

# Η νευροφυσιολογία της ψυχαναγκαστικής διαταραχής και τα προτεινόμενα μοντέλα παθογένεσης της νόσου

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΜΠΕΚΙΑΡΙΔΗΣ-ΜΟΣΧΟΥ \*, ΆΝΝΑ ΚΑΡΛΟΒΑΣΙΤΟΥ \*\*

## Περίληψη

Σημαντικός αριθμός ερευνών εστιάζονται στις νευροβιολογικές βάσεις της ψυχαναγκαστικής διαταραχής. Μελέτες λειτουργικού απεικονισμού, νευροανατομικού απεικονισμού και μελέτες ασθενών με εγκεφαλική βλάβη υποδεικνύουν τον κογχομετωπιαίο φλοιό και τον φλοιό της πρόσθιας έλικας του προσαγωγίου μαζί με τα δίκτυα τους που εμπλέκουν κυκλώματα των βασικών γαγγλίων και του θalamοφλοιϊκού συστήματος ως τις κύριες νευρολογικές δομές που σχετίζονται με την έκφραση της ψυχαναγκαστικής διαταραχής. Τρία μοντέλα της νόσου παρουσιάζονται. Το πρώτο, εστιάζεται στην ισορροπία μεταξύ μιας έμμεσης ανασταλτικής και μιας άμεσης διεγερτικής νευρικής οδού των δικτύων αυτών. Το δεύτερο, προτείνει τον ελλειμματικό ανασταλτικό έλεγχο ως τον βασικό μηχανισμό δημιουργίας των δυσλειτουργιών. Και το τρίτο ερμηνεύει την έκφραση των συμπτωμάτων ως δυσλειτουργία της θalamοφλοιϊκής δυσρυθμίας. Το τελευταίο βασισμένο σε κλινικά, νευροχειρουργικά και ηλεκτροεγκεφαλογραφικά δεδομένα παρέχει το περισσότερο πλήρες μοντέλο των νευροβιολογικών μηχανισμών που πιθανώς διέπουν την νόσο. Το φαινόμενο της διάσχισης μαζί με τη δυσλειτουργία της θalamοφλοιϊκής δυσρυθμίας παρέχουν πιθανή εξήγηση των εγκεφαλικών μηχανισμών εμφάνισης ψυχαναγκαστικής διαταραχής μετά από εγκεφαλικό τραύμα.

**Λέξεις κλειδιά:** θalamοφλοιϊκή δυσρυθμία, ψυχαναγκαστική διαταραχή, διάσχιση, παθογένεση, θalamοφλοιϊκά δίκτυα, εγκεφαλικό τραύμα, νευροπαθοφυσιολογία.

## 1. Εισαγωγή

Η ψυχαναγκαστική διαταραχή (ΨΔ) εμφανίζεται στο 2-3% του γενικού πληθυσμού σχεδόν σε όλες τις

χώρες για τις οποίες υπάρχουν επιδημιολογικά δεδομένα<sup>1</sup>. Είναι συνήθως χρόνια ασθένεια με επιπτώσεις στην λειτουργικότητα του ασθενούς σε επίπεδο διαπροσωπικών σχέσεων και επαγγελματικής απασχόλησης. Η ΨΔ χαρακτηρίζεται είτε από ιδεοληψίες, είτε από ψυχαναγκασμούς, είτε και από τα δύο. Οι εκδηλώσεις αυτές αποτελούν πηγή δυσφορίας για το άτομο και απασχολούν σημαντικό μέρος από τον χρόνο του<sup>2</sup>. Σημαντικό κομμάτι της ερευνητικής δραστηριότητας γύρω από τη νόσο εστιάζεται στον εντοπισμό και τη διασαφήνιση του νευροβιολογικού της υποβάθρου.

