotypen aufgrund der niedrigen Allelfrequenzen zu einer Gruppe zusammengefasst und mit dem häufigen homozygoten Genotyp verglichen. Die *HTR2A*-Variante 102C>T (rs6313) wurde aufgrund der hohen Überlappung mit der Variante -1438G>A (rs6311) nicht gesondert ausgewertet ($r=0.99$, $D=0.99$). Alle untersuchten Varianten zeigten keine signifikanten Zusammenhänge mit den demographischen Merkmalen Alter, Geschlechtsverteilung, Bildung (in Jahren) und präorbider Intelligenz (alle $p>0.05$). Lediglich für die *HTR2A*-Promotorvariante -1438G>A zeigte sich ein Effekt auf das Alter der Probanden ($F(2,134)=4.75$, $p=0.010$). Post-hoc durchgeführte Vergleiche zeigten, dass beide homozygoten Gruppen signifikant älter als die heterozygoten Probanden waren (AA vs. AG $p=0.007$, AG vs. GG $p=0.031$, AA vs. GG $p=0.392$). Alle in die Genotyp-Endophänotyp-Analysen eingeschlossenen Varianten waren im HWE (alle $p>0.05$).

Ergebnisse

Hinsichtlich der kognitiven Endophänotypen beeinflusste die kodierende *HTR3E*-Variante Ala86Tyr (rs7627615) über alle Gruppen hinweg signifikant die Effizienz der visuellen Organisationsleistung (Gen-Effekt: $F(2,117)=5.23$, $p=0.007$, Interaktionseffekt: $F(4,117)=1.10$, $p=0.362$). Post-hoc waren besonders Träger des GG-Genotyps (homozygote Ala86-Variante) beeinträchtigt ($z=-1.14\pm 1.26$), während Probanden mit dem AG-Genotyp ($z=-0.14\pm 1.22$) oder dem AA-Genotyp ($z=-0.36\pm 1.22$) bessere Werte erreichten (GG vs. AG $p=0.002$, GG vs. AA $p=0.031$, AG vs. AA $p=0.403$) (Abbildung 6).

Abbildung 6: Die visuelle Organisationsleistung bei Patienten mit einer Zwangsstörung, Angehörigen und gesunden Kontrollprobanden in Abhängigkeit des *HTR3E*-Genotyps.



Anmerkungen:

Der Haupteffekt für den *HTR3E*-Genotyp ist signifikant ($p=0.007$), post-hoc unterscheidet sich der GG-Genotyp vom AG-Genotyp ($p=0.002$) und dem AA-Genotyp ($p=0.031$), während AG- und GG-Genotyp nicht voneinander abweichen ($p=0.403$). Weitere Angaben siehe Text.

Keines der anderen berechneten Genotyp-Endophänotyp-Modelle ergab signifikante Genotyp- oder Genotyp-Gruppen-Interaktionseffekte auf dem festgelegten Signifikanzniveau von $p=0.01$ (vgl. Tabelle 40-Tabelle 43 im Anhang). Ein nominell signifikanter Interaktionseffekt zeigte sich für die kodierende Variante Ala405Gly (rs6807362) des *HTR3C* auf das visuelle Gedächtnis ($F(4,117)=3.10$, $p=0.018$), der Haupteffekt des Genotyps war jedoch nicht signifikant ($F(2,123)=1.10$, $p=0.337$). Deskriptiv waren Angehörige mit dem CC-Genotyp (homozygote Ala405-Variante) besonders beeinträchtigt (CC: $z=-1.20\pm 1.05$, CG: $z=-$

Ergebnisse

0.25±1.05, GG: $z=0.52±1.05$), während dieser Genotyp in der Kontrollgruppe mit besonders guten Leistungen einherging (CC: $z=1.01±1.04$, CG: $z=-0.13±1.04$, GG: $z=0.25±1.04$). Vor dem Hintergrund der extrem kleinen Probandenzahl mit den jeweiligen Genotypen (zwischen N=4 und N=31) ist eine verlässliche Interpretation dieser Genotyp-Gruppen-Interaktion jedoch kaum sinnvoll. Schließlich zeigte sich für die *HTR6*-Variante 267C>T (rs1805054) ein nominal signifikanter Haupteffekt des Genotyps auf die visuelle Gedächtnisleistung ($F(1,127)=4.84$, $p=0.030$). Inhaltlich weiß dieser Effekt auf eine bessere Leistung der Probanden mit dem seltenen T-Allel ($z=0.12±1.10$) im Vergleich zum häufigen CC-Genotyp ($z=-0.37±1.08$) hin. Bezogen auf die Einzelgruppen zeigte sich dieser Effekt jedoch nur in der Gruppe der Angehörigen (CT/TT: $z=0.83±1.06$, CC: $z=-0.50±1.08$), während die Leistungen der Patienten (CT/TT: $z=-0.67±1.06$, CC: $z=-0.64±1.08$) und der Kontrollprobanden (CT/TT: $z=0.20±1.06$, CC: $z=0.02±1.06$) nach dem *HTR6*-Genotyp differenziert keine nennenswerten Unterschiede zeigten. Entsprechend zeigte sich ebenfalls eine nominal signifikante Interaktion von Gruppe und Genotyp ($F(2,127)=3.08$, $p=0.049$).

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der untersuchten Gruppen (Patienten, Angehörige, Kontrollpersonen), unterteilt nach den verschiedenen Genotypen, sind im Einzelnen den Tabelle 40-Tabelle 43 im Anhang zu entnehmen.

8 Diskussion

Die Serotoninhypothese der Zwangsstörung stellt ein umfangreich validiertes, psychopharmakologisches Störungsmodell dieser schweren, neuropsychiatrischen Erkrankung dar (Barr et al., 1992; Zohar et al., 2000). In der vorliegenden Studie wurde – ausgehend von der Serotoninhypothese – die Rolle genetischer Variation des Serotoninsystems bei der Entstehung der Zwangsstörung untersucht. Neben Analysen mit der Zwangsstörung als übergreifendem Phänotyp wurden klinische Subtypen nach dem Ersterkrankungsalter und der Symptomatik gebildet und mit den genetischen Varianten assoziiert. Weiterhin wurden kognitive Funktionen als Endophänotypen der Zwangsstörung untersucht und ein Einfluss der serotonergen Genvarianten auf potentielle Endophänotypen geprüft.

8.1 Einfluss genetischer Varianten des Serotoninsystems auf die Zwangsstörung

Insbesondere eine Beteiligung der Serotoninrezeptor-Gene der erst vor kurzem charakterisierten Rezeptoren 5-HT_{3C}, 5-HT_{3D} und 5-HT_{3E} (Niesler et al., 2003; Niesler et al., 2007) wird durch die hier berichteten Ergebnisse hervorgehoben. Eine genetische Auffälligkeit dieser erstmals von Niesler et al. (2003) beschriebenen Sub-Einheiten war auch von Shugart et al. (2006) angenommen worden: Die Autoren fanden in ihrer Kopplungsstudie in 219 Familien von zwangserkrankten Personen einen Hinweis für einen Krankheitslokus auf Chromosom 3q27-28 in unmittelbarer Nähe (2.5Mb) zu den Genen *HTR3C*, *HTR3D* und *HTR3E* (Shugart et al., 2006). Die 5-HT₃-Rezeptoren werden aus einem Pentamer mit fünf Sub-Einheiten gebildet, der einen liganden-gesteuerten Ionenkanal umschließt (Hannon & Hoyer, 2008). Unterschieden werden fünf Subtypen (A-E), von denen jedoch nur der 5-HT_{3A} funktionelle Homopentamere bilden kann, während die Subtypen B-E allein nicht funktional sind (Niesler et al., 2007). Bisher wurde erst eine molekulargenetische Studie zu den *HTR3*-Genen bei der Zwangsstörung veröffentlicht, in der eine unauffällige Transmission der *HTR3A*-Promotorvariante -42T>C (rs1062613) in 75 Eltern-Kind-Trios berichtet wurde (Mössner et al., 2007). Zu genetischen Varianten der übrigen *HTR3*-Subtypen *HTR3B*, *HTR3C*, *HTR3D* und *HTR3E* im Zusammenhang mit der Zwangsstörung liegen keine Studien vor.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich ein nominal signifikanter Zusammenhang zwischen der kodierenden Variante Arg52His (rs1000952) des *HTR3D* und der Zwangsstörung in der Fall-Kontrollstichprobe. Diese Assoziation zeichnete sich ebenfalls in den analysierten Eltern-Kind-Trios deskriptiv ab und konnte bei Kombination der beiden Assoziations-

Diskussion

signale bestätigt werden. Entsprechend waren zwangserkrankte Personen häufiger Träger der His52-Variante des *HTR3D*. Im Vergleich zum 5-HT_{3A}-Rezeptor zeigen heteromere Rezeptoren, bestehend aus 5-HT_{3A}- und 5-HT_{3D}-Einheiten, einen höheren 5-HT-Wirkungsgrad, was als Hinweis auf eine erhöhte Expression in der Zellmembran interpretiert wird (Niesler et al., 2007).

Die geschlechtsspezifischen Analysen zeigten eine signifikant erhöhte Allelfrequenz des A-Allels der *HTR3C*-Variante Asn163Lys (rs6776410) bei männlichen Zwangspatienten. Die 5-HT_{3A/C}-Rezeptoren weisen einen zum reinen 5-HT_{3A}-Rezeptor vergleichsweise verringerten 5-HT-Wirkungsgrad auf (Niesler et al., 2007). Interessanterweise konnten Kapeller et al. (2009) nachweisen, dass die häufige Variante Asn163Lys des *HTR3C* funktional ist: Die homozygote Asn163-Variante (C-Allel) zeigte im Vergleich zur Lys163-Variante (A-Allel) eine signifikant verringerte 5-HT-Wirkung und eine reduzierte Bindung (B_{max}). Die zweite genotypisierte Variante des *HTR3C* (Ala405Gly, rs6807362) zeigte einen nominalen Zusammenhang mit hoch ausgeprägten Waschzwängen, im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen fanden sich jedoch keine Auffälligkeiten. Aufgrund dieses Ergebnisses kann angenommen werden, dass diese *HTR3C*-Variante die symptomatische Ausprägung der Erkrankung moduliert ohne das allgemeine Erkrankungsrisiko zu beeinflussen. In Bezug auf andere neuropsychiatrische Störungen konnte in einer Studie zu Autismus eine Assoziation des C-C-Haplotyps der *HTR3C*-Varianten Asn163Lys und Ala405Gly gezeigt werden (Rehnmstrom et al., 2009). Erkrankungen des Autismusspektrums und Zwangsstörungen zeigen phänotypische und neurobiologische Ähnlichkeiten, was als Hinweis auf gemeinsame genetische Risikofaktoren interpretiert werden kann (Gross-Isseroff et al., 2001; Jacob et al., 2009).

Ein weiteres Ergebnis der durchgeführten Assoziationsanalysen weist auf eine Beteiligung der kodierenden *HTR3E*-Variante Ala86Tyr (rs7627615) bei der symptomatischen Ausgestaltung der Zwangsstörung hin. Patienten mit einer hohen Ausprägung in der Dimension „Waschzwänge“ waren im Vergleich zu Patienten mit niedriger Ausprägung signifikant häufiger Träger des G-Allels (kodierend für Ala86). Weiterhin war diese Variante bei den Patienten mit hoher Ausprägung ebenfalls tendenziell häufiger im Vergleich zur Kontrollgruppe, während das A-Allel (Tyr86-Variante) überzufällig häufig bei Patienten mit niedriger Ausprägung in der Dimension „Waschzwänge“ gefunden wurde. Entsprechend scheint die Ala86-Variante des *HTR3E* spezifisch das Risiko für die Entstehung von Waschzwängen zu erhöhen, während die Tyr86-Variante einen protektiven Effekt zeigt. Aufgrund dieses Ergebnisses prägt die *HTR3E*-Variante nicht nur Unterschiede in der Dimension „Waschzwänge“ zwischen Patienten, sondern beeinflusst auch das subtypen-spezifische Risiko, an Waschzwängen

zu erkranken, im Vergleich zu gesunden Personen. Wie weiter unten dargestellt (vgl. Kapitel 8.2), zeigen erste Studien, dass die verschiedenen Symptomdimensionen der Zwangsstörung mit unterschiedlichen neurobiologischen Auffälligkeiten assoziiert sind. Die symptom-spezifische Assoziation der *HTR3E*-Variante unterstützt die Annahme von distinkten ätiologischen Faktoren der Symptomdimensionen. Weiterhin zeigte die *HTR3E*-Variante bei den Endophänotypenanalysen einen signifikanten Effekt auf die visuelle Verarbeitung. Über alle Gruppen hinweg zeigten Personen mit dem GG-Genotyp (homozygote Ala86-Variante) eine im Vergleich zu den AG- und AA-Genotypen (Träger der Tyr86-Variante) beeinträchtigte Leistung. Zwei unabhängige Studien fanden, dass nicht nur Patienten mit einer Zwangsstörung, sondern auch nicht erkrankte Verwandte eine schlechtere Verarbeitungsstrategie von visuellen Vorlagen zeigen (Rajender et al., 2011; Segalas et al., 2010). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine ineffizientere visuelle Verarbeitung als genetisch geprägtes Merkmal der Zwangsstörung (d.h. als Endophänotyp) angesehen werden könnte (vgl. Kapitel 8.3). Die gefundene Assoziation der *HTR3E*-Variante mit diesem Kandidaten-Endophänotyp der Zwangsstörung stellt die Identifikation eines zugrundeliegenden genetischen Faktors dieser neuropsychologischen Dysfunktion dar. Interessanterweise wurde in einer vorherigen Studie berichtet, dass die *HTR3E*-Variante Ala86Tyr die Aufmerksamkeitskapazität bei schizophrenen Patienten, deren Angehörigen und gesunden Kontrollpersonen moduliert (Lennertz et al., 2010). Dies unterstützt die angenommene Rolle genetischer Variation des 5-HT_{3E}-Rezeptors bei der individuellen Ausprägung kognitiver Leistung.

Die hier erstmals berichteten genetischen Auffälligkeiten in den *HTR3*-Genen unterstützen den möglichen Einsatz von 5-HT₃-Rezeptorantagonisten zur Behandlung von Zwangsstörungen und kognitiven Beeinträchtigungen. Mehrere unabhängige Studien berichteten hierzu vielversprechende Ergebnisse: In zwei unkontrollierten Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Ondansetron sowohl als Monotherapie bei medikamentenfreien Patienten als auch in Kombination mit einem SRI und einem Neuroleptikum bei behandlungsresistenten Patienten signifikante Verbesserungen der Zwangssymptomatik erbringt (Hewlett et al., 2003; Pallanti et al., 2009). Hierauf aufbauend wurde in randomisierten, doppelverblindeten, placebokontrollierten Studien die Wirksamkeit der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Ondansetron und Granisetron in Kombination mit einem SSRI geprüft. Soltani et al. (2010) berichteten durch die zusätzliche Gabe von Ondansetron ein beschleunigtes Ansprechen auf die Behandlung mit Fluoxetin über acht Wochen. In der zweiten kontrollierten Studie wurden insgesamt 42 Patienten randomisiert mit Fluvoxamin und Granisetron oder einem Placebo behandelt (Askari et al., 2012). Die Studie berichtete für die zusätzlich mit Granisetron behandelten Patienten eine

Diskussion

gemittelte Reduktion der Zwangssymptomatik um annähernd 17 Punkte (~59%) in der Y-BOCS, während Fluvoxamin allein zu einer mittleren Reduktion von 10 Punkten (~34%) führte. Zum Ende der Studie zeigten 90% der Patienten mit Kombinationsbehandlung und 35% der Patienten in der Placebogruppe Y-BOCS-Werte unterhalb der Grenze für eine klinisch ausgeprägte Symptomatik (ebd.). Im Vergleich zur konventionellen Kombinationsbehandlung von SRIs mit Neuroleptika bei behandlungsresistenten Zwangserkrankungen zeigte die zusätzliche Gabe von Granisetron kaum unerwünschte Nebenwirkungen bei vergleichbarer Wirksamkeit (ebd.). Da in beiden kontrollierten Studien mit acht Wochen eine vergleichsweise kurze Verlaufsmessung erfolgte, ist eine Beurteilung der längerfristigen Effektivität von 5-HT₃-Rezeptorantagonisten zur Behandlung von Zwängen noch nicht möglich. Interessanterweise zeigte Ondansetron ebenfalls eine klinische Wirksamkeit bei der Behandlung des Tourette-Syndroms (Toren et al., 2005), einer neuropsychiatrischen Erkrankung mit repetitiven motorischen und vokalen Tics, bei der häufig auch komorbide Zwangssymptome beobachtet werden (Ferrao et al., 2009). Neben den vielversprechenden Effekten selektiver 5-HT₃-Rezeptorantagonisten stützen auch die positiven klinischen Effekte von Mirtazapin, einem 5-HT₂- und 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, die Rolle der 5-HT₃-Rezeptoren bei der Zwangsstörung: Koran et al. (2005) untersuchten die Effekte einer alleinigen Behandlung mit Mirtazapin in einer Stichprobe von 30 Patienten mit einer Zwangsstörung. Über 50% der Patienten sprachen in der ersten, nicht verblindeten Studienphase von zwölf Wochen auf die Behandlung an. Diese Patienten wurden anschließend randomisiert über acht Wochen entweder mit Mirtazapin weiterbehandelt oder wechselten auf ein Placebo. Während die Mirtazapin-Gruppe eine weitere Verbesserung der Symptomatik zeigte, stieg der mittlere Y-BOCS-Wert in der Placebogruppe wieder auf den Ausgangswert zu Studienbeginn an (Koran et al., 2005). Die Autoren folgerten, dass Mirtazapin eine mit SRIs vergleichbare Behandlungsoption für Zwangsstörungen darstellt (ebd.). Passend zu der hier berichteten Rolle der *HTR3E*-Variante Ala86Tyr bei der visuellen Verarbeitung zeigen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten neben den klinischen Effekten ebenfalls prokognitive Effekte. Zwei unabhängige Studien berichteten eine verbesserte P50-Suppression bei Schizophreniepatienten nach einer einmaligen Gabe von Ondansetron oder Tropisetron (Adler et al., 2005; Koike et al., 2005). In zwei weiteren Studien wurden längere Kombinationsbehandlungen mit Ondansetron und stabil eingestellter antipsychotischer Medikation bei Schizophreniepatienten geprüft. Akhondzadeh et al. (2009) fanden nach 12 Wochen Behandlung im Vergleich zur Placebogruppe signifikant verbesserte visuelle Fähigkeiten (Subtests der Wechsler-Memory-Scale: figurales Gedächtnis, visuelle Assoziation, visuelle Reproduktion). In Bezug auf den in der vorliegenden Studie eingesetzten

Diskussion

RCFT konnten Levkovitz et al. (2005) eine Verbesserung des mittelfristigen Abrufs der Figur im Vergleich zu einer Placebobehandlung zeigen. Die in der vorliegenden Studie und in einer früheren Studie (Lennertz et al., 2010) gezeigten Effekte des *HTR3E*-Genotyps auf die visuelle Verarbeitung und die Aufmerksamkeitsleistung unterstützen damit die Rolle der 5-HT₃-Rezeptoren für kognitive Funktionen.

Über welche neuropharmakologischen Mechanismen die Effekte von 5-HT₃-Rezeptorantagonisten auf Zwangssymptome und kognitive Leistungen vermittelt werden, ist nicht abschließend zu beantworten. Bezogen auf die serotonerge Transmission könnte die Blockade der postsynaptischen 5-HT₃-Rezeptoren in Kombination mit der durch die SRIs erzielten 5-HTT-Blockade zu einer verstärkten Aktivierung anderer postsynaptischer 5-HT-Rezeptoren sowie terminaler 5-HT-Autorezeptoren führen (vgl. auch Marek et al., 2003). An Tiermodellen mit zwangsähnlichem Verhalten wurde gezeigt, dass die Behandlung mit einem SRI zu einer Abnahme terminaler 5-HT_{1B}-Rezeptoren führt (El Mansari & Blier, 2006; Shanahan et al., 2011). Interessanterweise findet diese Abnahme zeitlich parallel zur vergleichsweise späten Verbesserung des zwangsähnlichen Verhaltens statt, während Effekte der SRIs auf behaviorale Phänotypen depressiver Symptomatik früher beobachtbar sind (El Mansari & Blier, 2006). Vor dem Hintergrund dieses möglichen Wirksamkeitsmechanismus der SRIs bei der Behandlung von Zwängen könnte die Blockade der 5-HT₃-Rezeptoren diesen Effekt zusätzlich verstärken. Neben diesem denkbaren Mechanismus innerhalb des serotonergen Systems sind auch interaktionelle Prozesse zwischen dem serotonergen und dem dopaminergen System als Erklärung für die Effekte von 5-HT₃-Rezeptorantagonisten plausibel. Die Aktivierung der 5-HT₃-Rezeptoren führt zu einer verstärkten dopaminergen Transmission im mesolimbischen System (Bloom & Morales, 1998). Entsprechend könnte die Wirksamkeit der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten bei Zwangsstörungen durch eine Hemmung des Dopaminsystems erklärt werden. Hierzu passt, dass 5-HT₃-Rezeptorantagonisten ebenfalls vielversprechende klinische Effekte bei der Schizophrenie und bei Suchterkrankungen zeigen (Walstab et al., 2010). Für beide Störungsbilder wird eine zentrale Rolle des dopaminergen Systems angenommen (Howes & Kapur, 2009; Taber et al., 2012). Hinsichtlich der Zwangsstörung verdichten sich die Hinweise auf ein überaktives Dopaminsystem (Denys et al., 2004c; Koo et al., 2010). Bestätigung findet die „Dopaminhypothese“ der Zwangsstörung in der psychopharmakologischen Wirksamkeit von klassischen und neuartigen Antipsychotika (Dold et al., 2013; Goodwin et al., 2009). Einzelne Bindungsstudien mit zwangserkrankten Personen zeigten zudem eine erhöhte Dichte striataler Dopamintransporter (DAT) (C. H. Kim et al., 2003; van der Wee et al., 2004) die sich nach Remission der Symptomatik normalisierte

(C. H. Kim et al., 2007). In Kombination mit dem Befund einer reduzierten Bindung an die Dopamin-D1- und D2-Rezeptoren (Denys et al., 2004b; Olver et al., 2009; Perani et al., 2008) weist die erhöhte DAT-Dichte auf einen erhöhten dopaminergen Tonus bei der Zwangsstörung hin (Denys et al., 2004c). Bis auf eine Assoziation der weniger aktiven 158Met-Variante des *COMT*-Gens bei männlichen Zwangspatienten (Karayiorgou et al., 1997; Taylor, 2012) fanden molekulargenetische Studien zu dopaminergen Genen wie dem Dopamintransporter-Gen (*DAT1*) und verschiedenen Dopaminrezeptor-Genen (*DRD2*, *DRD3*, *DRD4*) weitgehend keine Auffälligkeiten bei Zwangspatienten (Billett et al., 1998; Camarena et al., 2007; Frisch et al., 2000; Hemmings et al., 2003; Taylor, 2012; Walitza et al., 2008). Entsprechend ist es unwahrscheinlich, dass die beschriebenen Auffälligkeiten durch genetische Veränderungen des Dopaminsystems selbst bedingt sind. Vor dem Hintergrund der hier gefundenen Assoziation der *HTR3*-Gene mit der Zwangsstörung kann stattdessen die Hypothese formuliert werden, dass eine veränderte serotonerge Modulation, vermittelt durch die 5-HT₃-Rezeptoren, zu einem überaktiven Dopaminsystem bei der Zwangsstörung beiträgt.

Neben den vielversprechenden Zusammenhängen der hier erstmals untersuchten Gene *HTR3C*, *HTR3D* und *HTR3E* mit der Zwangsstörung wurden in der vorliegenden Arbeit verschiedene andere Gene des serotonergen Systems untersucht.

Die bei der Zwangsstörung am häufigsten untersuchte genetische Variante ist der Promotorpolymorphismus 5-HTTLPR des Serotonintransporter-Gens *SLC6A4* (Taylor, 2012). Eine Beteiligung des 5-HTTLPR erscheint primär aufgrund der zentralen Bedeutung des 5-HTTs für die Standardbehandlung mit SRIs und weiterhin aufgrund der relativ einheitlich berichteten verringerten Dichte der 5-HTTs bei Zwangserkrankten plausibel (vgl. Kapitel 2.1 und 2.2.1). Da die Auffälligkeiten der 5-HTTs nicht nur bei zwangserkrankten Personen, sondern auch bei deren gesunden Verwandten ersten Grades bestehen, kann auf eine genetische Ursache geschlossen werden (Delorme et al., 2005). Konträr zu der verringerten 5-HTT-Dichte weisen metaanalytische Studien zum 5-HTTLPR bei der Zwangsstörung auf eine Assoziation der langen Variante (L-Allel bzw. L_A-Allel, erhöhte Expressionsrate) mit der Erkrankung hin (Bloch et al., 2008b; Taylor, 2012). In der vorliegenden Studie fand sich hingegen keine auffällige Verteilung des 5-HTTLPR in der Gesamtstichprobe der Zwangspatienten. Deskriptiv war die Allelfrequenz des L_A-Allels bei den Patienten leicht erhöht und näherte sich tendenziell der berichteten Assoziation des L_A-Allels an ($p=0.041$, einseitiger Test), was primär auf die weiblichen Patienten zurückzuführen war. Interessanterweise berichteten zwei frühere Studien zum 5-HTTLPR ebenfalls einen spezifischen Zusammenhang bei weiblichen Patien-

Diskussion

ten (Denys et al., 2006; Dickel et al., 2007), metaanalytisch fand sich jedoch kein studienübergreifender Zusammenhang mit dem Geschlecht (Taylor, 2012). Das hier berechnete Odds ratio für das L_A -Allel von 1.24 liegt nahe an dem von Taylor (2012) metaanalytisch aus acht Datensätzen ermittelten Odds ratio von 1.25, so dass die vergleichsweise kleine Stichprobe und die damit einhergehend geringere statistische Power zu bedenken ist (vgl. auch Kapitel 6.6). Die Analysen in den verschiedenen Subtypen der Zwangsstörung ergaben interessanterweise, dass Patienten mit starken Waschwängen im Vergleich zu Patienten mit niedrig ausgeprägten Waschwängen seltener Träger des L_A -Allels waren. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich nur für die Patienten mit niedriger Ausprägung auf der Dimension „Waschwänge“ eine signifikant erhöhte L_A -Allelfrequenz, während die Patienten mit hoher Ausprägung keine Auffälligkeiten zeigten. Entsprechend weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass die mit einer hohen Expression des 5-HTT assoziierte Variante des 5-HTTLPR bei zwangserkrankten Personen eine protektive Funktion für die Entstehung von Waschwängen hat.

Ein Zusammenhang der *HTR1A*-Promotorvariante -1019G>C (rs6295) war explorativ untersucht worden, da diese Variante vielfach mit der Depression assoziiert wurde und der 5-HT1A-Rezeptorantagonist Pindolol in einer Studie erfolgreich zur Augmentation einer konventionellen Therapie mit Paroxetin bei Zwangserkrankten eingesetzt worden war (Dannon et al., 2000). Demgegenüber fand eine zweite Studie keine Unterschiede zwischen Fluvoxamin kombiniert mit Pindolol oder einem Placebo (Mundo et al., 1998). Die Ergebnisse der hier durchgeführten Assoziationsuntersuchung sprechen nicht für eine Beteiligung der *HTR1A*-Promotorvariante bei der Entstehung von Zwängen allgemein. Lediglich zwischen Patienten mit einem frühen oder späten Krankheitsbeginn zeigte sich eine nominal signifikante Abweichung in den Genotyp- und Allelverteilungen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren spät erkrankte Patienten nominal häufiger Träger des GG-Genotyps. Hiernach scheint die mit einer höheren Expression verbundene -1019G-Variante möglicherweise eine spezifische Rolle bei diesem Subtyp der Erkrankung zu spielen. Die -1019G-Variante zählt zu den empirisch gut abgesicherten Risikovarianten für die Depression und sagt ein schlechteres Ansprechen auf antidepressive Therapien vorher (Drago et al., 2008; Le Francois et al., 2008). Komorbide depressive Erkrankungen treten jedoch gleichhäufig bei früh und spät erkrankten Zwangspatienten auf (Janowitz et al., 2009; Taylor, 2011). Entsprechend ist es unwahrscheinlich, dass die spezifische Beteiligung des *HTR1A* bei späten Erkrankungsfällen durch ein erhöhtes Depressionsrisiko zu erklären ist.

In der vorliegenden Untersuchung wich die *HTR1B*-Variante 861G>C (rs6296) sowohl bei den Patienten als auch bei den Kontrollpersonen signifikant vom Hardy-Weinberg-Equilibrium ab, so dass eine Interpretation der Assoziationsergebnisse nicht zulässig war. Aufgrund der hohen technischen Standardisierung der Genotypisierung ist eine fehlerhafte Diskrimination der Variante jedoch mit sicherer Wahrscheinlichkeit auszuschließen. Die Abweichung in der Patientengruppe könnte als Hinweis auf eine Rolle dieser Variante bei der Zwangsstörung gesehen werden. Mehrere unabhängige Assoziationsstudien wiesen auf eine Rolle der *HTR1B*-Variante 861G>C bei der Zwangsstörung hin (S. J. Kim et al., 2009; Levitan et al., 2006; W. Liu et al., 2011; Mundo et al., 2000; Mundo et al., 2002), während andere Studien keine Auffälligkeiten berichteten (Denys et al., 2006; Di Bella et al., 2002a; Dickel et al., 2007; Walitza et al., 2004). Metaanalytisch zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang dieser Variante mit der Zwangsstörung (Taylor, 2012). Auch in der bislang ersten genomweiten Assoziationsstudie (GWAS), in der insgesamt 26 genotypisierte SNPs des *HTR1B* in post-hoc durchgeführten Kandidatengen-Analysen assoziiert wurden, ergab sich als niedrigster Signifikanzwert eine Wahrscheinlichkeit von $p=0.0058$ (Stewart et al., 2012). Eine wesentliche Beteiligung genetischer Variation des *HTR1B* für die Zwangsstörung erscheint vor dem Hintergrund dieser aktuellen Studien eher unwahrscheinlich. Wie bereits bei der Diskussion der therapeutischen Effekte der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten dargestellt, gibt es jedoch Hinweise aus tierexperimentellen Studien, dass die Abnahme terminaler 5-HT_{1B}-Rezeptoren mit dem klinischen Ansprechen auf SRIs einhergeht (El Mansari & Blier, 2006; Shanahan et al., 2011). Entsprechend könnte ein Zusammenhang zwischen Varianten des *HTR1B* und dem individuellen Ansprechen auf eine Behandlung mit SRIs angenommen werden.

Weder die genetischen Analysen in der Gesamtgruppe der Zwangspatienten noch die differenzierten Auswertungen unter Berücksichtigung der gängigen Subtypen ergaben einen statistischen Zusammenhang mit den typisierten *HTR2A*-Varianten. Deskriptiv zeigte sich eine etwas höhere Allelfrequenz des -1438A-Variante (rs6311) des *HTR2A*-Promotors, was sich mit positiven Assoziationsbefunden früherer Studien (Dickel et al., 2007; Enoch et al., 2001; Enoch et al., 1998; W. Liu et al., 2011; Walitza et al., 2012; Walitza et al., 2002) und der Metaanalyse von Taylor (2012) deckt. Aufgrund der kleinen Effektgröße ($OR_A=1.15$) war die statistische Power in der vorliegenden Studie nicht ausreichend, um einen möglichen signifikanten Zusammenhang zu bestätigen (vgl. Kapitel 6.6). Gegen eine wesentliche Rolle des *HTR2A* für die Zwangsstörungen spricht, dass für die insgesamt 59 genotypisierten SNPs dieses Gens in der GWAS von Stewart et al. (2012) nur ein Signifikanzwert von $p=0.012$ als

Diskussion

bestes Assoziationssignal ermittelt wurde. Die in anderen Studien assoziierte -1438A-Variante zeigt im Vergleich zur -1438G-Variante in mehreren Studien eine erhöhte Expressionsrate des *HTR2A* (Fukuda et al., 2006; Parsons et al., 2004; Polesskaya & Sokolov, 2002). Hierzu passt, dass durch die Blockade des 5-HT_{2A}-Rezeptors mit hochpotenten Antagonisten wie Risperidon eine Verbesserung von Zwangssymptomen erreicht werden kann (Dold et al., 2013; Erzegovesi et al., 2005; McDougle et al., 2000). Risperidon blockiert jedoch ebenfalls dopaminerge D₂-Rezeptoren (Marek et al., 2003) und Amisulprid, ein D₂/D₃-Rezeptorantagonist ohne hohe Affinität für den 5-HT_{2A}-Rezeptor, erzielte in einer unkontrollierten Studie bei Zwängen vergleichbare Effekte (Metin et al., 2003). Entsprechend müssen die Effekte von Risperidon nicht zwingend auf eine funktionale Relevanz des 5-HT_{2A}-Rezeptors hinweisen (Denys et al., 2004c).

