

# Neurobiologia zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego

Susanne Karch, Oliver Pogarell

*Nervenarzt* 2011,82:299–307

Badania neurobiologiczne ubiegłego wieku przyczyniły się znacznie do rozumienia podstaw psychofizjologicznych OCD i w związku z tym pośrednio do optymalizacji różnych strategii leczenia. Wiele badań czynnościowych wskazuje na zaburzenia w sieci czołowo-prążkowiowej, co zostało ujęte w modelu oczodołowo-czołowo-prążkowiowym OCD. Postulowane jest istnienie dysfunkcji przyległych połączeń czołowo-prążkowiowych, która przez zaburzenie równowagi między bezpośrednimi i pośrednimi pętlami zwrotnymi prowadzi do odhamowania aktywności wzgórzowo-korowej. Badania neurochemiczne wykazały, że OCD wiąże się ze zmianami w ośrodkowej modulacji systemu neuroprzebieżników, w szczególności układu serotonergicznego i dopaminergicznego, co bezpośrednio i pośrednio przyczynia się do dysregulacji sieci neuronalnej. Z punktu widzenia farmakoterapii szczególnie interesujące jest wyjaśnienie zmian w zakresie układu serotonergicznego i dopaminergicznego.

**Słowa kluczowe:** zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne, neurobiologia, strategie terapeutyczne, czołowo-prążkowiowe sieci neuronalne, model oczodołowo-czołowo-prążkowiowy

Rozwój technik obrazowania przyniósł postęp w wiedzy o neurobiologicznych przyczynach zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego. W centrum zainteresowania znajdują się istotne dla praktyki klinicznej badania na temat wpływu terapii oraz jej skuteczności. Objawy natręctw pojawiające się w chorobach neurologicznych, na przykład z zajęciem zwojów podstawy lub części czołowej mózgu, wskazują na ważną rolę pewnych rejonów mózgu w patogenezie tego zaburzenia, jak również są podstawą i celem nowoczesnych badań obrazowych.

## Wyniki badań obrazowych

Czynnościowe badania obrazowe wskazują na zmiany w strukturach korowo-prążkowiowych, m.in. korze oczodołowo-czołowej (OFC), przedniej części kory obręczy (ACC) i zwojach podstawy, jak również we wzgórzu, które to miejsca odgrywają główną rolę w powstawaniu objawów zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego (OCD).<sup>1-3</sup> I tak na przykład jądro ogoniaste okazało się istotną strukturą w patologii tego zaburzenia, co stwierdzono po zaobserwowaniu, że u osób z ogniskowym uszkodzeniem/zniszczeniem w obrębie prążkowania często występują natręctwa. Ponadto stwierdzono, że w terapii opornej na leczenie zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego skuteczną jest głęboka stymulacja mózgu obszaru brzuszno-prążkowiowego.

pulsyjnego skuteczną jest głęboka stymulacja mózgu obszaru brzuszno-prążkowiowego.

## ZABURZENIA FUNKCJI CZOŁOWYCH

Za zaburzeniami w zakresie funkcji czołowych przemawia to, że chorym cierpiącym na OCD często sprawiają trudności takie zadania, jak na przykład kontrola zachowania, giętkość myślenia i hamowanie reakcji,<sup>4</sup> jak również opracowywanie informacji związanych z nagrodą względnie informacją zwrotną,<sup>5</sup> do wykonania których zaangażowane są części czołowe mózgu. Kora oczodołowo-czołowa (OFC) odgrywa główną rolę w emocjonalno-motywacyjnej integracji zachowania, jak również w ocenie moralnej i etycznej. Nieadekwatne sposoby zachowania są hamowane lub tłumione. Ponadto, OFC bierze udział w opracowywaniu informacji związanych z nagrodą. Osoby z uszkodzeniem w tym obszarze często ujawniają społecznie nieodpowiednie zachowania i nie potrafią adekwatnie ocenić kontekstu danej sytuacji.

Grzbietowa część przedniej kory obręczy (ACC) jest związana z wyższymi funkcjami poznawczymi, np. w sytuacjach konfliktowych, wykrywaniu błędów. Część brzuszna ACC jest wiązana przede wszystkim z opracowywaniem emocji – z tego miejsca wychodzą połączenia do jądra migdałowego, OFC i obszaru wyspy. U chorych na OCD stwierdzono nad-

Adres korespondencyjny: Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität Nußbaumstr. 7, 80336 München

oliver.pogarell@med.uni-muenchen.de

Konflikt interesów: autorzy nie zgłaszają.

mierną aktywność w tej okolicy, np. w czasie ekspozycji na informacje związane z treścią natręctw.<sup>6</sup> W badaniach z zastosowaniem czynnościowych technik obrazowania wykazano ponadto, że w porównaniu z osobami zdrowymi, u chorych gorsze wyniki w zakresie umiejętności planowania odpowiadają zmniejszonym reakcjom w obszarze czołowo-prążkowiowym, szczególnie w korze przedczołowej grzbietowo-bocznej (DLPFC) i jądrze ogoniastym. W przeciwieństwie do tego aktywność w ACC, korze przedczołowej brzuszno-bocznej i korze przyhipokampalnej była zwiększona. Ponadto możliwy jest również związek między zachowaniem a zmianami czynnościowymi, np. podwyższonym wskaźnikiem BOLD (blood oxygen level dependency) czynnościowego rezonansu magnetycznego (fMRI) w ACC, w trakcie występowania błędu lub konfliktu.<sup>7</sup>

### Jądro migdałowe i obszar wyspy

Niezależnie od zaburzeń funkcji czołowych zmiany czynnościowe związane z natręctwami stwierdzono w jądrze migdałowym i obszarze wyspy. Pierwotnie układ migdałowy odpowiedzialny jest za wrodzone reakcje strachu i lęku. Zwiększona reakcja w prawym jądrze migdałowym związana jest ze zmniejszoną aktywnością w obrębie DLPFC, co wskazywałoby na zmniejszoną czołowo-prążkowiową kontrolę struktur limbicznych u pacjentów z lękiem przed zabrudzeniem.