Τα ερευνητικά δεδομένα που παρέχουν πληροφορίες για την νευροβιολογία της ΨΔ προκύπτουν κατά κύριο λόγο από 3 διαφορετικές κατηγορίες μελετών: λειτουργικού απεικονισμού<sup>3,4,5</sup>, νευροανατομικού απεικονισμού<sup>6,7,8</sup> και περιπτώσεων όπου η ΨΔ προκύπτει ως αποτέλεσμα εγκεφαλικών βλαβών<sup>9,10</sup> (ανάπτυξη της ΨΔ μετά από εγκεφαλικό τραυματισμό, ως αποτέλεσμα λοίμωξης με τον Α β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο και νευροχειρουργική νευροψυχιατρικών παθήσεων). Ξεχωριστά κάθε ομάδα δεδομένων δεν είναι αρκετή για να προτείνει αιτιολογική συσχέτιση των αποτελεσμάτων με τη διαταραχή, η σύγκλιση όμως όλων των διαφορετικών δεδομένων στο να εμπλέκουν τα θalamοφλοιϊκά δίκτυα του κογχομετωπιαίου φλοιού (ΚΜΦ) και του φλοιού της πρόσθιας έλικας του προσαγωγίου (ΦΠΕΠ), τα οποία συμπεριλαμβάνουν και τα βασικά γάγγλια, παρέχει σαφή ένδειξη ότι τα κυκλώματα αυτά πιθανώς να παίζουν αιτιολογικό ρόλο στην παθογένεια της ΨΔ<sup>11</sup>.

Στο σύνολο τους τα ευρήματα γύρω από την νευροβιολογία της ΨΔ μέσα από τα διάφορα ερευνητικά παραδείγματα, παρά τους περιορισμούς τους, εξαιτίας της συμφωνίας που παρουσιάζουν γύρω από την εμπλοκή των φλοιϊκών - βασικά γάγγλια - θalamοφλοιϊκών (ΦΒΓΘΦ) δικτύων του ΚΜΦ και του ΦΠΕΠ φαίνεται να προτείνουν ότι οι συγκεκριμένες εγκεφαλικές περιοχές και οι συνδέσεις τους παίρνουν μέρος στην δημιουργία και έκφραση της διαταραχής. Τα ερωτήματα που αφήνουν οι μελέτες αυτές αναπάντητα είναι ποιές από τις εμπλεκόμενες περιοχές και συστήματα αποτελούν

\* Ψυχολόγος, Εργαστήριο Κλινικής Νευροφυσιολογίας Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ.

\*\* Καθηγήτρια Νευρολογίας, Εργαστήριο Κλινικής Νευροφυσιολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ.

την πρωταρχική παθοφυσιολογία του ενδεχόμενου νοσογόνου μηχανισμού, ποιός ο μηχανισμός αυτός και ποιά από τα ευρήματα εγκεφαλικών δυσλειτουργιών είναι αποτελέσματα των ανωμαλιών αυτών<sup>11</sup>.

