

Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή Νευροβιολογικό και νευροψυχολογικό υπόστρωμα

Η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (ΙΨΔ) είναι μια συχνή ψυχιατρική διαταραχή με σοβαρή επίπτωση στη λειτουργικότητα των ασθενών. Τα τελευταία χρόνια έχουν σημειωθεί σημαντικές πρόοδοι σχετικά με τη διερεύνηση του νευροβιολογικού και νευροψυχολογικού υποστρώματός της. Στο νευροανατομικό επίπεδο, η ΙΨΔ έχει συσχετιστεί νευροαπεικονιστικά με διαταραχές στη λειτουργία νευρωνικών δικτύων που συνδέουν το θάλαμο με το φλοιό, διερχόμενα από τα βασικά γάγγλια (διαταραχή μεταβολικής δραστηριότητας κοχχομετωπιαίου-ραβδωτού δικτύου). Σε επίπεδο νευροχημείας, έχει συνδεθεί με δυσλειτουργία του σεροτονινεργικού κυρίως συστήματος, ενώ διερευνάται η συμμετοχή και άλλων νευροδιαβιβαστών, ιδιαίτερα της ντοπαμίνης. Η υπόθεση αλληλεπίδρασης σεροτονίνης-ντοπαμίνης στο επίπεδο των βασικών γαγγλίων παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, επειδή είναι συμβατή με τα νευροαπεικονιστικά δεδομένα και με την τεκμηριωμένα υψηλή συννοσηρότητα ΙΨΔ και συνδρόμου Tourette. Υπάρχουν επίσης αρκετά ευρήματα που αναδεικνύουν νευροανοσοβιολογικούς και γενετικούς παράγοντες στο βιολογικό υπόβαθρο της ΙΨΔ. Τέλος, τα ευρήματα νευροψυχολογικών μελετών σε ασθενείς με ΙΨΔ είναι αμφίσημα. Ο οπτικοχωρικός συντονισμός, η ταχύτητα διαχείρισης πληροφοριών και η προσοχή εμφανίζονται φυσιολογικά, εφόσον εξαιρεθούν φαρμακολογικές επιδράσεις. Η μνήμη εμφανίζει ήπια, δευτερογενή ελλείμματα, οφειλόμενα σε ανεπαρκή χρήση στρατηγικών κωδικοποίησης (εκτελεστική δυσλειτουργία). Μολλονότι υπάρχουν και αντιφατικά ευρήματα, τα δεδομένα πάνω στις εκτελεστικές λειτουργίες (ευελιξία προσοχής, σχεδιασμός, επίλυση προβλημάτων) καταδεικνύουν ελλείμματα στους ασθενείς με ΙΨΔ. Τα εμφανιζόμενα ελλείμματα στις απαρτιωτικές λειτουργίες είναι συμβατά με τα νευροαπεικονιστικά ευρήματα, που αναφέρουν δυσλειτουργία του κοχχομετωπιαίου δικτύου στην ΙΨΔ. Συμπερασματικά, παρά τη σημαντική πρόοδο, η αιτιοπαθογένεια της ΙΨΔ παραμένει ασαφής. Οι τομείς της νευροαπεικόνισης και των πειραματικών μοντέλων αναμένεται να συμβάλουν σημαντικά στην περαιτέρω διερεύνησή της.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (ΙΨΔ) αποτελεί μια από τις συχνότερες ψυχιατρικές διαταραχές¹⁻³ και έχει σημαντικές επιπτώσεις στη λειτουργικότητα του ατόμου.⁴ Η μέχρι σήμερα διερεύνηση του νευροβιολογικού υποστρώματός της συνθέτει την εικόνα μιας νευροψυχιατρικής νοσολογικής οντότητας, που συνδέεται με διαταραχές στο επίπεδο των νευρωνικών δικτύων και των νευροδιαβιβαστών του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), με ανοσολογικούς μηχανισμούς και με γενετικούς πολυμορφισμούς. Παράλληλα, η νευροψυχολογική διερεύνηση έχει συμβάλει στην προσπάθεια κατανό-

σης του νευροανατομικού υποστρώματος της ΙΨΔ, ανιχνεύοντας τις γνωστικές δυσλειτουργίες που εμφανίζουν ασθενείς με ΙΨΔ, έτσι ώστε να προσδιοριστούν, μέσω αυτών, διαταραχές στη λειτουργικότητα συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών. Επιπρόσθετα, οι πειραματικές μελέτες προσομοίωσης της ιδεοψυχαναγκαστικής συμπτωματολογίας αποτελούν ένα σημαντικό εργαλείο διερεύνησης αιτιοπαθογένειας και αρχικής αξιολόγησης φαρμακολογικών παραγόντων αντιμετώπισης της νόσου. Στην παρούσα ανασκόπηση επιχειρείται μια ολοκληρωμένη προσέγγιση της αιτιοπαθογένειας της ΙΨΔ, βασισμένη στην τρέχουσα βιβλιογραφία και σε ευρήματα του εργαστηρίου μας. Αφού παραθέσουμε τα βασικά

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2006, 23(4):323-340
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2006, 23(4):323-340

Ε. Τσάλητα,
Δ. Κόντης,
Χ. Γιάννου,
Β. Μπουλιουγούρης,
Κ. Σολδάτος

Εργαστήριο Πειραματικής Ψυχολογίας,
Ψυχιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο
Αθηνών, «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο,
Αθήνα

Obsessive compulsive disorder:
Neurobiological and
neuropsychological substrate

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ανασκόπηση
Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή
Νευροανατομία
Νευροψυχολογία
Ντοπαμίνη
Πειραματικά μοντέλα
Σεροτονίνη

Υποβλήθηκε 20.5.2005
Εγκρίθηκε 6.6.2005

στοιχεία που αφορούν στην κλινική εικόνα και τη διάγνωση της ΙΨΔ, θα προσεγγίσουμε το βιολογικό υπόστρωμα της διαταραχής αναφερόμενοι (α) στις νευροβιολογικές υποθέσεις που έχουν βασιστεί σε νευροανατομικά και νευροχημικά στοιχεία, (β) στα πειραματικά μοντέλα που έχουν χρησιμοποιηθεί στην περαιτέρω διερεύνηση των στοιχείων αυτών και (γ) στα ευρήματα νευροψυχολογικών μελετών ασθενών με ΙΨΔ.

2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η ΙΨΔ χαρακτηρίζεται από την παρουσία ιδεοληψιών ή και καταναγκασμών. Οι ιδεοληψίες είναι επίμονες ιδέες, σκέψεις και παρορμήσεις, ενώ οι καταναγκασμοί αποτελούν επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές (π.χ. πλύσιμο χεριών ή τακτοποίηση) ή νοητικές ενέργειες (προσευχή, μέτρηση) που αποσκοπούν στην αποφυγή του άγχους και την εξουδετέρωση των ιδεοληψιών. Η ΙΨΔ εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια ως προς τη συμπτωματολογία της, η οποία φαίνεται να αντανακλά διαφορετικούς αιτιοπαθογενετικούς μηχανισμούς. Με βάση ειδικές αναλυτικές μεθόδους, τα ιδεοψυχαναγκαστικά συμπτώματα διακρίνονται σε τέσσερις κατηγορίες:⁵⁻⁷ (α) επιθετικές, σεξουαλικές και θρησκευτικές ιδεοληψίες με καταναγκασμούς επανελέγχου (checking), (β) ιδεοληψίες συμμετρίας με καταναγκασμούς ταξινόμησης, τακτοποίησης και επανάληψης, (γ) ιδεοληψίες μόλυνσης με καταναγκασμούς καθαριότητας και (δ) συμπτώματα συλλογής (hoarding). Οι κατηγορίες αυτές διαφέρουν ως προς την απαντητικότητα τους στη θεραπεία,⁸⁻¹² ως προς τη συννοσηρότητά τους με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές¹³ και ως προς τη γενετική τους προδιάθεση.¹⁴

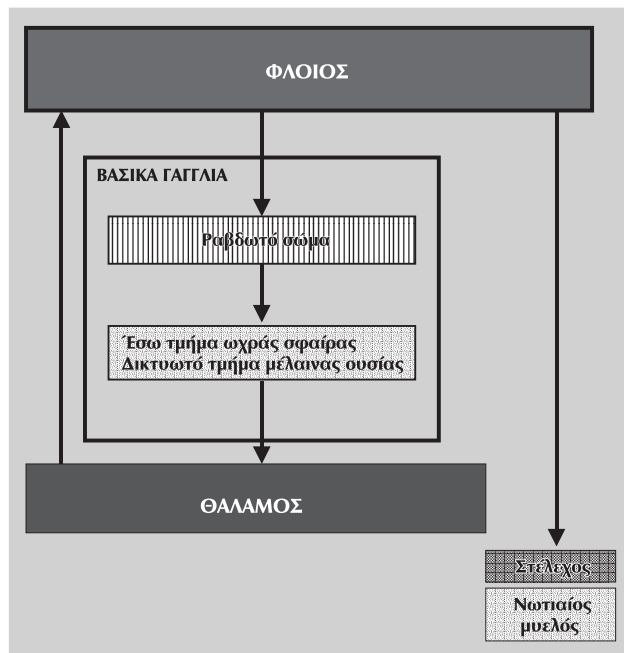
Για τη διάγνωση της ΙΨΔ, τα κριτήρια του DSM-IV¹⁵ απαιτούν την ύπαρξη των ιδεοληψιών και των καταναγκασμών, υπό την προϋπόθεση ότι το άτομο σε κάποια στιγμή της πορείας της διαταραχής αναγνωρίζει ότι είναι υπερβολικοί ή παράλογοι. Επιπρόσθετα, επισημαίνουν ότι τα συμπτώματα αυτά πρέπει να προκαλούν δυσφορία ή να παρεμποδίζουν σημαντικά τη λειτουργικότητα του ατόμου και ότι δεν πρέπει να οφείλονται σε κάποια γενική ιατρική κατάσταση ή τη χρήση ουσιών.

3. ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΙΔΕΟΨΥΧΑΝΑΓΚΑΣΤΙΚΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ

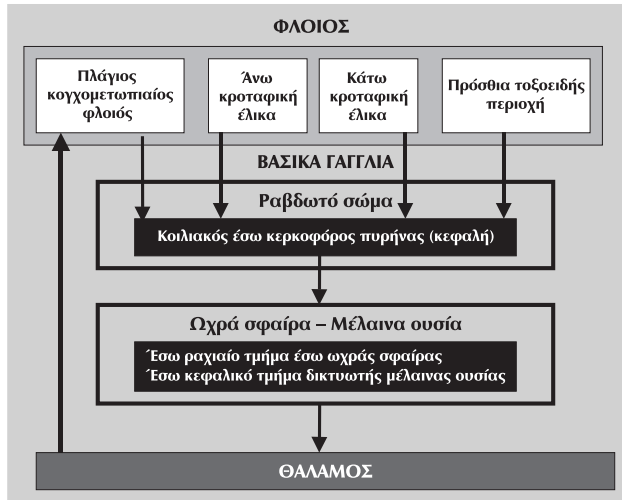
3.1. Νευροβιολογία

Η νευροβιολογική διερεύνηση της ΙΨΔ εστιάζεται στη μελέτη του νευροανατομικού, νευροχημικού, ανοσολογικού και γενετικού υποστρώματος της διαταραχής.

3.1.1. Νευροανατομία-νευροαπεικόνιση. Η πρώτη ένδειξη που συσχέτισε την ΙΨΔ με ειδικές νευροανατομικές βλάβες ήταν η συνύπαρξη ιδεοψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων και ακούσιων κινήσεων σε ασθενείς με ληθαργική εγκεφαλίτιδα ύστερα από μια επιδημία γρίπης κατά τις αρχές του 20ού αιώνα, εικόνα που παρέπεμπε σε παθολογία των βασικών γαγγλίων του εγκεφάλου.¹⁶ Η παρατήρηση αυτή ενισχύθηκε τα τελευταία χρόνια από μελέτες απεικόνισης του εγκεφάλου, που προτείνουν ότι η ΙΨΔ συνδέεται με διαταραχές στη λειτουργία ειδικών νευρωνικών δικτύων, τα οποία συνδέουν το θάλαμο με το φλοιό και διέρχονται από τα βασικά γάγγλια.¹⁷⁻²⁰ Τα νευρωνικά αυτά δίκτυα, η βασική δομή των οποίων απεικονίζεται στην εικόνα 1, συμμετέχουν σε γνωστικές λειτουργίες και θεωρούνται υπεύθυνα για μια πληθώρα νευρολογικών και ψυχιατρικών διαταραχών.²¹ Η ΙΨΔ, ειδικότερα, φαίνεται να αντανακλά δυσλειτουργία στο πλάγιο κοχχομετωπιαίο δίκτυο, το οποίο συνδέει τον πλάγιο κοχχομετωπιαίο φλοιό, την πρόσθια τοξοειδή περιοχή και την κροταφική έλικα με το θάλαμο, διερχόμενο από τον κερκοφόρο πυρήνα (εικ. 2). Οι αρχικές μελέτες εκπομπής ποζιτρονίων (PET) και μονήρους φωτονίου (SPECT) έδειξαν ότι η ΙΨΔ σχετίζεται με αύξηση στη μεταβολική δραστηριότητα του κοχχομετωπιαίου φλοιού, της τοξοειδούς περιοχής και του ραβδωτού σώματος. Έχει αναφερθεί ότι η αύξηση αυτή



Εικόνα 1. Ανατομικές συνδέσεις φλοιο-ραβδωτο-θαλαμικών νευρωνικών δικτύων. Τα δίκτυα αυτά συμμετέχουν σε γνωστικές λειτουργίες και ενοχοποιούνται για πληθώρα νευρολογικών και ψυχιατρικών διαταραχών.²¹



Εικόνα 2. Το πλάγιο κοχχομετωπιαίο δίκτυο συνδέει τον πλάγιο κοχχομετωπιαίο φλοιό, την πρόσθια τοξοειδή περιοχή και την κροταφική έλικα με το θάλαμο, διερχόμενο από τον κερκοφόρο πυρήνα. Η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή φαίνεται να αντανακλά δυσλειτουργία στο δίκτυο αυτό.