W okolicy wyspy opracowywane są między innymi informacje emocjonalnie negatywne (np. wstręt). U chorych z OCD nieprawidłowości ujawniają się w szczególności podczas prowokacji, gdy prezentowane są treści związane z natręctwami.<sup>6,8</sup> Ponadto u chorych, w porównaniu z osobami zdrowymi, aktywność w rejonie wyspy była zwiększona podczas prezentacji bodźców wywołujących wstręt i lęk. Podwyższona reaktywność struktur wyspy u pacjentów cierpiących na natręctwa mogłaby odzwierciedlać w ich przypadku większą wrażliwość przy opracowywaniu informacji negatywnych.<sup>8</sup>

### Kora ciemieniowa

Strukturalne i czynnościowe badania obrazowe dostarczyły informacji dotyczących zaburzeń w obszarze kory ciemieniowej. Zakręt ciemieniowy górny uchodzi przy tym za integracyjny ośrodek wzrokowo-motoryczny, podczas gdy dolna część kory ciemieniowej odpowiada przede wszystkim za neuronalną reprezentację aktywności motorycznej. Środkowe części płatów ciemieniowych są zaangażowane między innymi w tzw. tryb spoczynkowy, który aktywuje się wtedy, gdy do człowieka nie dopływają z zewnątrz bodźce lub dopływają one tylko w niewielkim stopniu, a myśli i wyobrażenia powstają spontanicznie. Deficyty funkcjonowania płatów ciemieniowych ujawniają się między innymi w trakcie zadań wymagających znacznie nasilonej uwagi lub wymagających wyobraźni wzrokowo-przestrzennej oraz pamięci wzrokowej.<sup>2,9</sup>

Jak dotąd nie udało się wykazać związku między stopniem dysfunkcji neuronalnej a nasileniem choroby czy też różnych objawów natręctw.

Podsumowując, w pewnych strukturach neuronalnych zaburzona jest równowaga, zarówno w spoczynku, w czasie konfrontacji z materiałem związanym z natręctwami, jak również w trakcie różnych zadań poznawczych. W OFC, jądrze ogoniastym i grzbietowo-bocznej korze przedczołowej (DLPFC) odpowiedź neuronalna była zmniejszona wtedy, gdy w perspektywie pojawiała się możliwość nagrody.<sup>10</sup> Większość autorów sugeruje, że wynika to z nadaktywności w warunkach spoczynku.<sup>11</sup> Istnieją jednak również sprzeczne wyniki wskazujące na zmniejszoną aktywność w tym rejonie.

### Zmiany czynnościowe w warunkach prowokacji objawów

Inną metodą uwidaczniania zmian czynnościowych związanych z natręctwami są tzw. testy prowokacyjne, podczas których pacjentowi prezentowane są bodźce związane z objawami. Konfrontacja z odpowiednim bodźcem prowadzi przede wszystkim do reakcji w obszarze oczodołowo-czołowo-prążkowiowym, DLPFC i płatach ciemieniowych.<sup>8,12</sup> Przy czym ujawniły się pewne różnice międzygrupowe. W analizie chorych z natręctwami mycia i kontrolowania wykazano, że u osób cierpiących na natręctwa mycia występowała bardziej nasilona reakcja BOLD w okolicy wyspy (spozrzeganie emocji wstrętu) podczas prezentacji obrazów związanych z myciem. U pacjentów z natręctwami kontrolowania prezentacja odpowiednich obrazów prowadziła do aktywacji okolicy czołowo-prążkowiowej, którą wiąże się raczej z rytuałami, reakcje w grupie kontrolnej tylko w niewielkim stopniu różniły się od tych z grupy pacjentów z natręctwami kontroli.<sup>13</sup>

W wielu badaniach wykorzystywano obrazy swoiste dla rodzajów natręctw, które pochodziły od pacjentów lub ich bliskich, po to, by stwierdzić, czy prezentowane bodźce odpowiadają indywidualnej problematyce chorych. Ujawniły się swoiste dla objawów reakcje w OFC, DLPFC, obszarze wyspy, zakręcie nadbrzeżnym i kątowym, jądrze ogoniastym, wzgórze i płatach skroniowych.<sup>8</sup>

### Zmiany związane z leczeniem i rokowanie

W wielu badaniach obrazujących aktywność mózgu wykazano występowanie zmian korowych i podkorowych wraz z prowadzoną farmako- i psychoterapią. Zmiany dotyczyły między innymi obszaru OFC i ACC,<sup>11</sup> jak również jądra ogoniastego.<sup>14</sup> W innym badaniu wykazano, że w wyniku skutecznej terapii behawioralnej u badanych nastąpił wzrost reakcji BOLD w mózdku i płatach ciemieniowych oraz zmniejszenie reakcji w OFC, zakręcie czołowym środkowym i okolicach skroniowych w trakcie testów hamowania reakcji, jak również, że wyniki tego testu okazały się lepsze niż przed rozpoczęciem

terapii. Stwierdzono związek o charakterze tendencji między zmniejszeniem nasilenia reakcji uzyskanej w wyniku terapii behawioralnej a wyciszeniem objawów.<sup>14</sup>