## **2. Νευροβιολογικά μοντέλα των παρατηρούμενων ΦΒΓΘΦ ανωμαλιών της ψυχαναγκαστικής διαταραχής.**

### *2.1 Ισορροπία μεταξύ των άμεσων και έμμεσων κυκλωμάτων που διέρχονται μέσα από τα βασικά γάγγλια.*

Μια θεωρητική προσέγγιση της εμπλοκής των ΦΒΓΘΦ κυκλωμάτων στην ψυχαναγκαστική δυσλειτουργία είναι η ισορροπία μεταξύ των άμεσων και έμμεσων κυκλωμάτων που διέρχονται μέσα από τα βασικά γάγγλια<sup>3</sup>. Στο σύνολο του το άμεσο κύκλωμα, που ξεκινά από τον φλοιό και επιστρέφει διαμέσου των βασικών γαγγλίων και του θαλάμου, προκαλεί διεγερτικό αποτέλεσμα, ενώ το έμμεσο κύκλωμα, που περιλαμβάνει περισσότερες περιοχές, προκαλεί ανασταλτικό αποτέλεσμα. Το μοντέλο αυτό έχει αποδειχθεί χρήσιμο για την κατανόηση των υπερ- και υποκινητικών συμπτωμάτων στις νόσους Huntington και Parkinson αντίστοιχα<sup>12</sup>. Η υπερβολική δραστηριότητα δηλαδή στο άμεσο κύκλωμα προκαλεί διεγερτικά αποτελέσματα παράγοντας υπερκινητικά συμπτώματα όπως η χορεία στην νόσο Huntington ενώ αντίθετα υπέρμετρη δραστηριότητα στο έμμεσο κύκλωμα προκαλεί συνολικά περισσότερη αναστολή παράγοντας τα υποκινητικά συμπτώματα της νόσου του Parkinson. Η υπόθεση είναι ότι τα συμπτώματα αυτά προκύπτουν όταν εμπλέκονται τα δίκτυα που είναι υπεύθυνα για τις κινητικές λειτουργίες ενώ έχει προταθεί όταν αντίστοιχες ανωμαλίες διέγερσης προκύπτουν στα δίκτυα των ΦΒΓΘΦ κυκλωμάτων του ΚΜΦ και του ΦΠΕΠ αυτό έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία των εμμεσών της ΨΔ και ενδεχομένως των επαναλαμβανόμενων καταναγκασμών<sup>4</sup>. Την υπόθεση αυτή ενισχύει το γεγονός ότι ψυχαναγκαστική συμπτωματολογία εμφανίζεται σε ασθενείς με την νόσο του Huntington περισσότερο συχνά από ότι στο γενικότερο πληθυσμό<sup>13</sup>.

### *2.2 Το μοντέλο δυσλειτουργίας του ανασταλτικού ελέγχου*

Μία άλλη υπόθεση ερμηνείας των συμπτωμάτων που συναντώνται στην ΨΔ προκύπτει από την παρατήρηση ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς παρουσιάζουν συμπεριφορικές ελλείψεις σε έργα ανασταλτικού ελέγχου (inhibitory control tasks)<sup>14</sup>. Το δεδομένο αυτό έχει οδηγήσει στην υπόθεση ότι τα συμπτώμα-

τα της ΨΔ είναι αποτελέσματα δυσλειτουργίας του ανασταλτικού ελέγχου με τις ψυχαναγκαστικές σκέψεις να αναγνωρίζονται ως αποτυχία αναστολής ιδεών και την ψυχαναγκαστική συμπεριφορά ως αποτυχία αναστολής συμπεριφορών. Ελλείμματα σε παρόμοια έργα ανασταλτικού ελέγχου έχουν εντοπιστεί και σε άλλες ψυχιατρικές παθήσεις όπως στη σχιζοφρένεια<sup>15</sup>, στη διπολική διαταραχή<sup>16</sup> και στις εξαρτήσεις από ουσίες<sup>17</sup>. Η παρατήρηση των ελλειμμάτων αυτών σε τόσο διαφορετικές ασθένειες έχει οδηγήσει κάποιους ερευνητές στο να θεωρήσουν ότι δεν μπορεί ο δυσλειτουργικός ανασταλτικός έλεγχος να είναι ένα από τα βασικά αίτια μια και ο φαινότυπος των διαταραχών που εμπλέκονται είναι τόσο διαφορετικός<sup>11</sup>.

