

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Gazdaság- és Társadalomtudományi Kar

Pszichológia Doktori Iskola – Kognitív tudomány témakörben

Csigó Katalin

**TERÁPIAREZISZTENS KÉNYSZERBETEGEK NEUROPSZICHOLÓGIAI
JELLEGZETESSÉGEI; A DÖNTÉSHOZÁSI FOLYAMATOK ALAKULÁSA**

Doktori értekezés

Témavezető:

Racsmány Mihály, PhD

Budapest, 2012.

TARTALOMJEGYZÉK

Tartalomjegyzék.....	2
Köszönetnyilvánítás.....	4
Abstract.....	5
Kivonat.....	7
Rövidítések jegyzéke.....	9
1. Elméleti bevezető.....	10
1.1. A prefrontális kéreg szerepe az OCD-ben.....	12
1.2. Idegsebészet.....	19
1.2.1. A terápia rezisztencia fogalma.....	19
1.2.2. Hurok (Loop) elméletek.....	21
1.2.3. Az idegsebészeti eljárások típusai.....	30
1.2.4. Anterior capsulotomia.....	32
1.2.5. Neuropszichológiai vizsgálatok anterior capsulotomiában.....	36
1.2.6. Mély agyi stimuláció.....	41
1.2.7. Neuropszichológiai vizsgálatok mély agyi stimuláció során.....	46
1.3. Problémamagoldás-döntéshozatal.....	47
1.3.1. Döntéshozatal és végrehajtó funkciók.....	48
1.3.2. A döntéshozatal idegtudományi háttere.....	49

1.3.3. Döntéshozatal és kényszerbetegség.....	51
1.3.4. Szomatikus marker hipotézis.....	52
1.3.5. Iowa Gambling Teszt.....	55
1.3.6. California Card Sorting Teszt.....	59
Célkitűzések.....	62
2. Tézispontok.....	63
2.1. Tézis I.	63
2.2. Tézis II.	71
2.3. Tézis III.....	77
2.4. Tézis IV.	89
3. Diskusszió.....	101
4. Konklúzió, a kutatás eredményeinek hasznosítása.....	106
5. Tanulmányok.....	107
5.1. Tanulmány I.....	107
5.2. Tanulmány II.....	117
5.3. Tanulmány III.....	133
5.4. Tanulmány IV.....	140
Irodalomjegyzék.....	141

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A köszönetnyilvánítás elsőként Dr. Németh Attilát illeti, akinek az osztályán 1999-ben elkezdtem dolgozni. Németh Attila főorvos indította el bennem azt a szemléletet, mely a klinikai munka mellett a pszichopatológiai jelenségek megfigyelésének, vizsgálatának párhuzamosságát, egységét jelenti. Németh Attila invitálására csatlakoztam ahhoz a team-hez is, mely a kényszerbetegek idegsebészeti kezelési lehetőségeit készítette elő, majd bonyolította le.

Hálás vagyok Dr. Racsmány Mihálynak, konzulensemnek, aki létrehozta azt a munkacsoportot, akikkel együtt dolgozva fontos eredményeket értünk el, és aki megtanított arra, hogy hogyan formálódnak publikációkká a kényszerbetegekkel végzett munka eredményei.

Dr. Harsányi Andrásnak és Demeter Gyulának köszönöm baráti és szakmai segítségüket, az inspiráló együtt gondolkodást, az adatgyűjtés éve alatt a munkáinkba fektetett időt és energiát. Dr. Rajkai Csabának köszönöm a statisztikai eljárások alkalmazásában és a nyelvi lektorálásában nyújtott rengeteg segítségét.

Dr. Döme László főorvosnak köszönöm, hogy teret adott a napi osztályos klinikai munka mellett végzett kutatásokhoz.

Köszönöm mindazon kollégámnak és barátaimnak a segítséget, akik betegeket küldtek hozzám, vagy segítettek a megfelelő kontroll személyek felkutatásában.

Köszönöm a hozzám forduló betegek bizalmát, hálás vagyok mindazért, amit megosztottak velem, és amit tőlük tanulhattam.

Végezetül köszönöm Gődény Csabának azt a jelenlétet, ami lehetővé tette a disszertáció befejezését.

ABSTRACT

The term Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) denotes a syndrome characterised by intrusive thoughts and compulsions. Considerable headway has been made in terms of research into OCD, unfoldment and reclassification of its symptomatology, identification of its neuroanatomical structures and assessment of its neuropsychological features with the help of clinical diagnostic tools, neuropsychological evaluation methods and neuroimaging techniques.

There is no agreement, though, on what neuropsychological features characterise the disorder, and what consequences features measurable with neuropsychological tests may have in clinical-therapeutic work. The question of treatment potential for the large number of therapy-resistant patients in case of OCD is also problematic. Applying neurosurgical techniques in case of therapy-resistant OCD patients can be considered a feasible alternative today among other therapeutic solutions.

Applying neurosurgical techniques (anterior capsulotomy, deep brain stimulation) in the treatment of OCD is an important consideration not only for reducing symptoms, but also because with their help we can have an insight into the workings of neural pathways that contribute to the pathogenesis of OCD, and also because these same pathway systems can be explored with the help of neuropsychological tests.

This dissertation is based on 3 studies using clinical and neuropsychological methods. The first study looks at a long term follow-up period of patients treated with anterior capsulotomy, tracking clinical symptoms and neuropsychological changes. During the follow-up period patients treated with anterior capsulotomy showed significant improvement in their clinical symptoms, as well as in neuropsychological tests assessing their fluency, inhibition functions and decision making capabilities.

The second study looks at a clinical and neuropsychological follow-up of patients treated with deep brain stimulation: results prove that during the follow-up period there was measurable clinical improvement, and also that patients' reaction time improved in the inhibition test.

The third study examines the decision making processes of patients suffering from OCD in comparison with a normal control group. According to the results, OCD patients are characterised by impaired decision making processes, OCD patients perform significantly worse in decision making tests than those in the normal control group.

KIVONAT

Kényszerbetegség (obszesszív-kompulzív zavar, OCD) alatt kényszergondolatokból és kényszercselekvésekből álló tünet együttest értünk. A betegség kutatásában, a tünettán feltárásában és újfajta csoportosításában, a neuroanatómiai struktúrák azonosításában és a neuropszichológiai jellegzetességek megállapításában a klinikai diagnosztikai eszközök, a neuropszichológiai vizsgáló módszerek és a képalkotó eljárások segítségével jelentős előrelépések történtek.

Ugyanakkor nincs egyetértés abban, hogy a betegségre mely neuropszichológiai jellegzetességek jellemzők, és a neuropszichológiai tesztekkel mérhető jellegzetességek milyen következményekkel járnak a klinikai-terápiás munkát illetően. OCD esetén lényeges kérdés a nagy számban előforduló terápiaerezisztens betegek kezelési lehetőségeinek a problematikája is. Idegsebészeti eljárások alkalmazása terápiaerezisztens kényszerbetegek esetén ma a terápiás lehetőségek között szóba jöhető alternatívának tekinthető. Az idegsebészeti eljárások (anterior capsulotomia, mély agyi stimuláció) alkalmazása a kényszerbetegség kezelésében nem csupán a tünetek redukálása miatt lényeges szempont, hanem segítségükkel betekinthetünk azon pályarendszerek működésébe is, melyek szerepet játszanak az OCD patogenezisében, valamint ugyanezen pályarendszerek működését figyelhetjük meg a neuropszichológiai tesztek segítségével is.

A disszertáció 3 – klinikai és neuropszichológiai módszereket használó – vizsgálaton alapszik. Az első vizsgálat anterior capsulotomiával kezelt betegek hosszú távú utánkövetését, a klinikai tünetek és a neuropszichológiai változások követését jelenti. Az anterior capsulotomiával kezelt betegek az utánkövetés során szignifikáns javulást mutattak klinikai tüneteikben, valamint a fluenciát, a gátló funkciókat és a döntéshozási képességet mérő neuropszichológiai tesztekben. A második vizsgálat mély agyi stimulációval kezelt betegek

klinikai és neuropszichológiai utánkövetését vizsgálja: az eredmények azt igazolják, hogy az utánkövetés során klinikai javulás mérhető, valamint javul a betegek reakcióideje a gátlási feladatban. A harmadik vizsgálat pedig OCD betegek döntéshozási folyamatait vizsgálja normál kontrollal összehasonlítva. Az eredmények szerint a kényszerbetegekre döntéshozási deficit jellemző, a kényszerbetegek szignifikánsan rosszabb teljesítményt mutatnak a normál kontrollhoz képest a döntéshozást mérő feladatokban.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE:

ACC: anterior cinguláris kéreg

AM: amygdala

CSTC: cortico-striato-thalamo-cortico loop elméletek

DBS: mélyagyi stimuláció

DLPFC: dorzolaterális prefrontális kéreg

CCST: California Card Sorting Teszt

HAM-A: Hamilton Anxiety Scale

HAM-D: Hamilton Depression Scale;

IGT: Iowa Gambling Teszt

OCD: obszesszív-kompulzív zavar

OFC: orbitofrontális kéreg

SMC: szomatoszenzoros cortex

SSRI: szelektív szerotonin reuptake inhibitor

STR: Stroop Teszt

RBANS: Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status

TMT: Trail Making Teszt

VFT: Verbális Fluencia Teszt

VMPFC: ventromediális prefrontális cortex

WCST: Wisconsin Card Sorting Test

Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale

Y-GTSS: Yale Global Tic Severity Scale

1. ELMÉLETI BEVEZETŐ

Kényszerbetegség (obszesszív-kompulzív zavar, OCD) alatt kényszer gondolatokból és kényszer cselekvésekből álló tünet együttest értünk, a kényszerbetegséget a DSM-IV-TR diagnosztikai rendszer alapján jelenleg a szorongásos zavarok közé soroljuk (DSM-IV-TR). A kényszerbetegség tünetei sokszínűek, változékonyak, nagyon különbözőek, heterogén manifesztációjúak lehetnek.

A *kényszer gondolatok (obszessziók)* visszatérően jelentkező, a gondolkodásba a páciens akarata ellenére betüremkedő, betolakodó kellemetlen gondolatok, aggodalmak, képek vagy képzetek, melyek jelentős szorongást okoznak. A beteg felismeri, hogy ezek saját pszichéjének termékei, de elfogadhatatlannak, visszataszítónak, személyiségétől idegennek tartja őket és igyekszik ezeket elnyomni, vagy más gondolattal, cselekvéssel semlegesíteni. A kényszer gondolatok szorongást vagy diszkomfortérzést váltanak ki, a beteg igyekszik őket hatástalanítani, semlegesíteni, jóvátenni, egy másik gondolattal vagy cselekvéssel helyettesíteni, vagy bármilyen más módon megszüntetni (Harsányi, 2010).

A *kényszer cselekvések (kompulziók)* ismétlődő cselekvések (pl. mosakodás, ellenőrzés, rendezgetés stb.) vagy mentális rituálék (imádkozás, számolás, szavak ismételtetése stb.). A kényszer cselekvések célja a kényszer gondolatok által kiváltott szorongás enyhítése, vagyis a kialakuló kényszer gondolat visszatérő, a tudatba betolakodó szorongást keltő hatását a kényszer cselekedetekkel mágikus módon semlegesíti. A cselekedetek célja valamely feltételezett rettegett esemény bekövetkeztének elhárítása. A cselekvések eltúlzott mértékével a beteg tisztában van. A rituálék nem kapcsolódnak valójában a szituációhoz vagy az eseményhez, vagy nyilvánvalóan eltúlzottak (Harsányi, 2010).

A kényszerbetegség *élettartam prevalenciája* 1-3 %, a szubklinikai formák jelenléte ennél jóval nagyobb mértékű, 13-19%-ra becsülhető (Montgomery, 1999; Fullana 2010). A kényszerbetegség megértése egyben az akarati, gátlási és döntéshozatali kognitív működés szempontjából is alapvető jelentőségű. Annak ellenére, hogy a betegség a lakosság nagy százalékát érinti, és a betegség segítségével alapvető kognitív funkciók megértéséhez juthatunk közelebb, a kényszerbetegség a pszichiátriai/pszichológiai szakmai közéletben mégis kevésbé ismert terület, világszerte is csak néhány kutatócsoport foglalkozik vele, szemben a jobban kutatott depresszióval vagy szkizofréniával.

Az utóbbi harminc évben a betegség kutatásában, a tünettan feltárásában és újfajta csoportosításában, a neuroanatómiai struktúrák azonosításában és a neuropszichológiai jellegzetességek megállapításában jelentős előrelépés történt. Ugyanakkor nincs egyetértés a kutatócsoportok között abban, hogy a betegségekre mely neuropszichológiai jellegzetességek jellemzők. Ellentmondóak a szakirodalmi adatok az OCD kognitív profilját illetően is. Illetve további lényeges kérdés, hogy a neuropszichológiai deficitek hogyan feleltethetők meg a betegségben azonosított neuroanatómiai struktúrákkal és ezen megfeleltetéseknek mi a terápiás relevanciája. Az ellentmondások egyik legfontosabb oka az, hogy a betegségekről való gondolkodásunk jelentősen megváltozott az utóbbi években: a neuropszichológiai kutatások ma nem egy adott betegségekre jellemző kognitív profil vagy deficit megállapítását tűzik ki célul, hanem olyan kognitív marker (a marker kutatások révén egy potenciális endofenotípus feltárása válhat lehetségessé), vagy funkciózavar azonosítására törekednek, melyek leírják egy jellemző működésmódot (pl. váltás zavara, döntéshozási deficit), és ezen működésmódot igyekeznek azonosítani különböző betegségekből (pl. OCD, szkizofrénia). A mai kutatások célja tehát egy kognitív marker azonosítása, akár különböző betegségekből, és ezen marker lehetséges hozzárendelése különböző agyi területekhez.

1.1. A prefrontális kéreg szerepe az OCD-ben

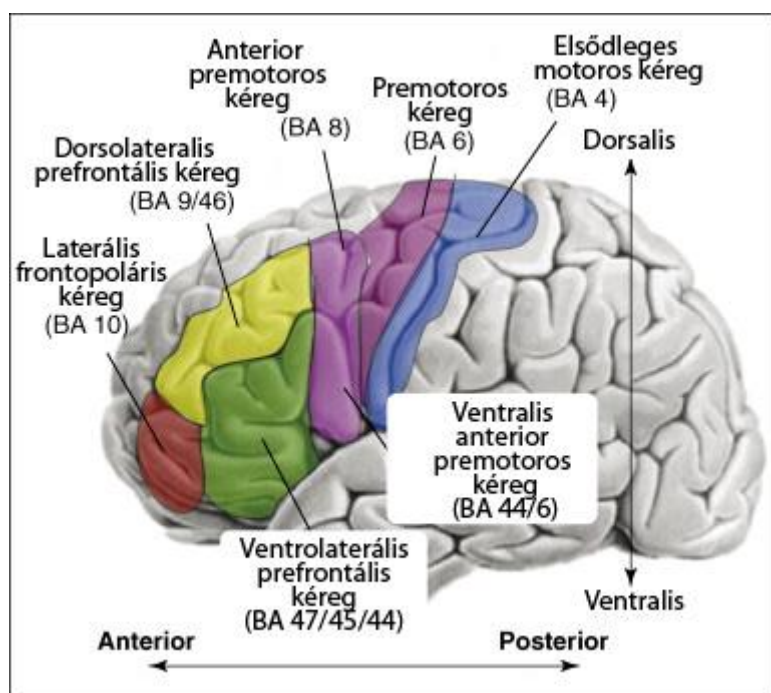
Az agyi régiók közül a *prefrontális kéreg* szerepe régóta fontosnak tűnik a pszichiátriai betegségekben, a prefrontális kéreg működésének rendellenességei a legtöbb pszichiátriai betegségben szerepet játszanak (Fuster, 1997; Roberts 1998). A prefrontális kéreg (és általában véve a kéreg) működéséről a következő módokon szerezhetünk információkat:

1. Strukturális képalkotó vizsgálatok: CT, MRI
2. Funkcionális képalkotó vizsgálatok: fMRI, SPECT, PET
3. EEG, kiváltott potenciál vizsgálatok
4. Kognitív tesztek

Disszertációmiban a kognitív tesztek segítségével szerzett információkkal foglalkozom.

A prefrontális kéreg a magasabb szintű kognitív működések szempontjából kulcsfontosságú, jól ismert tény, hogy a prefrontális kéreg sérüléséhez a magasabb rendű kognitív funkciók zavarai rendelhetők. A prefrontális kéreg a végrehajtó funkciók működésében központi szerepű (Goldman, 1987; Fuster, 1997; Miller, 2001; Fletcher 2001). A végrehajtó funkciók magukba foglalják a multiszenzoros inputok integrációját, a többszörös válasz alternatívák generálását, a célirányította viselkedést, a környezeti változásokhoz történő adaptációt, a tervezést, a feladat fenntartást és a feladatok közötti váltás funkcióit. A prefrontális kéreg sérüléséhez kapcsolódó tüneteket összefoglaló néven diszexecutive tünet együttesnek nevezzük, melynek tünetei közé olyan magasabb integratív funkciót igénylő folyamatok sérülése tartozik, mint a döntéshozás, tervezés, vagy a központi kivitelező funkciók (Harsányi, 2010). A jelenséget eredetileg frontális lebeny sérült betegek vizsgálata során írták le, a frontális lebeny sérülések vizsgálata még a 19. sz.-ban kezdődött Phineas Gage híres esetével (Damasio, 1996). Ezt követően a legtöbb megfigyelés az 1940-es, 50-es években végzett

frontális leukotomiák kapcsán kialakult változásokra irányult. Lurija írta le a prefrontális kéreg sérülésekor fellépő diszexecutive szindróma tünet együttesét: viselkedés rigiditás, elterelhetőség, perszeverációk, döntéshozási zavar, a flexibilis tervezés és kivitelezés zavara (Lurija, 1973). A 80-as években kezdődött el a prefrontális kéreg egyes területeinek és az eltérő funkcióinak specifikációja, a híres E.V.R. esetben sikerült differenciálni a prefrontális kéreg ventromediális területéhez rendelhető speciális döntéshozási zavart (Saver, 1991). Mindezen megfigyelési és kutatási irányzatok ráirányították a figyelmet a frontális lebeny-prefrontális kéreg működészavarra több pszichiátriai betegségben, így a szkizofréniában, depresszióban és az OCD-ben is.



Ábra 1: A prefrontális kéreg régiói (Badre, 2008. nyomán)

A prefrontális kéreg három területe (orbitofrontális kéreg-OFC; dorzolaterális prefrontális kéreg – DLPFC, valamint az anterior cinguláris kéreg – ACC) több pszichiátriai betegségben

is érintett, eltérő mértékben, és eltérő hangsúlyokkal. A kényszerbetegség szempontjából a prefrontális kéreg három területének, és a basalis ganglionok (nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, nucleus subthalamicus, substantia nigra) működésének van kiemelkedő fontossága.

A következőkben részletezem a prefrontális kéreg fő régióihoz rendelhető funkciókat, a funkciókról szóló klasszikus elképzeléseket és a legújabb képalkotó eljárásokkal nyert adatokat.

1.OFC: az orbitofrontális kéregről szóló eredeti elképzelések ezt a lebenyt egyfajta integráló központnak tekintették (Krawczyk, 2002). Ezen elméletek azt feltételezik, hogy az OFC olyan helyzetekben aktív, amikor az egyednek gyors magatartásváltozást kell végrehajtania ahhoz, hogy alkalmazkodni tudjon a változó környezethez. Az OFC-nek kitüntetett szerepe van a szociális tanulás folyamatában is: központi terület a szubjektum számára szignifikáns jelek meghatározásában, kiemelésében, illetve azok korábbi élményekkel való összevetésében is (Rolls, 2000).

Ma már jobban pontosíthatók ezen elképzelések: az OFC a jutalom tanulásban, az érzelmek és szociális viselkedés kivitelezésében fontos, ezen funkciókat integrálja a szociális készségek kialakításakor. Az OFC és vmPFC differenciációjára (és kapcsolatára) léziós vizsgálatok utalnak. Állatkísérletek igazolják, hogy OFC lézió esetén nehézséget okoz annak megtanulása, hogy mely ingert követ jutalom és melyet nem, illetve ezen egyedek nem tudják módosítani viselkedésüket a jutalom kontingenciájának megváltozásakor. Ugyanakkor vmPFC sérült személyek a szociális és érzelmi viselkedés leromlását mutatják, miközben a memória, a nyelvi készségek és a végrehajtó funkciók relatíve épek maradnak (Huey, 2008).

Régóta tudjuk, hogy az OFC-nek fontos szerepe van az asszociatív tanulásban, de az eddig kevésbé volt ismert, hogy mindezt hogyan mediálja az OFC.

OFC léziós állatkísérletek igazolják, hogy a diszkriminatív tanuláshoz, a pavlovi kondicionáláshoz nem szükséges az OFC működése: OFC léziós majmok is megtanulják a normál választ, amikor a jelzés jutalmat jelez előre (Schoenbaum 2010).

Képpalkotó eljárásokat (fMRI) alkalmazó vizsgálatok pedig azt igazolják, hogy az OFC-ben változik a neuronális aktivitás az elvárt kimenet változásakor (akkor, amikor az elvárt kimenet nem következik be, vagy módosul) (Schoenbaum, 2006). Az OFC működése tehát olyan tanulási helyzetekben fontos, amikor a különböző válaszok különböző kimenetelt eredményeznek. Ma már azt is tudjuk, hogy a kimenetel vezérelt viselkedés tervezésben az OFC mellett a basolaterális amygdala, a nucleus accumbens és a striatum is részt vesz (Schoenbaum, 2006). Úgy is fogalmazhatunk, hogy az OFC a jövőbeni kimenetel előrejelzésében, megbecslésében fontos, vagyis olyan szituációkban működik, amit kétértelműnek nevezhetünk (bizonytalan bizonytalanság), szemben a kockázatos helyzetekkel (biztos bizonytalanság) (Schoenbaum 2010).

Az orbitofrontális kéreg aktív a jutalomfüggő döntéshelyzetekben, és ösztönző célok elérésekor is; azon döntéshozási folyamatokat irányítja, melyek jutalmazást és büntetést is magukban hordoznak, olyan döntések esetén lép működésbe, melyek többszörös opciókat, pozitív és negatív aspektusokat is magukban hordoznak. Ez a terület kapcsolatba hozható a döntéshozatal utáni meglepetettséggel is. Ezen kívül ez a terület felel a jutalomérzékenységért, a nyereségről, veszteségről szerzett emocionális tapasztalatok rögzítéséért, és a bizonytalan helyzetek monitorozásáért (Krawczyk, 2002). Sérülése impulzivitással jár, melynek része a kockázatos döntések meghozatala.

Az impulzív viselkedés úgy értelmezhető, mint annak nehézsége, hogy az egyén elnyomjon egy viselkedést akkor, amikor annak következménye negatív, és itt ismét arra utalok, hogy az OFC a válaszok következményeinek megbecslésében kiemelkedő fontosságú (Langen, 2011).

Kringelbach az OFC-vel kapcsolatos képalkotó eljárásokkal végzett vizsgálatok metaanalízisét végezte el, és azt találta, hogy az OFC alrégiói eltérő mértékben vesznek részt a jutalmazási és büntetési folyamatokban. Mediális OFC aktivitás érzékelhető a jutalom értékének monitorozásakor, míg laterális aktivitás a büntetés megbecslésekor észlelhető. A metaanalízis megvilágítja az OFC egyéb agyi régiókkal való kapcsolatának szerepét is: az OFC amygdalával, ACC-vel meglévő kapcsolatai tehetők felelőssé a jutalom-büntetés, a döntések közbeni emocionális reakciók (és reprezentációk) megjelenéséért (Kringelbach, 2004).

OCD-ben az orbitofrontális kéreg hiperfunkciója azonosítható, vagyis a képalkotó eljárások azt igazolják, hogy OCD esetén az OFC hiperaktív, a beteg magatartás válaszai a környezeti jelekre indokolatlanul felfokozottak, ami kontrollálatlan gondolatok és cselekvések formájában jelenik meg (Friedlander, 2006). Az OFC hiperfunkciója a betegség addikciókkal való rokonságának kérdését is felveti.

2. DLPFC: a dorzolaterális prefrontális kéreg a magasabb rendű kognitív működések másik központja, a komplex információ kezelési folyamatokban fontos. Ez a terület a döntésekben fontos információkat „online” kezeli, a döntéshozás közbeni tudatos mérlegelésért felelős. A DLPFC meghatározó szerepét a munkamemóriában funkcionális képalkotó vizsgálatban is megerősítették (Miller, 1999). Ezen területhez köthető a célok fenntartása, a lehetőségek, jövőbeni kimenetek elemzése; az összehasonlítás, megbecslés képességei, és a versengő lehetőségek és célok hierarchiájának folyamatos monitorozása, a tervezés magas szintű funkciói (van den Heuvel 2005). A DLPFC-nek a végrehajtott folyamatok során az új szabályok felismerésében, valamint azok mentális fenntartásában és frissítésében van szerepe.

Képalkotó eljárásokat alkalmazó vizsgálatok, fMRI kutatások tovább árnyalják a DLPFC-ről alkotott elképzeléseinket, kiemelik a DLPFC kapcsolatát az ACC-vel (ld. alább). Egészséges

személyekkel végzett figyelmi vizsgálati helyzetben (Stroop teszt) az fMRI nagyobb aktivitást jelzett a bal DLPFC területen a színmegnevezés feladatban, míg az ACC az inkongruens helyzetben volt aktívabb. Vagyis a bal DLPFC a kivitelezés végrehajtásáért felel inkább, míg az ACC a kivitelezés monitorozásáért (MacDonald, 2000).

A DLPFC sérülése esetén a célirányos magatartás tervezésének képessége sérül (Baxter, 1998). A DLPFC (és az a fronto-striatalis loop, melyben ez a lebeny részt vesz) felelős a viselkedés repertoár csökkent szintjéért, a repetitív viselkedésért (Langen, 2011).

Major depresszióban ezen agyi régió hiányos működésével hozható kapcsolatba a csökkent figyelmi funkció, és az új ismeretek megjegyzésének zavara is. OCD-ben feltételezhető a DLPFC hipofunkció (Cummings, 1993), ez az OCD és a hangulatzavarok rokonságának kérdésére utal.

3. ACC: anterior cinguláris kéreg: az egymásnak ellentmondó folyamatok és kimenetek elemzéséért és a hibavalószínűség előrejelzéséért felel. (Bar-On, 2003, Krawczyk, 2002) Az ACC fokozott aktivitása felelős a „valami nincs rendjén” érzéséért, valamint a cselekedetek következményeinek érzelmi értékeléséért (Aouizerate, 2004).

Újabb funkcionális képalkotó és kiváltott potenciál vizsgálatok azt igazolják, hogy az ACC szerepe az információ feldolgozási folyamat során összetett, és szoros együttműködést mutat más agyi régiókkal. Detektálja a konfliktus jelenlétét és egy „riasztási” rendszert léptet működésbe, mely elindítja a konfliktus megoldásának a szabályozást (van Veen, 2002). Egy másik fMRI vizsgálatban az ACC szoros együttműködését igazolták a DLPFC-vel. A figyelmi folyamatokat vizsgálva (Stroop teszt) azt találták, hogy a dorsalis ACC aktivitás növekedni kezd akkor, amikor a DLPFC top-down funkciója csökken. Vagyis a dorsalis ACC kompenzálja ezt a csökkent működést, a dorsalis ACC aktivitásának mértéke a DLPFC-től függ (Silton, 2010).

Összegezve, az ACC működéséről azt állapíthatjuk meg, hogy ez a terület (és a hozzá tartozó fronto-striatalis kör) felelős a viselkedés szabályozás motivációs aspektusáért, ide értve az impulzív viselkedés szabályozását és a jutalomra adott válaszok szabályozását is (Langen, 2011).

Ma már az ACC különböző alrégióinak funkcióiról is többet tudunk: a ventralis régió felelős az internális emocionális és motivációs állapotért, míg a dorsalis régió a figyelmi folyamatokban, a hibadetekcióban és konfliktus monitorozásban vesz részt (Aouizerate, 2007).

Számos pszichiátriai betegségben (fóbiák, OCD, depresszió) észlelték e terület hiperaktivitását (Baxter, 1999), a megnövekedett cinguláris aktivitás (a belső bizonytalanság érzés, a hiba észlelés) a kényszerbetegség szorongásos betegségekkel való rokonságát jelzi. OCD-ben az ACC diszfunkciója számos kognitív eltéréssel áll kapcsolatban (ld. gátlási funkciók, hiba észlelés), de az anterior cinguláris kéreg szerepét a betegség patofiziológiájában valószínűsítik az idegsebészeti eljárások is (az anterior cingulotomia célterülete ez a terület).

A mai kutatásokban a prefrontális kéreg működését feltérképező kognitív tesztekkel kapcsolatos fő kérdések a következők:

1. Melyek a kognitív működéseink fő domainjei?
2. Egy adott kognitív feladat elvégzése során mely prefrontális területek aktívak?
3. Pszichiátriai betegségekben, ahol képalkotó eljárásokkal igazolt a prefrontális zavar, és a tesztek is igazolnak kognitív zavart, hogyan kapcsolható egy adott sérült kognitív funkció egy adott agyi terület működéséhez?

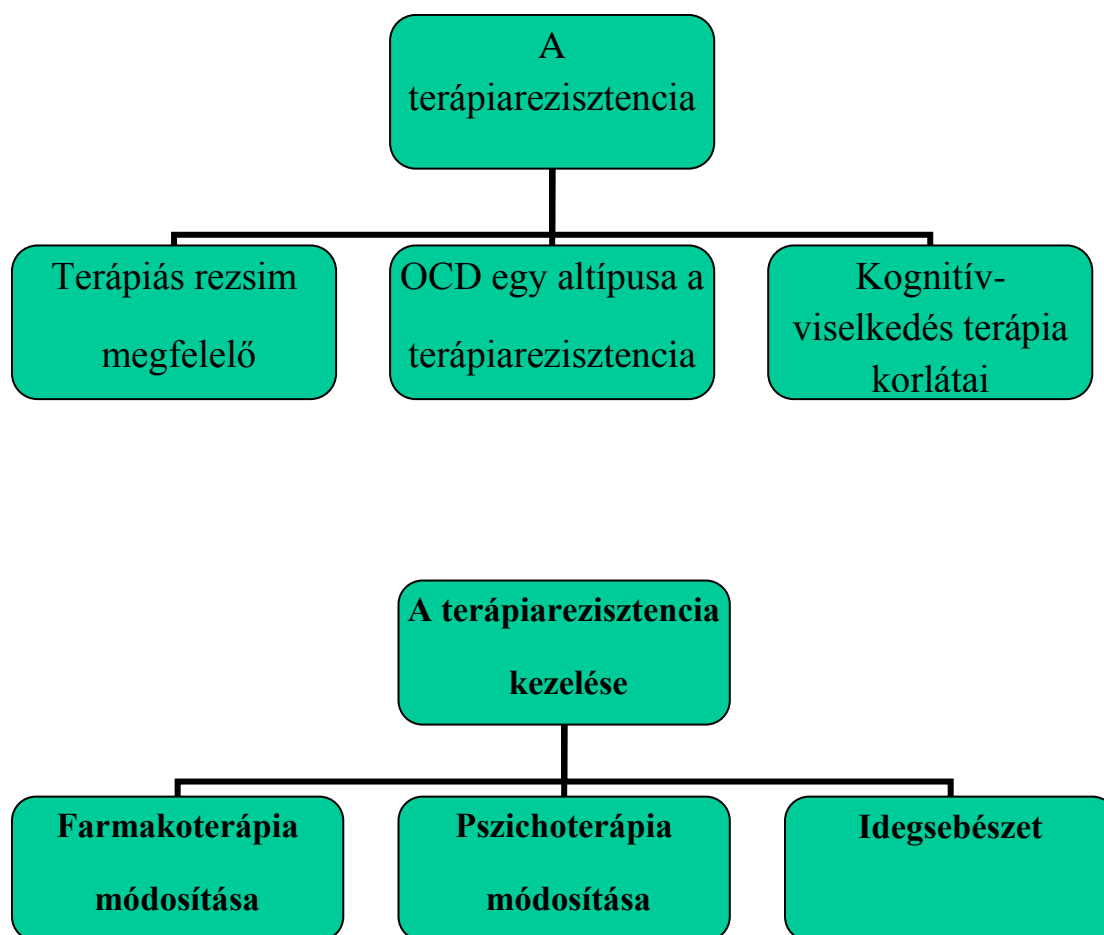
Disszertációmban két kérdéskört vizsgálok: egyrészt a kényszerbetegek egy speciális csoportjára, a terápiaerezisztens betegekre fókuszálok, másrészt egy kognitív funkciót, a döntéshozatal kérdését vizsgálom. Disszertációm részben azt célozza, hogy a kényszerbetegség működésének megértésén keresztül közelebb jutunk-e az akarati, gátlási, döntéshozatali kognitív funkciók megértéséhez. Másrészt a disszertáció a terápiaerezisztens betegek egy speciális kezelési módjának (idegsebészeti eljárások) tanulmányozásán keresztül azon pályarendszerek megértését is célozza, melyek az OCD patogenezisében, és számos kognitív funkció működésében is alapvető jelentőségűek.

1.2. Idegsebészet

1.2.1. A terápiaerezisztencia fogalma

A kényszerbetegség kapcsán kevésbé kutatott terület a terápiaerezisztens betegek vizsgálata, miközben ez a betegek közel 40%-át érinti (Lopez, 2004). Terápiaerezisztensnek azon OCD betegek tekinthetők, akik az adekvátan alkalmazott farmako- és pszichoterápia kombinációjára sem adnak megfelelő terápiás választ. Adekvát farmakoterápiás kezelés alatt az SSRI szerek (legalább háromféle szer alkalmazása maximális dózisban minimum 12 héten keresztül) alkalmazását, standard augmentációs stratégiák alkalmazását (két atípusos antipszichotikum) értjük. Adekvát pszichoterápiás kezelés alatt pedig viselkedésterápia (minimum 30 óra) alkalmazását értjük (Husted, 2004). Az OCD-ben alkalmazott farmakoterápia - SSRI szerek - alapja a szerotonin diszfunkció, csökkent 5-HTT (szerotonin transzporter) fehérje sűrűség feltételezése a betegségben (Hesse, 2005; Hasselbach, 2007). Az OCD-ben érintett szerotonerg receptorok elsősorban a basalis ganglionok területén és a prefrontális kéregben fordulnak elő.

A terápiareszisztens betegek állapota folyamatosan romló tendenciát mutat, a mentális állapotromlás, a szomatikus és pszichoszociális funkciók romlása mellett öngyilkosságot is gyakrabban követnek el (Rasmussen, 1997, Mindus, 1995). Rasmussen (1997) szerint a terápiareszisztencia kimondásához azon túl, hogy megvizsgáljuk, pontos volt-e a diagnózisalkotás (figyelembe vettük-e az esetleges komorbid betegségeket), és a kezelés adekvát módon zajlott-e (megfelelő dózisban, és megfelelő szert kapott-e a beteg), azt is meg kell vizsgálnunk, hogy a beteg megfelelően együttműködött-e a kezeléssel, akár farmako- akár pszichoterápiáról van szó, valamint esetleg szerepe lehetett-e a családi non-compliance-nek a terápia elakadásában. Abban az esetben diagnosztizálhatjuk terápiareszisztensnek a beteget, ha mindezen tényezőket kizártuk.



Ábra 2: A terápiareszisztencia diagnosztizálásának folyamatábrája

Jenike (1994) a terápia rezisztencia kezelését három módon javasolja: egyrészt felveti a farmakoterápia módosításának szükségességét - a szerotonerg szerek mellett más pályarendszerekre is ható szerek alkalmazása, például az OCD modern biológiai elméleteihez kapcsolódó farmakoterápiás eljárások (pl. antidopaminerg antipszichotikumok) -; másrészt a viselkedésterápia mellett egyéb pszichoterápiás eljárások alkalmazását javasolja, pl. családterápia, mélylélektani terápia. A harmadik lehetőség az idegsebészeti eljárások alkalmazása.

A terápia rezisztens betegek kezelési lehetőségei között az idegsebészeti eljárások az elmúlt évtizedekben jelentek meg. Az idegsebészeti eljárások nem érthetőek meg a kényszerbetegségben meghatározó szerepet játszó ún. hurok (loop) elméletek nélkül.

1.2.2. Hurok (loop) elméletek

Az OCD klinikai tüneteinek háttérében álló biológiai és genetikai determinánsok kutatása évtizedekre nyúlik vissza. A kutatók elsőként képalkotó vizsgálati módszerekkel keresték az agy specifikus volumeneltéréseit, ám az eredmények nem mindig voltak replikálhatók. Képalkotó eljárásokkal az körvonalazódott, hogy az orbitofrontális kéregben (OFC) és a basalis ganglionok területén (nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, nucleus subthalamicus, substantia nigra) lehet szignifikáns eltéréseket észlelni (Szeszko, 1999, Kang, 2004). A következő lépést a funkcionális képalkotókkal végzett vizsgálatok jelentették (fMRI, PET, SPECT, MRS), melyek a strukturális eltérésekhez képest összetettebb és szorosabb korrelációt mutató eltéréseket igazoltak OCD-ben (Whiteside, 2004).

Az OCD neuroanatómiai háttérének klasszikus teóriája a cortico-striato-thalamicus hálózat fokozott aktivitásának elmélete. A következő agyi régiókban mutattak ki a vizsgálatok

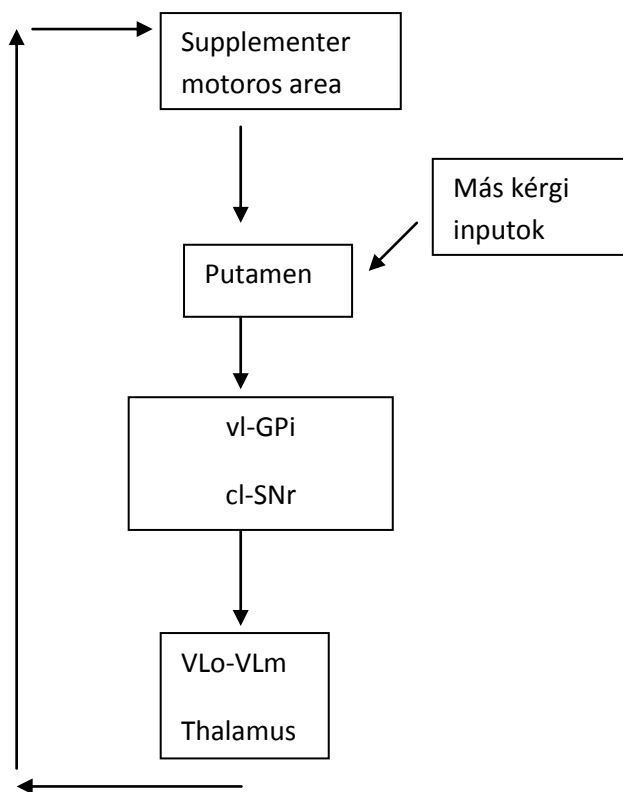
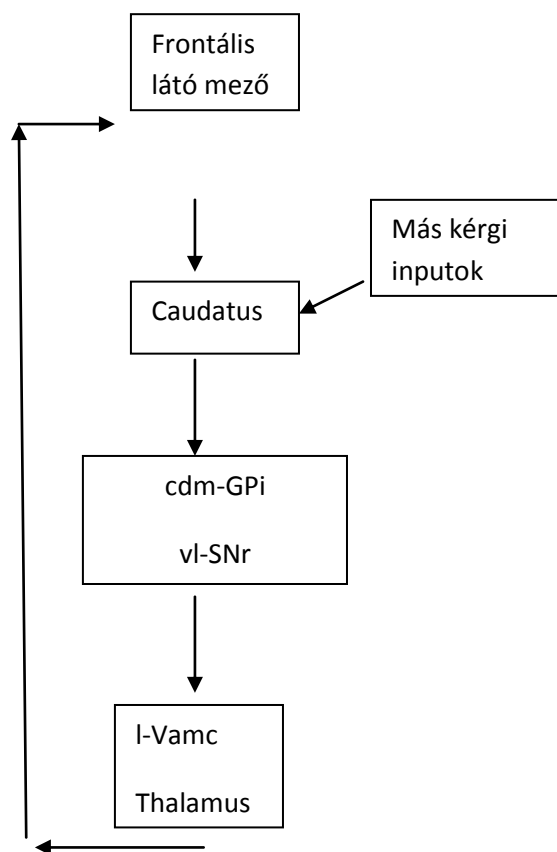
abnormális neuronális aktivitást: orbitofrontális kéreg (OFC), anterior cingulum (ACC), dorzolaterális prefrontális kéreg (DLPFC), nucleus caudatus, thalamus, amygdala. Az OFC, ACC és striatum hiperaktivitását és a DLPFC hipofunkcióját írják le (Rauch, 1994., Aouizerate 2007).