Die häufige Variante 267C>T (rs1805054) des *HTR6*-Gens wurde hier erstmals in einer Stichprobe von Zwangspatienten untersucht. Aufgrund der Verteilung im Gehirn und der Eigenschaften des 5-HT₆-Rezeptors wird angenommen, dass dieser vielfältige kognitive Prozesse vermittelt (Marazziti et al., 2013). Entsprechend war eine Rolle des *HTR6* bei der Entstehung der Schizophrenie und der Alzheimer-Demenz angenommen worden (Kan et al., 2004; Kishi et al., 2012). Tierexperimentelle Ergebnisse deuten einen positiven Effekt von 5-HT₆-Rezeptoragonisten auf repetitives und stereotypes Verhalten an, was für eine Beteiligung des *HTR6*-Gens bei der Entstehung der Zwangsstörung sprechen könnte (Schechter et al., 2008). Diese Hypothese wird durch die hier durchgeführten Analysen tendenziell unterstützt: Das seltene T-Allel der untersuchten *HTR6*-Variante war im Vergleich der männlichen Patienten mit einer Zwangsstörung und den männlichen Kontrollpersonen nominal assoziiert. Hinsichtlich der dimensional Subtypen führte das T-Allel zu erhöhten Werten auf der Dimension „Zwangsgedanken“. Hiermit übereinstimmend waren Patienten mit starken Zwangsgedanken häufiger Träger des T-Allels als die Kontrollpersonen. Weiterhin deutete sich ein Zusammenhang der *HTR6*-Variante mit dem visuellen Gedächtnis an. Dieser Effekt war jedoch im Wesentlichen auf die sehr kleine Gruppe der Angehörigen beschränkt, so dass eine Interpretation fraglich erscheint. Passend zu einer möglichen Rolle des *HTR6* bei kognitiven Funktionen zeigen Antagonisten des 5-HT₆-Rezeptors prokognitive Effekte (Upton et al., 2008) und werden inzwischen als mögliche Option zur Behandlung der Alzheimer-Erkrankung untersucht (Maher-Edwards et al., 2010).

Eine genetische Beteiligung der *TPH2*-Promotorvariante -703G>T (rs4570625) war aufgrund einer möglicherweise regional auffälligen Serotoninsynthese untersucht worden (vgl. Kapitel 2.3.7). Hierfür sprechen die Ergebnisse einer aktuellen Studie, die eine signifikant

erhöhte Metabolisierungsrate von Tryptophan zu 5-Hydroxytryptophan im Hippocampus, im Temporallappen sowie im Nucleus Caudatus von Patienten mit einer Zwangsstörung fand (Berney et al., 2011). In der vorliegenden Studie zeigte sich kein genereller Zusammenhang der untersuchten *TPH2*-Variante und der Zwangsstörung. Lediglich die Analysen in den einzelnen Subtypen zeigten einen leichten Einfluss auf die symptomatische Ausprägung, wobei das seltene T-Allel mit stärkeren Waschzwängen verknüpft war. In Übereinstimmung mit dem fehlenden Zusammenhang der Promotorvariante -703G>T und der Zwangsstörung in der vorliegenden Stichprobe zeigten Studien zu den Effekten einer tryptophanarmen Diät keine signifikante Veränderung der Zwangssymptomatik (Barr et al., 1994; Berney et al., 2006; Külz et al., 2007; Smeraldi et al., 1996). Frühere Assoziationsstudien berichteten signifikante Zusammenhänge für verschiedene Haplotypen des *TPH2*-Gens mit der Zwangsstörung, was darauf hinweist, dass möglicherweise weitere Varianten dieses Gens für die Entwicklung der Zwangsstörung relevant sein könnten (da Rocha et al., 2010; Mössner et al., 2006).

Zusammenfassend unterstreichen die dargestellten Ergebnisse die Hypothese einer genetisch beeinflussten Dysregulation des Serotoninsystems („Serotoninhypothese“) bei der Zwangsstörung. Gegenüber dem bisherigen Wissensstand erweitern die positiven Assoziationsergebnisse zu häufigen Varianten der *HTR3*-Gene die Serotoninhypothese um die Relevanz der 5-HT₃-Rezeptoren. Eine ursächliche Rolle der *HTR3*-Gene unterstützt den Einsatz von 5-HT₃-Rezeptorantagonisten zur psychopharmakologischen Behandlung von Zwangssymptomen.

8.2 Die Relevanz von Subtypen der Zwangsstörung für molekulargenetische Studien

Aufgrund der hohen phänotypischen Heterogenität der Zwangsstörung, die sich sowohl in der klinischen Präsentation als auch in neurobiologischen Merkmalen der Erkrankung zeigt, wird zunehmend diskutiert, wie homogenere Subtypen der Zwangsstörung definiert werden können (Mataix-Cols, 2006; Miguel et al., 2005; Taylor, 2011). Zwei relativ gut validierte Ansätze zur Subtypisierung sind die Unterscheidung von früh und spät erkrankten Patienten (Taylor, 2011) und die Differenzierung symptomatischer Dimensionen, die eine Abbildung der individuellen Symptomatik erlauben (Mataix-Cols, 2006; Mataix-Cols et al., 2005; McKay et al., 2004). Es wird angenommen, dass den unterschiedlichen Subtypen der Zwangsstörung möglicherweise spezifische ätiologische Faktoren zugrunde liegen, so dass die Identifikation genetischer Risikovarianten in homogenen Subtypen erleichtert wird (Miguel et al., 2005). Bestätigung findet diese Annahme für die Unterscheidung nach dem

Diskussion

Erkrankungsalter in den Ergebnissen von Familienstudien (vgl. Kapitel 3.1) und für den Ansatz der dimensionalen Symptomdimensionen in Zwillingsuntersuchungen (vgl. Kapitel 3.2). In der vorliegenden Studie zeigten sich einzelne Hinweise auf eine differentielle Rolle serotonerger Varianten in verschiedenen Subtypen: Die *HTR1A*-Promotorvariante -1019G>C (rs6295) scheint eine spezifische Rolle bei Patienten mit einem späten Krankheitsbeginn zu spielen (vgl. Kapitel 8.2). Varianten der Gene *HTR3C* (Ala405Gly, rs6807362), *HTR3E* (Ala86Tyr, rs7627615), *TPH2* (-703G>T, rs4570625) und *SLC6A4* (5-HTTLPR) wurden mit der Dimension „Waschzwänge“ in Verbindung gebracht. Insbesondere die kodierende Variante Ala86Tyr des *HTR3E*-Gens trug dabei in Abhängigkeit der allelischen Ausprägung zu einem erhöhten Risiko bei oder wirkte protektiv (vgl. Kapitel 8.1). Schließlich fand sich ein Hinweis auf eine Rolle der *HTR6*-Variante 267C>T (rs1805054) in Zusammenhang mit der Dimension „Zwangsgedanken“. Diese Ergebnisse weisen für die Entwicklung der einzelnen Subtypen der Zwangsstörung auf spezifische Risikogene hin, die möglicherweise vorbeschriebene Unterschiede in der Neurobiologie zwischen den Subtypen modulieren könnten.

Zunehmend mehr Studien erforschen die Neurobiologie der Subtypen der Zwangsstörung und weisen auf hirnfunktionelle Unterschiede zwischen diesen hin (McKay et al., 2004; Taylor, 2011). In Bezug auf den Subtypen-Ansatz orientiert am Ersterkrankungsalter berichteten zwei unabhängige Studien bei spät im Vergleich zu früh erkrankten Patienten signifikante Beeinträchtigungen in neuropsychologischen Tests: Uneinheitlich fanden Roth et al. (2005) Unterschiede in Aufmerksamkeitsfunktionen (im TMT und der Zahlenspanne) und Hwang et al. (2007) im visuellen Gedächtnis (RCFT) und exekutiven Funktionen (Wortflüssigkeit). Eine weitere Studie berichtete vergleichbare verbale und visuelle Gedächtnisleistungen von nach dem Erkrankungsalter unterteilten Patienten (Henin et al., 2001), was sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie deckt. In Übereinstimmung mit dem gut dokumentierten höheren Schweregrad der Erkrankung bei frühem Beginn berichteten Goussé et al. (2005) eine schlechtere Planungsleistung in der TOL bei Patienten mit frühem im Vergleich zu Patienten mit einem späten Beginn. Gleichmaßen zeigten die früh erkrankten Patienten in der vorliegenden Studie signifikant verlängerte Reaktionszeiten in der Sakkadenaufgabe unabhängig von der Aufgabenbedingung. Bislang liegt erst eine bildgebende Studie vor, in der Zwangserkrankte mit frühem und spätem Beginn direkt verglichen wurden: Busatto et al. (2001) berichteten für diesen Vergleich eine reduzierte Durchblutung des Thalamus, des ACC und des OFC bei den früh erkrankten Patienten. Im Gegensatz zu der vielfach replizierten kortikalen Überaktivierung in diesen mit der Zwangsstörung in Verbindung gebrachten Area-

len (Rotge et al., 2008; Saxena & Rauch, 2000) zeigten die Patienten in dieser Studie jedoch generell eine Unteraktivierung, was möglicherweise durch die kleine Stichprobe von insgesamt 26 Patienten erklärt werden könnte (Busatto et al., 2001). Zusammenfassend zeichnet sich kein klarer Zusammenhang des Ersterkrankungsalters und hirnfunktionellen Maßen ab, die dokumentierten Unterschiede werden jedoch als Hinweis auf eine abweichende Ätiologie des frühen und späten Erkrankungstyps gewertet (Miguel et al., 2005; Taylor, 2011).

Im Vergleich zu dem Subtypen-Ansatz orientiert am Ersterkrankungsalter liegen zu der Neurobiologie der verschiedenen Symptomdimensionen der Zwangsstörung mehr Studien vor. Insbesondere Patienten mit hohen Werten in der Dimension „Kontrollzwänge“ scheinen im Vergleich zu anderen symptomatischen Subgruppen ausgeprägte kognitive Defizite zu zeigen: Die spezifischen Beeinträchtigungen lagen in den publizierten Studien jedoch uneinheitlich in der visuellen Organisationsfähigkeit (Jang et al., 2010), im visuellen Gedächtnis und der Planungsfähigkeit (Nedeljkovic et al., 2009) oder in Aufgaben zur kognitiven Flexibilität (z.B. im Stroop-Test, Omori et al., 2007). Im Gegensatz zu diesen Einzelbefunden zeigten sich in der vorliegenden Studie keine Zusammenhänge der gemessenen Symptomdimensionen und neuropsychologischen Funktionen. In fMRT-Untersuchungen, in denen die Probanden zwangsbezogene Stimuli betrachteten, konnte mehrfach die spezifische Rolle von Ekel bei Waschwängen gezeigt werden: Phillips et al. (2000) berichteten, dass Patienten mit vorwiegend Waschwängen, nicht aber Patienten mit Kontrollzwängen oder gesunde Kontrollprobanden, auf spezifisch für Waschwänge ausgewählte, ekelauslösende Bilder (z.B. ein dreckiger Aschenbecher) Areale aktivieren, die allgemein bei der Verarbeitung von Ekel und anderen Emotionen aktiviert werden (wie z.B. der Insula). Weitere Untersuchungen fanden bei Stimuli, die sich auf Waschwänge oder Ekel beziehen, ebenfalls eine abnorme Aktivierungen von frontalen (z.B. OFC) und subkortikalen Arealen (z.B. Insula, Thalamus) (Lawrence et al., 2007; Mataix-Cols et al., 2004). Diese Aktivierungsmuster korrelierten zudem spezifisch mit der quantitativen Ausprägung der Waschwänge, während sich kein Zusammenhang mit anderen Zwangsthemen zeigte (Lawrence et al., 2007; Mataix-Cols et al., 2004). Da in der vorliegenden Studie eine spezifische Assoziation der *HTR3E*-Variante Ala86Tyr (rs7627615) mit der Dimension „Waschwänge“ gefunden wurde, wäre es interessant, den Einfluss dieses Polymorphismus auf die Emotionsverarbeitung bei Zwangserkrankten zu untersuchen. Neben diesen funktionellen MRT-Studien sind mehrere strukturelle, voxelbasierte MRT-Studien zu den Symptomdimensionen publiziert (Gilbert et al., 2008; Pujol et al., 2004; Valente et al., 2005; van den Heuvel et al., 2009). Die Ergebnisse sind aber im Hinblick auf ihre funktionelle Relevanz schwer einzuordnen und weitgehend uneinheitlich,

Diskussion

was primär durch die teilweise sehr kleinen Stichproben erklärt werden könnte (Valente et al., 2005). Weiterhin können diese abweichenden Befunde zu den Subtypen der Zwangsstörung möglicherweise durch den Einfluss komorbide bestehender Erkrankungen wie Depressionen oder durch Effekte medikamentöser Behandlungen auf Veränderungen der grauen Masse erklärt werden (Benedetti et al., 2012; Radua & Mataix-Cols, 2009; Szeszko et al., 2004). Bislang liegt nur eine hinreichend große Studie zu den Symptomdimensionen vor, in der N=37 nicht depressive Zwangspatienten ohne vorangegangene medikamentöse Therapien im strukturellen MRT untersucht wurden (Szeszko et al., 2008). Hier wurden jedoch keine spezifischen Abweichungen zwischen Patienten mit vorwiegend Waschwängen und Patienten mit vorherrschenden Kontrollzwängen gefunden (ebd.).

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der bislang publizierten Studien noch kein umfassendes Bild der zugrundeliegenden Neurobiologie der unterschiedlichen Subtypen der Zwangsstörung zeichnen, die einzelnen Befunde dokumentieren aber in ihrer Gesamtheit die biologische Heterogenität der Störung. Darüber hinaus konnten Iervolino et al. (2011) in ihrer großen Zwillingsstudien zeigen, dass alle Symptomdimensionen neben einem übergreifenden genetischen Risikofaktor durch spezifische genetische Faktoren beeinflusst werden. Dieser Befund stellt einen direkten Nachweis abweichender ätiologischer Faktoren für die einzelnen Dimensionen dar (Iervolino et al., 2011). Die hier berichteten Assoziationen serotonerger Varianten mit einzelnen Subtypen unterstützen diese Annahme, auch wenn aufgrund der kleinen Stichprobe eine unabhängige Replikation notwendig erscheint.

Bereits in früheren Studien wurden spezifische Assoziationsergebnisse für Subtypen der Zwangsstörung veröffentlicht. Hinsichtlich des Ersterkrankungsalters berichteten Studien eine Assoziation der *HTR2A*-Promotorvariante -1438G>A (rs6311) oder der *HTR1B*-Variante 861G>C (rs6296) bei früh erkrankten Patienten, während für die spät erkrankten Patienten in diesen Studien keine Auffälligkeiten beobachtet wurden (Denys et al., 2006; W. Liu et al., 2011). Mössner et al. (2006) prüften Varianten des *TPH2*-Gens in einer Stichprobe von früh erkrankten Patienten und fanden einen Haplotypen übertransmittiert, der auch die Promotorvariante -703G>T (rs4570625) beinhaltet. Im Gegensatz zu diesen positiven Einzelbefunden zeigte sich in der vorliegenden Studie zwischen den früh und spät erkrankten Patienten kein Unterschied in den genannten Varianten. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die unklare Definition eines frühen und späten Erkrankungsbeginns sein (Janowitz et al., 2009; Taylor, 2011). Während Denys et al. (2006) 15 Jahre und Liu et al. (2011) 16 Jahre als Altersgrenze für einen frühen Erkrankungsbeginn definierten, wurde in der vorliegenden Studie eine von

Diskussion

Taylor (2011) empirisch aus neun Verteilungen des Erkrankungsalters ermittelte Altersgrenze bei 21 Jahren genutzt. Andere Studien definierten einen frühen Erkrankungsbeginn bis maximal 11 Jahre (do Rosario-Campos et al., 2001). Möglicherweise ist der Beitrag genetischer Faktoren nur bei sehr früh erkrankten Patienten erhöht, so dass die in der vorliegenden Arbeit definierte Gruppe früh erkrankter Patienten unter 21 Jahren einen substantiellen Anteil von Patienten mit einem geringeren genetischen Risiko beinhaltete (vgl. Lennertz et al., 2013). Hierzu passt, dass das mittlere Ersterkrankungsalter von früh erkrankten Patienten in Familienstudien, die eine stark erhöhte Familiarität für diesen Subtyp fanden, unter zehn Jahren lag (vgl. z.B. do Rosario-Campos et al., 2005; Hanna et al., 2005). Eine post-hoc durchgeführte Assoziationsanalyse aller SNPs unter Verwendung einer Definition eines frühen Krankheitsbeginns bis 11 Jahre (N=46 Patienten mit frühem Beginn ≤ 11 Jahre, N=182 Patienten mit spätem Beginn > 11 Jahre) ergab eine signifikante Assoziation des seltenen T-Allels der *TPH2*-Promotorvariante -703G>T (rs4570625) mit dem sehr frühen Krankheitsbeginn ($OR_T=2.23$ [CI=1.33-3.71], $p=0.002$).

Vorbefunde zu den Symptomdimensionen der Zwangsstörung und dem 5-HTTLPR konnten ebenfalls nicht repliziert werden. Während zwei unabhängige Studien einmal das S-Allel und einmal das L-Allel mit Wiederholungszwängen in Verbindung brachten (Cavallini et al., 2002; Hasler et al., 2006), waren in der vorliegenden Studie Wiederholungszwänge unabhängig von der allelischen Ausprägung des 5-HTTLPR. Eine mögliche Erklärung für diese abweichenden Ergebnisse besteht in den Unterschieden der faktorenanalytisch generierten Symptomdimensionen: Im Gegensatz zur vorliegenden Studie und zu Hasler et al. (2006), in denen Zähl- und Wiederholungszwänge auf einen gemeinsamen Faktor mit Symmetrie- und Ordnungszwängen luden, fanden Cavallini et al. (2002) einen eigenständigen Faktor für Zähl- und Wiederholungszwänge. In der hier durchgeführten Faktorenanalyse luden Kontrollzwänge, abweichend von anderen Studien (z.B. Leckman et al., 1997; Mataix-Cols et al., 1999), auf einem Faktor mit Kontaminationsängsten und Waschwängen und korrelieren nur mäßig mit aggressiven Zwangsgedanken (die Faktorladung für Kontrollzwänge auf Dimension IV „Zwangsgedanken“ lag bei 0.299). Generell ist eine vierfaktorielle Unterteilung der Zwangssymptomatik in der Mehrzahl der publizierten Studien sowie eine Metaanalyse weitgehend konsistent gezeigt worden (Bloch et al., 2008a; Mataix-Cols et al., 2005) und wird als zeitstabil beschrieben (Mataix-Cols et al., 2002b). Dabei muss aber einschränkend angemerkt werden, dass die in diesen Studien durchgeführten Faktorenanalysen auf den Oberkategorien der Y-BOCS unter Ausschluss der Restkategorien basierten. Im Gegensatz hierzu zeigten Studien, in denen Faktorenanalysen der im Einzelnen erfassten Symptome durchgeführt wurden,

häufig etwas abweichende Dimensionen (Denys et al., 2004a; Katerberg et al., 2010). Ein abschließender Konsens der dimensionalen Unterteilung der Zwangsstörung und der Erfassung der individuellen Ausprägungen der Symptomdimensionen ist bislang nicht erfolgt (Mataix-Cols et al., 2005).

Zusammenfassend erscheinen Ansätze zur Subtypisierung der Zwangsstörung als methodisch sinnvolle Ergänzungen für molekulargenetische Studien. Die in der vorliegenden Studie gefundenen Zusammenhänge genetischer Varianten des Serotoninsystems mit spezifischen Subtypen der Zwangsstörung sprechen für die angenommene ätiologische Heterogenität der Störung. Mit zunehmender Kenntnis der neurobiologischen und klinischen Unterschiede der vorgeschlagenen Subtypen wird eine exaktere Definition dieser möglich sein, was eine besserer Vergleichbarkeit von Studienergebnissen ermöglicht. Bereits bei der Aufbereitung der Klassifikation von Zwangssymptomen im geplanten DSM-V wird diesen Entwicklungen Rechnung getragen (Leckman et al., 2010).

8.3 Kognitive Endophänotypen der Zwangsstörung

Neben der Suche nach homogenen Krankheitsphänotypen psychiatrischer Störungen wird der Einsatz von intermediären Phänotypen – oder Endophänotypen – für molekulargenetische Studien erforscht (Gottesman & Gould, 2003). In der Schizophrenieforschung sind inzwischen mehrere neurobiologische Merkmale beschrieben, welche der Definition eines Endophänotypen entsprechen (Wagner & Maier, 2008). Zur Zwangsstörung liegen bislang nur wenige Studien vor, in denen Endophänotypen dieser Erkrankung validiert wurden (Chamberlain & Menzies, 2009, vgl. auch Kapitel 4.1). Entsprechend wurde in der vorliegenden Studie zunächst geprüft, ob sich kognitive Funktionen identifizieren lassen, die sowohl bei Patienten als auch bei selbst nicht erkrankten Angehörigen Auffälligkeiten zeigen und damit ein wesentliches Kriterium für einen möglichen Endophänotypen erfüllen (Leboyer et al., 1998). Insbesondere die Fehlerrate in der Antisakkadenaufgabe war in beiden Gruppen signifikant erhöht, was auf ein inhibitorisches Defizit als genetisch beeinflusste Grundlage für die Entstehung einer Zwangsstörung hinweist. Im Gegensatz zu diesem neuartigen Befund konnten vorbeschriebene neuropsychologische Endophänotypen der Zwangsstörung, wie eine defizitäre Planungsfähigkeit oder Beeinträchtigungen visuell-räumlicher Funktionen, nicht repliziert werden. In einem zweiten Schritt wurden explorativ die untersuchten genetischen Varianten des Serotoninsystems mit möglichen Endophänotypen assoziiert. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Einfluss der *HTR3E*-Variante Ala86Tyr (rs7627615) auf die visuelle

Verarbeitungsfähigkeit, einem in zwei unabhängigen Studien beschriebenen Endophänotypen der Zwangsstörung (Rajender et al., 2011; Segalas et al., 2010).

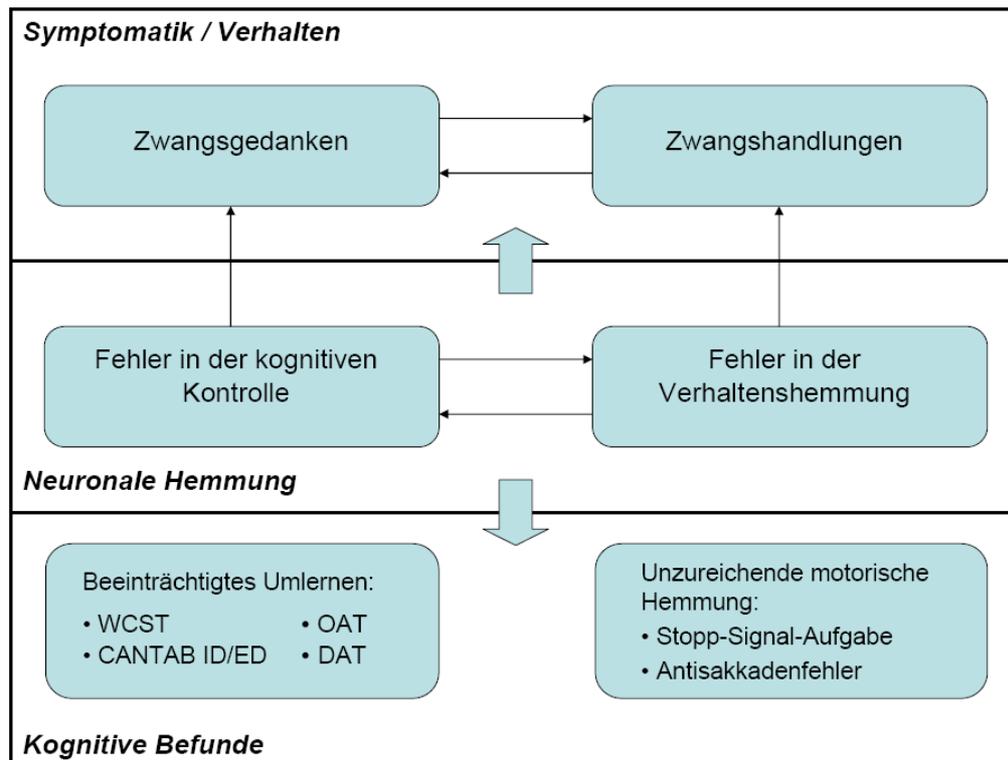
Hinsichtlich der okulomotorischen Funktionen fand sich in der vorliegenden Studie in Übereinstimmung mit anderen Studien eine unauffällige Ausführung reflexiver Sakkaden bei Zwangserkrankten (Maruff et al., 1999; McDowell & Clementz, 1997; Rosenberg et al., 1997a; Rosenberg et al., 1997b; Spengler et al., 2006; Tien et al., 1992; van der Wee et al., 2006). Demgegenüber zeigten die untersuchten Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine signifikant erhöhte Fehlerrate in der Antisakkadenaufgabe, was Vorbefunde aus anderen Studien repliziert (Rosenberg et al., 1997a; Rosenberg et al., 1997b; Tien et al., 1992). Die Reaktionslatenzen bei der Ausführung korrekter Antisakkaden waren bei den Zwangserkrankten nicht signifikant verlängert. Andere Studien berichteten bei Zwangserkrankten im Vergleich zu gesunden Vergleichspersonen uneinheitlich verlängerte Reaktionszeiten in der Antisakkadenaufgabe (Maruff et al., 1999; McDowell & Clementz, 1997; van der Wee et al., 2006) oder unauffällige Latenzen (Kloft et al., 2010; Rosenberg et al., 1997a; Rosenberg et al., 1997b; Spengler et al., 2006; Tien et al., 1992).

Im Gegensatz zu der durch den Zielreiz vorgegebenen Reaktion in der Prosakkadenbedingung erfordert die korrekte Ausführung einer Antisakkade die Hemmung der reflexiven Augenbewegung sowie die Generierung einer dem Stimulus entgegengesetzten Reaktion (Hutton & Ettinger, 2006). Modelle antisakkadischer Augenbewegungen gehen dabei von einer parallelen Programmierung der reflexiv-automatisierten Prosakkade und der endogen gesteuerten Antisakkade aus (Massen, 2004; Munoz & Everling, 2004; Reuter & Kathmann, 2004). Entsprechend dieser Modelle kommt es zu einem Antisakkadenfehler, wenn entweder inhibitorische Prozesse versagen oder die Generierung der korrekten Antisakkade zu lange benötigt (Hutton & Ettinger, 2006). Die in der vorliegenden Studie bedeutsam erhöhte Antisakkadenfehlerrate in Kombination mit unauffälligen Antisakkadenlatenzen weist in diesem Zusammenhang primär auf ein Defizit in der Inhibition hin⁶. Chamberlain et al. (2005) haben ein neuropsychologisches Modell der Zwangsstörung formuliert, in dem eine defizitäre Hemmung aufkommender Impulse und gut gebahnter motorischer Handlungen eine zentrale Grundlage für die Entstehung von Zwangsgedanken und Zwangshandlungen darstellt (vgl.

⁶ Dennoch ist nicht auszuschließen, dass auch beeinträchtigte Prozesse bei der Generierung der Antisakkaden zu der erhöhten Fehlerrate beigetragen haben, da sowohl die Zwangspatienten als auch die Angehörigen deskriptiv längere Reaktionszeiten aufwiesen als die gesunde Kontrollgruppe.

Abbildung 7). Empirisch wurde eine beeinträchtigte Inhibitionsleistung bei zwangserkrankten Personen neben den dargestellten Auffälligkeiten in der Antisakkadenaufgabe besonders durch verlangsamte Reaktionszeiten in der Stopp-Signal-Aufgabe untermauert (Chamberlain et al., 2006; Chamberlain et al., 2007b; Menzies et al., 2007; Morein-Zamir et al., 2010b; Penades et al., 2007). Für eine defizitäre Hemmung kognitiver Prozesse bei Zwangserkrankten können Beeinträchtigungen in verschiedenen neuropsychologischen Tests angeführt werden, bei denen ein Umlernen notwendig ist (z.B. WCST, IDED, OAT, DAT) (z.B. Abbruzzese et al., 1995; Abbruzzese et al., 1997; Cavedini et al., 2010; Chamberlain et al., 2006; Chamberlain et al., 2007b; Külz et al., 2004; Moritz et al., 2009a). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass auch Angehörige von Zwangspatienten vergleichbare Beeinträchtigungen bei inhibitorischen Prozessen aufweisen (Cavedini et al., 2010; Chamberlain et al., 2007b; Chamberlain et al., 2008; de Wit et al., 2012; Menzies et al., 2007; Rajender et al., 2011). In Übereinstimmung mit dem hier gefundenen Defizit in der Antisakkadenperformanz weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass eine reduzierte Inhibition kognitiver und motorischer Prozesse einen validen Endophänotyp der Zwangsstörung darstellt. Die gute Eignung des Antisakkadenparadigmas als Endophänotyp wird weiter dadurch hervorgehoben, dass eine defizitäre Antisakkadenperformanz unabhängig vom akuten Krankheitsbild (Kloft et al., 2010; Rosenberg et al., 1997b; Tien et al., 1992), begleitenden depressiven Symptomen (Rosenberg et al., 1997a; Rosenberg et al., 1997b; Tien et al., 1992; van der Wee et al., 2006) sowie von einer psychopharmakologischen Behandlung (Kloft et al., 2010; Rosenberg et al., 1997a; van der Wee et al., 2006) gezeigt wurde und damit nicht nur als Epiphänomen der Erkrankung zu verstehen ist. Weiter belegen Zwillings- und Familienstudien die Erblichkeit der individuellen Leistung in der Antisakkadenaufgabe und finden einen genetischen Beitrag zwischen $h^2=0.42$ und $h^2=0.57$ (Greenwood et al., 2007; Malone & Iacono, 2002). Schließlich werden für die Fehlerrate in der Antisakkadenaufgabe gute bis sehr gute Reliabilitätswerte zwischen 0.77 und 0.96 berichtet (Ettinger et al., 2003; Turetsky et al., 2007). Zusammenfassend stellt eine beeinträchtigte Inhibitionsleistung, z.B. erfasst über das Antisakkadenparadigma, einen vielversprechenden Endophänotyp der Zwangsstörung dar.

Abbildung 7: Die theoretische Beteiligung unzureichender Inhibitionsprozesse bei der Entstehung von Zwangsgedanken und Zwangshandlungen



Anmerkung: Abgewandelt nach Chamberlain et al. (2005).