### *2.3 Θαλαμοφλοιϊκή δυσρυθμία*

Η διαταραχή της λειτουργίας του ανασταλτικού ελέγχου περιοχών του εγκεφάλου προτείνεται και από τους Sarnthein et al., (2003)<sup>18</sup> σε μια ακολουθία καταστάσεων που οδηγούν στην δυσλειτουργία διαφόρων θαλαμοφλοιϊκών δικτύων του εγκεφάλου με αποτέλεσμα την εμφάνιση νευροψυχιατρικών διαταραχών. Ανάλογα με το θαλαμοφλοιϊκό δίκτυο ή δίκτυα που δυσλειτουργούν προκύπτει και αντίστοιχη συμπτωματολογία. Η διαταραχή αυτή ονομάζεται θαλαμοφλοιϊκή δυσρυθμία (Thalamo-cortical Dysrhythmia) και υποστηρίζεται ότι χαρακτηρίζει το νευροβιολογικό υπόβαθρο ασθενειών όπως η ΨΔ, η σχιζοφρένεια, ο νευρογενής πόνος και η επιληψία<sup>18</sup>. Η θαλαμοφλοιϊκή δυσρυθμία ως βασικός νοσογόνος μηχανισμός νευροψυχιατρικών παθήσεων υποστηρίζεται από ευρήματα που προκύπτουν από τη νευροχειρουργική αντιμετώπιση της ΨΔ<sup>19</sup>. Οι Sarnthein et al., (2003)<sup>18</sup> και οι Jeanmonod et al., (2003)<sup>19</sup> περιγράφουν αναλυτικά την κατάσταση της θαλαμοφλοιϊκής δυσρυθμίας, τα στάδια που τη διέπουν και παραθέτουν συγκεκριμένα στοιχεία ΗΕΓ μετρήσεων του φλοιού, μετρήσεων των διαφορών δυναμικών στη περιοχή του θαλάμου (Local Field Potentials) καθώς και μαγνητοεγκεφαλικών μετρήσεων της εγκεφαλικής λειτουργίας ασθενών τα οποία στηρίζουν τις υποθέσεις αυτές. Ο μηχανισμός αυτός της θαλαμοφλοιϊκής δυσρυθμίας αποτελεί, ίσως, το περισσότερο πλήρες μοντέλο των παρατηρούμενων δυσλειτουργιών στην ΨΔ παρέχοντας τη δυνατότητα να συμπεριλάβει τα ευρήματα για τα ΦΒΓΘΦ κυκλώματα του εγκεφάλου στην ΨΔ καθώς και τα μοντέλα ανασταλτικού ελέγχου και ισορροπίας άμεσων και έμμεσων κυκλωμάτων, ενώ παράλληλα παρέχει ικανοποιητική εξήγηση της συμπτωματολογίας της ασθένειας και της βελτίωσης της μετά από τις νευροχειρουργικές επεμβάσεις.

### 2.3.1 Η ακολουθία των νοσογόνων καταστάσεων της θαλαμοφλοιϊκής δυσρυθμίας.

Οι Sarthein et al (2003)<sup>18</sup> και Jeanmonod et al (2003)<sup>19</sup> βασισμένοι σε νευροχειρουργικά, κλινικά και ηλεκτροεγκεφαλογραφικά (ΗΕΓ) δεδομένα εστιάζονται στη διαδραστική επικοινωνία μεταξύ φλοιού και θαλάμου και προτείνουν μια συγκεκριμένη ακολουθία νευροφυσιολογικών καταστάσεων ως χαρακτηριστική της θαλαμοφλοιϊκής δυσρυθμίας.