A viselkedés kontrollban lényeges szerepet játszó cortico-striato-thalamo-cortico (CSTC) körök (loop-ok) klasszikus elképzelését a 20. század utolsó évtizedeiben számos szerző leírta, részletezte; ezen modellek lényeges közös eleme az az elképzelés, hogy a frontális lebeny különböző területeiről érkező projekciók a striatumon és a basalis ganglionok direkt és indirekt pályarendszerén keresztül a thalamust célozzák, és innen visszacsatolás történik a frontális lebenyhez. A loop elméletek a betegségben érintett neuroanatómiai struktúrák *egymással lévő* körkörös kapcsolatait és interakcióit fejtik ki.

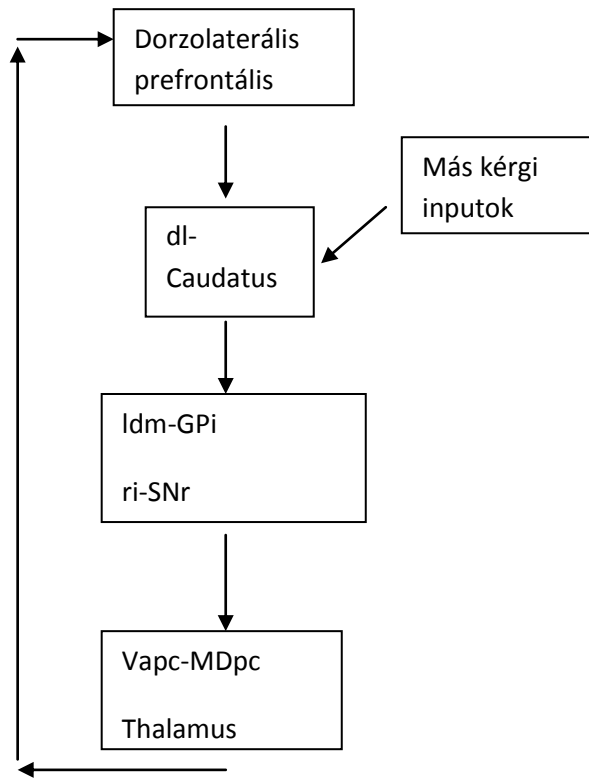
Modell fogalmazta meg az orbitofronto-striato-pallido-thalamikus hurok kóros működésének modelljét (Modell, 1998), OCD-ben a kortex és a basalis ganglionok közötti fokozott anyagcserét igazolta. Ebben a modellben az OFC és a nucleus caudatus pálya megnőtt aktivitása felelős a fokozott késztetésért; míg a basalis ganglionok thalamus-ra kifejtett gátló hatásának csökkenése feleltethető meg a neuropszichológiai tesztekben is mérhető, valamint a klinikai képet is uraló gátlási funkciók csökkenéséért. Saxena módosította Modell elméletét, és leírta a direkt és indirekt fronto-striato-pallido-thalamikus hurkok modelljét (Saxena, 1998). A direkt hurok serkentő, míg az indirekt gátló hatással van a thalamus-ra; az OCD-ben a direkt és indirekt hurok működésének egyensúlya felborul. A kényszeres tünetek csökkenthetők, ha a basalis ganglionok (gátló) hatása növekszik, vagy az orbitofronto-striatalis aktivitás csökken. Ez utóbbit igyekszik elérni a farmakoterápia (SSRI szerek), a pszichoterápiák és az idegsebészet is.

Schwartz (1998) loop elméletében pedig a fenti körök funkciójának súlypontja a striatum és a nucleus caudatus funkciójához, illetve a hiba detekció diszfunkcionalitásához kapcsolódik.

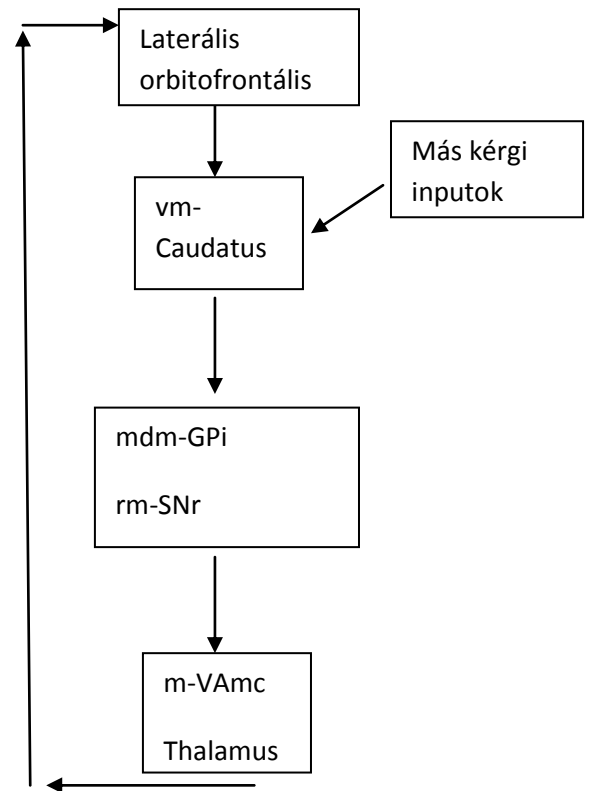
Alexander (1986) öt egymással *párhuzamosan működő* hálózatban írja le a frontális lebeny kognitív, motoros és emocionális működésének köreit. Ezen funkcionális körök hasonlóan szerveződnek.

1. Motoros kör*2. Oculomotoros kör*

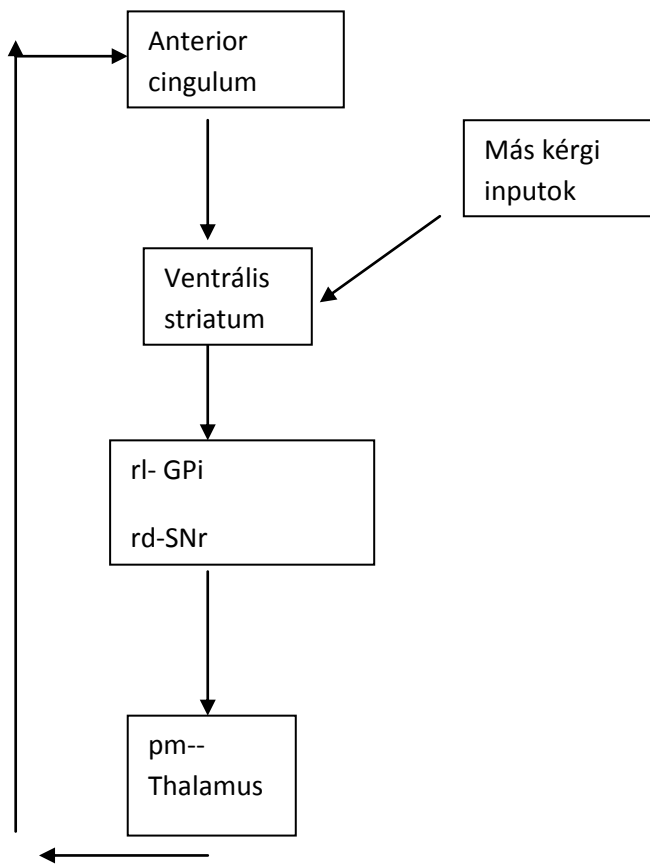
3. Dorzolaterális prefrontális kör



4. Laterális orbitofrontális kör



5. Anterior cinguláris kör



Gpi: globus pallidus interna; SNr: substantia nigra pars reticulata; vl: ventrolateral; cl: caudolateral; Vlo: ventralis lateralis pars oralis; VLM: ventralis lateralis pars medialis; cdm: caudalis dorzomedialis; l: lateralis; Vamc: ventralis anterior pars magnocellularis; dl: dorsolateralis; ldm: lateralis dorsomedialis; rl: rostralateralis; Vapc: ventralis anterior pars parvocellularis; vm: ventromedialis; mdm: medialis dorsomedialis; rm: rostromedialis; m: medialis; rd: rostradorsalis; pm: posteromedialis

Mind az öt kör projekciókat küld a striatum, a globus pallidus/ substantia nigra és a thalamus felé, ahonnan visszacsatolás történik a kéregbe. Minden kör egy direkt (facilitáló) és egy indirekt (gátló) ággal rendelkezik a striatum és a globus pallidus/substantia nigra között.

Az OCD szempontjából a prefrontális eredetű körök jelentősége az, hogy a prefrontális kéreg az ún. top-down jellegű viselkedés szervezésében játszik alapvető szerepet. Vagyis irányítja a szenzoros input, a gondolkodás és a cselekvéses kivitelezés összehangolását, különösen abban az esetben, ha az információk újak, és gyorsan változóak (Miller, 2001).

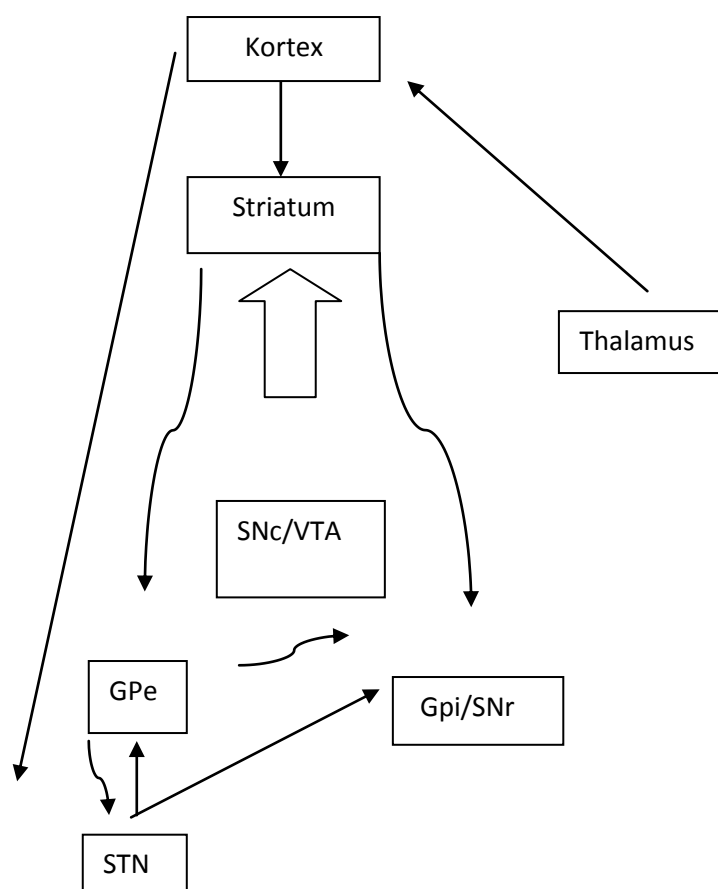
Mint már említettem, a dorzolaterális prefrontális hálózat károsodásakor tulajdonképpen a munkamemória és a végrehajtó funkciók zavara történik, a laterális orbitofrontális hálózat pedig a viselkedés organizációját (pl. gátlástalanság és az emocionalitás egyes aspektusait, impulzivitás), a motoros és viselkedés gátlást befolyásolja. Az anterior cinguláris hálózat sérülése az érzelmek és motiváció, jutalmazási rendszer szabályozásának sérülésével jár, ez a kör a cselekedetek emocionális következményeinek kognitív folyamatait monitorozza (Milad, 2012).

Az idegsebészet mai álláspontja nem érthető meg a fenti hurok (loop) elméletek nélkül. A modern idegsebészeti eljárások ugyanis az adott hálózat megbillent egyensúlyának a helyreállítását célozzák, akár irreverzibilis, akár reverzibilis beavatkozásokkal (ld. Idegsebészet fejezet).

A klasszikus hurok (loop) elméleteken túl:

Ugyanakkor a legújabb elképzelések – melyek képalkotó eljárásokkal nyert adatokra támaszkodnak – újrafogalmazzák az OCD neuroanatómiai hátterét jelentő klasszikus CSTC körök modelljét. A fent idézett szerzők szerint ugyanis ezen CSTC körök egymással

párhuzamosan, különválasztva működnek. Ezzel szemben ma már az feltételezhető, hogy ezen CSTC körök sokkal jobban integrálódnak a striatumon és a thalamus-on belül, mint eredetileg gondoltuk (Yin-Knowlton, 2006). Feltehetően ezen loop-ok „szerkezete” inkább egy spirálhoz hasonló, ahol az információ „zuhatagként” halad egyik loop-tól a másikig (Milad, 2012). Vagyis ezen struktúrák magas szinten kapcsolódnak egymáshoz – *interkonnekciók* – és az agyban funkcionálisan integrálódnak. A következő ábra Yin és Knowlton (2006) nyomán ezt az elképzelést szemlélteti.



Ábra 3: A fronto-striatalis körök integratív modellje (Yin-Knowlton, 2006 nyomán)

SNc: substantia nigra pars compacta; VTA: ventralis tegmentalis area; Gpi: globus pallidus interna;

SNr: substantia nigra pars reticulata; Gpe: globus pallidus externa; STN: nucleus subthalamicus

vastag nyíl: dopamin moduláció; hullámos nyíl: gátló hatás

A CSTC modell további kritikájaként fogalmazható meg, hogy ez a modell nem vette kellően figyelembe az amygdala és a hippocampus frontális lebennyel való kapcsolatának szerepét az OCD-ben, mely kapcsolatnak a félelem és a szorongás szabályozásában központi szerepe van.

A mai adatok az OFC mellett a dorsalis ACC (a hiba detekcióért és a félelem kifejezéséért felel), és az amygdalo-corticalis kör szerepét is hangsúlyozzák OCD-ben.

Packard fogalmazta meg a többszörös memória rendszer elméletét, melynek számos eleme segíti az OCD neuroanatómiai hátterének pontosabb megértését (Packard, 2009). A kognitív tanulás/memória rendszer hippocampus függő, míg a habituációs tanulás/memória rendszer működését a dorsalis striatum határozza meg. A dorsalis striatum mellett a basolateralis amygdala is fontos szerepet játszik az utóbbi rendszer működésében (Wingard 2008). Szorongás és stresszteli érzelmi állapot esetén a habituációs rendszer működik, mindezt patkánykísérletekkel igazolták (Wingard, 2008). Humán helyzetekre, pszichopatológiai kórképekre alkalmazva ezt a modellt, az addikciók és az OCD megértéséhez is közelebb juthatunk: a kompulzív viselkedés a habituációs rendszer maladaptív működésének feleltethető meg.

A mai kutatások arra is rávilágítanak, hogy amíg a klasszikus CSTC modellben az OFC egységes entitásként szerepel, ma már az igazolódik, hogy az OFC eltérő régiói felelősek a jutalmazási folyamatokért, a negatív érzésekért, félelemért, szorongásért. A mediális OFC vesz részt az érzelemszabályozásban és a jutalmazási folyamatokban – ez hipoaktív OCD-ben – míg a laterális OFC felelős a büntetésre adott válaszreakciókért és a ritualizált viselkedésért – ez hiperaktív OCD-ben – (Milad, 2012).

1.2.3. Az idegsebészeti eljárások típusai

Az idegsebészeti eljárások közül ma irreverzibilis és reverzibilis formákat különböztetünk meg, kényszerbetegségben irreverzibilis eljárások közül a cingulotomia, a subcaudatus tractotomia, a limbikus leukotomia és az anterior capsulotomia az alkalmazott eljárás; a

reverzibilis eljárások közül pedig a mély agyi területek stimulációja (DBS, deep brain stimulation).

A roncsolásos léziós, ablatív műtéti eljárások lényege az, hogy meghatározott fizikai ráhatás (helyi mechanikus, vegyi anyag, fagyasztás, rádiófrekvenciás áram vagy koncentrált sugárnyaláb – gamma kés -) hatására meghatározott, jól körülírt területen a szövet elhalása következik be, ezáltal az ehhez tartozó funkció megszűnik (Valálik 2010). Roncsolásos eljárások esetén az adott pálya vagy magcsoport működése megszűnik; ugyanakkor az általuk ellátott funkciók egy részét más pályák is szabályozhatják, esetenként átvehetik. Ez a kompenzáció a központi idegrendszerre általában vonatkozik, a kéreg alatti struktúrákra nem általánosítható.

Az alkalmazott technikák közül jelenleg a thermokontrollált rádiófrekvenciás lézió a leginkább elterjedt.

Cingulotomia esetén az gyrus cingularis anterior léziója történik, subcaudatus tractotomia esetén a lézió a substantia innominata-n történik, mely a nucleus caudatus feje alatti anterior capsula ventrális részéhez közel helyezkedik el. A limbikus leukotomia során a frontális lebeny alsó mediális kvadránsának léziója történik (Csigó, 2008).

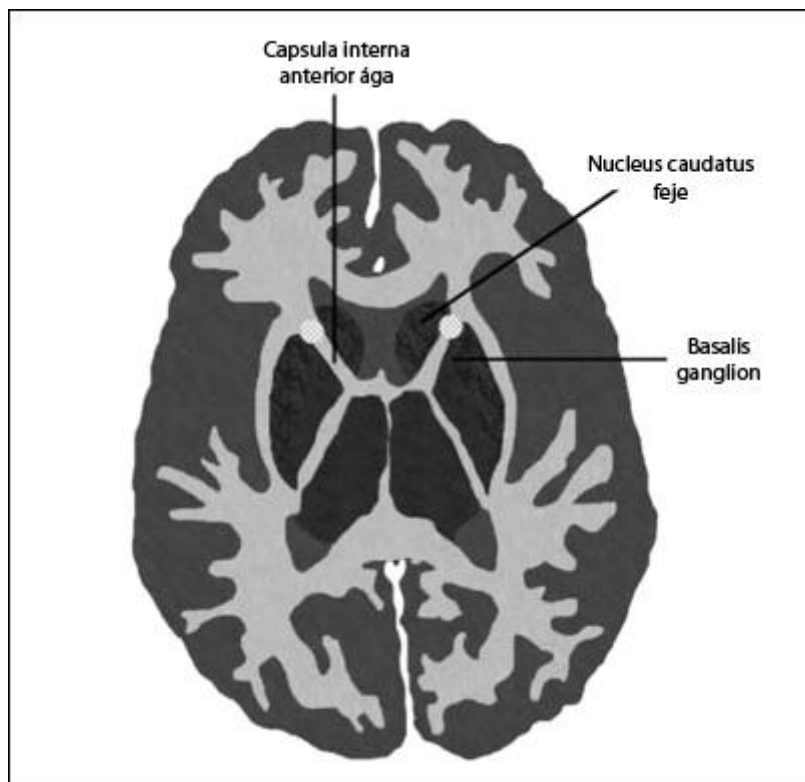
A frontalis-striatalis-pallidothalamikus-frontalis kör egyensúlyának megbomlása valamely ponton ebben a bonyolult rendszerben az önszabályozás állapotát kibillentheti, ezen alapul, hogy sebészi módszerrel valamely következményesen túlműködő terület kikapcsolható, vagy gátolható, ezáltal visszaállítható az egyensúly (Valálik, 2010). Ugyanakkor az idegsebészeti eljárások arra is lehetőséget adnak, hogy megfigyeljük a pályarendszerekhez feltételezhetően rendelhető neuropszichológiai funkciók működését azokban az esetekben, amikor a pályarendszereken beavatkozás történik (Csigó, 2008).

Disszertációmiban az irreverzibilis eljárások közül az anterior capsulotomiára, a reverzibilis eljárások közül a capsula interna anterior ágának mélyagyi stimulációjára koncentrálok, mivel OCD kezelésében csak ez a két műtéti technika jelent meg Magyarországon. Disszertációm tézispontjai ezen két technikával kezelt betegek vizsgálatáról szólnak.

1.2.4. Anterior capsulotomia

A francia idegsebész, Talairach végzett először sztereotaxiás léziót az capsula interna anterior ágán. A capsula interna elülső ágának azon részén történik a roncsolás, ahol az orbito-fronto-thalamikus pályák a nucleus caudatus fej és a putamen között haladnak. Az eredményt a szkizofrénia kezelésében hatástalannak tartotta, ugyanakkor leírta a betegek szorongásának csökkenését (Mindus, 1995). Néhány évvel később a svéd Leksell dolgozta ki a rádiófrekvenciás termolézissel végzett sztereotaxiás műtéti eljárást, és több pszichiátriai betegségben alkalmazta is (Rück, 2003).

Anterior capsulotomia esetén ma a legprecízebb technikai eljárásokkal, szuper-szelektív, sztereotaxiás módszerrel, a fejhez rögzített háromdimenziós koordináta rendszer és MRI-felvételek segítségével térben pontosan meghatározott milliméter nagyságrendű pontokon végzik el az ablatív beavatkozást a capsula interna anterior ágán, ami a thalamus mediális/dorsalis része, a frontális lebeny és a capsula interna anterior ága közötti összeköttetést szakítja meg.



Ábra 4: Az anterior capsulotomia során érintett pályarendszer (Christmas, 2004. nyomán)

A lézió technikailag termolézióval vagy rádiófrekvenciával, illetve gamma késsel végzett beavatkozást jelent

Az anterior capsulotomia hatékonyságát képalkotó eljárással is igazolták: PET vizsgálat eredménye szerint a műtét után az orbitofrontális kéregben párhuzamosan a klinikai javulással csökkent a kórosan fokozott glukóz anyagcsere (Biver, 1995).

A vizsgálatokban általában kevés mellékhatásról és komplikációról számolnak be.

A műtéti szövődmények ritkák. Mindus egy összefoglaló közleményben áttekintette a Svédországban elvégzett 360 termoléziós capsulotomiát: az idegsebészeti eljárás szövődményeként halál nem fordult elő, 4 páciensnél történt intracerebrális bevérzés (Mindus, 1995). A posztoperatív epilepszia gyakorisága nem éri el az 1 %-ot, hasonlóképpen ritkán

fordul elő fertőzés. Testsúlynövekedésről ugyanakkor beszámolnak (Mindus, 1994). A műtét utáni közvetlen időszakban tapasztaltak inkontinenciát, átmeneti zavartságot, iniciatíva hiányt, ezért Mindus külön kiemeli a rehabilitáció mielőbbi megkezdését.

A műtét utáni nyomonkövetés a legtöbb műtéti centrumban viszonylag rövid, általában 1 évig kísérik figyelemmel a betegeket. A svéd vizsgálók a relapszusok előfordulását is figyelték, Mindus tapasztalatai szerint, amennyiben az első 6 hónapban nem indul meg a javulás, ez később már valószínűtlen, abban az esetben, amikor az első egy évben javulás indul, ez később évekig folytatódik a műtét után is (Mindus, 1995). Mindus és Meyerson 22 beteget 8 éven keresztül követett nyomon. A betegek közül 7 esetről szükség volt újabb idegsebészeti beavatkozásra, ugyanis relapszus jelentkezett a műtétet követő 3-6 hónapban. A második beavatkozás egy évvel követte az első capsulotomiát (Mindus, 1995).

A terápia rezisztens OCD betegeknél esetén a standard intervenció a bilaterális anterior thermocapsulotomia. A szakirodalomban egyetlen olyan esettanulmányról tudunk, ahol unilaterális anterior capsulotomia történt: egy belga kutatócsoport közölte egy terápia rezisztens OCD beteg esetét, akinél jobboldali unilaterális anterior capsulotomiát végeztek, a páciens tünetei jelentős mértékben csökkentek a beavatkozást követő 3 hétben (a Y-BOCS érték 36 pontról 12-re csökkent). De a javulás csak időlegesnek bizonyult, 3 hét elteltével a tünetek az idegsebészeti beavatkozás előtti szintre tértek vissza (Degraeve, 2006).

A különböző idegsebészeti technikák hatékonysága:

Ha a különböző idegsebészeti eljárások hatékonyságát hasonlítjuk össze, számos metodológiai probléma vetődik fel: a legtöbb vizsgálat retrospektív és nem prospektív, kevés tanulmányban alkalmaznak kontroll csoportot, alapos neuropszichológiai vizsgálatok kevés esetben történtek. Ezen kívül a legtöbb tanulmány kevés adatot közöl arról, hogy mi történik a betegekkel a műtét után, így nehéz megítélni, hogy a betegek állapotán a műtét, vagy az azt

követő terápiás folyamat javít-e, nem közlik világosan, történt-e a műtét után gyógyszeres vagy pszichoterápiás kezelés.

A kurrens szakirodalomban a különböző műtéti technikák hatékonyságát összehasonlítva eltérő adatokat találunk. Mindus és Rauch a capsulotomiát a cingulotomiához képest hatékonyabbnak tartja (Mindus, 1994). Aouizerate a capsulotomia és a subcaudatus tractotomia hatékonyságát azonosra becsüli, emellett az ő vizsgálatában a capsulotomia számottevőbb javulást eredményez a cingulotomiához képest OCD betegeknél (Aouizerate, 2004).

Jenike 1998-ban áttekintette a 4 idegsebészeti eljárásról szóló tanulmányokat, igyekezett megállapítani, melyik a leghatékonyabb eljárás (Jenike, 1998)). Azt találta, hogy nincsen egyértelmű válasz arra, hogy melyik eljárás jár a legjobb eredménnyel, és melyiknél van a legtöbb mellékhatás. Mindegyik eljárás enyhíti a tüneteket, igazi összehasonlítást nehéz tenni, mert a legtöbb tanulmányban kis létszámú beteganyagról van szó, és nincs kontroll csoport.

Lopes ugyanezt az eredményt találta, szerinte sem lehet statisztikai különbséget tenni az eljárások hatékonysága között (Lopes, 2004). Az általa áttekintett tanulmányok jelentősen eltérő sikerességről számolnak be, például anterior capsulotomiánál 38-100% közötti tartományban talált sikerességet, anterior cingulotomiánál pedig 27-57% között volt a sikeresség aránya. Gabriels adatai szerint a terápiareszisztens esetek 50%-a capsulotomia után klinikai javulást mutat (Gabriels, 2003).

Polosan áttekintésében a műtéti eljárásokról szintén kiemelt szempont, hogy mindegyik műtéti technika előnye a kevés mellékhatás, ugyanakkor azt is megállapítja, hogy a korábbi műtéti technikákhoz képest mindegyik eljárásnál kevesebb deficit fordul elő az emocionális reaktivitás és a motiváció tekintetében (Polosan, 2003).

Összefoglalva az idegsebészeti technikák hatékonyságát vizsgáló tanulmányokat, az állapítható meg, hogy az anterior cingulotomia a léziós műtétek közül az egyik legelterjedtebb

beavatkozás; hatásos több pszichiátriai betegségben, relative magas a hatásfoka, és a szövődmények aránya ritka. Magyarországon az első CT-kontrollált sztereotaxiás cingulotomiát (nem pszichiátriai betegségben) Dr. Valálik István végezte 2008-ban (Valálik, 2012). Subcaudatus tractotomia esetén az újabb közlemények csak 35% körüli hatékonyságot közölnek (Mashour, 2005), az alacsony hatásfok miatt ma már nem alkalmazzák ezt az eljárást. Limbikus leukotomia esetén az első publikációk még eredményekről számoltak be OCD és depresszió kezelésében, de a klinikai tünetek javulása mellett magas arányban – 10% - jelentkeztek mellékhatások is (Hay, 1993) OCD esetén a leghatásosabb technikának az anterior capsulotomia tekinthető, ez az eljárás hatásosabb mint a cingulotomia, de a mellékhatásainak aránya is magasabb.

1.2.5. Neuropszichológiai vizsgálatok anterior capsulotomiában

A nemzetközi szakirodalomban csak néhány olyan vizsgálatról tudunk, mely ezen idegsebészeti eljárásokkal kezelt betegek neuropszichológiai funkcióit vizsgálta. Jelentős ellentmondást írnak le azzal kapcsolatban, hogy a pályarendszerekbe való beavatkozás hogyan befolyásolja a neuropszichológiai funkciókat. A műtéti eljárások kapcsán a neuropszichológiai vizsgálatok jelentősége elsődlegesen a posztoperatív funkcióromlás kizárásában van, de emellett hangsúlyt kap ezekben a tanulmányokban is az OCD-ben érintett agyi régiókra jellemző kognitív működés vizsgálata.

Az anterior capsulotomiával foglalkozó tanulmányok két csoportba sorolhatók, egy részükben a műtét előtt és után klinikai állapotfelmérés történik, és igyekeznek a műtét hatásosságát igazolni (Oliver, 2003, Christiansen 2002, Mindus, 1994, Liu, 2008). Ezzel szemben a tanulmányok másik csoportjában – és ez elsősorban a nagy vizsgáló centrumokban dolgozó kutatócsoportokra jellemző – a pre- és posztoperatív kivizsgálás része a neuropszichológiai tesztek felvétele is, mellyel nem csupán a műtét hatásosságát mérik, hanem az OCD-re

jellemző kognitív profil műtét utáni változására is fókuszálnak (Fodstadt, 1988; Nyman, 1995; Mindus 1995; Rück, 2003). A neuropszichológiai tesztekkel kiegészített vizsgálatok eredményei kevésbé összehasonlíthatók a kis elemszám és az egymástól eltérő tesztbattériák használata miatt, a tanulmányokban egymásnak ellentmondó eredményeket találunk.

A következő táblázat összefoglalja az utóbbi évek releváns nemzetközi vizsgálatait:

Szerző	Betegszám	Diagnózis	Utánkövetés	Tesztek	Eredmény
Fodstad 1988	2	OCD	1 év	SRB (IQ) BVRT	IQ, memória nem változik
Mindus 1994	22	OCD	8 év	Y-BOCS	klinikai javulás
Mindus 1995	24	OCD szorongásos zavar	7 év		nincs kognitív deficit
Nyman 1995	10	OCD szorongásos zavar	1 év	WBI VFT BVRT TMT WCST Halstead-Reitan teszt battéria	klinikai javulás perszeveráció kódolási hiba
Nyman 2001	21	OCD	7 év	Y-BOCS WCST TMT WBI Rey Komplex	nincs kognitív deficit
Christiensen 2002	2	OCD	2 év	Y-BOCS	klinikai javulás
Oliver 2003	15	OCD		Y-BOCS	klinikai javulás
Rück 2003	26	szorongásos zavar	13 év	WBI VFT WCST EADS	klinikai javulás 7 betegnél frontális szindróma
Degraeve 2006	1	OCD	3 hét	Y-BOCS	átmeneti javulás
Liu 2008	35	OCD	3 év	Y-BOCS	klinikai javulás

Táblázat 1: Anterior capsulotomiával foglalkozó tanulmányok

SRB, Synonyma, Reasoning and Block Test; BVRT, Benton Visual Retention Test; Y-BOCS, Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale; WBI, Wechsler- Bellevue Intelligence Scales; VFT, Verbal Fluency Test; TMT, Trail Making Test; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; EADS, Execution, Apathy, Disinhibition Scale

Oliver (2003) vizsgálata a klinikai javulásra fókuszáló vizsgálatok prototípusa. Tanulmánya a Y-BOCS értékek változására és a klinikai megfigyelésekre támaszkodva igazolja az anterior capsulotomia hatékonyságát az OCD kezelésében. A műtött betegek közel felénél a Y-BOCS érték csökkent a műtétet követően, emellett a klinikai megfigyelések nem igazoltak semmilyen kognitív deficitet. A javulás mértéke a nyomon követés időszakában nem változott, az eredmények ugyanolyanok maradtak, mint a műtétet követő első hónapban.

Christiensen (2002) 2 terápiaerezisztens betegről szóló esettanulmánya szintén megerősíti az anterior capsulotomia hatékonyságát. A 2 éves nyomonkövetés során mindkét betegnél jelentős pszichoszociális javulás történt, a Y-BOCS skála pedig teljes tünetmentességet jelzett, a betegek gyógyszermentesen jól funkcionáltak.

Mindus (1994) áttekintette a Karolinska Intézetben 1979 és 1990 között műtött betegek adatait, ebben az időszakban anterior capsulotomiával műtött mind a 22 beteg szignifikáns tüneti javulást mutatott. Külön kitér arra a kérdésre, hogy a javulás mértéke az idő előrehaladtával hogyan változik. Oliverhez hasonlóan azt találta, hogy a legerőteljesebb javulás a műtétet követő első két hónapban történik és a későbbi utánekvetéseknél már nincs különbség a javulás mértékében, vagyis a betegek állapota nem változik számottevően a két hónapos javuláshoz képest. Egyetlen olyan esetismertetésről tudunk, ahol egyoldali anterior capsulotomiát végeztek el (a standard intervenció a bilaterális anterior thermocapsulotomia). A műtét után klinikai javulást tapasztaltak a betegnél, de a javulás időlegesnek bizonyult, 3 hét múlva a tünetek a műtét előtti szintre estek vissza (Degrave, 2008).

A neuropszichológiai tesztekkel kiegészített vizsgálatok eredményei kevésbé összehasonlíthatók a kis elemszám és az egymástól eltérő tesztbattériák használata miatt, emellett a tanulmányokban egymásnak ellentmondó eredményeket találunk.

Fodstad két capsulotomián átesett beteg intelligencia és memória értékének változását követte nyomon, a műtét utáni 1 éves követésnél nem talált eltérést a műtét előtti értékekhez képest (1988).

Nyman és Mindus alapos neuropszichológiai vizsgálata már azt a kérdést feszegeti, hogy a capsulotomia előtt kirajzolódik-e a terápiareszisztens OCD-re jellemző neuropszichológiai profil, és ez a profil hogyan változik a műtét során (Nyman, 1995). Vizsgálatukban azt az eredményt kapták, hogy a capsulotomia előtt a neuropszichológiai tesztekben az értékek normál övezetben voltak, vagyis a capsulotomia előtt nem bontakozik ki semmilyen specifikus neuropszichológiai jellegzetesség, és ezen a capsulotomia sem változtat. Kivételt képez azonban két teszt: az egyik a Wisconsin Card Sorting Test, ahol a betegek egy része preoperatív kevesebb kategóriát talált, és több volt esetükben a perszeveratív hiba, ami a műtét után fokozódott. A másik preoperatív deficitet az IQ teszt kódolás feladata jelezte, ahol gyengébb teljesítményt találtak. Nyman és Mindus a capsulotomia után szignifikáns javulást tapasztaltak betegeiknél a klinikai állapotban és a pszichoszociális funkciókban, a neuropszichológiai feladatokban a teljesítmény döntően intakt maradt. Hasonló eredményeket publikálnak ugyanezen beteganyagot utánkövetve 2001-es tanulmányukban is (Nyman, 2001).

Mindus és Meyerson (1995) áttekintésében az eddigi capsulotomiával és neuropszichológiával kapcsolatos publikációkról az a kép rajzolódik ki, hogy a capsulotomia után nem csökkennek az intellektuális képességek, a capsulotomia nem érinti a frontális lebeny funkciókat, sőt a szerzők megállapítása szerint bizonyos eredmények javulnak a műtét után. Beszámolnak egy prospektív vizsgálatról, ahol capsulotomiával műtött betegeket követték 7 éven keresztül, az utánkövetés három mérési időpontban történt: preoperatív, a 3. évben és a 7. évben. Azt találták, hogy nemcsak a műtét után van javulás, hanem a 3. évben és a 7. évben mért adatok között is szignifikáns eltérés mutatkozik, vagyis a műtétet követő

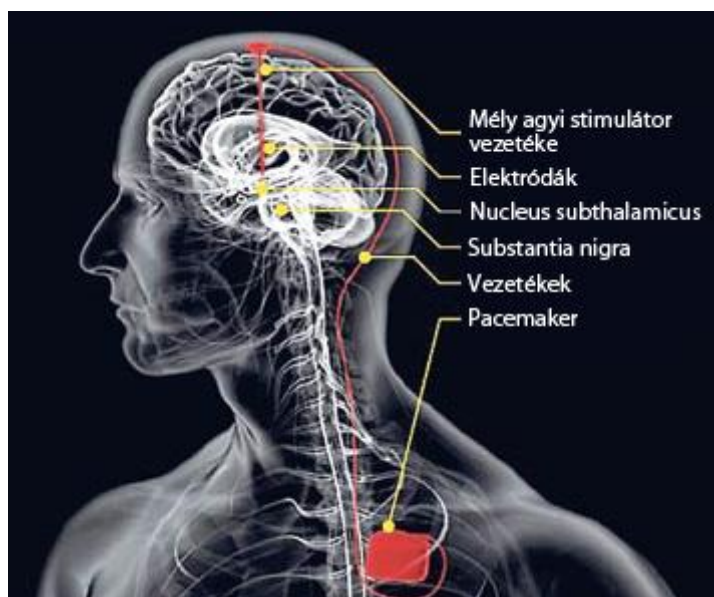
javulás még hosszú évek múlva is megtörténhet. Vizsgálatukban kitértek arra a problémára is, hogy a capsulotomia az OCD mellett alkalmazható-e egyéb szorongásos zavarok kezelésére is. Azt az eredményt kapták, hogy OCD-vel kezelt és egyéb szorongásos zavarokban szenvedő betegek hasonló mértékben javulnak a műtét után, tehát nem találtak szignifikáns eltérést, vagyis a szorongásos zavarok kezelésére hatékony eljárásnak tekinti a capsulotomiát. Ezzel ellentétes véleményt fogalmaz meg Rück (2003), aki mérlegelendőnek tartja az idegsebészeti eljárások alkalmazását a kényszerbetegség kezelésében. A Karolinska Intézetben 1975 és 1991 között szorongásos zavarral kezelt és műtött betegek adatait áttekintve a vártnál több műtétet követő mellékhatásról, illetve kifejezett kognitív deficitről számol be. Az igen hosszú utánkövetéssel dolgozó vizsgálatban szignifikáns klinikai javulást tapasztaltak mind a szorongásos, mind a depressziós tünetek esetében, ugyanakkor 7 betegnél kifejezett frontális lebeny szindróma alakult ki, ezek a betegek a neuropszichológiai tesztekben is szignifikánsan rosszabbul teljesítettek. A szerző tanulmányában hangsúlyozza, hogy itt nem OCD betegcsoportról volt szó, de mivel a műtési technika ugyanaz, felvetődik az anterior capsulotomia kockázatának kérdése.

1.2.6. Mély agyi stimuláció

A mély agyi stimuláció (DBS) elterjedése az utóbbi másfél évtizedben forradalmasította a funkcionális idegsebészetet. Jelenleg leggyakrabban a Parkinson kór, fájdalom szindróma és az epilepszia kezelésében alkalmazzák; a hagyományos idegsebészeti technikákkal szemben a DBS előnye a reverzibilitás és a hatás szabályozhatósága. Pszichiátriai kórképek közül a szorongásos és affektív zavarok DBS kezelésével kapcsolatban vannak tapasztalataink.

A stimuláció a neurális aktivitás gátlását jelenti, a stimulálás működést gátló stimulálást jelent (Valálik, 2012). A bilaterális elektromos stimuláció esetén az elektródákat sztereotaxiás

módon a kiválasztott célterületben helyezik el. A műtét során CT vagy/és MRI vizsgálat alapján sztereotaxiás módszerrel elektródákat ültetnek be a kiválasztott célterületbe; az elektrofiziológiai monitorozás, mikroelektródás elvezetés, valamint a teszt stimuláció során feltérképezhető a magvak és a pályák határa. A műtét ezen részén a beteg ébren van. Az elektródák rögzítését követően a teljes rendszer implantálása altatásban történik, az agyi elektróda programozható neuropacemakerrel van összekötve. A neuropacemakert a kulcscsont alatti területen a bőr alá ültetik be (Valálik, 2010).



Ábra 5: Mély agyi stimuláció: a beépített elektródák és a pacemaker szemléltető ábrája (Karunaratne, 2009. nyomán)

A módszer hatásmechanizmusa pontosan nem ismert, a leginkább elfogadott elmélet szerint: a magas frekvenciás ingeráram (100-185 Hz) a neurális transzmissziót az ioncsatornákon kifejtett hatás által gátolja (Breit, 2004). Így tulajdonképpen szabályozható lézió hatását kelti

(Valálik, 2012). Az eljárás előnye a reverzibilitás, szemben az irreverzibilis idegsebészeti technikával. A mély agyi ingerlés több alcsoportja ismert attól függően, hogy az elektródák mely agyi magvakban végződnek: anterior capsularis stimuláció, nucleus accumbens stimuláció, subthalamicus mag stimuláció, pedunculus thalami inferior stimuláció.

A capsulotomia előnyeit felhasználó legmodernebb eljárás a capsula interna anterior ágának elektromos stimulációja (Mashour, 2005). A mély agyi stimuláció sikerességét egyelőre csak néhány beteg vizsgálatáról szóló esettanulmányok igazolják (Nuttin, 1999; Anderson, 2003). Az első esettanulmányt Nuttin publikálta DBS-el kezelt terápiaerezisztens OCD betegről, tanulmányában klinikai javulásról számolt be (Nuttin, 1999).