Die neuronalen Prozesse, die der Ausführung von Antisakkaden zugrunde liegen, sind vergleichsweise gut erforscht, so dass ausgehend von der auffälligen Fehlerrate ein Rückschluss auf die beteiligten Hirnareale möglich ist (McDowell et al., 2008). Zahlreiche Studien zeigen während der Ausführung von Antisakkaden im Vergleich zu einfachen Prosakkaden weitgehend konsistent eine erhöhte Aktivierung parietaler Regionen, des frontalen und des supplementären Augenfeldes (FEF, SEF), des dorsolateralen Präfrontalkortex (DLPFC), des anterior-cingulären Kortex (ACC) sowie striataler und thalamischer Regionen (DeSouza et al., 2003; Ettinger et al., 2008; Ford et al., 2005; Raemaekers et al., 2006). Im direkten Vergleich der neuronalen Aktivierungsmuster vor korrekt ausgeführten Antisakkaden und vor Antisakkadenfehlern zeigt sich eine erhöhte Aktivierung des DLPFC vor korrekten Antisakkaden, während dieses Areal vor Antisakkadenfehlern deutlich weniger aktiviert ist (DeSouza et al., 2003; Ford et al., 2005; McDowell et al., 2005). Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen findet sich bei Patienten mit Läsionen des DLPFC eine erhöhte Fehlerrate in der Antisakkadenaufgabe (Pierrot-Deseilligny et al., 2005). Entsprechend wurde vermutet, dass der DLPFC an inhibitorischen Prozessen beteiligt ist (DeSouza et al., 2003; Ford et al., 2005; McDowell et al., 2005; Pierrot-Deseilligny et al., 2005). Entgegen einer rein inhibitorischen Funktion des DLPFC bei der Ausführung von Antisakkaden fanden Ettinger et al. (2008) je-

doch eine vergleichbare Aktivierung dieser Region vor verzögerten Pro- und Antisakkaden. Die Autoren interpretierten dieses Ergebnis dahingehend, dass der DLPFC eher dem Arbeitsgedächtnis zugehörige Prozesse im Sinne einer volitionalen Handlungsvorbereitung steuert, was konsistent mit kognitiven Modellen der okulomotorischer Funktionen ist (Ettinger et al., 2008; Reuter & Kathmann, 2004). Weitere Regionen, die ebenfalls vor korrekt ausgeführten Antisakkaden im Vergleich zu Antisakkadenfehlern signifikant stärker aktiviert werden, sind das FEF und das SEF (McDowell et al., 2008). Wie neuere fMRT-Studien mit komplexen Aufgabenvariationen zeigen, scheinen diese Aktivierungsmuster weniger inhibitorische Prozesse abzubilden, sondern sind primär als neuronales Korrelat des Generierungsprozesses zu verstehen: Ettinger et al. (2008) berichteten eine spezifisch erhöhte Aktivierung des FEF während der Generierungsphase im Vergleich zur Inhibitionsphase in einem zeitlich verzögerten Antisakkadenparadigma. Übereinstimmend waren das FEF und zusätzlich auch das SEF in der Studie von Reuter et al. (2010) während Aufgabenvarianten spezifisch aktiviert, die eine volitionale Generierung von Augenbewegungen erforderten aber keine inhibitorischen Prozesse ansprachen. Schließlich wurde der Supramarginale Gyrus (SMG) des Parietalkortex mehrfach mit inhibitorischen Prozessen bei verschiedenen Aufgabenvariationen assoziiert (Brown et al., 2006; Ettinger et al., 2008; Reuter et al., 2010). Insgesamt weist die bei zwangserkrankten Patienten und selbst nicht erkrankten Angehörigen gleichermaßen erhöhte Rate an Antisakkadenfehlern auf ein Inhibitionsdefizit hin, das mit möglichen Auffälligkeiten im DLPFC und dem SMG in Zusammenhang stehen könnte. Da das in der vorliegenden Arbeit genutzte Antisakkadenparadigma keine Differenzierung von Inhibitions- und Generierungsprozessen erlaubte, könnten weiterhin auch Auffälligkeiten im FEF und im SEF über eine verlangsamte Initiierung der Antisakkaden zu der erhöhten Fehlerrate beitragen.

Unterstützung für eine Rolle des DLPFC bei Zwangsstörungen findet sich in verschiedenen Vorbefunden: In strukturellen MRT-Untersuchungen zeigte sich in dieser Region meta-analytisch eine verringerte graue Masse bei betroffenen im Vergleich zu gesunden Personen (Rotge et al., 2010). Weiterhin finden sich funktionelle Auffälligkeiten des DLPFC in Zusammenhang mit verschiedenen, mit der Zwangsstörung in Verbindung gebrachten, kognitiven Funktionen: Van den Heuvel et al. (2005) berichteten eine beeinträchtigte Leistung von Zwangspatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen in der TOL-Aufgabe. Die schlechtere Planungsleistung der zwangserkrankten Personen ging dabei mit einer verringerten Aktivierung des DLPFC einher (ebd.). Hierzu passend fanden Chamberlain et al. (2008) während einer Umlernaufgabe eine signifikant reduzierte Aktivierung des DLPFC bei Zwangspatienten und deren Verwandten ersten Grades. Schließlich beobachteten Nakao et al.

(2009) eine vergleichbare Leistung von Zwangserkrankten und gesunden Kontrollpersonen in einer N-back-Aufgabe, wobei die Patienten jedoch eine möglicherweise kompensatorisch erhöhte Aktivierung des DLPFC während der Bearbeitung zeigten. Übereinstimmend weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass eine strukturelle und funktionelle Beeinträchtigung des DLPFC bei Zwangserkrankten vorliegt, die aufgrund der Studie von Chamberlain et al. (2008) möglicherweise eine genetische Grundlage aufweist. Entsprechend kann spekuliert werden, dass die erhöhte Fehlerrate in der Antisakkadenaufgabe bei den Patienten und Angehörigen der vorliegenden Studie durch eine unzureichende Aktivierung des DLPFC bedingt ist.

Verringerte Volumina der grauen Masse bei zwangserkrankten Personen wurden ebenfalls für das FEF und das SEF beschrieben (Radua & Mataix-Cols, 2009; Rotge et al., 2010). Funktionelle Untersuchungen zeigen bei Zwangserkrankten während der Bearbeitung von Inhibitionsaufgaben eine im Vergleich zu gesunden Vergleichspersonen uneinheitlich erhöhte oder verringerte Aktivierung des supplementären motorischen Kortex, der das SEF umfasst (de Wit et al., 2012; Maltby et al., 2005; Roth et al., 2007; Yucel et al., 2007). In Übereinstimmung mit der angenommenen Rolle dieser Region bei der Generierung volitionaler Augenbewegungen (Ettinger et al., 2008; Reuter et al., 2010) konnten Kloft et al. (2010) zeigen, dass Zwangserkrankte eine aufgabenspezifische Beeinträchtigung bei der Generierung von Sakkaden aufweisen, während die Leistung in einer Antisakkadenaufgabe unauffällig war. Inzwischen konnten die Autoren in einer Folgestudie das Defizit in der Generierung von volitionalen Sakkaden in einer unabhängigen Patientenstichprobe replizieren (Kloft et al., 2013). Zusätzlich berichteten Kloft et al. (2013) in dieser Replikationsstudie, dass auch Verwandte von Zwangspatienten verlängerte Reaktionslatenzen bei der Ausführung volitionaler Sakkaden zeigen. Vor dem Hintergrund dieser Befunde könnte das in der vorliegenden Arbeit beschriebene Antisakkadendefizit möglicherweise als Resultat einer verlangsamt generierten der korrekten Antisakkade verstanden werden (Massen, 2004). Dem widerspricht jedoch, dass die Patienten und Angehörigen keine signifikant verlängerten Reaktionslatenzen in der Antisakkadenbedingung aufwiesen.

Für eine Beteiligung des SMG bei der Zwangsstörung spricht, dass Zwangspatienten in dieser Region weniger myelinisierte Nervenfasern aufweisen, wie eine Diffusions-Tensor-Studie zeigte (Szeszko et al., 2005). Dieser Befund einer verringerten weißen Masse wurde von Menzies et al. (2008b) repliziert und auf gesunde Angehörige von Patienten erweitert. Weiterhin fand sich in dieser Region bei Zwangspatienten in der Metaanalyse von Rotge et al. (2010) eine verringerte graue Masse. Da der SMG im Kontext der Antisakkadenaufgabe

primär inhibitorische Prozesse vermittelt (Brown et al., 2006; Ettinger et al., 2008; Reuter et al., 2010), wäre eine defizitäre Hemmung der reflexiven Sakkade aufgrund struktureller Veränderungen des SMG als mögliche Grundlage für die hier berichtete erhöhte Fehlerrate in der Antisakkadenaufgabe in Betracht zu ziehen. Entgegen dieser Hypothese berichteten Menzies et al. (2007) jedoch einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer beeinträchtigten Inhibitionsleistung in der Stopp-Signal-Aufgabe und einer höheren Dichte der grauen Masse in dieser Region bei Zwangspatienten und deren Angehörigen. Die gefundenen Auffälligkeiten bei den Patienten und den jeweiligen Angehörigen waren zudem signifikant korreliert, so dass die Autoren einer erhöhte graue Masse im Parietallappen als Endophänotyp der Zwangsstörung vorschlagen (Menzies et al., 2007; Menzies et al., 2008a).

Zusammenfassend weist die auffällig erhöhte Fehlerrate in der Antisakkadenaufgabe in Übereinstimmung mit anderen Studien auf eine mögliche Dysfunktion kortikaler Areale hin, die bei inhibitorischen Prozessen (z.B. DLPFC, SMG) beteiligt sind. Vor dem Hintergrund gestörter Initiierungsprozesse von sakkadischen Augenbewegungen bei der Zwangsstörung (Kloft et al., 2010; Kloft et al., 2013) kann weiter eine Beteiligung des FEF und des SEF angenommen werden. Um eine genaue Lokalisation abnormer Verarbeitungsprozesse während der Antisakkadenaufgabe bei Zwangserkrankten zu erforschen, sollten systematische Aufgabenvariationen zur Differenzierung der zugrundeliegenden Prozesse eingesetzt werden oder bildgebende Untersuchungen durchgeführt werden (vgl. Raemaekers et al., 2002; Raemaekers et al., 2006).

Neben der Antisakkadenperformanz wurden in der vorliegenden Arbeit neuropsychologische Funktionen als mögliche Endophänotypen der Zwangsstörung untersucht, da verschiedene Vorbefunde darauf hinweisen, dass nicht nur Patienten selbst sondern auch symptomfreie Verwandte ersten Grades eine beeinträchtigte Leistung in einzelnen Funktionsbereichen zeigen (vgl. Kapitel 4.2). Aufgrund dieser Vorbefunde wurden für alle sieben hier analysierten Funktionsbereiche spezifische Hypothesen aufgestellt und geprüft (vgl. Tabelle 7). Hypothesenkonform zeigten die untersuchten Patienten mit einer Zwangsstörung relativ zur gesunden Vergleichsgruppe Defizite in der visuomotorischen Bearbeitung, der visuellen Verarbeitungsstrategie, dem visuellen Gedächtnis, dem visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis und der Planungsfähigkeit sowie ebenfalls hypothesenkonform eine unauffällige Gedächtnisleistung für verbales Material. Die Leistung in der Wortflüssigkeitsaufgabe war in der Patientengruppe entgegen der Hypothese für diese Funktion unauffällig. Die dargestellten neuropsychologischen Defizite stimmen gut mit den in der Literatur dokumentierten Auffälligkeiten bei Per-

Diskussion

sonen mit Zwangsstörungen überein (Kathmann, 2008; Külz et al., 2004). Insbesondere Defizite in exekutiven und visuell-räumlichen Funktionen sind vielfach beschrieben worden und gelten als gut abgesichert (z.B. Andres et al., 2007; Chamberlain et al., 2007a; Deckersbach et al., 2000; Kathmann, 2008; Krishna et al., 2011; Külz et al., 2004; Nedeljkovic et al., 2009; Nielen & Den Boer, 2003; Penades et al., 2005; R. Purcell et al., 1998a, 1998b; Savage et al., 1999; Savage et al., 2000). Basierend auf den Erkenntnissen bildgebender Studien gehen neurobiologische Modelle der Zwangsstörung von gestörten Regelschleifen zwischen striatalen und thalamischen Kernen und kortikalen Arealen aus (Menzies et al., 2008a; Saxena et al., 2001; Saxena & Rauch, 2000). Übereinstimmend mit diesen Modellen weisen die neuropsychologischen Auffälligkeiten auf eine Beteiligung frontaler und parietaler Regionen hin während der Temporallappen allenfalls eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint (Cabeza & Nyberg, 2000; Menzies et al., 2008a).

Ausgehend von vorbeschriebenen neuropsychologischen Beeinträchtigungen bei Angehörigen von Zwangserkrankten wurden für diese schlechtere Leistungen in visuell-räumlichen Funktionen (visuelle Organisation, visuelles Gedächtnis, visuelles Arbeitsgedächtnis) und in der Planungsfähigkeit angenommen (vgl. Tabelle 7). Entgegen dieser vorab formulierten Hypothesen zeigten die untersuchten Angehörigen im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen keine signifikanten Beeinträchtigungen in den genannten Funktionsbereichen. Bedeutsame Defizite in der visuellen Verarbeitungsstrategie und dem visuellen Gedächtnis erfasst mit dem RCFT wurden in den Studien von Segalas et al. (2010) und Rajender et al. (2011) beschrieben. Li et al. (2012) belegten einen schlechteren Abruf aus dem Gedächtnis für visuelles Material ebenfalls anhand des entsprechenden Subtests des Wechsler-Gedächtnis-Tests (WMS-R). Demgegenüber berichteten Viswanath et al. (2009) eine durchweg unauffällige Leistung in visuellen Gedächtnisfunktionen. Zur Planungsfähigkeit bei Verwandten von Zwangspatienten liegen ebenfalls mehrere unabhängige Untersuchungen vor, die eine beeinträchtigte Leistung fanden (Cavedini et al., 2010; Delorme et al., 2007; Li et al., 2012), während andere Studien auf eine unauffällige Planungsfähigkeit hinwiesen (Rajender et al., 2011; Viswanath et al., 2009). Zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis liegt bislang nur ein negatives Ergebnis in der im Vergleich zur hier eingesetzten Aufgabe relativ einfachen Blockspanne vor (Viswanath et al., 2009). Die uneinheitlichen Befunde in diesen Funktionsbereichen sprechen in Zusammenhang mit den relativ kleinen Stichproben gegen ausgeprägte kognitive Beeinträchtigungen bei Angehörigen von Zwangspatienten. Entsprechend zeigen sich signifikante Unterschiede in der neuropsychologischen Funktionsfähigkeit in Abhängigkeit von der Stichprobengröße. Hierzu passt, dass die Angehörigengruppen sowohl in

der vorliegenden Untersuchung als auch in allen anderen publizierten Studien in der Mehrheit der erfassten Funktionen deskriptiv schlechtere Leistungen als die jeweils untersuchten Kontrollpersonen zeigten (Chamberlain et al., 2007b; Delorme et al., 2007; Li et al., 2012; Rajender et al., 2011; Segalas et al., 2010; Viswanath et al., 2009). Es ist davon auszugehen, dass diese leichten Beeinträchtigungen in visuellen Funktionen und der Planungsfähigkeit in hinreichend großen Stichproben oder bei metaanalytischen Auswertungen signifikante Unterschiede zu gesunden Vergleichsgruppen ergeben. Im Gegensatz zu diesen Funktionen scheinen die visuomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit und die Wortflüssigkeit von Angehörigen aufgrund der bisherigen Studien und der hier vorgelegten Ergebnisse unbeeinträchtigt (Delorme et al., 2007; Li et al., 2012; Rajender et al., 2011; Viswanath et al., 2009). Zum Verbalgedächtnis wurden bislang je zwei positive und negative Studien zu Angehörigen publiziert (Li et al., 2012; Rajender et al., 2011; Segalas et al., 2010; Viswanath et al., 2009). In Übereinstimmung mit dem gut abgesicherten Befund eines intakten Verbalgedächtnisses bei Zwangspatienten selbst (vgl. Külz et al., 2004; Moritz et al., 2009b) spricht die vorliegende Studie eher gegen Auffälligkeiten im Verbalgedächtnis von Angehörigen. Insgesamt besteht die begründete Annahme, dass sich zukünftig neuropsychologische Funktionen als Endophänotypen der Zwangsstörung validieren lassen.

Als direkter Beleg der Eignung neuropsychologischer Endophänotypen für molekulargenetische Studien kann die signifikante Assoziation der kodierenden *HTR3E*-Variante Ala86Tyr (rs7627615) mit der visuellen Organisationsleistung aufgefasst werden. Entsprechend dieser Assoziation scheint die Ala86-Variante (G-Allel) gegenüber der Tyr86-Variante (A-Allel) mit einer schlechteren visuellen Verarbeitung einher zu gehen. Wie oben ausgeführt (vgl. Kapitel 8.1), ist eine beeinträchtigte visuelle Organisationsleistung sowohl bei Patienten mit einer Zwangsstörung als auch bei nicht erkrankten Angehörigen beschrieben worden (Külz et al., 2004; Penades et al., 2005; Rajender et al., 2011; Savage et al., 1999; Savage et al., 2000; Segalas et al., 2010). Mehrere Studien weisen darauf hin, dass eine schlechtere Verarbeitung visuellen Materials zu einer schlechteren Enkodierung und einem beeinträchtigten Abruf aus dem mittelfristigen Gedächtnis führt (Deckersbach et al., 2000; Penades et al., 2005; Savage et al., 1999; Savage et al., 2000). Der Assoziationsbefund der *HTR3E*-Variante stellt die Identifikation eines möglichen genetischen Faktors dar, der diese Funktion moduliert. Wie bereits oben (vgl. Kapitel 8.1) angeführt, haben zwei unabhängige Studien Verbesserungen in visuell-räumlichen Funktionen durch den 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Ondansetron bei schizophrenen Patienten beschrieben (Akhondzadeh et al., 2009; Levkovitz et al., 2005). Es kann vermutet werden, dass diese prokognitiven Effekte von 5-HT₃-

Rezeptorantagonisten auch zu einer Verbesserung kognitiver Dysfunktionen bei der Zwangsstörung beitragen könnten. Neben der Assoziation der *HTR3E*-Variante Ala86Tyr (rs7627615) fanden sich nominal signifikante Hinweise auf eine Rolle der *HTR3C*-Variante Ala405Gly (rs6807362) und der *HTR6*-Variante 267C>T (rs1805054) für das visuelle Gedächtnis. Eine verlässliche Interpretation dieser Zusammenhänge ist jedoch nicht möglich, da beide Assoziationsergebnisse im Wesentlichen nur durch eine der drei untersuchten Gruppen (Patienten, Angehörige, Kontrollpersonen) getragen wurden. Bereits in früheren Untersuchungen waren neuropsychologische Endophänotypen erfolgreich mit Kandidatengeneten der Zwangsstörung assoziiert worden. Da Roche et al. (2008) hatten einen Zusammenhang des 5-HTTLPR mit dem über die IGT erfassten Entscheidungsverhalten berichtet. Eine weitere Studie zeigte einen Einfluss der *BDNF*-Variante Val66Met (rs6265) auf die visuomotorische Geschwindigkeit und die Wortflüssigkeit (Tukel et al., 2012).

Insgesamt trägt die vorliegende Arbeit zu einem besseren Verständnis kognitiver Auffälligkeiten der Zwangsstörung bei. Insbesondere defizitäre Inhibitionsprozesse werden aufgrund der hier berichteten Ergebnisse als Endophänotypen weiter validiert. Die Identifikation kognitiver Merkmale, die in Familien von zwangserkrankten Patienten Auffälligkeiten zeigen, spricht für eine Beteiligung genetischer Faktoren bei der individuellen kognitiven Leistung. Valide Endophänotypen können in zukünftigen Studien eingesetzt werden, um weitere Risikogene zu identifizieren. Weiterhin bieten Analysen der Genotyp-Endophänotyp-Beziehung einen Einblick in die vermittelnden Mechanismen zwischen dem genetischem Risiko und der eigentlichen psychiatrischen Erkrankung.

8.4 Einschränkungen der vorliegenden Untersuchung und Ausblick

Als einschränkende Faktoren für die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kann die Stichprobengröße und die damit verbundene statistische Power diskutiert werden. Mit N=236 Zwangspatienten und N=310 Kontrollpersonen in der Fallkontrollstichprobe wurde eine mit anderen molekulargenetischen Studien zur Zwangsstörung vergleichbar große Stichprobe analysiert (Taylor, 2012)⁷. Wie in Kapitel 6.6 angemerkt, ergab sich bei der bestehenden

⁷ Taylor (2012) berichtete in seiner Metaanalyse eine gemittelter Stichprobengröße der Patientengruppen von N=113 bei einer Spanne von N=9-459.

Diskussion

Stichprobengröße z.B. für den 5-HTTLPR eine statistische Power von 56% bei einem Alphafehlerrisiko von 1% und eine Power von 78% bei einem Alphafehlerrisiko von 5%, um eine tatsächliche Assoziation mit einem relativen Risiko von $RR=2.0$ (entsprechend $RR=1.5$ bei heterozygoten Personen) zu bestätigen. Wie bei den meisten poligenetischen Störungen ist jedoch auch für Zwangsstörungen von einem geringeren Beitrag einzelner häufiger Varianten auszugehen (vgl. z.B. S. H. Lee et al., 2012 zur Schizophrenie). Entsprechend kann aufgrund der vorwiegend negativen Assoziationsergebnisse nicht geschlossen werden, dass diese Varianten (wie z.B. -1438G>A, rs6311, *HTR2A*) keine Relevanz für die Entstehung der Zwangsstörung haben. Um dem Problem der eingeschränkten statistischen Power zu begegnen, wird bei molekulargenetischen Studien häufig eine direkte Replikation in einer zweiten, unabhängigen Stichprobe angestrebt. Für die hier präsentierten Analysen stand jedoch keine unabhängige Replikationsstichprobe zur Verfügung. Alternativ wurden die $N=58$ Eltern-Kind-Trios genutzt, um positive Assoziationsbefunde aus der Fall-Kontrollstichprobe zu replizieren. In Kombination dieser beiden Stichproben konnte die Assoziation der *HTR3D*-Variante Arg52His (rs1000952) ebenfalls gezeigt werden, was die zusätzlichen Analysen in den Trios rechtfertigt. Die für die Genotyp-Endophänotyp-Analysen genutzte Stichprobe mit $N=56$ Zwangspatienten, $N=33$ Verwandten ersten Grades und $N=50$ gesunden Kontrollpersonen war hinreichend groß, um genetische Effekte bis $d=0.59$ mit einer statistischen Power von 80% zu entdecken. Da auch für diese Analysen wesentlich kleinere Effekte einzelner genetischer Varianten wahrscheinlich sind und keine unabhängige Replikation möglich war, sind die beschriebenen Assoziationen der serotonergen Gene mit visuell-räumlichen Leistungen mit Vorsicht zu interpretieren.

Ein unmittelbar mit der Stichprobengröße und der statistischen Power verknüpftes Problem ist die Definition der Signifikanzgrenze. Die Durchführung multipler Analysen (in der vorliegenden Arbeit insgesamt zehn Phänotypen assoziiert mit 15 genetischen Varianten) ist immer mit dem Problem der Alphafehlerkumulierung verknüpft (Bortz, 1999). Entsprechend steigt bei Beibehaltung der konventionellen Signifikanzgrenze von 5% die Wahrscheinlichkeit für falsch-positive Ergebnisse. Entsprechend wird häufig eine strikte Korrektur für multiple Vergleiche angewandt, bei der für die Anzahl der durchgeführten Tests korrigiert wird (Bonferroni-Korrektur) (ebd.). Wie oben ausgeführt (vgl. Kapitel 6.6) führt eine rigorose Korrektur des Alphafehlers jedoch zu einer Verringerung der statistischen Power. Entsprechend werden tatsächlich vorhandene Effekte mit geringem Beitrag in einzelnen Studien statistisch nicht entdeckt, sondern zeigen sich erst bei Akkumulation mehrerer Studien. Die Praxis der konservativen Bonferroni-Korrektur verhindert die Identifikation solcher Assoziationen (vgl.

Perneger, 1998). Vor diesem Hintergrund war in der vorliegenden Untersuchung eine Signifikanzgrenze von 1% gewählt worden, um einerseits für die Mehrfachvergleiche zu korrigieren und andererseits eine inflationäre Reduktion der statistischen Power zu verhindern (ebd.). Im Vergleich zur strikt angewandten Bonferroni-Korrektur, für die sich nach den oben aufgezählten Vergleichen eine Signifikanzgrenze von $p \approx 0.00034$ ($p = 0.05/150$) ergäbe, ist diese definierte Schwelle bei 1% jedoch vergleichsweise progressiv, so dass weitere unabhängige Studien die hier berichteten Ergebnisse prüfen sollten.

Hinsichtlich der untersuchten Stichproben muss kritisch angemerkt werden, dass in der Kontrollgruppe insgesamt $N=37$ (11.9%) Probanden eingeschlossen wurden, die eine frühere psychiatrische Störung berichtet hatten. Gegen einen Einfluss dieser psychiatrisch auffälligen Kontrollpersonen auf die berichteten Assoziationsergebnisse spricht aber, dass alle Ergebnisse auch bei Ausschluss dieser Kontrollprobanden bestätigt werden konnten. Umgekehrt sichert das hier angewandte Vorgehen im Gegensatz zu einem selektiveren Vorgehen, bei dem jede psychiatrische Auffälligkeit im Lebenslauf zum Ausschluss der Probanden führt, vor falsch positiven Ergebnissen durch „super-normale“ Kontrollprobanden ab. Bei dem überwiegenden Anteil der eingeschlossenen Patienten bestanden neben der Diagnose einer Zwangsstörung weitere komorbide psychiatrische Erkrankungen (vgl. Kapitel 6.1.4). Eine Begrenzung auf Patienten, die ausschließlich an einer Zwangsstörung erkrankt sind, ist für genetische Studien wegen der kleinen Stichproben kaum sinnvoll. Entsprechend kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die untersuchten Varianten des serotonergen Systems weniger mit der Zwangsstörung, sondern eher mit der allgemeinen Schwere und dem Umfang der psychopathologischen Anfälligkeiten assoziiert sind. Gegen diesen Einwand spricht jedoch, dass keine der untersuchten Varianten mit der Schwere der Zwangsstörung oder der Anzahl komorbider Erkrankungen assoziiert war (alle $p > 0.10$). In Bezug auf die Ergebnisse zu den kognitiven Funktionen kann ein Einfluss der hohen Komorbiditätsrate und der bestehenden medikamentösen Behandlungen ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Gegen einen solchen Einfluss spricht jedoch, dass andere Studien vergleichbare Defizite bei Zwangspatienten ohne komorbide Störungen oder eine aktuelle Medikation fanden (vgl. z.B. Krishna et al., 2011; Külz et al., 2004; R. Purcell et al., 1998a). Mataix-Cols et al. (2002a) konnten weiterhin zeigen, dass zwischen Patienten unter aktueller SRI-Behandlung und medikationsfreien Patienten praktisch keine Unterschiede in der neuropsychologischen Leistung bestanden. Schließlich zeigten verschiedene Studien, dass die in der Literatur zur Zwangsstörung häufig beschriebenen Defizite in visuell-räumlichen und exekutiven Funktionen bei remittierten Patienten weiter bestehen, und dass die kognitiven Beeinträchtigungen kaum durch eine erfolgreiche medikamentöse

Diskussion

se Therapie verbessert werden (Bannon et al., 2006; Nielen & Den Boer, 2003; Rao et al., 2008).

Schließlich soll darauf hingewiesen werden, dass neben der in dieser Arbeit unterstrichenen Bedeutung genetischer Variation im serotonergen System weitere genetische Faktoren zur Entstehung von Zwängen beitragen. Aufgrund der bestehenden Forschungslage erscheinen neben Auffälligkeiten im serotonergen System auch Veränderungen in den Neurotransmittersystemen von Dopamin und Glutamat bei der Entstehung von Zwängen beteiligt (Denys et al., 2004c; Wu et al., 2012). Insbesondere eine Assoziation des Glutamattransportergens *SLC1A1* ist mehrfach repliziert worden ohne jedoch eine eindeutige Risikovariante zu identifizieren (Arnold et al., 2006; Dickel et al., 2006; Stewart et al., 2007; Stewart et al., 2013; Wendland et al., 2009). Neben primär psychopharmakologisch begründeten Kandidatengenen werden in den kommenden Jahren durch die Entwicklung genomweiter Assoziationsstudien (GWAS) neue Risikogene identifiziert werden. In der bislang einzigen GWAS mit N=1456 Zwangspatienten und N=5557 Kontrollpersonen wurden simultan 469410 autosomale und 9657 X-chromosomale SNPs auf Assoziation geprüft (Stewart et al., 2012). Während in der Fall-Kontroll-Stichprobe keiner der untersuchten SNPs die statistische Grenze für genomweite Signifikanz von $p < 5 \times 10^{-8}$ überschritt, zeigte sich in der Analyse von 400 Eltern-Kind-Trios eine genomweit signifikante Variante nahe des *BTBD3*-Gens auf Chromosom 20p12. Weiterhin zeigten sich Hinweise auf eine Beteiligung von *DLGAP1* (auch *SAPAP1*), das ein Protein kodiert, das eine Rolle bei dem Aufbau des postsynaptischen Komplexes spielt (Stewart et al., 2012). In Verbindung mit dem zwangsähnlichen Verhalten bei „Knock-out“-Modellen des *DLGAP3* weist dieses Assoziationssignal auf mögliche Störungen der Neurogenese hin (Welch et al., 2007). Mit zunehmender Stichprobengröße und der damit verbundenen statistischen Power in zukünftigen GWAS ist analog zu anderen neuropsychiatrischen Störungen mit weiteren Risikogenen und neuen biologischen Hypothesen zur Entstehung der Zwangsstörung zu rechnen (vgl. Cichon et al., 2009). Im Hinblick auf die funktionelle Bedeutung neu identifizierter Risikovarianten für die beschriebenen neurobiologischen Auffälligkeiten der Zwangsstörungen könnten auch die in der vorliegenden Arbeit diskutierten Endophänotypen einen wichtigen Beitrag liefern.

Literatur

- Abbruzzese, M., Bellodi, L., Ferri, S., & Scarone, S. (1995). Frontal lobe dysfunction in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: a neuropsychological study. *Brain Cogn*, 27(2), 202-212.
- Abbruzzese, M., Ferri, S., & Scarone, S. (1997). The selective breakdown of frontal functions in patients with obsessive-compulsive disorder and in patients with schizophrenia: a double dissociation experimental finding. *Neuropsychologia*, 35(6), 907-912.
- Abramowitz, J. S. (1997). Effectiveness of psychological and pharmacological treatments for obsessive-compulsive disorder: a quantitative review. *J Consult Clin Psychol*, 65(1), 44-52.
- Abramowitz, J. S., Franklin, M. E., Schwartz, S. A., & Furr, J. M. (2003). Symptom presentation and outcome of cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder. *J Consult Clin Psychol*, 71(6), 1049-1057.
- Ackerman, D. L., & Greenland, S. (2002). Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 22(3), 309-317.
- Adams, K. H., Hansen, E. S., Pinborg, L. H., Hasselbalch, S. G., Svarer, C., Holm, S., et al. (2005). Patients with obsessive-compulsive disorder have increased 5-HT_{2A} receptor binding in the caudate nuclei. *Int J Neuropsychopharmacol*, 8(3), 391-401.
- Adler, L. E., Cawthra, E. M., Donovan, K. A., Harris, J. G., Nagamoto, H. T., Olincy, A., et al. (2005). Improved p50 auditory gating with ondansetron in medicated schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*, 162(2), 386-388.
- Akhondzadeh, S., Mohammadi, N., Noroozian, M., Karamghadiri, N., Ghoreishi, A., Jamshidi, A. H., et al. (2009). Added ondansetron for stable schizophrenia: a double blind, placebo controlled trial. *Schizophr Res*, 107(2-3), 206-212.
- Albelda, N., & Joel, D. (2012). Current animal models of obsessive compulsive disorder: an update. *Neuroscience*, 211, 83-106.
- Albert, P. R., Lembo, P., Storing, J. M., Charest, A., & Saucier, C. (1996). The 5-HT_{1A} receptor: signaling, desensitization, and gene transcription. *Neuropsychopharmacology*, 14(1), 19-25.
- Alsobrook, I. J., Leckman, J. F., Goodman, W. K., Rasmussen, S. A., & Pauls, D. L. (1999). Segregation analysis of obsessive-compulsive disorder using symptom-based factor scores. *Am J Med Genet*, 88(6), 669-675.
- Altemus, M., Swedo, S. E., Leonard, H. L., Richter, D., Rubinow, D. R., Potter, W. Z., et al. (1994). Changes in cerebrospinal fluid neurochemistry during treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine. *Arch Gen Psychiatry*, 51(10), 794-803.
- Anderson, G. M., & Horne, W. C. (1992). Activators of protein kinase C decrease serotonin transport in human platelets. *Biochim Biophys Acta*, 1137(3), 331-337.
- Andres, S., Boget, T., Lazaro, L., Penades, R., Morer, A., Salamero, M., et al. (2007). Neuropsychological performance in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder and influence of clinical variables. *Biol Psychiatry*, 61(8), 946-951.
- Aouizerate, B., Guehl, D., Cuny, E., Rougier, A., Burbaud, P., Tignol, J., et al. (2005). Updated overview of the putative role of the serotonergic system in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 1(3), 231-243.
- APA (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Arnold, P. D., Sicard, T., Burroughs, E., Richter, M. A., & Kennedy, J. L. (2006). Glutamate transporter gene SLC1A1 associated with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 63(7), 769-776.