Το πρώτο βήμα στην ακολουθία αυτή είναι η υπερ-πόλωση των θαλαμικών κυττάρων ή των κυττάρων του δικτυωτού σχηματισμού μέσω της υπο-διέγερσης ή υπερ-αναστολής τους από μια αρχική βλάβη-δυσλειτουργία του εγκεφάλου. Η κατάσταση της θαλαμικής υπερπόλωσης οδηγεί σε απενεργοποίηση των Τ-τύπου διαύλων ασβεστίου των θαλαμικών νευρώνων, η οποία ξεκινά μια σειρά νευρωνικών αντιδράσεων<sup>18,19</sup> που καταλήγουν στην επιβολή ενός αργού θήτα ρυθμού στα θαλαμοφλοιϊκά κυκλώματα που ανήκουν. Η διάχυτη υπερπαραγωγή εγκεφαλικών κυμάτων στη θήτα συχνότητα οδηγεί σε μείωση της ενεργοποίησης των θαλαμοφλοιϊκών δικτύων που συμμετέχουν στις δράσεις αυτές και κατά συνέπεια οδηγεί στα αρνητικά συμπτώματα που αποδίδονται στη θαλαμοφλοιϊκή δυσρυθμία όπως η ακινησία, τα προβλήματα στην αντίληψη και τη κατάθλιψη<sup>18,19</sup>. Η τελευταία φάση του προτεινόμενου μοντέλου περιλαμβάνει τα θετικά συμπτώματα της θαλαμοφλοιϊκής δυσρυθμίας όπως οι επιληπτικές κρίσεις ή οι εμμονές και οι ψυχαναγκαστικές συμπεριφορές. Τα συμπτώματα αυτά προκύπτουν από ενεργοποίηση φλοιϊκών περιοχών σε υψηλές συχνότητες όπως βήτα και γάμα. Τα φλοιϊκά κέντρα που περιλαμβάνονται στα θαλαμοφλοιϊκά κυκλώματα συνδέονται επίσης και με άλλες περιοχές του φλοιού μέσω φλοιο-φλοιϊκών ανασταλτικών συνδέσεων (inhibitory neurons). Έτσι η υπερλειτουργία ενός φλοιϊκού κέντρου σε συχνότητα θήτα οδηγεί σε άρση της αναστολής, που ήδη ασκούσε, στις γύρω περιοχές και επομένως υψηλότερη του φυσιολογικού ενεργοποίηση των περιοχών αυτών σε συχνότητες βήτα/γάμα και παραγωγή των θετικών συμπτωμάτων. Η εξήγηση αυτή στηρίζεται σε μαγνητοεγκεφαλογραφικές μετρήσεις που εντοπίζουν στο φλοιό ασθενών με επίμονη ψυχαναγκαστική διαταραχή α) υπερπαραγωγή θήτα, β) υψηλά επίπεδα βήτα/γάμα δραστηριότητας και γ) ισχυρή χρονική συσχέτιση μεταξύ θήτα και βήτα/γάμα δραστηριότητας<sup>18</sup>.

Αύξηση των εγκεφαλικών κυμάτων χαμηλής συχνότητας απαντάται και σε φυσιολογικές λειτουργίες του θαλαμοφλοιϊκού συστήματος όπως είναι π.χ. η ΗΕΓ δραστηριότητα κατά τη διάρκεια του ύπνου<sup>20</sup>, κατά τη διάρκεια γνωστικών διεργασιών<sup>21,22</sup> και λίγα λεπτά μετά από την πρόκληση

πόνου σε υγιείς εθελοντές<sup>23</sup>. Αυτό που διακρίνει τη θαλαμοφλοιϊκή νευρωνική δραστηριότητα σε χαμηλές συχνότητες που συναντούμε στην παθολογική κατάσταση της θαλαμοφλοιϊκής δυσρυθμίας με την παρουσία παρόμοιας εγκεφαλικής δραστηριότητας σε φυσιολογικές λειτουργίες είναι ότι στη πρώτη περίπτωση η υπερπαραγωγή εγκεφαλικών κυμάτων χαμηλής συχνότητας είναι μακροχρόνια και διάχυτη<sup>18</sup>.