### Zmiany korowe i podkorowe są odwracalne pod wpływem skutecznej terapii

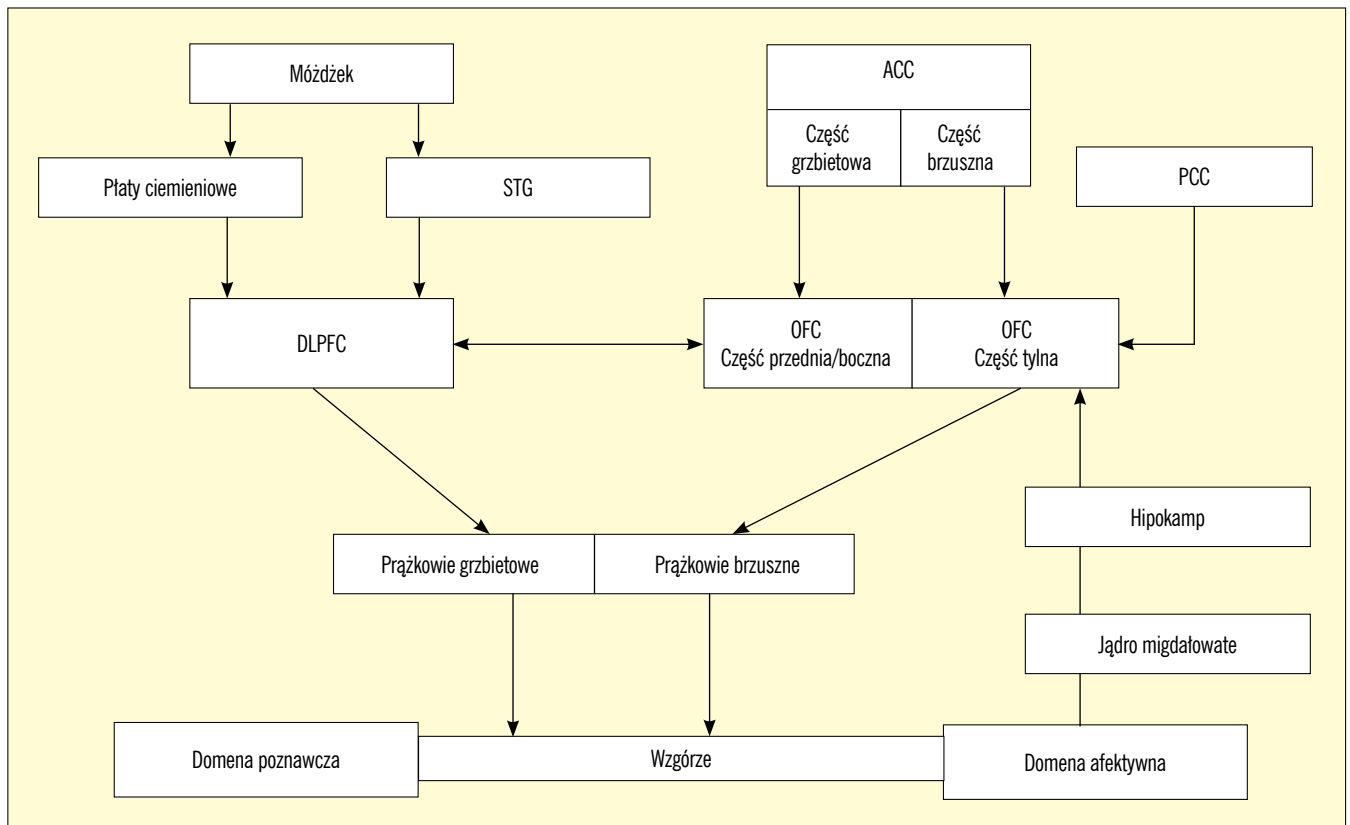
Stwierdzono ponadto, że u osób, które szczególnie dobrze reagują na leczenie behawioralne, na początku terapii reakcje w OFC są bardziej nasilone, podczas gdy słabe reakcje w OFC wiązane są z lepszą odpowiedzią na leczenie farmakologiczne.<sup>15</sup> Inaczej było u chorych leczonych farmakologicznie – słaby metabolizm wiązał się z lepszym wynikiem leczenia.<sup>15</sup> Być może na tej podstawie dałoby się szacować wskazania do zastosowania odpowiedniej skutecznej terapii. Leczenie psychoterapeutyczne byłoby lepsze niż farmakoterapia w przypadku osób z nasilonymi reakcjami w rejonie OFC. W innym badaniu stwierdzono, że u pacjentów, którzy dobrze zareagowali na fluwoksaminę, przed rozpoczęciem leczenia występo-

wały bardziej nasilone reakcje w mózdzku i lewym zakręcie skroniowym górnym.<sup>16</sup>

### Model neurobiologiczny OCD

Przedstawione wyniki badań obrazowych były istotną podstawą opracowania neurobiologicznego modelu OCD, w którym postuluje się zaburzenia równowagi w czołowo-prążkowiowej pętli neuronalnej, a szczególnie bezpośrednich i pośrednich połączeń między korą czołową a prążkiem<sup>1,17</sup> (rycina). W obwodzie bezpośrednim kora czołowa (OFC, ACC, PFC) pobudzająco wpływa na jądra prążkowania: grzbietowo-boczne i brzuszno-przyśrodkowe jądro ogoniaste, skorupę i jądro półleżące. Z prążkowania wysyłane są projekcje do gałki błędnej wewnętrznej/warstwy siatkowatej istoty czarnej, które są ważnym miejscem wysyłania projekcji ze zwojów podstawy. Gałka błędna ma połączenia z brzuszno-przyśrodkowymi jądrami wzgórza, skąd wysyłane są dalsze projekcje zwrotne do kory przedczołowej. Droga bezpośrednia prowadzi do od-