υποχωρεί μετά από φαρμακευτική θεραπεία ή θεραπεία συμπεριφοράς.²²⁻²⁴ Ωστόσο, νεότερες απεικονιστικές μελέτες απέδωσαν αντικρουόμενα αποτελέσματα, γεγονός που οδήγησε στην υπόθεση ότι διαφορετικές εγκεφαλικές περιοχές μπορεί να παίζουν ρόλο σε διαφορετικές ομάδες ιδεοψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων.²⁵

3.1.2. Νευροχημεία. Σεροτονινεργική υπόθεση. Η κυρίαρχη υπόθεση για την παθοφυσιολογία της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής συσχετίζει τη νόσο με δυσλειτουργία του σεροτονινεργικού συστήματος. Η πρώτη ένδειξη για το ρόλο της σεροτονίνης στην εμφάνιση των ιδεοψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων προέκυψε από την κλινική παρατήρηση ότι αυτά απαντούν στη χλωριμπραμίνη, που είναι ένας ισχυρός αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης.²⁶ Τα κλινικά ευρήματα από μελέτες φαρμακολογικής πρόκλησης με αγωνιστές σεροτονίνης,²⁷ μελέτες μέτρησης των μεταβολιτών των νευροδιαβιβαστών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό²⁸ και ελεγχόμενες μελέτες φαρμακοθεραπείας, που έδειξαν την εκλεκτική απαντητικότητα των ιδεοψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων σε σεροτονινεργικά (χλωριμπραμίνη) και όχι νοραδρενεργικά (δεσιπραμίνη) αντικαταθλιπτικά,²⁹ ενίσχυσαν τη σεροτονινεργική υπόθεση της ΙΨΔ.

Η περαιτέρω διερεύνηση του ρόλου της σεροτονίνης στην παθοφυσιολογία της ΙΨΔ στρέφεται προς τη διευκρίνιση της συμμετοχής συγκεκριμένων υποτύπων σεροτονινεργικών υποδοχέων. Η έξαρση της ιδεοψυχαναγκαστικής συμπτωματολογίας που προκαλείται μετά από χορήγηση του μη εκλεκτικού αγωνιστή σεροτονί-

νης mCPP ενοχοποιεί τους 5-HT_{1A}, 2C και 1D υποδοχείς.²⁹ Η ειδική διερεύνηση όμως των 5-HT_{1A} υποδοχέων έδειξε ότι πιθανόν δεν εμπλέκονται, καθώς ούτε η ισαπρόννη³⁰ (5-HT_{1A}-αγωνιστής) ούτε η βουσιπρόνη^{31,32} (μερικός 5-HT_{1A}-αγωνιστής) επηρεάζουν τα ιδεοψυχαναγκαστικά συμπτώματα. Αντίθετα, οι 5-HT₂ υποδοχείς φαίνονται σημαντικοί στη μεσολάβηση του αντι-ιδεοψυχαναγκαστικού αποτελέσματος των ειδικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), καθώς ο 5-HT₂ ανταγωνιστής ριτανσερίνη ανέστρεψε το αντι-ιδεοψυχαναγκαστικό αποτέλεσμα της φλουβοξαμίνης.³³ Επιπρόσθετα, ορισμένα ψευδαισθησιογόνα (psilocybine, mescaline, LSD) με αγωνιστική δράση στους 5-HT_{2A} και 5-HT_{2C} υποδοχείς φαίνεται να έχουν ευνοϊκό αποτέλεσμα στα συμπτώματα της ΙΨΔ.³⁴ Τέλος, τα αποτελέσματα κλινικών μελετών σχετικά με τη συνεισφορά των 5-HT_{1D} υποδοχέων στην ΙΨΔ είναι αντικρουόμενα. Αν και σε ορισμένες μελέτες η χορήγηση της σουματριπάνης (5HT_{1D}-αγωνιστής) προκάλεσε έξαρση της ιδεοψυχαναγκαστικής συμπτωματολογίας σε ασθενείς με ΙΨΔ,³⁵⁻³⁷ σε άλλες κλινικές δοκιμές ούτε η σουματριπάνη ούτε η ζολμιτριπάνη (5HT_{1D}-αγωνιστής με καλύτερη διαπερατότητα στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό) επηρέασαν τα ιδεοψυχαναγκαστικά συμπτώματα.^{38,39}

Περίληπτικά, οι παραπάνω μελέτες αναδεικνύουν το σημαντικό ρόλο των 5-HT₂ υποδοχέων στην ιδεοψυχαναγκαστική συμπτωματολογία, ενώ αποδυναμώνουν τη συμμετοχή των 5-HT_{1A} υποδοχέων. Τα αντικρουόμενα ευρήματα για τους 5-HT_{1D} υποδοχείς υποδηλώνουν ότι ο ρόλος τους είναι πιθανός, αλλά δεν έχει ακόμη πλήρως διασαφηνιστεί (βλ. «Πειραματικά μοντέλα ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής»).

Υπόθεση αλληλεπίδρασης σεροτονίνης-ντοπαμίνης. Μια δεύτερη βασική υπόθεση που εξηγεί την κλινική εικόνα της ΙΨΔ, καθώς και την απαντητικότητα των ασθενών στη φαρμακοθεραπεία, βασίζεται στην αλληλεπίδραση σεροτονίνης-ντοπαμίνης στο επίπεδο των βασικών γαγγλίων. Η υπόθεση αυτή στηρίζεται καταρχήν στην ύπαρξη ασθενών με ΙΨΔ οι οποίοι δεν έχουν εναισθησία και των οποίων οι ιδεοληψίες εμφανίζουν παραληρητικό χαρακτήρα,^{40,41} καθώς και στη συννοσηρότητα της ΙΨΔ με το σύνδρομο Tourette και με διαταραχές «πικ», γενικότερα. Περαιτέρω στήριξη προέρχεται από φαρμακολογικά δεδομένα, τα οποία τεκμηριώνουν ότι ένα ποσοστό ασθενών με ΙΨΔ, που κυμαίνεται από 40-60%, δεν απαντούν στη θεραπεία με αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης. Η προσθήκη αντιψυχωσικών, που δρουν ανταγωνιστικά πάνω στους υποδοχείς ντοπαμίνης, στη θεραπεία με SSRIs φαίνεται να έχει θετικό αποτέλεσμα στους ανθιστάμενους ιδεοψυ-

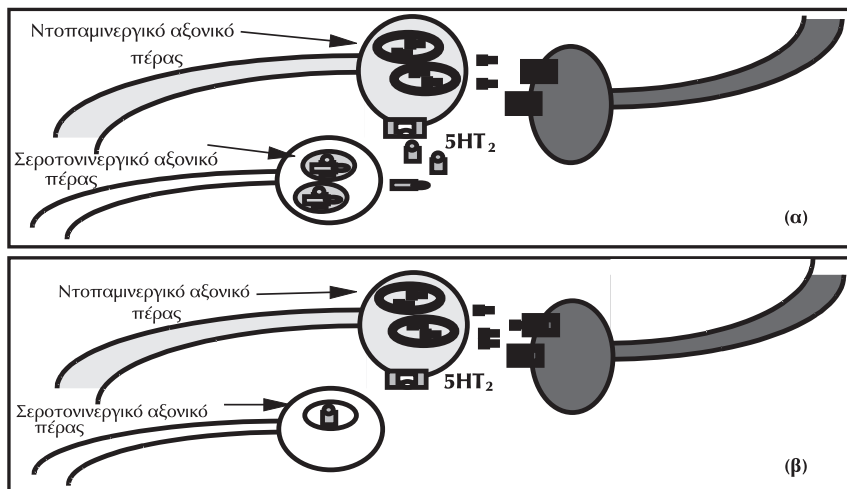
χαναγκαστικούς ασθενείς.⁴²⁻⁴⁵ Πέρα από τα κλινικά αυτά δεδομένα, υπάρχουν και ευρήματα προκλινικών μελετών, τα οποία ενισχύουν το ρόλο της ντοπαμίνης και της αλληλεπίδρασης του σεροτονινεργικού και ντοπαμινεργικού συστήματος στην αιτιοπαθογένεια τουλάχιστον κάποιων μορφών ΙΨΔ (π.χ. ΙΨΔ με ιστορικό νόσου Tourette⁴⁶). Έτσι, σε πειραματόζωα, η χρόνια ευόδωση φλοιωδών και μεταιχμιακών νευρώνων που περιέχουν τον D₁ υποδοχέα προκαλεί συμπεριφορές που μοιάζουν με αυτές των ανθρώπινων καταναγκαστικών διαταραχών.⁴⁷ Επιπρόσθετα, η κουϊνπρόλη, ένας ντοπαμινεργικός αγωνιστής, επιδρά πάνω σε ντοπαμινεργικά συστήματα που μπορούν να ενοχοποιηθούν για την ΙΨΔ,⁴⁸ ενώ η χορήγησή της σε ποντίκια προκαλεί καταναγκαστική μορφή συμπτωματολογία.⁴⁹⁻⁵¹

Στο βιοχημικό επίπεδο, τα δεδομένα για το ρόλο που παίζει η αλληλεπίδραση σεροτονίνης-ντοπαμίνης στην αιτιοπαθογένεια της ΙΨΔ είναι περιορισμένα. Η διερεύνηση της αλληλεπίδρασης σεροτονίνης-ντοπαμίνης έχει κατά κύριο λόγο γίνει στα πλαίσια μελέτης της σχιζοφρένειας και ειδικότερα στην προσπάθεια ερμηνείας του μηχανισμού δράσης των άτυπων αντιψυχωσικών.^{52,53} Φαίνεται ότι αυτή η αλληλεπίδραση λαμβάνει χώρα σε διάφορα επίπεδα του ΚΝΣ, όπως η μέλαινα ουσία, η κοιλιακή καλυπτρική περιοχή, οι ραχιαίοι πυρήνες της ραφής, το ραβδωτό σώμα, το μεταιχμιακό σύστημα (επικλινής πυρήνας) και ο φλοιός. Σε όλες αυτές τις δομές του ΚΝΣ, η αλληλεπίδραση των δύο νευροδιαβιβαστών μπορεί να είναι είτε άμεση (απευθείας δράση των σεροτονινεργικών πάνω στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες μέσω υποδοχέων σεροτονίνης ή, αντίστροφα, δράση των ντοπαμινεργικών πάνω στους σεροτονινεργικούς νευρώνες μέσω υποδοχέων ντοπαμίνης), είτε έμμεση (αλ-

ληλεπίδραση διαμέσου του χολινεργικού και του GABAεργικού συστήματος).

Στην περίπτωση της ΙΨΔ, ιδιαίτερη σημασία έχει δοθεί στην αλληλεπίδραση σεροτονίνης-ντοπαμίνης στο επίπεδο του ραβδωτού σώματος (κερκοφόρος πυρήνας και κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα), το οποίο, όπως προαναφέρθηκε, φαίνεται να σχετίζεται με την παθοφυσιολογία της νόσου. Ειδικότερα, προτείνεται ότι η αλληλεπίδραση των νευρώνων σεροτονίνης και ντοπαμίνης συμβαίνει μέσω των μετασυναπτικών 5-HT₂ υποδοχέων, πάνω στον ντοπαμινεργικό νευράξονα (εικ. 3). Η σύνδεση της σεροτονίνης με τους συγκεκριμένους υποδοχείς φυσιολογικά αναστέλλει την απελευθέρωση ντοπαμίνης. Η μείωση αυτής της φυσιολογικής, τονικής ανασταλτικής επίδρασης της σεροτονίνης αναμένεται να προκαλέσει αύξηση της ντοπαμινεργικής δράσης πάνω στα βασικά γάγγλια και έχει συνδεθεί με την παθοφυσιολογία της ΙΨΔ σε άτομα με ιστορικό νόσου Tourette.^{54,55}

Ρόλος άλλων νευροδιαβιβαστών. Όλα σχεδόν τα νευροδιαβιβαστικά συστήματα έχουν, κατά καιρούς και βάσει περιορισμένων δεδομένων, συνδεθεί με την ΙΨΔ. Ειδικότερα, το νοραδρενεργικό σύστημα φαίνεται, σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, να συμμετέχει στην αιτιοπαθογένεια της ΙΨΔ.⁵⁶ Με βάση τη συγκριτική μελέτη του Lucey ανάμεσα σε ασθενείς με ΙΨΔ και υγιείς μάρτυρες, όπου οι ασθενείς με ΙΨΔ εμφάνισαν χολινεργική υπερευαισθησία, όπως φάνηκε από την αύξηση της απάντησης της αυξητικής ορμόνης μετά από τη χορήγηση πυριδοστιγμίνης, έχει προταθεί και η συμμετοχή του χολινεργικού συστήματος.⁵⁷ Ένας άλλος νευροδιαβιβαστής που εμφανίζεται να συμμετέχει στην ψυχαναγκαστική συμπτωματολογία είναι το γλουταμικό: η χορήγηση φαρμάκων που δρουν σε γλουταμινεργικούς υποδο-



Εικόνα 3. Αλληλεπίδραση σεροτονίνης-ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια (ραβδωτό σώμα) στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (ΙΨΔ). (α) Φυσιολογικά επίπεδα σεροτονίνης αναστέλλουν την απελευθέρωση ντοπαμίνης. (β): Στην ΙΨΔ, το έλλειμμα σεροτονίνης ίσως οδηγεί σε μειωμένη ανασταλτική δράση της σεροτονίνης, με αποτέλεσμα ντοπαμινεργική υπερδραστηριότητα. Η έλλειψη σεροτονίνης μπορεί, επομένως, να αποτελεί το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα της ΙΨΔ και να ευθύνεται παράλληλα για την υπολειμματική αναστολή και, επομένως, για τα αυξημένα επίπεδα ντοπαμίνης, που έχουν συνδεθεί με τη συμπτωματολογία Tourette.

χείς προκάλεσε έξαρση της καταναγκαστικής συμπεριφοράς σε ένα γενετικό μοντέλο ΙΨΔ και νόσου Tourette.⁵⁸ Επιπρόσθετα, τα τελευταία χρόνια έχουν ενοχοποιηθεί νευροπεπτιδία⁵⁹ καθώς και στεροειδή των γονάδων.⁶⁰ Τέλος, η έρευνα έχει επεκταθεί και στο επίπεδο των ενδονευρωνικών συστημάτων των δεύτερων και τρίτων αγγελιοφόρων, εμπλέκοντάς τα στην παθοφυσιολογία της ΙΨΔ.⁶¹⁻⁶³

3.1.3. Νευροανοσολογία. Οι Swedo et al,⁶⁴ βασισμένοι στη συσχέτιση της χορείας του Sydenham με την ΙΨΔ, εστίασαν στην πιθανή συμμετοχή αυτοάνοσων μηχανισμών στην ΙΨΔ. Οι ερευνητές αυτοί έδειξαν ότι οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν ιδεοψυχαναγκαστικά συμπτώματα μετά από στρεπτοκοκκική λοίμωξη, πιθανότατα μέσω αντιπυρηνικών αντισωμάτων. Επιπρόσθετα, βρήκαν ότι ένας δείκτης ευαισθησίας στο ρευματικό πυρετό (ο λεμφοκυτταρικός δείκτης D8/17) είναι περισσότερο συχνός στους συγκεκριμένους ασθενείς απ' ό,τι σε ομάδα ελέγχου. Προκειμένου να περιγράψουν αυτή την ομάδα των ασθενών, πρότειναν τον όρο «παιδιατρικές αυτοάνοσες νευροψυχιατρικές διαταραχές» (PANDAS). Οι ίδιοι συγγραφείς παρατήρησαν ότι μετά από στρεπτοκοκκική λοίμωξη οι ασθενείς αυτοί δεν εμφανίζουν μόνο ΙΨΔ αλλά «τικ», καθώς και μια σειρά συμπτωμάτων, όπως συμπτώματα ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας, ευμετάβλητο συναίσθημα και άγχος αποχωρισμού. Άλλοι ερευνητές έχουν επίσης αρχίσει να διερευνούν ανοσολογικούς δείκτες στην ΙΨΔ. Η έκφραση του D8/17 φαίνεται να είναι αυξημένη σε ασθενείς με ΙΨΔ που ξεκίνησε σε παιδική ηλικία και σε ασθενείς με σύνδρομο Tourette.⁶⁵ Οι Mittleman et al⁶⁶ βρήκαν ότι οι ασθενείς με ΙΨΔ χαρακτηρίζονταν από μια επικράτηση των κυτταροκινών τύπου 1 στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, γεγονός που είναι συμβατό με μια κυτταρική ανοσολογική διεργασία, ενώ αντίστοιχο εύρημα δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Η εξασφάλιση της ειδικότητας αυτών των αυτοάνοσων ευρημάτων στην ΙΨΔ απαιτεί τη διερεύνηση του ανοσολογικού υπόβαθρου και άλλων ψυχιατρικών διαταραχών. Τέλος, χρειάζεται να διασαφηνιστεί και η γενετική βάση της ευαισθησίας στις παιδιατρικές αυτοάνοσες νευροψυχιατρικές διαταραχές.