### 2.3.2 Η διάσχιση ως αρχική παθοφυσιολογία στην ανάπτυξη ΨΔ μετά από εγκεφαλική βλάβη.

Η θαλαμοφλοιϊκή δυσρυθμία ως νευροβιολογικό μοντέλο της ψυχαναγκαστικής διαταραχής φαίνεται να παρέχει μια ευρύτερη και περισσότερο πλήρη εξήγηση της διαταραχής από ότι τα δύο προηγούμενα μοντέλα, χωρίς, όμως, να τα αναιρεί. Παρόλα αυτά, αυτό που δεν αναφέρεται είναι η αρχική παθοφυσιολογία που οδηγεί στην πόλωση των θαλαμικών κυττάρων και τελικά στην ΘΔ. Η περισσότερο πιθανή απάντηση έρχεται από μελέτες ασθενών με εγκεφαλικά τραύματα. Στις περιπτώσεις γνωστικής δυσλειτουργίας μετά από εγκεφαλικό τραύμα ή άλλη βλάβη φαίνεται να εμπλέκονται παθογόνοι μηχανισμοί οι οποίοι παράγουν μόνιμου χαρακτήρα παροξυσμικές, λειτουργικές αλλαγές και προκαλούν μερικώς αναστρέψιμη εξασθένηση της συνολικής φλοιϊκής λειτουργίας<sup>24</sup>. Σχετικό εύρημα αποτελεί η παρατήρηση ότι μετά από εστιακή ισχαιμία ή εγκεφαλικό τραύμα το PET φανερώνει μείωση του φλοιϊκού μεταβολισμού σε περιοχές μακριά από το σημείο τραυματισμού. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται διάσχιση. Η υπο-ρυθμιστικότητα αυτή μιας εγκεφαλικής περιοχής στη διάσχιση προκύπτει από την απώλεια διεγερτικών ερεθισμάτων στην περιοχή αυτή τα οποία ξεκινούν από το αρχικό σημείο τραυματισμού ή της εστιακής διαταραχής. Η απώλεια ερεθισμάτων σε ένα δίκτυο νευρώνων συνήθως οδηγεί σε μία μορφή αναστολής της νευρογενούς λειτουργίας. Εάν μέσα στις περιοχές που επηρεάζονται από το φαινόμενο αυτό συμπεριλαμβάνονται σε σημαντικό βαθμό και θαλαμικές περιοχές τότε επιπλέον των επίμονων μειώσεων των νευρωνικών διεγερτικών ερεθισμάτων εμπλέκεται και ο μηχανισμός της θαλαμοφλοιϊκής δυσρυθμίας που περιγράφεται παραπάνω. Η εναλλαγή διέγερσης και αναστολής που παράγει υπερσυγχρονισμό σε σχετικά περιορισμένα, συγκεκριμένα, νευρωνικά δίκτυα παίζει ρόλο στην κλινική εικόνα και τον σχηματισμό συνδρόμων στους ασθενείς που έχουν υποστεί εγκεφαλικά τραύματα. Η παρουσία υπερ-συγχρονισμού περιορισμένη στο σύστημα θαλάμου-ραβδωτού σώματος μπορεί να συθύνεται για κάποιες μορφές κατατονίας και ΨΔ που έχουν παρατηρηθεί να εκδηλώνονται μετά από εγκεφαλικά τραύματα<sup>24</sup>.

### Συμπέρασμα

Σημαντικός αριθμός ερευνητικών μελετών προσαθούν να προσεγγίσουν την παθοφυσιολογία της ψυχαναγκαστικής διαταραχής με στόχο την πληροφόρηση και δημιουργία αποτελεσματικών θεραπευτικών στρατηγικών. Τα νευροβιολογικά μοντέλα της ασθένειας εμπλέκουν τα βασικά γάγγλια και κατ'επέκταση τα μετωπιαία-ραβδωτού σώματος - θαλάμου και θalamοφλοιϊκά δίκτυα. Ειδικότερα, ο κορχομετωπιαίος φλοιός και ο φλοιός της πρόσθιας έλικας του προσαγωγίου μαζί με τα βασικά γάγγλια και σχετικές περιοχές φαίνεται να συσχετίζονται με την έκφραση της ΨΔ σε μελέτες λειτουργικού νευροαπεικονισμού καθώς και σε νευροανατομικές έρευνες. Τα φλοιϊκά - βασικά γάγγλια - θαλαμο-φλοιϊκά κυκλώματα (ΦΒΓΘΦ) παρουσιάζονται ως οι βασικοί νευρολογικοί εκφραστές της παρατηρούμενης συμπεριφοράς στον εγκέφαλο. Αν και ο συσχετισμός της λειτουργίας των εγκεφαλικών αυτών περιοχών με την εν λόγω διαταραχή δεν μπορεί εύκολα να αναχθεί σε αιτιολογικό, δεδομένα διαφορετικών παρατηρήσεων όπως η ανάπτυξη ΨΔ μετά από εγκεφαλικά τραύματα ή από λοίμωξη με ομάδα Α β-αιμολυτικού στρεπτόκοκκου σε παιδιά καθώς και τα αποτελέσματα νευροχειρουργικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση νευροψυχιατρικών διαταραχών όπως η ΨΔ φαίνεται να υποστηρίζουν την πιθανότητα αιτιολογι-