Rycina. Postulowany psychofizjologiczny model zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego



Pętla brzuszna składa się z OFC, dziobowej części ACC, części brzusznej prążkowania i struktur limbicznych. Pętla grzbietowa składa się z DLPFC, części przedniej/bocznej OFC i części grzbietowej prążkowania. Ponadto z pętłą brzuszną prawdopodobnie związane są również mózdzek i zakręt skroniowy górny.

ACC – część przednia kory obręczy, DLPFC – grzbietowoboczna kora przedczołowa, OFC – kora oczodołowoczolowa, PCC – tylna część obręczy, STG – zakręt skroniowy górny (dzięki uprzejmości Expert Review LTD).

hamowania wzgórze. Jest to samowzmacniające się, dodatnie sprzężenie zwrotne.

W obwodzie pośrednim przez korę czołową aktywowane zostają receptory  $D_2$  w prążkowie. Część brzuszna prążkowie wpływa odhamowująco na tak zwany układ kontrolny zwojów podstawy (gałka błada zewnętrzna, jądro nadwzgórzowe). Oprócz tego jądro nadwzgórzowe unerwione jest bezpośrednio włóknami pochodzącymi z kory czołowej. Układ kontrolny zwojów podstawy wysyła projekcje do gałki bladej/istoty czarnej i stamtąd przez wzgórze z powrotem do kory czołowej. Droga pośrednia wywiera hamujący wpływ na wzgórze. Pętla bezpośrednia i pośrednia, dzięki przeciwnemu działaniu, wydają się wpływać modulująco na układ korowo-wzgórzowy. Pętla pośrednia umożliwia hamowanie projekcji wysyłanych ze wzgórza do kory mózgowej i dzięki temu pozwala na dostosowane do sytuacji i elastyczne zachowanie.<sup>18</sup>

Sugeruje się, że w OCD w tym systemie występuje zaburzenie równowagi. Droga bezpośrednia ma przewagę, co prowadzi do silniejszej aktywacji w obwodzie korowo-wzgórzowym. Dzięki wpływowi obwodu pośredniego zostaje zniesiony (częściowo) modulacyjny, przez gałkę bladą zewnętrzną, wpływ prążkowie na wzgórze i wzmacnia się aktywujący wpływ obwodu bezpośredniego ze wzgórza do kory mózgu. Aktywacja struktur podkorowych może prowadzić do pojawienia się automatycznych sposobów zachowania, a z drugiej strony do nasilenia obaw oraz wątpliwości. Zanika przez to regulacja afektywna i zdolność do elastycznego reagowania.<sup>18</sup> Zaburzenie współdziałania układów podkorowego i korowego może odpowiadać za to, że nabyte oceny emocjonalne, szacowanie konsekwencji i wzorce zachowania stają się zbyt mało i nieodpowiednio elastyczne w obliczu wymagań otoczenia.

Wiarygodność modelu została potwierdzona w obserwacjach klinicznych. Zespół płata czołowego spowodowany uszkodzeniem czołowego obszaru mózgu charakteryzuje się zwiększoną rozpraszalnością uwagi i nieodpowiednim, odhamowanym zachowaniem, co wskazuje na występowanie odwrotnych cech niż w przypadku typowego OCD. Natomiast stymulacja przedniej części kory obręczy lub okolicy przedczołowej może wyzwalać objawy motoryczne o cechach persewencji.<sup>19</sup> Oprócz tego dostępne są dane wskazujące na zmniejszoną reaktywność kory oczodołowo-czołowej u zdrowych krewnych osób cierpiących z powodu OCD.<sup>20</sup> Zmiany w okolicy prążkowie i kory oczodołowo-czołowej są prawdopodobnie uwarunkowane genetycznie. W badaniach na zwierzętach wykazano na przykład, że u genetycznie modyfikowanych myszy z objawami podobnymi do natręctw występowały zmiany morfologii komórek okolicy czołowej i prążkowie.<sup>21,22</sup>

Na razie jednak modele neuroanatomiczne są tylko hipotezą. Jak się okazało, zmiany neuronalne związane z natręctwami nie ograniczają się tylko do dotychczas opisanych struktur, ale mogą być obserwowane także w innych okolicach mózgu. Dzięki aktualnej wiedzy z badań obrazowych możliwy

jest dalszy rozwój koncepcji modelu opartego na dysfunkcji oczodołowo-czołowej w zespole natręctw.

Dostępne są również wiarygodne informacje dotyczące zaburzeń hamowania reakcji i elastyczności uwagi u chorych z OCD, których nie można wytłumaczyć tylko zmianami w regionie oczodołowo-czołowo-prążkowie. Co więcej, także dalsze okolice mózgu, niezależne od opisanego modelu, powinny mieć wpływ na objawy choroby.