Gabriels 3 beteg mély agyi stimulációját vizsgálta. Véleménye szerint a capsula interna anterior ágának elektromos stimulációja az anterior capsulotomia alternatívája lehet, ő a capsulotomia elvégzése előtt javasolja a DBS eljárást. A reverzibilis és kevésbé destruktív eljárás sikerességét 3 eset vizsgálatával igazolja, ahol a három beteget egy évig követték nyomon, és mindegyik beteg állapota javult, de egy év múlva is klinikai szinten maradtak OCD tüneteik. Az egyik beteg állapota nem javult kellő mértékben, így az ő esetében egy év múlva anterior capsulotomiát végeztek, ami jelentősebb tüneti javulást hozott a DBS-hez képest. A cikkben nem tér ki arra, hogy a nem megfelelő mértékű javulást mi okozta (Gabriels, 2003).

Anderson 10 hónapos utánkövetéses vizsgálatában egy OCD beteg esetéről számol be, akinél az elektródák beültetése után már 2 hónappal jelentős tüneti javulást lehetett észlelni (Anderson, 2003). Abelson és munkatársai 4 OCD beteg esetét ismertetik, 2 betegnél 35%-os tüneti javulást észleltek, ugyanakkor egy beteg szuicid kísérletet követett el (Abelson, 2005).

Greenberg 10 OCD beteg 3 éves utánkövetését közli: átlagban 34 pontról 22-re csökkentek a betegeknél a Y-BOCS értékek (Greenberg, 2006).

Gabriels legújabb tanulmányában összehasonlította a capsula interna mély agyi stimulációját az anterior capsulotomia hatásfokával; a DBS-t mind az általános mutatók (klinikai javulás) mind a személyiségvonások, életminőség tekintetében jobb hatásfokúnak találta (Gabriels, 2011).

A capsula internán kívül egyéb régiók stimulációjával is történnek próbálkozások. Tass a terápia rezisztens OCD kezelésében a nucleus accumbens elektromos stimulációját javasolja, ahol a stimuláció a capsula interna, nucleus accumbens, limbikus struktúrák, amygdala, basalis ganglion, thalamus, orbito-frontális régió pályarendszerre van hatással (Tass, 2003). A nucleus accumbens központi szerepét az OCD-ben a subcaudatus tractotomia kapcsán is ismerjük, a régió kulcsszerepet játszik az információk szűrésében.

Huff szintén kiemeli a nucleus accumbens fontosságát a cortico-striato-thalamikus kör szabályozásában, ezen területet a DBS lehetséges célpontjaként nevezi meg (Huff, 2009)

Okun szintén a nucleus accumbensre koncentrál, és több szempontból is érdekes tanulmányt közöl (Okun, 2007). Egyrészt 5 betegnél egy olyan speciális mély agyi stimulációt végzett el, ahol az elektródákat úgy helyezték el, hogy azok egyszerre a capsula interna és a nucleus accumbens régióit is stimulálták. Másrészt a betegekkel „ál” stimulációt is végeztek, ennek jelentősége pedig abban van, hogy így placebo kontroll adatok is nyerhetők, és ez az irreverzibilis eljárások esetén nem kivitelezhető szempont. A vizsgálat eredménye egyébként az volt, hogy minden tüneti javulásra vonatkozó válasz az aktív stimulációhoz kapcsolódott szignifikánsan.

Aouizerate közöl egy esettanulmányt, ahol terápia rezisztens kényszerbetegnél a ventrális nucleus caudatus mély agyi stimulációját végezte el (Aouizerate, 2004). A páciens tünetei javultak, így a nucleus caudatus és a striatum szerepe az OCD-ben már nem csak volumeneltérési vizsgálatokkal, hanem a DBS segítségével is igazolást nyert.

DBS kapcsán sikertelen esetekről szóló közleményeket is találunk: Servello 4 komorbid OCD és Tourette szindrómás betegnél a nucleus accumbens és a capsula interna együttes stimulációját végezte el, nem tapasztalt tüneti javulást (Servello, 2009).

DBS kapcsán akut sebészeti szövődmények (intracerebrális vérzés, gyulladás, epilepsziás roham) aránya 1-3% közötti (Hariz, 2002). Úgynevezett késői, implantátum okozta szövődmények (bőrerosio, kilökődés) aránya 7-14%-ra tehető (Valálik, 2012). Stimulációtól függő mellékhatásnak

tekinthetők: paraesthesia, dysarthria, szemmozgások gyengesége, hangulatváltozás, kognitív funkciók zavara (Valálik, 2012).

1.2.7. Neuropszichológiai vizsgálatok mély agyi stimuláció során:

Az esettanulmányok a neuropszichológiai tesztek vonatkozásában számos ellentmondást írnak le.

Szerző	Betegszám	Beavatkozás	Utánkövetés	Tesztek	Eredmény
Gabriels 2003	3	capsula interna	1 év	Raven Rey Komplex Wechsler IQ Digit Span PASAT VFT Rey Komplex ToL WCST	klinikai javulás memória javul perszeveráció
Aouizerate 2004	1	ventrális caudatus	15 hó	FCSRT BVRT TMT WCST Stroop Test ZCT IST	klinikai javulás vizuális memória javulás figyelem átmeneti javulása
Abelson 2005	4	capsula interna	3 hét	Corsi VFT Digit Span Stroop Test	ellentmondásos eredmények
Huff 2009	10	nucleus accumbens	12 hó	VFT CPT ToL	nincs kognitív váltkozás
Wayne 2010	6	capsula interna ventralis capsula ventralis striatum	12 hó	WCST Wechsler IQ ToL	nincs kognitív váltkozás

Táblázat 2: Neuropszichológiai vizsgálatok OCD betegek mély agyi stimulációja során

PASAT, Paced Auditory Selective Attention Test; VFT, Verbal Fluency Test; ToL, Towers of London Test; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; BVRT, Benton Visual Retention Test; TMT, Trail Making Test; ZCT, Zazzo Cancellation Test; IST, Isaacs Set Test; CPT, Continuous Performance Test

Gabriels (2003) mély agyi stimulációval kezelt betegekkel végzet neuropszichológiai vizsgálatában azt a megállapítást teszi, hogy a capsula internán végzett beavatkozások nem okoznak semmilyen kognitív deficitet. Sőt, eredményei azt mutatják, hogy a stimuláció után a

betegek IQ és memória értékei is javultak. Ugyanakkor mindhárom beteg a Wisconsin tesztben perszeveratív válaszokat adott. A vizsgálatból nem derül ki, hogy a perszeveráció mértéke a stimuláció előtt is magas volt-e, illetve ez fokozódott-e a stimuláció után.

Abelson 4 beteg közül 2 betegnél a klinikai tünetek javulását tapasztalta, ugyanakkor a neuropszichológiai tesztek vonatkozásában nem talált konzisztens, egyértelmű javulást: 2 betegnél javultak a Stroop teszt mutatói, de egy betegnél ugyanez a teljesítmény romlott. Egy betegnél romlott a verbális fluencia teljesítmény is (Abelson, 2005).

A vizsgálatok egy része azt igazolja, hogy a mély agyi stimuláció következtében nem mérhető kognitív változás (Huff, 2009., Wayne, 2010); míg más tanulmányok egyes mutatók javulásáról számolnak be. Aouizerate a vizuális memória javulását tapasztalta, a set-shifting (WCST) funkcióban nem tapasztalt változást, a figyelmi funkciók viszont az általa vizsgált betegekénél csak átmenetileg javultak. (Aouizerate, 2004).

1.3. Problémamegoldás-döntéshozatal

Disszertációm másik témája a döntéshozatal kérdésének vizsgálata.

A szakirodalmi adatokat elemezve az OCD nemcsak klinikai tüneteit tekintve, hanem a kognitív deficitek kérdésében is nagyfokú heterogenitást mutat. Az OCD neuropszichológiai jellegzetességeinek vizsgálatában a kutatások mai iránya annak azonosítása, hogy léteznek-e az OCD-re jellemző stabil kognitív deficitek? Milyen jellemzőkkel írhatók le ezen deficitek?

A kognitív deficitek eltérnek-e más betegségekben megfigyelhető deficitektől? A deficitek hogyan viszonyulnak a terápia kérdéseikhez?

1.3.1. Döntéshozatal és végrehajtó funkciók

A legtöbb kutatócsoport egyetért abban, hogy az OCD neuropszichológiai profilját a végrehajtó funkciók és a non-verbális memória sérülése dominálja (Bannon, 2002; Olley, 2007; Kuelz, 2004). A szett-váltás (set-shifting), válasz gátlás deficitiek a vizsgálatok többségében konzisztensnek mutatkoznak OCD betegek esetén (Chamberlain 2005, Olley, 2007). Egyes kutatók feltevése szerint a neuropszichológiai deficitiek (a végrehajtó funkciók és a non-verbális memória) potenciális endofenotípus markerek OCD-ben (Rao, 2008).

A végrehajtó funkciók– Miyake és mtsai (2000) – modelljében 3 fő komponensre – frissítés, váltás, gátlás – oszthatók. Az OCD neuropszichológiai modelljében releváns ezt a 3 komponens elemezni. Ugyanakkor ez a 3 fő végrehajtó komponens számos feladat esetében szoros interakcióban van egymással; a döntéshozatali folyamatokban pedig úgy tűnik mindhárom komponens szerepet játszik.

Alapvető kérdés annak tisztázása, hogy milyen viszonyban van egymással a végrehajtó funkciók és a döntéshozatal képessége: valószínűleg átfedések és különbözőségek is mutatkoznak a képességek között.

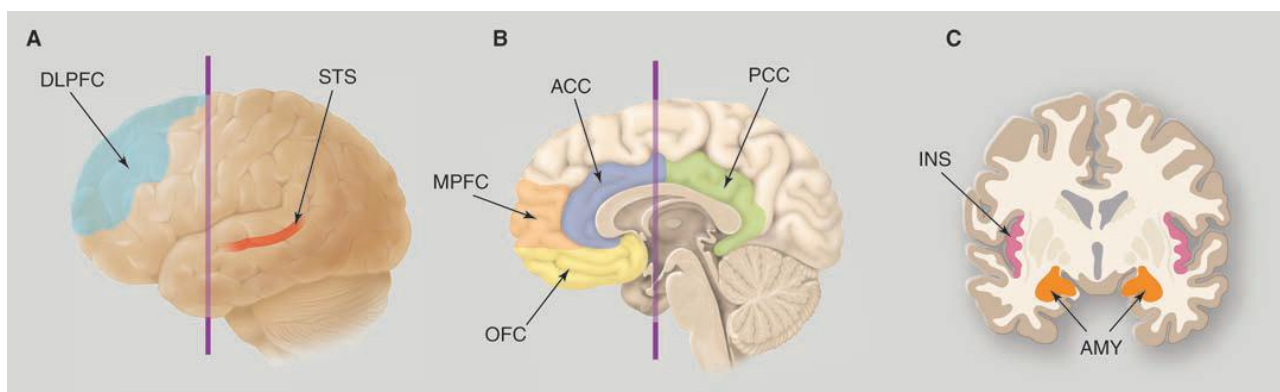
A döntéshozási folyamat olyan komplex információk kezelését jelenti, mely során a végrehajtó funkciók több komponense is működésbe lép: a lehetséges lehetőségek kiválasztása, a cselekvés (akció) kiválasztás; az alternatív cselekvések gátlása; a kimenetel eredményeinek tapasztalati rögzítése történik (Paulus, 2007). A döntéshozási folyamatok kérdésében OCD esetén a következő kognitív komponensek ép vagy deficitese működésének azonosítása lényeges: stratégia alakítás és váltás képessége; visszajelzésre való érzékenység, jutalom és büntetés érzékenység.

Ha azonban áttekintjük azon tanulmányokat, melyek a végrehajtó funkciókat és a döntéshozatalt is vizsgálják, azt találjuk, hogy a döntéshozatalt mérő tesztek csak kis

százalékban mutatnak átfedést a gátlás (Stroop teszt), váltás (WCST, Trail Making B), frissítés (Digit Span) funkciókkal, ezen végrehajtó funkciók nem mutatnak szoros korrelációt a döntéshozási teljesítménnyel (Toplak, 2010). Vagyis a döntéshozatal a végrehajtó funkcióktól részben független képesség, a döntéshozatal és a végrehajtó képességek külön konstrukciónak tekinthetők.

1.3.2. A döntéshozatal idegtudományi háttere

A döntéshozatal idegtudományi hátterének klasszikus vizsgálatai a prefrontális kéreg – elsősorban az OFC, DLPFC, ACC - szerepét igazolják (Bar-On, 2003, Paulus, 2007). Ezen területek működését, az ezen területekhez rendelhető funkciókat egy korábbi fejezetben már ismertettem.



Ábra 6: A döntéshozási folyamatban részt vevő agyi területek (Sanfey, 2007. nyomán)

DLPFC: dorsolateralis prefrontalis cortex; STS: superior temporal sulcus; ACC anterior cingularis cortex; MPFC: medialis prefrontalis cortex; OFC: orbitofrontalis cortex; PCC: posterior cingularis cortex; INS: insula; AMY: amygdala

Azonban a döntéshozási folyamatokat vizsgáló legújabb kutatások a döntéshozást nem csupán végrehajtó funkciónak tekintik, hanem egy olyan összetett folyamatként elemzik, amely érzelmi és szociális aspektusokat is magában foglal, így ma már azt gondoljuk, hogy a döntéshozási folyamatokban részt vevő neuroanatómiai területek bázisa jóval szélesebb, mint azt a klasszikus modellek leírták. A döntéshozással kapcsolatos jelenlegi kutatások három irányban zajlanak (Sanfey, 2007):

1. A szociális *jutalom* vizsgálata: képző eljárások azt igazolják, hogy a striatum döntő fontosságú az absztrakt jutalom (és a így a szociális döntéshozás) dekódolásában (Sanfey, 2007). A ventralis striatum, és a vmPFC a jutalom reprezentációjában, és a jutalom anticipációjában is fontos szerepet játszik (Mohr, 2010). Ma már az is igazolt, hogy a ventralis striatum és a vmPFC nemcsak az azonnali jutalom, hanem a késleltetett jutalom szubjektív értékelésében is fontos szerepet játszik (Kable, 2007). A késleltetett jutalommal kapcsolatos vizsgálatok azért nagyon fontosak, mert a való életben a jutalom a legritkább esetben azonnali, ezen vizsgálatok pedig jól modellezik a való életben megjelenő komplex döntéshozási helyzeteket.

2. *Versengés, együttműködés, koordináció*: ez a kutatási irány tulajdonképpen a döntéshozás emocionális aspektusaira irányítja a figyelmet. Az ACC, DLPFC, ventrális striatum mellett kutatások az anterior insula szerepére is felhívják a figyelmet a döntéshozás affektív hatásainak, következményeinek neuroanatómiai bázisaként (Mohr, 2010).

3. *Stratégia alkotás, a tudatelmélet* (theory of mind) aspektusainak beemelése a döntéshozással kapcsolatos kutatásokba: kutatások igazolják, hogy azokban az esetekben, amikor a döntéshozási folyamat során mások szempontjait (pl. feltételezett érzéseit, terveit) is mérlegeljük, temporo-parietális területek is aktiválódnak (Sanfey, 2007).

A prefrontális területeken túl, a neurotranszmitterek (dopamin, szerotonin) is a vizsgálatok fókuszába kerülnek az utóbbi idők kutatásaiban. A jutalom reprezentációja és a hiba előrejelzése dopaminerg funkciókra támaszkodó folyamat; míg a kockázatos folyamatok előrejelzése és a jutalom késleltetése feltehetően a szerotonin rendszer közreműködésével is zajlik (Mohr, 2010).

1.3.3. Döntéshozatal és kényszerbetegség

A betegséget hagyományosan a kételkedés betegségének tartottuk (Janet, 1903. id. Starcke 2010). Valójában a döntéshozás kérdésének vizsgálata is ezt a kérdést járja körül. Azon klinikai tünetek, amikor egy OCD beteg repetitív tisztálkodási vagy ellenőrzési cselekvéseket végez, úgy is értelmezhetők, mintha nem tudna döntést hozni abban a kérdésben, hogy cselekvését sikeresen vitelezte-e ki. Ugyanúgy, a végtelen ruminációk, a különböző alternatívák közötti választási/döntési képtelenségként is értelmezhetők. Starcke kifejezetten azt állítja, hogy az OCD klinikai tüneteinek háttérében döntéshozási deficit áll, az OCD klinikai tüneteit döntéshozási deficittel magyarázza (Starcke 2010). De vajon hogyan tudjuk a döntéshozás jelenségét megragadni tesztekkel? Hogyan tudjuk modellezni tesztekkel azt a szituációt, amikor a való életben döntéseket hozunk?

A döntéshozatal funkcióját több dimenzió mentén lehet osztályozni. Ha az előnyök-hátrányok szempontjából vizsgáljuk a döntéshozás kérdését, akkor kétféle szituáció azonosítható: az egyik helyzet az, amikor a szituáció explicit szabályai ismertek, az előnyök-hátrányok mértékéről világos ismeretünk lehet, a nyilvánvaló lehetőségek alapján szükséges a döntések meghozatala. Egy másik fajta szituációban azonban az információk a nyereségekről, veszteségekről, az előnyökről/hátrányokról nem állnak rendelkezésünkre, ezekben a helyzetekben bizonytalan információk alapján kell döntéseket hoznunk. Az első szituációt

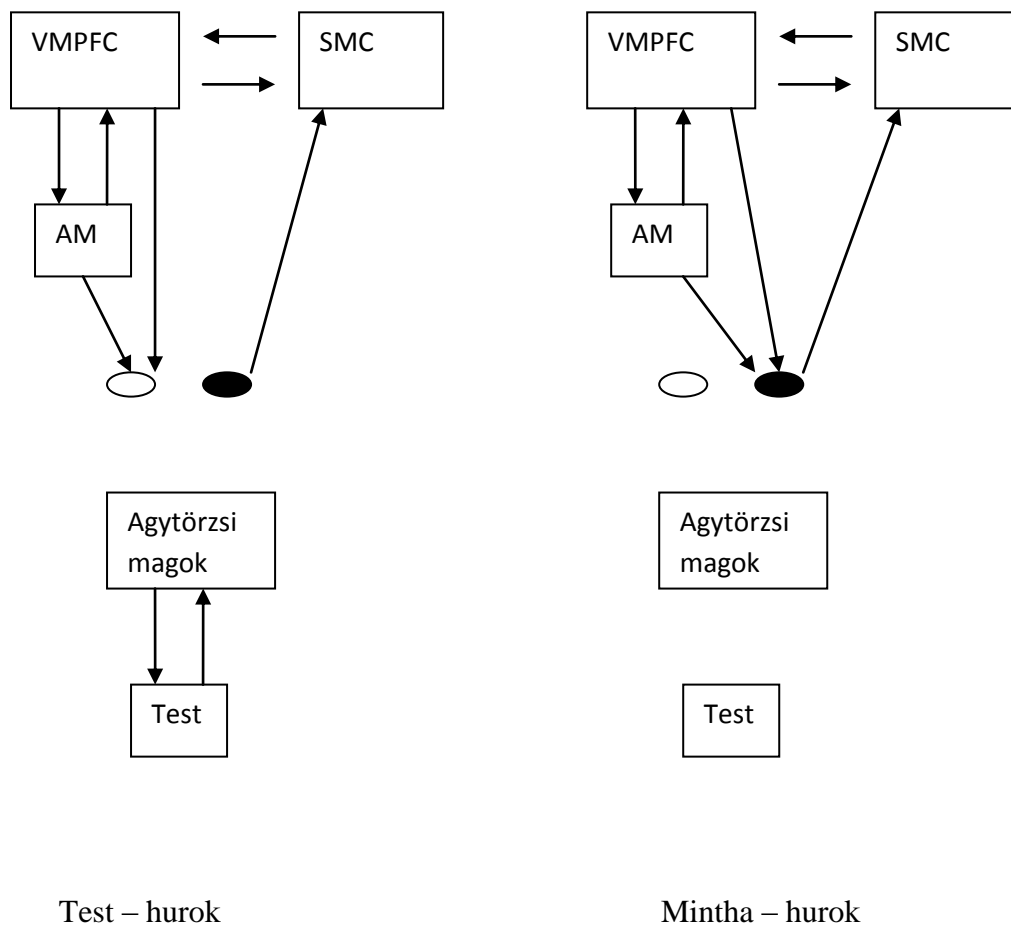
kockázatos döntési helyzetnek nevezzük (pl. finom, de egészségtelen étel és kevésbé finom, de egészséges étel közötti választás); a második helyzetet a kétértelműség helyzetének nevezhetjük, ahol a döntéseinket érzelmekre és intuitív sejtésekre támaszkodva hozzuk meg (pl. párválasztás) (Brand, 2007). Újabb kutatási eredmények szerint az érzelmi és kognitív döntéshozás szoros kapcsolatban van egymással: a tudatos kognitív és a nem-tudatos affektív rendszer két különböző rendszernek tekinthető, melyek kölcsönösen kommunikálnak egymással, az információkat on-line tartják, és a megfelelő működés – vagyis a döntés meghozatala – érdekében támogatják egymást (Jeong, 2007).

A kétértelmű helyzetekben történő döntéshozás magyarázó modelljét a szomatikus marker hipotézis adja.

1.3.4. Szomatikus marker hipotézis

A döntéshozás kérdésének kutatásában az utóbbi évtizedek legmarkánsabb elméletét – a szomatikus marker hipotézist – Antonio Damasio fogalmazta meg (Damasio, 1996). Ez az elmélet azt feltételezi, hogy az agy érzelmi pályarendszereiben tárolt információk is segítik az emberi döntéshozást. A döntéshozás explicit információk esetén tudatos, kognitív folyamat, de kockázatos vagy bizonytalan helyzetekben implicit, érzelmi szabályozó rendszer által befolyásolt művelet. Ez a pályarendszer szomatoszenzoros mintákat tárol számos érzelmi állapotról, ezeket nevezzük szomatikus markereknek, és ezen szomatikus markerek az egyén élete során számos ingerrel, válasszal, szituációval asszociálódnak. Döntési helyzetben a szomatikus markerek asszociálódnak az aktiválódó válasz lehetőségekkel, és nem tudatos módon hatással vannak a döntéshozásra. Bizonytalan és komplex helyzetekben különösen fontos a szomatikus markerek szerepe. A szomatikus állapotról szóló információk percepciója vagy megközelítést, vagy a szituációtól való visszahúzódást indít el bennünk. Ezek a

szignálok működhetnek nyíltan (overt level: amikor a személy tudatában van érzéseinek és a helyzetekben megjelenő valamely válaszához kapcsolódó testi változásoknak is); és működhetnek rejtett módon is (covert level: amikor a személy nincs tudatában érzelmi és testi állapotainak, aktivitásának) (Dunn, 2006). A döntéshozás Damasio modelljében a magas szintű tudatos gondolkodás, egy cselekvés eredményének - előnyének-hátrányának – logikus elemzésének és a marker jelzéseknek kombinációja. A marker jelzések azt jelzik, hogy egy komplex szituációban a cselekvésnek jutalom vagy büntetés lesz-e a következménye (Damasio 1996). A reprezentációk és a testi állapotok (szomatikus markerek) neurális lokációja a prefrontális lebeny ventromediális része, az amygdala, insula, a szomatoszenzoros cortex, a cingulum, a basalis ganglionok alkotta rendszer (Bechara, 2005).



Ábra 6: A szomatikus marker hipotézis feltételezett neurális szerkezete (Bechara-Damasio, 2005 nyomán)

VMPFC: ventromediális prefrontális cortex; AM: amygdala; SMC: szomatoszenzoros cortex; ● effektor struktúrák (hypothalamus, peri-aqueductalis szürkeállomány, autonóm rendszer) ; ○: szenzoros és neurotranszmitter magok (substantia nigra, dorsalis raphe magok)

Bechara a jövőre vonatkozó rövidlátásnak (myopia for the future) nevezte el azt a zavart, amikor egy személy korábbi tapasztalataira alapozva képtelen előrejelzést tenni a hosszú távú büntetésre és jutalmakra vonatkozóan (Bechara, 1994).

A szomatikus marker hipotézis a szervezet olyan állapotára vonatkozik, azon neurális aktivációs mintákat jelenti, melyek az ingerek és a kimenetek közti asszociációk tanulása közben jönnek létre. (Krawczyk, 2002).

1.3.5. Iowa Gambling Teszt

A szomatikus marker hipotézis vizsgálatára dolgozta ki Bechara (1994) az Iowa Gambling Test-et (IGT). A teszt a bizonytalan, kétértelmű helyzetekben megjelenő döntéshozási folyamatokat modellezi. A teszthelyzetben a v.sz. meghatározott mennyiségű pénzt kap, és 4 kártyacsomagot helyeznek el előtte (A, B, C, D). A kártyacsomagokból mindig egy kártyát húzhat, azzal az instrukcióval, hogy törekedjen úgy játszani, hogy nyereséget érjen el (pénzjutalom formájában), de igyekezzen minimalizálni veszteségeit. Bármely kártyaválasztását jutalom vagy büntetés (pénz nyeremény vagy pénzbüntetés) követi, melynek szekvenciáját a v.sz nem tudja, az a vizsgálatvezető előtt van rögzítve. A játék 100 kártya választásáig tart. A 4 kártyacsomag a jutalmazás és a büntetés arányában különbözik egymástól: az A és B csomagban nagyobb a jutalom, mint a C és D csomagban, de az A és B csomagnál nagyobb a büntetés is. Így előnytelen vagy kockázatos csomagnak az A és a B csomag tekinthető, előnyösnek pedig a C és D. A jutalom és a büntetés mértéke nem nyilvánvaló a v.sz számára, Bechara megfogalmazásában ez nem az explicit tudás része, a teszt az „intuitív” döntéshozási folyamatokat méri, mely a szomatikus marker jelzéseken alapul (Bechara, 1994). Vagyis a teszt a személyek emocionális feedback rendszerét vizsgálja

(képzelt pénz nyeresége és elvesztése), ahol a személynek azt kell megtanulnia, hogy elkerülje az előnytelen alternatívákat úgy, hogy közben az előnyösre rátalál.

Annak ellenére, hogy az egészséges személyek közül is kevesen tudják megfogalmazni a kártyajáték során tapasztalt szabályszerűségeket (Dunn, 2006), a bőrellenállással kapcsolatos vizsgálatok azt jelzik, hogy az egészséges személyek mindig észlelik az előnyös és előnytelen kártyacsomagot. Az egészséges személyek az első 20 kártya választása után elkezdnek anticipátoros bőrellenállás jelzéseket mutatni az előnytelen kártyacsomagok választásakor, miközben csak a játék felénél tudják verbalizálni a kártyacsomagokra vonatkozó addigi sejtéseiket. Betegpopulációkat vizsgálva nem találtak ilyen anticipátoros jelzéseket (Krawczyk, 2002).

A szomatikus marker hipotézis szerint az IGT-ben megjelenő gyenge teljesítmény a szomatikus markerek diszregulációjával magyarázható: az IGT-ben rosszul teljesítő személyek gyengébb szomatikus vagy pszichológiai jelzésekkel rendelkeznek kétértelműségekkel leírható szituációkban.

Az IGT anatómiai specificitása:

PET vizsgálat azt igazolja, hogy egészséges személyek IGT teljesítménye során az OFC, a DLPFC, az ACC, az insula és az inferior parietális kéreg aktív (Ernst, 2002) Kevés olyan IGT-t alkalmazó vizsgálat van, ahol fMRI-t alkalmaztak volna. Li fMRI vizsgálata az IGT háttérében álló szomatikus marker koncepciót igazolja, a vizsgálat során DLPFC, insula, OFC, vmPFC, ventralis striatum, ACC működését mutatja ki IGT teljesítmény során. Fukui (2005) egészséges személyek fMRI vizsgálatát végezte el az előnyös és előnytelen kártyaválasztások alatt. Az anticipátoros időszakban – vagyis akkor, amikor a személy a kártyacsomag választáson gondolkodott – az anterior cingulum superior aktivitását észlelte.

Az IGT kapcsolata egyéb végrehajtó funkciókkal:

Toplak áttekintő tanulmányában 43 olyan vizsgálatot nézett át, melyekben az IGT teszt mellett egyéb neuropszichológiai tesztek is alkalmaztak, akár egészséges, akár beteg populációban. (Toplak, 2010). A metaanalízis során arra keresett választ, hogy az IGT teljesítmény hogyan viszonyul az egyéb kognitív képességekhez, nevezetesen az intelligencia, a munkamemória (pl. számismétlés teszt), a váltás (WCST), és a gátlás (Stroop teszt, Trail Making teszt) funkciókhoz. A metaanalízis azt igazolta, hogy a gátlás, váltás, munkamemória és intelligencia és az, amit az IGT mér, eltérő kognitív domáinek (Toplak, 2010).

Az IGT kritikai reflexiója:

Az IGT teszt számos előnnyel bír. Egyrészt jól modellezi a mindennapi élet döntéshozási helyzeteit. Másrészt a különböző életkori csoportokban és különböző betegségekben mért IGT teljesítmények jól reprodukálhatóak, vagyis a teszt valid. Harmadrészt számos képalkotó eljárást alkalmazó vizsgálat megerősíti, hogy mely neuroanatómiai terület működik a teszt során (vmPFC) (Dunn, 2006). Ugyanakkor a teszt háttérében álló szomatikus marker hipotézis ma már a viták kereszttüzeiben áll, ugyanis vitatott, hogy a jutalom/büntetés szekvenciáinak a vizsgálati személy a játék különböző szakaszaiban mennyire van valójában tudatában.

Bechara eredeti elképzelése szerint semennyire, de Maia kutatása megcáfolta ezt az állítást. Egészséges személyekkel folytatott vizsgálatában, - melyben 20 kártyánként interjúzták a személyeket az alkalmazott stratégiáikról, és a szabályszerűség felismeréséről, - azt igazolta, hogy a személyek már a játék elején felismerik a szabályokat. (Maia, 2005). Ez a vizsgálat megkérdőjelezi a szomatikus marker hipotézist, vagyis azt a koncepciót, hogy a döntéshozást nem-tudatos szomatikus markerek szabályozzák, Maia szerint az IGT teljesítmény sokkal

inkább explicit, mint implicit tudáson alapul. Ezért a gyenge IGT teljesítmény kapcsán ma már nem csak azt gondoljuk, hogy ez a szomatikus markerek diszregulációjának (Damasio, 1994), vagy a jutalmazás/büntetés iránti érzéketlenségnek (Bachara, 2000) az eredménye, hanem az feltételezhető, hogy az IGT az affektív viselkedés szabályozás egyik mérőeszköze (Chan, 2008). Még pontosabban kifejezve az IGT a döntéshozási folyamatokban szerepet játszó implicit és affektív-kognitív folyamatokat méri.

IGT alkalmazása OCD betegeknél:

Az IGT alkalmazásával kapcsolatban OCD esetén ellentmondóak a szakirodalmi adatok. Az IGT kapcsán egyes kutatócsoportok azt igazolják, hogy az OCD betegek rosszabbul teljesítenek, mint a kontroll személyek (Cavedini, 2002; Cavallero, 2003), más kutatócsoportok azt igazolják, hogy csak az OCD egyes alcsoportjai teljesítenek rosszabbul – a magas szorongású alcsoport (Nielen, 2002), illetve a gyűjtögető és tisztálkodó alcsoport (Lawrence, 2006).

Lawrence és munkacsoportjának vizsgálata más szempontból is jelentős, ez volt az egyik első vizsgálat, melyben a kényszeres tüneti dimenziók szerint vizsgálták az OCD betegek kognitív teljesítményét (Harsányi, 2010). A szerzők a szett váltás és a döntéshozás képességét vizsgálták a tüneti dimenziók vetületében, és azt találták, hogy a szimmetria-rendeztetés dimenzióba sorolható betegek rosszabb teljesítményt mutatnak a váltási feladatokban, míg a gyűjtögetés és a tisztálkodás dimenzióba sorolható betegek mutattak gyengébb teljesítményt az IGT feladatban (Lawrence, 2006).

Olyan vizsgálatról is tudunk, mely nem talált különbséget OCD és a kontroll személyek teljesítménye között (Chamberlain, 2007)

Az IGT teljesítménnyel kapcsolatban ma már genetikai vizsgálat is rendelkezésünkre áll: a szerotonin transzporter gén promoter polimorfizmusát vizsgálva azt találták, hogy a rövid és a hosszú allél egyik változata (Lg) mutat kapcsolatot az IGT-ben nyújtott rossz teljesítménnyel (daRocha, 2002).

Egy vizsgálatban pedig az IGT teljesítmény a farmakoterápiás válaszkészséget is előre jelezte: az IGT-ben jól teljesítők a fluvoxamine kezelésre reagáltak, míg a rosszul teljesítők a fluvoxamine és risperidon kombinációjára (Cavedini 2004).

1.3.6. California Card Sorting Teszt

Disszertációmban a döntéshozás kérdését az Iowa Gambling Test és egy kevésbé ismert kártyaszortírozási teszt – California Card Sorting Test – CCST – segítségével vizsgálom. A CCST a döntéshozási képesség problémamegoldás komponensét méri. A Delis által 1992-ben kidolgozott eredeti változatban a v.sz. 6 kártyát kap 3 sorozatban: az első sorozatban (szabad kártyaszortírozási helyzet) a kártyákat 3 perc alatt minél több szempont szerint kell két csoportba sorolnia, és meg is kell neveznie a csoportosítás szempontját. Ez a kategória alkotás helyzete. Kategóriák verbális domainedek (pl. háziállat-vadállat) és non-verbális domainedek (pl. kártya háttere sárga vagy zöld) alapján is alkothatók. A második helyzetben a v.sz-nek fel kell ismernie a vizsgálatvezető által kirakott két csoportot, és meg kell neveznie a csoportosítás szempontját. Ez az ún. strukturált szortírozás helyzete. A harmadik sorozat az ún. utasított helyzet, amikor a vizsgálatvezető megmondja a v.sz-nek, hogy hogyan csoportosítsa a kártyákat.

A CCST alkalmas a problémamegoldás vizsgálatára; a sorba rendezés előkészítése (initiation of sort), pontos kivitelezése (sorting accuracy), szabály megnevezés, szabály – váltás, absztrakt szabály összehasonlítás képességek vizsgálatára (Greve, 1995).

Ha a tesztet összehasonlítjuk a WCST-vel, számos lényegi különbség tapasztalható: a CCST-ben a v.sz.-nek önindította módon, spontán kell kategóriákat létrehoznia, míg a strukturált helyzetben elsősorban a gátló funkciók ép működésére van szükség. Ezzel szemben a WCST-ben elsősorban a meglévő szabály felismerésére van szükség, a v.sz. visszajelzésekre való érzékenységét is jól méri a teszt. A WCST-ben a v.sz.-nek egyszerű szabályt kell azonosítania (szín, forma, szám), ehhez képest a CCST-ben több mint 15 kategóriát azonosíthat. A WCST-ben a v.sz. azonnali visszajelzést kap döntése eredményéről, a CCST-ben nincs visszajelzés. Beatty és Monsen (1990) tapasztalata szerint a CCST sokkal szenzitívebb, mint a WCST, Parkinson betegeknél jobban differenciál a döntéshozás deficitjének mértéke szempontjából. A CCST további előnye a WCST-vel szemben az is, hogy képes differenciálni a verbális és non-verbális kategória/fogalom alkotás képessége között (Crouch, 1996). A CCST-ben nincs feedback a jó/rossz válaszoknál, így a teszthelyzet kevésbé aversív a betegek számára, ugyanakkor lehetőséget ad a feedback szerepének vizsgálatára is.

A tesztel kapcsolatban eddig frontális lebeny sérült (Delis, 1992), depressziós (Fossatti, 2001), Parkinson-kóros (Beatty, 1990; Dimitrov, 1999.), szkizofrén (Beatty, 1994) és alkohol betegek (Beatty 1993) esetén van tapasztalat. A szkizofrén és az alkohol betegek mind a szabad kategória alkotás, mind a kategória felismerés helyzetben rosszabbul teljesítenek, mint az egészséges kontroll személyek. A helyesen megalkotott kategóriákról kevésbé pontos verbális magyarázatot adnak, valamint több a verbális és nem verbális perszeveratív válaszuk (Beatty, 1993, 1994). Ezzel szemben a depressziós betegek esetén csak enyhén csökkent kategória alkotási készséget találunk, ugyanakkor a kategória felismerés helyzetben ugyanolyan jól teljesítenek, mint az egészséges személyek (Fossatti, 2001).

A teszttel kapcsolatban még nem végeztek funkcionális képalkotó vizsgálatokat, és nincs tudomásom arról, hogy a tesztet eddig OCD betegek esetén használták volna.

CÉLKITŰZÉSEK

Disszertációm a kényszerbetegségre jellemző neuropszichológiai eltérések feltérképezését célozza, különös tekintettel a terápiaerezisztens alcsoportra, ezen kívül az elméleti és vizsgálati adatokból nyert eredmények gyakorlati alkalmazási vetületeivel foglalkozom. Vizsgálataim fő célkitűzései a következők:

1. Terápiaerezisztens kényszerbetegek kognitív eltéréseinek azonosítása, annak vizsgálata, hogy egy rehabilitációs kezelés során hogyan változnak, változnak-e a betegek klinikai tünetei, illetve neurokognitív profiljuk.
2. A terápiaerezisztens OCD betegek klinikai tüneteit és kognitív profilját hogyan befolyásolja egy irreverzibilis idegsebészeti beavatkozás (anterior capsulotomia) a hosszú távú utánkövetés során.
3. A terápiaerezisztens OCD betegek klinikai tüneteit és kognitív profilját hogyan befolyásolja egy reverzibilis idegsebészeti beavatkozás (mély agyi stimuláció) az utánkövetés során.
4. A döntéshozási folyamatok hogyan alakulnak OCD betegeknél normál kontrollal összehasonlítva.

2. TÉZISPONTOK

2.1. Tézis I.

Különböző módussal (farmako- és pszichoterápia/idegsebészet) kezelt terápiareszisztens betegek két csoportját összehasonlítva, a hosszú távú utánkövetés során mindkét betegcsoport szignifikáns javulást mutatott a klinikai tünetekben. A farmako- és pszichoterápiával kezelt betegek neuropszichológiai teljesítményében nem volt mérhető szignifikáns változás.

A vizsgálatban részt vevő személyek:

10 terápiareszisztens OCD beteget követtem nyomon mind klinikai tüneteiket, mind neuropszichológiai funkcióikat vizsgálva. A terápiareszisztencia kritériumait az elméleti bevezetőben leírtak szerint állapítottam meg. A 10 beteg közül 5 betegnél anterior capsulotomia történt, 5 betegnél pedig farmako – és pszichoterápiás kezelés.

Mind a 10 beteg a Nyíró Gyula Kórház II. Pszichiátriáján kezelt beteg volt. Az anterior capsulotomiát 2001-ben Dr. Bábel B. Tamás végezte el az Országos Idegsebészeti Központban. A pszichoterápiás kezelés – mely a Nyíró Gyula Kórház II.Pszichiátriáján történt – speciális kezelési programban való részvételt jelentett, mely intenzív pszichodinamikus szemléletű egyéni terápiát, kognitív-viselkedésterápiát, csoportterápiát és családterápiát jelentett.

Az idegsebészeti eljárással kezelt betegeket az idegsebészeti beavatkozás előtt, valamint azt követően 1, 6, 12 és 24 hónappal vizsgáltam. A farmako- és pszichoterápiával kezelt betegeket a kezelés előtt, valamint azt követően 1 és 6 hónappal vizsgáltam. A klinikai

tüneteket a Y-BOCS skálán (Goodman, 1989) mértem, a neuropszichológiai tesztek közül a Verbális Fluencia Teszt (Benton, 1976), Kategória Fluencia Teszt (Goodglass, 1972), Trail Making Teszt A, B (Pennington, 1996); Corsi Teszt (Corsi, 1972), California Card Sorting Test (Delis, 1992), Iowa Gambling Test (Bechara, 1994), Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) (Randolph, 1998) teszteket alkalmaztam. A két betegcsoportot a kezelés kezdetén fennálló klinikai tüneteik súlyosságát tekintve, kognitív profiljukat tekintve valamint nemben, életkorban és iskolai végzettségben illesztettem.