κής συσχέτισης<sup>3</sup>. Σε κάθε περίπτωση, εγκεφαλικές περιοχές των ΦΒΓΘΦ δικτύων και συσχετίσεις μεταξύ τους συναντώνται επανειλημμένως σε προσπάθειες διασαφήνισης της νευροβιολογίας της ΨΔ κάτι που καθιστά πολύ πιθανό το να επηρεάζουν την έκφραση της νόσου, και κατά επέκταση και την θεραπεία. Τρία νευροβιολογικά μοντέλα της νόσου προτείνονται α) αυτό της ισορροπίας μιας άμεσης, διεγερτικής και μιας έμμεσης ανασταλτικής οδού στα κυκλώματα των εμπλεκόμενων συμπεριφορών στα βασικά γάγγλια<sup>3</sup>, β) αυτό του ελλειμματικού ανασταλτικού ελέγχου<sup>14</sup> και γ) αυτό της θαλαμο-φλοιϊκής δυσρυθμίας<sup>19</sup>. Το ένα μοντέλο δεν αποκλείει το άλλο με το τρίτο να αποτελεί, ίσως, μία από τις προτάσεις που έχουν την δυνατότητα να εμπεριέχουν τις περισσότερες παρατηρήσεις για την ΨΔ στη βιβλιογραφία έως σήμερα. Η θαλαμοφλοιϊκή δυσρυθμία μαζί με το φαινόμενο της διάσχισης παρέχουν νευροβιολογικό μοντέλο για την ανάπτυξη ψυχαναγκαστικής διαταραχής μετά από εστιακή εγκεφαλική βλάβη. Η χρηστική αξία του μοντέλου αυτού στην κατανόηση και θεραπεία της ΨΔ θα φανεί σε περαιτέρω έρευνα των νευρολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στις καταστάσεις της θαλαμοφλοιϊκής δυσρυθμίας και της διάσχισης και στη σχέση τους με τη συμπεριφορά και τη ψυχαναγκαστική συμπτωματολογία.

### Summary

D. BEKIARIDIS-MOSCHOU \*, A. KARLOVASITOU \*\*: Obsessive Compulsive Disorder: Models of underlying neuronal pathophysiology and the brain mechanisms of thalamocortical dysrhythmia and diaschisis.

Neurobiological models of the obsessive-compulsive disorder (OCD) tend to implicate the basal ganglia along with the frontostriatal-thalamic and thalamocortical networks. More specifically the orbitofrontal cortex and the anterior cingulate cortex, with the basal ganglia and related areas seem to be related to the expression of OCD in studies of functional neuroimaging, studies of neuroanatomical imaging and brain lesion studies. These neuronal loops are presented as the main neurological correlates of the observed behaviour. Three neurobiological models of the disorder are presented. One that hypothesizes the existence of a balance between a direct, excitatory and an indirect inhibitory pathway in the neuronal networks responsible for obsessive-compulsive behaviour, one that considers deficits in inhibitory control as a main mechanism of symptom generation and one that gives emphasis to the mechanism of thalamocortical dysrhythmia. One model does not exclude the other, while the third seems to give an account for most of the relevant observations on OCD neurobiology. The phenomenon of diaschisis along with the condition of thalamocortical dysrhythmia provide a possible explanation for the development of OCD after focal brain injury.

**Key words:** thalamocortical dysrhythmia, obsessive compulsive disorder, diaschisis, pathogenesis, neuropathophysiology, thalamocortical loops, brain injury.

\* *Psychologist*, Laboratory of Clinical Neurophysiology, Aristotle University, Thessaloniki, Greece, AHEPA Hospital.

\*\* *Professor of Neurology*, Laboratory of Clinical Neurophysiology, Aristotle University, Thessaloniki, Greece, AHEPA Hospital.