3.1.4. Γενετική. Τόσο ο Freud όσο και ο Janet πίστευαν ότι ο ρόλος γενετικών παραγόντων είναι σημαντικός στην αιτιοπαθογένεια των ιδεοψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων. Αργότερα, συστηματικές γενετικές μελέτες οικογενειών και διδύμων διερεύνησαν το γενετικό υπόβαθρο της ΙΨΔ. Στις πρόσφατες μελέτες οικογενειών φάνηκε ότι η ΙΨΔ είναι περισσότερο συχνή στις οικογένειες

ασθενών με ΙΨΔ παρά σε οικογένειες υγιών μαρτύρων. Οι Rasmussen και Tsuang⁶⁷ ανασκόπησαν ανεκδοτολογικές αναφορές συμφωνίας σε διδύμους: 32 από τους 51 μονοζυγωτικούς διδύμους (63%) εμφάνιζαν ΙΨΔ. Αν και δεν υπήρχαν αντίστοιχα δεδομένα σε διζυγωτικούς διδύμους, τα ποσοστά συμφωνίας που αναφέρθηκαν για τους μονοζυγωτικούς διδύμους ήταν ανάλογα με αυτά που αφορούν και σε άλλες αγχώδεις διαταραχές και διαταραχές της διάθεσης. Οι Carey και Gotesman⁶⁸ μελέτησαν ένα δείγμα από 30 ζεύγη διδύμων (15 μονοζυγωτικοί και 15 διζυγωτικοί): τα ποσοστά κλινικά διαγνώσιμων ιδεοψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στους μονοζυγωτικούς και τους διζυγωτικούς διδύμους, αλλά όταν προστέθηκε η υποκλινική ΙΨΔ στην ανάλυση, 87% των μονοζυγωτικών ζευγαριών ήταν σύμφωνα, σε αντίθεση με το 47% των διζυγωτικών ζευγαριών. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σε πολλές μελέτες οικογένειας και διδύμων δεν υπήρχαν σαφή κριτήρια διάκρισης της κλινικής από την υποκλινική ΙΨΔ.

Τέλος, αν και η γενετική βάση της ΙΨΔ παραμένει άγνωστη, υπάρχουν δεδομένα που ενοχοποιούν συγκεκριμένες χρωμοσωμικές περιοχές.⁶⁹ Απαιτείται, ωστόσο, περισσότερη έρευνα για τον προσδιορισμό των γονιδίων που σχετίζονται με τη διαταραχή.

3.2. Πειραματικά μοντέλα ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής

Τα δεδομένα που έχουν προκύψει από τη νευροβιολογική διερεύνηση της ΙΨΔ εγείρουν ενδιαφέρουσες υποθέσεις σε σχέση με την αιτιοπαθογένειά της. Ωστόσο, πλήρης διερεύνηση των υποθέσεων αυτών δεν μπορεί να γίνει στο κλινικό πλαίσιο, καθώς απαιτεί νευροφαρμακολογικές και νευροανατομικές παρεμβάσεις, που, για ηθικούς ή πρακτικούς λόγους, είναι αδύνατον να γίνουν σε ανθρώπους. Ο περιορισμός αυτός απαντάται γενικά στη διερεύνηση της αιτιοπαθογένειας ψυχιατρικών διαταραχών και, παραδοσιακά, αντιμετωπίζεται με τη χρησιμοποίηση πειραματικών μοντέλων ψυχοπαθολογίας.⁷⁰ Σύμφωνα με τις σύγχρονες απόψεις,^{71,72} η αξιολόγηση ενός πειραματικού μοντέλου ψυχοπαθολογίας χρειάζεται να βασιστεί σε δύο μόνο κριτήρια, την αξιοπιστία και την προβλεπτική εγκυρότητα. Δηλαδή, κάθε προτεινόμενο μοντέλο πρέπει να προσφέρει μια ειδική, μετρήσιμη εστιακή συμπεριφορά, η οποία να είναι φαρμακολογικά ισόμορφη με την υπό διερεύνηση κλινική διαταραχή, παρέχοντας έτσι τη δυνατότητα προβλέψεων για την ανταπόκριση της διαταραχής σε νέες φαρμακολογικές θεραπείες.^{71,72}

Την τελευταία δεκαετία, σημαντικές ερευνητικές προσπάθειες έχουν επικεντρωθεί στην ανάπτυξη πειραματικών μοντέλων ΙΨΔ σε ζώα. Τα υπάρχοντα μοντέλα ΙΨΔ διακρίνονται σε νευροθολογικά, που εστιάζουν σε αυθόρμητα προκύπτουσες συμπεριφορές εμμονής,^{73,74} και σε εργαστηριακά, που βασίζονται σε συμπεριφορές εμμονής εκλυόμενες από φαρμακολογικούς ή συμπεριφορικούς χειρισμούς.⁷⁵⁻⁸¹ Τα νευροθολογικά μοντέλα (αυτοπροκαλούμενη δερματίτιδα σε σκύλους,⁷⁴ επαναλαμβανόμενη κίνηση κεφαλής σε άλογα⁷³), παρά την υψηλή αξιοπιστία και εγκυρότητά τους, παρουσιάζουν μειονεκτήματα που αφορούν κυρίως σε θέματα πρακτικότητας. Τα εργαστηριακά μοντέλα, μολονότι είναι πρακτικότερα, ωστόσο εστιάζουν σε συμπεριφορές οι οποίες, σε αντίθεση με τα ψυχαναγκαστικά συμπτώματα, είναι προκλητές και όχι αυθόρμητες, όπως αυτές που επισυμβαίνουν στην ΙΨΔ. Επιπλέον, κινητοποιούνται από άγχος-ματαιώση, επομένως, θεωρητικά, θα έπρεπε να είναι ευαίσθητες σε αγχολυτική αγωγή. Κάποιες από τις συμπεριφορές αυτές (π.χ. θάψιμο βόλων από επίμνες⁷⁷) πράγματι ανταποκρίνονται σε αγωγή με βενζοδιαζεπίνες, δεν επιδεικνύουν δηλαδή ισομορφισμό με την ΙΨΔ, αφού οι βενζοδιαζεπίνες δεν έχουν ειδική αντιψυχαναγκαστική δράση. Άλλες, αν και εξίσου ελεγχόμενες από ματαιώση (π.χ. υπερβολική πίεση μοχλού κατόπιν μείωσης της αξίας ενίσχυσης,^{78,79} προκλητή πολυδιψία⁸⁰), δεν ανταποκρίνονται σε βενζοδιαζεπίνες. Τα ευρήματα αυτά, που, κατά τους συγγραφείς, τεκμηριώνουν φαρμακολογικό ισομορφισμό των συγκεκριμένων μοντέλων με την ΙΨΔ, αποτελούν ωστόσο θεωρητικό παράδοξο.

Δύο εργαστηριακά μοντέλα ΙΨΔ παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον, επειδή, εκτός από την κατοχύρωση της αξιοπιστίας και της εγκυρότητάς τους, έχουν ήδη χρησιμεύσει ως εργαλεία διερεύνησης του βιολογικού υποστρώματος της εμμονής και, κατ' επέκταση, της αιτιοπαθογένειας της ψυχαναγκαστικής συμπτωματολογίας. Το πρώτο εστιάζει στη φαρμακολογική πρόκληση ψυχαναγκαστικόμορφων συμπτωμάτων με τη χορήγηση κουϊνπιρόλης, ενός αγωνιστή των ντοπαμινεργικών D₂/D₃ υποδοχέων,⁴⁹⁻⁵¹ εύρημα που προαναφέρθηκε σε σχέση με την ντοπαμινεργική υπόθεση της ΙΨΔ, την οποία και στηρίζει. Επιπλέον, χορήγηση κουϊνπιρόλης σε πειραματόζωα διαφορετικών ηλικιών έδειξε ασθενέστερη δράση σε νεαρά απ' ό,τι σε ενήλικα ζώα. Το αποτέλεσμα αυτό καθιστά το μοντέλο κατάλληλο για τη μελέτη ηλικιακών διαφορών στην ΙΨΔ.⁸²

Τέλος, το πλέον πρόσφατο εργαστηριακό μοντέλο της ΙΨΔ⁸³ παρέχει, έναντι των παλαιότερων εργαστηριακών μοντέλων, το πλεονέκτημα μιας αυθόρμητης συμπεριφορικής τάσης εμμονής στο πλαίσιο της ενισχυόμενης εναλ-

λαγής κατεύθυνσης στον κλωβό Τ. Η εστιακή συμπεριφορά του παρουσιάζει ισομορφισμό με την ψυχαναγκαστική συμπτωματολογία και, συγκεκριμένα, δείχνει ευαισθησία σε αναστολές επαναπρόσληψης σεροτονίνης και στον αγωνιστή σεροτονίνης mCPP, ενώ δεν επηρεάζεται από μη σεροτονινεργικά αντικαταθλιπτικά ή βενζοδιαζεπίνες. Επιπλέον, η εστιακή συμπεριφορά εμμονής του μοντέλου (α) ελέγχεται από 5-HT_{2C} και όχι από 5-HT_{1D} υποδοχείς, (β) αναδεικνύει διασταυρούμενη ανοχή (cross-tolerance) μεταξύ του SSRI φλουοξετίνη και του μη ειδικού αγωνιστή σεροτονίνης mCPP, θέτοντας έτσι την πιθανότητα κοινής οδού δράσης των δύο αυτών ουσιών και (γ) είναι ευαίσθητη στη χορήγηση του αγωνιστή των ντοπαμινεργικών D₂/D₃ υποδοχέων κουϊνπιρόλης, προσφέροντας έτσι στήριξη στην υπόθεση αλληλεπίδρασης σεροτονίνης-ντοπαμίνης, πιθανόν στο επίπεδο των βασικών γαγγλίων. Τα παραπάνω αποτελούν νέα στοιχεία στη διερεύνηση της αιτιοπαθογένειας της ΙΨΔ.

3.3. Νευροψυχολογία

Η αποτύπωση της νευροψυχολογικής εικόνας των ψυχικών διαταραχών αποτελεί πλέον βασικό εργαλείο στην προσέγγιση της αιτιοπαθογένειάς τους, καθώς συγκεκριμένα ελλείμματα λειτουργικότητας παραπέμπουν σε ειδικές νευροανατομικές δυσλειτουργίες, που μπορούν πλέον να διερευνηθούν και νευροαπεικονιστικά. Η διερεύνηση των νευρογνωστικών επιπτώσεων της ΙΨΔ έχει αποδώσει πληθώρα μελετών, τα αποτελέσματα των οποίων περιγράφονται σε επτά πρόσφατες ανασκοπήσεις.⁸⁴⁻⁹⁰ Η τελευταία,⁹⁰ εκτός του ότι είναι διεξοδικότερη, έχει λάβει υπόψη τις μεθοδολογικές ιδιαιτερότητες προηγούμενων ερευνών, όπως τον τύπο ομάδας ελέγχου, τη χρήση ψυχοφαρμάκων και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων ΙΨΔ στις ομάδες ασθενών. Συνεπώς, η παρούσα ανασκόπηση στόχο έχει τη σύμπτυξη και τη σύνθεση της πληθώρας των νευροψυχολογικών ευρημάτων. Ιδιαίτερη έμφαση έχει δοθεί σε νευροψυχολογικά ευρήματα που βασίστηκαν στη σειρά ηλεκτρονικών δοκιμασιών Cambridge Neuropsychological Automated Test Battery (CANTAB), καθώς οι δοκιμασίες αυτές έχουν αναπτυχθεί με βάση αντίστοιχες που χρησιμοποιούνται σε πειραματόζωα. Αποτελούν, λοιπόν, μια πιθανή γέφυρα μεταξύ κλινικής και εργαστηρίου και, επομένως, ένα ισχυρό εργαλείο στην περαιτέρω διερεύνηση της αιτιοπαθογένειας της ΙΨΔ, μέσω πειραματικών μοντέλων.

Τέσσερις νευροψυχολογικοί τομείς έχουν διερευνηθεί διεξοδικά σε σχέση με την ΙΨΔ: ο οπτικοχωρικός συντονισμός, η μνήμη, η προσοχή και οι εκτελεστικές λειτουργίες.

3.3.1. *Οπτικοχωρική λειτουργία* (πίν. 1). Η ικανότητα αντίληψης και χειρισμού αντικειμένων στο χώρο έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΙΨΔ με τις δοκιμασίες Money’s Road Map Test (MRM⁹¹), Hooper Visual Organization Test⁹² (λειτουργικότητα δεξιού μετωπιαίου φλοιού⁹³), Block Design Test⁹⁴ (λειτουργικότητα δεξιάς οπισθίας βρεγματικής περιοχής και δεξιού μετωπιαίου φλοιού⁹³) και Rey Osterrieth Figure, copy condition (RCFT:⁹⁵ λειτουργικότητα μετωπιαίου φλοιού, κυρίως δεξιού ημισφαιρίου⁹³). Στις δοκιμασίες αυτές έχει τεκμηριωθεί ένας ήπιος βαθμός οπτικοχωρικής δυσλειτουργίας. Ωστόσο, οι περισσότερες από τις παραπάνω δοκιμασίες περιλαμβάνουν πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις γνωστικών διαδικασιών.⁹⁰ Όταν εξετάζονται ειδικές παράμετροι μεμονωμένα, όπως έγινε με τις δοκιμασίες Performance-Test-System,^{96,97} μόνο ο οπτικοχωρικός άξονας της *αναδιαμόρφωσης* (transformation) φαίνεται να επηρεάζεται από την ΙΨΔ. Νευροανατομικά, τα ήπια ελλείμματα στην οπτικοχωρική ικανότητα ασθενών με ΙΨΔ υπαινίσσονται δυσλειτουργία του μετωπιαίου φλοιού.