- Aschenbrenner, S., Tucha, O., & Lange, K. W. (2000). *Regensburger Wortflüssigkeitestest (RWT)*. Göttingen: Hogrefe.
- Askari, N., Moin, M., Sanati, M., Tajdini, M., Hosseini, S. M., Modabbernia, A., et al. (2012). Granisetron adjunct to fluvoxamine for moderate to severe obsessive-compulsive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CNS Drugs*, *26*(10), 883-892.
- Atmaca, M., Onalan, E., Yildirim, H., Yuce, H., Koc, M., Korkmaz, S., et al. (2011). Serotonin transporter gene polymorphism implicates reduced orbito-frontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord*, *25*(5), 680-685.
- Baer, L. (1994). Factor analysis of symptom subtypes of obsessive compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. *J Clin Psychiatry*, *55 Suppl*, 18-23.
- Bannon, S., Gonsalvez, C. J., Croft, R. J., & Boyce, P. M. (2006). Executive functions in obsessive-compulsive disorder: state or trait deficits? *Aust N Z J Psychiatry*, *40*(11-12), 1031-1038.
- Barr, L. C., Goodman, W. K., McDougle, C. J., Delgado, P. L., Heninger, G. R., Charney, D. S., et al. (1994). Tryptophan depletion in patients with obsessive-compulsive disorder who respond to serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatry*, *51*(4), 309-317.
- Barr, L. C., Goodman, W. K., Price, L. H., McDougle, C. J., & Charney, D. S. (1992). The serotonin hypothesis of obsessive compulsive disorder: implications of pharmacologic challenge studies. *J Clin Psychiatry*, *53 Suppl*, 17-28.
- Bastani, B., Nash, J. F., & Meltzer, H. Y. (1990). Prolactin and cortisol responses to MK-212, a serotonin agonist, in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *47*(9), 833-839.
- Bearden, C. E., & Freimer, N. B. (2006). Endophenotypes for psychiatric disorders: ready for primetime? *Trends Genet*, *22*(6), 306-313.
- Bebbington, P. E. (1998). Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl*(35), 2-6.
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, *50*(1-3), 7-15.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, *4*, 561-571.
- Becker, T., & Knapp, M. (2004). Maximum-likelihood estimation of haplotype frequencies in nuclear families. *Genet Epidemiol*, *27*(1), 21-32.
- Benedetti, F., Giacosa, C., Radaelli, D., Poletti, S., Pozzi, E., Dallaspezia, S., et al. (2012). Widespread changes of white matter microstructure in obsessive-compulsive disorder: Effect of drug status. *Eur Neuropsychopharmacol*, DOI: 10.1016/j.euroneuro.2012.1007.1002.
- Bengel, D., Greenberg, B. D., Cora-Locatelli, G., Altemus, M., Heils, A., Li, Q., et al. (1999). Association of the serotonin transporter promoter regulatory region polymorphism and obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*, *4*(5), 463-466.
- Berney, A., Leyton, M., Gravel, P., Sibon, I., Sookman, D., Rosa Neto, P., et al. (2011). Brain regional alpha-[11C]methyl-L-tryptophan trapping in medication-free patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *68*(7), 732-741.
- Berney, A., Sookman, D., Leyton, M., Young, S. N., & Benkelfat, C. (2006). Lack of effects on core obsessive-compulsive symptoms of tryptophan depletion during symptom provocation in remitted obsessive-compulsive disorder patients. *Biol Psychiatry*, *59*(9), 853-857.
- Billett, E. A., Richter, M. A., King, N., Heils, A., Lesch, K. P., & Kennedy, J. L. (1997). Obsessive compulsive disorder, response to serotonin reuptake inhibitors and the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry*, *2*(5), 403-406.

- Billett, E. A., Richter, M. A., Sam, F., Swinson, R. P., Dai, X. Y., King, N., et al. (1998). Investigation of dopamine system genes in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Genet*, 8(3), 163-169.
- Black, D. W., Kelly, M., Myers, C., & Noyes, R., Jr. (1990). Tritiated imipramine binding in obsessive-compulsive volunteers and psychiatrically normal controls. *Biol Psychiatry*, 27(3), 319-327.
- Bloch, M. H., Landeros-Weisenberger, A., Rosario, M. C., Pittenger, C., & Leckman, J. F. (2008a). Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 165(12), 1532-1542.
- Bloch, M. H., Landeros-Weisenberger, A., Sen, S., Dombrowski, P., Kelmendi, B., Coric, V., et al. (2008b). Association of the serotonin transporter polymorphism and obsessive-compulsive disorder: systematic review. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147B(6), 850-858.
- Blom, R. M., Samuels, J. F., Grados, M. A., Chen, Y., Bienvenu, O. J., Riddle, M. A., et al. (2011). Cognitive functioning in compulsive hoarding. *J Anxiety Disord*, 25(8), 1139-1144.
- Bloom, F. E., & Morales, M. (1998). The central 5-HT₃ receptor in CNS disorders. *Neurochem Res*, 23(5), 653-659.
- Bockaert, J., Claeysen, S., Dumuis, A., & Marin, P. (2010). Classification and signaling characteristics of 5-HT receptors. In C. P. Müller & B. L. Jacobs (Eds.), *Handbook of behavioral neurobiology of serotonin*. Amsterdam: Elsevier.
- Bohne, A., Savage, C. R., Deckersbach, T., Keuthen, N. J., Jenike, M. A., Tuschen-Caffier, B., et al. (2005). Visuospatial abilities, memory, and executive functioning in trichotillomania and obsessive-compulsive disorder. *J Clin Exp Neuropsychol*, 27(4), 385-399.
- Bohne, A., Savage, C. R., Deckersbach, T., Keuthen, N. J., & Wilhelm, S. (2008). Motor inhibition in trichotillomania and obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res*, 42(2), 141-150.
- Boone, K. B., Ananth, J., & Philpott, L. (1991). Neuropsychological characteristics of nondepressed adults with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 4(96-109).
- Bortz, J. (1999). *Statistik für Sozialwissenschaftler*. Berlin: Springer.
- Boshuisen, M. L., & den Boer, J. A. (2000). Zolmitriptan (a 5-HT_{1B/1D} receptor agonist with central action) does not increase symptoms in obsessive compulsive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, 152(1), 74-79.
- Bray, N. J., Buckland, P. R., Hall, H., Owen, M. J., & O'Donovan, M. C. (2004). The serotonin-2A receptor gene locus does not contain common polymorphism affecting mRNA levels in adult brain. *Mol Psychiatry*, 9(1), 109-114.
- Broocks, A., Pigott, T. A., Hill, J. L., Canter, S., Grady, T. A., L'Heureux, F., et al. (1998). Acute intravenous administration of ondansetron and m-CPP, alone and in combination, in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD): behavioral and biological results. *Psychiatry Res*, 79(1), 11-20.
- Brown, M. R., Goltz, H. C., Vilis, T., Ford, K. A., & Everling, S. (2006). Inhibition and generation of saccades: rapid event-related fMRI of prosaccades, antisaccades, and nogo trials. *Neuroimage*, 33(2), 644-659.
- Bucholz, K. K., Cadoret, R., Cloninger, C. R., Dinwiddie, S. H., Hesselbrock, V. M., Nurnberger, J. I., Jr., et al. (1994). A new, semi-structured psychiatric interview for use in genetic linkage studies: a report on the reliability of the SSAGA. *J Stud Alcohol*, 55(2), 149-158.
- Busatto, G. F., Buchpiguel, C. A., Zamignani, D. R., Garrido, G. E., Glabus, M. F., Rosario-Campos, M. C., et al. (2001). Regional cerebral blood flow abnormalities in early-

- onset obsessive-compulsive disorder: an exploratory SPECT study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40(3), 347-354.
- Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci*, 12(1), 1-47.
- Camarena, B., Aguilar, A., Loyzaga, C., & Nicolini, H. (2004). A family-based association study of the 5-HT-1Dbeta receptor gene in obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 7(1), 49-53.
- Camarena, B., Loyzaga, C., Aguilar, A., Weissbecker, K., & Nicolini, H. (2007). Association study between the dopamine receptor D(4) gene and obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 17(6-7), 406-409.
- Camarena, B., Rinetti, G., Cruz, C., Hernandez, S., de la Fuente, J. R., & Nicolini, H. (2001). Association study of the serotonin transporter gene polymorphism in obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 4(3), 269-272.
- Canli, T., & Lesch, K. P. (2007). Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nat Neurosci*, 10(9), 1103-1109.
- Carey, G., & Gottesman, I. (1981). Twin and family studies of anxiety, phobic and obsessive disorders. In D. F. Klien & J. Rabkin (Eds.), *Anxiety: New research and changing concepts* (pp. 117-136). New York: Raven Press.
- Cavallaro, R., Cavedini, P., Mistretta, P., Bassi, T., Angelone, S. M., Ubbiali, A., et al. (2003). Basal-cortico-frontal circuits in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: a controlled, double dissociation study. *Biol Psychiatry*, 54(4), 437-443.
- Cavallini, M. C., Di Bella, D., Siliprandi, F., Malchiodi, F., & Bellodi, L. (2002). Exploratory factor analysis of obsessive-compulsive patients and association with 5-HTTLPR polymorphism. *Am J Med Genet*, 114(3), 347-353.
- Cavedini, P., Cisima, M., Riboldi, G., D'Annunzi, A., & Bellodi, L. (2001). A neuropsychological study of dissociation in cortical and subcortical functioning in obsessive-compulsive disorder by Tower of Hanoi task. *Brain Cogn*, 46(3), 357-363.
- Cavedini, P., Ferri, S., Scarone, S., & Bellodi, L. (1998). Frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder and major depression: a clinical-neuropsychological study. *Psychiatry Res*, 78(1-2), 21-28.
- Cavedini, P., Riboldi, G., D'Annunzi, A., Belotti, P., Cisima, M., & Bellodi, L. (2002). Decision-making heterogeneity in obsessive-compulsive disorder: ventromedial prefrontal cortex function predicts different treatment outcomes. *Neuropsychologia*, 40(2), 205-211.
- Cavedini, P., Zorzi, C., Baraldi, C., Patrini, S., Salomoni, G., Bellodi, L., et al. (2012). The somatic marker affecting decisional processes in obsessive-compulsive disorder. *Cogn Neuropsychiatry*, 17(2), 177-190.
- Cavedini, P., Zorzi, C., Piccinni, M., Cavallini, M. C., & Bellodi, L. (2010). Executive dysfunctions in obsessive-compulsive patients and unaffected relatives: searching for a new intermediate phenotype. *Biol Psychiatry*, 67(12), 1178-1184.
- Chabane, N., Millet, B., Delorme, R., Lichtermann, D., Mathieu, F., Laplanche, J. L., et al. (2004). Lack of evidence for association between serotonin transporter gene (5-HTTLPR) and obsessive-compulsive disorder by case control and family association study in humans. *Neurosci Lett*, 363(2), 154-156.
- Chamberlain, S. R., Blackwell, A. D., Fineberg, N. A., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2005). The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neurosci Biobehav Rev*, 29(3), 399-419.
- Chamberlain, S. R., Fineberg, N. A., Blackwell, A. D., Clark, L., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2007a). A neuropsychological comparison of obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Neuropsychologia*, 45(4), 654-662.

- Chamberlain, S. R., Fineberg, N. A., Blackwell, A. D., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2006). Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Am J Psychiatry*, *163*(7), 1282-1284.
- Chamberlain, S. R., Fineberg, N. A., Menzies, L. A., Blackwell, A. D., Bullmore, E. T., Robbins, T. W., et al. (2007b). Impaired cognitive flexibility and motor inhibition in unaffected first-degree relatives of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, *164*(2), 335-338.
- Chamberlain, S. R., & Menzies, L. (2009). Endophenotypes of obsessive-compulsive disorder: rationale, evidence and future potential. *Expert Rev Neurother*, *9*(8), 1133-1146.
- Chamberlain, S. R., Menzies, L., Hampshire, A., Suckling, J., Fineberg, N. A., del Campo, N., et al. (2008). Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder and their unaffected relatives. *Science*, *321*(5887), 421-422.
- Chen, G. L., Vallender, E. J., & Miller, G. M. (2008). Functional characterization of the human TPH2 5' regulatory region: untranslated region and polymorphisms modulate gene expression in vitro. *Hum Genet*, *122*(6), 645-657.
- Christensen, K. J., Kim, S. W., Dysken, M. W., & Hoover, K. M. (1992). Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, *31*(1), 4-18.
- Cichon, S., Craddock, N., Daly, M., Faraone, S. V., Gejman, P. V., Kelsoe, J., et al. (2009). Genomewide association studies: history, rationale, and prospects for psychiatric disorders. *Am J Psychiatry*, *166*(5), 540-556.
- Cohen, L. J., Hollander, E., DeCaria, C. M., Stein, D. J., Simeon, D., Liebowitz, M. R., et al. (1996). Specificity of neuropsychological impairment in obsessive-compulsive disorder: a comparison with social phobic and normal control subjects. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *8*(1), 82-85.
- Cote, F., Thevenot, E., Fligny, C., Fromes, Y., Darmon, M., Ripoche, M. A., et al. (2003). Disruption of the nonneuronal tph1 gene demonstrates the importance of peripheral serotonin in cardiac function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *100*(23), 13525-13530.
- D'Souza, U. M., & Craig, I. W. (2010). Genetic organization of the serotonergic system. In C. P. Müller & B. L. Jacobs (Eds.), *Handbook of the behavioral neurobiology of serotonin*. Amsterdam: Elsevier.
- da Rocha, F. F., Alvarenga, N. B., Lage, N. V., Romano-Silva, M. A., Marco, L. A., & Correa, H. (2010). Associations between polymorphic variants of the tryptophan hydroxylase 2 gene and obsessive-compulsive disorder. *Rev Bras Psiquiatr*, DOI: S1516-44462011005000003.
- da Rocha, F. F., Malloy-Diniz, L., Lage, N. V., Romano-Silva, M. A., de Marco, L. A., & Correa, H. (2008). Decision-making impairment is related to serotonin transporter promoter polymorphism in a sample of patients with obsessive-compulsive disorder. *Behav Brain Res*, *195*(1), 159-163.
- da Rocha, F. F., Marco, L. A., Romano-Silva, M. A., & Correa, H. (2009). Obsessive-compulsive disorder and 5-HTTLPR. *Rev Bras Psiquiatr*, *31*(3), 287-288.
- Dannon, P. N., Sasson, Y., Hirschmann, S., Iancu, I., Grunhaus, L. J., & Zohar, J. (2000). Pindolol augmentation in treatment-resistant obsessive compulsive disorder: a double-blind placebo controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*, *10*(3), 165-169.
- de Geus, F., Denys, D. A., Sitskoorn, M. M., & Westenberg, H. G. (2007). Attention and cognition in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, *61*(1), 45-53.
- de Leeuw, A. S., & Westenberg, H. G. (2008). Hypersensitivity of 5-HT₂ receptors in OCD patients. An increased prolactin response after a challenge with meta-chlorophenylpiperazine and pre-treatment with ritanserin and placebo. *J Psychiatr Res*, *42*(11), 894-901.

- de Wit, S. J., de Vries, F. E., van der Werf, Y. D., Cath, D. C., Heslenfeld, D. J., Veltman, E. M., et al. (2012). Presupplementary motor area hyperactivity during response inhibition: a candidate endophenotype of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, *169*(10), 1100-1108.
- Deckersbach, T., Otto, M. W., Savage, C. R., Baer, L., & Jenike, M. A. (2000). The relationship between semantic organization and memory in obsessive-compulsive disorder. *Psychother Psychosom*, *69*(2), 101-107.
- Delorme, R., Betancur, C., Callebert, J., Chabane, N., Laplanche, J. L., Mouren-Simeoni, M. C., et al. (2005). Platelet serotonergic markers as endophenotypes for obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, *30*(8), 1539-1547.
- Delorme, R., Chabane, N., Callebert, J., Falissard, B., Mouren-Simeoni, M. C., Rouillon, F., et al. (2004). Platelet serotonergic predictors of clinical improvement in obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, *24*(1), 18-23.
- Delorme, R., Gousse, V., Roy, I., Trandafir, A., Mathieu, F., Mouren-Simeoni, M. C., et al. (2007). Shared executive dysfunctions in unaffected relatives of patients with autism and obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry*, *22*(1), 32-38.
- den Braber, A., Ent, D., Blokland, G. A., van Grootheest, D. S., Cath, D. C., Veltman, D. J., et al. (2008). An fMRI study in monozygotic twins discordant for obsessive-compulsive symptoms. *Biol Psychol*, *79*(1), 91-102.
- Denys, D., de Geus, F., van Megen, H. J., & Westenberg, H. G. (2004a). Symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder: factor analysis on a clinician-rated scale and a self-report measure. *Psychopathology*, *37*(4), 181-189.
- Denys, D., van der Wee, N., Janssen, J., De Geus, F., & Westenberg, H. G. (2004b). Low level of dopaminergic D2 receptor binding in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, *55*(10), 1041-1045.
- Denys, D., Van Nieuwerburgh, F., Deforce, D., & Westenberg, H. G. (2006). Association between serotonergic candidate genes and specific phenotypes of obsessive compulsive disorder. *J Affect Disord*, *91*(1), 39-44.
- Denys, D., Van Nieuwerburgh, F., Deforce, D., & Westenberg, H. G. (2007). Prediction of response to paroxetine and venlafaxine by serotonin-related genes in obsessive-compulsive disorder in a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry*, *68*(5), 747-753.
- Denys, D., Zohar, J., & Westenberg, H. G. (2004c). The role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: preclinical and clinical evidence. *J Clin Psychiatry*, *65 Suppl 14*, 11-17.
- DeSouza, J. F., Menon, R. S., & Everling, S. (2003). Preparatory set associated with pro-saccades and anti-saccades in humans investigated with event-related FMRI. *J Neurophysiol*, *89*(2), 1016-1023.
- Di Bella, D., Cavallini, M. C., & Bellodi, L. (2002a). No association between obsessive-compulsive disorder and the 5-HT(1Dbeta) receptor gene. *Am J Psychiatry*, *159*(10), 1783-1785.
- Di Bella, D., Erzegovesi, S., Cavallini, M. C., & Bellodi, L. (2002b). Obsessive-Compulsive Disorder, 5-HTTLPR polymorphism and treatment response. *Pharmacogenomics J*, *2*(3), 176-181.
- Dickel, D. E., Veenstra-VanderWeele, J., Bivens, N. C., Wu, X., Fischer, D. J., Van Etten-Lee, M., et al. (2007). Association studies of serotonin system candidate genes in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, *61*(3), 322-329.
- Dickel, D. E., Veenstra-VanderWeele, J., Cox, N. J., Wu, X., Fischer, D. J., Van Etten-Lee, M., et al. (2006). Association testing of the positional and functional candidate gene SLC1A1/EAAC1 in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *63*(7), 778-785.

- Diniz, J. B., Rosario-Campos, M. C., Shavitt, R. G., Curi, M., Hounie, A. G., Brotto, S. A., et al. (2004). Impact of age at onset and duration of illness on the expression of comorbidities in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, *65*(1), 22-27.
- do Rosario-Campos, M. C., Leckman, J. F., Curi, M., Quatrano, S., Katsovitch, L., Miguel, E. C., et al. (2005). A family study of early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *136B*(1), 92-97.
- do Rosario-Campos, M. C., Leckman, J. F., Mercadante, M. T., Shavitt, R. G., Prado, H. S., Sada, P., et al. (2001). Adults with early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, *158*(11), 1899-1903.
- Dold, M., Aigner, M., Lanzenberger, R., & Kasper, S. (2013). Antipsychotic augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*, *16*(3), 557-574.
- Drago, A., Alboni, S., Brunello, N., De Ronchi, D., & Serretti, A. (2010). HTR1B as a risk profile maker in psychiatric disorders: a review through motivation and memory. *Eur J Clin Pharmacol*, *66*(1), 5-27.
- Drago, A., Ronchi, D. D., & Serretti, A. (2008). 5-HT1A gene variants and psychiatric disorders: a review of current literature and selection of SNPs for future studies. *Int J Neuropsychopharmacol*, *11*(5), 701-721.
- Duan, J., Sanders, A. R., Molen, J. E., Martinolich, L., Mowry, B. J., Levinson, D. F., et al. (2003). Polymorphisms in the 5'-untranslated region of the human serotonin receptor 1B (HTR1B) gene affect gene expression. *Mol Psychiatry*, *8*(11), 901-910.
- DuPont, R. L., Rice, D. P., Shiraki, S., & Rowland, C. R. (1995). Economic costs of obsessive-compulsive disorder. *Med Interface*, *8*(4), 102-109.
- Eddy, K. T., Dutra, L., Bradley, R., & Westen, D. (2004). A multidimensional meta-analysis of psychotherapy and pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Clin Psychol Rev*, *24*(8), 1011-1030.
- El Mansari, M., & Blier, P. (2006). Mechanisms of action of current and potential pharmacotherapies of obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *30*(3), 362-373.
- Eley, T. C., Bolton, D., O'Connor, T. G., Perrin, S., Smith, P., & Plomin, R. (2003). A twin study of anxiety-related behaviours in pre-school children. *J Child Psychol Psychiatry*, *44*(7), 945-960.
- Enoch, M. A., Greenberg, B. D., Murphy, D. L., & Goldman, D. (2001). Sexually dimorphic relationship of a 5-HT2A promoter polymorphism with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, *49*(4), 385-388.
- Enoch, M. A., Kaye, W. H., Rotondo, A., Greenberg, B. D., Murphy, D. L., & Goldman, D. (1998). 5-HT2A promoter polymorphism -1438G/A, anorexia nervosa, and obsessive-compulsive disorder. *Lancet*, *351*(9118), 1785-1786.
- Erzegovesi, S., Guglielmo, E., Siliprandi, F., & Bellodi, L. (2005). Low-dose risperidone augmentation of fluvoxamine treatment in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol*, *15*(1), 69-74.
- Ettinger, U., Ffytche, D. H., Kumari, V., Kathmann, N., Reuter, B., Zelaya, F., et al. (2008). Decomposing the neural correlates of antisaccade eye movements using event-related fMRI. *Cereb Cortex*, *18*(5), 1148-1159.
- Ettinger, U., Kumari, V., Crawford, T. J., Davis, R. E., Sharma, T., & Corr, P. J. (2003). Reliability of smooth pursuit, fixation, and saccadic eye movements. *Psychophysiology*, *40*(4), 620-628.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*, *39*(2), 175-191.

- Ferrao, Y. A., Miguel, E., & Stein, D. J. (2009). Tourette's syndrome, trichotillomania, and obsessive-compulsive disorder: how closely are they related? *Psychiatry Res*, *170*(1), 32-42.
- Ford, K. A., Goltz, H. C., Brown, M. R., & Everling, S. (2005). Neural processes associated with antisaccade task performance investigated with event-related fMRI. *J Neurophysiol*, *94*(1), 429-440.
- Freyer, T., Klöppel, S., Tuscher, O., Kordon, A., Zurowski, B., Kuelz, A. K., et al. (2011). Frontostriatal activation in patients with obsessive-compulsive disorder before and after cognitive behavioral therapy. *Psychol Med*, *41*(1), 207-216.
- Frisch, A., Michaelovsky, E., Rockah, R., Amir, I., Hermesh, H., Laor, N., et al. (2000). Association between obsessive-compulsive disorder and polymorphisms of genes encoding components of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Eur Neuropsychopharmacol*, *10*(3), 205-209.
- Fukuda, Y., Koga, M., Arai, M., Noguchi, E., Ohtsuki, T., Horiuchi, Y., et al. (2006). Monoallelic and unequal allelic expression of the HTR2A gene in human brain and peripheral lymphocytes. *Biol Psychiatry*, *60*(12), 1331-1335.
- Fukuo, Y., Kishi, T., Yoshimura, R., Kitajima, T., Okochi, T., Yamanouchi, Y., et al. (2010). Serotonin 6 receptor gene and mood disorders: case-control study and meta-analysis. *Neurosci Res*, *67*(3), 250-255.
- Fyer, A. J., Mannuzza, S. M., Klein, D. F., & Endicott, J. (1995). *Schedule of Affective Disorders and Schizophrenia - Lifetime Version Modified for the Study of Anxiety Disorders (SADS-LA), updated for DSM-IV (SADS-LA-IV)*. New York: New York State Psychiatric Institute, Anxiety Family Genetics Unit.
- Geller, D., Biederman, J., Jones, J., Park, K., Schwartz, S., Shapiro, S., et al. (1998). Is juvenile obsessive-compulsive disorder a developmental subtype of the disorder? A review of the pediatric literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *37*(4), 420-427.
- Gilbert, A. R., Mataix-Cols, D., Almeida, J. R., Lawrence, N., Nutche, J., Diwadkar, V., et al. (2008). Brain structure and symptom dimension relationships in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *J Affect Disord*, *109*(1-2), 117-126.
- Goddard, A. W., Shekhar, A., Whiteman, A. F., & McDougle, C. J. (2008). Serotonergic mechanisms in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Drug Discov Today*, *13*(7-8), 325-332.
- Goodman, W. K. (1999). Obsessive-compulsive disorder: diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatry*, *60 Suppl 18*, 27-32.
- Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Delgado, P., Heninger, G. R., et al. (1989a). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry*, *46*(11), 1012-1016.
- Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Fleischmann, R. L., Hill, C. L., et al. (1989b). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry*, *46*(11), 1006-1011.
- Goodwin, G., Fleischhacker, W., Arango, C., Baumann, P., Davidson, M., de Hert, M., et al. (2009). Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. *Eur Neuropsychopharmacol*, *19*(7), 520-532.
- Gottesman, II, & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, *160*(4), 636-645.
- Gousse, V., Delorme, R., Chabane, N., Perez-Diaz, F., Flavie, M., Mouren-Simeoni, M. C., et al. (2005). [Is age at onset associated with executive dysfunction in obsessive-compulsive disorder?]. *Encephale*, *31*(6 Pt 1), 666-671.

- Grabe, H. J., Pitzner, A., Freyberger, H. J., & Maier, W. (1995). *German translation and adaptation of Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia - Lifetime Version, modified for the study of anxiety disorders, updated for DSM-IV*. Bonn: University of Bonn, Department of Psychiatry and Psychotherapy.
- Grabe, H. J., Ruhrmann, S., Ettelt, S., Buhtz, F., Hochrein, A., Schulze-Rauschenbach, S., et al. (2006). Familiality of obsessive-compulsive disorder in nonclinical and clinical subjects. *Am J Psychiatry*, *163*(11), 1986-1992.
- Grabill, K., Merlo, L., Duke, D., Harford, K. L., Keeley, M. L., Geffken, G. R., et al. (2008). Assessment of obsessive-compulsive disorder: a review. *J Anxiety Disord*, *22*(1), 1-17.
- Grados, M. A., Samuels, J., Shugart, Y. Y., Willour, V. L., Wang, Y., Cullen, B., et al. (2007). Rare plus common SERT variants in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*, *12*(5), 422-423.
- Greenwood, T. A., Braff, D. L., Light, G. A., Cadenhead, K. S., Calkins, M. E., Dobie, D. J., et al. (2007). Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia: the consortium on the genetics of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *64*(11), 1242-1250.
- Grisham, J. R., Anderson, T. M., Poulton, R., Moffitt, T. E., & Andrews, G. (2009). Childhood neuropsychological deficits associated with adult obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*, *195*(2), 138-141.
- Gross-Isseroff, R., Cohen, R., Sasson, Y., Voet, H., & Zohar, J. (2004). Serotonergic dissection of obsessive compulsive symptoms: a challenge study with m-chlorophenylpiperazine and sumatriptan. *Neuropsychobiology*, *50*(3), 200-205.
- Gross-Isseroff, R., Hermesh, H., & Weizman, A. (2001). Obsessive compulsive behaviour in autism--towards an autistic-obsessive compulsive syndrome? *World J Biol Psychiatry*, *2*(4), 193-197.
- Gutknecht, L., Kriegebaum, C., Waider, J., Schmitt, A., & Lesch, K. P. (2009). Spatio-temporal expression of tryptophan hydroxylase isoforms in murine and human brain: convergent data from Tph2 knockout mice. *Eur Neuropsychopharmacol*, *19*(4), 266-282.
- Haddley, K., Bubb, V. J., Breen, G., Parades-Esquivel, U. M., & Quinn, J. P. (2012). Behavioural Genetics of the Serotonin Transporter. *Curr Top Behav Neurosci*, DOI: 10.1007/7854_2011_1186.
- Hanna, G. L., Himle, J. A., Curtis, G. C., & Gillespie, B. W. (2005). A family study of obsessive-compulsive disorder with pediatric probands. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *134B*(1), 13-19.
- Hanna, G. L., Veenstra-VanderWeele, J., Cox, N. J., Boehnke, M., Himle, J. A., Curtis, G. C., et al. (2002). Genome-wide linkage analysis of families with obsessive-compulsive disorder ascertained through pediatric probands. *Am J Med Genet*, *114*(5), 541-552.
- Hanna, G. L., Veenstra-Vanderweele, J., Cox, N. J., Van Etten, M., Fischer, D. J., Himle, J. A., et al. (2007). Evidence for a susceptibility locus on chromosome 10p15 in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, *62*(8), 856-862.
- Hanna, G. L., Yuwiler, A., & Cantwell, D. P. (1991). Whole blood serotonin in juvenile obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, *29*(8), 738-744.
- Hannon, J., & Hoyer, D. (2008). Molecular biology of 5-HT receptors. *Behav Brain Res*, *195*(1), 198-213.
- Harkin, B., & Kessler, K. (2011). The role of working memory in compulsive checking and OCD: a systematic classification of 58 experimental findings. *Clin Psychol Rev*, *31*(6), 1004-1021.
- Hasler, G., Kazuba, D., & Murphy, D. L. (2006). Factor analysis of obsessive-compulsive disorder YBOCS-SC symptoms and association with 5-HTTLPR SERT polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *141B*(4), 403-408.

