

Genetik bei Zwangsstörungen im Kindes- und Jugendalter

Susanne Walitza, Tobias Renner

Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg

Zusammenfassung

Zwangsstörungen beginnen häufig im Kindes- und Jugendalter und haben eine Inzidenz von ein bis zwei Prozent. Zwangsstörungen sind durch wiederkehrende und anhaltende Verhaltensweisen, Gedanken und Impulse gekennzeichnet, die sich gegen inneren Widerstand aufdrängen und vom Patienten als unsinnig, übertrieben und quälend erlebt werden. Es wird eine aktuelle Übersicht über genetische Befunde bei Zwangsstörungen unter besonderer Berücksichtigung des Kindes- und Jugendalters gegeben. Eine deutliche familiäre Belastung findet man vor allem bei jung erkrankten Patienten; Hauptgen-Effekte werden berichtet. Ergebnisse aus Assoziationsstudien sind widersprüchlich und werden diskutiert. Dabei erschwert der heterogene Phänotyp das Auffinden von relevanten Dispositionsgenen. Künftige Untersuchungen von Subtypen, z.B. von Kindern mit Zwangsstörungen oder von Multigenerationsfamilien, könnten die Aussagekraft von Kopplungsanalysen und Assoziationsstudien verbessern.

Schlüsselwörter

Zwangsstörungen, Zwangsstörungen im Kindes- und Jugendalter, Genetik, Molekulargenetik

Abstract

Obsessive-compulsive disorder (OCD) affects 1-2 % of the population and often has an early age at onset. OCD is characterized by recurrent, intrusive and disturbing thoughts as well as by repetitive stereotypic behaviours. Patients try, usually without success, to suppress the obsessive thoughts and compulsive behaviours. Current state of genetic research of OCD and early onset OCD is presented. OCD has been shown to be familial, especially in early onset OCD, and major gene effects have been reported. However, phenotypic heterogeneity of OCD poses multiple challenges for locating susceptibility genes. Results of association studies are inconsistent and are discussed. Using subtypes, e.g. children with OCD and extended families, in future linkage and association studies could be an additional approach to identify genes contributing to predisposition in OCD.

Keywords

OCD, early onset OCD, genetics, association studies

Einleitung

Zwangsstörungen treten in der Kindheit und im Jugendalter vergleichsweise häufig auf. Epidemiologische Untersuchungen beschreiben eine Inzidenz von ein bis zwei Prozent. Bei etwa 50 % aller Patienten mit einer Zwangssymptomatik liegt der Erkrankungsbeginn im Kindes- und Jugendalter, und zwar im Mittel zwischen dem zehnten und zwölften Lebensjahr. Zwangsstörungen zeigen im Kindesalter eine leichte Knabenwendigkeit, während das Geschlechterverhältnis ab dem Jugendalter ausgeglichen erscheint (Wewetzer und Walitza, 2005).

Unter Zwangsstörungen werden wiederkehrende und anhaltende Verhaltensweisen, Gedanken und Impulse verstanden, die sich gegen inneren Widerstand aufdrängen und vom Patienten als unsinnig, übertrieben und quälend erlebt werden. Zwangsstörungen lassen sich in Zwangsgedanken und/oder Zwangshandlungen unterscheiden. Zwangsgedanken drängen sich dem Erkrankten gegen seinen Willen auf, wobei sich zwanghafte Befürchtungen inhaltlich auf Verschmutzung, Infektion, Symmetrie, Genauigkeit oder das Sammeln von Gegenständen beziehen können. Den Patienten können sich auch aggressive oder religiöse Gedanken aufdrängen, die im Unterschied zu einer psychotischen Symptomatik als eigene Gedanken erlebt werden, die nicht von außen kommen oder eingegeben sind. Zwangshandlungen sind häufig wiederholte Handlungen, deren Nichtausführung dem Erkrankten nur schwer möglich

Tab 1 ICD-10-Diagnose der Zwangsstörung (F 42) (gekürzte Darstellung)