3.3.2. *Μνήμη* (πίν. 2). *Μη λεκτική μνήμη* (πίν. 2α). Η μνημονική λειτουργικότητα ασθενών με ΙΨΔ έχει διε-

ρευνηθεί στο επίπεδο μη λεκτικής μνήμης με τις δοκιμασίες RCFT⁹⁵ (λειτουργικότητα μετωπιαίου φλοιού, κυρίως του δεξιού ημισφαιρίου⁹³) με άμεση (3 min) και καθυστερημένη (30 min) ανάκληση και Benton Visual Retention Test (BVRT:⁹⁸ λειτουργικότητα αριστερού ημισφαιρίου⁹³).

Αρκετές μελέτες βασισόμενες στην άμεση ανάκληση της δοκιμασίας RCFT αναφέρουν σημαντική δυσλειτουργία σε ασθενείς με ΙΨΔ. Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη αναφέρει δυσλειτουργία μόνο εφόσον συνυπάρχει έντονη κατάθλιψη.⁹⁹

Ορισμένες δοκιμασίες CANTAB έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί στη διερεύνηση της μη λεκτικής μνήμης ασθενών με ΙΨΔ.^{100,101} Η δοκιμασία Spatial Span (λειτουργικότητα μετωπιαίου και κροταφικού φλοιού¹⁰²), που εξετάζει τη βραχεία χωροταξική μνήμη, δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών με ΙΨΔ και υγιών μαρτύρων. Επίσης, η μη χωροταξική *μνήμη εργασίας*, που ελέγχθηκε με τις δοκιμασίες CANTAB Delayed Matching to Sample (λειτουργικότητα μετωπιαίου και κροταφικού φλοιού¹⁰²) και CANTAB Pattern Recognition (μετωπι-

Πίνακας 1. Νευροψυχολογική διερεύνηση της οπτικοχωρικής λειτουργικότητας ασθενών με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (ΙΨΔ).

Χρησιμοποιηθείσα δοκιμασία	Εξεταζόμενη λειτουργία	Νευροανατομικό υπόστρωμα δοκιμασίας	Ερευνητική πηγή και εύρημα	Επίδραση ΙΨΔ (σύνοψη ευρημάτων)
Hooper Visual Organization Test (Hooper 1958 ⁹²)	Οπτικοχωρική ικανότητα (σύνθετη)	Δεξιός μετωπιαίος φλοιός (Lezak 1995 ⁹³)	Boone et al 1991 ¹⁰⁶ (↓), Hymas et al 1991 ¹⁴⁹ (↓)	} Ήπια δυσλειτουργία, πιθανόν οφειλόμενη στο σύνθετο των δοκιμασιών
Block Design Test (Wechsler 1981 ⁹⁴)	Οπτικοχωρική ικανότητα (σύνθετη)	Μετωπιαίος φλοιός, δεξιά οπίσθια βρεγματική περιοχή (Lezak 1995 ⁹³)	Moritz et al 2003 ⁹⁹ (↓), Christensen et al 1992 ¹⁰⁸ (↓), Aronowitz et al 1994 ¹¹⁹ (=), Savage et al 1996 ¹²⁸ (↓), Hymas et al 1991 ¹⁴⁹ (↓)	
Rey Osterrieth Figure-copy condition (RCFT, Osterrieth 1944 ⁹⁵)	Οπτικοχωρική ικανότητα (σύνθετη)	Μετωπιαίος φλοιός, δεξιό ημισφαίριο (κυρίως) (Lezak 1995 ⁹³)	Moritz et al 2003 ⁹⁹ (=), Boone et al 1991 ¹⁰⁶ (↓), Savage et al 2000 ¹¹² (↓), Deckersbach et al 2000 ¹¹³ (↓), Savage et al 1999 ¹¹⁶ (↓), Martinot et al 1990 ¹³⁴ (=)	
Money’s Road Map Test (MRMT, Butters et al 1972 ⁹¹)	Οπτικοχωρική ικανότητα (σύνθετη)	—	Berthier et al 1996 ¹²⁰ (↓), Hymas et al 1991 ¹⁴⁹ (=)	
Matching Familiar Figures (MFFT, Kuelz 2004 ⁹⁰)	Οπτικοχωρική ικανότητα (σύνθετη)	—	Cohen et al 1996 ¹¹⁰ (↓), Aronowitz et al 1994 ¹¹⁹ (↓)	
Performance-Test-System (LPS, Horn 1962 ⁹⁷) LPS 8	Οπτικοχωρική αναδιαμόρφωση	—	Moritz et al in Kuelz 2004 ⁹⁶ (↓), Moritz et al 2003 ⁹⁹ (↓)	Ήπια δυσλειτουργία
Performance-Test-System (LPS, Horn 1962 ⁹⁷) LPS 9	Νοητική περιστροφή	—	Moritz et al 2003 ⁹⁹ (=)	Καμιά επίδραση

(=): Καμιά διαφορά από μάρτυρες, (↓): Ελλειμματική απόδοση σε σχέση με τους μάρτυρες

Πίνακας 2. Νευροψυχολογική διερεύνηση της λειτουργικότητας μνήμης ασθενών με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (ΙΨΔ).

2α Μν λεκτική μνήμη				
Χρησιμοποιηθείσα δοκιμασία	Εξεταζόμενη λειτουργία	Νευροανατομικό υπόστρωμα δοκιμασίας	Ερευνητική πηγή και εύρημα	Επίδραση ΙΨΔ (σύνοψη ευρημάτων)
Rey Osterrieth Complex Figure Test (RCFT, Osterrieth 1944 ⁹⁵)	Μν λεκτική μνήμη	Μετωπιαίος φλοιός, δεξιό ημισφαίριο (κυρίως) (Lezak 1995 ⁹³)	Moritz et al 2003 ⁹⁹ (=), Boone et al 1991 ¹⁰⁶ (↓), Savage et al 2000 ¹¹² (↓), Deckersbach et al 2000 ¹¹³ (↓), Savage et al 1999 ¹¹⁶ (↓), Martinot et al 1990 ¹³⁴ (↓)	Σημαντική δυσλειτουργία (πιθανόν εξαρτώμενη από τη συνύπαρξη κατάθλιψης)
Recurring Figures test (Kimura 1963 ¹⁶³)	Μν λεκτική μνήμη	Δεξιός κροταφικός φλοιός (Kimura 1963 ¹⁶³)	Zielinski et al 1991 ¹⁰⁷ (↓)	
Corsi Block tapping test (Milner 1971 ¹⁶⁴)	Μν λεκτική μνήμη	Μετωπιαίος φλοιός (Lezak 1995 ⁹³)	Zielinski et al 1991 ¹⁰⁷ (↓), Christensen et al 1992 ¹⁰⁸ (↓), Zitterl et al 2001 ¹⁵⁹ (↓), Coetzer et al 2001 ¹⁶⁰ (↓)	
Continuous paired associates	Μν λεκτική μνήμη	—	Christensen et al 1992 ¹⁰⁸ (=)	Ήπια επίδραση
Benton Visual retention Test (BVRT, Benton 1974 ⁹⁸)	Μν λεκτική μνήμη	Αριστερό ημισφαίριο (Lezak 1995 ⁹³)	Aronowitz et al 1994 ¹¹⁹ (↓)	
Object working memory	Μν λεκτική μνήμη εργασίας	—	Martin et al 1995 ¹⁰⁹ (=), Cohen et al 1996 ¹¹⁰ (↓)	
Visual reproduction (Wechsler 1945, ¹⁶⁵ 1987 ¹⁶⁶)	Μν λεκτική μνήμη εργασίας	Γενική νευρολογική βλάβη, με μεγαλύτερη δυνατότητα εντοπισμού καταστροφών στο δεξιό κροταφικό λοβό (Lezak 1995 ⁹³)	Berthier et al 1996 ¹²⁰ (↓)	
Delayed recognition Span test	Μν λεκτική μνήμη εργασίας	—	Savage et al 1996 ¹²⁸ (↓)	
Tactual Performance Test	Απτική μνήμη	Μετωπιαίος φλοιός (:) - Χαμηλός βαθμός συσχέτισης με βλάβες στο ΚΝΣ (Lezak 1995 ⁹³)	Mataix-Cols et al 1999 ¹¹¹ (=)	Καμιά επίδραση
Cambridge Neuropsychological Automated Test Battery (CANTAB) - Spatial Span	Μν λεκτική μνήμη (χωροταξική)	Μετωπιαίος και κροταφικός φλοιός (Robbins et al 1997 ¹⁰²)	Purcell et al 1998 ¹⁰¹ (=)	
CANTAB - Pattern Recognition	Μν λεκτική μνήμη εργασίας (μη χωροταξική)	Μετωπαιο-ραβδωτή λειτουργία (Robbins et al 1997 ¹⁰²)	Purcell et al 1998 ¹⁰¹ (=)	
CANTAB - Delayed Matching to Sample	Μν λεκτική μνήμη εργασίας (χωροταξική)	Μετωπιαίος και κροταφικός φλοιός (Robbins et al 1997 ¹⁰²)	Purcell et al 1998 ¹⁰¹ (=)	
CANTAB - Spatial Recognition	Μν λεκτική μνήμη εργασίας (χωροταξική)	—	Purcell et al 1998 ¹⁰⁰ (↓)	Σημαντικές δυσχέρειες (πιθανόν οφειλόμενες στο σύνθετο των δοκιμασιών)
CANTAB - Spatial Working Memory	Μν λεκτική μνήμη εργασίας (χωροταξική)	Έξω ραχιαίος προμετωπιαίος φλοιός (Robbins et al 1997 ¹⁰²)	Purcell et al 1998 ¹⁰¹ (↓)	
2β Λεκτική μνήμη				
WAIS-R Digit Span backward (Wechsler 1981 ⁹⁴)	Λεκτική μνήμη	Προμετωπιαίος φλοιός, αριστερό ημισφαίριο (και δυσλειτουργία οπτικών πεδίων) (Lezak 1995 ⁹³)	Berthier et al 1996 ¹²⁰ (↓), Savage et al 1996 ¹²⁸ (=)	Ήπια ή καθόλου επίδραση
California Verbal Learning Test (CVLT, Delis et al 1987 ¹⁰⁵)	Λεκτική μνήμη (σημασιολογική ομαδοποίηση)	Αριστερός κροταφικός φλοιός (Lezak 1995 ⁹³)	Zielinski et al 1991 ¹⁰⁷ (=), Savage et al 2000 ¹¹² (↓), Deckersbach et al 2000 ¹¹³ (↓)	Ήπια επίδραση
WMS-Logical Memory (WMS-Wechsler 1997 ¹⁰⁴)	Δηλωτική λεκτική μνήμη	Αριστερό ημισφαίριο (Lezak 1995 ⁹³)	Boone et al 1991 ¹⁰⁶ (=), Christensen et al 1992 ¹⁰⁸ (=)	Δυσχέρεια παρατηρείται όταν απαιτείται σημασιολογική ομαδοποίηση πληροφοριών για να γίνει αποτελεσματική κωδικοποίησή τους
Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT, Rey 1964 ¹⁰³)	Λεκτική μνήμη	Προμετωπιαίος και πρόσθιος κροταφικός φλοιός (Lezak 1995 ⁹³)	Mataix-Cols et al 1999 ¹¹¹ (=)	

(=): Καμιά διαφορά από μάρτυρες, (↓): Ελλειμματική απόδοση σε σχέση με τους μάρτυρες, ΚΝΣ: Κεντρικό νευρικό σύστημα

αιο-ραβδωτή λειτουργία¹⁰²), δεν διέφερε σημαντικά από την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, οι ασθενείς με ΙΨΔ υπολείπονταν της φυσιολογικής ομάδας ελέγχου στις δοκιμασίες CANTAB Spatial Recognition (λειτουργικότητα μετωπιαίου και κροταφικού φλοιού¹⁰²) και CANTAB Spatial Working Memory (λειτουργικότητα έξω ραχιαίου προμετωπιαίου φλοιού¹⁰²). Η δεύτερη εστιάζει στη χωροταξική μνήμη εργασίας και περιέχει υψηλή απαίτηση χρήσης συστηματικής στρατηγικής. Η σημαντική αύξηση λαθών σε ασθενείς με ΙΨΔ στη δοκιμασία αυτή συσχετίστηκε στενά με την αύξηση του βαθμού δυσκολίας της δοκιμασίας. Επομένως, το εμφανιζόμενο έλλειμμα των ασθενών ΙΨΔ σε σχέση με υγιείς μάρτυρες θεωρήθηκε δευτερογενές και αποδόθηκε σε έλλειψη στρατηγικής εκ μέρους των ασθενών.

Συνοπτικά, τα αποτελέσματα των δοκιμασιών CANTAB δίνουν μια εικόνα γνωστικών δυσχερειών που αφορούν στη χωροταξική μνήμη εργασίας και στη χωροταξική αναγνώριση, ενώ οι ασθενείς με ΙΨΔ αποδίδουν σε φυσιολογικά πλαίσια στη βραχεία χωροταξική μνήμη και την αναγνώριση σχημάτων. Προτείνεται ότι η χαμηλή απόδοση της ομάδας ΙΨΔ οφείλεται στο ότι οι ασθενείς στηρίχθηκαν στη βραχυπρόθεσμη μνήμη για να εκτε-

λέσουν τις πολύπλοκες δοκιμασίες, όπως το Spatial Working Memory, ενώ το υγιές δείγμα ανέπτυξε μια συστηματική στρατηγική.

Λεκτική μνήμη (πίν. 28). Η δοκιμασία WAIS-R Digit Span backward⁹⁴ (λειτουργικότητα προμετωπιαίου φλοιού, αριστερού ημισφαιρίου) χρησιμοποιήθηκε στη διερεύνηση της λεκτικής μνήμης εργασίας ασθενών με ΙΨΔ, ενώ η *δηλωτική μνήμη* προσελάστηκε με τις δοκιμασίες Auditory Verbal Learning Test (AVLT:¹⁰³ λειτουργικότητα προμετωπιαίου φλοιού και πρόσθιου κροταφικού φλοιού), Wechsler Memory Scale-Logical Memory (WMS:¹⁰⁴ λειτουργικότητα αριστερού ημισφαιρίου) και California Verbal Learning Test (CVLT:¹⁰⁵ λειτουργικότητα αριστερού κροταφικού φλοιού).

Αρκετές έρευνες δείχνουν ανεπηρέαστη *λεκτική μνήμη εργασίας* και *δηλωτική μνήμη* σε ασθενείς με ΙΨΔ.¹⁰⁶⁻¹¹¹ Έλλειμμα διαπιστώθηκε μόνο όταν υπήρχε απαίτηση σημασιολογικής ομαδοποίησης πληροφοριών για να γίνει αποτελεσματική κωδικοποίησή τους.¹¹²⁻¹¹⁴ Προτάθηκε, επομένως, ότι η εμφανιζόμενη μνημονική δυσλειτουργία αντανακλά ελλειμματική χρήση στρατηγικών, αντίστοιχη με εκείνη που διαπιστώθηκε και στη διερεύνηση της μη λεκτικής μνήμης.¹¹⁵

Πίνακας 3. Νευροψυχολογική διερεύνηση της λειτουργικότητας προσοχής ασθενών με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (ΙΨΔ).