Do innych zaangażowanych struktur należą między innymi grzbietowoboczna kora przedczołowa (DLPFC) i okolice ciemieniowe. Obwód grzbietowy obejmuje projekcje z DLPFC i tylnych części płatów ciemieniowych do głowy jądra ogoniastego i stamtąd do przyśrodkowo-grzbietowego i brzuszno-wzgórze, przez gałkę bladą i część siatkowatą istoty czarnej. Podejrzewa się, że zaburzenia poznawcze mogą wynikać z przerwania procesów interaktywnych w tym obiegu. Podczas opracowywania informacji afektywnych zachodzi przypuszczalnie nadreaktywność odpowiedzi w oczodołowo-czołowym obwodzie afektywnym, podczas gdy w czasie opracowywania zadań angażujących funkcje wykonawcze reaktywność w obwodzie grzbietowo-przedczołowo-prążkowie byłaby zmniejszona. Takie zmiany występują nie tylko u pacjentów, lecz również u krewnych osób z zespołem natręctw.

## Neurochemia

Koncepcje neurochemiczne dotyczące patogenezy OCD koncentrują się wokół centralnego, neuromodulującego układu przekaźników, a przede wszystkim układu serotonergicznego i dopaminergicznego. Ośrodkowy układ serotonergiczny obejmuje względnie niewielką liczbę neuronów mających swoje źródło w grzbietowym jądrze szwu, które jednak ma wyjątkowo dużą liczbę odgałęzień unerwiających praktycznie cały układ nerwowy. Układ serotonergiczny jest jednak sam w sobie systemem heterogennym i ma ściśle powiązania z innymi układami neuromodulującymi, takimi jak układ dopaminergiczny i noradrenergiczny.

## OŚRODKOWY UKŁAD SEROTONERGICZNY

Za znaczeniem układu serotonergicznego w patogenezie OCD przemawia skuteczność farmakologiczna leków, których działanie polega przede wszystkim na hamowaniu wychwytu zwrotnego serotoniny (m.in. selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, SSRI). Leki z tej grupy hamują cechujący się wysokim powinowactwem transporter błonowy, który ze szczeliny synaptycznej wychwytuje w znacznej części zwrotnie do neuronu presynaptycznego wydzieloną już serotoninę. Prowadzi to do zwiększenia stężenia serotoniny w przestrzeni pozakomórkowej i dzięki temu do zwiększenia neuroprzeżywalności.<sup>19</sup> Z powodu zwrotnej regulacji z udziałem autoreceptorów może dojść początkowo również do zmniejszenia przeżywalności serotonergicznego. Dopiero po dłuższym okresie podawania SSRI zewnątrzkomórkowe stężenie serotoniny odpowiednio

wzrasta. Prawdopodobnie z tym właśnie związane jest również stosunkowo długi czas oczekiwania na działanie SSRI w OCD.

### Dysfunkcja serotonergiczna ma istotne znaczenie w patogenezie OCD

W badaniu tomograficznym emisji pojedynczego fotonu (SPECT) z zastosowaniem radioligandu  $\beta$ -CIT stwierdzono u pacjentów podwyższoną, w porównaniu z osobami zdrowymi, dostępność transportera serotoniny w obszarze śródmózgowia i pnia mózgu.<sup>23</sup> Także w pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) z zastosowaniem ligandu dla receptora serotoninowego stwierdzono u chorych z OCD zwiększoną gęstość receptorów  $5HT_{2A}$  w obszarze jądra ogoniastego, co może być interpretowane jako działanie kompensacyjne w odpowiedzi na niedobór serotoniny w jądrach podstawy.<sup>24</sup> W metaanalizie badań przeprowadzonych z użyciem PET i SPECT potwierdzono spójność wyników dotyczących jądra ogoniastego i OFC.<sup>3</sup> Niespójność wyników mogłaby być ogólnie spowodowana heterogennością badanej populacji, przede wszystkim w przypadku pacjentów poddanych farmakoterapii prawdopodobne jest występowanie mechanizmów kompensacyjnych na poziomie receptorowym.<sup>18</sup>

W badaniach oceniających wpływ leczenia u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie farmakologiczne, stwierdzono spadek aktywności w rejonie kory przedczołowej, natomiast u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na terapię, zmiany były niewielkie. Ponadto duża aktywność w obszarze przedczołowym i podkorowym na początku terapii wiązała się z jej lepszą skutecznością.<sup>25</sup> Inni autorzy opisują, że zwiększona perfuzja w OFC, ACC i jądrze ogoniastym na początku leczenia znika w wyniku terapii<sup>26</sup> lub następuje wzrost ogólnej perfuzji u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie agonistami receptorów serotoninowych.<sup>27</sup>

Ogólnie rzecz biorąc, wyniki dotychczasowych badań przemawiają za rolą dysfunkcji serotonergicznej w patogenezie zespołu natręctw. Na razie nie można jednak mówić o jednej dominującej roli, zwłaszcza że nie wszyscy chorzy odpowiadają na leki przeciwdepresyjne o działaniu serotonergicznym lub odpowiedź jest tylko częściowa. Badania SPECT wskazują na występowanie czołowo-podkorowej hiperperfuzji, jak również na zmiany perfuzji w okolicach ciemieniowo-móźdżkowych. Wydaje się, że nadaktywność w okolicy przedczołowej zmniejsza się pod wpływem farmakoterapii niezależnie od stosowania substancji.<sup>2</sup>

### UKŁAD DOPAMINERGICZNY

Oprócz serotoniny w patogenezie OCD omawiane jest coraz częściej znacznie neurotransportera dopaminy. W różnych badaniach opisywano skuteczność leków przeciwpsychotycznych w skojarzeniu z SSRI.<sup>28</sup> W badaniach obrazowych stwierdzono zwiększoną gęstość transportera dopaminy w rejonie zwojów podstawy, względnie zmniejszoną gęstość transportera dopaminy w prążkowie lub zmiany w okolicy jądra ogoniastego.<sup>28</sup>