- A Zwangsgedanken und/oder Zwangshandlungen bestehen mindestens zwei Wochen lang.
- B Zwangsgedanken/-handlungen erfüllen die Punkte 1-4:
1. Zwangsgedanken/-handlungen werden als eigene Gedanken/Handlungen angesehen und nicht als von anderen Personen und Einflüssen eingegeben.
 2. Sie wiederholen sich dauernd, werden als unangenehm empfunden und meist als übertrieben oder unsinnig anerkannt.
 3. Die Betroffenen versuchen Widerstand zu leisten.
 4. Die Ausführung eines (einer) Zwangsgedanken/-handlung ist unangenehm.
- C Die Zwangsgedanken/-handlungen führen zu einer massiven psychosozialen Beeinträchtigung.
- D Häufigste Ausschlusskriterien stellen die Schizophrenie und die affektiven Störungen dar.

ist oder Angst auslöst, obwohl die Handlung selbst willentlicher Kontrolle unterliegt. Typische Zwangshandlungen sind Reinigungsrituale, extremes Kontrollieren (z.B. ob Türen geschlossen sind), Sammeln und Zählen. Am häufigsten treten zwanghafte Gedanken und Handlungen gemeinsam auf und sind miteinander verbunden. Nach den Klassifikationssystemen ICD-10 (WHO, 1992) und DSM-IV (APA, 1996) gelten für Kinder und Jugendliche dieselben Kriterien für die Diagnose einer Zwangsstörung wie für Erwachsene (siehe Tabelle 1: gekürzte Darstellung der ICD-10 Kriterien für die Diagnose einer Zwangsstörung). Nach DSM-IV wird der Widerstand gegen die Zwangssymptomatik nicht ausdrücklich verlangt; das erscheint sinnvoll, da im Kindesalter eine solche Einsicht oft fehlt und Kinder weniger in der Lage sind, die von ihnen erlebte Symptomatik von der eigenen Person zu trennen (Wewetzer und Walitza, 2005). Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt wurden relativ wenige Forschungsergebnisse zur Genetik von Zwangsstörungen veröffentlicht; dies betrifft sowohl den Bereich der Formalgenetik als auch den der Molekulargenetik mit Ergebnissen zu Kopplungs- und Assoziationsstudien. Im Vergleich zu Zwangsstörungen liegen zu anderen kinder- und jugendpsychiatrischen Erkrankungen mit nachgewiesener genetischer Disposition wesentlich mehr Daten vor.

Formalgenetische Befunde

Zwillingsuntersuchungen bei Patienten mit Zwangsstörungen zeigten, dass die Konkordanzraten bei mono-

zygoten Zwillingen bei 53 bis 87 % und bei dizygoten Zwillingen bei 22 bis 47 % lagen. Die einzelnen Studien konnten jeweils nur eine geringe Fallzahl einschließen, was die Aussagekraft einschränkt. In Untersuchungen zum Auftreten von Zwangssymptomen mit einem dimensional, statt einem kategorialen Ansatz, wurde unter Verwendung von Zwillingsregistern eine geschätzte Heretabilität von 34,8 % für Zwangshandlungen und von 26,1 % für Zwangsgedanken beschrieben. Mit diesem Untersuchungsansatz zeigte sich eine höhere Heretabilität bei Zwangsstörungen im Kindes- und Jugendalter von 45 bis 65% als bei Zwangsstörungen mit einem späten Erkrankungsbeginn von 27 bis 47% (Grados et al., 2003, van Grootheest et al., 2005).

Besonders aussagekräftig hinsichtlich der genetischen Disposition von Zwangsstörungen im Kindes- und Jugendalter sind auch die Ergebnisse der bislang durchgeführten Familienstudien. In Studien, die auch Kontrollgruppen einschließen konnten, litten Verwandte ersten Grades mit 10 bis 22,7 % im Vergleich zu 0,9 bis 2,7 % bei Verwandten von Kontrollprobanden deutlich häufiger an Zwangsstörungen. Dabei zeigte sich ein altersabhängiger Zusammenhang zwischen der erhöhten familiären Belastung und einem frühen Erkrankungsbeginn von Zwangsstörungen (siehe Tabelle 2), der sich mehrfach replizieren ließ. Nestadt und Mitarbeiter (2000) fanden bei Patienten mit einem Erkrankungsbeginn nach dem 17. Lebensjahr keinen ebenfalls erkrankten Verwandten,