Χρησιμοποιηθείσα δοκιμασία	Εξεταζόμενη λειτουργία	Νευροανατομικό υπόστρωμα δοκιμασίας	Ερευνητική πηγή και εύρημα	Επίδραση ΙΨΔ (σύνοψη ευρημάτων)
Stroop test, Μέρος A/B (Stroop 1935 ¹³²)	Επιλεκτική προσοχή	Αριστερός μετωπιαίος φλοιός, πρόσθια έλικα προσαγωγίου (Lezak 1995 ⁹³)	Boone et al 1991 ¹⁰⁶ (=), Aronowitz et al 1994 ¹¹⁹ (=), Schmitdke et al 1998 ¹²³ (=), Moritz et al 2002 ¹²⁶ (↓), Hollander et al 1993 ¹²⁷ (=), Martinot et al 1990 ¹³⁴ (↓), Stein et al 1997 ¹³⁵ (=), Mataix-Cols et al 1997, ¹³⁶ 2002 ¹³⁷ (=)	Καμιά επίδραση στην πλειονότητα των μελετών
WAIS-R Digit Span forward (Wechsler 1981 ⁹⁴)	Εύρος προσοχής Διατήρηση προσοχής	Αριστερό ημισφαίριο κυρίως (Lezak 1995 ⁹³)	Cohen et al 1996 ¹¹⁰ (=), Aronowitz et al 1994 ¹¹⁹ (=), Moritz et al 2002 ¹²⁶ (=), Hollander et al 1993 ¹²⁷ (=), Savage et al 1996 ¹²⁸ (=), Okasha et al 2000 ¹³⁰ (=)	Καμιά επίδραση
Trail Making Test A (Reitan 1958 ¹¹⁸)	Ψυχοκινητική ταχύτητα Ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών	Μετωπιαίος φλοιός (μετωπιο-θαλαμική λειτουργία, Lezak 1995 ⁹³)	Cohen et al 1996 ¹¹⁰ (↓), Aronowitz et al 1994 ¹¹⁹ (=), Berthier et al 1996 ¹²⁰ (↓), Sieg et al 1999 ¹²¹ (=), Schmitdke et al 1998 ¹²³ (↓), Basso et al 2001 ¹²⁴ (↓), Moritz et al 2001, ¹²⁵ 2002 ¹²⁶ (↓)	Ανεπηρέαστη ακρίβεια, αλλά μειωμένη ταχύτητα επεξεργασίας σε ασθενείς υπό αγωγή με SSRIs ή βενζοδιαζεπίνες
Test of Everyday Attention (Robertson et al 1994 ¹³¹)	Επιλεκτική προσοχή	—	Clayton et al 1999 ¹³³ (↓)	

(=): Καμιά διαφορά από μάρτυρες, (↓): Ελλειμματική απόδοση σε σχέση με τους μάρτυρες

Συμπερασματικά, αν και αναφέρονται ελλείμματα στη μη λεκτική και λεκτική μνήμη σε ασθενείς με ΙΨΔ, οι αντιφάσεις μεταξύ μελετών συνθέτουν την (τρέχουσα) άποψη ότι οι εμφανιζόμενες μνημονικές δυσλειτουργίες δεν είναι πρωτογενείς αλλά απορρέουσες από εκτελεστικές δυσλειτουργίες. Συγκεκριμένα, ασθενείς με ΙΨΔ δείχνουν δυσχέρεια χρήσης των στρατηγικών που απαιτούνται από ορισμένες δοκιμασίες και μειωμένη ικανότητα αντίληψης της νοηματικής δόμησης του πληροφοριακού υλικού που καλούνται να διαχειριστούν. Προτείνεται λοιπόν ότι η ικανότητα αποθήκευσης πληροφοριών δεν επηρεάζεται από την ΙΨΔ, αλλά υπάρχει έλλειμμα στην κωδικοποίηση και την ανάκληση λόγω κακής κατάταξης του προς απομνημόνευση υλικού.^{112,113,116}

3.3.3. Προσοχή (πίν. 3). Οι ασθενείς με ΙΨΔ δεν διαφοροποιούνται από φυσιολογικούς μάρτυρες σε αδρές μετρήσεις προσοχής, όπως ο *χρόνος αντίδρασης*.¹¹⁷ Η *ταχύτητα διαχείρισης πληροφοριών*, που εξετάστηκε με τη δοκιμασία Trail Making Test A (TMT:¹¹⁸ λειτουργικότητα μετωπιαίου φλοιού, μετωπιο-θαλαμική λειτουργία⁹³), επίσης βρέθηκε φυσιολογική στις έρευνες όπου χρησιμοποιήθηκαν ασθενείς με ΙΨΔ χωρίς φαρμακολογική αγωγή,^{110,119-122} αλλά μειωμένη σε ασθενείς υπό αγωγή με SSRIs ή βενζοδιαζεπίνες.¹²³⁻¹²⁶ Το έλλειμμα αποδόθηκε, λοιπόν, σε φαρμακολογική επιβράδυνση.

Το *εύρος* και η ικανότητα *διατήρησης προσοχής* (attention span, sustained attention), που διερευνήθηκαν με τη δοκιμασία WAIS-R Digit Span forward⁹⁴ (γενική λειτουργικότητα κυρίως αριστερού ημισφαιρίου⁹³), επίσης περιγράφονται φυσιολογικά.^{107,110,119,126-130} Η *επιλεκτική προσοχή* (ικανότητα εστιασμού και εξαίρεσης άσχετων ερεθισμών) διερευνήθηκε με τις δοκιμασίες Test of Everyday Attention (TEA¹³¹) και Stroop Test¹³² (λειτουργικότητα κάτω αριστερού μετωπιαίου φλοιού⁹³). Οι ασθενείς με ΙΨΔ ήταν ελλειμματικοί σε σύγκριση με φυσιολογικούς μάρτυρες και ασθενείς με διαταραχή πανικού μόνο στις δοκιμασίες που περιείχαν περιορισμό χρόνου.¹³³ Επομένως, το εμφανιζόμενο έλλειμμα μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη ταχύτητα λόγω φαρμακολογικής αγωγής, όπως προαναφέρθηκε, σε σχέση με την ταχύτητα διαχείρισης πληροφοριών. Με το Stroop Test αναφέρθηκε σημαντικό έλλειμμα σε μία μόνο έρευνα,¹³⁴ ενώ οι νεότερες αναφέρουν φυσιολογικές τιμές.^{106,119,123,127,135-137}

Συμπερασματικά, η ΙΨΔ δεν φαίνεται να προκαλεί πρωτογενή διαταραχή προσοχής. Η ικανότητα προσοχής των ασθενών με ΙΨΔ εμφανίζεται ελλειμματική μόνο όταν υπεισέρχονται παράγοντες γενικής κινητικής επιβράδυνσης, που πιθανόν συνδέονται με φαρμακευτική αγωγή με SSRIs ή βενζοδιαζεπίνες.

3.3.4. Εκτελεστικές λειτουργίες (πίν. 4). Ο όρος αναφέρεται σε απαρτιωτικές ικανότητες που απαιτούν συνδυασμό βασικών γνωστικών λειτουργιών, όπως είναι η δυνατότητα μετατόπισης προσοχής, ο σχεδιασμός, η προτιθέμενη δράση και η βούληση. Οι λειτουργίες αυτές εξαρτώνται από τη λειτουργικότητα του μετωπιαίου φλοιού.⁹³ Βάσει των δεδομένων που συνδέουν την ΙΨΔ με μεταβολική δυσλειτουργία του μετωπιαίου-ραβδωτού κυκλώματος, καθώς και των προαναφερθέντων ελλειμμάτων μνήμης που παραπέμπουν σε κακή χρήση στρατηγικών, οι εκτελεστικές λειτουργίες ασθενών με ΙΨΔ έχουν επισύρει έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον.

Μετατόπιση προσοχής (πίν. 4.1). Το μοντέλο που αποδίδει την εμμονή που χαρακτηρίζει την ΙΨΔ σε ανεπαρκή αναστολή των κινητικών και γνωστικών προγραμμάτων που διέρχονται από τα βασικά γάγγλια,¹⁷⁻²⁰ προβλέπει διαταραχή στην ευελιξία της προσοχής. Η ικανότητα μετατόπισης προσοχής έχει διερευνηθεί σε ασθενείς με ΙΨΔ με τις δοκιμασίες Wisconsin Card Sorting Test (WCST:¹³⁸ έξω ραχιαίος προμετωπιαίος φλοιός¹³⁹) και Object και Delayed Alternation Test (OAT¹⁴⁰ και DAT:¹⁴¹ κογχομετωπιαίος φλοιός^{142,143}). Χρησιμοποιήθηκε επίσης και η δοκιμασία CANTAB Attentional Set Shifting (μετωπιαίος και κροταφικός φλοιός¹⁰²).

Ασθενείς με ΙΨΔ απέδωσαν σε φυσιολογικά πλαίσια στη δοκιμασία CANTAB Attentional Set Shifting.¹⁴⁴ Στο WCST, η απόδοση ασθενών με ΙΨΔ επίσης αναφέρεται φυσιολογική από τις περισσότερες έρευνες,^{107,113,125,126,145-148} αν και μερικές αναφέρουν ήπια δυσλειτουργία.^{106,130,149,150} Αντίθετα, στα OAT και DAT αναφέρεται σημαντική έκπτωση σε ασθενείς με ΙΨΔ.^{145,147,148,151-153}

Συμπερασματικά, η ικανότητα μετατόπισης προσοχής σε ασθενείς με ΙΨΔ εμφανίζεται διαταραγμένη μόνο σε δοκιμασίες ευαίσθητες σε κογχομετωπιαία δυσλειτουργία, ενώ δεν επηρεάζονται δοκιμασίες ευαίσθητες σε δυσλειτουργία του έξω ραχιαίου προμετωπιαίου φλοιού. Αντιστροφή του συνδυασμού αυτού παρατηρήθηκε σε σχιζοφρενείς μάρτυρες, που χρησιμοποιήθηκαν σε δύο από τις έρευνες.^{145,147} Φαίνεται, λοιπόν, να υπάρχει ανατομικός διπλός διαχωρισμός μεταξύ ΙΨΔ (κογχομετωπιαία δυσλειτουργία) και σχιζοφρένειας (δυσλειτουργία ραχιαίου προμετωπιαίου φλοιού). Η παρατήρηση αυτή ενισχύει τα νευροανατομικά δεδομένα που συνδέουν την ΙΨΔ με διαταραχή του κογχομετωπιαίου δικτύου.²²⁻²⁴

Σχεδιασμός και επίλυση προβλημάτων (πίν. 4.2). Οι ικανότητες αυτές προσπελάστηκαν με τις δοκιμασίες Tower of Hanoi¹⁵⁴ (λειτουργία μετωπιαίου φλοιού¹⁵⁵) και Tower of London σε απλή¹⁵⁶ και ηλεκτρονική μορφή

Πίνακας 4. Νευροψυχολογική διερεύνηση της λειτουργικότητας *εκτελεστικών λειτουργιών* ασθενών με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (ΙΨΔ).

4α. Ευχέρεια μετατόπισης προσοχής (set shifting)				
Χρησιμοποιηθείσα δοκιμασία	Εξεταζόμενη λειτουργία	Νευροανατομικό υπόστρωμα δοκιμασίας	Ερευνητική πηγή και εύρημα	Επίδραση ΙΨΔ (σύνοψη ευρημάτων)
Wisconsin Card Sorting Test (WCST, Berg 1948 ¹³⁸)	Ευχέρεια μετατόπισης προσοχής	Ραχιαίος έξω προμετωπιαίος φλοιός (Milner 1963 ¹³⁹)	Boone et al 1991 ¹⁰⁶ (↓), Zielinski et al 1991 ¹⁰⁷ (=), Christensen et al 1992 ¹⁰⁸ (↓), Matais-Cols et al 1999 ¹¹¹ (=), Deckersbach et al 2000 ¹¹³ (=), Berthier et al 1966 ¹²⁰ (↓), Basso et al 2001 ¹²⁴ (↓=), Moritz et al 2001 ¹²⁵ (↓), Moritz et al 2002 ¹²⁶ (↓), Okasha et al 2000 ¹³⁰ (↓), Matais-Cols 2002 ¹³⁷ (=), Abruzzese et al 1995 ¹⁴⁵ (=), Abruzzese et al 1995 ¹⁴⁶ (=), Abruzzese et al 1997 ¹⁴⁷ (=), Hymas et al 1991 ¹⁴⁹ (↓), Lucey et al 1997 ¹⁵⁰ (↓), Cavendini et al 1998 ¹⁵¹ (=), Zohar et al 1999 ¹⁶¹ (=)	Ήπια ή καθόλου δυσλειτουργία ασθενών με ΙΨΔ/σημαντική δυσλειτουργία σχιζοφρενών
Object Alternation Test (OAT, Freedman 1990 ¹⁴⁰)	Ευχέρεια μετατόπισης προσοχής	Κορχομετωπιαίος φλοιός (Freedman et al 1998, ¹⁴⁰ ZalD et al 2002 ¹⁴³)	Abruzzese et al 1995 ¹⁴⁵ (↓), Gross-Iseroff et al 1996 ¹⁴⁸ (↓), Cavadini et al 1998 ¹⁵¹ (↓), Spitznagel & Suhr 2002 ¹⁵³ (↓)	Σημαντική δυσλειτουργία ασθενών με ΙΨΔ/φυσιολογική απόδοση σχιζοφρενών
Delayed Alternation Test (DAT, Freedman & Oscar-Berman 1986 ¹⁴¹)	Ευχέρεια μετατόπισης προσοχής	Διπλός νευροανατομικός διαχωρισμός ΙΨΔ/ΣΧΖ: ΣΧΖ: Δυσλειτουργία ραχιαίου προμετωπιαίου φλοιού/ΙΨΔ: Δυσλειτουργία κορχο-μετωπιαίου φλοιού (Abruzzese et al 1995, ¹⁴⁵ 1997 ¹⁴⁷)	Abruzzese et al 1997 ¹⁴⁷ (↓), Moritz et al 2001 ¹⁵² (↓)	↓ Διπλός λειτουργικός διαχωρισμός ΙΨΔ/ΣΧΖ (Abruzzese et al 1995, ¹⁴⁵ 1997 ¹⁴⁷)
Trail Making Test A, B (TMT A, Reitan 1958 ¹¹⁸)	Ψυχοκινητική ταχύτητα, ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών	Μετωπιαίος φλοιός (μετωπαιο-θαλαμική λειτουργία, Lezak 1995 ⁹³)	Cohen et al 1996 ¹¹⁰ (=), Matais-Cols et al 1999, ¹¹¹ Aronowitz et al 1994 ¹¹⁹ (↓), Berthier et al 1996 ¹²⁰ (↓), Basso et al 2001 ¹²⁴ (↓), Moritz et al 2001, ¹²⁵ 2002 ¹²⁶ (↓), Matais-Cols et al 2002 ¹³⁷ (=), Spitznagel & Suhr 2002 ¹⁵³ (↓)	Ανεπηρέαστη ακρίβεια, αλλά αργή επεξεργασία σε ασθενείς υπό αγωγή με SSRIs ή βενζοδιαζεπίνες
CANTAB Attentional Set Shifting (Robbins et al 1997 ¹⁰²)	Ευχέρεια μετατόπισης προσοχής	Μετωπιαίος και κροταφικός φλοιός	Purcell et al 1998, ¹⁰⁰ 1998 ¹⁰¹ (=) Veale et al 1996 ¹⁴⁴ (↓)	Ήπια ή καθόλου δυσλειτουργία (ανάλογα με σοβαρότητα σχιζοφρενείας)
4β. Ικανότητα σχεδιασμού (επίλυση προβλημάτων, αντιληπτική και αφαιρετική σκέψη)				
Tower of Hanoi (TOH, Simon 1975 ¹⁵⁴)	Ικανότητα σχεδιασμού, αντιληπτική σκέψη	Μετωπιαίος φλοιός (Goel & Grafman 1995 ¹⁵⁵)	Matais-Cols et al 1999 ¹¹¹ (↓), Schmitdke et al 1998 ¹²³ (=), Matais-Cols et al 2002 ¹³⁷ (=), Cavadini et al 2001 ¹⁵⁸ (↓)	Ήπιο ή καθόλου έλλειμμα
Tower of London (TOL, Shallice 1982, ¹⁵⁶ CANTAB TOL, Robbins et al 1997 ¹⁰²)	Ικανότητα σχεδιασμού, επίλυση προβλημάτων	Ραχιαίος προμετωπιαίος φλοιός, προκινητικός και κροταφικός φλοιός (Rowe et al 2001 ¹⁵⁷)	Purcell et al 1998, ¹⁰⁰ 1998, ¹⁰¹ ακρίβεια (=)/χρόνος (↓), Veale et al 1996, ¹⁴⁴ ακρίβεια (=)/χρόνος (↓)	Επιβράδυνση στην εκτέλεση χωρίς έλλειμμα στην ακρίβεια