	Műtött N=5	Nem műtött N=5
	Átlag(SD)	Átlag(SD)
Férfi/Nő:	3./2	3./2
Életkor a műtét/kezelés idején:	32.2(6.3)	31.8(7.1)
Iskolázottság (osztály):	11.2(1.3)	11.6(0.54)
Tünetek első jelentkezése (életkor):	9(6.74)	9(5.09)
Y-BOCS műtét/kezelés előtt:	38.2(1.78)	36.2(1.09)

Táblázat 3: A műtött és nem műtött betegek klinikai és demográfiai jellemzői

Y-BOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

Adatelemzés:

A vizsgálatban először arra kerestem választ, hogy hogyan változnak a két különböző kezelési módussal kezelt OCD betegcsoport klinikai tünete az utánkövetés során. Majd azt a kérdést

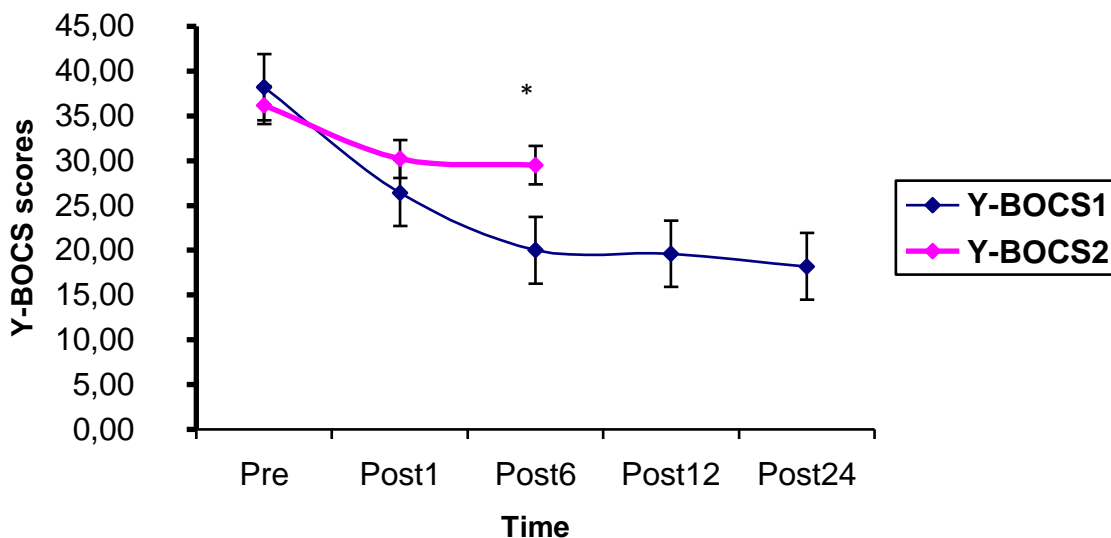
vizsgáltam, hogy hogyan változik a nem műtött (farmako – és pszichoterápiával kezelt) betegcsoport neuropszichológiai profilja az utánkövetés során. Az eredményeket az SPSS szoftver (SPSS 13.0) segítségével elemeztem. A kis elemszámot és a minta nem normál eloszlását figyelembe véve nem-parametrikus eljárásokat alkalmaztam. A műtött csoport esetében Friedman ANOVA módszert használtam, az „időt” (műtét előtt, után 1, 6, 12, 24 hónappal) tekintve személyen belüli változás faktornak (within subject factor); a nem-műtött csoportban is Friedman ANOVA eljárást alkalmaztam az „időt” (kezelés előtt, után 1, 6 hónappal) tekintve within-subject faktornak. A szignifikancia szintet Bonferroni korrekcióval állítottam be. Wilcoxon eljárást alkalmaztam post hoc tesztként azon időpontok azonosítására, hogy mely mérési időpontban jelentkezik szignifikáns eltérés. A két betegcsoport összehasonlítására Mann-Whitney tesztet használtam.

Eredmények:

Teszt neve	Pre	Post1	Post6	Post12	Post24	χ^2	p
Y-BOCS							
Átlag(SD)	38.2(1.78)	26.4(5.12)	20(9.13)	19.6(8.56)	18.2(9.95)		
Md(range)	4(36-40)	13(20-33)	21(9-30)	21(11-32)	24(40-34)	12.93	0.003
HAM-D							
Átlag(SD)	22.6(13.72)	10.6(5.85)	7.2(4.32)	8.6(5.54)	7.2(4.65)		
Md(range)	38(9-47)	11(6-17)	17(2-19)	12(3-15)	11(3-14)	7.46	ns
HAM-A							
Átlag(SD)	21.2(7.15)	11(6.67)	7.2(4.6)	9.2(4.65)	11(7.87)		
Md(range)	18(13-31)	17(2-19)	15(1-16)	11(1-12)	19(4-23)	14.16	0.001

Táblázat 4: A műtött csoport klinikai tüneteinek változása az utánkövetés során

Y-BOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; HAM-D, Hamilton Depression Scale (Hamilton, 1960); HAM-A, Hamilton Anxiety Scale (Hamilton, 1959); Pre, műtét előtt; Post1, 1 hónappal a műtét után; Post6, 6 hónappal a műtét után; Post 12, 12 hónappal a műtét után; Post 24, 24 hónappal a műtét után; ns, nem szignifikáns



Ábra 7: Y-BOCS értékek változásai az utánkövetés során

Y-BOCS1, Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale a műtött csoportban

Y-BOCS2, Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale a nem-műtött (farmako- és pszichoterápia) csoportban

* szignifikáns különbség jelentkezése a két csoport között

Eredményeim szerint mindkét betegcsoport szignifikáns javulást mutatott klinikai tüneteiket tekintve (Y-BOCS teszt), de az anterior capsulotomiával kezelt betegek tüneti javulása markánsabb volt (20 pont), a farmako- és pszichoterápiával kezelt betegek Y-BOCS értéke a szignifikáns tüneti javulás ellenére is a súlyos tartományban maradt. (Y-BOCS esetén a 16-23 a közepesen súlyos; a 24-31 a súlyos; a 32-40 az extrém súlyos tartomány).

Mindegyik műtött beteg posztoperatív javulást mutatott a klinikai tünetek tekintetében, a javulás mértéke a Y-BOCS ($\chi^2(4)=12.93$, $p<0.01$) és a HAM-A ($\chi^2(4)=14.16$, $p<0.01$) tesztekben szignifikáns volt. A Wilcoxon elemzés azt mutatta, hogy a Y-BOCS teszt esetén a javulás már a műtétet követő első hónapban megjelent ($z=-2.03$, $p<0.05$, $r=-0.41$); míg a

HAM-A ($z=-2.02$, $p<0.05$, $r=-0.41$) és a HAM-D ($z=-2.02$, $p<0.05$, $r=-0.41$) tesztek tekintetében a javulás csak a műtétet követő 3. hónaptól jelentkezett. A HAM-D értékek a 6. hónaptól kezdve erős tendenciaszerű javulást mutattak ($p=0.063$). Az 5 betegből kettő, a műtétet követően gyógyszermentessé vált.

A nem műtött betegcsoport szignifikáns javulást mutatott klinikai tüneteit tekintve az utánkövetés során a Y-BOCS tesztben ($\chi^2(4)=8,4$, $p<0.01$) és a HAM-A tesztben ($\chi^2(4)=10$, $p<0.01$). A Y-BOCS tesztben a javulás már a kezelés megkezdése utáni első hónapban megjelent ($z=-2.06$, $p<0.05$, $r=-0.53$), és a javulás ezt követően is folytatódott. A HAM-A tesztben szintén már az első mérési időpontban megjelent a szignifikáns javulás ($z=-2.04$, $p<0.05$, $r=-0.53$)

A farmako- és pszichoterápiás kezelési programban részt vevő terápiareszisztens betegek neuropszichológiai teljesítményében nem volt mérhető szignifikáns javulás. Ugyanakkor a két betegcsoport között szignifikáns különbség mutatkozott a 10 neuropszichológiai teszt közül 3 esetében: a Trail Making Test B részpróbája, az RBANS Attention Index és az RBANS Language Index értéke a 6 hónapos utánkövetésnél szignifikánsan jobb volt a farmako- és pszichoterápiával kezelt betegcsoportban (Táblázat 5).

Változók	Független mintás Mann-Whitney U test	Szignifikancia	A javulás iránya
RBANSLIPre	U=4, z=-1.8	0.04	nem műtött csoport
RBANSLIPost 1	U=12, z=-.10	ns	
RBANSLIPost 6	U=1, z=-2.49	0.008	
RBANSAIPre	U=5.5, z=-1.49	ns	nem műtött csoport
RBANSAIPost1	U=7, z=-1.16	ns	
RBANSAIPost6	U=3.5, z=-3.89	0.032	
TMTBPre	U=4, z=-1.44	0.048	nem műtött csoport
TMTBPost1	U=1, z=-2.4	0.008	
TMTBPost6	U=3, z=-2	0.028	

Táblázat 5. Neuropszichológiai eredmények a műtött és nem műtött betegcsoportban

RBANSLIPre, RBANS Language Index műtét/kezelés előtt; RBANSLIPost1, RBANS Language Index 1 hónappal a műtét/kezelés után; RBANSLIPost6, RBANS Language Index 6 hónappal a műtét/kezelés után; RBANSAIPre, RBANS Attention Index műtét/kezelés előtt; RBANSAIPost1, RBANS Attention Index 1 hónappal a műtét/kezelés után; RBANSAIPost6, RBANS Attention Index 6 hónappal a műtét/kezelés után; TMTBPre, Trail Making Test Part B műtét/kezelés előtt; TMTBPost1, Trail Making Test Part B 1 hónappal a műtét/kezelés után; TMTBPost6, Trail Making Test Part B 6 hónappal a műtét/kezelés után; ns, nem szignifikáns

Eredményeimet összefoglalva:

Mindkét betegcsoport szignifikáns javulást mutatott kényszeres tüneteiket tekintve, de az anterior capsulotomiával kezelt betegek tüneti javulása markánsabb volt az utánkövetés során. Mindkét betegcsoportban már az első hónapban megjelent a tüneti javulás. A klinikai tünetekkel ellentétben a neuropszichológiai tesztek tekintetében csak a műtött betegcsoportban jelent meg szignifikáns javulás; a farmako- és pszichoterápiás kezelési csoportban részt vevő betegek teljesítményében nem volt mérhető szignifikáns javulás. A két betegcsoport között 3 teszt – Trail Making B, RBANS Attention Index, RBANS Language

Index – jelzett a 6 hónapos mérési időpontnál szignifikáns különbséget; ezen tesztekben a nem műtött betegek szignifikánsan jobban teljesítettek.

2.2. Tézis II.

Az anterior capsulotomiával kezelt betegek az utánkövetés során szignifikáns javulást mutattak egyes neuropszichológiai tesztekben: Verbális Fluencia, Stroop teszt, California Card Sorting Teszt.

A vizsgálatban részt vevő személyek:

Magyarországon eddig 5 betegnél történt anterior capsulotomia, a betegeket 2 éven keresztül követtem nyomon. Az idegsebészeti eljárással kezelt betegeket az idegsebészeti beavatkozás előtt, valamint azt követően 1, 6, 12 és 24 hónappal vizsgáltam. A klinikai tüneteket a Y-BOCS skálán mértem, a neuropszichológiai tesztek közül a MAWI (Kun, 1971), Verbális Fluencia Teszt, Kategória Fluencia Teszt, Trail Making Teszt A, B; Pieron teszt (Toulouse, 1977), Corsi Teszt, California Sorting Test, Iowa Gambling Test, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) tesztek alkalmaztam.

Adatelemzés:

A vizsgálatban arra kerestem választ, hogy hogyan változik az anterior capsulotomiával kezelt OCD betegek neuropszichológiai profilja az utánkövetés során. Az eredményeket az SPSS szoftver (SPSS 13.0) segítségével elemeztem. A kis elemszámot és a minta nem normál eloszlását figyelembe véve nem-parametrikus eljárásokat alkalmaztam. A műtött csoport esetében Friedman ANOVA módszert használtam, az „időt” (műtét előtt, után 1, 6, 12, 24 hónappal) tekintve within subject faktornak. A szignifikancia szintet Bonferroni korrekcióval állítottam be. Wilcoxon eljárást alkalmaztam post hoc tesztként azon időpontok azonosítására, hogy mely mérési időpontban jelentkezik szignifikáns eltérés.

Eredmények:

Teszt	Pre	Post1	Post6	Post12	Post24		
Neve	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	χ^2	p
IQ	91.8 (10.94)	102 (7.38)	107.4 (4.39)	107.8 (7.04)	107.2 (7.19)	10.3	0.002
CCST-A	3 (1.22)	4.2 (1.3)	4.4 (1.51)	4.4 (1.14)	5 (1)	9.52	0.036
STR-I	39.6 (12.97)	26.4 (13.72)	33.4 (17.86)	33.2 (21.76)	35 (19.44)	10.08	0.026
VFT	32.4 (3.78)	34.8 (5.71)	36.8 (7.15)	43.6 (6.14)	46.4 (10.73)	10.38	0.021

Tablázat 6. Szignifikáns javulást mutató neuropszichológiai teszt eredmények a műtött csoportban

IQ, Wechsler Intelligencia Érték; CCST-A, California Card Sorting Test Szabad Szortírozás helyzet helyes szempontok; STR-I, Stroop Test Interferencia mutató, reakcióidő; VFT, Verbális Fluencia Teszt, szavak száma; Pre, műtét előtt; Post1, műtét után 1 hónappal; Post6, műtét után 6 hónappal; Post12, műtét után 12 hónappal; Post24, műtét után 24 hónappal; ns, nem szignifikáns

Teszt	Pre	Post1	Post6	Post12	Post24		
Neve	Mean	Mean	Mean	Mean	Mean	χ^2	p
	(SD)	(SD)	(SD)	(SD)	(SD)		
CFT-IE	0.6 (0.89)	0.6 (0.54)	0.8 (0.83)	1.4 (2.07)	2.6 (2.51)	10.36	0.022
CCST-B-PE	3.6 (1.67)	3.2 (0.83)	3.4 (0.54)	3.2 (0.83)	2.8 (1.3)	0.63	ns
VFT-P	1 (1)	2.8 (3.42)	3.8 (3.76)	3.8 (4.26)	1.8 (4.02)	7.22	ns
Corsi	3.4 (0.74)	3.2 (1.03)	3.5 (0.5)	3.9 (0.89)	3.9 (1.19)	4.93	ns
TMT-A	76.4 (45.08)	64.8 (26.22)	69 (40.1)	64 (37.8)	70.8 (72.42)	5.57	ns
TMT-B	229.4 (137.89)	201.6 (100.33)	192.6 (116.1)	170 (79.9)	203.6 (204.01)	1.12	ns

Tablázat 7: Perszeveratív tendenciák, téri munkamemória és figyelmi deficit a műtött csoportban

CFT-IE, Kategória Fluencia Teszt betolakodó hibák száma; CCST-B-PE, California Card Sorting Test Kategória Felismerés helyzet perszeveratív hibák száma; VFT-P, Verbális Fluencia Teszt perszeveratív hibák száma; Corsi, Corsi feladat; TMT-A, Trail Making Test A; TMT-B, Trail Making Test B; Pre, műtét előtt; Post1, műtét után 1 hónappal; Post6, műtét után 6 hónappal; Post12, műtét után 12 hónappal; Post24, műtét után 24 hónappal; ns, nem szignifikáns

A neuropszichológiai tesztek tekintetében a terápiarezisztens betegeknél az anterior capsulotomia előtt súlyos neuropszichológiai deficitek voltak azonosíthatóak, valamennyi

alkalmazott teszt jelzett kognitív deficitet, a deficit egy része az utánkövetés során is megmaradt (Táblázat 7).

Elsősorban a figyelmi funkciók (Trail Making Teszt A, $\chi^2(4)=5.57$ ns. és B $\chi^2(4)=1.12$ ns.) a szett-váltás (set-shifting) funkciók (perszeveratív tendenciák a Fluencia tesztekben) a téri munkamemória (Corsi kockák $\chi^2(4)=4.93$ ns.) terén voltak jellemzőek a deficitek.

Az utánkövetés során a 10 tesztből 4 szignifikáns javulást mutatott (Táblázat 6). Szignifikáns javulást mutatott az IQ értéke ($\chi^2(4)=13.3$, $p<0.01$), a betegek IQ értéke a műtét előtti értékhez képest a két éves utánkövetési periódusban jelentősen emelkedett. A betegek a California Card Sortig Test-ben szignifikánsan több kategóriát találtak ($\chi^2(4)=9.52$, $p<0.05$), a Verbális Fluencia Tesztben szignifikánsan több szót generáltak ($\chi^2(4)=10.38$, $p<0.05$), a Stroop Teszt interferencia próbájában szignifikánsan gyorsabban teljesítettek ($\chi^2(4)=10.08$, $p<0.05$). Ha az idői változásokat is figyelembe vesszük, az IQ érték változása ($z=-2.04$, $p<0.05$, $r=-0.41$), és a Stroop tesztben ($z=-2.03$, $p<0.05$, $r=-0.41$) nyújtott teljesítmény javulása már a műtétet követő első hónapban megjelent, ezzel szemben a Verbális Fluencia teljesítmény ($z=-2.02$, $p<0.05$, $r=-0.41$) javulása a műtétet követő első évben, míg a California Card Sorting Test-ben nyújtott javulás ($z=-2.04$, $p<0.05$, $r=-0.41$) a műtétet követő második évben jelent meg.

Egy tesztben mértem romló teljesítményt, a Kategória Fluencia tesztben szignifikáns mértékben növekedett a betolakodó hibák száma ($z=-2.06$, $p<0.05$, $r=-0.41$).

Az 1. és 2. tézispont eredményeinek értelmezése:

A nemzetközi szakirodalomban is csak kevés tanulmány foglalkozik a terápiarezisztens betegek vizsgálatával. Disszertációmban 10 terápiarezisztens beteget követtem nyomon,

közülük 5 anterior capsulotomiával kezelt, 5 pedig komplex farmako- és pszichoterápiás programban részt vevő beteg volt. Mindegyik beteg tüneti javulást mutatott az utánkövetés során, azt jelezve, hogy mindkét kezelési metódus hatásos a terápiaerezisztens OCD betegek tüneti súlyosságának csökkentésében. Ugyanakkor a tüneti javulás impresszívebb volt a műtött betegcsoportban. Az anterior capsulotomiával kezelt betegeinknél átmeneti mellékhatásokat tapasztaltunk az utánkövetés során (időszakos inkontinencia, láz, depresszív tünetek, súlygyarapodás), de ezek mértéke nem érte el az egyéb tanulmányokban leírt mértéket (Rück, 2008). Az utánkövetés során azt tapasztaltam, hogy az OCD tünetek csökkenése a műtétet követő 6. hónapban stabilizálódik.

A neuropszichológiai eredmények tekintetében a vizsgálatom adatai ellentmondanak Nyman és Mindus tapasztalatainak (1995), akik anterior capsulotomiát megelőzően minden neuropszichológiai értéket a normál övezetben találtak. Eredményem felveti azt a kérdést is, hogy létezik-e terápiaerezisztencia kognitív deficit nélkül?

Ha azt a kérdést tesszük fel, hogy milyen kognitív deficit jellemzi a terápiaerezisztens betegeket, disszertációm eredményei a következő választ mutatják. A műtét/kezelés előtt hasonló neuropszichológiai vonásokkal rendelkező betegek közül azon betegek, akik később idegsebészeti eljáráson esnek át, jellegzetes deficitekkel bírnak: súlyos figyelmi és szett-váltás deficit jellemző rájuk.

Az eredményeim szerint az anterior capsulotomia után a neuropszichológiai tesztek többségében javulást mutattak a műtéttel kezelt betegek, a fluencia, a gátlás, szett-váltás, és bizonyos mértékig a döntéshozás képességei is javultak a betegeknél. A döntéshozás képességeinek javulása különösen fontos, jelzi, hogy a betegek a visszajelzésekre érzékenyebbé válnak, képesek a stratégia alakításra, a jutalmazás és büntetés szekvenciáinak érzékelésére.

Eredményeim a hosszú távú utánkövetés szükségességét is jelzik, a javulások egy része ugyanis csak a műtétet követő első évben jelenik meg.

A negatív eredmény, a perszeveratív tendenciák megjelenése megegyezik Nyman tapasztalataival (Nyman, 1995).

Eredményeim szerint a figyelmi és téri munkamemória deficit a terápiarezisztens betegek karakterisztikuma.

Ma számos országban idegsebészeti eljárások alkalmazása pszichiátriai betegségekben megfontolandó szempont. Véleményem szerint terápiarezisztens betegek esetén az idegsebészeti eljárások lehetőséget teremtenek a tünetek súlyosságának csökkentésére, a betegek életminőségének javítására. Az idegsebészeti eljárások célja nem a gyógyítás, hanem a tünetek mérséklése, olyan állapot megteremtése, melyben a betegek újból alkalmassá válnak farmako-és/vagy pszichoterápiában való részvételre.

2.3. Tézis III.

Mély agyi stimulációval kezelt betegek (OCD és OCD+Tourette) az utánkövetés során javulást mutattak a klinikai tüneteikben, valamint szignifikáns javulást mutattak a gátlás funkciót mérő feladatban.

A vizsgálatban részt vevő személyek:

Magyarországon eddig összesen 4 betegnél (pszichiátriai betegségekben) történt DBS - mély agyi stimuláció (2 OCD beteg, 1 OCD+Tourette beteg, 1 Tourette szindrómával diagnosztizálható beteg).

A műtéteket Dr. Valálik István végezte el a Szent János Kórházban.

Disszertációmban 2 OCD és 1 OCD+Tourette beteg vizsgálati adatait közlöm. (A disszertáció nem terjed ki a Tourette szindróma neuropszichológiai vonatkozásainak vizsgálatára). A vizsgálatban a DBS előtt és után 3, 6 hónappal, 2 évvel (az OCD+Tourette betegnél), és 3 évvel (az egyik OCD betegnél) végeztem klinikai és neuropszichológiai vizsgálatokat. A betegek hosszú távú utánkövetése jelenleg is zajlik. A disszertációban a statisztikai számítások elvégezhetősége miatt mindhárom beteg DBS előtt, DBS után 3 hónappal, DBS után 6 hónappal mért adatait közlöm. A klinikai tünetek mérésére a Y-BOCS (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale) önkitöltő skálát, valamint a Y-BOCSB klinikus által kitöltendő skálát vettem fel az OCD betegeknél. A kettős diagnózissal rendelkező beteg (OCD+Tourette) Y-GTSS (Yale Global Tic Severity Scale) (Leckman, 1989) skálát is kitöltött. A neuropszichológiai tesztek közül a Verbális Fluencia Teszt, Kategória Fluencia Teszt, Trail Making Teszt A, B; Stroop Teszt (Stroop, 1935), Corsi Teszt, California Card Sorting Test,

Iowa Gambling Test, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) teszteket alkalmaztam.

	1.	2.	3.
Nem:	Nő	Férfi	Férfi
Születési idő:	1976	1970	1980
Életkor a DBS idején:	34	37	29
Iskolai végzettség (osztály):	12	12	12
Tünetek első jelentkezése (életkor):	17	17	11
Y-BOCS önpontozás DBS előtt:	19	25	20
Y-BOCS klinikus pontozása DBS előtt:	37	40	25
Y-GTSS DBS előtt:	-	-	73
Utánkövetés:	6 hó	3 év	2 év

Táblázat 8. A DBS kezelt betegek klinikai és demográfiai adatai

DBS, deep brain stimulation; Y-BOCS, Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale; Y-GTSS Yale Global Tic Severity Scale

Adatelemzés:

A vizsgálatban arra a kérdésre kerestem választ, hogy hogyan változnak a betegek klinikai tünetei és a kognitív profiljuk az utánkövetés során. Az eredményeket az SPSS szoftver (SPSS 13.0) segítségével elemeztem. A kis elemszámot és az adatok nem normál eloszlását figyelembe véve, nem-parametrikus eljárást alkalmaztam. A betegek adatait Friedman

ANOVA eljárással elemeztem, az „időt” (DBS előtt, DBS után 3 hó, DBS után 6 hó) tekintve within-subject faktornak.

Az adatelemzés kérdésében hangsúlyozom a kis elemszám miatti erős limitációt; a statisztikai eljárások eredményei a kevés beteg miatt csak iránymutatást jelentenek. Ezért közlöm a tesztek nyersadatait is mindhárom beteg esetében, valamint a Y-BOCS skála értékek scatterplot ábrázolását.

Eredmények:

Teszt neve	DBS előtt	DBSután 3 hó	DBS után 6 hó	Betegek
VFT	27	19	25	1.
	41	49	42	2.
	27	30	52	3.
betolakodó hiba	1	1	1	1.
	0	0	0	2.
	0	0	0	3.
perszeveráció	4	0	0	1.
	2	2	3	2.
	0	1	8	3.
CFT	35	27	34	1.
	48	56	46	2.
	34	43	53	3.
betolakodó hiba	1	0	0	1.
	2	3	3	2.
	2	1	5	3.
perszeveráció	2	0	2	1.
	2	1	0	2.
	3	2	5	3.
CCST-A				
helyes szempont	5	4	5	1.
	4	9	7	2.
	4	6	6	3.
hibás szempont	1	0	0	1.
	1	0	0	2.

	0	0	0	3.
perszeveráció	0	0	0	1.
	1	0	1	2.
	0	0	0	3.
CCST-B				
helyes szempont	5	4	4	1.
	5	5	5	2.
	3	6	5	3.
hibás szempont	2	3	3	1.
	2	2	2	2.
	4	1	2	3.
perszeveráció	0	0	0	1.
	1	0	0	2.
	1	0	0	3.
TMT-A	66sec	59sec	44sec	1.
	40sec	31sec	40sec	2.
	22sec	15sec	16sec	3.
TMT-B	93sec	73sec	78sec	1.
	68sec	89sec	68sec	2.
	44sec	45sec	42sec	3.

Teszt neve	DBS előtt	DBSután 3 hó	DBS után 6 hó	
STR-A	17sec	16sec	12sec	1.
	16sec	14sec	11sec	2.
	13sec	12sec	11sec	3.
STR-B	24sec	17sec	17sec	1.
	14sec	14sec	12sec	2.

	17sec	15sec	16sec	3.
STR-I	29sec	20sec	19sec	1.
	20sec	18sec	16sec	2.
	23sec	18sec	21sec	3.
hiba	1	0	0	1.
	0	0	0	2.
	0	0	2	3.
Corsi	4	3	3	1.
	4,5	4	4,5	2.
	3,5	2,5	3	3.
IGT	60/40	45/55	50/50	1.
	47/53	37/63	47/53	2.
	52/48	53/47	41/59	3.
RBANS				
ImmediateMemory	73	78	78	1.
	76	81	76	2.
	69	94	85	3.
Vizuospatial	92	105	105	1.
	109	92	109	2.
	105	121	84	3.
Language	89	101	104	1.
	92	74	92	2.
	104	112	104	3.
Attention	88	79	94	1.
	64	56	64	2.
	75	91	75	3.
DelayedMemory	85	97	91	1.
	56	56	56	2.
	77	99	88	3.

Y-BOCS	16	13	15	1.
	38	18	32	2.
	25	13	13	3.
Y-BOCSB	37	28	32	1.
	40	26	37	2.
	35	25	23	3.
Y-GTSS	73	58	48	3.

Táblázat 9: A DBS kezelt betegek klinikai és neuropszichológiai teszt nyersadatai

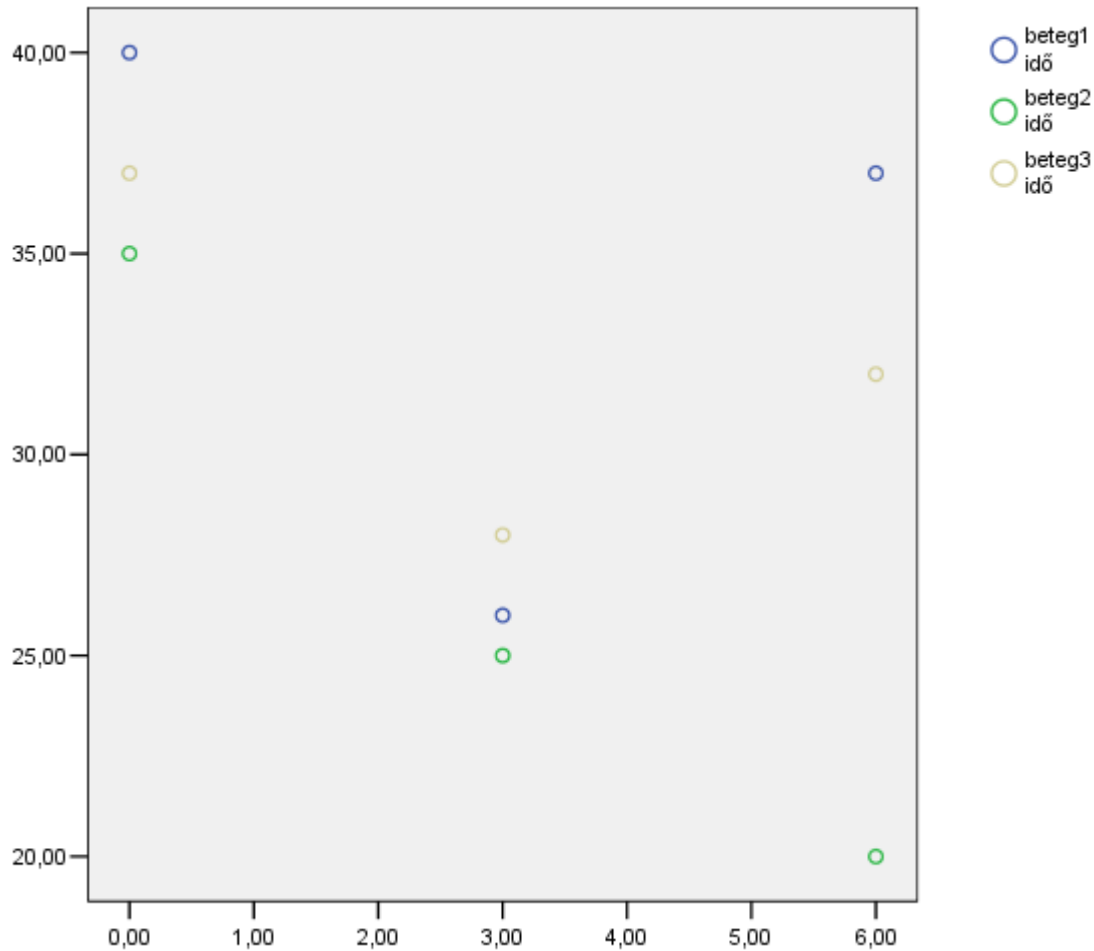
VFT, Verbális Fluencia Teszt; CFT, Fluencia Teszt; CCST-A, California Card Sorting Test Szabad Szortírozás helyzet; CCST-B, California Card Sorting Test Kategória Felismerés helyzet; STR, Stroop Teszt; STR-I, Stroop Teszt Interferencia mutató; IGT, Iowa Gambling Test; RBANS, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; Y-BOCS, Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale önkitöltő skála; Y-BOCSB, Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale klinikus által kitöltött skála; Y-GTSS, Yale Global Tic Severity Scale

Teszt név	DBSelőtt	DBSután	DBSután	χ^2	P
	Átlag(SD)	3hó	6hó		
	Átlag(SD)	Átlag(SD)	Átlag(SD)		
Y-BOCS	26.33(11.06)	14.66(2.88)	20(10.44)	5.63	0.06
Y-BOCSB	37.33(2.51)	26.33(1.52)	29.66(8.73)	4.66	0.09
Inmed	72.66(3.51)	84.33(8.5)	79.66(4.72)	5	0.08
STR-A	15.33(2.08)	14(2)	11.33(0.57)	6	0.05*
STR-B	19.33(4.04)	15.33(1.52)	15(2.64)	4.91	0.08
STR-I	24(4.58)	18.66(1.15)	18.66(2.51)	4.66	0.09

Táblázat 10: A szignifikáns vagy tendencia szerű javulást mutató klinikai skálák és neuropszichológiai tesztek adatai a DBS kezelt betegeknél

DBS, deep brain stimulation; Y-BOCS, Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale; Y-BOCSB, Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale klinikus által kitöltött változat; Inmed, RBANS rövid távú memóriát mérő alskálája; STR, Stroop Teszt

Alkalmazott statisztikai próba: Friedman ANOVA



Ábra 8: Y-BOCS értékek a DBS kezelt betegenél

DBS, deep brain stimulation; Y-BOCS, Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale;

x tengely: mérési időpontok; y tengely: Y-BOCS értékek

Az utánkövetés során mindhárom beteg tüneti javulást mutatott a Y-BOCS és a Y-GTSS klinikai állapotmérő skálákon, a javulás mértéke nem érte el a szignifikáns szintet ($p=0.06$).

Az alkalmazott neuropszichológiai tesztek közül az utánkövetés során a Stroop teszt A feladata mutatott szignifikáns javulást (Stroop A, $p=0.05$), tendenciaszerű javulás mutatkozott az RBANS teszt Immediate Memory alskálájában ($p=0.08$). A többi neuropszichológiai tesztben nem jelentkezett eltérés (sem javulás, sem romlás) az utánkövetés során.

Kizárva annak a lehetőségét, hogy a komorbid betegség (Tourette szindróma) befolyásolta az eredményt, a statisztikai számításokat elvégeztem a tisztán OCD diagnózisú két beteggel is, a számítások így sem jeleztek eltéréseket a neuropszichológiai tesztek eredményeiben.

Az eredmények értelmezése:

A deep brain stimulációval kezelt betegek utánkövetése során a klinikai tünetek javulása figyelhető meg mindhárom betegnél. A javulás mértéke, tempója eltérő mértékű, a kis elemszám miatt statisztikai számítások végzése nehézkes, így nem igazolható szignifikáns változás a tünetek tekintetében, a javulás mértéke megközelíti, de nem éri el a szignifikáns szintet. A Y-BOCS nyerspontoszámokból látható, hogy a DBS előtti súlyos, terápia rezisztens tartományból a tünetek elmozdulnak az enyhébb tartomány irányába. Feltehetően a javulás igazolásához az utánkövetés idejének növelése is szükséges, a javulás mértéke fél év után is folytatódhat, ahogyan az a jelen vizsgálatban szereplő 2 beteg 2 és 3 éves utánkövetése esetén tapasztalható. A hosszú távú utánkövetést az is indokolja, hogy a mi gyakorlatunkban a stimulálás az első három hónapban ugyanazzal a frekvenciával történt, a frekvencia módosítását csak az első három hónap eltelte után módosítottuk a jobb hatás reményében.

A klinikai tünetek változásával-javulásával kapcsolatos tapasztalataink megegyeznek a szakirodalomban leírtakkal: a betegek tünetei javulnak, de klinikai szinten maradnak, a javulás mértéke nem éri el a tünetmentes szintet (Gabriels, 2003., Greenberg 2006).

A neuropszichológiai tesztek eredményei kevert képet jeleznek: szignifikáns változást a Stroop teszt mutat, vagyis a betegek reakcióideje a gátlási feladatban javul, gyorsul, ugyanakkor a javulás nem az interferencia helyzetben jelentkezik, hanem, az első, legegyszerűbb gátlási helyzetben (vonalak színének megnevezése). Vagyis a javulás leginkább reakcióidő gyorsulást jelent, nem a gátlási funkció valódi javulását.

Tendenciaszerű javulás látható a rövid távú memória feladatokban (RBANS Immediate Memory index). Kényszerbetegségben az egyik elméleti modell - mely a tüneteket hivatott magyarázni - a kényszereselekvések mögött az emlékezeti rendszer zavarát feltételezi (Chamberlain, 2005). Kényszerbetegségben a munkamemória alrendszereit (fonológiai hurok, központi végrehajtó, téri-vizuális vázlattömb) számos vizsgálatban megfigyelték, a verbális memória tekintetében az az álláspont körvonalazódik, hogy a kényszerbetegek verbális információ megőrzése és előhívása ép, ugyanakkor a kódolási stratégiák szintjén észlelhetők deficitiek (Deckersback, 2005). Vizsgálatom adatai a terápiarezisztens betegeknél fennálló munkamemória deficitre utalhatnak, a DBS után a deficit enyhe csökkenése figyelhető meg.

Ugyanakkor, ha a három beteg nyersadatait nézzük, a neuropszichológiai tesztek eredményei ellentmondásos képet mutatnak. A fluencia feladatokban az egyik beteg (3. számú) teljesítménye javul, de a másik két beteg teljesítménye változatlan marad (az 1. számú betegé átlag alatti szinten). A javuló teljesítményt mutató betegnél ugyanakkor a betolakodó hibák száma és a perszeveráció is fokozódik.

A terápiarezisztens betegekre jellemző súlyos figyelmi deficit, a téri munkamemória deficitje és a döntéshozási deficit tesztadatokkal igazolható (Trail Making tesztek, RBANS Attention index, Corsi teszt, IGT), feltételezésem szerint a figyelmi és memória deficit a terápiarezisztens OCD betegeknél kognitív jellegzetessége. Azonban a nyersadatokat figyelembe véve itt is ellentmondásos a kép. A Trail Making Teszt és az Attention Index differenciál a betegek között: az OCD+Tourette diagnózisú beteg (3. számú) teljesítménye intakt, jó a DBS előtt és után is, míg az OCD diagnózisú 2 betegnél a deficit a stimuláció után is fennmarad. Az IGT teszt esetén a 6 hónapos követésnél egyik beteg sem mutat teljesítményében valódi javulást, a teszthelyzetben nem érzékelik az előnyös és előnytelen stratégiát.

A DBS, mint reverzibilis idegsebészeti eljárás egy lehetőség, a lehetőségek között a terápia rezisztens OCD betegek kezelésében, csökkenti a klinikai tüneteket, és javít a betegek életminőségén, ennek mértéke ugyanakkor még nem kellően tisztázott. A kognitív funkciók tekintetében pedig ellentmondásosak az adatok, ennek tisztázásához további vizsgálatok szükségesek. A vizsgálatot – újabb DBS műtétek esetén – további esetek bevonásával tervezem folytatni.

2.4. Tézis IV.

A döntéshozási folyamatok OCD betegeknél normál kontrollal összehasonlítva deficitet mutatnak: a betegek teljesítménye a California Card Sorting Test-ben és az Iowa Gambling Test-ben szignifikánsan rosszabb

A vizsgálatban részt vevő személyek:

A döntéshozási folyamatokkal kapcsolatos vizsgálatomban 40 OCD beteget hasonlítottam össze 40 normál kontroll személlyel, a döntéshozási folyamatot két teszt- az Iowa Gambling Teszt (IGT) és a California Card Sorting Test (CCST) – segítségével vizsgálva. Vizsgálatomban az elméleti fejezetben ismertetett kétértelmű döntéshozási helyzetet vizsgáltam, olyan teszhelyzetet alkalmazva, ahol az információk az előnyökről, hátrányokról, nyereségekről-veszteségekről nem állnak explicite rendelkezésre. A két vizsgálati csoport nemben, életkorban, iskolai végzettségben illesztett volt.

	OCD N=40	Kontroll N=40	Statisztikai próba
Életkor (SD):	34.43 (9.13)	33.7 (9.58)	t=0.35 n.sz.
Férfi/Nő:	26/14	23/17	$\chi^2=0.50$ df=1 n.sz.
Iskolai végzettség (évek):	13.4 (2.17)	13.6 (2.42)	t=0.39 df=78 n.sz.
Y-BOCS (SD)	27.2 (8.66)	-	-

Táblázat 11: Az OCD betegek és a kontroll személyek klinikai és demográfiai adatai

Y-BOCS (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale); n.sz. nem szignifikáns

Adatelemzés:

A tesztvizsgálat során a tesztek manuális változatát használtam, az IGT teszt klasszikus változatát használtam: két előnyös (C és D) és két előnytelen (A és B) kártyacsomagot alkalmazva. A CCST teszt esetén a szabad kártyaszortírozás és a strukturált szortírozás helyzet feladatait alkalmaztam. Az elemzés során először azt vizsgáltam, hogy a CCST (kategóriák száma, hibázások száma, perszeverációk száma) és az IGT (előnyös és előnytelen kártyaválasztások) tesztben nyújtott teljesítmény különbözik-e a két csoport (OCD vs. kontroll) között. Az adatokat az SPSS szoftver (SPSS 13.0) segítségével elemeztem. A két csoport összehasonlítása során független mintás t-próbát használtam, a szignifikancia szintet Bonferroni korrekcióval állítottam be. Második lépésként Pearson korreláció alkalmazásával vizsgáltam a betegcsoportot: a két teszt adatait a Y-BOCS értékekkel korreláltattam, arra keresve a választ, hogy a két tesztben nyújtott teljesítmény korrelál-e a tünetek súlyosságával. Harmadik lépésként az IGT tesztet vizsgáltam: először a total netscore $[(C+D)-(A+B)]$ értékét vizsgáltam független mintás t próbát alkalmazva (az OCD és a kontroll csoportot összehasonlítva), majd felrajzoltam egy ún. tanulási görbét: 25 kártyánként megvizsgálva mindkét csoportban az előnyös és előnytelen választások számát. A csoportok közötti különbséget az előnyös és előnytelen kártyaválasztások tekintetében 2 („csoport”) x 4 (25 db-os „szakaszok”) repeated measure statisztikai módszerrel vizsgáltam. A szignifikancia szintet Bonferroni korrekcióval állítottam be. A „szakaszok” páros összehasonlítását (OCD vs. kontroll) független mintás t teszt módszerrel végeztem el. Az IGT teszt felvétele után a vizsgálati módszert saját kérdéseimmel bővítettem ki: a betegeket és a kontroll személyeket arra kértem, hogy válaszoljanak a következő kérdésekre: Milyen szabályszerűséget vett észre a jutalmak és büntetések arányában (helyesen azonosította-e a jutalmakat és a büntetéseket)? Kártyaválasztásában inkább a jutalomra vagy inkább a büntetésre koncentrált? Melyik

kártyacsomagnál volt a legnagyobb a büntetés? Melyik kártyacsomagnál volt a legnagyobb jutalom?