Tab 2 Häufigkeit von Zwangsstörungen (ZS) bei Verwandten ersten Grades von Patienten mit Zwangsstörungen mit einem frühen oder späten Erkrankungsbeginn im Vergleich zu Verwandten einer Kontrollgruppe

I	II	III	Autoren
10,7% 20,1%*	8,7% 10,9%*	1,9%	Pauls et al., 1995
11,7%	0%	2,7%	Nestadt et al., 2000
22,7%	nicht vorhanden	0,9%	Rosario-Campos et al., 2005
16,1%	2,9%	Keine Kontroll- gruppe	Chabane et al., 2005

Legende

I ZS bei Verwandten von Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn (<17 Jahre)

II ZS bei Verwandten von Patienten mit spätem Erkrankungsbeginn (>17 Jahre)

III ZS bei Verwandten von Kontrollprobanden

*) unter Einschluss von subklinischen Zwangssymptomen

und Chabane et al. (2005) sahen bei Patienten, die im Alter von über 16 Jahren erkrankt waren, ebenfalls keine erhöhte familiäre Belastung (siehe Tabelle 2). Aus den genannten Befunden kann man schließen, dass Patienten, die bereits in der Kindheit und Jugend erkranken, eine homogenere Subgruppe mit sehr hoher genetischer Belastung darstellen, während Zwangsstörungen des Erwachsenenalters häufig sporadisch auftreten.

Zusammenfassend ist das Risiko für erstgradig Verwandte von Patienten mit Zwangsstörungen im Kindes- und Jugendalter 3- bis 12-mal höher als in der Allgemeinbevölkerung und vergleichbar mit Beobachtungen familiärer Belastung bei bipolaren Störungen oder Schizophrenie (Grados et al., 2003). Segregationsanalysen weisen konsistent auf das Vorliegen von Hauptgen-Effekten mit einem dominanten Vererbungsmodus, wobei ein größerer Effekt bei weiblichen Patienten vorlag. Dabei zeigte sich z.B. ein Hauptgen-Effekt bei Symmetrie- und Ordnungszwängen (Grados et al., 2003).

Familiäre Belastung mit komorbiden Störungen

Bei Verwandten von Patienten mit Zwangsstörungen wurde zudem eine deutlich erhöhte familiäre Belastung für Tic-Störungen beobachtet (Pauls et al., 1995; Delorme et al., 2005). Umgekehrt wurde in Familienstudien bei Patienten mit Tourette-Syndrom eine hohe Belastung mit Zwangsstörungen oder Zwangssymptomen beschrieben. Eine gehäufte Inzidenz

Tab 3 Positive und negative Befunde von häufig untersuchten Kandidatengenen

Kandidatengene	Positive Befunde	Negative Befunde
5-HT2A	Enoch et al., 1998* Walitza et al., 2002**	Pato et al., 2001 Meira-Lima et al., 2004
5-HTT	McDougle et al., 1998 Bengel et al., 1999	Pato et al., 2001 Chabane et al., 2004
5-HT1B	Mundo et al., 2000 Mundo et al., 2002	Walitza et al., 2004**
DRD4	Cruz et al., 1997 Billett et al., 1998 Millet et al., 2003	Hemmings et al., 2003
COMT	siehe Metaanalyse	Metaanalyse: Azzam & Mathews, 2003

Legende

Kandidatengene wurden nicht dargestellt, zu denen nur *negative* Befunde (z.B. 5-HT2C, DRD2, DAT1, GABA-A) oder nur *ein* positiver Befund (z.B. BDNF, TPH2) vorliegt.

*) Erwachsene Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn

**) Kinder und Jugendliche mit Zwangsstörungen

beider Störungen bei Verwandten lässt auf eine Untergruppe von Patienten mit genetischen Gemeinsamkeiten schließen (Pauls et al., 1995). Die Vermutung, dass eine Zwangsstörung eine variable Expression eines putativen Tourette-Gens sein könne, konnte nach Untersuchungen von Hebebrand et al. (1997) jedoch nicht aufrechterhalten werden.