(=): Καμία διαφορά από μάρτυρες, (↓): Ελλειμματική απόδοση σε σχέση με τους μάρτυρες, Φ: Φυσιολογικοί μάρτυρες, ΣΧΖ: Σχιζοφρενείς μάρτυρες

(CANTAB, λειτουργικότητα ραχιαίου προμετωπιαίου φλοιού, προκινητικού και κροταφικού φλοιού¹⁵⁷).

Η δοκιμασία Tower of Hanoi έχει αποδώσει αντι-κρουόμενα αποτελέσματα σε ασθενείς με ΙΨΔ: Οι

Schmidtke et al¹²³ δεν παρατήρησαν έλλειμμα. Οι Mataix-Cols et al¹¹¹ αναφέρουν έλλειμμα σε μια πρώτη έρευνα, αλλά σε μια μεταγενέστερη, με ισχυρότερους ελέγχους νοπτικής ικανότητας,¹³⁷ περιγράφουν φυσιολογική απόδοση ασθενών με ΙΨΔ. Τέλος, οι Cavadini et al,¹⁵⁸ χρησιμοποιώντας μια δηλωτική και μια διαδικαστική εκδοχή της δοκιμασίας, ανέφεραν έλλειμμα και στις δύο, δείχνοντας παράλληλα ότι το μέγεθος του ελλείμματος στη μια εκδοχή δεν συσχετιζόταν με την έκταση του ελλείμματος στη δεύτερη. Βάσει του διαχωρισμού αυτού, πρότειναν τη συμμετοχή διαφοροποιήσιμων φλοιωδών και υποφλοιωδών δυσλειτουργιών στην ΙΨΔ, τονίζοντας τη συμμετοχή του ραβδωτού σώματος.

Καμιά μελέτη δεν αναφέρει έκπτωση ασθενών με ΙΨΔ στη δοκιμασία Tower of London (TOL). Στην ηλεκτρονική μορφή της (CANTAB TOL), ασθενείς με ΙΨΔ απέδωσαν φυσιολογικά όσον αφορά στην ακρίβεια,^{100,101,144} έδειξαν, ωστόσο, σημαντική καθυστέρηση στην παραγωγή εναλλακτικών στρατηγικών μετά από λάθη,¹⁴⁴ πιθανόν λόγω υπερβολής ελέγχου (checking). Οι Purcell et al^{100,101} δεν διαπίστωσαν αύξηση στους χρόνους σκέψης των ασθενών, αλλά στο χρόνο έναρξης κάθε δοκιμασίας.

Συμπερασματικά, η μερικά ελλειμματική απόδοση ασθενών με ΙΨΔ στη δοκιμασία αυτή μπορεί να οφείλεται σε κινητική ή και σε γνωστική επιβράδυνση, αλλά μπορεί επίσης να απορρέει από το προαναφερθέν έλλειμμα στη χωροταξική μνήμη εργασίας ή από εμμονή στην επανάληψη λαθών πριν από την εγκατάλειψη μιας άγονης στρατηγικής.

4. ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι αντιφάσεις στα υπάρχοντα *νευροψυχολογικά* ευρήματα δεν επιτρέπουν τη διατύπωση μιας σαφούς νευροψυχολογικής περιγραφής της ΙΨΔ. Οι αντιφάσεις αυτές οφείλονται εν μέρει σε μεθοδολογικές διαφορές στην επιλογή δειγμάτων (με ή χωρίς φαρμακολογική αγωγή, με ή χωρίς συννοσηρότητες), αλλά επίσης στο γεγονός ότι οι υπάρχουσες νευροψυχολογικές δοκιμασίες, οι οποίες έχουν σχεδιαστεί για τη διαφοροποίηση πληθυσμών με αδρές και περικαρακωμένες νευρολογικές βλάβες, δεν ενδείκνυνται για τη διερεύνηση των διάχυτων νευροψυχολογικών δυσλειτουργιών, οι οποίες συνδέονται με ψυχιατρικές νοσολογικές οντότητες. Συνοπτικά, η οπτικοχωρική λειτουργία, η προσοχή και η ταχύτητα διαχείρισης πληροφοριών φαίνονται φυσιολογικές σε ασθενείς με ΙΨΔ, εφόσον εξαιρεθούν φαρμακολογικές

επιδράσεις. Τα ελλείμματα που έχουν παρατηρηθεί στην οπτικοχωρική και λεκτική μνήμη φαίνονται δευτερογενή, οφειλόμενα σε ανεπαρκή χρήση στρατηγικών κωδικοποίησης, παρατήρηση συμβατή με διαταραχές στο επίπεδο εκτελεστικών λειτουργιών. Πράγματι, αν και υπάρχουν αντιφατικά ευρήματα, τα δεδομένα σχετικά με την ευελιξία της προσοχής, το σχεδιασμό και την επίλυση προβλημάτων συγκλίνουν στην ύπαρξη απαρτιωτικού ελλείμματος στους ασθενείς με ΙΨΔ.

Οι προαναφερθείσες εκτελεστικές δυσλειτουργίες είναι συμβατές με τα *νευροαπεικονιστικά* ευρήματα, που συνδέουν την ΙΨΔ με διαταραχές στη μεταβολική δραστηριότητα του κογχομετωπιαίου-ραβδωτού κυκλώματος.¹⁹

Τα *νευροχημικά* ευρήματα συσχετίζουν στενά την ΙΨΔ με δυσλειτουργία του σεροτονινεργικού συστήματος, αναδεικνύοντας το ρόλο του 5-HT₂ υποδοχέα ως ιδιαίτερα σημαντικού στην αιτιοπαθογένεια της ΙΨΔ καθώς και στη μεσολάβηση του αντι-ιδεοψυχαναγκαστικού αποτελέσματος των SSRIs.^{29,30,32-34,38,39,83} Εκτός του σεροτονινεργικού, το ντοπαμινεργικό σύστημα έχει επίσης ενοχοποιηθεί στη γένεση ιδεοψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων, βάσει της υψηλής συννοσηρότητας ΙΨΔ και του συνδρόμου Tourette⁴⁶ και της ευεργετικής δράσης των αντιψυχωσικών σε αντιστάμενους ασθενείς με ΙΨΔ.⁴²⁻⁴⁵ Ο ρόλος του D₁ υποδοχέα φαίνεται ιδιαίτερα σημαντικός, καθώς η χρονία ευόδωση φλοιωδών και μεταιχμιακών νευρώνων που περιέχουν τον υποδοχέα αυτόν προκαλεί σε πειραματόζωα συμπεριφορές ανάλογες με εκείνες των ανθρώπινων καταναγκαστικών διαταραχών.⁴⁷

Τα παραπάνω κλινικά δεδομένα, αλλά και τα ευρήματα προκλινικών μελετών,^{47-51,83} οδηγούν προς μια υπόθεση αλληλεπίδρασης σεροτονινεργικού και ντοπαμινεργικού συστήματος στην αιτιοπαθογένεια κάποιων τουλάχιστον μορφών ΙΨΔ. Ιδιαίτερη σημασία έχει δοθεί στην αλληλεπίδραση σεροτονίνης-ντοπαμίνης στο επίπεδο του ραβδωτού σώματος, το οποίο έχει συσχετιστεί και νευροαπεικονιστικά με την παθοφυσιολογία της νόσου. Ειδικότερα, προτείνεται ότι η αλληλεπίδραση των νευρώνων σεροτονίνης και ντοπαμίνης συμβαίνει μέσω των μετασυναπτικών 5-HT₂ υποδοχέων πάνω στον ντοπαμινεργικό νευράξονα.^{54,55}

Περαιτέρω διερεύνηση των μηχανισμών αιτιοπαθογένειας της ΙΨΔ αναμένεται από τη βελτίωση νευροψυχολογικών δοκιμασιών και το συνδυασμό τους με νευροαπεικονιστικές τεχνικές, καθώς και από το συνδυασμό πειραματικών μοντέλων με τη χρήση ειδικών αγωνιστών/ανταγωνιστών υποδοχέων και ειδικών καταστροφών στο ΚΝΣ.

ABSTRACT

Obsessive compulsive disorder: Neurobiological and neuropsychological substrate

E. TSALTAS, D. KONTIS, H. GIANNOU, V. BOULOUGOURIS, K. SOLDATOS

*Laboratory of Experimental Psychology, Department of Psychiatry, Medical School, University of Athens, "Eginition" Hospital, Athens, Greece**Archives of Hellenic Medicine 2006, 23(4):323–340*

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a common and disabling psychiatric disorder. Significant progress has been made in the investigation of its neurobiological and neuropsychological substrate. From a neuroanatomical perspective, neuroimaging data associate OCD with dysfunction in the neuronal circuits connecting thalamus and cortex via the basal ganglia (metabolic changes in the orbitofrontal-striatal loop). On the neurochemical level, OCD has been associated mainly with serotonergic dysfunction, although the contribution of other neurotransmitter systems, the dopaminergic system in particular, is also under investigation. The hypothesis of a serotonin-dopamine interaction in the basal ganglia is particularly interesting, as it is congruent with the neuroimaging data and can accommodate the high comorbidity noted between OCD and the Tourette syndrome. A significant body of data supports neuroimmunological and genetic contributions to OCD pathophysiology. Neuropsychological findings in OCD patients indicate mild or no deficits in the areas of visuospatial function, attention and information processing speed, provided that pharmacological influences are excluded. The memory deficits reported appear to be secondary to executive dysfunction, specifically inefficient use of coding strategies. Data on executive functions such as coding, set shifting, planning and problem solving, although somewhat controversial, suggest deficits in OCD patients. Such deficits are compatible with the neuroimaging findings which associate OCD with dysfunction in the orbitofrontal-striatal loop. In conclusion, in spite of significant recent advances, OCD pathophysiology needs further clarification, which appears forthcoming mainly from the areas of neuroimaging and animal modeling.

Key words: Animal models, Dopamine, Neuroanatomy, Neuropsychology, Obsessive-compulsive disorder, Review, Serotonin

Βιβλιογραφία

1. WEISSMAN MM, BLAND RC, CANINO GJ, GREENWALD S, HWU HG, LEE CK ET AL. The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1994, 55(Suppl):5–10
2. ROBBINS LN, HELZER JE, WEISSMAN M, ORVASCHEL H, GRUENBERG E, BURKE JD Jr ET AL. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry* 1984, 138:949–958
3. KARNO M, GOLDING J, SORENSON S, BURNAM MA. The epidemiology of obsessive compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 1988, 49:1094–1099
4. MURRAY CJL, LOPEZ AD. Global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and morbidity from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Vol I. Harvard, WHO, 1996
5. LECKMAN JF, GRICE DE, BOARDMAN J, ZHANG H, VITALE A, BONDI C ET AL. Symptoms of obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997, 154:911–917
6. SUMMERFELDT LJ, RICHTER MA, ANTONY MM, SWINSON RP. Symptom structure in obsessive compulsive disorder: A confirmatory factor-analytic study. *Behav Res Ther* 1999, 37:297–311
7. CAVALLINI MC, DI BELLA D, SILIPRANDI F, MALCHIODI F, BELLODI L. Exploratory factor analysis of obsessive compulsive patients and association with 5-HTTLPR polymorphism. *Am J Med Genet* 2002, 114:347–353
8. BLACK DW, MONAHAN P, GABLE J, BLUM N, CLANCY G, BAKER P. Hoarding and treatment response in 38 non-depressed subjects with obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1998, 59:420–425
9. WINSBERG ME, CASSIC KS, KORAN LM. Hoarding in obsessive compulsive disorder: A report of 20 cases. *J Clin Psychiatry* 1999, 60:591–597
10. MATAIX-COLS D, RAUCH SL, MANZO PA, JENIKE MA, BAER L. 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* 1999, 156:1409–1416
11. BASOGLU M, LAX T, KASVIKS Y, MARKS M. Predictors of improvement in obsessive compulsive disorder. *J Anxiety Disorder* 1988, 2:299–317
12. MATAIX-COLS D, MARKS IM, GREIST JH, KOBAC KA, BAER L. Obsessive compulsive symptom dimensions as predictors of compliance with and response to behaviour therapy: Results from a controlled trial. *Psychother Psychosom* 2002, 71:255–262