Eredmények:

Teszt	Csoport	Átlag(SD)	t	p
	N=40			
CCST-A kategóriák száma	OCD	4.92(1.75)	-6.24	<0.001
	Kontroll	7.17(1.44)		
CCST-Ahiba	OCD	0.62(0.95)	4.15	<0.001
	Kontroll	0.00		
CCST-Aperszeveráció	OCD	0.07(0.34)	1.36	0.17
	Kontroll	0.00		
CCST-B kategóriák száma	OCD	3.52(1.24)	-3.58	<0.001
	Kontroll	4.45(1.06)		
CCST-Bhiba	OCD	3.47(1.24)	3.68	<0.001
	Kontroll	2.52(1.06)		
CCST-Bperszeveráció	OCD	1.35(1.33)	5.36	<0.001
	Kontroll	0.17(0.38)		
IGT-A	OCD	50.55(9.3)	-3.43	<0.001
	Kontroll	58.15(10.47)		
IGT-DA	OCD	49.2(9.11)	3.35	<0.001
	Kontroll	41.85(10.47)		
IGT Netscore	OCD	-7(-15.32)	-3.77	<0.001
	Kontroll	14.66(20.59)		

Táblázat 12: A CCST és az IGT teszt adatai a két csoportban

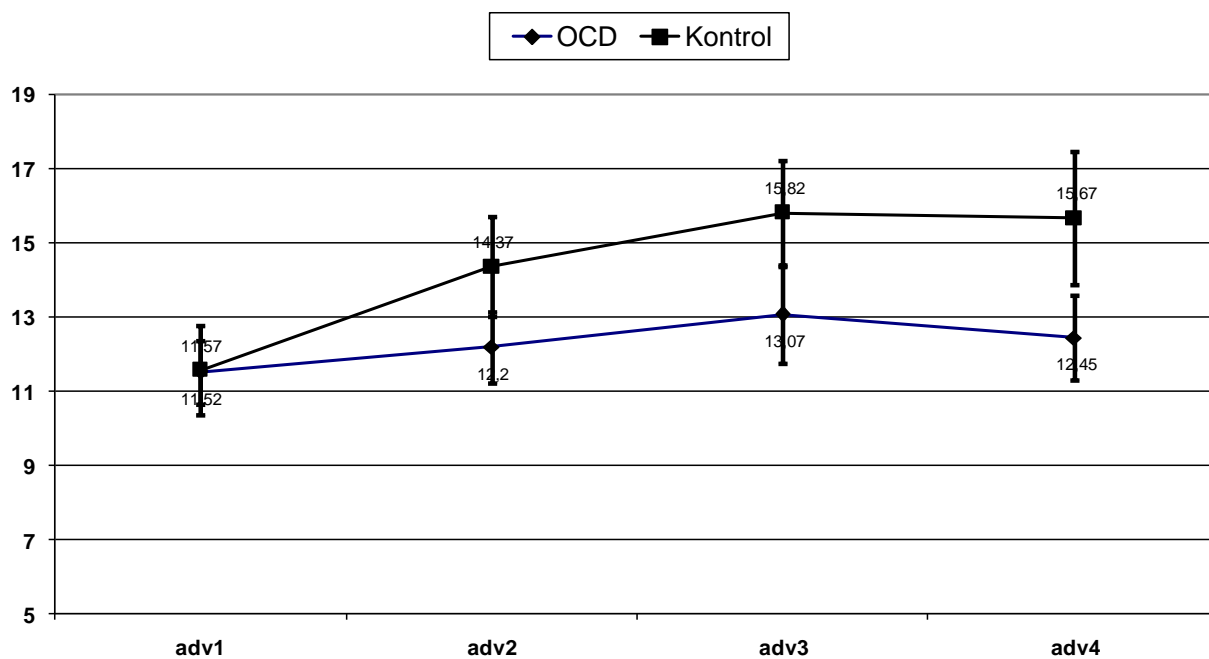
CCST-A, California Card Sorting Test Szabad Szortírozás helyzet; CCST-B, California Card Sorting Test Kategória Azonosítási feladat; IGT-A, Iowa Gambling Test előnyös kártyaválasztások; IGT-DA, Iowa Gambling Test előnytelen kártyaválasztások; IGT Netscore, $(C+D)-(A+B)$

Az eredményeim szerint az OCD betegek szignifikánsan kevesebb kategóriát találtak a CCST „A” részpróbájában ($t=6.24$, $df=78$, $p<.01$); szignifikánsan kevesebb kategóriát azonosítottak a CCST „B” részpróbájában ($t=3.58$, $df=78$, $p<.01$); mind az „A” ($t=4.15$, $df=78$, $p<.01$) ,mind a „B” részpróbában több hibát ejtettek ($t=3.68$, $df=78$, $p<.01$), mint a kontroll személyek; valamint a CCST „B” részpróbájában szignifikánsan több volt a perszeverált kategória azonosítások száma ($t=5.36$, $df=78$, $p<.01$) a kontroll csoporthoz képest. A CCST teszt esetén a Pearson korrelációs elemzések nem mutattak kapcsolatot a tesztben nyújtott teljesítmény és a Y-BOCS értékek súlyossága között (CCST; $N=40$; $r=-0.15$, $p=0.35$; CCSTB $r=-0.18$, $p=0.24$).

Az IGT tesztben is szignifikáns különbség mutatkozott a két csoport között, az OCD betegek szignifikánsan többször választanak előnytelen kártyacsomagból ($t=3.34$, $df=78$, $p<.01$), és kevésbé választják az előnyös kártyacsomagot a kontroll személyekhez viszonyítva ($t=3.43$, $df=78$, $p<.01$). A Pearson korrelációs elemzések az IGT tesztben sem mutattak kapcsolatot az előnytelen és előnyös kártyacsomagok választása és a kényszeresség súlyosságát mérő Y-BOCS adatok között (IGT; $N=40$; $r=0.047$ $p=0.77$; $r=-0.04$, $p=0.79$).

Ha a total netscore-t vizsgáljuk [$(C+D)-(A+B)$]: az OCD betegek szignifikánsan alacsonyabb netscore-t mutatnak, mint a kontroll csoport ($t=-3.76$, $df=78$, $p<.01$).

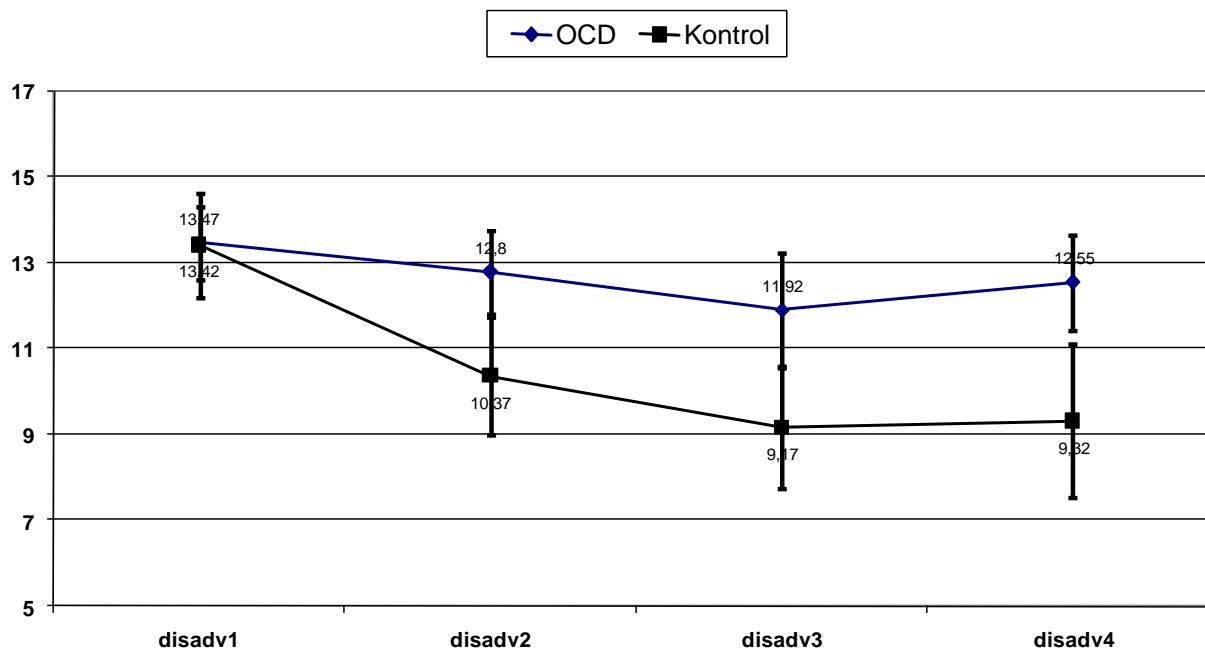
Ha az OCD betegek és a kontroll személyek tanulási görbéjét összehasonlítjuk (8. és 9. ábra) látható, hogy az egészséges kontroll személyek már 25 kártyaválasztás után inkább választják az előnyös kártyacsomagokat, mint az OCD betegek.



Ábra 9: Az előnyös kártyaválasztások tanulási görbéje az OCD és a kontroll csoportban

adv1: a játék első szakasza, 0-25 kártyaválasztás; adv2: a játék második szakasza, 25-50 kártyaválasztás; adv3: a játék harmadik szakasza, 50-75 kártyaválasztás; adv4: a játék negyedik szakasza, 75-100 kártyaválasztás

y tengely: kártyaszám



Ábra 10: Az előnytelen kártyaválasztások tanulási görbéje az OCD és a kontroll csoportban

disadv1: a játék első szakasza, 0-25 kártyaválasztás; disadv2: a játék második szakasza, 25-50 kártyaválasztás; disadv3: a játék harmadik szakasza, 50-75 kártyaválasztás; disadv4: a játék negyedik szakasza, 75-100 kártyaválasztás

y tengely: kártyaszám

A két csoport Netscore értékét elemezve szignifikáns eltérést kaptam a „szakaszok” tekintetében ($F=8,26$, $df=3$, $p<0,001$), azt jelezve, hogy az idő előrehaladtával a feladatmegoldás javul; és a „csoport” tekintetében ($F=16,55$, $df=1$, $p<0,001$) azt jelezve, hogy az OCD csoport rosszabbul teljesít, mint a kontroll csoport.

A „szakaszok” páros összehasonlítása is szignifikáns eltérést jelzett a két csoport között a 2. „szakasztól” kezdve: szakasz1: $t=-0,66$, $df=78$, $p=0,94$; szakasz2: $t=-2,84$, $df=78$, $p=0,006$; szakasz 3: $t=-2,77$, $df=78$, $p=0,007$; szakasz 4: $t=-2,94$, $df=78$, $p=0,004$.

	OCD (%)	Kontroll (%)	p*
Jutalomra koncentrált	15 (37)	29 (73)	0.003*
Büntetésre koncentrált	29 (73)	34 (85)	0.274
Jutalom helyes azonosítása	10 (25)	27 (67)	<0.001*
Jutalom helytelen azonosítása	21 (53)	0	<0.001*
Büntetés helyes azonosítása	7 (17)	26 (65)	<0.001*
Büntetés helytelen azonosítása	25 (62)	4 (10)	<0.001*
Legnagyobb büntetés érzékelése	7 (17)	20 (50)	0.004*
Legnagyobb jutalom érzékelése	1 (2.5)	0	1.00
Más stratégia	7 (17)	0	0.011*

Táblázat 13: Az IGT teszt során alkalmazott stratégiák a két csoportban

A teszt utáni szubjektív beszámolókat elemezve: a 40 OCD beteg közül 28 arról számolt be, hogy a büntetésre koncentrált (15 beteg a jutalomra), 7-en ismerték fel a legnagyobb

büntetéssel járó kártyacsomagot. Az egészséges személyek fele észlelte, hogy a B csomagnál lehetett a legnagyobb büntetést kapni. A büntetés szekvenciáját 25-en rosszul azonosították. A 40 beteg közül 7 nem a jutalmazás-büntetés szekvenciáját figyelte, más stratégiát alkalmazott (kártyacsomagok sorrendje, kártyán szereplő jelek észlelése), a kontroll csoportban nem volt egyéb stratégia alkalmazás.

Az eredmények értelmezése:

Az OCD betegek CCST tesztben nyújtott teljesítménye azt jelzi, hogy a betegek spontán kategória alakítási képessége sérült: a szabad szortírozás helyzetben (CCST „A” teszt) mutatott rossz teljesítmény arra utal, hogy az OCD betegeknél csökkent a kognitív flexibilitás, a hipotézis tesztelés deficitese; abban a helyzetben, ahol spontán, önindította kategória generálásra van szükség, lassúság tapasztalható, az ingerek verbális-vizuális kezelésében deficitiek mutatkoznak. A szabad szortírozás helyzetben időhatár is van, mindez OCD betegek esetén rontja a teljesítményt. A szabad szortírozás helyzetben a visszajelzés hiánya szintén rontja a teljesítményt.

A kategória azonosítási feladatban (CCST „B”teszt) – ami egy jól strukturált helyzet - is rosszabb a teljesítményük a kontrollhoz képest, mindez a szett-váltás nehézségét jelzi, erre utal a perszeveratív válaszok számának növekedése is: a betegek egy már azonosított kategóriánál tapadnak le, nem tudnak elvonatkoztatni a már megtalált kategóriától, nem tudnak váltani a kategóriák között. A betegek teljesítményét elemezve jellemző, hogy az OCD betegek csak azt a kategóriát képesek azonosítani, amit a szabad kategória generálás helyzetben spontán is generáltak. Vagyis új szempont/ kategória nem tud bekerülni a gondolkodásukba. Ezen neuropszichológiai deficit rokonítható a kényszergondolat klinikai tünetével is: egy gondolat automatikusan megjelenik, melytől a beteg nem tud szabadulni, sok

esetben a kognitív terápia technikai eszköztára is csak hosszas rávezetést, gyakorlást követően tudja a beteget a szett-váltásra megtanítani.

Az IGT teszttel kapcsolatos eredmények alapján megállapítható, hogy az OCD betegekre döntéshozási deficit jellemző. Noha a korrelációs elemzések nem mutatnak szignifikáns kapcsolatot a kényszeresség súlyossága és a döntéshozási deficit között, a viszonylag erős korrelációs együttható feltehetően a minta kicsisége és a szórások miatt nem szignifikáns. Szignifikáns eltérés tapasztalható ugyanakkor a kontroll csoporthoz képest, vagyis OCD betegeknél sérül a döntéshozási folyamatokban is részt vevő szett-váltás (set-shifting) funkció; jellemző a *visszajelzésekre való érzéketlenség*; az egy stratégiánál való *megtapadás*; a döntések *következményei iránti érzéketlenség*. Az OCD betegek az előnytelen kártyaválasztásnál tapadnak meg, az azonosítható döntéshozási stratégia az azonnali jutalomra való érzékenység, és a büntetésre való érzéketlenség. Mindezen eredmények a betegség tanuláselméleti modelljét is pontosítják: az IGT teszt során megfigyelhető, hogy a betegeknél az a viselkedés erősítődik meg, mely azonnali jutalommal jár, míg a betegek a büntetésre érzéketlenek. A neuropszichológiai eredmények a klinikai tünetekkel is párhuzamba állíthatók: a kompulziók ebben az értelemben azonnali jutalomnak tekinthetők.

Hogyan magyarázható az IGT tesztben mutatott rossz teljesítmény? Mi lehet az IGT deficit oka?

1. Munkamemória deficit: a tesztben mutatott rossz teljesítményt okozhatja munkamemória deficit, hiszen a teszthelyzet során az információkat folyamatosan „online” kell tartani
2. Gátlás deficit: felvethető a gátlás zavara is, hiszen a teszt során bizonyos válaszokat le kell gátolni: azt a választ kell legátolni, ami jutalmat hoz, mert az a válasz később büntetést fog okozni.

3. Kockázatos viselkedés keresés: élménykeresés, kockázatkeresés is magyarázhatja a deficitet. Ez a lehetőség a kényszerbetegségben szerepet játszó dopaminerg rendszerrel függhet össze. Az obszesszív-kompulzív spektrumhoz tartozó kórképek esetén a jutalmazó központok tartós alulműködését lehet azonosítani; a kutatások jelenlegi állása szerint a jutalmazási deficit szindróma (mely az impulzív, önkényes, magas kockázatú viselkedés preferálását jelenti) és a basalis ganglionok dopaminerg pályáinak az érintettsége lehet a kapcsolódási pont a betegség és a kémiai függőségek között (Harsányi, 2010).

4. Apátia, motiváció hiány: az OCD betegeket nem érdekli a választásuk, döntésük negatív következménye. Mindezt a betegség szerotonerg teóriája magyarázza. Az OCD-ben fennálló szerotonerg diszfunkció a betegség és a hangulatzavarok között fennálló rokonságra utal.

Ha az IGT teszt tanulási görbáját vizsgáljuk, megfigyelhető, hogy az OCD betegek esetén nem történik stratégia tanulás. Az egészséges személyek már 25 kártyaválasztás után felismerik az előnyös és előnytelen stratégiát (ld. az azonnali jutalomról lemondanak a hosszú távú jutalom kedvéért), különbséget tudnak tenni a kártyacsomagok között, és a stratégiát következetesen alkalmazzák is. Az OCD betegek ezzel szemben úgy tűnik, hogy figyelmen kívül hagyják a büntetést, illetve amint az a teszt utáni beszámolókból kiderül, nem rögzítik a büntetésről szerzett tapasztalataikat. A betegek nagy része ugyan a büntetésre fókuszál, mégis a büntetésre való figyelem a büntetésre való érzéketlenséggel, a büntetés nem felismerésével jár, illetve a büntetés „átélését” nem követi a viselkedés/ stratégia megváltoztatására irányuló döntés, vagy döntés módosítás. Szignifikáns különbség mutatkozik a büntetés és jutalom érzékelésében a két csoport között: az egészséges személyek a jutalmat és a büntetést is

helyesen azonosítják; ezzel szemben az OCD betegek helytelenül érzékelik a jutalmazás és a büntetés szekvenciáját a játék során. Ami az OCD szempontjából különösen fontos eredménynek tűnik: nem érzékelik a legnagyobb büntetést, nincs számukra jelentősége a nagy veszteségnek, illetve ugyanolyan jelentősége van, mint a kisebbnek. Gyakori terápiás tapasztalat OCD betegekkal dolgozva a kockázatbecslés zavara, a veszélyesség, a „baj” fokozatosságának, a mérték elvesztésének a jelensége. A betegek egy része számára a megfertőződés esélye ugyanakkora, ha saját lakásában fogja meg a kilincset, mintha a négyes-hatos villamoson tüsszögő emberek tömegében tenné ugyanezt. Az IGT tesztben mutatott kockázatbecslései zavar ugyanezt a jelenséget modellezi: ugyanolyan „negativitással” jár elveszteni 200 játékpénzt, mint 1250-et. A terápiának ezért fontos eleme, központi témája a kockázatbecslési zavarok tisztázása, a veszélyesség mértékének megbecslésére irányuló fókusz, a fokozatosság elvének megtanítása.

3. DISZKUSSZIÓ:

A kényszerbetegség, ez a kényszerszorongásokból és kényszerszerekvésekből álló kórkép az egyike a legbonyolultabb, legmakacsabb természetű, legnehezebben kezelhető, és a betegek számára a legtöbb szenvedést nyújtó pszichiátriai betegségeknek. A betegség tünetei rendkívül sokszínűek, az enyhe kóros szokásnak tekinthető tünetektől a bizarr gondolatokig terjed a tünetek spektruma. Ma már sok mindent tudunk a tünetek természetéről, a betegség etiológiájáról, a betegség neuroanatómiai és pszichológiai hátteréről, de még számos kérdés tisztázatlan. Hova sorolható a kényszerbetegség? A szorongásos zavarok közé vagy inkább az addikció spektrumába? Az OCD a hangulatzavarokkal mutat rokonságot vagy inkább a basalis ganglion betegségekkel? Miért járnak együtt bizonyos tünetek bizonyos más tünetekkel? Milyen összefüggés mutatkozik a tünetek és egyes kezelési módszerek hatékonysága között? Miért javulnak egyes betegek bizonyos gyógyszerekre, vagy pszichoterápiás technikákra, míg más betegek nem?

A kérdések megválaszolását a betegségek új szemlélete, az endofenotípus koncepció, a dimenzionális szemlélet (a tünetek dimenzionális csoportosítása), a kognitív domáinok keresése, a betegségek közötti kapcsolatok megfogalmazása (azonos kognitív deficitek megállapítása) jelentheti. Mindezen kérdések tisztázásában kulcsszerepe van a neuropszichológiai módszerek alkalmazásának. A neuropszichológiai módszerek lehetőséget nyújtanak olyan jelenségek megragadására, amit a klinikai tünetekben látunk, vagy éppen a képalkotó eljárásokkal mérünk.

Disszertációmban a kényszerbetegségre jellemző karakterisztikumok közül a *döntéshozatal kérdésének* vizsgálatára esett a választásom. Az OCD esetén számos koncepció verseng azért, hogy megmagyarázza a betegségre jellemző tüneteket: az OCD memória zavar, az OCD az

információsűrítés zavara; az OCD a gátlási funkciók zavara; az OCD tünetek valójában a hangulatzavar mellett megjelenő komorbid tünetek.

Én a betegségre jellemző kételkedés klasszikus koncepciójából indultam ki, véleményem szerint a kételkedés, az állásfoglalás bizonytalansága, az ambivalencia, az – akár mentálisan, akár fizikailag – egy helyben járás közös jellemzője minden kényszeres tünetnek. Az OCD beteg egy gondolatot „végig” akar vinni, maximális eredményre törekszik gondolkodásban vagy cselekvésekben, elejétől a végéig le akar futtatni gondolatokat és cselekvéseket, képtelen menet közben stratégiát váltani, tervet módosítani. A beteget mindig gyötri döntése – bármilyen döntés is az – következménye, mindig úgy érzi, hogy döntése következményei véglegesek (akár végletesek).

Vagyis amit a betegek klinikai explorációja során, vagy a pszichoterápiás munka során tapasztalunk, az kognitív működésmódjukra is utal. Disszertációmban a *klinikai gyakorlatban megfigyelhető jelenségeket* igyekeztem összekötni *a neuropszichológiai tesztekkel mérhető deficitekkel*.

Eredményeim szerint a betegek működésmódjában megjelenik a *váltás zavara* (egy cselekvésről nem tudnak egy másikra átváltani); megjelenik a *gátlás zavara* (nem tudják egy gondolatmenetüket szabályozni, lezárni, és átadni helyét egy másiknak); megjelenik a memória zavar is (a saját cselekvésekre vonatkozó visszaemlékezést a szubjektív érzések torzítják), társulhatnak a tünetek mellé a depresszióra jellemző működésmódok (kognitív lassúság) is. De mindezen jellegzetességeket közös nevezőre emelheti, összefoglalhatja a *döntéshozatal zavara*, a döntések meghozatalának mindent átható nehézsége.

A döntéshozási folyamat egy olyan komplex működés, mely magába foglalja a végrehajtó működések egyes elemeit (tervezés, stratégia alakítás), de egyéb (az információk elemzésének, a viselkedés tervezésnek, a visszajelzésekre való érzékenységnak) képességeit. OCD-ben a döntéshozás minden egyes eleme sérül: a tervezés során a beteg képtelen

elfogadni az „elég jó” megoldásokat; a stratégia alakítás nem rugalmas, egy már kialakított stratégiát „muszáj lefuttatni”; a viselkedés tervezés nem a környezethez vagy a rendelkezésre álló információkhoz igazodik, hanem a belső kényszeres késztetésekhez; a betegek visszajelzésekre való érzékenysége sérül, leginkább a büntetésre fókuszálnak.

A döntéshozatal kérdésének vizsgálata érthetővé teszi a betegek számos tünetét, és a kezelés során tanúsított magatartásukat is; döntéshozási deficittel jellemezhető betegek más kezelési technikát igényelnek, esetükben szükséges a *kognitív-viselkedésterápiás technika módosítása*.

Véleményem szerint súlyos OCD betegek esetén elsősorban a *metakognitív technika* alkalmazható hatásosan, mely sokkal inkább a döntéshozatal (és egyben a kognitív működések egyéb aspektusainak) folyamatának elemzésére irányul. Disszertációm éppen arra világít rá, hogy az OCD betegek esetén a jutalmazás/büntetés szekvenciáinak érzékelése sérül, ezért hatástalan az ilyen visszajelzéseken alapuló terápiás technika.

Klinikai munkámban OCD betegek esetén olyan *pszichoanalitikus szemléletű egyéni terápiát* végzek, mely metakognitív technikákat is használ, és felhasználja a neuropszichológiai vizsgálatokból megismerhető kognitív jellegzetességeket. Vagyis terápiás munkám célja az OCD betegek személyiségének olyan strukturális átalakítása, mely képessé teszi őket a bonytalanság jobb tolerálására, a spontaneitás megengedésére és a túlszabályozás enyhítésére. Véleményem szerint mindezen változások kulcsa – pszichoanalitikus terminussal megfogalmazva - az állásfoglaló én működésének megerősítése. ugyanezt neuropszichológiai terminológiában a döntéshozatal képességének javításaként fejezem ki.

Disszertációm *másik fókusza az idegsebészeti eljárások vizsgálata*. A pszichiátriai sebészet iránti érdeklődés az elmúlt évtizedekben felfokozódott, illetve újra megjelent, a különböző pszichiátriai kórképekben nagy számban előforduló terápiarezisztens betegek kezelési lehetőségeit bővítve. Izgalmas kérdés idegsebészeti technikák alkalmazásának lehetőségéről gondolkodni egy valaha neurotikus kórképként megnevezett szorongásos zavar kezelése

kapcsán. Vizsgálataim alapján megállapítható, hogy a gyógyszeres- és pszichoterápia rezisztens kényszerbetegség kezelésében a minimálisan invazív sztereotaxiás idegsebészeti műtéti technika sikerrel alkalmazható. Az ablatív műtéti módszereket ma már kiszorítja a *mély agyi stimuláció*, ami reverzibilis, szabályozható hatást biztosít, és a színlelt stimuláció lehetősége a hatás kontrollált, kettős vak módszerrel történő vizsgálatát is lehetővé teszi.

Idegsebészeti technikák alkalmazása a terápia rezisztens OCD kezelésében számos országban ma már a farmakoterápia és a pszichoterápia mellett a kezelési lehetőségek sorában mérlegelendő szempont. Magyarországon eddig öt betegnél történt idegsebészeti beavatkozás (anterior capsulotomia), 4 pszichiátriai betegnél (OCD és OCD+Tourette szindróma) mély agyi stimuláció. A DBS eljárások jelenleg is folynak, vizsgálataimat további betegek bevonásával folyamatosan végzem.

A pszichiátriai sebészet további fejlődését és egyben jövőbeni feladatait a pontosan tisztrázott műtéti indikációk kidolgozása, az azonos neuropszichológiai eljárások alkalmazása, az utánkövetések pontos rögzítése, prospektív, kontrollált tanulmányok elvégzése jelenti. A műtéti indikáció felállítása multidiszciplináris team együttműködését jelenti – pszichiáter, idegsebész, neuropszichológus – részvételével. Rendkívül fontos a tüneti állapot preoperatív és posztoperatív rögzítése; a kognitív funkciók változásának mérése; a beteg együttműködésének megnyerése; rehabilitációs program kidolgozása, és a beteg valamint családjának részvétele ebben. A műtéti eljárások és a DBS szoros értelemben véve nem a betegséget szüntetik meg, hanem a tüneteket enyhítik, és lehetővé teszik a beteg újbóli részvételét a pszichoterápiában és a rehabilitációs programban; ezáltal jelentősen javítva a beteg életminőségét.

Ma a terápia rezisztencia kérdése mindenképpen akut és megoldandó probléma az OCD betegek kezelésében. Azt gondolom, az idegsebészet egy lehetőség, a lehetőségek sorában. A nemzetközi szakirodalmi adatok ellentmondásosak a technikák hatékonyságát és a

neuropszichológiai vizsgálati adatokat illetően. Így további alapos összehasonlító vizsgálatok elengedhetetlenül szükségesek annak tisztázására, hogy az idegsebészeti eljárások hogyan befolyásolják a betegek kognitív működését és affektusaik szabályozását.

Kognitív idegtudományi megközelítésben gondolkodva az általam vizsgált mindkét idegsebészeti eljárásnak több szempontból is lényeges szerepe van. Egyrészt az idegsebészeti eljárásokat kutatva indirekt betekintést nyerhetünk az adott betegség patogenezisébe. OCD esetén, ha az anterior capsulotomia, vagy a capsula interna DBS stimulációja hatásos, akkor ezzel az orbito-fronto-thalamikus pályák nucleus caudatus és putamen közötti szerepét igazoljuk a kényszeres tünetek létrejöttében. Másfelől úgy tekinthetünk be (ugyanazt a pályarendszert vizsgáló) neuropszichológiai tesztek segítségével az adott pályarendszer működésébe, hogy meg tudjuk figyelni, mi történik a direkt, irreverzibilis beavatkozás előtt és után a pályarendszerben, hogyan befolyásolja az irreverzibilis vagy reverzibilis beavatkozás a pályarendszer funkcionális működését.

Disszertációm eredményei mindkét műtéti technika hatásosságát igazolják a kényszerbetegség kezelésében. DBS esetén a klinikai javulás megjelenik, de szükséges a hosszabb távú utánkövetés a szignifikáns változások igazolásához. Mély agyi stimuláció esetén tapasztalataink szerint bármilyen változás csak a stimuláció megkezdése utáni 3. hónapban jelenik meg. Eredményeim az egyes esetek közötti jelentős eltérésekre is utalnak, az elemszám növelése szükséges érdemi statisztikai próbák elvégzéséhez. DBS során a kognitív funkciókat tekintve romlást nem tapasztaltunk, ugyanakkor a rövid távú utánkövetésnél javulás is csak korlátozott mértékben jelentkezett.

4. KONKLÚZIÓ, A KUTATÁS EREDMÉNYEINEK HASZNOSÍTÁSA:

Jelen kutatás egyrészt a kényszerbetegség neuropszichológiai eltéréseinek pontosabb azonosításához járul hozzá, valamint a szakirodalomban nem tárgyalt (terápiarezisztens betegek utánkövetése) vagy kevésbé tisztázott kérdések (döntéshozási deficitek) pontosítását célozza. Kutatásaim azon eredményei, melyek a neuropszichológiai deficitek azonosítását célozzák, jól alkalmazhatóak a klinikai gyakorlatban, a döntéshozással kapcsolatos eredmények a pszichoterápia tervezésében relevanciával bírnak. Disszertációm azon területe, mely a terápiarezisztens betegek speciális kezelési lehetőségeit elemzi, az idegsebészeti eljárások biztonságos alkalmazását segíti, hozzájárul ezen eljárás szakmai protokolljának pontosításához, valamint a kutatás révén a betegség patomechanizmusának jobb megértéséhez is közelebb juthatunk.

5. TANULMÁNYOK:

5.1. Tanulmány I. Anterior capsulotomiával kezelt terápiareszisztens kényszerbetegek hosszú távú utánkövetése

Csigó, K., Harsányi A., Demeter Gy., Rajkai Cs., Németh A., Racsmány M.: Long-term follow -up of patients with obsessive-compulsive disorder treated by anterior capsulotomy: A neuropsychological study *Journal of Affective Disorder* 2010. 126. 198-205.

Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Affective Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jad

Research report

Long-term follow-up of patients with obsessive–compulsive disorder treated by anterior capsulotomy: A neuropsychological study

K. Csigó^{a,*}, A. Harsányi^a, Gy. Demeter^b, Cs. Rajkai^a, A. Németh^c, M. Racsmány^b^a Department of Psychiatry, Gyula Nyíró Hospital, Budapest, Hungary^b Budapest University of Technology and Economics, Faculty of Economics and Social Sciences, Department of Cognitive Science, Budapest, Hungary^c National Psychiatric Center, Semmelweis University of Medicine, Budapest, Hungary

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 November 2009

Received in revised form 22 February 2010

Accepted 22 February 2010

Available online 29 March 2010

Keywords:

Anterior capsulotomy

Obsessive–compulsive disorder

Neuropsychological tests

Executive functions

ABSTRACT

Background: For treatment-refractory Obsessive–Compulsive–Disorder (OCD) patients, anterior capsulotomy is a potential therapy. We investigated what kinds of cognitive deficits treatment-refractory patients have and how anterior capsulotomy modifies their clinical and cognitive profiles.

Methods: Ten treatment-refractory OCD patients were examined in two groups (operated and non-operated) with 5 participants in each group, matched for symptom severity, gender, age and education. The operated group was treated with anterior capsulotomy; the non-operated group was treated only with pharmaco- and psychotherapy. The Yale–Brown Obsessive–Compulsive Rating Scale (Y-BOCS) was used to measure OCD symptoms, and ten neuropsychological tests were used to measure cognitive functioning.

Results: In the operated group, the score of Y-BOCS significantly decreased during the two-year follow-up period. Additionally, we found a significant increase in neuropsychological test scores on the Wechsler Intelligence Test (MAWI), California Sorting Test Part A (CST-A), Stroop Test Interference Score (STR-I), Verbal Fluency Test and Iowa Gambling Test. As a negative result, we observed intrusion errors in the Category Fluency Test. In the non-operated group significant improvement was found in Y-BOCS scores. At follow-up, we found significant differences between the operated and non-operated groups on three neuropsychological tests: Trail Making Test Part B, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) Attention Index and RBANS Language Index, with better performance in the non-operated group.

Conclusions: Both treatment methods (i.e. anterior capsulotomy and pharmaco- and psychotherapy) seem effective in reducing OCD symptoms and cognitive deficits, but, importantly, to different degrees. The clinical and neuropsychological improvements were more impressive in the operated group.

© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Over the last 30 years, remarkable developments have been made in the understanding of the underlying mechanism of obsessive–compulsive disorder (OCD). Despite the growing

number of treatment options available, nearly 40% of OCD patients do not respond well to adequate therapeutic methods (Lopez et al., 2004). These patients are considered treatment-refractory patients. We define treatment-refractory OCD patients as those who undergo adequate trials of selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) (minimum 3 types of SSRI at maximum dosage for at least 12 weeks), standard augmentation strategies (two atypical antipsychotics) and behavior therapy (minimum 30 h) without satisfactory response (Husted and Shapira, 2004). Treatment-refractoriness

* Corresponding author. Nyíró Gyula Hospital Department of Psychiatry, Lehel ul 59., H-1135 Budapest, Hungary. Tel.: + 36 1 451 2600/2248; fax: + 36 1 451 9204.

E-mail address: csigokata@yahoo.com (K. Csigó).

might be considered one subtype of OCD. There is some evidence of treatment consequence resulting from the subtyping of OCD (Mataix-Cols et al., 1999) but relatively few studies have observed the features, cognitive profile and potential treatments of treatment-refractory OCD.

The appearance of neurosurgical methods was a breakthrough in managing treatment-refractory OCD patients (Jenike and Rauch, 1994). These neurosurgical methods cannot be understood without the most recent biological theories in OCD development, namely the loop theories. The loop theories (Modell et al., 1989; Baxter, 1999; Mashour et al., 2005; Cummings, 1993) describe the connections and interactions between neuro-anatomical structures involved in OCD and have been developed on the basis of neuro-imaging findings like structural (regional CT or MRI volume) (Szeszko et al., 1999; Kang et al., 2004) and functional (fMRI) (Whiteside et al., 2004) abnormalities in brain regions. These theories link the structural and functional results. In addition, an increasing amount of data is available on cognitive deficits in OCD patients from the late 1990s (Schmidtke et al., 1998; Miller and Cohen, 2001; Purcell et al., 1998; Cavallero et al., 2003). The most recent studies (Pujol et al., 1999; Kwon et al., 2003; Nakao et al., 2005; Rauch et al., 2007; Van der Wee et al., 2003) combine functional neuro-imaging techniques with neuropsychological tasks by imaging brain functions during cognitive testing in order to objectify the activity of given brain areas. In our opinion, alongside functional imaging and cognitive tests, neurosurgical methods can also provide insight into the function of loops.

Most neurosurgical techniques try to find a way to influence the connections between cortical areas (e.g., orbitofrontal cortex and cingulum), basal ganglia (mainly the caudate nucleus) and the medial dorsal thalamic nucleus.

Surgical interventions are used at certain locations of neuronal pathways, with a consequent effect on the whole network, thereby improving symptoms. Irreversible (e.g., cingulotomy, subcaudate tractotomy, limbic leucotomy, and anterior capsulotomy) and reversible (e.g., deep brain stimulation) surgical techniques can also be used for the treatment of patients with OCD. In the present study, we focus on anterior capsulotomy.

Studies using anterior capsulotomy can be divided into two groups: in the first, clinical condition is assessed prior to and after the surgical intervention, and changes in Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) scores serve as indicators of the effectiveness of the operation (Oliver et al., 2003; Christiansen et al., 2002; Mindus et al., 1994; Liu et al., 2008). Mindus et al. (1994) analyzed how the scores improved as a function of time elapsed after the surgery. They found that the biggest improvement occurred within the first two months after the operation and observed no significant change during later follow-up. That is, patients' symptoms did not improve after two months.

In the other group of studies, in addition to using the Y-BOCS severity scales, neuropsychological tests are also part of the pre- and post-operative examinations. This serves the measurement of cognitive functions of patients with OCD, not only as an indicator of the effectiveness of the operation. See details in Table 1.

Studies related to anterior capsulotomy and additional neuropsychological tasks are difficult to compare given the small number of patients involved and due to the diversity of used test batteries. Additionally, the results of such studies

are inconsistent. The results of Fodstad et al.'s (1982) case study of two patients imply that the post-operative scores on intelligence and memory tests did not change significantly compared to pre-operative scores. In Nyman and Mindus's study (1995), the scores of neuropsychological tests fell into the normal range before capsulotomy and remained within the normal range after the operation. They found similar results for the same sample in 2001 (Nyman et al., 2001), when they compared the test results of patients who underwent operations with patients who did not: findings revealed no significant difference between the two groups.

In a review of two studies of capsulotomy and neuropsychology, Mindus and Meyerson (1995) concluded that intellectual functioning did not decrease after capsulotomy and that surgical intervention did not affect frontal lobe functions. Moreover, the authors state that certain cognitive functions even improved after the operation. These findings indicate possible significant improvement in the third and seventh post-operative years.

Rück et al. (2008) observed 25 OCD patients, who underwent anterior capsulotomy between 1988 and 2000 at the Karolinska Institut, Stockholm, Sweden. Although, the mean follow-up was ten years, only seven patients had pre- and post-operative neuropsychological test results. The investigators found that clinical and cognitive improvement stagnated after one post-operative year and concluded that there were no significant differences from the 1-year to the long-term follow-up ratings, implying that improvement was generally stable. Rück emphasized the importance of adverse effects in his follow-up. Rück et al. measured severe side effects (suicide, neurosurgical complications, weight gain, and executive dysfunctions) and concluded that capsulotomy is effective in treating OCD but carries a substantial risk of adverse effects.

To date, five anterior capsulotomies have been performed in Hungary. In our present study, we describe the pre-operative and post-operative follow-up conditions of five treatment-refractory OCD patients treated by anterior capsulotomy and combined pharmac- and psychotherapy and five treatment-refractory OCD patients treated only with pharmac- and psychotherapy. We also present detailed neuropsychological test results.

The aim of our study was two-fold. We wanted to characterize the underlying cognitive deficits in treatment-refractory patients. Second, we aimed to determine how the irreversible method of anterior capsulotomy modifies (by cutting through neural pathways and therefore influencing the function of loops) the cognitive profiles of patients during the course of the long-term follow-up, by comparing them to those of the non-operated matched clinical control group. In the present study, we did not use a healthy control group, as our aim was to determine the effect of surgery on cognitive profiles as a function of elapsed time since treatment.