Molekulargenetische Untersuchungen

Der erste und bislang immer noch einzige **Genomscan** bei Zwangsstörungen (Hanna et al., 2002) basiert auf der Untersuchung von sieben Multigenerationsfamilien mit Indexpatienten im Kindes- und Jugendalter, bei denen jeweils mindestens 2 Verwandte an einer Zwangsstörung erkrankt waren. Die höchste Kopplung konnte auf Chromosom 9p24 (Marker D9S288) mit einem LOD-Score von 2.25 gefunden werden. Das Ergebnis konnte von Willour et al. (2004) nach Feinkartierung der Region 9p24 repliziert werden. Bei 50 Familien, in die auch 41 erkrankte Geschwisterpaare eingeschlossen werden konnten, zeigte sich der höchste LOD-Score von 2.52 ($p = 0.006$) nur 0.5 cM (<350kb) vom ursprünglich von Hanna et al. (2002) beschriebenen Marker D9S288 entfernt bei Marker D9S1813. Das Kopplungsintervall 9p24 ist mit 7.5 MB sehr groß und beinhaltet zahlreiche Gene, wobei weiterführende Untersuchungen von Kandidatengenen dieser Region bislang keine positiven Befunde zeigten (Veenstra-VanderWeele et al., 2001). Ein Genomscan auf der Basis einer

Geschwisterpaaranalyse ist seit mehreren Jahren innerhalb der OCD Collaborative Study geplant und lässt auf die Entdeckung neuer Genloci hoffen.

Die formalgenetischen Befunde zeigen, dass bei Zwangsstörungen mit frühem Erkrankungsbeginn die familiäre Belastung deutlich höher ist als bei einem späten Erkrankungsbeginn. Dennoch wurden bisherige Assoziationsstudien fast ausschließlich bei erwachsenen Patienten durchgeführt. Selten wurde der Erkrankungsbeginn retrospektiv erfasst und in den Studien berücksichtigt. In Tabelle 3 werden Befunde der am häufigsten untersuchten Kandidatengene dargestellt. Zwangsstörungen im Kindes- und Jugendalter lassen sich effektiv mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) behandeln, und Zielstrukturen der serotonergen Neurotransmission wurden bislang am häufigsten untersucht. Positive Befunde zum -1438G/A-Polymorphismus des 5-HT2A-Rezeptor-Gens bei Kindern und Jugendlichen sowie bei früh erkrankten Erwachsenen mit Zwangsstörungen wurden in anderen Studien nicht bestätigt. Auch Untersuchungen zum Serotonintransporter (5-HTT) und einer bekannten funktionellen Variante im Promotorbereich des 5-HTT-Gens (SLC6A4) zeigten widersprüchliche Ergebnisse. Weitere Assoziationen wurden zum Teil nur in einzelnen Studien, die jedoch auch Kinder- und Jugendliche mit Zwangsstörungen berücksichtigten, zu Varianten im „Brain-Derived-Neurotrophic-Factor“-Gen und im Tryptophanhydroxylase-2-Gen beschrieben (Hall

et al., 2003; Mössner et al., 2005). Das dopaminerge System ist auch aus klinischer Sicht für molekulargenetische Studien relevant, da Patienten, die nicht auf SSRIs ansprechen, von einer zusätzlichen neuroleptischen Medikation profitieren können. Die bei Zwangsstörungen häufig komorbid auftretenden Tic-Störungen weisen ebenfalls auf eine Dysfunktion der dopaminergen Neurotransmission hin. Die erste publizierte Metaanalyse zu Assoziationsstudien im Bereich der Zwangsstörungen zeigte für das Catechol-O-methyltransferase-Gen (COMT) ein negatives Ergebnis (Azzam und Mathews, 2003). Unter Berücksichtigung von komorbid auftretenden Tic-Störungen wurden Assoziationen zwischen dem 48 Basenpaar-VNTR in Exon III des Dopamin-D4-Rezeptorgens und Zwangsstörungen beschrieben. Insgesamt ist die Aussagekraft bisheriger Assoziationsstudien durch geringe Fallzahlen, die sich bei Berücksichtigung von Subgruppen mit komorbiden Störungen weiter reduzierten, eingeschränkt (Grados et al., 2003). Positiven Befunden stehen negative Ergebnisse gegenüber, daher sind weitere Metaanalysen der bisher untersuchten Kandidatengene notwendig.