Możliwe jest, że zwiększone stężenie dopaminy drogą bezpośrednią, regulowaną głównie przez receptory  $D_1$ , prowadzi do hiperaktywacji obwodu.<sup>29</sup> Najwidoczniej skuteczne leczenie SSRI może w okolicy zwojów podstawy wpływać na zmniejszenie wiązania z receptorami dopaminowymi. Zmniejszenie nasilenia objawów było skorelowane ze zmniejszeniem wiązania dopaminy.<sup>30</sup>

### Heterogenność zaburzenia

Niespójność dotychczasowych wyników badań może w części wynikać również z niewystarczającej kontroli innych istotnych czynników. Ponadto, OCD nie jest jednorodnie klinicznie, a u pacjentów z różnymi objawami rozpoznanie może być jednakowe.<sup>2</sup> Z drugiej strony objawy występujące u tego samego chorego są względnie stabilne. Heterogenność fenotypowa odpowiada prawdopodobnie heterogenności czynników neurobiologicznych leżących u podstaw zaburzenia. Przy czym najbardziej prawdopodobne różnice między pacjentami ujęte w strukturę wymiarową wskazywałyby na takie czynniki jak: 1) symetria/rytuały, 2) zbieractwo/gromadzenie, 3) mycie/sprzątanie i 4) kontrolowanie.<sup>31</sup> Tym sposobem daje się wyjaśnić częściowo rozmyte, częściowo sprzeczne wyniki różnych badań. Odmiernym, często zaniedbywanym czynnikiem jest współwystępowanie innej choroby. U większości chorych cierpiących na natręctwa dodatkowo występują objawy depresyjne, które mogą również zaburzać wyniki badań neurobiologicznych.<sup>13</sup>

Tylko w niewielu badaniach wyniki przedstawiane są w różnych podgrupach pacjentów: natręctwa kontrolowania wiążą się z podwyższonymi reakcjami w prążkowie, a natręctwa porządkowania ze zmniejszeniem reakcji w tej okolicy. Tylko pacjenci z natręctwami mycia wykazywali podczas prezentacji bodźców związanych z myciem reakcje neuronalne przede wszystkim w okolicach mózgu związanych ze wstąpieniem i emocjami, podczas gdy przeciwnie, u osób z natręctwami kontrolowania występowała aktywność w obszarze czołowo-prążkowiowym i wzgórze.<sup>13</sup> U chorych, u których głównym objawem było gromadzenie przedmiotów zmniejszony metabolizm glukozy występował, w porównaniu z osobami zdrowymi, w tylnej części zakrętu obręczy, a w porównaniu z innymi pacjentami przejawiającymi natręctwa – zmniejszone reakcje występowały w grzbietowo-przedniej korze obręczy.<sup>32</sup>

Podsumowując, wyniki różnych badań wskazują na istnienie różnych systemów neuronalnych, jednak ze względu na bliskość neuroanatomiczną struktur nie zaskakuje, że u jednego pacjenta występują jednocześnie różne objawy.<sup>12</sup> W jednym z aktualnych badań stwierdzono związek między wyrazistością wymiaru symetria/porządek a odpowiednimi parametrami mózgowymi: ocena na skali zabrudzenie/przymus mycia była negatywnie skorelowana z objętością substancji szarej jądra ogoniastego i substancji białej w prawym płacie ciemieniowym. Wynik na skali kontrolowania korelował negatywnie z objętością płatów skroniowych, a na skali symetrii/porządku

z objętością substancji szarej w korze motorycznej po stronie prawej, rejonie wyspy po stronie lewej i lewym płacie ciemniowym.<sup>33</sup> Autorzy sugerują, że wyniki tych badań mają istotny wpływ na aktualne modele zespołu natręctw lub że modele te powinny zostać uaktualnione zgodnie z nowymi wynikami badań mówiącymi o zmianach czynnościowych i strukturalnych związanych z różnymi podgrupami pacjentów.<sup>33</sup>

Do tej pory nie dało się ustalić wiarygodnych związków przyczynowych między zmianami neurofunkcjonalnymi a objawami, gdyż prowadzono głównie badania korelacyjne.<sup>3</sup> Aby stwierdzić związek przyczynowy, należałoby przeprowadzić eksperymentalną manipulację w odpowiednich rejonach mózgu, prowadzącą w efekcie do ujawnienia odpowiednich objawów. Jest jednak wciąż zbyt mało wysokiej jakości badań obrazowych, które obejmowałyby dostatecznie dużą liczbę przypadków.

W ubiegłym wieku badania neurobiologiczne przyczyniły się znacznie do rozumienia podstaw psychofizjologicznych OCD i w związku z tym pośrednio do optymalizacji różnych strategii leczenia. Przesłanki dotyczące znaczenia czynników neurobiologicznych pochodzą z obserwacji występowania objawów OCD u pacjentów z chorobami mózgu, obejmującymi w szczególności zwoje podstawy lub korę czołową. Nowoczesne badania obrazowe wykazały zmiany w różnych rejonach mózgu oraz przyczyniły się do stworzenia funkcjonalnych modeli neuroanatomicznych. Badania neurochemiczne wskazują dodatkowo na zaburzenia głównego systemu modulującego neuroprzebieżnictwo. Zmiany swoiste dla rejonów mózgu, które stwierdzono u chorych z OCD w porównaniu do zdrowych osób z grupy kontrolnej mogły być wywoływane poprzez prowokację objawów i ulegały zmianie pod wpływem terapii.