2. Methods

2.1. Participants

In total, ten treatment-refractory OCD patients were included in the present study. Treatment-refractory status was defined by the following criteria: (i) a score of more than 32 on the Y-BOCS test, (ii) obsessive-compulsive symptoms did

Table 1

An overview of studies using anterior capsulotomy for the treatment of OCD.

Author(s)	N	Diagnosis	Follow-up	Test(s)	Results
Oliver et al. (2003)	15	OCD	–	Y-BOCS	Clinical improvement
Christiansen et al. (2002)	2	OCD	2 years	Y-BOCS	Clinical improvement
Mindus et al. (1994)	22	OCD	8 years	Y-BOCS	Clinical improvement
Liu et al. (2008)	35	OCD	3 years	Y-BOCS	Clinical improvement
Fodstad et al. (1982)	2	OCD	1 year	Y-BOCS and cognitive tests (SRB Test and BVRT)	No change in IQ and memory function
Nyman and Mindus (1995)	10	Anxiety disorder (5 OCD and 5 anxiety disorder)	1 year	Y-BOCS and cognitive tests (VBI, VFT, BVRT, CDLR, TMT, WCST, and Halstead-Reitan Test)	Clinical improvement, perseveration, code error
Nyman et al. (2001)	21	OCD	7 years	Y-BOCS and cognitive tests (WBI, TMT Test, WCST, and Rey Complex)	No cognitive deficit
Rück et al. (2008)	26	OCD	10 years	Y-BOCS and cognitive tests (WFT, WCST, and Digit Span Test)	Clinical, cognitive improvement

Abbreviation: Y-BOCS, Yale–Brown Obsessive–Compulsive Scale; SRB, Synonyms, Reasoning and Block Test; BVRT, Benton Visual Retention Test; WBI, Wechsler–Bellevue Intelligence Scales; WFT, Word Fluency Test; CDLR, Claeson–Dahl Learning and Retention Test; TMT, Trail Making Test; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; Halstead–Reitan Test, Halstead–Reitan Neuropsychological Battery; Rey Complex, Rey Complex Figure Test.

not respond to three different, adequately performed SSRI treatments; and (iii) psychotherapy (CBT) was ineffective (we used Husted and Shapira's guidelines, as mentioned above). Five patients were treated with anterior capsulotomy combined with pharmaco- and psychotherapy, and five were treated only with pharmaco- and psychotherapy. In the case of anterior capsulotomy, the scientific–ethical guidelines do not make randomized selection possible: Hungarian regulations require that the patients apply for psychosurgery and give their consent to participate. As a result the selection of the operated group was not randomized. These five patients were the first ones to request psychosurgery. Patients were randomly selected for the non-operated group. The two groups were matched one-to-one for age (mean \pm SD, 32.2 ± 6.3 years in the operated group and 31.8 ± 7.1 years in the control group), gender, education, symptom severity and cognitive profile. All ten patients – irrespective of group – participated in a special long-term rehabilitation program for patients with obsessive–compulsive disorder, which was carried out in the Department of Psychiatry of Gyula Nyíró Hospital, Budapest, Hungary. This rehabilitation program, developed by our team, included appropriate, novel medication (SSRI therapy) as well as individual (cognitive–behavior therapy) and group psychotherapy. The characteristics of this rehabilitation program include the new combination of classic psychotherapeutic and pharmacotherapeutic methods, which means that we combined different methods (cognitive–behavior therapy, psychodrama, family therapy, individual behavior training, group behavior therapy, art therapy, and relaxation) in an intensive program. Both groups (i.e. operated and non-operated) participated in the same rehabilitation program.

The clinical and demographic characteristics of the patients are outlined in Table 2.

For the operated group, the criteria for surgical intervention for patients with OCD have been elaborated by the Hungarian Board of Psychiatrists, based on international guidelines (Mindus and Meyerson, 1995) and have been approved by the Committee of Ethics and Science of Hungarian Psychiatric Association (Németh et al., 2002). All anterior capsulotomy procedures were performed in the Hungarian National Institute of Neurosurgery in 2001. The study protocol was approved by the ethics committee of

Gyula Nyíró Hospital, and signed informed consent was obtained from all participants.

2.2. Measures

Pre-operative/pre-treatment examinations included structural (MRI) and functional (SPECT and PET) imaging only for operated patients, and detailed neuropsychological tests for all patients: the latter included the Hungarian version of the Wechsler Intelligence Test [MAWI], Verbal Fluency Test [VFT], Category Fluency Test [CFT], Trail Making Test [TMT], Stroop Test, Pieron Test, Corsi Test, California Sorting Test [CST], Iowa Gambling Test [IGT], and Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status [RBANS]. To eliminate any learning effects, we used different versions of the tests at different time points, if that was possible (e.g. RBANS and Iowa Gambling Test). In the case that no other version of the test was available, we had to be satisfied with a 3-month period between two measurement times. Additionally, we used the Yale–Brown Obsessive–Compulsive Scale (Y-BOCS) to assess obsessive–compulsive symptoms and the Hamilton Depression (HAM-D) and Hamilton Anxiety Scales (HAM-A) to identify depression and anxiety symptoms, respectively. Pre-operative examination (for the operated group) was carried out one month before the operation. Post-operative follow-up examinations were performed in the first, sixth, twelfth and twenty-fourth months after the operation.

Table 2

Clinical and demographic characteristics of patients.

	Operated N = 5	Matched sample N = 5
	Mean (SD)	Mean (SD)
Male/female	3/2	3/2
Age at the time of operation/treatment	32.2 (6.3)	31.8 (7.1)
Education (years)	11.2 (1.3)	11.6 (0.54)
Onset of symptoms (age)	9 (6.74)	9 (5.09)
Y-BOCS score before operation/treatment	38.2(1.78)	36.2 (1.09)

Abbreviation: Y-BOCS, Yale–Brown Obsessive–Compulsive Scale.

Tests of the patients in the matched sample group were carried out at the time of entering the hospital, and one and six months after finishing the special rehabilitation program.

2.3. Surgical technique of anterior capsulotomy

Bilateral, CT- and MRI-guided anterior capsulotomy was performed in February, 2001. A stereotaxic surgical frame (CRW, Radionics, Burlington, USA) was fixed to the skull with screws with local anesthesia to provide accurate targeting. A localization box was temporarily fixed to the frame and from all of these a cranial CT scan was performed. Data were fed into a special high-performance computer and CT images were merged with MRI images obtained earlier from the patients. Target points were selected in bilateral anterior capsular radiation with the aid of special computer software (from Target, BrainLAB, Munich, Germany). Subsequently, monopolar electrodes (Radionics, Burlington, USA) were led into the target brain points, the position of which was determined in the aforementioned way through a drilled skull hole. The position of the electrode was set by a micro-manipulator placed on the frame. Brain lesions were made by radiofrequency-stimulation below and right at the target points, first on the right side, then on the left side. Prior to each radio-frequency-stimulation, the position of the electrode was checked by macro-stimulation.

2.4. Rehabilitation program for treatment-refractory OCD patients

The rehabilitation program included pharmacotherapy and individual and group psychotherapy. We carried out daily individual behavior therapy and weekly group behavior therapy. The patients also participated in two sessions of cognitive psychotherapy a week, in free-interaction group therapy once per week, and assertiveness training once per week. Additionally, we organized psycho-education programs for participants' relatives once per month. The patients who were operated on were transferred back to the Department of Psychiatry within three to six days after the surgery to participate in the rehabilitation program.

2.5. Data analysis

We examined how the cognitive profile of treatment-refractory OCD patients changed during the follow-up. The neuropsychological test scores were statistically analyzed by SPSS software (SPSS 13.0 for Windows). Considering the small sample size and the particularly non-normal distribution of the data, we used non-parametric tests. In the case of the operated group, Friedman's ANOVA was performed using "time" (before and 1, 6, 12, and 24 months after the surgery) as within-subjects factor. In the case of the non-operated group, Friedman's ANOVA was also performed using "time" (before, and 1 and 6 months after treatment) as within-subjects factor. Level of significance was defined using the Bonferroni correction method. Wilcoxon signed-rank tests were used as post hoc tests to identify the time points at which test scores were significantly different from those measured prior to the operation. Subsequently, we compared the scores of the operated group with that of the non-operated group using Mann-Whitney tests.

3. Results

3.1. Results for the operated group

Changes in the patients' clinical conditions were measured using three scales: the Y-BOCS, the HAM-A and the HAM-D during the course of the follow-up. Results are outlined in Table 3. Each of the patients who underwent surgery showed post-operative improvement. A significant decrease was found in Y-BOCS ($\chi^2(4) = 12.93, p < 0.01$) and HAM-A ($\chi^2(4) = 14.16, p < 0.01$) scores, whereas there was a decrease in the scores of the HAM-D, but the overall result here showed only a tendency ($\chi^2(4) = 7.46, ns$). Wilcoxon signed-rank tests were used to follow-up this finding. Y-BOCS scores showed significant improvement ($z = -2.03, p < 0.05, r = -0.41$) from as early as one month after operation, whereas HAM-A ($z = -2.02, p < 0.05, r = -0.41$) and Hamilton-D ($z = -2.02, p < 0.05, r = -0.41$) scores showed significant improvement 3 months after the operation. The Hamilton-D score changes also showed a strong tendency after 6 months, one year and two years ($p = 0.063$). Two of five patients became medication-free after the anterior capsulotomy.

Changes in the patients' neuropsychological profiles were measured by the neuropsychological test battery mentioned above. Five tests out of ten showed significant improvement, while only one showed deterioration.

We found a significant increase in the operated group's IQ test scores ($\chi^2(4) = 13.3, p < 0.01$). IQ scores of the operated patients significantly increased during the two-year follow-up period, with higher scores after the operation. The operated patients found significantly more categories in the California A Sorting Test ($\chi^2(4) = 9.52, p < 0.05$), significantly more words in the Verbal Fluency Test ($\chi^2(4) = 10.38; p < 0.05$), and were significantly faster in the Stroop Test Interference Scale ($\chi^2(4) = 10.08, p < 0.05$) at follow-up.

Wilcoxon signed-rank tests were used to follow-up this finding. Interestingly, significant improvement appears as early as one month after the operation in the Stroop Test ($z = -2.03, p < 0.05, r = -0.41$) and IQ test ($z = -2.04, p < 0.05, r = -0.41$), whereas such an increase is first seen one year after the operation in Verbal Fluency ($z = -2.02, p < 0.05, r = -0.41$) and two years after the surgery in the California A Sorting Test ($z = -2.04, p < 0.05, r = -0.41$). The operated

Table 3
Changes in clinical condition of patients in the operated group during the course of the follow-up.

Test name	Pre	Post1	Post6	Post12	Post24	χ^2	p
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)		
Y-BOCS	38.2 (1.78)	26.4 (5.12)	20 (9.13)	19.6 (8.56)	18.2 (9.95)	12.93	0.003
HAM-D	22.6 (13.72)	10.6 (5.85)	7.2 (4.32)	8.6 (5.54)	7.2 (4.65)	7.46	ns
HAM-A	21.2 (7.15)	11 (6.67)	7.2 (4.6)	9.2 (4.65)	11 (7.87)	14.16	0.001

Abbreviations: Y-BOCS, Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale; HAM-D, Hamilton Depression Scale; HAM-A, Hamilton Anxiety Scale; Pre, prior to operation; Post1, 1 month after the operation; Post6, 6 months after the operation; Post12, 12 months after the operation; Post24, 24 months after the operation; ns not significant. For statistical analysis Friedman's ANOVA was used.

patients in the Gambling Task selected significantly more cards from the advantageous decks than from the disadvantageous decks after one ($z = -2.02, p < 0.05, r = -0.41$) and two years ($z = -2.02, p < 0.05, r = -0.41$).

Table 4 summarizes the pre- and post-operative neuropsychological test improvements in the operated group.

We observed decreased performance in the operated group on the Category Fluency Test after the operation. The intrusion errors increased significantly on this test two years after operation ($z = -2.06, p < 0.05, r = -0.41$). The performance of the patients in the Trail Making Test Parts A ($\chi^2(4) = 5.57, ns$) and B ($\chi^2(4) = 1.12, ns$) was quite poor and speed did not improve after the surgery. Moreover, the performance of spatial working memory was also poor in the Corsi task, with low spatial working memory capacity at the initial measurement point (pre-operation). This capacity did not increase significantly after the operation ($\chi^2(4) = 4.93, ns$). The results are summarized in Table 5.

3.2. Side effects in the operated group

The patients tolerated anterior capsulotomy well, with the exception of one patient, who became anxious. After the anterior capsulotomy, we registered temporary incontinuity in two patients, periorbital tumescence in two patients, and fever for several days in four patients. One patient became sleepy for four days following the operation. Three to six days after the operation, patients were taken back to the psychiatric department. We observed increased appetite and weight gain (5 and 7 kg) in two patients, which proved to be permanent. Two patients developed a temporary – 10-day long – moderate depressive status. After the anterior capsulotomy, the condition of all patients was adequate for participation in the rehabilitation program.

Table 4

Neuropsychological test results showing significant pre-to post-operation improvement in the operated group.

Test name	Pre	Post1	Post6	Post12	Post24	χ^2	p
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)		
IQ	91.8 (10.94)	102 (7.38)	107.4 (4.39)	107.8 (7.04)	107.2 (7.19)	10.3	0.002
CST-A	3 (1.22)	4.2 (1.3)	4.4 (1.51)	4.4 (1.14)	5 (1)	9.52	0.036
STR-I	39.6 (12.97)	26.4 (13.72)	33.4 (17.86)	33.2 (21.76)	35 (19.44)	10.08	0.026
VFT	32.4 (3.78)	34.8 (5.71)	36.8 (7.15)	43.6 (6.14)	46.4 (10.73)	10.38	0.021
IGTDA	57.4 (20.32)	50.6 (13.81)	56 (9.05)	34.6 (6.34)	34.4 (9.39)	7.04	0.13
IGT-A	42.6 (20.32)	49.2 (13.71)	44 (9.05)	65.4 (6.34)	66.4 (10.31)	7.04	0.13

Abbreviations: IQ, Wechsler Intelligence Quotient; CST-A, California Sorting Test Part A; right concept; STR-I, Stroop Test Interference Scale; time; VFT, Verbal Fluency Test; number of words; IGTDA, Gambling Test: selection from disadvantageous decks; IGT-A, Gambling Test: selection from advantageous decks; Pre, prior to operation; Post1, 1 month after the operation; Post6, 6 months after the operation; Post12, 12 months after the operation; Post24, 24 months after the operation; ns not significant. For statistical analysis Friedman's ANOVA was used.

Table 5

Perseverative tendencies, spatial working memory and attention deficit of patients in the operated group.

Test name	Pre	Post1	Post6	Post12	Post24	χ^2	p
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)		
CFT-IE	0.6 (0.89)	0.6 (0.54)	0.8 (0.83)	1.4 (2.07)	2.6 (2.51)	10.36	0.022
CST-BPE	3.6 (1.67)	3.2 (0.83)	3.4 (0.54)	3.2 (0.83)	2.8 (1.3)	0.63	ns
VFT-P	1 (1)	2.8 (3.42)	3.8 (3.76)	3.8 (4.26)	1.8 (4.02)	7.22	ns
Corsi	3.4 (0.74)	3.2 (1.03)	3.5 (0.5)	3.9 (0.89)	3.9 (1.19)	4.93	ns
TMTA	76.4 (45.08)	64.8 (26.22)	69 (40.1)	64 (37.8)	70.8 (72.42)	5.57	ns
TMTB	229.4 (137.89)	201.6 (100.33)	192.6 (116.1)	170 (79.9)	203.6 (204.01)	1.12	ns

Abbreviations: CFT-IE, intrusion errors in Category Fluency Test; CST-B-PE, perseverative errors in California Sorting Test Part B; VFT-P, perseverative errors in Verbal Fluency Test; Corsi, Corsi spatial working memory Test; TMTA, Trail Making Test Part A; TMTB, Trail Making Test Part B; Pre, prior to operation; Post1, 1 month after the operation; Post6, 6 months after the operation; Post12, 12 months after the operation; Post24, 24 months after the operation; ns not significant. For statistical analysis repeated measure ANOVA was used.

3.3. Results for the non-operated group

Patients in the non-operated group show significant improvement on clinical tests during the course of the follow-up. Significant decrease was found in Y-BOCS ($\chi^2(2) = 8.4, p < 0.01$) and HAM-A ($\chi^2(2) = 10, p < 0.01$) scores. Y-BOCS scales showed significant improvement from as early as one month after the beginning of the treatment ($z = -2.06, p < 0.05, r = -0.53$), and this improvement continued. HAM-A scores also showed significant improvement after the beginning of the treatment ($z = -2.04, p < 0.05, r = -0.53$).

We did not find significant improvement or decreased neuropsychological performance during the course of the follow-up.

3.4. Comparison between operated and non-operated groups

All patients were of the same symptom severity, and there were no significant differences in Y-BOCS scores between the

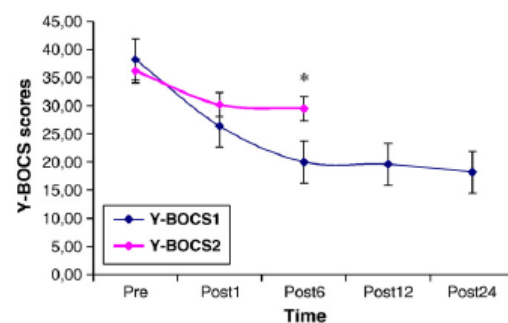


Fig. 1. Changes in Y-BOCS scores at follow-up. Abbreviations: Y-BOCS1, Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale in the operated group. Y-BOCS2, Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale in the non-operated group.

Table 6
Neuropsychological test results of patients in the operated and non-operated groups.

Variable	Test of independence	Significance
	Mann–Whitney U test	
RBANSLIPre	$U = 4, z = -1.8$	0.04
RBANSLIPost 1	$U = 12, z = -.10$	ns
RBANSLIPost 6	$U = 1, z = -2.49$	0.008
RBANSAIPre	$U = 5.5, z = -1.49$	ns
RBANSAIPost1	$U = 7, z = -1.16$	ns
RBANSAIPost6	$U = 3.5, z = -3.89$	0.032
TMTBPre	$U = 4, z = -1.44$	0.048
TMTBPost1	$U = 1, z = -2.4$	0.008
TMTBPost6	$U = 3, z = -2$	0.028

Abbreviations: RBANSLIPre, RBANS Language Index before the operation/treatment; RBANSLIPost1, RBANS Language Index one month after the operation/treatment; RBANSLIPost6, RBANS Language Index six months after the operation/treatment; RBANSAIPre, RBANS Attention Index before the operation/treatment; RBANSAIPost1, RBANS Attention Index one month after the operation/treatment; RBANSAIPost6, RBANS Attention Index six months after the operation/treatment; TMTBPre, Trail Making Test Part B before the operation/treatment; TMTBPost1, Trail Making Test Part B one month after the operation/treatment; TMTBPost6, Trail Making Test Part B six months after the operation/treatment; ns, not significant.

operated and non-operated groups at the initial measurement point. After treatment (anterior capsulotomy and rehabilitation program in the operated group, and rehabilitation program in the non-operated group) the Y-BOCS scores decreased significantly for both groups. In the operated group the mean decrease in scores was 20 Y-BOCS units, whereas in the non-operated group the mean decrease in scores was 6.8 Y-BOCS units (see Fig. 1). In the non-operated group the symptoms remained in a serious range.

Table 6 shows the comparison of patients' neuropsychological test results in the operated and non-operated groups, respectively. The neuropsychological profiles of the two groups were also almost the same. Performance on the Trail Making Test Part B was extremely poor in the operated group, such that this test showed significantly different scores between the two groups at the pre-treatment/pre-operation time point ($U = 4, p < 0.05, r = -0.46$). At follow-up, we found significant differences between the operated and non-operated groups in three out of ten neuropsychological tests: Trail Making Test Part B (after one month's: $U = 1, p < 0.01, r = -0.62$; after six month's: $U = 3, p < 0.05, r = -0.52$), RBANS Attention Index (after six month's: $U = 3.5, p < 0.05, r = -0.49$) and RBANS Language Index (after six month's: $U = 1, p < 0.01, r = -0.64$). Performance on these three tests was significantly better in the non-operated group.

4. Discussion

Few studies focus on treatment-refractory OCD patients, with most investigating potential treatments, i.e. psychosurgery (Rasmussen and Eisen, 1997; Jenike and Rauch, 1994; Liu et al., 2008). In the literature to date only one study has identified the possibility of the treatment-refractoriness as a subtype of OCD, and investigated its neuropsychological features (O'Connor, 2005). In the present study, we focused on treatment-refractory patients and their cognitive profiles. We observed ten treatment-refractory OCD patients with

similar symptom severity according to treatment-refractory criteria. Five patients underwent anterior capsulotomy and combined pharmaco- and psychotherapy, whereas the other five underwent only pharmaco- and psychotherapy. Both groups improved in clinical symptoms, implying that each treatment method was effective in the reduction of obsessive-compulsive symptoms. The clinical improvement was more impressive in the operated group than in the non-operated group, a point in favor of psychosurgery. In the operated group we observed side effects (temporary incontinuity, fever, depressive mood, and permanent weight gain), but they were not as severe as those found in other studies (Rück et al., 2008). According to Rück et al. (2008) weight gain is a well-known adverse effect of capsulotomy. The sample used in the present study is relatively small, and this needs to be taken into account, for example it is not certain, that all possible side effects appeared.

In our limited experience, anterior capsulotomy is a relatively safe and effective method for reducing OCD symptoms.

In the extant literature, differing results can be found regarding the efficacy of anterior capsulotomy. Mindus et al. (1994) found that 61% of participants responded satisfactorily after anterior capsulotomy; Lopez et al. (2004) offered a review of anterior capsulotomy, reporting an efficacy level between 38 and 100%. According to Gabriels et al. (2003), 50% of treatment-refractory patients showed clinical improvement after anterior capsulotomy. The clinical improvement of the operated group was more impressive than that of the non-operated group. In both groups Y-BOCS and HAM-A scores showed significant improvement, but the decrease of the Y-BOCS scores was greater in the operated group than in the non-operated group. The most intensive improvement of OCD and anxiety symptoms in the operated group was observed at the first month after surgery. Depressive symptoms improved only later, i.e., 3-month after surgery. Our results showed an apparent improvement of OCD symptoms – very impressive in itself – that stabilizes six months after the surgery; however, anxiety symptoms declined. In our follow-up, we did not observe a relapse of OCD symptoms. When relapse occurs, other investigators (Mindus and Meyerson, 1995) report performing a second surgery. In a study of Mindus and Meyerson (1995), 7 out of 22 OCD patients underwent a second anterior capsulotomy due to relapse within 3 to 6 months after the first surgical intervention. The second intervention was performed one year after the first capsulotomy.

We found that in the non-operated group, clinical improvement also appears as soon as one month after the beginning of treatment, and improvement is continuous.

Neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder have found major deficits related to OCD in the following domains (Greisberg and McKay, 2003):

1. attention deficit (Muller and Roberts, 2005; Schmidtke et al., 1998)
2. fluency (Martinot et al., 1990; Schmidtke et al., 1998; Kim et al., 2002)
3. set-shifting (Okasha et al. 2000; Moritz et al. 2001, 2002; Abbruzzese et al., 1995)
4. decision-making (Sachdev and Hay 1995; Cavallero et al., 2003; Lawrence et al., 2006).

Results from the present study support several earlier findings and conflict with some others.

Our data regarding the pre-operative cognitive status of the patients are inconsistent with the findings of Nyman and Mindus (1995) who found that all neuropsychological test results were in the normal range before the operation. This raises the question of whether it is possible for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder to exist without cognitive deficits.

In response to our first question (what kinds of cognitive deficits do treatment-refractory patients have?), we found that pre-surgery/treatment performance is similar, but that specific neuropsychological deficits are demonstrated in the group that later underwent psychosurgery. The patients who underwent anterior capsulotomy had extremely serious attention deficits and set-shifting deficits before surgery. Linguistic performance was better in the non-operated group than in the operated group upon entering treatment. In response to our second question (how does anterior capsulotomy modify the cognitive profile of patients with OCD?), results indicate that there are improvements in the majority of the measured cognitive functions after anterior capsulotomy and the rehabilitation program. In general, neuropsychological tests measuring fluency (VFT), inhibition function, set-shifting (Stroop, CST), and decision-making (IGT) showed pre-to post-operation improvement. Importantly, IQ scores increased after the operation, indicating that intervention in the loops affects both cognitive performance and IQ scores.

More importantly, the decision-making related Gambling Test results show that patients become more sensitive to feedback (i.e., reward and punishment) and improve their ability to create strategies. Furthermore, the Gambling Test can be of significance for psychotherapy and rehabilitation, because the test results also imply that, in the case of treatment-refractory patients, the purpose of the operation could be to make these patients suitable for psychotherapy and rehabilitation.

It is important to note that tests that showed improved results measure the function of dorsolateral prefrontal and ventromedial prefrontal cortical areas. As mentioned in the Introduction, neurosurgical interventions might provide an insight into the function of loops. Our data also emphasize the importance of long-term follow-up: improvement in certain cognitive functions appears later, at a minimum of one year after the surgery.

The perseverative tendencies that we observed are consistent with Nyman's earlier results (Nyman and Mindus, 1995). As stated above, the goal of the neurosurgical interventions can be to achieve better clinical condition of treatment-refractory patients with the consequence of greater sensitivity to pharmacological and psychotherapy.

Our findings show that attention and spatial working memory deficits are characteristic of treatment-refractory patients. Both groups show improvement in cognitive performance, but the improvement is stronger and statistically significant only in the operated group. Comparison of the two groups showed that despite improvement, the operated group lagged behind in certain cognitive functions, such as attention and set-shifting, compared to the non-operated group.

As the cognitive performance of non-operated patients was mostly constant, we did not find significant test improve-

ments in this domain: this indicates that (i) practice effect, and (ii) effects of other therapies (i.e., pharmacological and psychotherapy) on cognitive functions are not likely to be responsible for the results found in the operated group.

In many countries, the application of neurosurgical techniques, alongside pharmacological and psychotherapy, is taken into account in the treatment of treatment-refractory OCD patients. Overcoming the problem of treatment-refractory OCD is definitely an important and acute issue today. In our opinion, neurosurgery is a potential therapeutic approach. The data in the literature are conflicting regarding the efficacy of surgical techniques and neuropsychological test results. Thus, further comparative investigations are needed to clarify how neurosurgical techniques influence the cognitive functioning of patients. Investigations (Nyman and Mindus, 1995; Nyman et al., 2001; Mindus and Meyerson, 1995; Rück et al., 2003) have pointed out that surgical interventions and, moreover, the application of reversible techniques (deep brain stimulation) (Gabriels et al., 2003; Anderson and Ahmed, 2003; Rauch et al., 2006) can improve the clinical condition of patients who do not respond to other treatments. Our study confirms that thorough and long-term psychological and neuropsychological follow-up studies of patients, along with complex rehabilitation programs, are definitely necessary.

4.1. Limitations

The sample used in the present study is relatively small, and this needs to be taken into account. For example it is not certain, that all possible side effects appeared. We did not have a control group which was treated with anterior capsulotomy but not with the rehabilitation program. This is because our sample consisted of the only five patients in Hungary who have undergone psychosurgery to date. Finally, the neuropsychological tests may have produced learning effects; however when possible we used different version of tests at different time points.

Role of funding source

We do not have any kind of financial support or funding for the present study.

Conflict of interest

The authors do not have an affiliation with, or financial interest in any organization that might pose a conflict of interest.

Acknowledgments

We would like to thank Dr László Döme for helpful comments on an earlier version of the manuscript.

References

- Abbruzzese, M., Ferri, S., Scarone, S., 1995. Wisconsin Card Sorting Test performance in obsessive-compulsive disorder: no evidence for involvement of dorsolateral prefrontal cortex. *Psychiatry Res.* 58 (1), 37–43.
- Anderson, D., Ahmed, A., 2003. Treatment of patients with intractable obsessive-compulsive disorder with anterior capsular stimulation. *J. Neurosurg.* 98, 1104–1108.
- Baxter, L.R., 1999. Functional imaging of brain systems mediating obsessive-compulsive disorder: clinical studies. In: Charney, D.S., Nestler, E.J., Bunney, B.S. (Eds.), *Neurobiology of Mental Illness*. Oxford University Press, New York, pp. 534–547.

- Cavallero, R., Cavedini, P., Mistretta, P., Bassi, T., Angelone, S.M., Ubbiali, A., Bellodi, L., 2003. Basal-cortico-frontal circuits in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: a controlled, double dissociation study. *Biol. Psychiatry* 54, 437–443.
- Christiansen, D.D., Laitinen, L.V., Schmidt, L.J., Hariz, M.I., 2002. Anterior capsulotomy for treatment of refractory obsessive-compulsive disorder: results in a young and an old patient. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 79 (3–4), 234–244.
- Cummings, J.L., 1993. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch. Neurol.* 50 (8), 873–880.
- Fodstad, H., Strandman, E., Karlsson, B., West, K.A., 1982. Treatment of chronic obsessive-compulsive states with stereotactic anterior capsulotomy or cingulotomy. *Acta Neurochir.* 62, 1–23.
- Gabriels, L., Cosyns, P., Nuttin, B., Demeulemeester, H., Gybels, J., 2003. Deep brain stimulation for treatment refractory obsessive compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases. *Acta Psychiatr. Scand.* 107, 275–282.
- Greisberg, S., McKay, D., 2003. Neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: a review and treatment implications. *Clin. Psychol. Rev.* 23 (1), 95–117.
- Husted, D.S., Shapira, N.A., 2004. A review of the treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: from medicine to deep brain stimulation. *CNS Spectr.* 9 (11), 833–847.
- Jenike, M.A., Rauch, S.L., 1994. Managing the patient with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: current strategies. *J. Clin. Psychiatry* 55 (3), 11–17.
- Kang, D.H., Kim, J.J., Choi, J.S., Kim, Y.I., Kim, C.W., Youn, T., et al., 2004. Volumetric investigation of the frontal-subcortical circuitry in patients with obsessive-compulsive disorder. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 16 (3), 342–349.
- Kim, M.S., Park, S.J., Shin, M.S., Kwon, J.S., 2002. Neuropsychological profile in patients with obsessive-compulsive disorder over a period of 4-month treatment. *J. Psychiatr. Res.* 36, 257–265.
- Kwon, J.S., Kim, J.J., Lee, D.W., 2003. Neural correlates of clinical symptoms and cognitive dysfunction in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 122, 37–47.
- Lawrence, N., Wooderson, S., Mataix-Cols, D., David, R., Speckens, A., Phillips, M.L., 2006. Decision making and set shifting impairments are associated with distinct symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychology* 20 (4), 409–419.
- Liu, K., Zhang, H., Liu, C., Guan, Y., Lang, L., Cheng, Y., et al., 2008. Stereotactic treatment of refractory obsessive compulsive disorder by bilateral capsulotomy with 3 years follow-up. *J. Clin. Neurosci.* 15, 622–629.
- Lopez, A.C., Mathis, M.E., Canteras, M.M., Salvajoli, J.V., Del Porto, J.A., Miguel, E.C., 2004. Update on neurosurgical treatment for obsessive compulsive disorder. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 26 (1), 61–65.
- Martinot, J.L., Allilaire, J.F., Mazoyer, B.M., Hantouche, E., Huret, J.D., Legaut-Demare, F., et al., 1990. Obsessive-compulsive disorder: a clinical, neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta Psychiatr. Scand.* 82, 233–242.
- Mashour, G.A., Walker, E.E., Martuza, R.L., 2005. Psychosurgery: past, present, and future. *Brain Res. Rev.* 48, 409–419.
- Mataix-Cols, D., Rauch, S.L., Manzo, P.A., Jenike, M.A., Baer, L., 1999. Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *JAMA* 281, 1409–1416.
- Miller, E.K., Cohen, J.D., 2001. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 167–202.
- Mindus, P., Meyerson, B.A., 1995. Anterior capsulotomy for intractable anxiety disorders. In: Schmidek, H.H., Sweet, W.H. (Eds.), *Operative Neurosurgical Techniques*. W.B. Saunders Company, pp. 1443–1455.
- Mindus, P., Rauch, S.L., Nyman, H., 1994. Capsulotomy and cingulotomy as treatments for malignant obsessive-compulsive disorder: an update. In: Hollander, E., Zohar, J. (Eds.), *Current Insights in Obsessive-Compulsive Disorder*. Wiley and Sons Ltd, pp. 245–276.
- Modell, J.G., Mounitz, J.M., Curtis, G.C., Greden, J.F., 1989. Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder. *J. Neuropsychiatry* 1 (1), 27–36.
- Moritz, S., Birkner, C., Kloss, M., Jacobsen, D., Fricke, S., Böthern, A., Hand, I., 2001. Impact of comorbid depressive symptoms on neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. *J. Abnorm. Psychol.* 110 (4), 653–657.
- Moritz, S., Birkner, C., Kloss, M., Jahn, H., Hand, I., Haasen, C., Krausz, M., 2002. Executive functioning in obsessive-compulsive disorder, unipolar depression, and schizophrenia. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 17, 477–483.
- Muller, J., Roberts, J.E., 2005. Memory and attention in obsessive-compulsive disorder: a review. *J. Anxiety Disord.* 19, 1–28.
- Nakao, T., Nakagawa, A., Yoshiura, T., Nakatani, E., Nabeyama, M., Yoshizato, C., et al., 2005. Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry* 57, 901–910.
- Németh, A., Bábel, T., Pataki, É., Csígó, K., 2002. Operation treatment of therapy resistant OCD patients. First clinical experiences. *Psych. Hung.* 17 (2), 119–130.
- Nyman, H., Mindus, P., 1995. Neuropsychological correlates of intractable anxiety disorder before and after capsulotomy. *Acta Psychiatr. Scand.* 91, 23–31.
- Nyman, H., Andreevitch, S., Lundback, E., Mindus, P., 2001. Executive and cognitive functions in patients with extreme obsessive-compulsive disorder treated by capsulotomy. *Appl. Neuropsychol.* 8 (2), 91–98.
- O'Connor, K., 2005. Overcoming treatment resistance in obsessive compulsive disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 111, 257–260.
- Okasha, A., Rafaat, M., Mahallawy, N., El Nahas, G., Seif El Dawla, A., Sayed, M., El Kholi, S., 2000. Cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 101, 281–285.
- Oliver, B., Gascon, J., Aparicio, A., Ayats, E., Rodriguez, R., Maestro de Leon, J.L., et al., 2003. Bilateral anterior capsulotomy for refractory obsessive-compulsive disorders. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 81 (1–4), 90–95.
- Pujol, J., Torres, I., Deus, J., 1999. Functional magnetic resonance imaging study of frontal lobe activation during Word Generation in obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 45, 891–897.
- Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M., Pantelis, C., 1998. Neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 415–423.
- Rasmussen, S.A., Eisen, J.L., 1997. Treatment strategies for chronic and refractory obsessive-compulsive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 58 (suppl 13), 9–13.
- Rauch, S.L., Dougherty, D.D., Malone, D., Reza, A., Friehs, G., Fischman, A.J., et al., 2006. A functional neuroimaging investigation of deep brain stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *J. Neurosurg.* 104, 558–565.
- Rauch, S.L., Weding, M.M., Wright, C.I., Martis, B., McMullin, K.G., Shin, L.M., et al., 2007. Functional magnetic resonance imaging study of regional brain activation during implicit sequence learning in obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 61 (3), 330–336.
- Rück, C., Andréewitch, S., Flyckt, K., Edman, G., Nyman, H., Meyerson, B.A., et al., 2003. Capsulotomy for refractory anxiety disorder: long term follow up of 26 patients. *Am. J. Psychiatry* 160 (3), 513–521.
- Rück, C., Karlsson, A., Steele, J.D., Edman, G., Meyerson, B.A., Ericson, K., et al., 2008. Capsulotomy for obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 65 (8), 914–922.
- Sachdev, P., Hay, P., 1995. Does neurosurgery for obsessive compulsive disorder produce personality change? *J. Nerv. Ment. Dis.* 183 (6), 408–413.
- Schmidke, K., Schorb, A., Winkelmann, G., Hohagen, F., 1998. Cognitive frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 43, 666–673.
- Szeszko, P.R., Robinson, D., Alvir, J.M.J., Bilder, R.M., Lencz, T., Ashtari, M., et al., 1999. Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 913–919.
- Van der Wee, N.J.A., Ramsey, N.F., Jansma, J.M., 2003. Spatial working memory deficits in obsessive compulsive disorder are associated with excessive engagement of the medial frontal cortex. *Neuroimage* 20, 2271–2280.
- Whiteside, S.P., Port, J.D., Abramowitz, J.S., 2004. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 132, 69–79.

3.2. Tanulmány II. Idegsebészeti technikák elméleti összefoglalója

Csigó Katalin, Harsányi András, Demeter Gyula, Németh Attila, Racsmány Mihály:
Terápiarezisztens kényszerbetegek műtéti kezelése *Psychiatria Hungarica* 2008. 23(2): 94-108.



Terápiarezisztens kényszerbetegség műtéti kezelése

Áttekintő tanulmány

94

Csigó Katalin¹, Harsányi András¹, Demeter Gyula², Németh Attila³, Racsmány Mihály²¹ Nyíró Gyula Kórház, II. Pszichiátria² BME, Kognitív Tudományi Tanszék³ SE, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Ambulancia

Összefoglalás: Az adekvátan alkalmazott farmakoterápia és pszichoterápia kombinációjával az OCD betegek 60–80%-a javul, 20–40%-uknál továbbra is fennállnak a tünetek. Ezeket a betegeket tekintjük terápiarezisztensnek. A kényszerbetegség, és különös tekintettel a terápiarezisztens betegek kezelési lehetőségei között áttörést jelentett az idegsebészeti eljárások megjelenése, alkalmazásukat az OCD neuroanatómiájáról szóló ismereteink bővülése tette lehetővé. Cikkünkben összefoglaljuk az OCD legmodernebb biológiai elméleteit, a loop elméleteket, ismertetjük az OCD-ben alkalmazható négy idegsebészeti technikát (cingulotomia, subcaudatus tractotomia, limbikus leukotomia, anterior capsulotomia), kiemelten foglalkozunk az anterior capsulotómiával, valamint a deep brain stimulációval. Az elméleti összefoglalóban ismertetjük az anterior capsulotomia kapcsán végzett neuropszichológiai és a személyiség működésére koncentrált nemzetközi szakirodalomban található vizsgálati eredményeket.

Kulcsszavak: OCD; terápiarezisztencia; loop elméletek; anterior capsulotomia; deep brain stimuláció

Summary: In spite of adequate pharmac- and psychotherapy, only 60-80 percent of the patients with obsessive compulsive disorder (OCD) respond to treatment and the symptoms of OCD will persist in 20-40 percent of the cases. These patients are considered therapy resistant. Neurosurgical procedures may bring a breakthrough for patients with OCD, especially in therapy resistant OCD and the burden of the illness can be reduced. The theoretical background of these procedures is based on the new biological theories of OCD. Here we summarise the loop theories and describe the four different types of irreversible neurosurgical techniques used in OCD (cingulotomy, subcaudate tractotomy, limbic leucotomy and anterior capsulotomy). We will review the reversible neurosurgical techniques (deep brain stimulation), as well. Two techniques, namely anterior capsulotomy and deep brain stimulation will be discussed in greater detail. Finally, we review the results of neuropsychological and personality changes associated with anterior capsulotomy.

Key words: OCD; therapy resistance; loop theory; anterior capsulotomy; deep brain stimulation

A kényszerbetegség ma már a negyedik leggyakoribb pszichiátriai betegség, miközben prevalenciáját az 50-es években még csak 0,05%-ra becsülték (1). A kényszerbetegség mechanizmusának megértésében és terápiájában az utóbbi 30 évben jelentős fejlődés történt. Az obszesszív-kompulzív zavar természetének, sajátosságainak megértéséhez különböző szakterületek – fenomenológia, neuropszichológia, neuroimmunológia és képzőművészeti eljárások – nyújtanak információt. Az OCD terápiája a korszerű farmakoterápia (SSRI antidepresszívumok, benzodiazepin anxiolyticumok), valamint a módszeresen alkalmazott pszichoterápia kombinációjából áll.