Um Kandidatengene genauer eingrenzen zu können, sollten durch künftige molekulargenetische Studien zu Zwangsstörungen Untersuchungen von Multigenerationsfamilien und die Durchführung unabhängiger Genomscans erfolgen. Genomweite Assoziationsstudien, basierend auf micro-array chips, könnten die Identifizierung

von beteiligten Polymorphismen im Vergleich zu Untersuchungen einzelner Varianten oder Haplotypenanalysen weniger Marker verbessern.

Die formalgenetischen Befunde zeigen eindrücklich, dass auch für Assoziationsstudien die Berücksichtigung des frühen Erkrankungsbeginns der Zwangsstörung von Bedeutung ist. Auch wäre die künftige Untersuchung von Endophänotypen anhand funktionsbildgebender Verfahren und neuropsychologischer Testverfahren, wie sie sich bei Aufmerksamkeits-Defizit/Hyperaktivitätsstörungen bereits etablieren konnte, neben einer Subgruppenbildung nach klinischen Symptomdimensionen, die sich zeitstabil zeigen, sinnvoll.

Danksagung

Die Arbeit wurde unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (WA 1618/1-1 und KFO 125/1-1).

Literatur

APA (1996). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition. Washington DC

Azzam A, Mathews CA (2003) Meta-analysis of the association between the catecholamine-O-methyl-transferase gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet* 123B(1): 64-69.

Bengel D, Greenberg BD, Cora-Locatelli G, Altemus M, Heils A, Li Q, Murphy DL (1999) Association with the serotonin transporter promoter regulatory region polymorphism and obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 4: 463-466.

Billett, EA, Richter, MA, Sam, F, Swinson, RP, Dai, X-Y, King, N, Badri, F, Sasaki, T, Buchanan, JA, Kennedy, JL (1998) Investigation of dopamine system genes in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Gen* 8: 163-169.

Chabane N, Millet B, Delorme R, Lichtermann D, Mathieu F, Laplanche JL, Roy I, Mouren MC, Hankard R, Maier W, Launay JM, Leboyer M (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* 363:154-6.

Chabane N, Delorme R, Millet B, Mouren MC, Leboyer M, Pauls D (2005) Early-onset obsessive-compulsive disorder: a subgroup with a specific clinical and familial pattern? *J Child Psychol Psychiatry*. 46:881-7.

Cruz C, Camarena B, King N, Páez F, Sidenberg D, Ramón de la Fuente J, Nicolini H (1997) Increased prevalence of the seven-repeat variant of the dopamine D4 receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorder with tics. *Neuroscience Letters* 231: 1-4.

Delorme R, Golmard JL, Chabane N, Millet B, Krebs MO, Mouren-Simeoni MC, Leboyer M (2005) Admixture analysis of age at onset in ob-

sessive-compulsive disorder. *Psychol Med* 35: 237-43.

Enoch MA, Kaye WH, Rotondo A, Greenberg BD, Murphy DL, Goldman D (1998) 5-HT2A promoter polymorphism -1438G/A, anorexia nervosa, and obsessive-compulsive disorder. *The Lancet* 351: 1785-1786.

Grados MA, Walkup J, Walford S (2003) Genetics of obsessive-compulsive disorders: new findings and challenges. *Brain Dev* 25 Suppl 1: S55-61.

Hall D, Dhilla A, Charalambous A, Gogos JA, Karayiorgou M (2003) Sequence variants of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene are strongly associated with obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet* 73: 370-6.

Hanna GL, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ, Boehnke M, Himle JA, Curtis GC, Leventhal BL, Cook EH Jr (2002) Genom-wide linkage analysis of families with obsessive-compulsive disorder ascertained through pediatric probands. *Am J Med Genet* 114:541-52.

Hebebrand J, Klug B, Fimmers R, Seuchter SA, Wettke-Schafer R, Deget F, Camps A, Lisch S, Hebebrand K, von Gontard A, Lehmkuhl G, Poustka F, Schmidt M, Baur MP, Remschmidt H (1997) Rates for tic disorders and obsessive compulsive symptomatology in families of children and adolescents with Gilles de la Tourette syndrome. *J Psychiatr Res* 31:519-30.

Hemmings SM, Kinnear CJ, Niehaus DJ, Moolman-Smook JC, Lochner C, Knowles JA, Corfield VA, Stein DJ (2003) Investigating the role of dopaminergic and serotonergic candidate genes in obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 13: 93-8.