- Hasler, G., LaSalle-Ricci, V. H., Ronquillo, J. G., Crawley, S. A., Cochran, L. W., Kazuba, D., et al. (2005). Obsessive-compulsive disorder symptom dimensions show specific relationships to psychiatric comorbidity. *Psychiatry Res*, *135*(2), 121-132.
- Hasler, G., Pinto, A., Greenberg, B. D., Samuels, J., Fyer, A. J., Pauls, D., et al. (2007). Familiality of factor analysis-derived YBOCS dimensions in OCD-affected sibling pairs from the OCD Collaborative Genetics Study. *Biol Psychiatry*, *61*(5), 617-625.
- Hasselbalch, S. G., Hansen, E. S., Jakobsen, T. B., Pinborg, L. H., Lonborg, J. H., & Bolwig, T. G. (2007). Reduced midbrain-pons serotonin transporter binding in patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand*, *115*(5), 388-394.
- Hazelwood, L. A., & Sanders-Bush, E. (2004). His452Tyr polymorphism in the human 5-HT_{2A} receptor destabilizes the signaling conformation. *Mol Pharmacol*, *66*(5), 1293-1300.
- Heils, A., Teufel, A., Petri, S., Stober, G., Riederer, P., Bengel, D., et al. (1996). Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*, *66*(6), 2621-2624.
- Helmstaedter, C., Lendt, M., & Lux, S. (2001). *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)*. Göttingen: Beltz Test GmbH.
- Hemmings, S. M., Kinnear, C. J., Niehaus, D. J., Moolman-Smook, J. C., Lochner, C., Knowles, J. A., et al. (2003). Investigating the role of dopaminergic and serotonergic candidate genes in obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, *13*(2), 93-98.
- Henin, A., Savage, C. R., Rauch, S. L., Deckersbach, T., Wilhelm, S., Baer, L., et al. (2001). Is age at symptom onset associated with severity of memory impairment in adults with obsessive-compulsive disorder? *Am J Psychiatry*, *158*(1), 137-139.
- Henry, J. D. (2006). A meta-analytic review of Wisconsin Card Sorting Test and verbal fluency performance in obsessive-compulsive disorder. *Cogn Neuropsychiatry*, *11*(2), 156-176.
- Herold, C., & Becker, T. (2009). Genetic association analysis with FAMHAP: a major program update. *Bioinformatics*, *25*(1), 134-136.
- Hesse, S., Muller, U., Lincke, T., Barthel, H., Villmann, T., Angermeyer, M. C., et al. (2005). Serotonin and dopamine transporter imaging in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, *140*(1), 63-72.
- Hesse, S., Stengler, K., Regenthal, R., Patt, M., Becker, G. A., Franke, A., et al. (2011). The serotonin transporter availability in untreated early-onset and late-onset patients with obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, *14*(5), 606-617.
- Hewlett, W. A., Schmid, S. P., & Salomon, R. M. (2003). Pilot trial of ondansetron in the treatment of 8 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, *64*(9), 1025-1030.
- Ho Pian, K. L., Westenberg, H. G., den Boer, J. A., de Bruin, W. I., & van Rijk, P. P. (1998). Effects of meta-chlorophenylpiperazine on cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder and controls. *Biol Psychiatry*, *44*(5), 367-370.
- Hollander, E., Cohen, L., Richards, M., Mullen, L., DeCaria, C., & Stern, Y. (1993). A pilot study of the neuropsychology of obsessive-compulsive disorder and Parkinson's disease: basal ganglia disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *5*(1), 104-107.
- Hollander, E., DeCaria, C. M., Nitsescu, A., Gully, R., Suckow, R. F., Cooper, T. B., et al. (1992). Serotonergic function in obsessive-compulsive disorder. Behavioral and neuroendocrine responses to oral m-chlorophenylpiperazine and fenfluramine in patients and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry*, *49*(1), 21-28.
- Hooper, H. E. (1997). *The Hooper Visual Organization Test (VOT)*. Los Angeles: Western Psychological Services.

- Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull*, 35(3), 549-562.
- Hu, X. Z., Lipsky, R. H., Zhu, G., Akhtar, L. A., Taubman, J., Greenberg, B. D., et al. (2006). Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet*, 78(5), 815-826.
- Huang, Y. Y., Grailhe, R., Arango, V., Hen, R., & Mann, J. J. (1999). Relationship of psychopathology to the human serotonin1B genotype and receptor binding kinetics in postmortem brain tissue. *Neuropsychopharmacology*, 21(2), 238-246.
- Hudziak, J. J., Van Beijsterveldt, C. E., Althoff, R. R., Stanger, C., Rettew, D. C., Nelson, E. C., et al. (2004). Genetic and environmental contributions to the Child Behavior Checklist Obsessive-Compulsive Scale: a cross-cultural twin study. *Arch Gen Psychiatry*, 61(6), 608-616.
- Humble, M., Bejerot, S., Bergqvist, P. B., & Bengtsson, F. (2001). Reactivity of serotonin in whole blood: relationship with drug response in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 49(4), 360-368.
- Hutton, S. B., & Ettinger, U. (2006). The antisaccade task as a research tool in psychopathology: a critical review. *Psychophysiology*, 43(3), 302-313.
- Huysen, C., Veltman, D. J., Wolters, L. H., de Haan, E., & Boer, F. (2010). Functional magnetic resonance imaging during planning before and after cognitive-behavioral therapy in pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 49(12), 1238-1248, 1248 e1231-1235.
- Hwang, S. H., Kwon, J. S., Shin, Y. W., Lee, K. J., Kim, Y. Y., & Kim, M. S. (2007). Neuropsychological profiles of patients with obsessive-compulsive disorder: early onset versus late onset. *J Int Neuropsychol Soc*, 13(1), 30-37.
- Iervolino, A. C., Rijdsdijk, F. V., Cherkas, L., Fullana, M. A., & Mataix-Cols, D. (2011). A multivariate twin study of obsessive-compulsive symptom dimensions. *Arch Gen Psychiatry*, 68(6), 637-644.
- Jacob, S., Landeros-Weisenberger, A., & Leckman, J. F. (2009). Autism spectrum and obsessive-compulsive disorders: OC behaviors, phenotypes and genetics. *Autism Res*, 2(6), 293-311.
- Jang, J. H., Kim, H. S., Ha, T. H., Shin, N. Y., Kang, D. H., Choi, J. S., et al. (2010). Nonverbal memory and organizational dysfunctions are related with distinct symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 180(2-3), 93-98.
- Janowitz, D., Grabe, H. J., Ruhrmann, S., Ettelt, S., Buhtz, F., Hochrein, A., et al. (2009). Early onset of obsessive-compulsive disorder and associated comorbidity. *Depress Anxiety*, 26(11), 1012-1017.
- John, U., Greiner, B., Hensel, E., Ludemann, J., Piek, M., Sauer, S., et al. (2001). Study of Health In Pomerania (SHIP): a health examination survey in an east German region: objectives and design. *Soz Praventivmed*, 46(3), 186-194.
- Jonnal, A. H., Gardner, C. O., Prescott, C. A., & Kendler, K. S. (2000). Obsessive and compulsive symptoms in a general population sample of female twins. *Am J Med Genet*, 96(6), 791-796.
- Kan, R., Wang, B., Zhang, C., Yang, Z., Ji, S., Lu, Z., et al. (2004). Association of the HTR6 polymorphism C267T with late-onset Alzheimer's disease in Chinese. *Neurosci Lett*, 372(1-2), 27-29.
- Kapeller, J., Houghton, L., Walstab, J., Bönisch, H., Rappold, G., & Niesler, B. (2009). A coding variant in the serotonin receptor 3C subunit is associated with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 136, A155-A156.
- Kapeller, J., Houghton, L. A., Monnikes, H., Walstab, J., Moller, D., Bonisch, H., et al. (2008). First evidence for an association of a functional variant in the microRNA-510

- target site of the serotonin receptor-type 3E gene with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Hum Mol Genet*, 17(19), 2967-2977.
- Karayiorou, M., Altemus, M., Galke, B. L., Goldman, D., Murphy, D. L., Ott, J., et al. (1997). Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94(9), 4572-4575.
- Karno, M., Golding, J. M., Sorenson, S. B., & Burnam, M. A. (1988). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry*, 45(12), 1094-1099.
- Katerberg, H., Delucchi, K. L., Stewart, S. E., Lochner, C., Denys, D. A., Stack, D. E., et al. (2010). Symptom dimensions in OCD: item-level factor analysis and heritability estimates. *Behav Genet*, 40(4), 505-517.
- Kathmann, N. (2008). *Neuropsychologie der Zwangsstörungen*. Göttingen: Hogrefe.
- Khanna, S., John, J. P., & Reddy, L. P. (2001). Neuroendocrine and behavioral responses to mCPP in Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 26(2), 209-223.
- Kim, C. H., Cheon, K. A., Koo, M. S., Ryu, Y. H., Lee, J. D., Chang, J. W., et al. (2007). Dopamine transporter density in the basal ganglia in obsessive-compulsive disorder, measured with [123I]IPT SPECT before and after treatment with serotonin reuptake inhibitors. *Neuropsychobiology*, 55(3-4), 156-162.
- Kim, C. H., Koo, M. S., Cheon, K. A., Ryu, Y. H., Lee, J. D., & Lee, H. S. (2003). Dopamine transporter density of basal ganglia assessed with [123I]IPT SPET in obsessive-compulsive disorder. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30(12), 1637-1643.
- Kim, M. S., Park, S. J., Shin, M. S., & Kwon, J. S. (2002). Neuropsychological profile in patients with obsessive-compulsive disorder over a period of 4-month treatment. *J Psychiatr Res*, 36(4), 257-265.
- Kim, S. J., Lee, H. S., & Kim, C. H. (2005). Obsessive-compulsive disorder, factor-analyzed symptom dimensions and serotonin transporter polymorphism. *Neuropsychobiology*, 52(4), 176-182.
- Kim, S. J., Namkoong, K., Kang, J. I., & Kim, C. H. (2009). Association of a 5-HT1Dbeta receptor gene polymorphism with obsessive-compulsive disorder in Korean male subjects. *Neuropsychobiology*, 59(2), 96-99.
- Kinney, C. J., Niehaus, D. J., Moolman-Smook, J. C., du Toit, P. L., van Kradenberg, J., Weyers, J. B., et al. (2000). Obsessive-compulsive disorder and the promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter gene (SLC6A4): a negative association study in the Afrikaner population. *Int J Neuropsychopharmacol*, 3(4), 327-331.
- Kishi, T., Fukuo, Y., Okochi, T., Kawashima, K., Kitajima, T., Inada, T., et al. (2012). Serotonin 6 receptor gene and schizophrenia: case-control study and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol*, 27(1), 63-69.
- Kishi, T., Tsunoka, T., Ikeda, M., Kawashima, K., Okochi, T., Kitajima, T., et al. (2009). Serotonin 1A receptor gene and major depressive disorder: an association study and meta-analysis. *J Hum Genet*, 54(11), 629-633.
- Kitis, A., Akdede, B. B., Alptekin, K., Akvardar, Y., Arkar, H., Erol, A., et al. (2007). Cognitive dysfunctions in patients with obsessive-compulsive disorder compared to the patients with schizophrenia patients: relation to overvalued ideas. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31(1), 254-261.
- Kloft, L., Kischkel, E., Kathmann, N., & Reuter, B. (2010). Evidence for a deficit in volitional action generation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychophysiology*, DOI: 10.1111/j.1469-8986.2010.01138.x.

- Kloft, L., Reuter, B., Riesel, A., & Kathmann, N. (2013). Impaired volitional saccade control: first evidence for a new candidate endophenotype in obsessive-compulsive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 263(3), 215-222.
- Kohen, R., Metcalf, M. A., Khan, N., Druck, T., Huebner, K., Lachowicz, J. E., et al. (1996). Cloning, characterization, and chromosomal localization of a human 5-HT₆ serotonin receptor. *J Neurochem*, 66(1), 47-56.
- Koike, K., Hashimoto, K., Takai, N., Shimizu, E., Komatsu, N., Watanabe, H., et al. (2005). Tropicsetron improves deficits in auditory P50 suppression in schizophrenia. *Schizophr Res*, 76(1), 67-72.
- Koo, M. S., Kim, E. J., Roh, D., & Kim, C. H. (2010). Role of dopamine in the pathophysiology and treatment of obsessive-compulsive disorder. *Expert Rev Neurother*, 10(2), 275-290.
- Koran, L. M., Gamel, N. N., Choung, H. W., Smith, E. H., & Aboujaoude, E. N. (2005). Mirtazapine for obsessive-compulsive disorder: an open trial followed by double-blind discontinuation. *J Clin Psychiatry*, 66(4), 515-520.
- Koran, L. M., Pallanti, S., & Quercioli, L. (2001). Sumatriptan, 5-HT_{1D} receptors and obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 11(2), 169-172.
- Krikorian, R., Zimmerman, M. E., & Fleck, D. E. (2004). Inhibitory control in Obsessive-Compulsive Disorder. *Brain Cogn*, 54(3), 257-259.
- Krishna, R., Udupa, S., George, C. M., Kumar, K. J., Viswanath, B., Kandavel, T., et al. (2011). Neuropsychological performance in OCD: a study in medication-naive patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(8), 1969-1976.
- Krzywkowski, K., Davies, P. A., Feinberg-Zadek, P. L., Brauner-Osborne, H., & Jensen, A. A. (2008). High-frequency HTR3B variant associated with major depression dramatically augments the signaling of the human 5-HT_{3AB} receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(2), 722-727.
- Külz, A. K., Hohagen, F., & Voderholzer, U. (2004). Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review. *Biol Psychol*, 65(3), 185-236.
- Külz, A. K., Meinzer, S., Kopasz, M., & Voderholzer, U. (2007). Effects of tryptophan depletion on cognitive functioning, obsessive-compulsive symptoms and mood in obsessive-compulsive disorder: preliminary results. *Neuropsychobiology*, 56(2-3), 127-131.
- Külz, A. K., & Voderholzer, U. (2011). [Psychotherapy for obsessive-compulsive disorder: what is evidence based?]. *Nervenarzt*, 82(3), 308-310, 312, 314-306, passim.
- Kwon, J. S., Kim, J. J., Lee, D. W., Lee, J. S., Lee, D. S., Kim, M. S., et al. (2003). Neural correlates of clinical symptoms and cognitive dysfunctions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 122(1), 37-47.
- Laruelle, M., Baldwin, R. M., Malison, R. T., Zea-Ponce, Y., Zoghbi, S. S., al-Tikriti, M. S., et al. (1993). SPECT imaging of dopamine and serotonin transporters with [¹²³I]beta-CIT: pharmacological characterization of brain uptake in nonhuman primates. *Synapse*, 13(4), 295-309.
- Lawrence, N. S., An, S. K., Mataix-Cols, D., Ruths, F., Speckens, A., & Phillips, M. L. (2007). Neural responses to facial expressions of disgust but not fear are modulated by washing symptoms in OCD. *Biol Psychiatry*, 61(9), 1072-1080.
- Lawrence, N. S., Wooderson, S., Mataix-Cols, D., David, R., Speckens, A., & Phillips, M. L. (2006). Decision making and set shifting impairments are associated with distinct symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychology*, 20(4), 409-419.
- Le Francois, B., Czesak, M., Steubl, D., & Albert, P. R. (2008). Transcriptional regulation at a HTR1A polymorphism associated with mental illness. *Neuropharmacology*, 55(6), 977-985.

- Leboyer, M., Bellivier, F., Nosten-Bertrand, M., Jouvent, R., Pauls, D., & Mallet, J. (1998). Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends Neurosci*, *21*(3), 102-105.
- Leckman, J. F., Denys, D., Simpson, H. B., Mataix-Cols, D., Hollander, E., Saxena, S., et al. (2010). Obsessive-compulsive disorder: a review of the diagnostic criteria and possible subtypes and dimensional specifiers for DSM-V. *Depress Anxiety*, *27*(6), 507-527.
- Leckman, J. F., Grice, D. E., Boardman, J., Zhang, H., Vitale, A., Bondi, C., et al. (1997). Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, *154*(7), 911-917.
- Lee, C. H., Chiu, C. C., Chiu, C. H., Chang, C. J., & Tang, H. S. (2009). Continuous performance test in drug-naive patients with obsessive-compulsive disorder: a case-controlled study. *Psychiatry Res*, *169*(2), 183-185.
- Lee, S. H., DeCandia, T. R., Ripke, S., Yang, J., Sullivan, P. F., Goddard, M. E., et al. (2012). Estimating the proportion of variation in susceptibility to schizophrenia captured by common SNPs. *Nat Genet*, *44*(3), 247-250.
- Lehrl, S., Merz, J., Burkhard, G., & Fischer, S. (1989). *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Lemondé, S., Turecki, G., Bakish, D., Du, L., Hrdina, P. D., Bown, C. D., et al. (2003). Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. *J Neurosci*, *23*(25), 8788-8799.
- Lennertz, L., Franke, P. E., Grabe, H. J., Rampacher, F., Schulze-Rauschenbach, S., Guttenthaler, V., et al. (2013). The functional coding variant Asn107Ile of the neuropeptide S receptor gene (NPSR1) influences age at onset of obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, DOI: S1461145713000382.
- Lennertz, L., Rampacher, F., Vogeley, A., Schulze-Rauschenbach, S., Pukrop, R., Ruhrmann, S., et al. (2012). Antisaccade performance in patients with obsessive-compulsive disorder and unaffected relatives: further evidence for impaired response inhibition as a candidate endophenotype. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *262*(7), 625-634.
- Lennertz, L., Wagner, M., Frommann, I., Schulze-Rauschenbach, S., Schuhmacher, A., Kuhn, K. U., et al. (2010). A coding variant of the novel serotonin receptor subunit 5-HT3E influences sustained attention in schizophrenia patients. *Eur Neuropsychopharmacol*, *20*(6), 414-420.
- Leonard, H. L., Swedo, S. E., Lenane, M. C., Rettew, D. C., Cheslow, D. L., Hamburger, S. D., et al. (1991). A double-blind desipramine substitution during long-term clomipramine treatment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *48*(10), 922-927.
- Lesch, K. P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., et al. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, *274*(5292), 1527-1531.
- Lesch, K. P., & Gutknecht, L. (2005). Pharmacogenetics of the serotonin transporter. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *29*(6), 1062-1073.
- Lesch, K. P., Hoh, A., Disselkamp-Tietze, J., Wiesmann, M., Osterheider, M., & Schulte, H. M. (1991). 5-Hydroxytryptamine1A receptor responsivity in obsessive-compulsive disorder. Comparison of patients and controls. *Arch Gen Psychiatry*, *48*(6), 540-547.
- Levitan, R. D., Kaplan, A. S., Masellis, M., Basile, V. S., Richter, M. A., & Kennedy, J. L. (2006). The serotonin-1Dbeta receptor gene and severity of obsessive-compulsive disorder in women with bulimia nervosa. *Eur Neuropsychopharmacol*, *16*(1), 1-6.
- Levkovitz, Y., Arnest, G., Mendlovic, S., Treves, I., & Fennig, S. (2005). The effect of Ondansetron on memory in schizophrenic patients. *Brain Res Bull*, *65*(4), 291-295.
- Lewis, A. (1936). Problems of Obsessional Illness: (Section of Psychiatry). *Proc R Soc Med*, *29*(4), 325-336.
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.

- Li, B., Sun, J. H., Li, T., & Yang, Y. C. (2012). Neuropsychological study of patients with obsessive-compulsive disorder and their parents in China: searching for potential endophenotypes. *Neurosci Bull*, *28*(5), 475-482.
- Lin, Y. M., Chao, S. C., Chen, T. M., Lai, T. J., Chen, J. S., & Sun, H. S. (2007). Association of functional polymorphisms of the human tryptophan hydroxylase 2 gene with risk for bipolar disorder in Han Chinese. *Arch Gen Psychiatry*, *64*(9), 1015-1024.
- Liu, S. G., Zhang, X. H., Yin, Y. Y., Wang, M. J., Che, F. Y., & Ma, X. (2011). An association analysis between 5-HTTLPR polymorphism and obsessive-compulsive disorder, Tourette syndrome in a Chinese Han population. *CNS Neurosci Ther*, *17*(6), 793-795.
- Liu, W., Zhao, N., Xiong, J., Shi, M., & Hu, J. (2011). Association analysis of serotonin and catecholamine system candidate genes in obsessive-compulsive disorder in the Chinese population. *Psychiatry Res*, *188*(1), 170-172.
- Lochner, C., Hemmings, S. M., Kinnear, C. J., Moolman-Smook, J. C., Corfield, V. A., Knowles, J. A., et al. (2004). Gender in obsessive-compulsive disorder: clinical and genetic findings. *Eur Neuropsychopharmacol*, *14*(2), 105-113.
- Lothe, A., Boni, C., Costes, N., Bouvard, S., Gorwood, P., Lavenne, F., et al. (2010). 5-HT1A gene promoter polymorphism and [18F]MPPF binding potential in healthy subjects: a PET study. *Behav Brain Funct*, *6*, 37.
- Maher-Edwards, G., Zvartau-Hind, M., Hunter, A. J., Gold, M., Hopton, G., Jacobs, G., et al. (2010). Double-blind, controlled phase II study of a 5-HT₆ receptor antagonist, SB-742457, in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, *7*(5), 374-385.
- Malone, S. M., & Iacono, W. G. (2002). Error rate on the antisaccade task: heritability and developmental change in performance among preadolescent and late-adolescent female twin youth. *Psychophysiology*, *39*(5), 664-673.
- Maltby, N., Tolin, D. F., Worhunsky, P., O'Keefe, T. M., & Kiehl, K. A. (2005). Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: an event-related fMRI study. *Neuroimage*, *24*(2), 495-503.
- Mannuzza, S., Fyer, A. J., Endicott, J., & Klein, D. F. (1985). *Family informant schedule and criteria (FISC)*. New York: New York State Psychiatric Institute, Anxiety Disorders Clinic.
- Marazziti, D., Baroni, S., Borsini, F., Picchetti, M., Vatteroni, E., Falaschi, V., et al. (2013). Serotonin receptors of type 6 (5-HT₆): from neuroscience to clinical pharmacology. *Curr Med Chem*, *20*(3), 371-377.
- Marazziti, D., Baroni, S., Masala, I., Giannaccini, G., Mungai, F., Di Nasso, E., et al. (2003). Decreased lymphocyte 3H-paroxetine binding in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*, *47*(3), 128-130.
- Marazziti, D., Dell'Osso, L., Masala, I., Baroni, S., Presta, S., Giannaccini, G., et al. (2002). Decreased inhibitory activity of PKC in OCD patients after six months of treatment. *Psychoneuroendocrinology*, *27*(7), 769-776.
- Marazziti, D., Masala, I., Rossi, A., Hollander, E., Presta, S., Giannaccini, G., et al. (2000). Increased inhibitory activity of protein kinase C on the serotonin transporter in OCD. *Neuropsychobiology*, *41*(4), 171-177.
- Marazziti, D., Pfanner, C., Palego, L., Gemignani, A., Milanfranchi, A., Ravagli, S., et al. (1997). Changes in platelet markers of obsessive-compulsive patients during a double-blind trial of fluvoxamine versus clomipramine. *Pharmacopsychiatry*, *30*(6), 245-249.
- Marek, G. J., Carpenter, L. L., McDougle, C. J., & Price, L. H. (2003). Synergistic action of 5-HT_{2A} antagonists and selective serotonin reuptake inhibitors in neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*, *28*(2), 402-412.

- Martinot, J. L., Allilaire, J. F., Mazoyer, B. M., Hantouche, E., Huret, J. D., Legaut-Demare, F., et al. (1990). Obsessive-compulsive disorder: a clinical, neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta Psychiatr Scand*, 82(3), 233-242.
- Maruff, P., Purcell, R., Tyler, P., Pantelis, C., & Currie, J. (1999). Abnormalities of internally generated saccades in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med*, 29(6), 1377-1385.
- Massen, C. (2004). Parallel programming of exogenous and endogenous components in the antisaccade task. *Q J Exp Psychol A*, 57(3), 475-498.
- Mataix-Cols, D. (2006). Deconstructing obsessive-compulsive disorder: a multidimensional perspective. *Curr Opin Psychiatry*, 19(1), 84-89.
- Mataix-Cols, D., Alonso, P., Hernandez, R., Deckersbach, T., Savage, C. R., Manuel Menchon, J., et al. (2003). Relation of neurological soft signs to nonverbal memory performance in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Exp Neuropsychol*, 25(6), 842-851.
- Mataix-Cols, D., Alonso, P., Pifarre, J., Menchon, J. M., & Vallejo, J. (2002a). Neuropsychological performance in medicated vs. unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 109(3), 255-264.
- Mataix-Cols, D., Rauch, S. L., Baer, L., Eisen, J. L., Shera, D. M., Goodman, W. K., et al. (2002b). Symptom stability in adult obsessive-compulsive disorder: data from a naturalistic two-year follow-up study. *Am J Psychiatry*, 159(2), 263-268.
- Mataix-Cols, D., Rauch, S. L., Manzo, P. A., Jenike, M. A., & Baer, L. (1999). Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 156(9), 1409-1416.
- Mataix-Cols, D., Rosario-Campos, M. C., & Leckman, J. F. (2005). A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 162(2), 228-238.
- Mataix-Cols, D., Wooderson, S., Lawrence, N., Brammer, M. J., Speckens, A., & Phillips, M. L. (2004). Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 61(6), 564-576.
- Mathews, C. A., Badner, J. A., Andresen, J. M., Sheppard, B., Himle, J. A., Grant, J. E., et al. (2012). Genome-wide linkage analysis of obsessive-compulsive disorder implicates chromosome 1p36. *Biol Psychiatry*, 72(8), 629-636.
- Matsumoto, R., Ichise, M., Ito, H., Ando, T., Takahashi, H., Ikoma, Y., et al. (2010). Reduced serotonin transporter binding in the insular cortex in patients with obsessive-compulsive disorder: a [11C]DASB PET study. *Neuroimage*, 49(1), 121-126.
- McDougle, C. J., Epperson, C. N., Pelton, G. H., Wasylins, S., & Price, L. H. (2000). A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 57(8), 794-801.
- McDougle, C. J., Epperson, C. N., Price, L. H., & Gelernter, J. (1998). Evidence for linkage disequilibrium between serotonin transporter protein gene (SLC6A4) and obsessive compulsive disorder. *Mol Psychiatry*, 3(3), 270-273.
- McDowell, J. E., & Clementz, B. A. (1997). The effect of fixation condition manipulations on antisaccade performance in schizophrenia: studies of diagnostic specificity. *Exp Brain Res*, 115(2), 333-344.
- McDowell, J. E., Dyckman, K. A., Austin, B. P., & Clementz, B. A. (2008). Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades: evidence from studies of humans. *Brain Cogn*, 68(3), 255-270.
- McDowell, J. E., Kissler, J. M., Berg, P., Dyckman, K. A., Gao, Y., Rockstroh, B., et al. (2005). Electroencephalography/magnetoencephalography study of cortical activities preceding prosaccades and antisaccades. *Neuroreport*, 16(7), 663-668.

- McDowell, J. E., Myles-Worsley, M., Coon, H., Byerley, W., & Clementz, B. A. (1999). Measuring liability for schizophrenia using optimized antisaccade stimulus parameters. *Psychophysiology*, *36*(1), 138-141.
- McKay, D., Abramowitz, J. S., Calamari, J. E., Kyrios, M., Radomsky, A., Sookman, D., et al. (2004). A critical evaluation of obsessive-compulsive disorder subtypes: symptoms versus mechanisms. *Clin Psychol Rev*, *24*(3), 283-313.
- Meira-Lima, I., Shavitt, R. G., Migueta, K., Ikenaga, E., Miguel, E. C., & Vallada, H. (2004). Association analysis of the catechol-o-methyltransferase (COMT), serotonin transporter (5-HTT) and serotonin 2A receptor (5HT2A) gene polymorphisms with obsessive-compulsive disorder. *Genes Brain Behav*, *3*(2), 75-79.
- Mengod, G., Cortés, R., Vilaró, M. T., & Hoyer, D. (2010). Distribution of 5-HT receptors in the central nervous system. In C. P. Müller & B. L. Jacobs (Eds.), *Handbook of the behavioral neurobiology of serotonin*. Amsterdam: Elsevier.
- Menzies, L., Achard, S., Chamberlain, S. R., Fineberg, N., Chen, C. H., del Campo, N., et al. (2007). Neurocognitive endophenotypes of obsessive-compulsive disorder. *Brain*, *130*(Pt 12), 3223-3236.
- Menzies, L., Chamberlain, S. R., Laird, A. R., Thelen, S. M., Sahakian, B. J., & Bullmore, E. T. (2008a). Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev*, *32*(3), 525-549.
- Menzies, L., Williams, G. B., Chamberlain, S. R., Ooi, C., Fineberg, N., Suckling, J., et al. (2008b). White matter abnormalities in patients with obsessive-compulsive disorder and their first-degree relatives. *Am J Psychiatry*, *165*(10), 1308-1315.
- Metin, O., Yazici, K., Tot, S., & Yazici, A. E. (2003). Amisulpiride augmentation in treatment resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial. *Hum Psychopharmacol*, *18*(6), 463-467.
- Meyers, J. E., & Meyers, K. R. (1995). *Rey Complex Figure Test and Recognition Trial: Professional Manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Miguel, E. C., Leckman, J. F., Rauch, S., do Rosario-Campos, M. C., Hounie, A. G., Mercadante, M. T., et al. (2005). Obsessive-compulsive disorder phenotypes: implications for genetic studies. *Mol Psychiatry*, *10*(3), 258-275.
- Millierey, M., Bouvard, M., Aupetit, J., & Cottraux, J. (2000). Sustained attention in patients with obsessive-compulsive disorder: a controlled study. *Psychiatry Res*, *96*(3), 199-209.
- Morein-Zamir, S., Craig, K. J., Ersche, K. D., Abbott, S., Muller, U., Fineberg, N. A., et al. (2010a). Impaired visuospatial associative memory and attention in obsessive compulsive disorder but no evidence for differential dopaminergic modulation. *Psychopharmacology (Berl)*, *212*(3), 357-367.
- Morein-Zamir, S., Fineberg, N. A., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2010b). Inhibition of thoughts and actions in obsessive-compulsive disorder: extending the endophenotype? *Psychol Med*, *40*(2), 263-272.
- Moritz, S., Hottenrott, B., Randjbar, S., Klinge, R., Von Eckstaedt, F. V., Lincoln, T. M., et al. (2009a). Perseveration and not strategic deficits underlie delayed alternation impairment in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychiatry Res*, *170*(1), 66-69.
- Moritz, S., Kloss, M., von Eckstaedt, F. V., & Jelinek, L. (2009b). Comparable performance of patients with obsessive-compulsive disorder (OCD) and healthy controls for verbal and nonverbal memory accuracy and confidence: time to forget the forgetfulness hypothesis of OCD? *Psychiatry Res*, *166*(2-3), 247-253.
- Mössner, R., Doring, N., Scherag, A., Schafer, H., Herpertz-Dahlmann, B., Remschmidt, H., et al. (2007). Transmission disequilibrium analysis of the functional 5-HT3A receptor

- variant C178T in early-onset obsessive compulsive-disorder. *J Psychopharmacol*, 21(8), 833-836.
- Mössner, R., Walitza, S., Geller, F., Scherag, A., Gutknecht, L., Jacob, C., et al. (2006). Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophan hydroxylase-2 gene in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 9(4), 437-442.
- Mundo, E., Guglielmo, E., & Bellodi, L. (1998). Effect of adjuvant pindolol on the antiobsessional response to fluvoxamine: a double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*, 13(5), 219-224.
- Mundo, E., Richter, M. A., Sam, F., Macciardi, F., & Kennedy, J. L. (2000). Is the 5-HT(1Dbeta) receptor gene implicated in the pathogenesis of obsessive-compulsive disorder? *Am J Psychiatry*, 157(7), 1160-1161.
- Mundo, E., Richter, M. A., Zai, G., Sam, F., McBride, J., Macciardi, F., et al. (2002). 5HT1Dbeta Receptor gene implicated in the pathogenesis of Obsessive-Compulsive Disorder: further evidence from a family-based association study. *Mol Psychiatry*, 7(7), 805-809.
- Munoz, D. P., & Everling, S. (2004). Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nat Rev Neurosci*, 5(3), 218-228.
- Myers, R. L., Airey, D. C., Manier, D. H., Shelton, R. C., & Sanders-Bush, E. (2007). Polymorphisms in the regulatory region of the human serotonin 5-HT2A receptor gene (HTR2A) influence gene expression. *Biol Psychiatry*, 61(2), 167-173.
- Nakao, T., Nakagawa, A., Nakatani, E., Nabeyama, M., Sanematsu, H., Yoshiura, T., et al. (2009). Working memory dysfunction in obsessive-compulsive disorder: a neuropsychological and functional MRI study. *J Psychiatr Res*, 43(8), 784-791.
- Nakao, T., Nakagawa, A., Yoshiura, T., Nakatani, E., Nabeyama, M., Yoshizato, C., et al. (2005). A functional MRI comparison of patients with obsessive-compulsive disorder and normal controls during a Chinese character Stroop task. *Psychiatry Res*, 139(2), 101-114.
- Nedeljkovic, M., Kyrios, M., Moulding, R., Doron, G., Wainwright, K., Pantelis, C., et al. (2009). Differences in neuropsychological performance between subtypes of obsessive-compulsive disorder. *Aust N Z J Psychiatry*, 43(3), 216-226.
- Nestadt, G., Addington, A., Samuels, J., Liang, K. Y., Bienvenu, O. J., Riddle, M., et al. (2003). The identification of OCD-related subgroups based on comorbidity. *Biol Psychiatry*, 53(10), 914-920.
- Nestadt, G., Grados, M., & Samuels, J. F. (2010). Genetics of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 33(1), 141-158.
- Nestadt, G., Samuels, J., Riddle, M., Bienvenu, O. J., 3rd, Liang, K. Y., LaBuda, M., et al. (2000). A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 57(4), 358-363.
- Nicolini, H., Arnold, P., Nestadt, G., Lanzagorta, N., & Kennedy, J. L. (2009). Overview of genetics and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 170(1), 7-14.
- Nielen, M. M., & Den Boer, J. A. (2003). Neuropsychological performance of OCD patients before and after treatment with fluoxetine: evidence for persistent cognitive deficits. *Psychol Med*, 33(5), 917-925.
- Niesler, B., Flohr, T., Nothen, M. M., Fischer, C., Rietschel, M., Franzek, E., et al. (2001). Association between the 5' UTR variant C178T of the serotonin receptor gene HTR3A and bipolar affective disorder. *Pharmacogenetics*, 11(6), 471-475.
- Niesler, B., Frank, B., Kapeller, J., & Rappold, G. A. (2003). Cloning, physical mapping and expression analysis of the human 5-HT3 serotonin receptor-like genes HTR3C, HTR3D and HTR3E. *Gene*, 310, 101-111.