Mindamellett, hogy a kezelési lehetőségek bővültek, a betegek egy jelentős része csak részleges javulást mutat és tünetei perzisztálnak. Az adekvátan alkalmazott SSRI antidepresszívumok és a módszeresen alkalmazott pszichoterápia kombinációjával is csupán a betegek körülbelül 60–80%-a javul, 20–40%-uknál továbbra is fennállnak a tünetek (2). Ezeket a betegeket tekintjük terápiarezisztensnek. A terápiarezisztens betegek állapota folyamatosan romló tendenciát mutat, a mentális állapotromlás, a szomatikus és pszichoszociális funkciók romlása mellett öngyilkosságot is gyakrabban követnek el (3, 4). Cikkünkben a terápiarezisztencia fogalmára fókuszálunk, és a terápiarezisztens kény-

szert betegek kezelési lehetőségeivel foglalkozunk. Összefoglaljuk az OCD háttérében álló legmodernebb biológiai elméleteket, különös tekintettel a loop elméletekre, hiszen ezen elméletek teszik megérthetővé a témánk szempontjából fontos új kezelési lehetőségeket is.

A kényszerbetegség – és különös tekintettel a terápiarezisztens betegek – kezelési lehetőségei között áttörést jelentett az idegsebészeti eljárások megjelenése. Cikkünkben áttekintjük az OCD-ben alkalmazható idegsebészeti eljárásokat, kiemelten foglalkozunk az anterior capsulotomiával és a deep brain stimulációval. Magyarországon öt betegnél történt anterior capsulotomia, tapasztalatainkat és vizsgálati adatainkat egy következő cikkben publikáljuk. Jelen elméleti összefoglalónkban az anterior capsulotomia kapcsán végzett neuropszichológiai és a személység működésére koncentrálnak nemzeti szakirodalomban található vizsgálati eredményeket ismertetjük.

A terápiarezisztencia fogalma

Terápiarezisztensnek azok az OCD betegek tekinthetők, akik adekvát első vonalbeli kezelésben részesültek, eredmény nélkül. Első vonalbeli kezelés alatt az SSRI szerek (legalább kétféle szer alkalmazása maximális dózisban minimum 12 héten keresztül) alkalmazását, és emellett viselkedésterápia (minimum 30 óra behaviour terápia) alkalmazását értjük (5).

Jenike (6) felhívja a figyelmünket arra a problémára, hogy sokszor akkor is a terápiarezisztencia kategóriájába sorolunk betegeket, amikor valójában a terápiás rezsim nem megfelelő kivitelezéséről van szó (pl. nem megfelelő dózisban, illetve nem adekvát szert kap a beteg), vagy téves a diagnózis felállítása, esetleg a figyelembe nem vett komorbid betegség miatt nem javulnak megfelelően az OCD tünetei sem.

O'Connor (7) a terápiarezisztencia két fő okát nevezi meg:

1. Az OCD nem homogén betegség: ha szemléletet váltunk, és az OCD-t spektrum betegségnek tekintjük, akkor altípusokat, dimenziókat határozhatunk meg, és egy altí-

Terápiarezisztens kényszerbetegek műtéti kezelése

pusnak tekinthető a terápiarezisztencia is. Ebben az értelemben az a terápiarezisztens beteg, aki belátáshiánnyal van a betegségére, nem érti a problémája pszichológiai jellegét, illetve neuropszichológiai deficittel rendelkezik.

2. A kognitív-behaviour terápia korlátai: a betegek egy része nem tudja tolerálni az ingerexpozíció által kiváltott szorongást, ezért nem képesek részt venni a habituációs tréningben.

Rasmussen (3) szerint a terápiarezisztencia kimondásához azon túl, hogy megvizsgáljuk pontos volt-e a diagnózisalkotás, és a kezelés adekvát módon zajlott-e, azt is meg kell vizsgálnunk, hogy a beteg megfelelően együttműködött-e a kezeléssel, akár farmako-, akár pszichoterápiáról van szó, valamint esetleg szerepe lehetett-e a családi környezet non-compliance-nek a terápia elakadásában. Abban az esetben diagnosztizálhatjuk a beteget terápiarezisztensként, ha mindezeket a tényezőket kizártuk.

Jenike (6) a terápiarezisztencia kezelését három módon javasolja:

1. A farmakoterápia módosítása: a szerotonerg szerek mellett más pályarendszerekre is ható szerek alkalmazása, például az OCD modern biológiai elméleteihez kapcsolódó farmakoterápiás eljárások (pl. antidopaminerg antipszichotikumok).
2. A viselkedésterápia mellett egyéb pszichoterápiás eljárások alkalmazása: pl. családterápia, mélylélektani terápia.
3. Az idegsebészeti eljárások alkalmazása.

Az OCD biológiai alapjai

Az OCD klinikai tüneteinek háttérében biológiai és genetikai determinánsok állnak, melyek kutatása évtizedekre nyúlik vissza. Elsőként képalkotó vizsgálati módszerekkel keresték a kutatók az agy specifikus volumeneltéréseit, ám az eredmények nem mindig voltak replikálhatók. Ugyanakkor az mégis jól körvonalazódott, hogy az orbitofrontális kéregben (OFC) és a basalis ganglionok területén (nucl. caudatus, amygdala, thalamus) lehet szignifikáns eltéré-

Összefoglaló tanulmányok

96

seket észlelni (8, 9). A következő lépést a funkcionális képalkotókkal végzett vizsgálatok jelentették (fMRI, PET, SPECT, MRS), melyek a strukturális eltérésekhez képest jóval összetettebb, megismételhető, és szorosabb korrelációt mutató eltéréseket igazoltak OCD-ben (10).

Az OCD-ben érintett agyi területek funkcionális vizsgálatai a cortico-striato-thalamicus terület fokozott aktivitását észlelték egészséges kontrollhoz viszonyítva. A következő agyi régiókban mutattak ki a vizsgálatok abnormális neuronális aktivitást: orbitofrontális kéreg (OFC), anterior cingulum (ACC), dorzolaterális prefrontális kéreg (DLPFC), nucleus caudatus, thalamus, amygdala. Az OFC, ACC és striatum hiperaktivitását és a DLPFC hipofunkcióját írják le. Éppen ezért egyes szerzők az OCD-t neuropszichiátriai betegségnek tekintik (11).

Az OCD neuroanatómiai bázisát illetően további információkat nyerhetünk a klinikai megfigyelések, a neuropszichológiai tesztekben mutatott teljesítmény, valamint a képalkotó eljárásokból nyert adatok összevetésével. A klinikai megfigyelések az állandó bizonytalanság-érzetet, a hibázás fokozott percepcióját, az emocionális és motivációs rendszer sérülését jelzik. Ezeket a fenomenológiai jellegzetességeket vizsgálhatjuk neuropszichológiai tesztekkel: kimutathatók a végrehajtó funkciók zavarai, a gátló rendszer diszfunkciója (1). A jelenlegi kutatások fókuszra, hogy a figyelmi váltás (set shifting) zavar, a vizuospatialis zavar, a memória deficitek megfeleltethetők-e agyi régiókkal (1). Izgalmas kutatási terület a fenomenológiai deficitek és a neuropszichológiai tesztekkel kimutatható eltérések összevetése a képalkotó eljárásokkal (1).

Az OCD biológiai alapjainak legmodernebb elméletei a volumeneltéréses és még inkább a funkcionális eltérésekre alapozott vizsgálatok alapján fogalmazódtak meg, ezek az elméletek összekapcsolják a két megközelítésből nyert részinformációinkat. Ezek az ún. loop elméletek, melyek a betegségben érintett neuroanatómiai struktúrák egymás közötti körkörös kapcsolatait és interakcióit fejtik ki.

Modell (12) dolgozta ki az OCD cortico-striato-thalamicus kör elméletét, melyben a kortex

és a bazális ganglion körök fokozott anyagcseréjét találta korrelálónak az OCD klinikai tüneteivel. A prefrontális lebeny szerepe a különböző kérgi területekből jövő inputok integrálása, és a bazális ganglionok moderálása, a megfelelő motoros, illetve kognitív program kiválasztása. A bazális ganglionok zavarának klinikai megnyilvánulása az információfeldolgozási folyamat szétválásában van: az akció tervezés során sérülhet a megfelelő program kiválasztása, és a viselkedés emocionális aspektusainak integrálása. A bazális ganglionok szerepe a pszichoterápia szempontjából is rendkívül fontos, a bazális ganglion ép működése szükséges a kognitív-behaviour terápiaiban való részvételhez, hiszen ez a terület szabályozza azt, ahogyan a környezet szignifikáns jelzéseit összevetjük, és a tanulási folyamat során megfelelően reagálunk (1).

Modell elméletét követően *Baxter loop* elmélete jelent meg (13), ahol szintén a prefrontális lebeny és a bazális ganglionok közötti körökön van a hangsúly, ám központi szereplővé itt a striatum és a pallidum közötti direkt és indirekt pályák egyensúlya (antagonisztikus viselkedése) válik. *Schwartz* 1998-es loop elméletében pedig a fenti körök funkciójának súlypontja a striatum és a nucleus caudatus funkciójához, illetve a hiba detekció diszfunkcionalitásához (14) kapcsolódik.

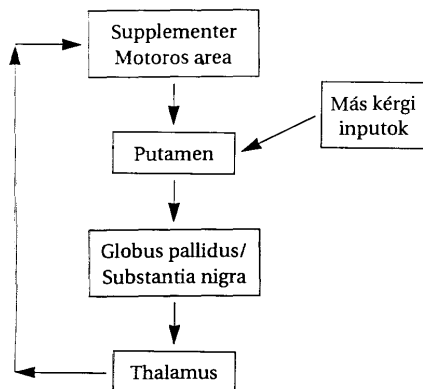
Mashour (15) három egymással paralell kört ír le, mely az OCD-ben meghatározó szerepet játszik:

1. Dorzolaterális kör: a frontális lebeny dorzolaterális részéről indul és a caudatus feje, valamint a mediális putamen felé halad.
2. Orbitofrontális kör: prefrontális kéreg felől a mediális caudatus és a nucleus accumbens felé tart.
3. Anterior cingularis kör: anterior gyrus cingularis felől a ventromediális striatum felé halad.

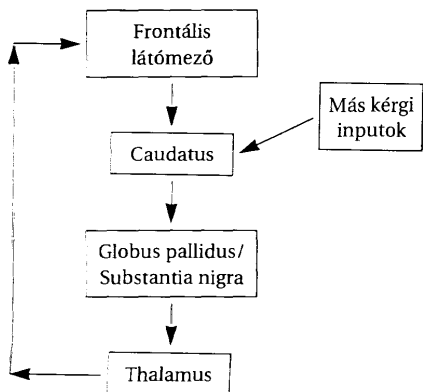
Cummings öt párhuzamosan működő, egymástól részben független és működésében egymást átfedő hálózatban írja le a frontális lebeny kognitív, motoros és emocionális működésének köreit (16, 17).

Ezek a funkcionális körök hasonlóan szerveződnek.

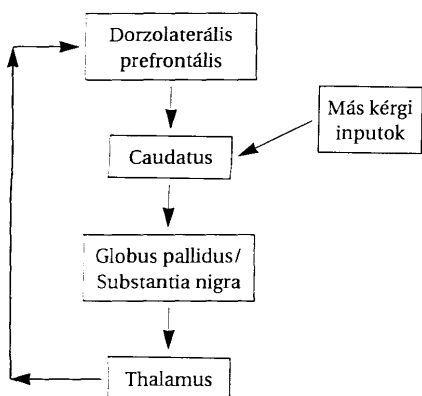
1. Motoros kör



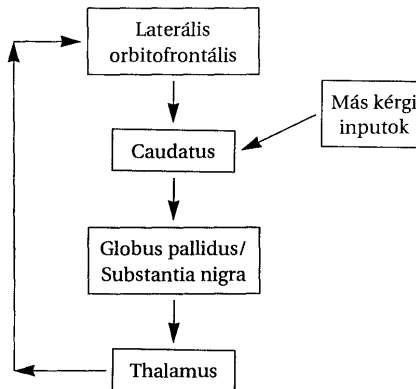
2. Okulomotoros kör



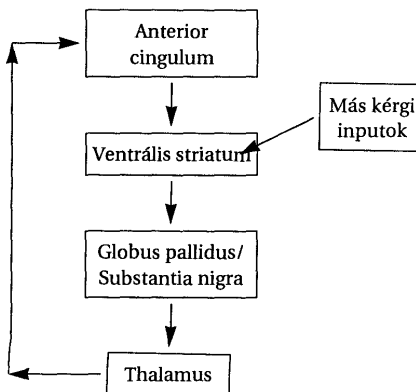
3. Dorzolaterális prefrontális kör



4. Laterális orbitofrontális kör



5. Anterior cinguláris kör



Mind az öt kör projekciókat küld a striatum, a globus pallidus/substantia nigra és a thalamus felé, majd visszacsatolás történik a kéregbe. Minden kör egy direkt (facilitáló) és egy indirekt (gátló) ággal rendelkezik a striatum és a globus pallidus/substantia nigra között.

Az OCD szempontjából a prefrontális eredetű körök jelentősége az, hogy a prefrontális kortex az ún. top-down jellegű viselkedés szervezésében játszik alapvető szerepet. Vagyis irányítja a szenzoros input, a gondolkodás és a cselekvéses kivitelezés összehangolását, különösen abban az esetben, ha az információk újak, és gyorsan változóak (18).

A dorzolaterális prefrontális hálózat károsodásakor tulajdonképpen a végrehajtó funkciók

Összefoglaló tanulmányok

98

zavara történik, ld. set shifting, munkamemória zavarok. A laterális orbitofrontális hálózat a viselkedés organizációját (pl. gátlástalanság) és az emocionalitás egyes aspektusait (pl. impulzivitás) befolyásolja. Az anterior cinguláris hálózat sérülése pedig az érzelmek és motiváció szabályozásának sérülésével jár, mivel ez a kör a cselekedetek emocionális következményeinek kognitív folyamatait monitorozza (17).

Az idegsebészet mai álláspontja nem érthető meg a fenti loop elméletek nélkül.

Idegsebészet és neuroanatómia

Az idegsebészeti beavatkozások elméleti alapját a képzőművészeti eljárásokkal szerzett ismeretek alkotják. PET és SPECT tanulmányok igazolják, hogy OCD-ben nyugalmi állapotban metabolikus aktivitás-fokozódás jellemző az orbitofrontális kortextben, a cingulumban és a nucleus caudatusban a normál személyekhez képest. Ez az aktivitás-fokozódás normalizálódik medikáció és terápia hatására a reszponzibilis személyeknél (2). Mindezek az eredmények megerősítik az OCD patofiziológiáját képező neurális körök egymással való kapcsolatát: vagyis a kortikális area (orbitofrontális cortex, cingulum), a bazális ganglionok (főleg a nucleus caudatus) és a mediális dorzális thalamus egymással való kapcsolata fontos. A legtöbb idegsebészeti technika annak a lehetőségét keresi, hogy miként lehet befolyásolni a fenti köröket. Az idegsebészeti eljárások a pályarendszereknek az egyes pontjain avatkoznak be, és a javulást az okozza, hogy az egy ponton való beavatkozás érinti a teljes hálózatot.

Idegsebészeti eljárások áttekintése

A mai modern idegsebészet fejlődése és a klinikai idegtudomány létrejötte összefügg. Az idegsebészet gyökerei a 19. századig nyúlnak vissza, amikor az agy és a viselkedés közötti összekötő neuroanatómiai kapcsolatokat vizsgálni kezdték. Ma a kognitív idegtudomány és az alap idegtudomány ugyanezeket a konnektiókat kutatja.

Az idegsebészeti eljárások kialakulása a szkizofréniában végzett kétoldali lobotomiával indult. *Moniz* volt az első, aki pszichiátriai betegségben idegsebészeti eljárást alkalmazott (2). A frontális lobotómia alkalmazásának felívelő szakasza a 40–50-es évekre tehető, mivel nem álltak rendelkezésre egyéb terápiás lehetőségek, gyorsan nőtt a beavatkozások száma, gyakran megfelelő indikáció hiányában is alkalmaztak idegsebészeti beavatkozásokat. Az 50-es évek után a negatív mellékhatások, esetenként a fatális kimenetelek miatt az idegsebészeti beavatkozások háttérbe szorultak, ugyanakkor az effektív farmakoterápia fejlődésével a gyógyszeres kezelések kezdték el meghatározni a pszichiátriai betegségek fő terápiás irányát. Az idegsebészeti technikák fejlődésében döntő fordulatot egyrészt az érzelmek neurobiológiai alapjainak meghatározása, másrészt a sztereotaxiás technika kidolgozása jelentett (15). 1947-ben történt az első sztereotaxiás idegsebészeti beavatkozás (2), ezt követően különböző nemzetközi centrumokban kifejlesztették az egyes idegsebészeti technikákat: az USA-ban az anterior cingulotomiát, Svédországban a capsulotomiát, Angliában, Ausztráliában a subcaudatus tractotomiát és a limbikus leukotomiát.

1976-ban a World Health Organization így definiálta az idegsebészetet: „az idegsebészet az idegpályák szelektív sebészeti eltávolítása vagy destrukciója a viselkedés befolyásolása céljából” (19). A modern képzőművészeti eljárások, és a lézeres beavatkozási technika tette lehetővé a modern pszichiátriai sebészet kialakulását. Idegsebészeti eljárásokat ma szorongásos zavarok, affektív zavarok kezelésében egyaránt alkalmaznak: így fóbia, generalizált szorongás, OCD, unipoláris affektív zavar, bipoláris affektív zavar, szkizoaffektív zavar kezelésében is alkalmazott eljárások. A ma alkalmazott idegsebészeti eljárások során részletesen meghatározzák az indikációkat, kontraindikációkat, a hatásprofil és kockázatok kérdését, a célterületet és a műtéti technikát (20).

Kényszerbetegségben a cingulotomia, a subcaudatus tractotomia, a limbikus leukotomia, valamint az anterior capsulotomia egyaránt alkalmazott eljárás (2).

Miközben Európa számos centrumában az idegsebészeti eljárások alkalmazása a terápiás protokoll része terápiarezisztencia esetén, a tanulmányok egy részében az idegsebészeti technikákkal kapcsolatos kritikai hangokkal is találkozhatunk. *Schruers* szerint a legtöbb idegsebészeti eljárásról szóló tanulmány tele van metodológiai problémákkal (21). A felsorolt négy technikát alkalmazó vizsgálatokat áttekintve azt a megállapítást teszi, hogy noha a vizsgálatok klinikai javulásról és kevés mellékhatásról számolnak be, valójában a tanulmányok nem prospektív, hanem retrospektív vizsgálatok, és alábecsülik a mellékhatások mértékét. Véleménye szerint ezért idegsebészeti technikákat alkalmazni a kényszerbetegség kezelésében vitatott.

Persaud (22) szerint pedig meghatározatlan ideig moratórium alá kellene helyezni a pszichiatriai betegségekben végzett idegsebészeti eljárásokat, kategorikus véleményét többek között azzal indokolja, hogy noha a publikációkban tüneti javulásról számolnak be, még sincsenek prospektív, randomizált, kettős-vak, placebo-kontroll vizsgálatok, és ezek elvégzésére nincs is esély, hiszen placebo beavatkozást végezni komoly etikai problémákat vet fel.

Cingulotomia

Cingulotomia esetén az anterior cingularis gyrus léziója történik (1). A cingulotomia hatékonyságát depresszióban, OCD-ben, generalizált szorongásos zavarokban is igazolták (23). *Mashour* a cingulotomián átesett OCD betegek 25–30%-ánál tapasztalt javulást (15).

Feldman (23) két cingulotomiával kapcsolatos vizsgálatot idéz, az egyik vizsgálatban 1979-ben 91 cingulotomián átesett OCD beteget vizsgáltak, és a mütét után az IQ érték növekedését találták. A másik vizsgálatban pedig 1991-ben 35 OCD beteg mütét utáni állapotát követték nyomon, és a tünetek javulását tapasztalták.

Baer (24) vizsgálata mértékadó a témában, ő 18 OCD beteg cingulotomia utáni részletes kivizsgálását végezte el. Az OCD tünetei mellett a komorbid depressziót is vizsgálta. Szignifikáns javulást tapasztalt a mütét után 6 hónappal

mind a kényszertünetek, mind a depresszió és az életminőség területén. Cikkében azt a minden idegsebészeti eljárással kapcsolatban jogosan felmerülő kérdést is megfogalmazza, hogy a javulást csak a cingulotomia jelenti-e, vagy szerepet játszik – és ha igen milyen szerepet – a posztoperatív gyógyszeres és viselkedésterápiás kezelés is. Emellett vizsgálatában összefüggéseket talált a mütét előtti tünetek jellege és a javulás mértéke között. Azt tapasztalta, hogy a mütét után jobban javultak a rendezgetési és gyűjtögetési kényszercselekedetektől, valamint a szimmetriával kapcsolatos gondolatoktól szenvedő betegek a többi altípushoz képest.

Subcaudatus tractotomia

Subcaudatus tractotomia esetén a lézió a substantia innominata-n történik, ami a nucleus caudatus feje alatti anterior capsula ventrális részéhez közel helyezkedik el (1).

Eleinte a major depresszióban használt eljárás volt, de az indikációt később kiterjesztették az OCD, krónikus fájdalom szindróma és bipoláris zavar kezelésére is.

Az eljárásban megszakítják a kapcsolatot az orbitofrontális kortex és a szubkortikális (thalamus, hypothalamus, amygdala) struktúrák között. A subcaudatus lézió a nucleus accumbens által befolyásolt amygdalo-bazális ganglion-prefrontális kör diszfunkcióját enyhíti (25).

Poynton 121 OCD és major depresszióval kezelt beteg mütétjét tekintette át, azt találta, hogy a mütét nem befolyásolta a betegek kognitív képességeit, az IQ érték változatlan maradt (19). *Kartsounis és Poynton* 23 OCD beteget vizsgáltak mütét után, intelligencia vizsgálat, kognitív gyorsaság, figyelem mérése történt frontális lebenyre érzékeny tesztekkel (26). A klinikai javulás mellett a tesztek a mütét után nem mutattak teljesítményváltozást. Ugyanakkor 2 héttel a mütét után néhány beteg rosszabbul teljesített memóriatesztekben, ezt a szerzők a posztoperatív ödémával és nem a subcaudatum pályáinak működésével magyarázták.

Mashour (15) által idézett áttekintésben 208 beteg (OCD és affektív betegek is) utánkövetésé-

Összefoglaló tanulmányok

nél a klinikai tünetek jelentős javulását tapasztalták, ez OCD esetén elérte az 50%-ot. Ugyanakkor számos esetben tapasztaltak mellékhatást is, 7%-ban pedig negatív irányú személyiségváltozást figyeltek meg.

100

Limbikus leukotomia

Az eljárást *Kelly* dolgozta ki 1973-ban, az anterior cingulotomia és a subcaudatus tractotomia előnyeit akarta ötvözni (23). Az eljárás során a frontális lebeny alsó mediális kvadránsának léziója történik. Vizsgálatában a műtétet átesett betegek javultak, a műtét után az IQ értékek emelkedtek. *Mindus* 1994-ben 49 OCD beteget vizsgált, akik 61%-a műtét után javult. Ugyanakkor az utánkövetéses vizsgálatokban leírták a perszeveráció fokozódását.

Kim 12 limbikus leukotomián átesett OCD beteg 10 éves utánkövetését végezte el, a műtét után mindegyik beteg életminősége javult, az átlag Y-BOCS érték 34-ről 3-ra csökkent (27).

Frontális leukotomia

Az 1980-as évekig kényszerbetegeknél végeztek frontális leukotomiát is. Ebben a műtéti eljárásban a ventrális striatum, putamen, nucleus caudatus, globus pallidus területén történik lézió. *Irle és Exner* a 70-es években műtött betegeket vizsgáltak, 16 OCD-vel kezelt beteget 20 éven át követtek nyomon, akiknél ventromediális frontális leukotomia történt (28). Ez az egyik leghosszabb utánkövetéses vizsgálat. Eredményeket nem műtött kényszerbetegek adataival hasonlították össze. A betegeket a műtét során alkalmazott lézió típusa szerint 3 csoportba sorolták, és azt találták, hogy a kényszeres tünetek a frontostriatalis lézió után javultak leginkább, és szignifikánsan kevésbé javultak a társuló kényszeres személyiségzavarral diagnosztizált betegek. 11 beteg közül 8 betegnél, akiknél a ventrális striatumon történt a lézió, 3–9 évvel a műtét után szerhasználat függőség alakult ki. A neuropszichológiai tesztvizsgálatok pedig azt igazolták, hogy noha az intellektuális képességek

általánosságban megőrződnek a műtét után is, ugyanakkor a betegek az IQ tesztben és a Wisconsin Kártyaszortírozási Tesztben alacsonyabb szinten teljesítettek, figyelemlassulást, alacsonyabb PQ értéket és a perszeveratív válaszok gyakoribbá válását tapasztalták. A szerzők eredményeiket azzal magyarázzák, hogy a kényszerbetegek a performációs teljesítményben és a vizuális-téri konstrukciós feladatokban, valamint a kategória-alkotás képességében eleve deficittel rendelkeznek. Ugyanakkor ezt a vizsgálatot más szerzők úgy is kommentálják, hogy az idegsebészeti beavatkozások OCD-ben időzített bombának tekinthetők, melynek kiszámíthatatlanok a hosszú távú következményei (11).

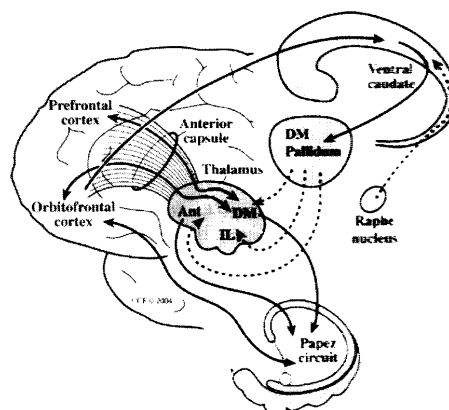
Anterior capsulotomia

A francia idegsebész, *Talairach* végzett először sztereotaxiás léziót a capsula interna anterior ágán, az eredményt a szkizofrénia kezelésében hatástalannak tartotta, ugyanakkor leírta a betegek szorongásának csökkenését (4). Néhány évvel később a svéd *Leksell* dolgozta ki a rádiófrekvenciás termolízissel végzett sztereotaxiás műtéti eljárást, és több pszichiátriai betegségben alkalmazta is (29).

Anterior capsulotomia esetén ma a legprecízebb technikai eljárásokkal, szuperszelektív.

1. ábra

Az anterior capsulotomia során érintett szerkezetek (Brock et al., *Journal of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry and Medicine*)

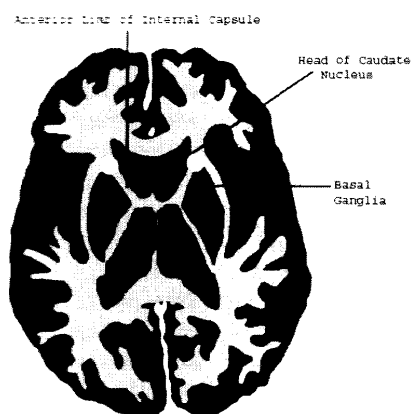


sztereotaxiás módszerrel, a fejhez rögzített háromdimenziós koordináta-rendszer és MRI-felvételek segítségével térben pontosan meghatározott milliméter nagyságrendű pontokon végzik el az ablatív beavatkozást a capsula interna anterior ágán, ami a thalamus mediális/dorzális része, a frontális lebeny és a capsula interna anterior ága közötti összeköttetést szakítja meg (23).

A lézió technikailag termolézióval vagy rádiófrekvenciával, illetve gammakéssel végzett beavatkozást jelent (2).

2. ábra

Relatív capsulotomia beavatkozás (University of Dundee Division of Psychiatry and Neuroscience)



A capsulotomia hatékonyságát képzalkotó eljárással is igazolták: PET vizsgálat eredménye szerint a műtét után az orbitofrontális kéregben párhuzamosan a klinikai javulással csökkent a kórosan fokozott glukóz anyagcsere (30).

A vizsgálatokban általában kevés mellékhatásról és komplikációról számolnak be.

Oliver 15 beteg bilaterális anterior capsulotomia utáni követését végezte el, a műtét után 3 esetben tapasztalt komplikációt: átmeneti hallucináció, epilepsziás roham, illetve viselkedészavar lépett fel (31).

A műtéti szövődmények ritkák. *Mindus* áttekintette az elvégzett 360 termoléziós capsulotomiát, a műtét szövődményeként halál nem fordult elő, 4 páciensnél történt intracerebrális bevérzés (4). A posztoperatív epilepszia gyako-

risága nem éri el az 1%-ot, hasonlóképpen ritkán fordul elő műtét utáni bevérzés vagy fertőzés. Testsúlynövekedésről beszámolnak (20). Közvetlenül a műtét utáni időszakban tapasztaltak inkontinenciát, átmeneti zavartságot, iniciatíva hiányt, ezért *Mindus* külön kiemeli a rehabilitáció mielőbbi megkezdését (4).

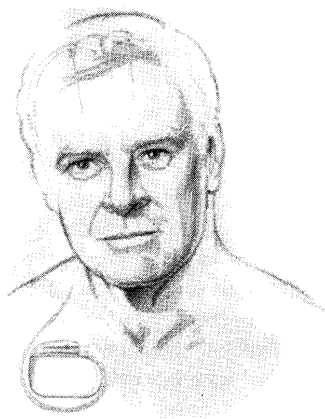
A műtét utáni nyomonkövetés a legtöbb műtéti centrumban viszonylag rövid, általában 1 évig kísérik figyelemmel a betegeket. A svéd vizsgálok a relapszusok előfordulását is figyelték, *Mindus* tapasztalatai szerint, amennyiben az első 6 hónapban nem indul meg a javulás, ez később már valószínűtlen. Abban az esetben, amikor az első egy évben javulás indul, ez később évekig folytatódik a műtét után is (4). *Mindus és Meyerson* 22 beteget 8 éven keresztül követett nyomon. A betegek közül 7 esetenél szükség volt újabb idegsebészeti beavatkozásra, ugyanis relapszus jelentkezett a műtétet követő 3–6 hónapban. A második beavatkozás egy évvel követte az első capsulotomiát (4).

Deep brain stimuláció

A capsulotomia előnyeit felhasználó legmodernebb eljárás a capsula interna anterior ágának elektromos stimulációja (15). A stimuláció a neurális aktivitás gátlását jelenti. A bilaterális

3. ábra

Deep brain stimuláció: a beépített elektrodák és a pacemaker szemléltető ábrája (First Science.com)



Összefoglaló tanulmányok

102

elektromos stimuláció esetén az elektródákat sztereotaxiás módon a capsula interna anterior ágán helyezik el. Az eljárás előnye a reverzibilitás, szemben az irreverzibilis idegsebészeti technikával. Esettanulmányok igazolják az eljárás sikerességét (32, 33).

Gabriels 3 beteg deep brain stimulációját vizsgálta. Véleménye szerint a capsula interna anterior ágának elektromos stimulációja az anterior capsulotomia alternatívája lehet, ő a capsulotomia elvégzése előtt javasolja a deep brain eljárást. A reverzibilis és kevésbé destruktív eljárás sikerességét 3 eset vizsgálatával igazolja, ahol a három beteget egy évig követték nyomon, és mindegyik beteg állapota javult, de egy év múlva is klinikai szinten maradtak OCD tüneteik. Az egyik beteg állapota nem javult kellő mértékben, így az ő esetében egy év múlva anterior capsulotomiát végeztek, ami jelentősebb tüneti javulást hozott a deep brain stimulációhoz képest. A cikkben nem tér ki arra, hogy a nem megfelelő mértékű javulást mi okozta (34).

A capsula internán kívül egyéb régiók stimulációjával is történnek próbálkozások. *Tass* a terrápiarezisztens OCD kezelésében a nucleus accumbens elektromos stimulációját javasolja, ahol a stimuláció a capsula interna, nucleus accumbens, limbikus struktúrák, amygdala, bazális ganglion, thalamus, orbito-frontális régió pályarendszere van hatással (35). A nucleus accumbens központi szerepét az OCD-ben a subcaudatus tractotomia kapcsán is ismerjük, a régió kulcsszerepét játszik az információk szűrésében.

Okun szintén a nucleus accumbensre koncentrált, és több szempontból is érdekes tanulmányt közöl (36). Egyrészt 5 betegnél egy olyan speciális deep brain stimulációt végzett el, ahol az elektródákat úgy helyezték el, hogy azok egyszerre a capsula interna és a nucleus accumbens régióit is stimulálták. Másrészt a betegekkel „ál”-stimulációt is végeztek, ennek jelentősége pedig abban van, hogy így placebo-kontroll adatok is nyerhetők, és – amint erről a korábbi fejezetekben értekeztünk – ez az irreverzibilis eljárások esetén nem kivitelezhető szempont. A vizsgálat eredménye egyébként az volt, hogy minden tüneti javulásra vonatkozó válasz

szignifikánsan kapcsolódott az aktív stimulációhoz.

Aouizerate közöl egy esettanulmányt, ahol terrápiarezisztens kényszerbetegnél a ventrális nucleus caudatus deep brain stimulációját végezte el (37). A páciens tünetei javultak, így a nucleus caudatus és a striatum szerepe az OCD-ben már nem csak volumeneltérési vizsgálatokkal, hanem a deep brain stimuláció segítségével is igazolást nyert.

A műtéti technikák összehasonlítása

A különböző idegsebészeti eljárások hatékonyságának megítélésében számos metodológiai probléma vetődik fel: a legtöbb vizsgálat retrospektív és nem prospektív, kevés tanulmányban alkalmaznak kontrollcsoportot, alapos neuropszichológiai vizsgálatok kevés esetben történtek. Ezen kívül a legtöbb tanulmány kevés adatot közöl arról, hogy mi történik a betegekkel a műtét után, így nehéz megítélni, hogy a betegek állapotán a műtét, vagy az azt követő terápiás folyamat javít-e.

Az utánkövetésben gyakori probléma, hogy nem közlik világosan, történt-e a műtét után gyógyszeres vagy pszichoterápiás kezelés (3). A kurrens szakirodalomban a különböző műtéti technikák hatékonyságát összehasonlítva eltérő adatokat találunk. *Mindus és Rauch* a capsulotomiát a cingulotomiához képest hatékonyabbnak tartja (20). *Aouizerate* a capsulotomia és a subcaudatus tractotomia hatékonyságát azonosra becsüli, emellett az ő vizsgálatában a capsulotomia számottevőbb javulást eredményez a cingulotomiához képest OCD betegeknél (1).

Jenike 1998-ban áttekintette a 4 idegsebészeti eljárásról szóló tanulmányokat, igyekezett megállapítani, melyik a leghatékonyabb eljárás (38). Azt találta, hogy nincsen egyértelmű válasz arra, hogy melyik eljárás jár a legjobb eredménnyel, és melyiknél van a legtöbb mellékhatás. Mindegyik eljárás enyhíti a tüneteket, igazi összehasonlítást nehéz tenni, mert a legtöbb tanulmányban kis létszámú beteganyagról van szó, és nincs kontrollcsoport.

Lopes ugyanezt az eredményt találta, szerinte

sem lehet statisztikai különbséget tenni az eljárások hatékonysága között (2). Az általa áttekintett tanulmányok jelentősen eltérő sikerességről számolnak be, például anterior capsulotomiánál 38–100% közötti tartományban talált sikerességet, anterior cingulotomiánál pedig 27–57% között volt a sikeresség aránya. *Gabriels* adatai szerint a terápiarezisztens esetek 50%-a capsulotomia után klinikai javulást mutat (34).

Összességében mindegyik műtéti eljárásról elmondható, hogy kevesebb mellékhatással jár a korábbi, régi típusú idegsebészeti műtétekhez képest.

A műtéti technikák szövődményeit áttekintve *Lopes* azt találta, hogy a capsulotomiánál a legtöbb a műtét utáni időben a delírium, az ödéma és a fejfájás, ugyanakkor más technikánál több öngyilkosság fordult elő. Igazán lényeges kognitív deficitet egyik technika után sem lehet megállapítani. Ugyanakkor a neuropszichológiai vizsgálatokban capsulotomia után a többi technikához képest inkább jelentkezett logikai készségekben és gátló funkciókban teljesítményromlás, és a capsulotomia után apátiát és a viselkedésgátlás hiányát is tapasztalták (2).

Polosan műtéti eljárásokról készített áttekintésében szintén kiemelt szempont, hogy mindegyik műtéti technika előnye a kevés mellékhatás, ugyanakkor azt is megállapítja, hogy a korábbi műtéti technikákhoz képest mindegyik eljárásnál kevesebb deficit fordul elő az emocionális reaktivitás és a motiváció tekintetében (39).

Az anterior capsulotomia indikációja

Az anterior capsulotomia elvégzésének feltételeit *Mindus és Meyerson* dolgozta ki (4).

A műtéti beavatkozás előtt egy multidiszciplináris teamnek kell eldönteni, hogy a beteg alkalmas-e idegsebészeti beavatkozásra: általános pszichiátriai, neuropszichiátriai, neuropszichológiai, neurológiai és idegsebészeti kivizsgálás történik.

A műtéti guideline rögzíti, hogy a betegnek a megbetegedése előtt adekvátan kell funkcionálnia (iskoláit elvégzi, munkahelye van); a betegség számára szenvedést okoz; a betegség tüne-

tei a pszichoszociális funkciók romlását okozzák; a beteget megfelelő ideig – ennek idejét 5 évben határozták meg – kezelték adekvát kezelési módszerekkel eredménytelenül, így idegsebészeti beavatkozás nélkül a prognózisa rossz. Ezt követően a beteg megkapja a szükséges felvilágosítást a műtéti beavatkozásról, illetve arról, hogy a műtét után vállalnia kell a posztoperatív műtéti programot.

A leggyakoribb beválasztási kritériumok anterior capsulotomia esetén a következők:

1. az OCD legalább 5 éve áll fenn;
2. legalább 3 féle antidepresszívumot kipróbáltak, és mellette legalább 2 adjuváns szert (pl. neuroleptikum, clonazepam) maximális dózisban legalább 12 hétig;
3. minimum 30 óra viselkedésterápia történt;
4. a tüneti javulás a kezelése során a Y-BOCS skálán kevesebb, mint 25%;
5. egyéb betegségek – pszichózis, súlyos személyiségzavar, neurológiai betegség – kizárhatók.

Az anterior capsulotomia pszichológiai vetületei: személyiségeltérések, affektív vonatkozások, szorongás

A tágan megfogalmazott fejezetcím nem véletlen. Az áttekintett szakirodalom gyakran egy kalap alá veszi – a személyiség vizsgálataként megnevezve – a hangulati életre, a személyiség egyes vonásaira, működésmódjára vonatkozó adatokat, az esetleges pszichoorganikus sérülésekre utaló adatokkal. Minden idegsebészeti eljárás esetén – jelen fejezetben kifejezetten az anterior capsulotomiára koncentrálva – a szerzők elsődleges felvetése a posztoperatív személyiségváltozás kizárása. Személyiségváltozás alatt a szerzők egy része a frontális lebeny szindrómát érti – helytelenül – és ezért vizsgálataikban az impulzivitásra, az agresszió és ellenségesség mérésére koncentrálnak.

Mindus és Nyman (40) capsulotomiával műtött betegeknél Rorschach és Karolinska Scales of Personality (KSP) tesztekét vettek fel a műtét előtt és a műtét után 1 évvel. Egyik betegnél sem volt a műtét előtt diagnosztizálható szemé-

Összefoglaló tanulmányok

lyiségzavar. Az adatokat pre- és posztoperatív, valamint a csoporton belül a személyek között és kontrollcsoporthoz viszonyítva hasonlították össze.

104

A KSP olyan önbevalló személyiségleltár, ami a szorongást, impulzivitást, agressziót és az ellenségességet méri. A műtét előtt a szorongás, pszichaszténia, szocializáció, ellenségesség skálák értéke a patológiás övezetben volt. A szerzők felvetik annak a lehetőségét, hogy ez az OCD-re jellemző profil, a magas pszichaszténia általános jelzése a mentális zavarnak, és az állapot-szorongás (state) mértékét jelzi, érdemes ezért mint vulnerabilitás faktort is figyelembe venni. A vizsgálat eredménye az volt, hogy a műtét után a patológiás övezetben lévő értékek normalizálódtak, szignifikáns javulás mutatkozott. Egyedül a szocializáció skála értéke maradt alacsony, ami a krónikus betegek jellemző érték.

A szerzők vizsgálatukban hangsúlyozzák a projektív tesztek jelentőségét a kérdőíves eljárások mellett, mivel a kérdőíves eljárások számos torzításra adnak lehetőséget, a projektív tesztek segítségével pedig bepillantathatunk a személyiség mélyebb rétegeibe is.

A Rorschach-teszt elemzése során 4 mutatót vizsgáltak:

1. Friedman-féle fejlődési szint és integráció mutató
2. Elizur-féle Szorongás Skála
3. Elizur-féle Ellenségesség Skála
4. Piotrowski Organikus Skála

Az operáció után szignifikánsan csökkent a szorongás és az ellenségesség mértéke. Az organikus skálán nem volt eltérés a műtét előtti és utáni adatok között. Az integráció, én-szervezettség mértékét úgy állapították meg, hogy hány egészséges, ép tárgy választ ad a tesztben a személy. A műtét után az egészséges tárgyakról szóló normál válaszok száma növekedett (40).