### Βιβλιογραφία

1. Horwath E, and Weissman MM. The epidemiology and cross-national presentation of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America* 2000;23:493-507.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.). Washington, DC: Author, 2000.
3. Baxter, LR, Jr., Clark EC, Iqbal M, Ackermann RF, (2001). Cortical-subcortical systems in the mediation of obsessive-compulsive disorder: Modeling in the brain's mediation of a classic "neurosis". In D.G. Lichten and J.L. Cummings (Eds.), *Frontal-subcortical circuits in psychiatric and neurological disorders* (pp. 207-230). New York: Guilford Press.
4. Whiteside SP, Port JD and Abramowitz JS. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 2004;132:69-79.
5. Yucel M, Harrison BJ, Wood SJ, Fornito A, Wellard RM, Pujol J, et al. Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 2007;64:946-955.
6. Atmaca M, Yildirim H, Ozderim H, Tezcan E, Poyraz AK. Volumetric MRI study of key brain regions implicated in obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2007; 31:46-52.
7. Jang JH, Kwon JS, Jang DP, Moon WJ, Lee JM, Ha TH, et al. A proton MRSI study of brain n-acetylaspartate level after 12 weeks of citalopram treatment in drug-naive patients with obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163:1202-1207.
8. Hong SB, Shin YW, Kim SH, Yoo SY, Lee JM, Kim IY, et al. Hippocampal shape deformity analysis in obsessive-compulsive disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2007;257:185-190.
9. Kim KW, Lee DY. Obsessive-compulsive disorder associated with a left orbitofrontal infarct. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 2002;14:88-89.
10. Chacko RC, Corbin MA, Harper RG. Acquired obsessive-compulsive disorder associated with basal ganglia lesions. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 2000;12:269-272.
11. Maia TV, Cooney RE, Peterson BS. The neural bases of obsessive-compulsive disorder in children and adults. *Development and psychopathology* 2008;20:1251-1283.
12. Wichmann T, De long MR. Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. *Current Opinion in Neurobiology*. 1996;6:751-758.
13. Beglinger LJ, Langbehn DR, Duff K, Stierman L, Black DW, Nehl C, et al. Probability of obsessive and compulsive symptoms in Huntington's disease. *Biological Psychiatry*. 2007;61:415-418.
14. Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA, Robbins TW, Sahakian BJ. The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: The importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews*. 2005;29:399-419.
15. Crawford TJ, Bennet D, Lekwuwa G, Shaunak S, Deakin JF. Cognition and the inhibitory control of saccades in schizophrenia and Parkinson's disease. *Progress in Brain Research*. 2002;140:449-466.
16. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2006;93:105-115.
17. Yucel M and Lubman DI. Neurocognitive and neuroimaging evidence of behavioural dysregulation in human drug addiction: Implications for diagnosis treatment and prevention. *Drug and Alcohol Review* 2007;26:33-39.
18. Sarnthein J, Morel A, von Stein A, Jeanmonod D. Thalamic theta field potentials and EEG: high thalamocortical coherence in patients with neurogenic pain, epilepsy and movement disorders. *Thalamus and related systems*. 2003;2:231-238
19. Jeanmonod D, Schulman J, Ramirez R, Cancro R, Lanz M, Morel A, Magnin M, Siegemund M, Kronberg E, Ribary U, Llinas R. Neuropsychiatric thalamocortical dysrhythmia: surgical implications. *Thalamus and Related Systems*. 2003;2:103-113.
20. Steriade M. Impact of network activities on neuronal properties in corticothalamic systems. *J. Neurophysiol*. 2001;86:1-39.
21. Sarnthein J, Petsche H, Rappelsberger P, Shaw GL, von Stein A. Synchronisation between prefrontal and posterior association cortex during human working memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1998;95:7092-7096.
22. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res. Rev.* 1999;29:169-195.
23. Chang PF, Aredt-Nielsen L, Chen AC. Dynamic changes and spatial correlation of EEG activities during cold pressor test in man. *Brain Res. Bull.* 2002;57:667-675.
24. Schiff ND, Purpura KP, Towards a neurophysiological foundation for cognitive neuromodulation through deep brain stimulation. *Thalamus and related Systems*. 2002;2:55-69.