13. SAMUELS J, BIENVENU OJ, RIDDLE MA, CULLEN BA, GRADOS MA, LIANG KY ET AL. Hoarding in obsessive compulsive disorder: Results from a case-control study. *Behav Res Ther* 2002, 40:517–528
14. LECKMAN JF, PAULS DL, ZHANG H, ROSARIO-CAMPOS MC, KATSOVICH L, KIDD KK ET AL AND THE TOURETTE SYNDROME ASSOCIATION INTERNATIONAL CONSORTIUM FOR GENETICS. Obsessive compulsive symptom dimensions in affected sibling pairs diagnosed with Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Med Genet* 2003, 116B:60–68
15. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, USA, American Psychiatric Press, 1994
16. CHEYETTE SR, CUMMINGS JL. Encephalitis lethargica: Lessons for contemporary neuropsychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995, 7:125–134
17. BAXTER LR, CLARK EC, IQBAL M, ACKERMANN RF. Cortical/subcortical systems in the mediation of obsessive compulsive disorder: Modeling the brain's mediation of a classic "neurosis". In: Lictor D, Cummings J (eds) *Cortical/subcortical systems in neuropsychiatry*. Guilford Press, New York, 2000:207–230
18. BAXTER LR, SAXENA S, BRODY AL, ACKERMANN RF, COLGAN M, SCHWARTZ JM ET AL. Brain mediation of obsessive compulsive disorder symptoms: Evidence from functional brain imaging studies in the human and non-human primate. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1996, 1:32–47
19. SAXENA S, BOTA RG, BRODY AL. Brain-behavior relationships in obsessive compulsive disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001, 6:82–101
20. SAXENA S, RAUCH S. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000, 23:563–586
21. ΚΟΝΤΗΣ ΔΚ, ΛΥΚΟΥΡΑΣ ΕΠ, ΚΟΝΤΑΞΑΚΗΣ ΒΠ, ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ ΓΝ. Βασικά γάγγλια. *Ψυχιατρική* 2001, 12:42–57
22. BAXTER LR Jr, SCHWARTZ JM, MAZZIOTTA JC, PHELPS ME, PAHL JJ, GUZE BH ET AL. Cerebral glucose metabolic rates in non-depressed patients with obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988, 145:1560–1563
23. BAXTER LR, SCHWARTZ JM, BERGMAN KS, SZUBA MP, GUZE BH, MAZZIOTTA JC ET AL. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behaviour therapy for obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992, 49:681–689
24. SWEDO SE, SHAPIRO MB, GRADY CL, CHESLOW DL, LEONARD HL, KUMAR A ET AL. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989, 46:518–523
25. RAUCH S, DOUGHERTY D, SHIN L, ALPERT NM, MANZO P, LEAHY L ET AL. Neural correlates of factor analyzed OCD symptom dimensions: A PET study. *CNS Spectr* 1998, 3:37–43
26. FERNANDEZ-CORDOBA E, LOPEZ-IBOR ALINO J. La monoclormipramina en enfermos psiquiatricos resistentes a otros tratamientos. *Acta Luso-Esp Neurol Psiquiatr Ciene Afines* 1967, 26:119–147
27. BARR LC, GOODMAN WC, PRICE LH, McDOUGLE CJ, CHARNEY DS. The serotonin hypothesis of obsessive compulsive disorder: Implications of pharmacological challenge studies. *J Clin Psychiatry* 1992, 53S:17–28
28. THOREN P, ASBERG M, BERTILSSON L, MELLSTROM B, SJOQVIST F, TRASKMAN L. Clomipramine treatment of obsessive compulsive disorder. II. Biochemical aspects. *Arch Gen Psychiatry* 1980, 37:1289–1294
29. ZOHAR J, INSEL TR. Obsessive compulsive disorder: Psychobiological approaches to diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Biol Psychiatry* 1987, 22:667–687
30. LESCH KP, HOH A, DISSELKAMP-TIETZE J, WIESMANN M, OSTERHEIDER M, SCHULTE HM. 5-hydroxytryptamine 1A receptor responsivity in obsessive-compulsive disorder. Comparison of patients and controls. *Arch Gen Psychiatry* 1991, 48(Suppl 6):540–547
31. GRADY TA, PIGOTT TA, L'HEUREUX F, HILL JL, BERNSTEIN SE, MURPHY DL. Double-blind study of adjuvant buspirone for fluoxetine-treated patients with obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1993, 150:819–821
32. McDOUGLE CJ, GOODMAN WK, LECKMAN JF, HOLZER JC, BARR LC, McCANCE-KATZ E ET AL. Limited therapeutic effect of addition of buspirone in fluvoxamine-refractory obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1993, 150:647–649
33. ERZEGOVESI S, RONCHI P, SMERALDI E. 5-HT₂ receptor and fluvoxamine effect in obsessive compulsive disorder. *Hum Psychopharmacol* 1992, 7:287–289
34. DELGADO PL. Future pharmacotherapy for obsessive compulsive disorder: 5-HT₂ agonists and beyond. In: Maj M, Sartorius N, Okasha A, Zohar J (eds) *Obsessive compulsive disorder*. WPA Series Evidence and Experience in Psychiatry, Vol 4, John Wiley & Sons Ltd, New York, 2000:68–70
35. ZOHAR J. Is 5-HT_{1D} involved in obsessive compulsive disorder? *Eur Neuropsychopharmacol* 1996, 6:55
36. STERN L, ZOHAR J, HENDLER T, IANCO I, SASSON Y. The potential role of 5-HT_{1D} receptors in the pathophysiology and treatment of obsessive compulsive disorder. *CNS Spectr* 1998, 3:46–49
37. KORAN LM, PALLANTI S, QUERCIOLO L. Sumatriptan, 5-HT_{1D} receptors and obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001, 11:169–172
38. PIAN KL, WESTENBERG HG, VAN MEGEN HJ, DEN BOER JA. Sumatriptan (5-HT_{1D} receptor agonist): Does not exacerbate symptoms in obsessive compulsive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 1998, 140:365–370
39. BOSHUISEN ML, DEN BOER JA. Zolmitriptan (a 5-HT_{1B/1D} receptor agonist with central action): Does not increase symptoms in obsessive compulsive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2000, 152:74–79
40. FOA EB, KOZAC MG, GOODMAN DK, HOLLANDER E, JENIKE MA, RASMUSSEN SA. DSM-IV field trial: Obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995, 152:90–96
41. PAPAΚΟΣΤΑΣ ΥΓ, ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ ΓΝ. Insight and psychological aspects of obsessive compulsive disorder. In: Maj M, Sartorius N, Okasha A, Zohar J (eds) *Obsessive compulsive disorder*. WPA Series Evidence and Experience in Psychiatry, Vol 4, John Wiley & Sons Ltd, New York, 2000:34–36
42. PAULS DL, TOWBIN KE, LECKMAN JF, ZAHNER GE, COHEN DJ. Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive compulsive disorder. Evidence supporting a genetic relationship. *Arch Gen Psychiatry* 1986, 43:1180–1182

43. McDOUGLE CJ, EPPERSON CN, PELTON GH, WASYLINK S, PRICE LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000, 57:794–801
44. BOGAN AM, KORAN LM, CHUONG HW, VAPNIK T, BYSTRITSKY A. Quetiapine augmentation in obsessive compulsive disorder resistant to serotonin reuptake inhibitors: An open-label study. *J Clin Psychiatry* 2005, 66:73–79
45. McDONOUGH M, KENNEDY N. Pharmacological management of obsessive compulsive disorder: A review for clinicians. *Harv Rev Psychiatry* 2002, 10:127–137
46. GOODMAN WK, McDOUGLE CJ, PRICE LH, RIDDLE MA, PAULS DL, LECKMAN JF. Beyond the serotonin hypothesis: A role for dopamine in some forms of obsessive compulsive disorder? *J Clin Psychiatry* 1990, 51(Suppl 3):36–43, discussion 55–58
47. CAMPBELL KM, DE LECEA L, SEVERYNSE DM, CARON MG, McGRATH MJ, SPARBER SB ET AL. Obsessive compulsive disorder-like behaviors caused by a neuropotentiating transgene targeted to cortical and limbic D1+ neurons. *J Neurosci* 1999, 19:5044–5053
48. SULLIVAN RM, TALANGBAYAN H, EINAT H, SZECHTMAN H. Effects of quinpirole on central dopamine systems in sensitized and non-sensitized rats. *Neuroscience* 1998, 83:781–789
49. SZECHTMAN H, SULIS W, EILAM D. Quinpirole induces compulsive behavior in rats: A potential animal model of obsessive compulsive disorder (OCD). *Behav Neurosci* 1998, 112:1475–1485
50. SZECHTMAN H, CULVER K, EILAM D. Role of dopamine systems in obsessive compulsive disorder (OCD): Implications from a novel psychostimulant-induced animal model. *Pol J Pharmacol* 1999, 51:55–61
51. SZECHTMAN H, ECKERT MJ, TSE WS, BOERSMA JT, BONURA CA, McCLELLAND JC ET AL. Compulsive checking behaviour of quinpirole-sensitized rats as an animal model of obsessive compulsive disorder (OCD): Form and control. *BMC Neurosci* 2001 2:4 <http://www.biomedcentral.com/1471-2202/2/4>
52. ICHIKAWA J, MELTZER H. Relationship between dopaminergic and serotonergic neuronal activity in the frontal cortex and the action of typical and atypical antipsychotic drugs. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999, 249(Suppl 4):90–98
53. KAPUR S, REMINGTON G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996, 153:466–476
54. STAHL SM. *Essential psychopharmacology: Neuroscience basic and practical applications*. Cambridge University Press, 1998
55. STAHL SM. *Essential psychopharmacology: Neuroscience basic and practical applications*. Cambridge University Press, 2000
56. SULLIVAN GM, COPLAN JD. Anxiety disorders. Biochemical aspects. In: Sadock BS, Sadock VA (eds) *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2000:1450–1456
57. LUCEY JV, BUTCHER G, CLARE AW. Elevated growth hormone responses to pyridostigmine in obsessive compulsive disorder: Evidence of cholinergic hypersensitivity. *Am J Psychiatry* 1993, 150:961–962
58. McGRATH MJ, CAMPBELL KM, PARKS CR, BURTON FH. Glutamate drugs exacerbate symptomatic behavior in a transgenic model of comorbid Tourette's syndrome and obsessive compulsive disorder. *Brain Res* 2000, 877:23–30
59. McDOUGLE CJ, BARR LC, GOODMAN WK, PRICE LH. Possible role of neuropeptides in obsessive compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 1999, 24:1–24
60. LOCHNER C, STEIN DJ. Gender in obsessive compulsive disorder and obsessive compulsive spectrum disorders. *Arch Women Ment Health* 2001, 4:19–26
61. HARVEY B, BRINK CB, SEEDAT S, STEIN DJ. Defining the neuro-molecular action of myo-inositol: Application to obsessive compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001, 26:21–32
62. MARAZZITI D, MASALA I, ROSSI A, HOLLANDER E, PRESTA S, GIANNACCINI G ET AL. Increased inhibitory activity of protein kinase C on the serotonin transporter in OCD. *Neuropsychobiology* 2000, 41:171–177
63. PEREZ J, TARDITO D, RAVIZZA L, RACAGNI G, MORI S, MAINA G. Altered cAMP-dependent protein kinase A in platelets of patients with obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2000, 157:284–286
64. SWEDO SE, LEONARD HL, GARVEY M, MITTLEMAN B, ALLEN AJ, PERLMUTTER S ET AL. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: Clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998, 155:264–271
65. MURPHY TK, GOODMAN WK, FUDGE MW, WILLIAMS RC Jr, AY-OUB EM, DALAL M ET AL. B lymphocyte antigen D8/17: A peripheral marker for childhood-onset obsessive compulsive disorder and Tourette's syndrome? *Am J Psychiatry* 1997, 154:402–407
66. MITTLEMAN BB, CASTELLANOS FX, JACOBSEN LK, RAPOPORT JL, SWEDO SE, SHEARER GM. Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *J Immunol* 1997, 159:2994–2999
67. RASMUSSEN SA, TSUANG MT. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1986, 143:317–322
68. CAREY G, GOTTESMAN IL. Twin and family studies of anxiety, phobic, and obsessive compulsive disorders. In: Klien DF, Rabking J (eds) *Anxiety: New research and changing concepts*. Raven Press, New York, 1981:117–136
69. KARAYIORGOU M, ALTEMUS M, GALKE BL, GOLDMAN D, MURPHY DL, OTT J ET AL. Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive compulsive disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94:4572–4575
70. MCKINNEY WT. Animal research and its relevance to psychiatry. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds) *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2000:545–562