McDougle CJ, Epperson CN, Price LH, Gelerner J (1998) Evidence for linkage disequilibrium between serotonin transporter protein gene (SLC6A4) and obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 3: 270-273.

Meira-Lima I, Shavitt RG, Miguita K, Ikenaga E, Miguel EC, 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* 3:75-9.

Millet B, Chabane N, Delorme R, Leboyer M, Lerooy S, Poirier MF, Bourdel MC, Mouren-Simeoni MC, Rouillon F, Loo H, Krebs MO (2003) Association between the dopamine receptor D4 (DRD4) gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 116:55-9.

Mössner R, Walitza S, Lesch K-P, Geller F, Barth N, Remschmidt H, Hahn F, Herpertz-Dahlmann B, Fleischhaker Ch, Schulz E, Warnke A, Hinney A, Wewetzer Ch (2004) Brain-derived neurotrophic factor V66M polymorphism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 8: 1-4.

Mundo E, Richter MA, Sam F, Macciardi F, Kennedy JL (2000) Is the 5-HT1d β Receptor Gene Implicated in the Pathogenesis of Obsessive-Compulsive Disorder? *Am J Psychiatry* 157: 1160-1161.

Mundo E, Richter MA, Zai G, Sam F, McBride J, Macciardi F, Kennedy JL 5HT1Dbeta (2002) Re-

ceptor gene implicated in the pathogenesis of Obsessive-Compulsive Disorder: further evidence from a family-based association study. *Mol Psychiatry* 7: 805-9.

Nestadt G, Samuels J, Riddle M, Bienvenu OJ 3rd, Liang KY, LaBuda M, Walkup J, Grados M, Hoehn-Saric R. (2000) A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 57:358-63.

Pato M T, Schindler K, Carlos B S, Pato N (2001) The Genetics of Obsessive Compulsive Disorder. *Curr Psychiatry Rep* 3: 163-168.

Pauls DL, Alsobrook JP 2nd, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF (1995) A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 152:76-84.

Rosario-Campos MC, Leckman JF, Curi M, Quatrano S, Katsovitch L, Miguel EC, Pauls DL (2005) A family study of early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 5:92-7.

van Grootheest DS, Cath DC, Beekman AT, Boomsma DI (2005) Twin studies on obsessive-compulsive disorder: a review. *Twin Res Hum Gen* 8:450-8.

Veenstra-VanderWeele J, Kim SJ, Gonen D, Hanna GL, Leventhal BL, Cook EH Jr (2001) Genomic organization of the SLC1A1/EAAC1 gene and mutation screening in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 6:160-7.

Walitza S, Wewetzer Ch, Warnke A, Gerlach M, Geller F, Goerg T, Gerber G, Herpertz-Dahlmann B, Schulz E, Remschmidt H, Hebebrand J, Hinney A (2002): 5-HT2A promoter polymorphism -1438G/A in children and adolescents with obsessive-compulsive disorders. *Mol Psychiatry* 7: 1054-1057.

Walitza S, Wewetzer Ch, Gerlach M, Klampfl K, Geller F, Barth N, Hahn F, Herpertz-Dahlmann B, Gössler M, Fleischhaker C, Schulz E, Hebebrand J, Warnke A, Hinney A (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: 817-825.

Wewetzer Ch, Walitza S (2005) Kombinierte Therapie bei Zwangsstörungen im Kindes- und Jugendalter. *MMW-Fortschr Med* 36: 989-993.

Willour VL, Yao Shugart Y, Samuels J, Grados M, Cullen B, Bienvenu OJ 3rd, Wang Y, Liang KY, Valle D, Hoehn-Saric R, Riddle M, Nestadt G. (2004) Replication study supports evidence for linkage to 9p24 in obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet* 75:508-13

World Health Organization (1992) Composite International Diagnostic Interview (CIDI): a) CIDI Interview version 1.0, b) CIDI-user manual, c) CIDI-training manual, d) CIDI computer programs. WHO, Geneva.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Dipl.-Psych. Susanne Walitza
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie
und Psychotherapie der Universität Würzburg
Füchlsleinstr. 15
97080 Würzburg
Tel./Fax: 0931 201 77680
walitza@kjp.uni-wuerzburg.de