- Niesler, B., Kapeller, J., Hammer, C., & Rappold, G. (2008). Serotonin type 3 receptor genes: HTR3A, B, C, D, E. *Pharmacogenomics*, *9*(5), 501-504.
- Niesler, B., Walstab, J., Combrink, S., Moller, D., Kapeller, J., Rietdorf, J., et al. (2007). Characterization of the novel human serotonin receptor subunits 5-HT3C, 5-HT3D, and 5-HT3E. *Mol Pharmacol*, *72*(1), 8-17.
- Okasha, A., Rafaat, M., Mahallawy, N., El Nahas, G., El Dawla, A. S., Sayed, M., et al. (2000). Cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand*, *101*(4), 281-285.
- Olley, A., Malhi, G., & Sachdev, P. (2007). Memory and executive functioning in obsessive-compulsive disorder: a selective review. *J Affect Disord*, *104*(1-3), 15-23.
- Olver, J. S., O'Keefe, G., Jones, G. R., Burrows, G. D., Tochon-Danguy, H. J., Ackermann, U., et al. (2009). Dopamine D1 receptor binding in the striatum of patients with obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord*, *114*(1-3), 321-326.
- Omori, I. M., Murata, Y., Yamanishi, T., Nakaaki, S., Akechi, T., Mikuni, M., et al. (2007). The differential impact of executive attention dysfunction on episodic memory in obsessive-compulsive disorder patients with checking symptoms vs. those with washing symptoms. *J Psychiatr Res*, *41*(9), 776-784.
- Owen, A. M., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Summers, B. A., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (1995). Dopamine dependent fronto-striatal planning deficits in early Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *9*(1), 126-140.
- Ozaki, N., Manji, H., Lubierman, V., Lu, S. J., Lappalainen, J., Rosenthal, N. E., et al. (1997). A naturally occurring amino acid substitution of the human serotonin 5-HT2A receptor influences amplitude and timing of intracellular calcium mobilization. *J Neurochem*, *68*(5), 2186-2193.
- Page, L. A., Rubia, K., Deeley, Q., Daly, E., Toal, F., Mataix-Cols, D., et al. (2009). A functional magnetic resonance imaging study of inhibitory control in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, *174*(3), 202-209.
- Pallanti, S., Bernardi, S., Antonini, S., Singh, N., & Hollander, E. (2009). Ondansetron augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a preliminary, single-blind, prospective study. *CNS Drugs*, *23*(12), 1047-1055.
- Parsons, M. J., D'Souza, U. M., Arranz, M. J., Kerwin, R. W., & Makoff, A. J. (2004). The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity. *Biol Psychiatry*, *56*(6), 406-410.
- Pauls, D. L. (2008). The genetics of obsessive compulsive disorder: a review of the evidence. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, *148C*(2), 133-139.
- Pauls, D. L., Alsobrook, J. P., 2nd, Goodman, W., Rasmussen, S., & Leckman, J. F. (1995). A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, *152*(1), 76-84.
- Penades, R., Catalan, R., Andres, S., Salamero, M., & Gasto, C. (2005). Executive function and nonverbal memory in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, *133*(1), 81-90.
- Penades, R., Catalan, R., Rubia, K., Andres, S., Salamero, M., & Gasto, C. (2007). Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. *Eur Psychiatry*, *22*(6), 404-410.
- Perani, D., Garibotto, V., Gorini, A., Moresco, R. M., Henin, M., Panzacchi, A., et al. (2008). In vivo PET study of 5HT(2A) serotonin and D(2) dopamine dysfunction in drug-naive obsessive-compulsive disorder. *Neuroimage*, *42*(1), 306-314.
- Perez, M., Brown, J. S., Vrshek-Schallhorn, S., Johnson, F., & Joiner, T. E., Jr. (2006). Differentiation of obsessive-compulsive-, panic-, obsessive-compulsive personality-, and non-disordered individuals by variation in the promoter region of the serotonin transporter gene. *J Anxiety Disord*, *20*(6), 794-806.
- Perneger, T. V. (1998). What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ*, *316*(7139), 1236-1238.

- Phillips, M. L., Marks, I. M., Senior, C., Lythgoe, D., O'Dwyer, A. M., Meehan, O., et al. (2000). A differential neural response in obsessive-compulsive disorder patients with washing compared with checking symptoms to disgust. *Psychol Med*, *30*(5), 1037-1050.
- Pian, K. L., Westenberg, H. G., van Megen, H. J., & den Boer, J. A. (1998). Sumatriptan (5-HT_{1D} receptor agonist) does not exacerbate symptoms in obsessive compulsive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, *140*(3), 365-370.
- Pierrot-Deseilligny, C., Muri, R. M., Nyffeler, T., & Milea, D. (2005). The role of the human dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behavior. *Ann N Y Acad Sci*, *1039*, 239-251.
- Pigott, T. A., Zohar, J., Hill, J. L., Bernstein, S. E., Grover, G. N., Zohar-Kadouch, R. C., et al. (1991). Metergoline blocks the behavioral and neuroendocrine effects of orally administered m-chlorophenylpiperazine in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, *29*(5), 418-426.
- Pogarell, O., Hamann, C., Popperl, G., Juckel, G., Chouker, M., Zaudig, M., et al. (2003). Elevated brain serotonin transporter availability in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, *54*(12), 1406-1413.
- Pogarell, O., Poepperl, G., Mulert, C., Hamann, C., Sadowsky, N., Riedel, M., et al. (2005). SERT and DAT availabilities under citalopram treatment in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Eur Neuropsychopharmacol*, *15*(5), 521-524.
- Polesskaya, O. O., & Sokolov, B. P. (2002). Differential expression of the "C" and "T" alleles of the 5-HT_{2A} receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. *J Neurosci Res*, *67*(6), 812-822.
- 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. *Arch Gen Psychiatry*, *61*(7), 720-730.
- Pukrop, R., Matuschek, E., Ruhrmann, S., Brockhaus-Dumke, A., Tendolkar, I., Bertsch, A., et al. (2003). Dimensions of working memory dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res*, *62*(3), 259-268.
- Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M., & Pantelis, C. (1998a). Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of frontal-striatal function. *Biol Psychiatry*, *43*(5), 348-357.
- Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M., & Pantelis, C. (1998b). Neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder: a comparison with unipolar depression, panic disorder, and normal controls. *Arch Gen Psychiatry*, *55*(5), 415-423.
- Purcell, S., Cherny, S. S., & Sham, P. C. (2003). Genetic Power Calculator: design of linkage and association genetic mapping studies of complex traits. *Bioinformatics*, *19*(1), 149-150.
- Radua, J., & Mataix-Cols, D. (2009). Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*, *195*(5), 393-402.
- Raemaekers, M., Jansma, J. M., Cahn, W., Van der Geest, J. N., van der Linden, J. A., Kahn, R. S., et al. (2002). Neuronal substrate of the saccadic inhibition deficit in schizophrenia investigated with 3-dimensional event-related functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*, *59*(4), 313-320.
- Raemaekers, M., Ramsey, N. F., Vink, M., van den Heuvel, M. P., & Kahn, R. S. (2006). Brain activation during antisaccades in unaffected relatives of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, *59*(6), 530-535.
- Rajender, G., Bhatia, M. S., Kanwal, K., Malhotra, S., Singh, T. B., & Chaudhary, D. (2011). Study of neurocognitive endophenotypes in drug-naive obsessive-compulsive disorder patients, their first-degree relatives and healthy controls. *Acta Psychiatr Scand*, *124*(2), 152-161.

- Rampacher, F., Lennertz, L., Vogeley, A., Schulze-Rauschenbach, S., Kathmann, N., Falkai, P., et al. (2010). Evidence for specific cognitive deficits in visual information processing in patients with OCD compared to patients with unipolar depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *34*, 984-991.
- Rao, N. P., Reddy, Y. C., Kumar, K. J., Kandavel, T., & Chandrashekar, C. R. (2008). Are neuropsychological deficits trait markers in OCD? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *32*(6), 1574-1579.
- Rehstrom, K., Ylisaukko-oja, T., Nummela, I., Ellonen, P., Kempas, E., Vanhala, R., et al. (2009). Allelic variants in HTR3C show association with autism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *150B*(5), 741-746.
- Reimold, M., Smolka, M. N., Zimmer, A., Batra, A., Knobel, A., Solbach, C., et al. (2007). Reduced availability of serotonin transporters in obsessive-compulsive disorder correlates with symptom severity - a [11C]DASB PET study. *J Neural Transm*, *114*(12), 1603-1609.
- Reitan, R. M. (1992). *Trail Making Test. Manual for administration and scoring*. South Tuscon, AZ: Reitan Neuropsychology Laboratory.
- Remijnse, P. L., Nielen, M. M., van Balkom, A. J., Cath, D. C., van Oppen, P., Uylings, H. B., et al. (2006). Reduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *63*(11), 1225-1236.
- Reuter, B., & Kathmann, N. (2004). Using saccade tasks as a tool to analyze executive dysfunctions in schizophrenia. *Acta Psychol (Amst)*, *115*(2-3), 255-269.
- Reuter, B., Kaufmann, C., Bender, J., Pinkpank, T., & Kathmann, N. (2010). Distinct neural correlates for volitional generation and inhibition of saccades. *J Cogn Neurosci*, *22*(4), 728-738.
- Richelson, E., & Souder, T. (2000). Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci*, *68*(1), 29-39.
- Rosenberg, D. R., Averbach, D. H., O'Hearn, K. M., Seymour, A. B., Birmaher, B., & Sweeney, J. A. (1997a). Oculomotor response inhibition abnormalities in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *54*(9), 831-838.
- Rosenberg, D. R., Dick, E. L., O'Hearn, K. M., & Sweeney, J. A. (1997b). Response-inhibition deficits in obsessive-compulsive disorder: an indicator of dysfunction in frontostriatal circuits. *J Psychiatry Neurosci*, *22*(1), 29-38.
- Ross, J., Badner, J., Garrido, H., Sheppard, B., Chavira, D. A., Grados, M., et al. (2011). Genomewide linkage analysis in Costa Rican families implicates chromosome 15q14 as a candidate region for OCD. *Hum Genet*, *130*(6), 795-805.
- Rotge, J. Y., Guehl, D., Dilharreguy, B., Cuny, E., Tignol, J., Bioulac, B., et al. (2008). Provocation of obsessive-compulsive symptoms: a quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies. *J Psychiatry Neurosci*, *33*(5), 405-412.
- Rotge, J. Y., Langbour, N., Guehl, D., Bioulac, B., Jaafari, N., Allard, M., et al. (2010). Gray matter alterations in obsessive-compulsive disorder: an anatomic likelihood estimation meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, *35*(3), 686-691.
- Roth, R. M., Baribeau, J., Milovan, D., O'Connor, K., & Todorov, C. (2004a). Procedural and declarative memory in obsessive-compulsive disorder. *J Int Neuropsychol Soc*, *10*(5), 647-654.
- Roth, R. M., Baribeau, J., Milovan, D. L., & O'Connor, K. (2004b). Speed and accuracy on tests of executive function in obsessive-compulsive disorder. *Brain Cogn*, *54*(3), 263-265.
- Roth, R. M., Milovan, D., Baribeau, J., & O'Connor, K. (2005). Neuropsychological functioning in early- and late-onset obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *17*(2), 208-213.

- Roth, R. M., Milovan, D. L., Baribeau, J., O'Connor, K., & Todorov, C. (2004c). Organizational strategy use in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, *128*(3), 267-272.
- Roth, R. M., Saykin, A. J., Flashman, L. A., Pixley, H. S., West, J. D., & Mamourian, A. C. (2007). Event-related functional magnetic resonance imaging of response inhibition in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, *62*(8), 901-909.
- Ruscio, A. M., Stein, D. J., Chiu, W. T., & Kessler, R. C. (2010). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry*, *15*(1), 53-63.
- Saiz, P. A., Garcia-Portilla, M. P., Arango, C., Morales, B., Bascaran, M. T., Martinez-Barrondo, S., et al. (2008). Association study between obsessive-compulsive disorder and serotonergic candidate genes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *32*(3), 765-770.
- Salkind, N. J., & Wright, J. C. (1977). The development of reflection-impulsivity and cognitive efficacy: An integrated model. *Human Development*, *20*, 377-387.
- Savage, C. R., Baer, L., Keuthen, N. J., Brown, H. D., Rauch, S. L., & Jenike, M. A. (1999). Organizational strategies mediate nonverbal memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, *45*(7), 905-916.
- Savage, C. R., Deckersbach, T., Wilhelm, S., Rauch, S. L., Baer, L., Reid, T., et al. (2000). Strategic processing and episodic memory impairment in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychology*, *14*(1), 141-151.
- Saxena, S., Bota, R. G., & Brody, A. L. (2001). Brain-behavior relationships in obsessive-compulsive disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry*, *6*(2), 82-101.
- Saxena, S., & Rauch, S. L. (2000). Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*, *23*(3), 563-586.
- Schechter, L. E., Lin, Q., Smith, D. L., Zhang, G., Shan, Q., Platt, B., et al. (2008). Neuropharmacological profile of novel and selective 5-HT₆ receptor agonists: WAY-181187 and WAY-208466. *Neuropsychopharmacology*, *33*(6), 1323-1335.
- Schmidtke, K., Schorb, A., Winkelmann, G., & Hohagen, F. (1998). Cognitive frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, *43*(9), 666-673.
- Segalas, C., Alonso, P., Labad, J., Jaurrieta, N., Real, E., Jimenez, S., et al. (2008). Verbal and nonverbal memory processing in patients with obsessive-compulsive disorder: its relationship to clinical variables. *Neuropsychology*, *22*(2), 262-272.
- Segalas, C., Alonso, P., Real, E., Garcia, A., Minambres, A., Labad, J., et al. (2010). Memory and strategic processing in first-degree relatives of obsessive compulsive patients. *Psychol Med*, *40*(12), 1-11.
- Serretti, A., Drago, A., & De Ronchi, D. (2007). HTR2A gene variants and psychiatric disorders: a review of current literature and selection of SNPs for future studies. *Curr Med Chem*, *14*(19), 2053-2069.
- Shanahan, N. A., Velez, L. P., Masten, V. L., & Dulawa, S. C. (2011). Essential role for orbitofrontal serotonin 1B receptors in obsessive-compulsive disorder-like behavior and serotonin reuptake inhibitor response in mice. *Biol Psychiatry*, *70*(11), 1039-1048.
- Shugart, Y. Y., Samuels, J., Willour, V. L., Grados, M. A., Greenberg, B. D., Knowles, J. A., et al. (2006). Genomewide linkage scan for obsessive-compulsive disorder: evidence for susceptibility loci on chromosomes 3q, 7p, 1q, 15q, and 6q. *Mol Psychiatry*, *11*(8), 763-770.
- Simpson, H. B., Lombardo, I., Slifstein, M., Huang, H. Y., Hwang, D. R., Abi-Dargham, A., et al. (2003). Serotonin transporters in obsessive-compulsive disorder: a positron emission tomography study with [(11)C]McN 5652. *Biol Psychiatry*, *54*(12), 1414-1421.

- Simpson, H. B., Rosen, W., Huppert, J. D., Lin, S. H., Foa, E. B., & Liebowitz, M. R. (2006). Are there reliable neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder? *J Psychiatr Res*, *40*(3), 247-257.
- Simpson, H. B., Slifstein, M., Bender, J., Jr., Xu, X., Hackett, E., Maher, M. J., et al. (2011). Serotonin 2A receptors in obsessive-compulsive disorder: a positron emission tomography study with [¹¹C]MDL 100907. *Biol Psychiatry*, *70*(9), 897-904.
- Skoog, G., & Skoog, I. (1999). A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder [see commetns]. *Arch Gen Psychiatry*, *56*(2), 121-127.
- Smeraldi, E., Diaferia, G., Erzegovesi, S., Lucca, A., Bellodi, L., & Moja, E. A. (1996). Tryptophan depletion in obsessive-compulsive patients. *Biol Psychiatry*, *40*(5), 398-402.
- Soltani, F., Sayyah, M., Feizy, F., Malayeri, A., Siahpoosh, A., & Motlagh, I. (2010). A double-blind, placebo-controlled pilot study of ondansetron for patients with obsessive-compulsive disorder. *Hum Psychopharmacol*, *25*(6), 509-513.
- Spengler, D., Trillenberg, P., Sprenger, A., Nagel, M., Kordon, A., Junghanns, K., et al. (2006). Evidence from increased anticipation of predictive saccades for a dysfunction of fronto-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, *143*(1), 77-88.
- Spreen, O., & Strauss, E. (2006). *A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms, and commentary. 3rd edition.* Oxford: University Press.
- Spurlock, G., Heils, A., Holmans, P., Williams, J., D'Souza, U. M., Cardno, A., et al. (1998). A family based association study of T102C polymorphism in 5HT2A and schizophrenia plus identification of new polymorphisms in the promoter. *Mol Psychiatry*, *3*(1), 42-49.
- Stahl, S. M. (2008). *Stahl's essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications.* (Vol. 3rd ed.). Cambridge: Cambridge University Press.
- Starcke, K., Tuschen-Caffier, B., Markowitsch, H. J., & Brand, M. (2010). Dissociation of decisions in ambiguous and risky situations in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, *175*(1-2), 114-120.
- Stein, D. J. (2002). Obsessive-compulsive disorder. *Lancet*, *360*(9330), 397-405.
- Steketee, G. (1997). Disability and family burden in obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry*, *42*(9), 919-928.
- Stengler-Wenzke, K., Muller, U., Angermeyer, M. C., Sabri, O., & Hesse, S. (2004). Reduced serotonin transporter-availability in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *254*(4), 252-255.
- Stengler-Wenzke, K., Muller, U., Barthel, H., Angermeyer, M. C., Sabri, O., & Hesse, S. (2006). Serotonin transporter imaging with [¹²³I]beta-CIT SPECT before and after one year of citalopram treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*, *53*(1), 40-45.
- Stern, L., Zohar, J., Cohen, R., & Sasson, Y. (1998). Treatment of severe, drug resistant obsessive compulsive disorder with the 5HT1D agonist sumatriptan. *Eur Neuropsychopharmacol*, *8*(4), 325-328.
- Stewart, S. E., Fagerness, J. A., Platko, J., Smoller, J. W., Scharf, J. M., Illmann, C., et al. (2007). Association of the SLC1A1 glutamate transporter gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *144B*(8), 1027-1033.
- Stewart, S. E., Mayerfeld, C., Arnold, P. D., Crane, J. R., O'Dushlaine, C., Fagerness, J. A., et al. (2013). Meta-analysis of association between obsessive-compulsive disorder and the 3' region of neuronal glutamate transporter gene SLC1A1. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *162*(4), 367-379.

- Stewart, S. E., Yu, D., Scharf, J. M., Neale, B. M., Fagerness, J. A., Mathews, C. A., et al. (2012). Genome-wide association study of obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*, DOI: 10.1038/mp.2012.1085.
- Szeszko, P. R., Ardekani, B. A., Ashtari, M., Malhotra, A. K., Robinson, D. G., Bilder, R. M., et al. (2005). White matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 62(7), 782-790.
- Szeszko, P. R., Christian, C., Macmaster, F., Lencz, T., Mirza, Y., Taormina, S. P., et al. (2008). Gray matter structural alterations in psychotropic drug-naive pediatric obsessive-compulsive disorder: an optimized voxel-based morphometry study. *Am J Psychiatry*, 165(10), 1299-1307.
- 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. *Am J Psychiatry*, 161(6), 1049-1056.
- Taber, K. H., Black, D. N., Porrino, L. J., & Hurley, R. A. (2012). Neuroanatomy of dopamine: reward and addiction. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 24(1), 1-4.
- Taj, M. J. R., Viswanath, B., Purushottam, M., Kandavel, T., Janardhan Reddy, Y. C., & Jain, S. (2013). DRD4 gene and obsessive compulsive disorder: do symptom dimensions have specific genetic correlates? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 41, 18-23.
- Taylor, S. (2011). Early versus late onset obsessive-compulsive disorder: evidence for distinct subtypes. *Clin Psychol Rev*, 31(7), 1083-1100.
- Taylor, S. (2012). Molecular genetics of obsessive-compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies. *Mol Psychiatry*, DOI: 10.1038/mp.2012.1076.
- Thompson, A. J., & Lummis, S. C. (2007). The 5-HT3 receptor as a therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets*, 11(4), 527-540.
- Thoren, P., Asberg, M., Bertilsson, L., Mellstrom, B., Sjoqvist, F., & Traskman, L. (1980a). Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. II. Biochemical aspects. *Arch Gen Psychiatry*, 37(11), 1289-1294.
- Thoren, P., Asberg, M., Cronholm, B., Jornestedt, L., & Traskman, L. (1980b). Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. I. A controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry*, 37(11), 1281-1285.
- Tibrewal, P., Kumar, H. B., Shubha, G. N., Subhashree, D., Purushottam, M., Thennarasu, K., et al. (2010). Association of serotonin transporter gene polymorphisms with obsessive-compulsive disorder (OCD) in a south Indian population. *Indian J Med Res*, 132, 690-695.
- Tien, A. Y., Pearlson, G. D., Machlin, S. R., Bylsma, F. W., & Hoehn-Saric, R. (1992). Oculomotor performance in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 149(5), 641-646.
- Toren, P., Weizman, A., Ratner, S., Cohen, D., & Laor, N. (2005). Ondansetron treatment in Tourette's disorder: a 3-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*, 66(4), 499-503.
- Tot, S., Erdal, M. E., Yazici, K., Yazici, A. E., & Metin, O. (2003). T102C and -1438 G/A polymorphisms of the 5-HT2A receptor gene in Turkish patients with obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry*, 18(5), 249-254.
- Tukel, R., Gurvit, H., Ozata, B., Ozturk, N., Ertekin, B. A., Ertekin, E., et al. (2012). Brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism and cognitive function in obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 159B(7), 850-858.

- Turetsky, B. I., Calkins, M. E., Light, G. A., Olincy, A., Radant, A. D., & Swerdlow, N. R. (2007). Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophr Bull*, *33*(1), 69-94.
- Upton, N., Chuang, T. T., Hunter, A. J., & Virley, D. J. (2008). 5-HT₆ receptor antagonists as novel cognitive enhancing agents for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*, *5*(3), 458-469.
- Valente, A. A., Jr., Miguel, E. C., Castro, C. C., Amaro, E., Jr., Duran, F. L., Buchpiguel, C. A., et al. (2005). Regional gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *Biol Psychiatry*, *58*(6), 479-487.
- van den Heuvel, O. A., Mataix-Cols, D., Zwitser, G., Cath, D. C., van der Werf, Y. D., Groenewegen, H. J., et al. (2011). Common limbic and frontal-striatal disturbances in patients with obsessive compulsive disorder, panic disorder and hypochondriasis. *Psychol Med*, *41*(11), 2399-2410.
- van den Heuvel, O. A., Remijnse, P. L., Mataix-Cols, D., Vrenken, H., Groenewegen, H. J., Uylings, H. B., et al. (2009). The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain*, *132*(Pt 4), 853-868.
- van den Heuvel, O. A., Veltman, D. J., Groenewegen, H. J., Cath, D. C., van Balkom, A. J., van Hartkamp, J., et al. (2005). Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *62*(3), 301-309.
- van der Wee, N. J., Hardeman, H. H., Ramsey, N. F., Raemaekers, M., Van Megen, H. J., Denys, D. A., et al. (2006). Saccadic abnormalities in psychotropic-naive obsessive-compulsive disorder without co-morbidity. *Psychol Med*, *36*(9), 1321-1326.
- van der Wee, N. J., Ramsey, N. F., Jansma, J. M., Denys, D. A., van Megen, H. J., Westenberg, H. M., et al. (2003). Spatial working memory deficits in obsessive compulsive disorder are associated with excessive engagement of the medial frontal cortex. *Neuroimage*, *20*(4), 2271-2280.
- van der Wee, N. J., Stevens, H., Hardeman, J. A., Mandl, R. C., Denys, D. A., van Megen, H. J., et al. (2004). Enhanced dopamine transporter density in psychotropic-naive patients with obsessive-compulsive disorder shown by [¹²³I]-β-CIT SPECT. *Am J Psychiatry*, *161*(12), 2201-2206.
- van Dijk, A., Klompmaekers, A., & Denys, D. (2010). The serotonergic system in obsessive-compulsive disorder. In C. P. Müller & B. L. Jackobs (Eds.), *Handbook of behavioral neurobiology of serotonin*. Amsterdam: Elsevier.
- van Grootheest, D. S., Bartels, M., Cath, D. C., Beekman, A. T., Hudziak, J. J., & Boomsma, D. I. (2007a). Genetic and environmental contributions underlying stability in childhood obsessive-compulsive behavior. *Biol Psychiatry*, *61*(3), 308-315.
- van Grootheest, D. S., Bartels, M., van Beijsterveldt, C. E., Cath, D. C., Beekman, A. T., Hudziak, J. J., et al. (2008a). Genetic and environmental contributions to self-report obsessive-compulsive symptoms in Dutch adolescents at ages 12, 14, and 16. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *47*(10), 1182-1188.
- van Grootheest, D. S., Boomsma, D. I., Hettema, J. M., & Kendler, K. S. (2008b). Heritability of obsessive-compulsive symptom dimensions. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *147B*(4), 473-478.
- van Grootheest, D. S., Cath, D. C., Beekman, A. T., & Boomsma, D. I. (2005). Twin studies on obsessive-compulsive disorder: a review. *Twin Res Hum Genet*, *8*(5), 450-458.
- Van Grootheest, D. S., Cath, D. C., Beekman, A. T., & Boomsma, D. I. (2007b). Genetic and environmental influences on obsessive-compulsive symptoms in adults: a population-based twin-family study. *Psychol Med*, *37*(11), 1635-1644.
- Vandborg, S. K., Hartmann, T. B., Bennedsen, B. E., Pedersen, A. D., Eskildsen, A., Videbeck, P. B., et al. (2012). Do cognitive functions in obsessive-compulsive

- disorder change after treatment? A systematic review and a double case report. *Nord J Psychiatry*, 66(1), 60-67.
- Veale, D. M., Sahakian, B. J., Owen, A. M., & Marks, I. M. (1996). Specific cognitive deficits in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med*, 26(6), 1261-1269.
- Viswanath, B., Janardhan Reddy, Y. C., Kumar, K. J., Kandavel, T., & Chandrashekar, C. R. (2009). Cognitive endophenotypes in OCD: a study of unaffected siblings of probands with familial OCD. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33(4), 610-615.
- Vogt, I. R., Shimron-Abarbanell, D., Neidt, H., Erdmann, J., Cichon, S., Schulze, T. G., et al. (2000). Investigation of the human serotonin 6 [5-HT₆] receptor gene in bipolar affective disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet*, 96(2), 217-221.
- Voyiaziakis, E., Evgrafov, O., Li, D., Yoon, H. J., Tabares, P., Samuels, J., et al. (2011). Association of SLC6A4 variants with obsessive-compulsive disorder in a large multicenter US family study. *Mol Psychiatry*, 16(1), 108-120.
- Wagner, M., & Maier, W. (2008). Genetische Aspekte neuropsychologischer Störungen bei schizophrenen Patienten. In T. Kircher & S. Gauggel (Eds.), *Neuropsychologie der Schizophrenie. Symptome, Kognition, Gehir.* Heidelberg: Springer.
- Waider, J., Araragi, N., Gutknecht, L., & Lesch, K. P. (2011). Tryptophan hydroxylase-2 (TPH2) in disorders of cognitive control and emotion regulation: a perspective. *Psychoneuroendocrinology*, 36(3), 393-405.
- Walitza, S., Bove, D. S., Romanos, M., Renner, T., Held, L., Simons, M., et al. (2012). Pilot study on HTR2A promoter polymorphism, -1438G/A (rs6311) and a nearby copy number variation showed association with onset and severity in early onset obsessive-compulsive disorder. *J Neural Transm*, 119(4), 507-515.
- Walitza, S., Scherag, A., Renner, T. J., Hinney, A., Remschmidt, H., Herpertz-Dahlmann, B., et al. (2008). Transmission disequilibrium studies in early onset of obsessive-compulsive disorder for polymorphisms in genes of the dopaminergic system. *J Neural Transm*, 115(7), 1071-1078.
- Walitza, S., Wendland, J. R., Gruenblatt, E., Warnke, A., Sontag, T. A., Tucha, O., et al. (2010). Genetics of early-onset obsessive-compulsive disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 19(3), 227-235.
- Walitza, S., Wewetzer, C., Gerlach, M., Klampfl, K., Geller, F., Barth, N., et al. (2004). Transmission disequilibrium studies in children and adolescents with obsessive-compulsive disorders pertaining to polymorphisms of genes of the serotonergic pathway. *J Neural Transm*, 111(7), 817-825.
- Walitza, S., Wewetzer, C., Warnke, A., Gerlach, M., Geller, F., Gerber, G., et al. (2002). 5-HT_{2A} promoter polymorphism -1438G/A in children and adolescents with obsessive-compulsive disorders. *Mol Psychiatry*, 7(10), 1054-1057.
- Walstab, J., Hammer, C., Bonisch, H., Rappold, G., & Niesler, B. (2008). Naturally occurring variants in the HTR3B gene significantly alter properties of human heteromeric 5-hydroxytryptamine-3A/B receptors. *Pharmacogenet Genomics*, 18(9), 793-802.
- Walstab, J., Rappold, G., & Niesler, B. (2010). 5-HT₃ receptors: role in disease and target of drugs. *Pharmacol Ther*, 128(1), 146-169.
- Wendland, J. R., Kruse, M. R., Cromer, K. R., & Murphy, D. L. (2007). A large case-control study of common functional SLC6A4 and BDNF variants in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 32(12), 2543-2551.
- Wendland, J. R., Martin, B. J., Kruse, M. R., Lesch, K. P., & Murphy, D. L. (2006). Simultaneous genotyping of four functional loci of human SLC6A4, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531. *Mol Psychiatry*, 11(3), 224-226.
- Wendland, J. R., Moya, P. R., Timpano, K. R., Anavitarte, A. P., Kruse, M. R., Wheaton, M. G., et al. (2009). A haplotype containing quantitative trait loci for SLC1A1 gene

- expression and its association with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 66(4), 408-416.
- Westenberg, H. G., Fineberg, N. A., & Denys, D. (2007). Neurobiology of obsessive-compulsive disorder: serotonin and beyond. *CNS Spectr*, 12(2 Suppl 3), 14-27.
- Whitlock, M. C. (2005). Combining probability from independent tests: the weighted Z-method is superior to Fisher's approach. *J Evol Biol*, 18(5), 1368-1373.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M., & Fydrich, T. (1997). *SKID, Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV*. Göttingen: Hogrefe.
- Wong, D. T., Perry, K. W., & Bymaster, F. P. (2005). Case history: the discovery of fluoxetine hydrochloride (Prozac). *Nat Rev Drug Discov*, 4(9), 764-774.
- Woolley, J., Heyman, I., Brammer, M., Frampton, I., McGuire, P. K., & Rubia, K. (2008). Brain activation in paediatric obsessive compulsive disorder during tasks of inhibitory control. *Br J Psychiatry*, 192(1), 25-31.
- Wu, K., Hanna, G. L., Rosenberg, D. R., & Arnold, P. D. (2012). The role of glutamate signaling in the pathogenesis and treatment of obsessive-compulsive disorder. *Pharmacol Biochem Behav*, 100(4), 726-735.
- Xu, K., Lichtermann, D., Lipsky, R. H., Franke, P., Liu, X., Hu, Y., et al. (2004). Association of specific haplotypes of D2 dopamine receptor gene with vulnerability to heroin dependence in 2 distinct populations. *Arch Gen Psychiatry*, 61(6), 597-606.
- Yucel, M., Harrison, B. J., Wood, S. J., Fornito, A., Wellard, R. M., Pujol, J., et al. (2007). Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 64(8), 946-955.
- Zielinski, C. M., Taylor, M. A., & Juszwin, K. R. (1991). Neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 4, 110-116.
- Zitterl, W., Aigner, M., Stompe, T., Zitterl-Eglseer, K., Gutierrez-Lobos, K., Schmidl-Mohl, B., et al. (2007). [123I]-beta-CIT SPECT imaging shows reduced thalamus-hypothalamus serotonin transporter availability in 24 drug-free obsessive-compulsive checkers. *Neuropsychopharmacology*, 32(8), 1661-1668.
- Zitterl, W., Aigner, M., Stompe, T., Zitterl-Eglseer, K., Gutierrez-Lobos, K., Wenzel, T., et al. (2008). Changes in thalamus-hypothalamus serotonin transporter availability during clomipramine administration in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 33(13), 3126-3134.
- Zitterl, W., Stompe, T., Aigner, M., Zitterl-Eglseer, K., Ritter, K., Zettinig, G., et al. (2009). Diencephalic serotonin transporter availability predicts both transporter occupancy and treatment response to sertraline in obsessive-compulsive checkers. *Biol Psychiatry*, 66(12), 1115-1122.
- Zobel, A., & Maier, W. (2004). [Endophenotype--a new concept for biological characterization of psychiatric disorders]. *Nervenarzt*, 75(3), 205-214.
- Zohar, J., Chopra, M., Sasson, Y., Amiaz, R., & Amital, D. (2000). Obsessive compulsive disorder: serotonin and beyond. *World J Biol Psychiatry*, 1(2), 92-100.
- Zohar, J., Kennedy, J. L., Hollander, E., & Koran, L. M. (2004). Serotonin-1D hypothesis of obsessive-compulsive disorder: an update. *J Clin Psychiatry*, 65 Suppl 14, 18-21.
- Zohar, J., Mueller, E. A., Insel, T. R., Zohar-Kadouch, R. C., & Murphy, D. L. (1987). Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder. Comparison of patients and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry*, 44(11), 946-951.