Wiele badań czynnościowych wskazuje na zaburzenie sieci czołowo-prążkowiowej, co ujęto w modelu oczodołowo-czołowo-prążkowiowym OCD. Postuluje się dysfunkcję przyległych połączeń czołowo-prążkowiowych, która przez zaburzenie równowagi między bezpośrednimi i pośrednimi pętlami zwrotnymi prowadzi do odhamowania aktywności wzgórzowo-korowej. Laboratoryjne badania chemiczne i molekularne wykazały, że OCD wiąże się ze zmianami w ośrodkowej modulacji systemu neuroprzebieżników, w szczególności układu serotonergicznego i dopaminergicznego, co bezpośrednio i pośrednio przyczynia się do dysregulacji sieci neuronalnej. Z punktu widzenia farmakoterapii szczególnie interesujące jest wyjaśnienie zmian w układzie serotonergicznym i dopaminergicznym.

## Podsumowanie

Mimo licznych dojrzałych metodologicznie badań nie udało się jak dotąd stworzyć jednolitego modelu patogenetycznego łączącego wszystkie aspekty zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego. Możliwe jest, że przyczyna leży w heterogenności zaburzenia oraz dodatkowych czynnikach zakłócających, takich jak współwystępowanie innych zaburzeń, płęć badanych i przebieg choroby, które to czynniki są trudne do kontrolowania.

Z drugiej strony OCD jest zaburzeniem o dobrze określonym obrazie klinicznym, będącym dobrym materiałem do badań neurobiologicznych.

© Springer Medizin Verlag 2011. This article *Neurobiologie der Zwangsstörung* by S. Karch, O. Pogarell is translated and reproduced with permission from Springer.

## Piśmiennictwo

- Friedlander L, Desrocher M (2006) Neuroimaging studies of obsessive-compulsive disorder in adults and children. *Clin Psychol Rev* 26:32–49
- Kwon JS, Jang JH, Choi JS, Kang DH (2009) Neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Expert Rev Neurother* 9:255–269
- Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS (2004) A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 132:69–79
- Penades R, Catalan R, Rubia K et al (2007) Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 22:404–410
- Nielen MM, Boer JA den, Smid HG (2009) Patients with obsessive-compulsive disorder are impaired in associative learning based on external feedback. *Psychol Med* 39:1519–1526
- Schiepek G, Tominschek I, Karch S et al (2009) A controlled single case study with repeated fMRI measurements during the treatment of a patient with obsessive-compulsive disorder: testing the nonlinear dynamics approach to psychotherapy. *World J Biol Psychiatry* 10:658–668
- Ursu S, Stenger VA, Shear MK et al (2003) Overactive action monitoring in obsessive-compulsive disorder: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Psychol Sci* 14:347–353
- Schienenle A, Schafer A, Stark R et al (2005) Neural responses of OCD patients towards disorder-relevant, generally disgust-inducing and fear-inducing pictures. *Int J Psychophysiol* 57:69–77
- Page LA, Rubia K, Deeley Q et al (2009) A functional magnetic resonance imaging study of inhibitory control in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 174:202–209
- Remijne PL, Nielen MM, Balkom AJ van et al (2006) Reduced orbitofrontal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 63:1225–1236
- Swedo SE, Pietrini P, Leonard HL et al (1992) Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. Revisualization during pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 49:690–694
- Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N et al (2004) Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 61:564–576
- Phillips ML, Marks IM, Senior C et al (2000) A differential neural response in obsessive-compulsive disorder patients with washing compared with checking symptoms to disgust. *Psychol Med* 30:1037–1050
- Nakatani E, Nakagawa A, Ohara Y et al (2003) Effects of behavior therapy on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 124:113–120
- Brody AL, Saxena S, Schwartz JM et al (1998) FDG-PET predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Res* 84:1–6
- Sanematsu H, Nakao T, Yoshiura T et al (2010) Predictors of treatment response to fluoxetine in obsessive-compulsive disorder: an fMRI study. *J Psychiatr Res* 44:193–200
- Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR (1998) Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 35 (Suppl):26–37
- Schiepek G, Tominschek I, Karch S et al (2007) [Neuroimaging and the neurobiology of obsessive-compulsive disorder.] *Psychother Psychosom Med Psychol* 57:379–394
- Hegerl U, Henkel V, Pogarell O (2002) Neurobiologische Erklärungsansätze bei Zwangsstörungen. *Psychotherapie* 7:228–233
- Chamberlain SR, Menzies L, Hampshire A et al (2008) Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder and their unaffected relatives. *Science* 321:421–422
- Shmelkov SV, Hormigo A, Jing D et al (2010) Slitrk5 deficiency impairs corticostriatal circuitry and leads to obsessive-compulsive-like behaviors in mice. *Nat Med* 16:598–602
- Welch JM, Lu J, Rodriguiz RM et al (2007) Cortico-striatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. *Nature* 448:894–900
- Pogarell O, Hamann C, Popperl G et al (2003) Elevated brain serotonin transporter availability in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 54:1406–1413