71. GEYER MA, MARKOU A. Animal models of psychiatric disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds) *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. Raven Press, Ltd, New York, 1995:787–798
72. GEYER MA, MARKOU A. The role of preclinical models in the development of psychotropic drugs. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C (eds) *Psychopharmacology: The fifth generation of progress*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002:445–455
73. NURNBERG HG, KEITH SJ, PAXTON DM. Consideration relevance of ethology animal models for human repetitive behavioral spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 1997, 41:226–229
74. RAPOPORT JL, RYLAND DH, KRIETE M. Drug treatment of canine acral lick. An animal model of obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992, 49:517–521
75. ALTEMUS M, GLOWA JR, MURPHY DL. Attenuation of food-restriction-induced running by chronic fluoxetine treatment. *Psychopharmacol Bull* 1993, 29:397–400
76. FERNANDEZ-GUASTI A, ULLOA RE, NICOLINI H. Age differences in the sensitivity to clomipramine in an animal model of obsessive compulsive disorder. *Psychopharmacology* 2003, 166:195–201
77. ICHIMARU Y, EGAWA T, SAWA A. 5-HT_{1A}-receptor subtype mediates the effect of fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor, on marble-burying behavior in mice. *J Pharmacol* 1995, 68:65–70
78. JOEL D, AVISAR A. Excessive lever pressing following post-training signal attenuation in rats: A possible animal model of obsessive compulsive disorder? *Behav Brain Res* 2001, 123:77–87
79. JOEL D, BEN-AMIR E, DOLJANSKY J, FLAISHER S. “Compulsive” lever-pressing is attenuated by the serotonin reuptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine but not by the tricyclic antidepressant desipramine or the anxiolytic diazepam. *Behav Pharmacol* 2004, 15:241–252
80. WOODS A, SMITH C, SZEWCZAK M, DUNN RW, CORNFELDT M, CORBETT R. Selective serotonin re-uptake inhibitors decrease schedule-induced polydipsia in rats: A potential model for obsessive compulsive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 1993, 112:195–198
81. YADIN E, FRIEDMAN E, BRIDGER WH. Spontaneous alternation behavior: An animal model for obsessive compulsive disorder? *Pharmacol Biochem Behav* 1991, 40:311–315
82. ULLOA RE, NICOLINI H, FERNANDEZ-GUASTI A. Age differences in an animal model of obsessive compulsive disorder: Participation of dopamine: Dopamine in an animal model of OCD. *Pharmacol Biochem Behav* 2004, 78:661–666
83. TSALTAS E, KONTIS D, CHRYSIKAKOU S, GIANNOU H, BIBA A, PALLIDI S ET AL. Reinforced spatial alternation as an animal model of OCD: Investigation of 5-HT_{2C} receptor involvement in OCD pathophysiology. *Biol Psychiatry* 2005, 15:1176–1185
84. OTTO MW. Normal and abnormal information processing. A neuropsychological perspective on obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1992, 15:825–848
85. ALARCÓN RD, LIBB JW, BOLL TJ. Neuropsychological testing in obsessive compulsive disorder: A clinical review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994, 6:217–228
86. HAERTING C, MARKOWITSCH HJ. Neuropsychologische Befunde der Zwangsstörung. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1997, 65:509–515
87. COX CS. Neuropsychological abnormalities in obsessive compulsive disorder and their assessments. *Int Rev Psychiatry* 1997, 9:45–59
88. TALLIS F. The neuropsychology of OCD: A review and consideration of clinical implications. *Br J Clin Psychol* 1997, 36:3–20
89. KATHMANN N. Neuropsychologie der Zwangsstörung. *Psychotherapie* 1998, 3:249–257
90. KUELZ AK, HOHAGEN F, VODERHOLZER U. Neuropsychological performance in obsessive compulsive disorder: A critical review. *Biol Psychol* 2004, 65:185–236
91. BUTTERS N, SCELDER NR, FEDIO P. Comparison of parietal and frontal lobe spatial deficits in man: Extrapersonal vs personal (egocentric) space. *Percept Mot Skills* 1972, 14:27–34
92. HOOPER HE. *The Hooper visual organization test manual*. Western Psychological Services, Los Angeles, 1958
93. LEZAK K. *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, 1995
94. WECHSLER D. *Wechsler adult intelligence scale revised*. The Psychological Corporation, San Antonio, 1981
95. OSTERRIETH PA. Le test du copie d'une figure complex: Contribution à l'étude de la perception et de la memoire (The test of copying a complex figure: A contribution to the study of perception and memory). *Arch Psychol* 1944, 30:286–350
96. MORITZ S, BOETHERN A, FRICKE S, ANDERSEN B, HAND I. An investigation of elementary visuospatial functions in obsessive compulsive disorder. *Cogn Neuropsychiatry* (submitted)
97. HORN W. *Das Leistungsprüfsystem (L-P-S)* [The performance-test-system]. Hogrefe, Göttingen, Germany, 1962
98. BENTON AL. *Revised visual retention test*. 4th ed. The Psychological Corporation, San Antonio, 1974
99. MORITZ S, KLOSS M, JAHN H, SCHICK M, HAND I. Impact of comorbid depressive symptoms on non verbal memory and visuospatial performance in obsessive compulsive disorder. *Cogn Neuropsychiatry* 2003, 8:261–272
100. PURCELL R, MARUFF P, KYRIOS M, PANTELIS C. Cognitive deficits in obsessive compulsive disorder on tests of frontostriatal function. *Biol Psychiatry* 1998, 43:348–357
101. PURCELL R, MARUFF P, KYRIOS M, PANTELIS C. Neuropsychological deficits in obsessive compulsive disorder. A comparison with unipolar depression, panic disorder and normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 1998, 55:415–423
102. ROBBINS TW, JAMES M, OWEN AM, SAHAKIAN B, McINNES L, RABBIT P. A neural system's approach to the cognitive psychology of ageing using the CANTAB battery. In: Rabbit P (ed) *Methodology of frontal and executive function*. Hove, Psychology Press, 1997:215–238

103. REY A. *L'examen clinique en psychologie*. Presses Universitaires de France, Paris, 1964
104. WECHSLER D. *Wechsler memory scale*. 3rd ed. The Psychological Corporation, San Antonio, 1997
105. DELIS DC, KRAMER JH, KAPLAN E, OBER BA. *California verbal learning test: Adult version manual*. The Psychological Corporation, San Antonio, 1987
106. BOONE KB, ANANTH J, PHILPOTT L. Neuropsychological characteristics of non-depressed adults with obsessive compulsive disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1991, 4:96–109
107. ZIELINSKI CM, TAYLOR MA, JUZWIN KR. Neuropsychological deficits in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1991, 4:110–116
108. CHRISTENSEN KJ, KIM SW, DYSKEN MW, HOOVER KM. Neuropsychological performance in obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1992, 31:4–18
109. MARTIN A, WIGGS CL, ALTEMUS M, RUBENSTEIN C, MURPHY DL. Working memory as assessed by subject-ordered tasks in patients with obsessive compulsive disorder. *J Clin Exp Neuropsychol* 1995, 17:786–792
110. COHEN LJ, HOLLANDER E, DeCARIA CM, STEIN DJ, SIMEON D, LIEBOWITZ MR ET AL. Specificity of neuropsychological impairment in obsessive compulsive disorder: A comparison with social phobic and normal control subjects. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996, 8:82–85
111. MATAIX-COLS D, JUNQUE C, SANCHEZ-TURET M, VALLEJO J, VERGER K, BARRIOS M. Neuropsychological functioning in a sub-clinical obsessive compulsive sample. *Biol Psychiatry* 1999, 45:898–904
112. SAVAGE CR, DECKERSBACH T, WILHELM S, RAUCH SL, BAER L, REID T ET AL. Strategic processing and episodic memory impairment in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychology* 2000, 14:141–151
113. DECKERSBACH T, OTTO MW, SAVAGE CR, BAER L, JENIKE MA. The relationship between semantic organization and memory in obsessive compulsive disorder. *Psychother Psychosom* 2000, 69:101–107
114. CABRERA AR, McNALLY RJ, SAVAGE C. Missing the forest for the trees? Deficient memory for linguistic gist in obsessive compulsive disorder. *Psychol Med* 2001, 31:1089–1094
115. SAVAGE CR. Neuropsychology of subcortical dementias. *Psychiatr Clin North Am* 1997, 20:911–931
116. SAVAGE CR, BAER L, KEUTHEN NJ, BROWN HD, RAUCH SL, JENIKE MA. Organizational strategies mediate non-verbal memory impairment in obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1999, 45:905–916
117. MARTIN A, PIGOTT TA, LALONDE FM, DALTON I, DUBBERT B, MURPHY DL. Lack of evidence for Huntington's disease-like cognitive dysfunction in obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1993, 33:345–353
118. REITAN RM. Validity of the trailmaking test as an indication of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1958, 8:271–276
119. ARONOWITZ BR, HOLLANDER E, DeCARIA C, COHEN L, SAOUD JB, STEIN D. Neuropsychology of obsessive compulsive disorder. Preliminary findings. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1994, 7:81–86
120. BERTHIER ML, KULISEVSKY J, GIRONELLI A, HERAS JA. Obsessive compulsive disorder associated with brain lesions: Clinical phenomenology, cognitive function and anatomic correlates. *Neurology* 1996, 47:353–361
121. SIEG J, LEFLOW B, HAND I. Neuropsychologische Minderleistungen und Therapieerfolg bei der Zwangsstörung. *Verhaltenstherapie* 1999, 9:7–14
122. JURADO MA, JUNQUI C, VALLEJO J, SALGADO P. Impairment of incidental memory for frequency in patients with obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2001, 104:213–220
123. SCHMIDTKE K, SCHORB A, WINKELMANN G, HOHAGEN F. Cognitive frontal dysfunction in obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1998, 43:666–673
124. BASSO MR, BORNSTEIN RA, CARONA F, MORTON R. Depression accounts for executive function deficits in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001, 14:241–245
125. MORITZ S, BIRKNER C, KLOSS M, FRICKE S, BOETHERN A, HAND I. Impact of comorbid depressive symptoms on neuropsychological performance in obsessive compulsive disorder. *J Abnorm Psychol* 2001, 110:653–657
126. MORITZ S, BIRKNER C, KLOSS M, JAHN H, HAND I, HAASEN C ET AL. Executive functioning in obsessive compulsive disorder, unipolar depression and schizophrenia. *Arch Clin Neuropsychol* 2002, 17:477–483
127. HOLLANDER E, COHEN L, RICHARDS M, MULLEN L, DeCARIA C, STERN Y. A pilot study of the neuropsychology of obsessive compulsive disorder and Parkinson's disease: Basal ganglia disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993, 5:104–107
128. SAVAGE CR, KEUTHEN NJ, JENIKE MA. Recall and recognition memory in obsessive compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996, 8:99–103
129. MILLIERY M, BOUVARD M, AUPETIT J. Cottraux sustained attention in patients with obsessive compulsive disorder: A controlled study. *Psychiatry Res* 2000, 96:199–209
130. OKASHA A, RAFAAT M, MAHALLAWY N, EL NAHAS G, SEIF EL DAWLA A, SAYED M ET AL. Cognitive dysfunction in obsessive compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000, 101:281–285
131. ROBERTSON IH, WARD T, RIDGEWAY V, NIMMO-SMITH I. *The test of everyday attention*. Thames Valley Test Co, Bury, St. Edmund, England, 1994
132. STROOP J. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935, 18:643–661
133. CLAYTON IC, RICHARDS JC, EDWARDS CJ. Selective attention in obsessive compulsive disorder. *J Abnorm Psychol* 1999, 108:171–175
134. MARTINOT JL, ALLILAIRE JF, MAZOYER BM, HANTOUCHE E, HURET JD, LEGAUT-DEMARE F. Obsessive compulsive disorder: A clinical neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta Psychiatr Scand* 1990, 82:233–242
135. STEIN DJ, COETZER R, LEE M, DAVIDS B, BOUWER C. Magnetic resonance brain imaging in women with obsessive compulsive disorder and trichotillomania. *Psychiatry Res* 1997, 74:177–182

136. MATAIX-COLS D, JUNQUE C, VALLEJO J, SÚNCHEZ-TURET M, VERGER K, BARRIOS M. Hemispheric functional imbalance in a sub-clinical obsessive compulsive sample assessed by the continuous performance test, identical pairs version. *Psychiatry Res* 1997, 72:115–126
137. MATAIX-COLS D, ALONSO P, PIFARRI J, MENCHÉN JM, VALLEJO J. Neuropsychological performance in medicated vs unmedicated patients with obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2002, 109:255–264
138. BERG EA. A simple, objective technique for measuring flexibility in thinking. *J Gen Psychol* 1948, 39:15–22
139. MILNER B. Effects of different brain lesions on card sorting: The role of frontal lobes. *Arch Neurol* 1963, 9:90–100
140. FREEDMAN M. Object alternation and orbitofrontal system dysfunction in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Brain Cogn* 1990, 14:134–143
141. FREEDMAN M, OSCAR-BERMAN M. Bilateral frontal lobe disease and selective delayed response deficits in humans. *Behav Neurosci* 1986, 100:207–208
142. FREEDMAN M, BLACK S, EBERT P, BINNS M. Orbitofrontal function, object alternation and perseveration. *Cereb Cortex* 1998, 8:18–27
143. ZALD DH, CURTIS C, FOLLEY BS, PARDO JV. Prefrontal contributions to delayed spatial and object alternation: A positron emission tomography study. *Neuropsychologia* 2002, 16:182–189
144. VEALE DM, SAHAKIAN BJ, OWEN AM, MARKS IM. Specific cognitive deficits in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in obsessive compulsive disorder. *Psychol Med* 1996, 26:1261–1269
145. ABBRUZZESE M, BELLODI L, FERRI S, SCARONE S. Frontal lobe dysfunction in schizophrenia and obsessive compulsive disorder: A neuropsychological study. *Brain Cogn* 1995, 27:202–212
146. ABBRUZZESE M, FERRI S, SCARONE S. Wisconsin card sorting test performance in obsessive compulsive disorder: No evidence for involvement of dorsolateral prefrontal cortex. *Psychiatry Res* 1995, 58:37–43
147. ABBRUZZESE M, FERRI S, SCARONE S. The selective breakdown of frontal functions in patients with obsessive compulsive disorder and in patients with schizophrenia: A double dissociation experimental finding. *Neuropsychologia* 1997, 35:907–912
148. GROSS-ISSEROFF R, SASSON Y, VOET H, HENDLER T, LUCA-HAIMOVICI K, KANDEL-SUSSMAN H ET AL. Alternation learning in obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1996, 39:733–738
149. HYMAS N, LEES A, BOLTON D, EPPS K, HEAD D. The neurology of obsessional slowness. *Brain* 1991, 114:2203–2233
150. LUCEY JV, BURNESSE CE, COSTA DC. Wisconsin card sorting task (errors) and cerebral blood flow in obsessive compulsive disorder. *Br J Med Psychol* 1997, 70:403–411
151. CAVEDINI P, FERRI S, SCARONE S, BELLODI L. Frontal lobe dysfunction in obsessive compulsive disorder and major depression: A clinical-neuropsychological study. *Psychiatry Res* 1998, 78:21–28
152. MORITZ S, FRICKE S, HAND I. Further evidence for delayed alternation deficits in obsessive-compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis* 2001, 189:562–564
153. SPITZNAGEL MB, SUHR JA. Executive function deficits associated with symptoms of schizotypy and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2002, 110:151–163
154. SIMON HA. The functional equivalence of problem solving skills. *Cognit Psychol* 1975, 7:268–288
155. GOEL V, GRAFMAN J. Are the frontal lobes implicated in "planning" functions? Interpreting data from the Tower of Hanoi. *Neuropsychologia* 1995, 33:623–643
156. SHALLICE T. Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1982, 298:199–209
157. ROWE JB, OWEN AM, JOHNSRUDE IS, PASSINGHAM RE. Imaging the mental components of a planning task. *Neuropsychologia* 2001, 39:315–327
158. CAVEDINI P, CISIMA M, RIBOLDI G, D'ANNUCCI A, BELLODI L. A neuropsychological study of dissociation in cortical and subcortical functioning in obsessive compulsive disorder by Tower of Hanoi task. *Brain Cogn* 2001, 46:357–363
159. ZITTERL W, URBAN C, LINZMAYER L, AIGNER M, DEMAL U, SEMLER B ET AL. Memory deficits in patients with DSM-IV obsessive compulsive disorder. *Psychopathology* 2001, 34:113–117
160. COETZER R, STEIN DJ, DU TOIT PL. Executive function in traumatic brain injury and obsessive compulsive disorder: An overlap? *Psychiatry Clin Neurosci* 2001, 55:83–87
161. ZOHAR J, HERMESH H, WEIZMAN A, VOET H, GROSS-ISSEROFF R. Orbitofrontal cortex dysfunction in obsessive compulsive disorder? Alternation learning in obsessive compulsive disorder: Male-female comparisons. *Eur J Neuropsychopharmacol* 1999, 9:407–413
162. HEAD D, BOLTON D, HYMAS N. Deficits in cognitive shifting ability in patients with obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1989, 25:929–937
163. KIMURA D. Right temporal lobe damage. *Arch Neurol* 1963, 8:264–271
164. MILNER B. Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *Br Med Bull* 1971, 27:272–277
165. WECHSLER D. A standardized memory scale for clinical use. *J Psychol* 1945, 19:87–95
166. WECHSLER D. *Wechsler memory scale manual*. The Psychological Corporation, San Antonio, 1987

Corresponding author:

E. Tsaltas, Laboratory of Experimental Psychology, Department of Psychiatry, "Eginition" Hospital, 74 Vasilissis Sofias Ave., GR-115 28 Athens, Greece
e-mail: tsaltasl@med.uoa.gr