Verwendete Abkürzungen

5-HIAA	=	engl. 5-hydroxyindoleacetic acid bzw. 5-Hydroxyindolylelessigsäure
5-HT	=	5-Hydroxytryptamine bzw. Serotonin
5-HTP	=	5-HTP = 5-Hydroxytryptophan
5-HTT	=	5-HT-Transporter
5-HTTLPR	=	engl. 5-HT-Transporter-linked-polymorphic-region
ACC	=	engl. anterior cingulate cortex = anteriores Cingulum
cAMP	=	cyclisches Adenosinmonophosphat
DLPFC	=	engl. Dorsolateral prefrontal cortex = dorsolateraler Präfrontalkortex
FEF	=	engl. frontal eye field = Frontales Augenfeld
fMRT	=	funktionelle Magnetresonanztomographie
GWAS	=	engl. genome-wide association study = genomweite Assoziationsstudie
IGT	=	Iowa Gambling Task
IP3	=	Inositoltriphosphat
mCPP	=	engl. meta-Chlorphenylpiperazin
MK-212	=	6-chloro-2-[1-piperazinyl]-pyrazine, 5-HT-Rezeptoragonist
MRT	=	Magnetresonanztomographie
OFC	=	engl. orbitofrontal cortex = orbitofrontaler Kortex
PET	=	Positronenemissionstomographie
PKC	=	Proteinkinase C
PLC	=	Phospholipase C
RCFT	=	Rey-Complex-Figure-Test
SEF	=	supplementary eye field = Supplementäres Augenfeld
SMG	=	Supramarginaler Gyrus
SNP	=	engl. single nucleotide polymorphism = Einzelnukleotidpolymorphismus
SPECT	=	engl. single photon emission computed tomography = Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
TMT	=	Trail-Making-Test
TOL	=	Tower-of-London
VLMT	=	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
VOT	=	Visual Organization Test
WCST	=	Wisconsin Card Sorting Test

Anhang

Tabelle 18: Statistische Signifikanzen der untersuchten serotonergen Varianten in der Fall-Kontrollstichprobe und den Eltern-Kind-Trios

Gen	Variante	Fall-Kontroll-Stichprobe				Eltern-Kind-Trios
		HWE-P	HWE-K	Genotypisch	Allelisch	TDT
SLC6A4	5-HTTLPR, bi	p=0.525	p=0.919	p=0.294	p=0.142	p=1.
	5-HTTLPR, tri	p=0.985	p=0.456	p=0.196	p=0.083	p=0.564
HTR1A	rs6295	p=0.271	p=0.072	p=0.130	p=0.842	p=1
HTR1B	rs6296	p=0.025	p=0.025	p=0.133	p=0.048	p=0.423
HTR2A	rs6311	p=0.289	p=0.364	p=0.199	p=0.257	p=0.785
	rs6313	p=0.191	p=0.213	p=0.120	p=0.322	p=0.564
	rs6314	p=0.239	p=0.462	p=0.944	p=0.913	p=0.808
HTR3A	rs1062613	p=0.506	p=0.146	p=0.510	p=0.294	p=0.612
HTR3B	rs1176744	p=0.997	p=0.508	p=0.848	p=0.701	p=0.149
HTR3C	rs6807362	p=0.462	p=0.235	p=0.332	p=0.142	p=0.895
	rs6766410	p=0.359	p=0.104	p=0.379	p=0.180	p=0.466
HTR3D	rs1000952	p=0.270	p=0.717	p=0.050	p=0.029	p=0.286
HTR3E	rs7627615	p=0.913	p=0.750	p=0.567	p=0.290	p=0.793
HTR6	rs1805054	p=0.889	p=0.217	p=0.456	p=0.304	p=0.590
TPH2	rs4570625	p=0.836	p=0.572	p=0.885	p=0.651	p=0.206

Anmerkung:

HWE=Hardy-Weinberg-Equilibrium, TDT=Transmissions-Disequilibrium-Test. Fettdruck=assoziierte Varianten.

Tabelle 19: Statistische Signifikanzen der untersuchten serotonergen Varianten in der Fall-Kontrollstichprobe unter Ausschluss der Kontrollpersonen mit einer früheren psychiatrischen Erkrankung

Gen	Variante	HWE-P	HWE-K	Genotypisch	Allelisch
SLC6A4	5-HTTLPR, bi	p=0.525	p=0.929	p=0.310	p=0.150
	5-HTTLPR, tri	p=0.985	p=0.540	p=0.196	p=0.079
HTR1A	rs6295	p=0.271	p=0.061	p=0.105	p=0.686
HTR1B	rs6296	p=0.025	p=0.004	p=0.287	p=0.116
HTR2A	rs6311	p=0.289	p=0.162	p=0.124	p=0.277
	rs6313	p=0.191	p=0.099	p=0.077	p=0.372
	rs6314	p=0.239	p=0.285	p=0.975	p=0.836
HTR3A	rs1062613	p=0.506	p=0.269	p=0.642	p=0.373
HTR3B	rs1176744	p=0.997	p=0.602	p=0.802	p=0.570
HTR3C	rs6807362	p=0.462	p=0.227	p=0.342	p=0.151
	rs6766410	p=0.359	p=0.120	p=0.412	p=0.203
HTR3D	rs1000952	p=0.270	p=0.725	p=0.037	p=0.019
HTR3E	rs7627615	p=0.913	p=0.452	p=0.671	p=0.433
HTR6	rs1805054	p=0.889	p=0.094	p=0.363	p=0.318
TPH2	rs4570625	p=0.836	p=0.557	p=0.897	p=0.685

Anmerkung:

HWE=Hardy-Weinberg-Equilibrium. Fettdruck=assoziierte Varianten.

Tabelle 20: Statistische Signifikanzen der untersuchten serotonergen Varianten bei männlichen Zwangspatienten im Vergleich zu männlichen Kontrollprobanden

Gen	Variante	HWE-P	HWE-K	Genotypisch	Allelisch
SLC6A4	5-HTTLPR, bi	p=0.871	p=0.825	p=0.898	p=0.701
	5-HTTLPR, tri	p=0.488	p=0.826	p=0.700	p=0.461
HTR1A	rs6295	p=0.382	p=0.0462	p=0.024	p=0.055
HTR1B	rs6296	p=0.206	p=0.096	p=0.260	p=0.102
HTR2A	rs6311	p=0.153	p=0.295	p=0.156	p=0.446
	rs6313	p=0.097	p=0.142	p=0.070	p=0.510
	rs6314	p=0.554	p=0.772	p=0.683	p=0.413
HTR3A	rs1062613	p=0.408	p=0.353	p=0.975	p=0.841
HTR3B	rs1176744	p=0.575	p=0.718	p=0.539	p=0.375
HTR3C	rs6807362	p=0.397	p=0.565	p=0.183	p=0.072
	rs6766410	p=0.631	p=0.231	p=0.027	p=0.007
HTR3D	rs1000952	p=0.116	p=0.626	p=0.114	p=0.168
HTR3E	rs7627615	p=0.445	p=0.791	p=0.772	p=0.575
HTR6	rs1805054	p=0.382	p=0.718	p=0.070	p=0.023
TPH2	rs4570625	p=0.641	p=0.701	p=0.818	p=0.831

Anmerkung:

HWE=Hardy-Weinberg-Equilibrium. Fettdruck=assoziierte Varianten.

Tabelle 21: Statistische Signifikanzen der untersuchten serotonergen Varianten bei weiblichen Zwangspatientinnen im Vergleich zu weiblichen Kontrollprobandinnen

Gen	Variante	HWE-P	HWE-K	Genotypisch	Allelisch
SLC6A4	5-HTTLPR, bi	p=0.464	p=0.917	p=0.199	p=0.082
	5-HTTLPR, tri	p=0.454	p=0.340	p=0.113	p=0.086
HTR1A	rs6295	p=0.523	p=0.702	p=0.319	p=0.182
HTR1B	rs6296	p=0.079	p=0.120	p=0.756	p=0.464
HTR2A	rs6311	p=0.809	p=0.939	p=0.699	p=0.401
	rs6313	p=0.903	p=0.939	p=0.761	p=0.460
	rs6314	p=0.338	p=0.375	p=0.487	p=0.234
HTR3A	rs1062613	p=0.805	p=0.242	p=0.240	p=0.127
HTR3B	rs1176744	p=0.675	p=0.444	p=0.789	p=0.532
HTR3C	rs6807362	p=0.789	p=0.280	p=0.704	p=0.557
	rs6766410	p=0.514	p=0.340	p=0.697	p=0.408
HTR3D	rs1000952	p=0.905	p=0.988	p=0.298	p=0.120
HTR3E	rs7627615	p=0.385	p=0.569	p=0.384	p=0.171
HTR6	rs1805054	p=0.364	p=0.252	p=0.210	p=0.261
TPH2	rs4570625	p=0.661	p=0.725	p=0.741	p=0.441

Anmerkung:

HWE=Hardy-Weinberg-Equilibrium. Fettdruck=assoziierte Varianten.

Tabelle 22: Statistische Signifikanzen der untersuchten serotonergen Varianten bei zwangserkrankten Patienten mit frühem oder spätem Erkrankungsbeginn

Gen	Variante	Früher Beginn	Später Beginn	Früher Beginn vs. Später Beginn	
		HWE	HWE	Genotypisch	Allelisch
SLC6A4	5-HTTLPR, bi	p=0.396	p=0.829	p=0.162	p=0.077
	5-HTTLPR, tri	p=0.369	p=0.246	p=0.172	p=0.246
HTR1A	rs6295	p=0.655	p=0.202	p=0.035	p=0.014
HTR1B	rs6296	p=0.534	p=0.011	p=0.277	p=0.689
HTR2A	rs6311	p=0.906	p=0.286	p=0.517	p=0.388

	rs6313	p=0.747	p=0.226	p=0.547	p=0.421
	rs6314	p=0.699	p=0.753	p=0.660	p=0.363
HTR3A	rs1062613	p=0.877	p=0.127	p=0.461	p=0.943
HTR3B	rs1176744	p=0.636	p=0.635	p=0.728	p=0.663
HTR3C	rs6807362	p=0.433	p=0.587	p=0.899	p=0.645
	rs6766410	p=0.261	p=0.925	p=0.632	p=0.544
HTR3D	rs1000952	p=0.367	p=0.413	p=0.927	p=0.703
HTR3E	rs7627615	p=0.910	p=0.938	p=0.885	p=0.635
HTR6	rs1805054	p=0.589	p=0.592	p=0.468	p=0.322
TPH2	rs4570625	p=0.938	p=0.919	p=0.605	p=0.321

Anmerkung:

HWE=Hardy-Weinberg-Equilibrium, früher Erkrankungsbeginn ≤ 21 Jahre, später Erkrankungsbeginn > 21 Jahre. Fettdruck=assoziierte Varianten.

Tabelle 23: Statistische Signifikanzen der untersuchten serotonergen Varianten bei zwangserkrankten Patienten mit hoher oder niedriger Ausprägung in der Dimension „Symmetrie- und Ordnungszwänge“

Gen	Variante	Hohe Ausprägung	Niedrige Ausprägung	Hohe vs. Niedrige Ausprägung	
		HWE	HWE	Genotypisch	Allelisch
SLC6A4	5-HTTLPR, bi	p=0.606	p=0.883	p=0.816	p=0.691
	5-HTTLPR, tri	p=0.676	p=0.482	p=0.729	p=0.804
HTR1A	rs6295	p=0.577	p=0.150	p=0.894	p=0.816
HTR1B	rs6296	p=0.002	p=0.480	p=0.070	p=0.244
HTR2A	rs6311	p=0.836	p=0.340	p=0.538	p=0.405
	rs6313	p=0.972	p=0.250	p=0.505	p=0.355
	rs6314	p=0.920	p=0.640	p=0.359	p=0.159
HTR3A	rs1062613	p=0.082	p=0.673	p=0.224	p=0.494
HTR3B	rs1176744	p=0.644	p=0.773	p=0.923	p=0.724
HTR3C	rs6807362	p=0.428	p=0.988	p=0.808	p=0.920
	rs6766410	p=0.902	p=0.653	p=0.983	p=0.934
HTR3D	rs1000952	p=0.424	p=0.364	p=0.996	p=0.975
HTR3E	rs7627615	p=0.801	p=0.893	p=0.954	p=0.904
HTR6	rs1805054	p=0.841	p=0.734	p=0.284	p=0.126
TPH2	rs4570625	p=0.390	p=0.522	p=0.555	p=0.889

Anmerkung:

HWE=Hardy-Weinberg-Equilibrium, hohe Ausprägung > 0 , niedrige Ausprägung ≤ 0 . Fettdruck=assoziierte Varianten.

Tabelle 24: Statistische Signifikanzen der untersuchten serotonergen Varianten bei zwangserkrankten Patienten mit hoher oder niedriger Ausprägung in der Dimension „Waschzwänge“

Gen	Variante	Hohe Ausprägung	Niedrige Ausprägung	Hohe vs. Niedrige Ausprägung	
		HWE	HWE	Genotypisch	Allelisch
SLC6A4	5-HTTLPR, bi	p=0.664	p=0.971	p=0.242	p=0.099
	5-HTTLPR, tri	p=0.689	p=0.534	p=0.094	p=0.039
HTR1A	rs6295	p=0.211	p=0.403	p=0.652	p=0.391
HTR1B	rs6296	p=0.0151	p=0.361	p=0.552	p=0.963
HTR2A	rs6311	p=0.704	p=0.214	p=0.291	p=0.270
	rs6313	p=0.980	p=0.214	p=0.288	p=0.177
	rs6314	p=0.528	p=0.448	p=0.202	p=0.096
HTR3A	rs1062613	p=0.860	p=0.227	p=0.622	p=0.691

<i>HTR3B</i>	rs1176744	p=0.688	p=0.840	p=0.310	p=0.127
<i>HTR3C</i>	rs6807362	p=0.099	p=0.265	p=0.021	p=0.050
	rs6766410	p=0.176	p=0.481	p=0.141	p=0.187
<i>HTR3D</i>	rs1000952	p=0.380	p=0.464	p=0.382	p=0.167
<i>HTR3E</i>	rs7627615	p=0.768	p=0.264	p=0.0004	p=0.0001
<i>HTR6</i>	rs1805054	p=0.342	p=0.299	p=0.313	p=0.566
<i>TPH2</i>	rs4570625	p=0.590	p=0.346	p=0.045	p=0.023

Anmerkung:

HWE=Hardy-Weinberg-Equilibrium, hohe Ausprägung >0, niedrige Ausprägung ≤0. Fettdruck=assoziierte Varianten.

Tabelle 25: Statistische Signifikanzen der untersuchten serotonergen Varianten bei zwangserkrankten Patienten mit hoher oder niedriger Ausprägung in der Dimension „Hort- und Sammelzwänge“

Gen	Variante	Hohe Ausprägung	Niedrige Ausprägung	Hohe vs. Niedrige Ausprägung	
		HWE	HWE	Genotypisch	Allelisch
<i>SLC6A4</i>	5-HTTLPR, bi	p=0.553	p=0.980	p=0.372	p=0.177
	5-HTTLPR, tri	p=0.573	p=0.640	p=0.194	p=0.081
<i>HTR1A</i>	rs6295	p=0.581	p=0.060	p=0.344	p=0.460
<i>HTR1B</i>	rs6296	p=0.0001	p=0.404	p=0.016	p=0.736
<i>HTR2A</i>	rs6311	p=0.428	p=0.753	p=0.843	p=0.989
	rs6313	p=0.428	p=0.549	p=0.893	p=0.907
	rs6314	p=0.482	p=0.353	p=0.471	p=0.537
<i>HTR3A</i>	rs1062613	p=0.340	p=0.754	p=0.364	p=0.237
<i>HTR3B</i>	rs1176744	p=0.714	p=0.711	p=0.641	p=0.359
<i>HTR3C</i>	rs6807362	p=0.432	p=0.889	p=0.795	p=0.857
	rs6766410	p=0.519	p=0.928	p=0.309	p=0.166
<i>HTR3D</i>	rs1000952	p=0.099	p=0.593	p=0.432	p=0.750
<i>HTR3E</i>	rs7627615	p=0.503	p=0.801	p=0.693	p=0.610
<i>HTR6</i>	rs1805054	p=0.780	p=0.914	p=0.735	p=0.469
<i>TPH2</i>	rs4570625	p=0.673	p=0.809	p=0.589	p=0.389

Anmerkung:

HWE=Hardy-Weinberg-Equilibrium, hohe Ausprägung >0, niedrige Ausprägung ≤0. Fettdruck=assoziierte Varianten.

Tabelle 26: Statistische Signifikanzen der untersuchten serotonergen Varianten bei zwangserkrankten Patienten mit hoher oder niedriger Ausprägung in der Dimension „Zwangsgedanken“

Gen	Variante	Hohe Ausprägung	Niedrige Ausprägung	Hohe vs. Niedrige Ausprägung	
		HWE	HWE	Genotypisch	Allelisch
<i>SLC6A4</i>	5-HTTLPR, bi	p=0.715	p=0.095	p=0.545	p=0.498
	5-HTTLPR, tri	p=0.251	p=0.034	p=0.455	p=0.289
<i>HTR1A</i>	rs6295	p=0.715	p=0.095	p=0.545	p=0.498
<i>HTR1B</i>	rs6296	p=0.251	p=0.034	p=0.455	p=0.289
<i>HTR2A</i>	rs6311	p=0.576	p=0.169	p=0.309	p=0.461
	rs6313	p=0.753	p=0.132	p=0.346	p=0.456
	rs6314	p=0.336	p=0.892	p=0.340	p=0.206
<i>HTR3A</i>	rs1062613	p=0.785	p=0.187	p=0.561	p=0.789
<i>HTR3B</i>	rs1176744	p=0.890	p=0.446	p=0.609	p=0.419
<i>HTR3C</i>	rs6807362	p=0.765	p=0.363	p=0.638	p=0.663

	rs6766410	p=0.211	p=0.549	p=0.420	p=0.972
<i>HTR3D</i>	rs1000952	p=0.891	p=0.141	p=0.550	p=0.502
<i>HTR3E</i>	rs7627615	p=0.388	p=0.451	p=0.488	p=0.728
<i>HTR6</i>	rs1805054	p=0.900	p=0.606	p=0.070	p=0.023
<i>TPH2</i>	rs4570625	p=0.353	p=0.435	p=0.227	p=0.215

Anmerkung:

HWE=Hardy-Weinberg-Equilibrium, hohe Ausprägung >0, niedrige Ausprägung ≤0. Fettdruck=assoziierte Varianten.

Tabelle 27: Neuropsychologische Funktionen bei jeweils N=30 Zwangspatienten, Angehörigen und gesunden Kontrollpersonen (Stichprobe III)

	ZWA	ANG	KON	Signifikante Einzelvergleiche
Visuomotorische Verarbeitung	-0.78 (1.56)	-0.24 (0.64)	0 (1.0)	Zwangspatienten < Kontrollen
TMT Zeit Teil A	-0.81 (1.74)	-0.35 (0.88)	0 (1.0)	Zwangspatienten < Kontrollen
TMT Zeit Teil B	-0.58 (1.21)	-0.08 (0.67)	0 (1.0)	Zwangspatienten < Kontrollen
Verbalgedächtnis	-0.40 (1.14)	-0.18 (0.91)	0 (1.0)	ns
VLMT Lernleistung	-0.52 (1.21)	-0.19 (0.90)	0 (1.0)	ns
VLMT Interferenz	-0.61 (1.27)	-0.37 (1.09)	0 (1.0)	Zwangspatienten < Kontrollen
VLMT verzögerter Abruf	-0.35 (1.30)	-0.10 (0.93)	0 (1.0)	ns
VLMT Wiedererkennen	0.00 (1.06)	0.00 (0.82)	0 (1.0)	ns
Visuelle Organisation	-0.92 (1.66)	-0.45 (1.53)	0 (1.0)	Zwangspatienten < Kontrollen
RCFT Kopierdurchgang	-0.98 (1.73)	-0.45 (2.24)	0 (1.0)	Zwangspatienten < Kontrollen
RCFT Organisationspunkte	-0.30 (1.08)	-0.02 (1.04)	0 (1.0)	ns
VOT Gesamtwert	-0.73 (1.59)	-0.52 (1.16)	0 (1.0)	Zwangspatienten < Kontrollen
Visuelles Gedächtnis	-0.76 (1.04)	-0.28 (1.27)	0 (1.0)	Zwangspatienten < Kontrollen
RCFT verzögerter Abruf	-0.76 (1.04)	-0.28 (1.27)	0 (1.0)	Zwangspatienten < Kontrollen
Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis	-1.05 (2.58)	-0.15 (1.10)	0 (1.0)	Zwangspatienten < Kontrollen
5 Sekunden Verzögerung	-0.94 (1.90)	0.22 (1.29)	0 (1.0)	Zwangspatienten < Kontrollen
15 Sekunden Verzögerung	-0.81 (2.70)	-0.47 (0.82)	0 (1.0)	ns
Problemlösen	-0.73 (1.60)	-0.30 (1.15)	0 (1.0)	Zwangspatienten < Kontrollen
TOL Bearbeitungszeit	-0.46 (1.52)	-0.23 (1.26)	0 (1.0)	ns
TOL Gesamtwert	-0.59 (1.27)	-0.20 (1.24)	0 (1.0)	Zwangspatienten < Kontrollen
Wortflüssigkeit	-0.31 (0.82)	-0.37 (0.90)	0 (1.0)	ns
RWT Buchstabe S	-0.42 (0.76)	-0.31 (1.01)	0 (1.0)	ns
RWT Buchstabe A	-0.30 (0.95)	-0.25 (0.84)	0 (1.0)	ns
RWT Buchstabe N	-0.06 (0.75)	-0.39 (0.83)	0 (1.0)	ns

Anmerkung:

Dargestellt werden gemittelte z-Werte mit Standardabweichungen in Klammern. ZWA = Zwangspatienten, ANG = Verwandte ersten Grades, KON = gesunde Kontrollpersonen. Die Gruppen wurden in Bezug auf Alter, Geschlecht, Bildung und prämorbid Intelligenz parallelisiert. TMT= Trail-Making-Test, VLMT=Verbaler Lern- und

Merkfähigkeitstest, RCFT=Rey Complex Figure Test, VOT= Visual Organization Test, TOL= Tower of London, RWT=Regensburger Wortschatztest

Tabelle 28: Mittelwerte und Standardabweichungen der jeweils N=21 Zwangspatienten, Angehörigen und gesunden Kontrollpersonen in der Antisakkadenaufgabe (Stichprobe IV)

	ZWA	ANG	KON	Signifikante Einzelvergleiche
Fehlerrate Antisakkaden	33.8% (26.6)	25.4% (22.5)	13.1% (9.3)	Zwangspatienten > Kontrollen Angehörige > Kontrollen
Latenzen, Prosakkaden	324.5 (75.4)	331.7 (29.7)	335.3 (48.2)	Haupteffekt Gruppe: ns
Latenzen, Antisakkaden	453.7 (99.0)	445.8 (80.2)	416.9 (51.2)	Gruppe × Bedingung: Zwangspatienten > Kontrollen

Anmerkung:

Dargestellt werden Mittelwerte mit Standardabweichungen in Klammern. ZWA = Zwangspatienten, ANG = Verwandte ersten Grades, KON = gesunde Kontrollpersonen. Die Gruppen wurden in Bezug auf Alter, Geschlecht, Bildung und prämorbid Intelligenz parallelisiert.

Tabelle 29: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der früh und spät erkrankten Zwangspatienten in den neuropsychologischen Funktionen

	Früh erkrankte Patienten	Spät erkrankte Patienten	Signifikanz
Visuomotorische Verarbeitung	-0.90 (1.95)	-0.77 (1.11)	p=0.837
Verbalgedächtnis	-0.63 (1.31)	-0.21 (0.99)	p=0.346
Visuelle Organisation	-0.83 (1.43)	-1.07 (2.03)	p=0.717
Visuelles Gedächtnis	-0.63 (1.12)	-0.96 (1.03)	p=0.428
Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis	-0.95 (3.31)	-1.09 (1.80)	p=0.893
Problemlösen	-0.85 (1.72)	-0.64 (1.63)	p=0.742
Wortflüssigkeit	-0.48 (0.74)	-0.15 (0.86)	p=0.280

Anmerkung:

Dargestellt werden gemittelte z-Werte mit Standardabweichungen in Klammern. Negative Werte zeigen Beeinträchtigungen gegenüber der Kontrollgruppe an. Früher Erkrankungsbeginn ≤21 Jahre, später Erkrankungsbeginn >21 Jahre.

Tabelle 30: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der früh und spät erkrankten Zwangspatienten in der Antisakkadenaufgabe

	Früh erkrankte Patienten	Spät erkrankte Patienten	Signifikanz
Fehlerrate Antisakkaden	24.5% (21.6)	40.5% (30.9)	p=0.276
Latenzen, Prosakkaden	373.0 (73.2)	279.8 (35.0)	Haupteffekt Gruppe: p=0.017
Latenzen, Antisakkaden	493.2 (103.7)	420.3 (81.6)	Gruppe × Bedingung: p=0.589

Anmerkung:

Dargestellt werden Mittelwerte mit Standardabweichungen in Klammern.

Tabelle 31: Vergleich der neuropsychologischen Funktionen der Zwangspatienten mit hoher und niedriger Ausprägung in der Dimension „Symmetrie- und Ordnungszwänge“

	Hohe Ausprägung	Niedrige Ausprägung	Signifikanz
Visuomotorische Verarbeitung	-1.09 (2.31)	-0.66 (1.08)	p=0.504
Verbalgedächtnis	-0.80 (1.31)	-0.10 (0.98)	p=0.051
Visuelle Organisation	-0.86 (1.45)	-0.98 (1.87)	p=0.869
Visuelles Gedächtnis	-1.18 (0.77)	-0.58 (1.17)	p=0.165
Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis	-1.61 (4.02)	-0.72 (1.58)	p=0.408
Problemlösen	-1.06 (1.67)	-0.64 (1.63)	p=0.520
Wortflüssigkeit	-0.64 (0.96)	-0.24 (0.69)	p=0.210

Anmerkung:

Dargestellt werden gemittelte z-Werte mit Standardabweichungen in Klammern. Negative Werte zeigen Beeinträchtigungen gegenüber der Kontrollgruppe an. Hohe Ausprägung >0, niedrige Ausprägung <0 auf Dimension I.

Tabelle 32: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der Zwangspatienten mit hoher und niedriger Ausprägung in der Dimension „Symmetrie- und Ordnungszwänge“ in der Antisakkadenaufgabe

	Hohe Ausprägung	Niedrige Ausprägung	Signifikanz
Fehlerrate Antisakkaden	22.6% (22.2)	39.1% (28.7)	p=0.184
Latenzen, Prosakkaden	367.4 (68.2)	307.8 (72.0)	Haupteffekt Gruppe: p=0.168 Gruppe × Bedingung: p=0.660
Latenzen, Antisakkaden	487.5 (121.8)	444.3 (84.1)	

Anmerkung:

Dargestellt werden Mittelwerte mit Standardabweichungen in Klammern. Hohe Ausprägung >0, niedrige Ausprägung <0 auf Dimension I.

Tabelle 33: Vergleich der neuropsychologischen Funktionen der Zwangspatienten mit hoher und niedriger Ausprägung in der Dimension „Waschzwänge“

	Hohe Ausprägung	Niedrige Ausprägung	Signifikanz
Visuomotorische Verarbeitung	-1.04 (1.75)	-0.63 (1.49)	p=0.511
Verbalgedächtnis	-0.68 (1.44)	-0.19 (0.87)	p=0.288
Visuelle Organisation	-1.55 (1.77)	-0.40 (1.51)	p=0.073
Visuelles Gedächtnis	-1.10 (1.18)	-0.53 (0.92)	p=0.158
Visuell-räumliches	-1.54 (3.53)	-0.61 (1.63)	p=0.365

Arbeitsgedächtnis			
Problemlösen	-1.18 (2.00)	-0.45 (1.18)	p=0.240
Wortflüssigkeit	-0.32 (0.76)	-0.44 (0.85)	p=0.700

Anmerkung:

Dargestellt werden gemittelte z-Werte mit Standardabweichungen in Klammern. Negative Werte zeigen Beeinträchtigungen gegenüber der Kontrollgruppe an. Hohe Ausprägung >0, niedrige Ausprägung <0 auf Dimension II.