24. Adams KH, Hansen ES, Pinborg LH et al (2005) Patients with obsessive-compulsive disorder have increased 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding in the caudate nuclei. *Int J Neuropsychopharmacol* 8:391–401
25. Hoehn-Saric R, Schlaepfer TE, Greenberg BD et al (2001) Cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients with major depression: effect of treatment with sertraline or desipramine on treatment responders and non-responders. *Psychiatry Res* 108:89–100
26. Molina V, Montz R, Martin-Loeches M et al (1995) Drug therapy and cerebral perfusion in obsessive-compulsive disorder. *J Nucl Med* 36:2234–2238
27. Hollander E, Prohovnik I, Stein DJ (1995) Increased cerebral blood flow during m-CPP exacerbation of obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 7:485–490
28. Denys D, Zohar J, Westenberg HG (2004) The role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: preclinical and clinical evidence. *J Clin Psychiatry* 65(Suppl 14):11–17
30. Kim CH, Cheon KA, Koo MS et al (2007) Dopamine transporter density in the basal ganglia in obsessive-compulsive disorder, measured with [<sup>123</sup>I] IPT SPECT before and after treatment with serotonin reuptake inhibitors. *Neuropsychobiology* 55:156–162
31. Mataix-Cols D, Rosario-Campos MC, Leckman JF (2005) A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 162:228–238
32. Saxena S, Brody AL, Maidment KM et al (2004) Cerebral glucose metabolism in obsessive-compulsive hoarding. *Am J Psychiatry* 161:1038–1048
33. Heuvel OA van den, Remijne PL, Mataix-Cols D et al (2009) The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain* 132:853–868
29. Westenberg HG, Fineberg NA, Denys D (2007) Neurobiology of obsessive-compulsive disorder: serotonin and beyond. *CNS Spectr* 12:14–27

## KOMENTARZ



**Dr hab. n. med. Marek Krzystanek**

Katedra i Klinika Psychiatrii i Psychoterapii  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
w Katowicach

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (OCD) to klinicznie niejednorodny zespół zaburzeń lękowych. Zgodnie z współczesnym ujęciem zaburzeń psychicznych w OCD wyróżnia się wiele wymiarów, takich jak wymiar poprawiania i rytuałów, natręctwa zbieractwa i gromadzenia, natręctwa mycia i sprzątnięcia oraz natręctwa kontroli. OCD należy do częstych i trudno leczących się zaburzeń psychicznych, stąd pracę poglądową Karch i Pogarella czyta się z zacięciem.

Podsumowując dotychczasowy stan wiedzy, autorzy stwierdzają, że funkcjonują dwa komplementarne modele OCD – neuroanatomiczny i neurochemiczny. Te ciągle hipotetyczne modele można uzupełnić powszechnym w psychiatrii modelem dziedziczenia genetycznych czynników ryzyka zachorowania.

Według oczodołowo-czołowo-prążkowiowego modelu OCD zaburzenie to nie dotyczy jednego obszaru w mózgu, tylko całego zespołu struktur korowo-podkorowych. W wyniku tych zaburzeń dochodzi do nadaktywności w pętli korowo-prążkowiowo-wzgorzowo-korowej. Prowadzi to do natrętnych czynności, lęku, zmniejszenia kontroli nad myśleniem i emocjami. Podobne modele neuroanatomiczne postulują się zarówno w zaburzeniach schizofrenicznych, jak i depresyjnych. W modelu schizofrenii Carlssona<sup>1</sup> proponuje on zaburzenia w pętli czołowo-prążkowiowo-wzgorzowo-korowej modulowanej przez szlak mezo limbiczny, kontrolujący filtr wzgorzowy. Z kolei w modelu depresji Helen Mayberg zakłada istnienie zaburzeń w funkcjonowaniu połączeń między podkolanową częścią zakrętu obręczy a grzbietowymi (grzbietowo-boczną korą przedczołową, prążkiem i dolną

częścią płata skroniowego) i brzuszными (wyspa, podwzgórze, pień mózgu) strukturami związanymi z regulacją nastroju.<sup>2</sup> W takim ujęciu zarówno OCD, jak i depresja czy schizofrenia są wynikiem zaburzeń równowagi neuroprzekaznictwa między różnymi powiązаныmi ze sobą czynnościowo strukturami mózgu.

Wyniki badań podsumowane przez Karch i Pogarella mogą mieć znaczenie nie tylko dla zrozumienia patomechanizmu OCD, ale również dla codziennej praktyki klinicznej. Jak dotąd nie udało się powiązać nasilenia objawów OCD z zaburzeniami aktywności neuronalnej mózgu, możliwe jest już jednak korelowanie ich stopnia nasilenia z objętością niektórych struktur OUN. Wykazano również, że wyższa aktywność w korze przedczołowej oczodołowo-skroniowej jest dobrym prognostykiem terapii behawioralnej, z kolei niski metabolizm w tej strukturze jest związany z lepszą odpowiedzią na leczenie farmakologiczne. Warto wspomnieć, że modele neuroanatomiczne wykorzystuje się również w głębokiej stymulacji mózgu – w OCD elektrody umieszcza się w jądrze nadwzgorzowym, a w depresji w części podkolanowej zakrętu obręczy.

Autorzy artykułu podsumowują bogate piśmiennictwo, dowodząc prawdziwości neuroanatomicznego modelu OCD i uzupełniają go danymi dotyczącymi zmian neurochemicznych w układach serotonergicznym i dopaminergicznym. Takie ujęcie jest cenną próbą holistycznego spojrzenia na różne poziomy funkcjonowania mózgu. W tym aspekcie teorie psychofarmakologiczne i modele monoaminergiczne zaburzeń psychicznych okazują się co najmniej niewystarczające, a do pełnego opisu patomechanizmu schorzeń psychicznych niezbędna staje się dogłębna wiedza o neuroanatomii i neurofizjologii mózgu.

### Piśmiennictwo

1. Carlsson A. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1988;1:179-186.
2. Mayberg HS. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;9:471-481.