Tabelle 34: Mittelwerte und Standardabweichungen der Zwangspatienten mit hoher und niedriger Ausprägung in der Dimension „Waschzwänge“ in der Antisakkadenaufgabe

	Hohe Ausprägung	Niedrige Ausprägung	Signifikanz
Fehlerrate Antisakkaden	29.3% (20.3)	38.2% (34.6)	p=0.726
Latenzen, Prosakkaden	317.0 (58.3)	343.1 (92.9)	Haupteffekt Gruppe: p=0.413 Gruppe × Bedingung: p=0.838
Latenzen, Antisakkaden	444.4 (106.5)	477.8 (89.1)	

Anmerkung:

Dargestellt werden Mittelwerte mit Standardabweichungen in Klammern. Hohe Ausprägung >0, niedrige Ausprägung <0 auf Dimension II.

Tabelle 35: Vergleich der neuropsychologischen Funktionen der Zwangspatienten mit hoher und niedriger Ausprägung in der Dimension „Hort- und Sammelzwänge“

	Hohe Ausprägung	Niedrige Ausprägung	Signifikanz
Visuomotorische Verarbeitung	-0.68 (1.43)	-0.84 (1.66)	p=0.853
Verbalgedächtnis	-0.23 (0.91)	-0.45 (1.23)	p=0.730
Visuelle Organisation	-1.35 (2.17)	-0.87 (1.67)	p=0.609
Visuelles Gedächtnis	-0.24 (1.18)	-0.89 (1.05)	p=0.281
Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis	-0.06 (1.56)	-1.21 (2.81)	p=0.438
Problemlösen	-0.14 (1.33)	-0.90 (1.67)	p=0.398
Wortflüssigkeit	-0.44 (0.67)	-0.38 (0.83)	p=0.880

Anmerkung:

Dargestellt werden gemittelte z-Werte mit Standardabweichungen in Klammern. Negative Werte zeigen Beeinträchtigungen gegenüber der Kontrollgruppe an. Hohe Ausprägung >0, niedrige Ausprägung <0 auf Dimension III.

Tabelle 36: Mittelwerte und Standardabweichungen der Zwangspatienten mit hoher und niedriger Ausprägung in der Dimension „Hort- und Sammelzwänge“ in der Antisakkadenaufgabe

	Hohe Ausprägung	Niedrige Ausprägung	Signifikanz
--	-----------------	---------------------	-------------

Fehlerrate Antisakkaden	15.3% (4.2)	36.5% (28.4)	p=0.323
Latenzen, Prosakkaden	400.0 (79.7)	316.1 (68.8)	Haupteffekt Gruppe: p=0.054 Gruppe × Bedingung: p=0.697
Latenzen, Antisakkaden	547.2 (89.1)	443.9 (93.3)	

Anmerkung:

Dargestellt werden Mittelwerte mit Standardabweichungen in Klammern. Hohe Ausprägung >0, niedrige Ausprägung <0 auf Dimension III.

Tabelle 37: Vergleich der neuropsychologischen Funktionen der Zwangspatienten mit hoher und niedriger Ausprägung in der Dimension „Zwangsgedanken“

	Hohe Ausprägung	Niedrige Ausprägung	Signifikanz
Visuomotorische Verarbeitung	-0.94 (1.82)	-0.59 (1.16)	p=0.583
Verbalgedächtnis	-0.66 (1.31)	-0.01 (0.76)	p=0.153
Visuelle Organisation	-0.91 (1.73)	-0.98 (1.76)	p=0.923
Visuelles Gedächtnis	-0.75 (0.99)	-0.87 (1.26)	p=0.796
Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis	-1.10 (3.02)	-0.93 (2.04)	p=0.871
Problemlösen	-1.15 (1.83)	-0.13 (0.90)	p=0.113
Wortflüssigkeit	-0.39 (0.82)	-0.38 (0.81)	p=0.995

Anmerkung:

Dargestellt werden gemittelte z-Werte mit Standardabweichungen in Klammern. Negative Werte zeigen Beeinträchtigungen gegenüber der Kontrollgruppe an. Hohe Ausprägung >0, niedrige Ausprägung <0 auf Dimension IV.

Tabelle 38: Mittelwerte und Standardabweichungen der Zwangspatienten mit hoher und niedriger Ausprägung in der Dimension „Zwangsgedanken“ in der Antisakkadenaufgabe

	Hohe Ausprägung	Niedrige Ausprägung	Signifikanz
Fehlerrate Antisakkaden	33.5% (29.8)	33.0% (24.9)	p=0.941
Latenzen, Prosakkaden	324.7 (70.0)	334.8 (86.1)	Haupteffekt Gruppe: p=0.999 Gruppe × Bedingung: p=0.576
Latenzen, Antisakkaden	463.5 (94.6)	453.3 (109.2)	

Anmerkung:

Dargestellt werden Mittelwerte mit Standardabweichungen in Klammern. Hohe Ausprägung >0, niedrige Ausprägung <0 auf Dimension IV.

Tabelle 39: Vergleich der analysierten Endophänotypen bei den Zwangspatienten, den Angehörigen und den gesunden Kontrollpersonen der Stichproben V (Neuropsychologie) und VI (Antisakkaden) unter Kontrolle des Alters

	ZWA	ANG	KON	Haupteffekt	Post-hoc
Visuelle Organisation	-0.65 (1.24)	-0.48 (1.24)	-0.05 (1.22)	p=0.049	ZWA < KON
Visuelles Gedächtnis	-0.64 (1.09)	-0.21 (1.09)	0.07 (1.06)	p=0.004	ZWA < KON
Problemlösen	-0.56 (1.23)	-0.13 (1.23)	0.07 (1.20)	p=0.034	ZWA < KON
Antisakkadenfehlerrate	25.7% (20.7)	24.3% (20.6)	13.8% (20.0)	p=0.062	ZWA < KON ANG < KON

Anmerkung:

Für die neuropsychologischen Endophänotypen (visuelle Organisation, visuelles Gedächtnis, Problemlösen) werden gemittelte, alterskorrigierte z-Werte mit Standardabweichungen in Klammern dargestellt. Die Antisakkadenfehlerrate wird als gemittelte, alterskorrigierte Prozentzahl mit Standardabweichungen in Klammern wiedergegeben. Die Gruppen wurden zur Maximierung der statistischen Power für die Genotyp-Endophänotyp-Analysen nicht in Bezug auf demographische Merkmale parallelisiert.

ZWA = Zwangspatienten, ANG = Verwandte ersten Grades, KON = gesunde Kontrollpersonen.

Tabelle 40: Mittelwerte und Standardabweichungen in der visuellen Organisationsleistung bei den Zwangspatienten, Angehörigen und gesunden Kontrollprobanden in Abhängigkeit der untersuchten serotonergen Genotypen

Gen/Variante	Zwangspatienten			Angehörige			Kontrollprobanden			ANOVA - Signifikanzen		
	LL	SL	SS	LL	SL	SS	LL	SL	SS	Gruppe	Gen	Interakt.
SLC6A4												
5-HTTLPR, bi-allelisch	-0.68 (1.24)	-0.79 (1.22)	0.11 (1.22)	-0.22 (1.22)	-0.64 (1.26)	-0.48 (1.22)	-0.16 (1.23)	-0.18 (1.22)	0.57 (1.22)	p=0.152	p=0.154	p=0.726
SLC6A4	L _A L _A	L _G L _A , L _A S	L _G L _G , L _G S, SS	L _A L _A	L _G L _A , L _A S	L _G L _G , L _G S, SS	L _A L _A	L _G L _A , L _A S	L _G L _G , L _G S, SS	Gruppe	Gen	Interakt.
5-HTTLPR, tri-allelisch	-0.64 (1.25)	-0.64 (1.25)	-0.52 (1.23)	0.13 (1.23)	-0.76 (1.30)	-0.57 (1.23)	-0.07 (1.26)	-0.18 (1.23)	0.29 (1.23)	p=0.120	p=0.426	p=0.710
HTR1A	GG	GC	CC	GG	GC	CC	GG	GC	CC	Gruppe	Gen	Interakt.
rs6295	-0.55 (1.21)	-0.77 (1.22)	-0.20 (1.21)	-0.88 (1.21)	-0.59 (1.22)	0.91 (1.22)	-0.01 (1.21)	-0.02 (1.22)	-0.25 (1.21)	p=0.322	p=0.125	p=0.190
HTR1B	GG	GC	CC	GG	GC	CC	GG	GC	CC	Gruppe	Gen	Interakt.
rs6296	-0.75 (1.22)	-0.11 (1.20)	-0.95 (1.20)	-0.17 (1.21)	-1.03 (1.21)	-0.10 (1.20)	0.01 (1.20)	0.07 (1.20)	-0.73 (1.20)	p=0.477	p=0.778	p=0.102
HTR2A	GG	GA	AA	GG	GA	AA	GG	GA	AA	Gruppe	Gen	Interakt.
rs6311	-0.60 (1.21)	-0.55 (1.24)	-0.87 (1.23)	-0.43 (1.27)	-0.63 (1.22)	-0.17 (1.23)	-0.02 (1.21)	-0.28 (1.22)	0.55 (1.22)	p=0.030	p=0.554	p=0.605
HTR2A	TT/TC	CC		TT/TC	CC		TT/TC	CC		Gruppe	Gen	Interakt.
rs6314	-0.52 (1.21)	-0.62 (1.24)		-0.97 (1.21)	-0.41 (1.24)		0.10 (1.23)	-0.12 (1.21)		p=0.147	p=0.803	p=0.618
HTR3A	CC	CT/TT		CC	CT/TT		CC	CT/TT		Gruppe	Gen	Interakt.
rs1062613	-0.58 (1.23)	-0.54 (1.25)		-0.76 (1.23)	-0.30 (1.24)		0.10 (1.22)	-0.16 (1.22)		p=0.100	p=0.739	p=0.455
HTR3C	CC	CG	GG	CC	CG	GG	CC	CG	GG	Gruppe	Gen	Interakt.
rs6807362	-0.24	-0.67	-0.68	-1.81	-0.19	-0.22	0.40	-0.17	-0.01	p=0.044	p=0.791	p=0.084

	(1.18)	(1.20)	(1.20)	(1.18)	(1.19)	(1.19)	(1.18)	(1.18)	(1.18)			
HTR3C	AA	AC	CC	AA	AC	CC	AA	AC	CC	Gruppe	Gen	Interakt.
rs6766410	-0.17 (1.21)	-0.71 (1.21)	-0.68 (1.24)	-1.38 (1.21)	-0.05 (1.23)	-0.62 (1.21)	0.40 (1.21)	-0.10 (1.21)	-0.11 (1.21)	p=0.104	p=0.744	p=0.323
HTR3D	TT	TC	CC	TT	TC	CC	TT	TC	CC	Gruppe	Gen	Interakt.
rs1000952	-0.32 (1.20)	-0.94 (1.20)	-0.47 (1.18)	-0.75 (1.20)	-0.33 (1.19)	0.15 (1.19)	0.11 (1.18)	-0.18 (1.18)	-0.24 (1.18)	p=0.226	p=0.620	p=0.356
HTR3E	AA	AG	GG	AA	AG	GG	AA	AG	GG	Gruppe	Gen	Interakt.
rs7627615	-0.71 (1.20)	-0.37 (1.20)	-1.22 (1.19)	-0.48 (1.19)	-0.02 (1.22)	-1.89 (1.20)	0.10 (1.19)	-0.04 (1.19)	-0.31 (1.19)	p=0.029	p=0.007	p=0.362
HTR6	CC	CT/TT		CC	CT/TT		CC	CT/TT		Gruppe	Gen	Interakt.
rs1805054	-0.47 (1.22)	-0.95 (1.19)		-0.68 (1.21)	0.21 (1.20)		-0.22 (1.19)	0.34 (1.20)		p=0.028	p=0.207	p=0.066
TPH2	GG	GT/TT		GG	GT/TT		GG	GT/TT		Gruppe	Gen	Interakt.
rs4570625	-0.52 (1.23)	-0.66 (1.21)		-0.61 (1.23)	-0.17 (1.20)		0.01 (1.20)	-0.19 (1.20)		p=0.192	p=0.885	p=0.532

Anmerkung:

Es werden gemittelte, alterskorrigierte z-Werte mit Standardabweichungen in Klammern dargestellt. Aufgrund der niedrigen Frequenz der seltenen Allele wurden die Genotypen der Varianten rs6314 (HTR2A), rs1062613 (HTR3A), rs1805054 (HTR6) und rs4570625 (TPH2) zusammengefasst. Die HTR3B-Variante rs1176744 wurde aufgrund der niedrigen Genotypisierungsrate in den Stichproben V und VI nicht ausgewertet. Die Variante rs6313 (HTR2A) wurde aufgrund der starken Kopplung mit rs6311 (HTR2A) nicht gesondert ausgewertet. Fettdruck=signifikante Gen-Haupt- oder Interaktionseffekte.

Tabelle 41: Mittelwerte und Standardabweichungen im visuellen Gedächtnis bei den Zwangspatienten, Angehörigen und gesunden Kontrollprobanden in Abhängigkeit der untersuchten serotonergen Genotypen

Gen/Variante	Zwangspatienten			Angehörige			Kontrollprobanden			ANOVA - Signifikanzen		
	LL	SL	SS	LL	SL	SS	LL	SL	SS	Gruppe	Gen	Interakt.
SLC6A4												
5-HTTLPR, bi-allelisch	-0.62 (1.10)	-0.74 (1.08)	-0.52 (1.08)	-0.27 (1.08)	-0.47 (1.12)	-0.35 (1.08)	0.32 (1.09)	-0.16 (1.08)	0.73 (1.08)	p=0.002	p=0.055	p=0.784
SLC6A4	L _A L _A	L _G L _A , L _A S	L _G L _G , L _G S, SS	L _A L _A	L _G L _A , L _A S	L _G L _G , L _G S, SS	L _A L _A	L _G L _A , L _A S	L _G L _G , L _G S, SS			
5-HTTLPR, tri-allelisch	-0.67 (1.11)	-0.54 (1.11)	-0.91 (1.09)	-0.03 (1.09)	-0.42 (1.17)	-0.09 (1.09)	0.35 (1.12)	-0.10 (1.09)	-0.35 (1.09)	p=0.002	p=0.603	p=0.564
HTR1A	GG	GC	CC	GG	GC	CC	GG	GC	CC			
rs6295	-0.92 (1.05)	-0.58 (1.06)	-0.46 (1.06)	-0.79 (1.05)	0.06 (1.06)	0.24 (1.06)	0.38 (1.05)	0.27 (1.06)	-0.52 (1.05)	p=0.012	p=0.274	p=0.092
HTR1B	GG	GC	CC	GG	GC	CC	GG	GC	CC			
rs6296	-0.61 (1.10)	-0.73 (1.08)	-0.60 (1.08)	-0.04 (1.10)	-0.32 (1.09)	-1.01 (1.08)	0.02 (1.08)	0.12 (1.08)	0.36 (1.08)	p=0.009	p=0.801	p=0.716
HTR2A	GG	GA	AA	GG	GA	AA	GG	GA	AA			
rs6311	-1.11 (1.06)	-0.38 (1.08)	-0.71 (1.07)	-0.04 (1.10)	-0.03 (1.06)	-0.68 (1.09)	0.02 (1.06)	-0.06 (1.06)	0.64 (1.09)	p=0.001	p=0.611	p=0.095
HTR2A	TT/TC	CC		TT/TC	CC		TT/TC	CC				
rs6314	-0.90 (1.07)	-0.61 (1.10)		-0.99 (1.07)	-0.11 (1.10)		0.15 (1.08)	0.05 (1.07)		p=0.017	p=0.200	p=0.387
HTR3A	CC	CT/TT		CC	CT/TT		CC	CT/TT				
rs1062613	-0.61 (1.09)	-0.66 (1.11)		-0.33 (1.09)	-0.13 (1.10)		0.26 (1.08)	0.06 (1.08)		p=0.005	p=0.944	p=0.724
HTR3C	CC	CG	GG	CC	CG	GG	CC	CG	GG			

rs6807362	-0.58 (1.04)	-0.53 (1.05)	-0.72 (1.05)	-1.20 (1.05)	-0.25 (1.05)	0.52 (1.05)	1.01 (1.04)	-0.17 (1.04)	0.25 (1.04)	p=0.001	p=0.337	p=0.018
HTR3C	AA	AC	CC	AA	AC	CC	AA	AC	CC	Gruppe	Gen	Interakt.
rs6766410	-0.53 (1.05)	-0.70 (1.04)	-0.58 (1.07)	-1.34 (1.04)	-0.27 (1.07)	0.20 (1.04)	1.04 (1.04)	-0.19 (1.04)	0.25 (1.04)	p=0.002	p=0.228	p=0.072
HTR3D	TT	TC	CC	TT	TC	CC	TT	TC	CC	Gruppe	Gen	Interakt.
rs1000952	-0.73 (1.07)	-0.64 (1.07)	-0.38 (1.06)	-0.06 (1.08)	-0.45 (1.06)	0.29 (1.06)	0.20 (1.06)	-0.31 (1.05)	0.55 (1.06)	p=0.008	p=0.085	p=0.692
HTR3E	AA	AG	GG	AA	AG	GG	AA	AG	GG	Gruppe	Gen	Interakt.
rs7627615	-0.86 (1.07)	-0.40 (1.07)	-0.94 (1.06)	-0.56 (1.06)	0.07 (1.08)	0.22 (1.07)	-0.11 (1.06)	0.10 (1.06)	0.09 (1.06)	p=0.006	p=0.164	p=0.757
HTR6	CC	CT/TT		CC	CT/TT		CC	CT/TT		Gruppe	Gen	Interakt.
rs1805054	-0.64 (1.08)	-0.67 (1.06)		-0.50 (1.07)	0.83 (1.06)		0.02 (1.05)	0.20 (1.06)		p=0.003	p=0.030	p=0.049
TPH2	GG	GT/TT		GG	GT/TT		GG	GT/TT		Gruppe	Gen	Interakt.
rs4570625	-0.56 (1.11)	-0.73 (1.08)		-0.12 (1.11)	-0.43 (1.08)		0.05 (1.08)	0.24 (1.08)		p=0.006	p=0.657	p=0.631

Anmerkung:

Es werden gemittelte, alterskorrigierte z-Werte mit Standardabweichungen in Klammern dargestellt. Aufgrund der niedrigen Frequenz der seltenen Allele wurden die Genotypen der Varianten rs6314 (HTR2A), rs1062613 (HTR3A), rs1805054 (HTR6) und rs4570625 (TPH2) zusammengefasst. Die HTR3B-Variante rs1176744 wurde aufgrund der niedrigen Genotypisierungsrate in den Stichproben V und VI nicht ausgewertet. Die Variante rs6313 (HTR2A) wurde aufgrund der starken Kopplung mit rs6311 (HTR2A) nicht gesondert ausgewertet. Fettdruck=signifikante Gen-Haupt- oder Interaktionseffekte.

Tabelle 42: Mittelwerte und Standardabweichungen in der Planungsleistung bei den Zwangspatienten, Angehörigen und gesunden Kontrollprobanden in Abhängigkeit der untersuchten serotonergen Genotypen

Gen/Variante	Zwangspatienten			Angehörige			Kontrollprobanden			ANOVA - Signifikanzen		
	LL	SL	SS	LL	SL	SS	LL	SL	SS	Gruppe	Gen	Interakt.
SLC6A4												
5-HTTLPR, bi-allelisch	-0.34 (1.22)	-0.75 (1.21)	-0.70 (1.20)	-0.48 (1.20)	-0.17 (1.25)	0.25 (1.20)	-0.38 (1.21)	0.25 (1.20)	0.49 (1.20)	p=0.048	p=0.472	p=0.314
SLC6A4	L _A L _A	L _G L _A , L _A S	L _G L _G , L _G S, SS	L _A L _A	L _G L _A , L _A S	L _G L _G , L _G S, SS	L _A L _A	L _G L _A , L _A S	L _G L _G , L _G S, SS	Gruppe	Gen	Interakt.
5-HTTLPR, tri-allelisch	-0.06 (1.22)	-0.73 (1.22)	-0.93 (1.20)	-0.17 (1.21)	-0.05 (1.28)	-0.27 (1.20)	-0.25 (1.23)	0.17 (1.20)	0.34 (1.20)	p=0.063	p=0.925	p=0.310
HTR1A	GG	GC	CC	GG	GC	CC	GG	GC	CC	Gruppe	Gen	Interakt.
rs6295	-0.20 (1.21)	-0.91 (1.22)	-0.43 (1.21)	-0.27 (1.20)	-0.09 (1.22)	-0.41 (1.22)	0.47 (1.20)	-0.05 (1.21)	0.05 (1.20)	p=0.047	p=0.373	p=0.616
HTR1B	GG	GC	CC	GG	GC	CC	GG	GC	CC	Gruppe	Gen	Interakt.
rs6296	-0.40 (1.24)	-0.75 (1.22)	-1.01 (1.22)	-0.11 (1.24)	-0.31 (1.22)	0.59 (1.21)	-0.23 (1.22)	0.40 (1.21)	0.14 (1.21)	p=0.016	p=0.929	p=0.266
HTR2A	GG	GA	AA	GG	GA	AA	GG	GA	AA	Gruppe	Gen	Interakt.
rs6311	-0.90 (1.20)	-0.38 (1.23)	-0.70 (1.21)	0.38 (1.25)	-0.17 (1.20)	-0.51 (1.23)	0.28 (1.20)	-0.05 (1.20)	0.25 (1.24)	p=0.015	p=0.735	p=0.303
HTR2A	TT/TC	CC		TT/TC	CC		TT/TC	CC		Gruppe	Gen	Interakt.
rs6314	-0.52 (1.07)	-0.58 (1.09)		-0.48 (1.07)	-0.07 (1.10)		0.37 (1.08)	0.05 (1.09)		p=0.085	p=0.976	p=0.659
HTR3A	CC	CT/TT		CC	CT/TT		CC	CT/TT		Gruppe	Gen	Interakt.
rs1062613	-0.58 (1.19)	-0.49 (1.21)		0.12 (1.19)	-0.40 (1.20)		0.10 (1.18)	0.03 (1.19)		p=0.068	p=0.452	p=0.528
HTR3C	CC	CG	GG	CC	CG	GG	CC	CG	GG	Gruppe	Gen	Interakt.
rs6807362	-0.41	-0.44	-0.96	-0.47	-0.12	0.16	0.26	0.26	-0.30	p=0.060	p=0.566	p=0.555

	(1.22)	(1.23)	(1.23)	(1.22)	(1.22)	(1.22)	(1.22)	(1.21)	(1.21)			
HTR3C	AA	AC	CC	AA	AC	CC	AA	AC	CC	Gruppe	Gen	Interakt.
rs6766410	-0.52 (1.21)	-0.66 (1.20)	-0.62 (1.23)	-0.86 (1.20)	0.18 (1.23)	-0.03 (1.20)	0.31 (1.20)	0.24 (1.20)	-0.08 (1.20)	p=0.043	p=0.664	p=0.605
HTR3D	TT	TC	CC	TT	TC	CC	TT	TC	CC	Gruppe	Gen	Interakt.
rs1000952	-0.38 (1.20)	-0.89 (1.20)	-0.23 (1.19)	0.05 (1.21)	-0.03 (1.19)	-0.90 (1.19)	0.05 (1.19)	-0.06 (1.19)	0.52 (1.19)	p=0.037	p=0.608	p=0.337
HTR3E	AA	AG	GG	AA	AG	GG	AA	AG	GG	Gruppe	Gen	Interakt.
rs7627615	-0.60 (1.21)	-0.45 (1.21)	-0.78 (1.20)	0.16 (1.19)	-0.03 (1.22)	-0.17 (1.20)	0.10 (1.20)	0.22 (1.19)	-0.37 (1.19)	p=0.060	p=0.538	p=0.959
HTR6	CC	CT/TT		CC	CT/TT		CC	CT/TT		Gruppe	Gen	Interakt.
rs1805054	-0.51 (1.24)	-0.91 (1.21)		-0.18 (1.23)	0.05 (1.21)		0.18 (1.21)	-0.11 (1.22)		p=0.026	p=0.549	p=0.620
TPH2	GG	GT/TT		GG	GT/TT		GG	GT/TT		Gruppe	Gen	Interakt.
rs4570625	-0.85 (1.24)	-0.33 (1.22)		-0.05 (1.24)	-0.28 (1.21)		0.15 (1.21)	-0.06 (1.21)		p=0.058	p=0.904	p=0.265

Anmerkung:

Es werden gemittelte, alterskorrigierte z-Werte mit Standardabweichungen in Klammern dargestellt. Aufgrund der niedrigen Frequenz der seltenen Allele wurden die Genotypen der Varianten rs6314 (HTR2A), rs1062613 (HTR3A), rs1805054 (HTR6) und rs4570625 (TPH2) zusammengefasst. Die HTR3B-Variante rs1176744 wurde aufgrund der niedrigen Genotypisierungsrate in den Stichproben V und VI nicht ausgewertet. Die Variante rs6313 (HTR2A) wurde aufgrund der starken Kopplung mit rs6311 (HTR2A) nicht gesondert ausgewertet. Fettdruck=signifikante Gen-Haupt- oder Interaktionseffekte.

Tabelle 43: Mittelwerte und Standardabweichungen in der Fehlerrate der Antisakkadenaufgabe bei den Zwangspatienten, Angehörigen und gesunden Kontrollprobanden in Abhängigkeit der untersuchten serotonergen Genotypen

Gen/Variante	Zwangspatienten			Angehörige			Kontrollprobanden			ANOVA - Signifikanzen		
	LL	SL	SS	LL	SL	SS	LL	SL	SS	Gruppe	Gen	Interakt.
SLC6A4												
5-HTTLPR, bi-allelisch	20.6 (19.4)	26.5 (18.8)	23.4 (18.9)	29.2 (18.7)	24.9 (19.6)	11.9 (18.8)	8.5 (19.1)	18.0 (18.7)	3.8 (18.7)	p=0.051	p=0.215	p=0.626
SLC6A4	L _A L _A	L _G L _A , L _A S	L _G L _G , L _G S, SS	L _A L _A	L _G L _A , L _A S	L _G L _G , L _G S, SS	L _A L _A	L _G L _A , L _A S	L _G L _G , L _G S, SS	Gruppe	Gen	Interakt.
5-HTTLPR, tri-allelisch	22.8 (19.5)	26.1 (19.5)	21.0 (19.1)	27.4 (19.2)	22.9 (20.8)	23.8 (19.1)	7.7 (19.8)	17.1 (19.1)	9.5 (19.0)	p=0.051	p=0.590	p=0.875
HTR1A	GG	GC	CC	GG	GC	CC	GG	GC	CC	Gruppe	Gen	Interakt.
rs6295	26.7 (19.2)	21.4 (19.4)	19.0 (19.6)	27.0 (19.0)	25.0 (19.8)	17.5 (19.4)	17.4 (19.1)	12.2 (19.3)	14.4 (19.0)	p=0.203	p=0.759	p=0.998
HTR1B	GG	GC	CC	GG	GC	CC	GG	GC	CC	Gruppe	Gen	Interakt.
rs6296	18.5 (18.8)	32.9 (18.8)	31.5 (18.7)	21.9 (19.4)	29.4 (18.5)	15.6 (18.5)	17.8 (18.7)	9.9 (18.5)	13.8 (18.5)	p=0.073	p=0.787	p=0.349
HTR2A	GG	GA	AA	GG	GA	AA	GG	GA	AA	Gruppe	Gen	Interakt.
rs6311	23.0 (19.4)	25.2 (19.6)	22.8 (19.3)	15.1 (19.8)	27.5 (19.1)	23.9 (19.8)	15.9 (19.3)	14.6 (19.4)	8.3 (20.3)	p=0.134	p=0.806	p=0.935
HTR2A	TT/TC	CC		TT/TC	CC		TT/TC	CC		Gruppe	Gen	Interakt.
rs6314	20.9 (18.9)	25.5 (19.6)		28.5 (18.9)	23.6 (19.6)		10.5 (19.0)	14.5 (18.0)		p=0.284	p=0.829	p=0.978
HTR3A	CC	CT/TT		CC	CT/TT		CC	CT/TT		Gruppe	Gen	Interakt.
rs1062613	17.7 (19.1)	27.3 (19.4)		26.5 (18.9)	22.9 (19.3)		8.9 (18.8)	15.9 (19.0)		p=0.037	p=0.131	p=0.337
HTR3C	CC	CG	GG	CC	CG	GG	CC	CG	GG	Gruppe	Gen	Interakt.
rs6807362	23.5 (18.6)	19.1 (18.5)	27.6 (18.8)	27.3 (18.4)	19.4 (18.9)	29.2 (18.4)	23.0 (18.5)	12.5 (18.4)	12.5 (18.3)	p=0.219	p=0.544	p=0.954
HTR3C	AA	AC	CC	AA	AC	CC	AA	AC	CC	Gruppe	Gen	Interakt.
rs6766410	24.1 (19.1)	24.3 (18.9)	22.2 (19.4)	27.1 (18.9)	17.4 (19.2)	34.1 (18.9)	23.0 (18.9)	10.4 (19.0)	15.5 (18.9)	p=0.163	p=0.571	p=0.606
HTR3D	TT	TC	CC	TT	TC	CC	TT	TC	CC	Gruppe	Gen	Interakt.

rs1000952	24.9 (19.2)	18.5 (19.1)	31.3 (19.0)	24.7 (19.4)	23.9 (18.9)	21.3 (19.0)	19.2 (18.9)	10.5 (18.9)	10.7 (18.9)	p=0.087	p=0.369	p=0.924
HTR3E	AA	AG	GG	AA	AG	GG	AA	AG	GG	Gruppe	Gen	Interakt.
rs7627615	19.3 (19.5)	24.6 (19.8)	33.0 (19.5)	20.1 (19.4)	19.4 (20.0)	33.0 (19.5)	24.0 (19.6)	12.6 (19.4)	9.8 (19.4)	p=0.231	p=0.721	p=0.607
HTR6	CC	CT/TT		CC	CT/TT		CC	CT/TT		Gruppe	Gen	Interakt.
rs1805054	23.7 (19.7)	15.8 (18.7)		22.9 (19.3)	34.5 (18.8)		12.9 (18.7)	15.5 (19.0)		p=0.134	p=0.810	p=0.675
TPH2	GG	GT/TT		GG	GT/TT		GG	GT/TT		Gruppe	Gen	Interakt.
rs4570625	19.8 (19.4)	26.6 (19.2)		23.5 (19.3)	28.6 (19.0)		13.6 (19.1)	16.2 (18.9)		p=0.202	p=0.086	p=0.980

Anmerkung:

Es werden gemittelte, alterskorrigierte Fehlerraten mit Standardabweichungen in Klammern dargestellt. Die Signifikanzwerte beziehen sich auf die wurzeltransformierten Fehlerraten. Aufgrund der niedrigen Frequenz der seltenen Allele wurden die Genotypen der Varianten rs6314 (HTR2A), rs1062613 (HTR3A), rs1805054 (HTR6) und rs4570625 (TPH2) zusammengefasst. Die HTR3B-Variante rs1176744 wurde aufgrund der niedrigen Genotypisierungsrate in den Stichproben V und VI nicht ausgewertet. Die Variante rs6313 (HTR2A) wurde aufgrund der starken Kopplung mit rs6311 (HTR2A) nicht gesondert ausgewertet. Fettdruck=signifikante Gen-Haupt- oder Interaktionseffekte.