Mindus egy másik vizsgálatában egyszerűen azt a tényt állapítja meg, hogy 200 capsulotomián átesett beteget vizsgálva nem tapasztaltak személyiségváltozást (20).

Lopes (2) is kifejezetten a frontális tünetekre koncentrált, számos capsulotomiával kapcsolatos tanulmányt tekintett át, a tanulmányokban 91 OCD beteg műtéti vizsgálatát elemezte, az

esetek 9%-ában tapasztaltak apátiát és 3%-ában a viselkedésgátlás hiányát. Ez az arány a 4 technika között a capsulotomia esetén volt a legmagasabb.

Gabriels (34) a capsula interna deep brain stimulációjáról szóló vizsgálatában a betegek utánkövetésénél *MMPI* teszt vizsgálatot is végzett, ahol az OCD-re jellemző magas skálaértéket kapott a beavatkozás előtt a depresszió, a pszichaszténia és a szkizoidia alskálakon. A skálák értéke a beavatkozás után kis mértékben normalizálódott, de továbbra is patológiás övezetben maradt.

Az eddig áttekintett tanulmányok capsulotomián átesett OCD betegek esetében nem számolnak be kifejezett negatív irányú változsról. Ugyanakkor ugyenezzel a módszerrel műtött egyéb szorongásos zavarokban szenvedő betegek esetén találkozunk ennek ellentmondó eredményekkel is. *Rück* (29) tanulmányában 26 szorongásos zavarban szenvedő beteget követett nyomon, miközben a capsulotomia után az 1 éves mérésnél szignifikáns klinikai javulást tapasztalt, 7 betegnél ugyanakkor negatív személyiségváltozás történt, közülük 5 beteg elérte a frontális lebeny szindróma diagnózisának szintjét.

Albucher (41) pedig közöl egy esettanulmányt, ahol a capsulotomia után major depresszió alakult ki, ugyanakkor az ismertetett esetről, az OCD mellett komorbid diagnózisok is fennálltak, borderline személyiségzavar, kleptománia és bulimia is szerepelt. A szerző felveti annak a lehetőségét, hogy a műtét és a depresszió exacerbációja összefügg, de azt a lehetőséget is tárgyalja, hogy maga a komorbid diagnózisok sora indokolja a depresszió megjelenését.

A neuropszichológiai tesztek használata a kényszerbetegség vizsgálatában

Számos tanulmány vizsgálja a kényszerbetegségre jellemző neuropszichológiai eltéréseket. Igyekeznek az OCD-re jellemző specifikus neurokognitív deficitet megállapítani, akár egészséges kontrollal akár más betegcsoporttal (pl. depresszió, szkizofrénia stb.) összehasonlítva.

A kényszerbetegség esetén általában a következő neurokognitív funkciókat vizsgálják:

1. Figyelem: a figyelmi képességek kapcsán vagy az információ-feldolgozási folyamat sebességét (Stroop Teszt, MAWI kódolás részpróba) (42), vagy a kontrollált figyelmi folyamatokat (Trail Making) (43) mérik.

2. Végrehajtó funkciók: végrehajtó funkciók alatt olyan magasabb rendű kognitív funkciókat értünk mint: szempontváltási képesség (set-shifting), fluencia, fogalmi gondolkodás és tervezési képesség. A végrehajtó funkciók mérésére használatos tesztek a Wisconsin Kártyaszortírozási Teszt, a Betű és Kategória Fluencia Teszt, a Hanoi Torony és a London Torony Teszt, a California Sorting Teszt (44).

3. Vizuo-spaciális képességek és memória: Rey Osterrieth Komplex Ábra Teszt, Benton Vizuális Emlékezet Teszt, Szósorozat Tanulás Teszt (42).

A műtéti eljárások kapcsán a neuropszichológiai vizsgálatok jelentősége elsődlegesen a posztoperatív funkcióromlás kizárásában van, de emellett hangsúlyt kap ezekben a tanulmányokban is az OCD-ben érintett agyi régiókra jellemző kognitív működés vizsgálata.

105

Neuropszichológiai vizsgálatok anterior capsulotómiában

A műtéti eljárásokkal foglalkozó tanulmányok két csoportba sorolhatók: egy részükben a műtét előtt és után klinikai állapotfelmérés történik, és a Y-BOCS értékek változását figyelve igyekeznek a műtét hatásosságát igazolni. Ezzel szemben a tanulmányok másik csoportjában – és ez elsősorban a nagy vizsgálati centrumokban végzett kutatócsoportokra jellemző – a pre-

1. táblázat

Szerző	Beteg-szám	Diagnózis	Beavatkozás	Után-követés	Tesztek	Eredmény
Oliver 2003	15	OCD	anterior capsulotomia		Y-BOCS	klinikai javulás
Christensen 2002	2	OCD	anterior capsulotomia	2 év	Y-BOCS	klinikai javulás
Windus 1994	22	OCD	anterior capsulotomia	8 év	Y-BOCS	klinikai javulás
Robstad 1966	2	OCD	anterior capsulotomia	1 év	SRB Teszt (IQ), Benton Teszt	IQ, memória nem változik
Wyman 1995	10	szorongásos zavar (5 OCD)	anterior capsulotomia	1 év	Wechsler IQ Fluencia Benton Teszt Szótanulás Trail Making Wisconsin Halstead-Reitan tesztbatteria	klinikai javulás perszeveráció kódolási hiba
Gachin 2003	3	OCD	deep brain stimuláció	1 év	Raven Wechsler IQ PASAT Rey Komplex Wisconsin	klinikai javulás executive funkciók javulnak perszeveráció
Windus 1995	24	szorongásos zavar és OCD	anterior capsulotomia	7 év		nincs kognitív deficit
Ruck 2003	26	szorongásos zavar	anterior capsulotomia	13 év	Wechsler IQ Fluencia Wisconsin Digit Span Execution, Apathy Disinhibition Scale	klinikai javulás 7 betegnél frontális szindróma

Összefoglaló tanulmányok

és posztoperatív kivizsgálás része neuropszichológiai tesztek felvétele is, mellyel nem csupán a műtét hatékonyságát mérik, hanem az OCD-re jellemző kognitív profil változására is fókuszálnak.

106 Az 1. táblázat összefoglalja az utóbbi évek releváns nemzetközi vizsgálatait.

Oliver (31) vizsgálata a klinikai javulásra fókuszáló vizsgálatok prototípusa. Tanulmánya a Y-BOCS értékek változására és a klinikai megfigyelésekre támaszkodva igazolja az anterior capsulotomia hatékonyságát az OCD kezelésében. A műtött betegek közel felénél a Y-BOCS érték csökkent a műtétet követően, emellett a klinikai megfigyelések nem igazoltak semmilyen kognitív deficitet. A javulás mértéke az utánkövetés időszakában nem változott, az eredmények ugyanolyanok maradtak, mint a műtétet követő első hónapban.

Christiensen (45) 2 terápiarezisztens betegről szóló esettanulmánya szintén megerősíti az anterior capsulotomia hatékonyságát. A 2 éves utánkövetés során mindkét betegnél jelentős pszichoszociális javulás történt, a Y-BOCS skála pedig teljes tünetmentességet jelzett, a betegek gyógyszermentesen jól funkcionáltak.

Mindus (20) áttekintette a Karolinska Intézetben 1979 és 1990 között műtött betegek adatait, ebben az időszakban anterior capsulotomiával műtött mind a 22 beteg szignifikáns tüneti javulást mutatott. Külön kitér arra a kérdésre, hogy a javulás mértéke az idő előrehaladtával hogyan változik. *Oliver*hez hasonlóan azt találta, hogy a legerőteljesebb javulás a műtétet követő első két hónapban történik, és a későbbi utánkövetéseknél már nincs különbség a javulás mértékében, vagyis a betegek állapota nem változik számottevően a műtét után két hónappal érzékelt javuláshoz képest.

A neuropszichológiai tesztekkel kiegészített vizsgálatok eredményei kevéssé összehasonlíthatók a kis elemszám és az egymástól eltérő tesztbattériák használata miatt, emellett a tanulmányokban egymásnak ellentmondó eredményeket találunk.

Fodstad két capsulotomián átesett beteg intelligencia és memória értékének változását követte nyomon, a műtét utáni 1 éves követésnél

nem talált eltérést a műtét előtti értékekhez képest (46).

Nyman és Mindus alapos neuropszichológiai vizsgálata már azt a kérdést feszegeti, hogy a capsulotomia előtt kirajzolódik-e a terápiarezisztens OCD-re jellemző neuropszichológiai profil, és ez a profil hogyan változik a műtét során (47). Vizsgálatukban azt az eredményt kapták, hogy a capsulotomia előtt a neuropszichológiai tesztekben az értékek normál övezetben voltak, vagyis a capsulotomia előtt nem bontakozik ki semmilyen specifikus neuropszichológiai jellegzetesség, és ezen a capsulotomia sem változtat. Kivételt képez azonban két teszt: az egyik a Wisconsin Kártyaszortírozási Teszt, ahol a betegek egy része preoperatív kevesebb kategóriát talált, és több volt esetükben a perszeveratív hiba, ami a műtét után fokozódott. A másik preoperatív deficitet az IQ teszt kódolás feladata jelezte, ahol gyengébb teljesítményt találtak. *Nyman és Mindus* a capsulotomia után szignifikáns javulást tapasztaltak betegeiknél a klinikai állapotban és a pszichoszociális funkciókban, a neuropszichológiai feladatokban a teljesítmény döntően intakt maradt.

Gabriels (34) deep brain stimulációval kezelt betegekkel végzett neuropszichológiai vizsgálatában szintén azt a megállapítást teszi, hogy a capsula internán végzett beavatkozások nem okoznak semmilyen kognitív deficitet. Sőt, eredményei azt mutatják, hogy a stimuláció után a betegek IQ és memória értékei is javultak. Ugyanakkor mindhárom beteg a Wisconsin Tesztben perszeveratív válaszokat adott. A vizsgálatból nem derül ki, hogy a perszeveráció mértéke a stimuláció előtt is magas volt-e, illetve ez fokozódott-e a stimuláció után.

Mindus és Meyerson (4) áttekintésében az eddigi capsulotomiával és neuropszichológiával kapcsolatos publikációkról az a kép rajzolódik ki, hogy a capsulotomia után nem csökkennek az intellektuális képességek, a capsulotomia nem érinti a frontális lebeny funkciókat, sőt a szerzők megállapítása szerint bizonyos eredmények javulnak a műtét után. Beszámolnak egy prospektív vizsgálatról, ahol capsulotomiával műtött betegeket követtek 7 éven keresztül, az utánkövetés három mérési időpontban történt:

preoperatív, a 3. évben és a 7. évben. Azt találták, hogy nemcsak a műtét után van javulás, hanem a 3. évben és a 7. évben mért adatok között is szignifikáns eltérés mutatkozik, vagyis a műtétet követő javulás még hosszú évek múlva is megtörténhet. Vizsgálatukban kitértek arra a problémára is, hogy a capsulotomia az OCD mellett alkalmazható-e egyéb szorongásos zavarok kezelésére is. Azt az eredményt kapták, hogy OCD-vel kezelt és egyéb szorongásos zavarokban szenvedő betegek hasonló mértékben javulnak a műtét után, tehát nem találtak szignifikáns eltérést, vagyis a szorongásos zavarok kezelésére hatékony eljárásnak tekinti a capsulotomiát.

Ezzel ellentétes véleményt fogalmaz meg Rück (29), aki mérlegelendőnek tartja az idegsebészeti eljárások alkalmazását a kényszerbetegség kezelésében. Ő a Karolinska Intézetben 1975 és 1991 között szorongásos zavarral kezelt és műtött betegek adatait áttekintve a vártnál több műtétet követő javulást mellékhatásról, illetve kifejezett kognitív deficitről számol be. Az igen hosszú utánkövetéssel dolgozó vizsgálatban szignifikáns klinikai javulást tapasztaltak mind a szorongásos, mind a depressziós tünetek esetében, ugyanakkor 7 betegnél kifejezett frontális lebeny szindróma alakult ki, ezek a betegek a neuropszichológiai tesztekben is szignifikánsan rosszabbul teljesítettek. A szerző tanulmányában hangsúlyozza, hogy itt nem OCD betegcsoportról volt szó, de mivel a műtéti technika ugyanaz, felvetődik az anterior capsulotomia kockázatának kérdése.

Összefoglalás

Izgalmas kérdés idegsebészeti technikák alkalmazásának lehetőségéről gondolkodni egy valaha neurotikus körképékként megnevezett szorongásos zavar kezelése kapcsán.

Idegsebészeti technikák alkalmazása a terápiarezisztens OCD kezelésében számos országban ma már a farmakoterápia és a pszichoterápia mellett a kezelési lehetőségek sorában mérlegelendő szempont. Magyarországon eddig öt betegnél történt idegsebészeti beavatkozás (anterior capsulotomia), ahogyan arról korábbi cikkünkben beszámoltunk (48).

Ma a terápiarezisztencia kérdése mindenképpen akut és megoldandó probléma az OCD betegek kezelésében. Azt gondoljuk, hogy az idegsebészeti megoldás egy a lehetőségek sorában. A nemzetközi szakirodalmi adatok ellentmondásosak a technikák hatékonyságát és a neuropszichológiai vizsgálati adatokat illetően. Így elengedhetetlenül szükségesek további alapos összehasonlító vizsgálatok annak tisztázására, hogy az idegsebészeti eljárások hogyan befolyásolják a betegek kognitív működését és affektusaik szabályozását. A nemzetközi tapasztalatok azt mutatják, hogy a műtéti beavatkozások, és méginkább a reverzibilis eljárások alkalmazása javíthat a más módon nem reagáló betegek állapotán, ezen kívül feltétlenül szükséges az alapos pszichológiai és neuropszichológiai utánkövetés, valamint a komplex rehabilitációs program kivitelezése.

107

Irodalom

1. AGUTZERATE B, GUEHL D, CUNY E, BOUGIER A, BIOLAC B, TIGNOL J: Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog Neurobiol* 2004; 72: 195-221.
2. LÓPES AC, MATHIS ME, MONTES M, SALVADOLI IV, PORTO JA, MIGUEL EC: Update on neurosurgical treatment for obsessive compulsive disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2004; 26: 61-65.
3. RASMUSSEN S, EISEN J: Treatment strategies for chronic and refractory obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (Suppl): 9-13.
4. MINDUS P, MEYERSON B: Anterior capsulotomy for intractable anxiety disorders. In: Schmidek H, Sweet W, editors. *Operative neurosurgical techniques*. W.B.Saunders Company, 1995; 117: 1443-1455.
5. RAUCH S, JENIKE M: Management of treatment resistant obsessive compulsive disorder: concepts and strategies. In: Hollander E., Zohar J, editors. *Current insight in obsessive compulsive disorder*. Wiley, 1994; 245-276.
6. JENIKE M, RAUCH S: Managing the patient with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: current strategies. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 11-17.
7. O'CONNOR K: Overcoming treatment resistance in obsessive compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111: 257-260.
8. SZESZKO PR, ROBINSON D, ALVIR J: Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 913-919.
9. KANG DH, KIM JJ, CHOI JS, KIM YI, KIM CW, YOUN T: Volumetric investigation of the frontal-subcortical circuitry in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004; 16: 342-349.

Összefoglaló tanulmányok

108

10. WHITESIDE S, PORT J, ABRAMOWITZ J:
A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2004; 132: 69-79.
11. BEJEROT S:
Psychosurgery for obsessive compulsive disorder - concerns remain *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107: 241-243.
12. MODELL JG, MOUNTZ JM, CURTIS GC, GREDEEN JF:
Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry* 1989; 1: 27-36.
13. BAXTER LR:
Functional imaging of brain systems mediating obsessive-compulsive disorder: clinical studies. In: Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS, editors. *Neurobiology of mental illness*. New York: Oxford University Press, 1999: 534-547.
14. SCHWARTZ JM:
Neuroanatomical aspects of cognitive-behavioural therapy response in obsessive-compulsive disorder. An evolving perspective on brain and behaviour. *Br J Psychiatry* 1998; 35 (Suppl): 38-44.
15. MASHOUR GA, WALKER EE, MARTUZA RL:
Psychosurgery: past, present, and future *Brain Res Rev* 2005; 48: 409-419.
16. CUMMINGS JL:
Frontal-subcortical circuits and human behavior *Arch Neurol* 1993; 50: 873-880.
17. TEKIN S, CUMMINGS JL:
Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update *J Psychosom Res* 2002; 53: 647-654.
18. MILLER E, COHEN J:
An integrative theory of prefrontal cortex function *Ann Rev Neurosci* 2001; 24: 167-202.
19. POYNTON A:
Current state of psychosurgery *Br J Hosp Med* 1993; 50: 408-411.
20. MINDUS P, RAUCH SL, NYMAN H:
Capsulotomy and cingulotomy as treatments for malignant obsessive-compulsive disorder: an update. In: Hollander E, Zohar J, editors. *Current insight in obsessive compulsive disorder*. Wiley, 1994: 245-276.
21. SCHRUIERS K, KONING K, LUERMANS J, HAACK MJ, GRIEZ E:
Obsessive-compulsive disorder: a critical review of therapeutic perspectives *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111: 261-271.
22. PERSAUD R, CROSSLEY D, FREEMAN C:
Should neurosurgery for mental disorder be allowed to die out? *Br J Psychiatry* 2003; 183: 195-196.
23. FELDMAN R, ALTERMAN R, GOODRICH J:
Contemporary psychosurgery and a look to the future. *J Neurosurg* 2001; 95: 944-956.
24. BAER L, RAUCH S, BALLANTINE T, MARTUZA R, COSGROVE R, CASSEM E:
Cingulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder. Prospective long-term follow up of 18 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 384-392.
25. WOERDEMAN PA, WILLEMS PWA, NOORDMANS H, VAN DER SPENKEL JW, RIJEN PC:
Frameless stereotactic subcaudate tractotomy for intractable obsessive-compulsive disorder. *International Congress Series* 2005; 1281: 798-803.
26. KARTSOUNIS LD, POYNTON A:
Neuropsychological correlates to stereotactic subcaudate tractotomy *Brain* 1991; 114: 2657-2673.
27. KIM MC, LEE TK, CHOI CR:
Review of long term results of stereotactic psychosurgery *Neurol Med Chir* 2002; 42: 365-371.
28. IRLE E, EXNER C, THIELEN K, WENIGER G, RÖTHER E:
Obsessive-compulsive disorder and ventromedial frontal lesions: clinical and neuropsychological findings. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 255-263.
29. RÜCK C, ANDRÉEWITZ S, FLYCKT K, EDMAN G, NYMAN H, MEYERSON B:
Capsulotomy for refractory anxiety disorder: long term follow up of 26 patients *Am J Psychiatry* 2003; 160: 513-521.
30. BIVER F, GOLDMAN S, FRANCOIS A:
Changes in metabolism of cerebral glucose after stereotactic leukotomy for refractory obsessive-compulsive disorder: a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 502-505.
31. OLIVER B, GASCON J, APARICIO A, AYATS E, RODRIGUEZ R, MAESTRO DE LEON JL:
Bilateral anterior capsulotomy for refractory obsessive-compulsive disorders *Stereotact Funct Neurosurg* 2003; 81: 90-95.
32. NUTTIN B, COSYNS P, DEMEULEMEESTER H, GYBELS J, MEYERSON B:
Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive compulsive disorder *Lancet* 1999; 354: 1526.
33. ANDERSON D, AHMED A:
Treatment of patients with intractable obsessive-compulsive disorder with anterior capsular stimulation *J Neurosurg* 2003; 98: 1104-1108.
34. GABRIELS L, COSYNS P, NUTTIN B, DEMEULEMEESTER H, GYBELS J:
Deep brain stimulation for treatment refractory obsessive compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107: 275-282.
35. TASS P, KLOSTERKÖTTER J, SCHNEIDER F, LENARTZ D, KOULOUSAKIS A, STURM V:
Obsessive-compulsive disorder: development of demand controlled deep brain stimulation with methods from stochastic phase resetting *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 527-534.
36. OKUN M, MANN G, FOOTER K, SHAFER A, BOWERS D, SPRINGER U:
Deep brain stimulation in the internal capsule and nucleus accumbens region: responses observed during active and sham programming. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 310-314.
37. AOUIZERATE B, CUNY E, MARTIN-GUEHL D, GUEHL D, AMIEVA H, BENAZZOUZ A:
Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. *J Neurosurg* 2004; 101: 682-686.
38. JENIKE MA:
Neurosurgical treatment of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1996; 35 (Suppl): 79-90.
39. POLOSAN M, MILLET B, BOUGEROU T, OLLÉ JP, DEVAUX B:
Psychosurgical treatment of malignant OCD: three case reports *Encephale* 2003; 29: 545-552.
40. MINDUS P, NYMAN H, ROSENQVIST A, RYDIN E, MEYERSON B:
Aspects of personality in patients with anxiety disorders undergoing capsulotomy *Acta Neurochirurgica* 1988; 44 (Suppl): 138-144.
41. ALBUCHER RC, CURTIS GC, PITTS K:
Neurosurgery for obsessive-compulsive disorder: problems with comorbidity *Am J Psychiatry* 1999; 156: 495-496.
42. KUELZ A, HOHAGEN F, VODERHOLZER U:
Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review. *Biol Psychol* 2004; 65: 183-206.
43. SCHMIDTKE K, SCHORB A, WINKELMAN G, HOHAGEN F:
Cognitive frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder *Biol Psychiatry* 1998; 43: 666-673.
44. KIM MS, PARK SJ, SHIN MS, KWON JS:
Neuropsychological profile in patients with obsessive-compulsive disorder over period of 4-month treatment *J Psychiatr Res* 2002; 36: 257-265.
45. CHRISTENSEN DD, LAITINEN LV, SCHMIDT LJ, HARIZ MI:
Anterior capsulotomy for treatment of refractory obsessive-compulsive disorder: results in a young and an old patient *Stereotact Funct Neurosurg* 2002; 79: 234-244.
46. FODSTAD H, STRANDMAN E, KARLSSON B, WEST K:
Treatment of chronic obsessive-compulsive states with stereotactic anterior capsulotomy or cingulotomy. *Acta Neurochirurgica* 1982; 62: 1-23.
47. NYMAN H, MINDUS P:
Neuropsychological correlates of intractable anxiety disorder before and after capsulotomy. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91: 23-31.
48. NÉMETH A, BÁBEL T, PATAKI É, CSIGÓ K, MÓRÓTZ K, LUKÁCS E:
Terápiarezisztens kényszerbetegék műtéti kezelése. Első hazai tapasztalatok - egyes követés során. *Psychiatr Hung* 2002; 17: 115-130.

5.3. Tanulmány III. Deep brain stimulációval kezelt betegek utánkövetése

Csigó Katalin, Döme László, Harsányi András, Demeter Gyula, Racsmány Mihály: Deep brain stimulation for treatment refractory obsessive-compulsive disorder – a case report
Clinical Neuroscience/Ideggyógyászati Szemle 2010, 63 (3-4): 137-142.

DEEP BRAIN STIMULATION FOR TREATMENT REFRACTORY OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER – A CASE REPORT

CSIGÓ Katalin¹, DÖME László¹, HARSÁNYI András¹, DEMETER Gyula², RACSMÁNY Mihály²

¹Department of Psychiatry, Gyula Nyíró Hospital, Budapest
²Budapest University of Technology and Economics, Faculty of Economics and Social Sciences, Department of Cognitive Science, Budapest

TERÁPIAREZISZTENS KÉNYSZERBETEG KEZELÉSE MÉLY AGYI STIMULÁCIÓVAL – ESETISMERTETÉS

Csigó K, MD; Döme L, MD; Harsányi A, MD;
 Demeter Gy, MD; Racsmány M, MD
 Ideggyogy Sz 2010;63(3-4):137-142.

In the last 30 years it has been a great development in the understanding and therapy of obsessive-compulsive disorder. Adequate pharmacological and cognitive-behavior therapies reduce the symptoms in 40-60% of patients, so a remarkable portion of patients still remains refractory to conventional treatment. Neurosurgery – with its reversible and irreversible techniques – brought a breakthrough in the therapy of treatment refractory patients. In the present case, we represent a 3 months follow-up of an obsessive-compulsive patient treated by deep brain stimulation. In our case, the stimulation target was the anterior limb of internal capsule. The clinical symptoms were measured by Y-BOCS. In addition various neuropsychological tests were used to monitor patient's executive functions before and 3 months after the deep brain stimulation. We found that obsessive-compulsive symptoms improved after three months of the stimulation. The neuropsychological tests showed improvement in some executive functions (e.g. fluency, set-shifting, decision making). On the other hand our results revealed severe neurocognitive – mainly attention skill – deficits in a treatment refractory obsessive-compulsive patient.

Keywords: treatment refractory obsessive-compulsive disorder, deep brain stimulation, neuropsychology, executive functions

Az utóbbi 30 évben jelentős fejlődés történt a kényszerbetegség mechanizmusának megértésében és terápiájában. Az adekvát farmako- és kognitív viselkedésterápia alkalmazása mellett a betegek közel 40-60%-a javul, ugyanakkor a betegek egy része terápiarezisztensnek tekinthető. A terápiarezisztens betegek kezelésében áttörést jelentett az idegsebészeti eljárások megjelenése. Az idegsebészeti eljárások közé irreverzibilis és reverzibilis beavatkozások tartoznak. Esetismertetésünkben mély agyi stimulációval kezelt kényszerbeteg három hónapos követésének eredményeit mutatjuk be. A capsula interna anterior ágán történt a mély agyi stimuláció. A beteggel a beavatkozás előtt és után három hónappal klinikai tüneteket mérő skálát (Y-BOCS) és végrehajtó funkciókat vizsgáló neuropszichológiai tesztekkel vettünk fel. Eredményeink szerint a kényszeres tünetek a mély agyi stimulációt követő három hónapban javultak. A neuropszichológiai tesztek egyes végrehajtó funkciók (fluencia, szempontváltás, döntéshozás) javulását jelezték, ugyanakkor az eredményekből kirajzolódik a terápiarezisztens kényszerbetegekre jellemző neurokognitív – elsősorban a figyelmi képességek – súlyos deficitje is.

Kulcsszavak: terápiarezisztens kényszerbetegség, mély agyi stimuláció, neuropszichológia, végrehajtó funkciók

Corresponding author: Katalin CSIGÓ, Nyíró Gyula Hospital Department of Psychiatry; H-1135 Budapest, Lehel út 59. Hungary. Phone: (+36-1) 451-2600/2248. Fax: (+36-1) 451-9204. E-mail: csigokata@yahoo.com

Érkezett: 2010. január 20. Elfogadva: 2010. február 4.

www.elitmed.hu

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is characterized by anxiety-provoking intrusive thoughts (obsessions), mainly leading to compulsive behaviors or mental rituals to temporarily decrease the anxiety provoked by the obsessions. Symptoms generally begin in childhood and adolescence and often result in severe impairments in social and occupational functioning¹.

There has been remarkable development in the understanding of the underlying mechanism of

OCD over the last 30 years. Despite the growing number of treatment options available, nearly 40% of OCD patients do not respond well to adequate therapeutic methods². These patients are considered treatment-refractory patients.

Neurosurgical methods brought a breakthrough in managing treatment-refractory OCD patients³. The neurosurgical methods cannot be understood without the most recent biological theories of OCD, namely the loop theories. The loop theories⁴⁻⁷

describe the connections and interactions between neuro-anatomical structures involved in OCD, and have been developed on the basis of neuro-imaging findings, like structural (CT or MRI)^{8, 9} and functional (fMRI)¹⁰ abnormalities in brain regions. In addition, an increasing amount of data is available on cognitive deficits in OCD patients from the late 1990s¹¹⁻¹⁴. The most recent studies¹⁵⁻¹⁹ combine functional neuro-imaging techniques with neuropsychological tasks by imaging brain functions during cognitive testing in order to objectify the activity of given brain areas. In our opinion, in addition to functional imaging and cognitive tests, neurosurgical methods also can provide insight into the function of loops.

Most neurosurgical techniques try to influence the connections between cortical areas (e.g., orbitofrontal cortex, cingulum), basal ganglia (mainly caudate nucleus), and medial dorsal thalamic nucleus. OCD symptoms occur, when there is an abnormal positive feedback in the orbito-fronto-thalamic circuit, inadequately inhibited by the cortex-striatum-thalamus-cortex loop (CSTC), in other words the CSTC loop is hypoactive, when orbito-fronto-thalamic loop is hyperactive¹.

Surgical interventions at certain locations of neuronal pathways have consequential effects on the whole network, therefore they may influence symptom severity. Irreversible (e.g., cingulotomy, subcaudate tractotomy, limbic leucotomy, anterior capsulotomy) and reversible (e.g., deep brain stimulation – DBS) surgical techniques were developed to treat patients with OCD.

Below, we summarize the results of previous studies about the use of DBS in OCD (**Table 1**).

In the late 1990's Nuttin et al. published the first case series of four patients with treatment-resistant OCD undergoing DBS. Authors reported that DBS had beneficial effects in OCD²⁰.

In almost all reported cases, a bilateral stimulation was applied in the anterior limb of the internal capsule, similar to the target region of the anterior capsulotomy. The benefit of this method is the reversibility, in contrast to the irreversible neurosurgical methods. Case studies have verified the success of DBS²¹.

Gabriels et al. investigated the efficacy of DBS in three OCD patients. In their opinion, the stimulation of the anterior limbs of the internal capsules, is a possible alternative of anterior capsulotomy. Accordingly, they suggested that the stimulation should precede the irreversible capsulotomy. They reported that the symptoms of two patients improved. In case of one patient they processed anterior capsulotomy after a year of unsuccessful stimulation; the anterior capsulotomy was associat-

ed with a more pronounced symptom improvement than the DBS. Assessed with neuropsychological measures, authors found, that DBS does not cause global cognitive deficits (but all patients showed perseverative errors in Wisconsin Card Sorting Test²²). On the contrary, they found improvements in IQ scores and memory functions.

Abelson et al. examined the effects of DBS for treatment-refractory OCD in four patients, with leads placed bilaterally in the anterior limbs of the internal capsule. During the 3-weeks stimulation blocks one patient showed a greater than 35% improvement in OCD symptoms, while one patient showed a moderate benefit. According to Abelson et al., these improvements are comparable to those achieved with ablative anterior capsulotomy. The tests for attention, working memory, and verbal fluency were administered before and 3 weeks after the DBS. Authors did not experience consistent changes in cognitive patterns of their patients: the mental flexibility (Stroop interference) improved in two patients, while it worsened in one. Verbal fluency worsened in one case. One of their four patients committed suicide after one year of the beginning of stimulation; authors explained this serious adverse event by depressive relapse²³.

Beyond the internal capsule, there are more promising targets of deep brain stimulations in the treatment of OCD. Tass et al. suggested the electrical stimulation of the nucleus accumbens – where the stimulation influences the internal capsule-nucleus accumbens-limbic structures-amygdala-basal ganglia-thalamus-orbito-frontal region loop – in the treatment of treatment-refractory OCD²⁴. The nucleus accumbens is important in information screening as it was proved by the consequences of subcaudate tractotomy.

Huff et al. investigated the effects of stimulation of nucleus accumbens. They also considered, the nucleus accumbens as a promising target for DBS, because of its predominant role in the modulation of the activity of cortico-striato-thalamo-cortical circuits. They supposed that the stimulation of the nucleus accumbens would have an additional effect on the internal capsule. The study was designed as double-blind and "placebo" (shame stimulation) controlled. The clinical symptoms improved significantly, but authors did not find significant changes in anxiety and cognitive functions²⁵.

Okun et al. also gave their attention to the nucleus accumbens. In their study the electrodes were placed in the region of the right anterior limb of the internal capsule and into the centre of the nucleus accumbens. Authors have applied both "shame" and "effective" deep brain stimulations in their study. They found that clinical symptoms improved

Table 1. *Studies about deep brain stimulations*

Author	Number of patients	Diagnosis	Target of deep brain stimulation	Follow-up	Tests	Results
Nuttin, 1999	4	OCD	anterior limbs of internal capsules			clinical improvement
Gabriels, 2003	3	OCD	anterior limbs of internal capsules	1 year	Raven WCST PASAT CFR Digit Span Test VFT ToL	clinical improvement IQ, memory improved perseveration
Anderson, 2003	1	OCD	anterior limbs of internal capsules	10 months	Y-BOCS	clinical improvement
Abelson, 2005	4	OCD	anterior limbs of internal capsules	3 weeks	Y-BOCS Corsi Block Span, Digit Span, Stroop Test, VFT	clinical improvement in two patients no cognitive changes
Tass, 2003	3	OCD	nucleus accumbens	15 months	Y-BOCS	clinical improvement in two cases
Okun, 2007	5	OCD	anterior limbs of internal capsules, nucleus accumbens	1 months	–	–
Huff, 2009	10	OCD	nucleus accumbens	12 months	Y-BOCS VFT ToL CPT	clinical improvement No cognitive improvement
Aouizerate, 2004	1	OCD	ventral caudate	15 months	Y-BOCS, FCSRT, BVRT, TMT WCST Stroop Test, ZCT, IST	clinical improvement visual memory, set shifting improvement
Rauch, 2006	6	OCD	ventralcapsule, ventral striatum	3 months	Y-BOCS	clinical improvement

Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; Raven: Raven Progressive Matrix Test; PASAT: Paced Auditory Selective Attention Test; CFR: Rey-Osterrieth Complex Figure Test; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; BVRT: Benton Visual Retention Test; FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; TMT: Trail Making Test; ZCT: Zazzo Cancellation Task; IST: Isaacs Set Test; VFT: Verbal Fluency Test; ToL: Towers of London Test; CPT: Continuous Performance Test

significantly only during the “effective” (i.e. active) stimulation²⁶.

Aouizerate et al. published a case study, in which they tested the hypothesis that DBS of the ventral caudate nucleus might be effective in treating intractable OCD²⁷. The symptoms of the patient improved, so the role of the caudate nucleus (and the whole striatum) – in accordance with the results of structural and functional neuroimaging studies – has been verified with DBS. There is evidence for the major role of the ventral striatum in the processing of

emotional and motivational cortical regulated behaviors, impaired in OCD. The performance was followed-up for 6 months with various neuropsychological tests. The improvement of visual memory performance and the set-shifting performance assessed with the WCST was constant, but the attention functions improved only temporarily.

Rauch et al. verified the efficacy of DBS with PET investigation. He measured the cerebral blood flow during DBS at high and low frequency. During high frequency DBS significant activation of

the orbitofrontal cortex, anterior cingulate cortex, striatum, globus pallidus and thalamus was detectable²⁸. This investigation verified that during DBS that loop became active, which has an important role in the etiology of OCD.

We present the case of a patient with intractable OCD who was treated with bilateral electrical stimulators that were placed stereotactically in the anterior limbs of the internal capsules.

The aim of our study was to investigate how modify this kind of stimulation the severity of obsessive-compulsive symptoms and executive functions.

Method

ENTRY CRITERIA

Our patient had treatment-refractory OCD. We define treatment-refractory OCD patients as those who undergo adequate number of with SSRIs (minimum 3 types of SSRI at maximum dosage for at least 12 weeks), standard augmentation strategies (consecutive administration of two atypical antipsychotics) and behavior therapy (minimum duration: 30 hours) without satisfactory treatment response²⁹. Entry criteria included Y-BOCS score at least 25; no history of psychotic disorder; no current substance use disorder. The patient gave informed consent prior to surgery.

SURGICAL PROCEDURE

After presurgery investigation – including MRI examination – KINETRA type double neuropacemaker was implanted. The target coordinates and entries at both sides were determined by a computer program. A leading angle of the electrodes was 85° sagittal and 65° coronal, and targets were determined at anterior limbs of internal capsule in both sides. On both sides the neurosurgeon made a 14 mm frontal bore, then the TCU002 electrode was led into the target. The electrodes (DBS lead kit model 3389) were led and fixed to the skull-bone. On the right side a skin pocket was made for the pacemaker; the connectings were joined to the brain electrode. The other end of connectings was joined to the KINETRA type double neuropacemaker (Medtronic Extension kit 7482). The pacemaker was started on 2.0 V base-value, the upper value was limited on 2.8 V on both sides. No adverse events occurred during the surgical procedure.

MEASURES

Pre-stimulation examinations included structural imaging (MRI) and detailed neuropsychological

tests [Verbal Fluency Test (VFT), Category Fluency Test (CFT), Trail Making Test (TMT), California Sorting Test (CST), Iowa Gambling Test (IGT), Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)]. These tests measure executive functions, namely attention, flexibility, memory, set-shifting, decision making, problem-solving. Eliminating the learning effects, we used alternative versions of the same tests, if it was possible (RBANS, Iowa Gambling Test); in cases of other tests – which have no alternative versions – we had to be satisfied with the 3 months period between the two measure points. We used the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) and Y-BOCS-SRS (Self Rating Scales) to assess obsessive-compulsive symptoms and the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) to identify anxiety symptoms. Pre-stimulation examination was carried out one month before the stimulation. Post-stimulation examinations were performed in the fourth month after the beginning of the stimulation.

Results

PRESENTATION OF THE CASE

The 37 years old patient with treatment-refractory OCD has been treated from age 17 years and he was hospitalized several times. He has many different obsessions and compulsions. His main symptoms are intrusive aggressive and contamination thoughts, washing and checking compulsions. His main fear was to harm somebody. Because of the symptoms he was totally disabled, he lost his job, and isolated totally. The obsessive-compulsive symptoms were present every day, he was not able to leave his flat unaided for years and he needed his parents' permanent help in every aspect of his life. In months before the stimulation, he spent his days in his bed, because of his fears, about his possible harmful behavior. Associated with his obsessions, he made complex checking rituals. Our patient had no history of previous suicide attempt(s) or psychosis. He was aware of his illness. The medical history of his family was positive for anxiety disorders: his brother suffers from generalized anxiety disorder.

In our case, combined pharmaco- (antidepressants, anxiolytics and antipsychotics) and psycho- (behavior, family and psychodynamic therapy) therapies were ineffective.

In the monitored three months period after the DBS we experienced a significant improvement in patient's quality of life. He moved back to his own flat, and did not need a permanent support from his parents. The medication was changed: we reduced

the dose of anxiolytics and discontinued the administration of antipsychotics. Only the antidepressant therapy remained unchanged. Our patient reported reduced OCD symptoms; his checking rituals decreased, the obsessions-free periods were longer, and he had more spontaneous actions. He was not yet able to walk alone, but he accepted help from a nurse, who regularly visited him at home. Patient began a behavior therapy again.

CLINICAL AND NEUROPSYCHOLOGICAL CHANGES

Table 2 shows changes in clinical status and changes in neuropsychological performance.

Changes in clinical condition were measured by Y-BOCS and STAI. The patient showed post-stimulation improvement in obsessive-compulsive and anxiety symptoms as well. The self reported and clinicians scored Y-BOCS decreased with 14 scores; the self-reported Y-BOCS changes mean 35% improvement. Significant improvement was found in STAI scores as well; both state and trait anxiety improved significantly after the beginning of the stimulation.

Changes in the patient neuropsychological profile were measured by the neuropsychological test battery mentioned above. Four tests showed improvement, while two tests showed deterioration. We found improvement in Verbal Fluency and Category Fluency Test; the patient found more words and categories after beginning the stimulation, then before the stimulation. The patient found more right concept in the California A Sorting Test. In the Iowa Gambling Test patient selected fewer cards from the disadvantageous desks, while he chose more from the advantageous desks. We found decreased performance in the Trail Making B test, and in the RBANS Language Index, Attention Index and Visuospatial-Constructional Index.

The performance of the patient in the RBANS Attention and Delayed Memory trials was quite poor both before and after the stimulation.

Discussion

Deep brain stimulation is a potential method in the treatment of treatment-refractory OCD. Till now the efficacy of DBS is verified only by case reports. Only a few studies compared the cognitive status of patients before and after the DBS.

We have focused on a treatment-refractory patient and his cognitive profile in this case report. Our patient underwent a DBS targeting the anterior limbs of the internal capsules. The treatment was effective and the clinical (obsessive-compulsive

Table 2. Clinical and neuropsychological changes

Test name	Baseline	After DBS	Changes
Y-BOCS	32	18	+44%
Y-BOCS-B	40	26	+35%
STAI-S	54	38	+30%
STAI-T	65	44	+32%
Verbal fluency	41	49	+16%
Perseveration	2	2	0%
Category fluency	48	56	+14%
Perseveration	2	1	-50%
Intrusive errors	2	3	+34%
California-A			
Right concept	4	9	+56%
Wrong concept	1		
Perseveration	1		
California-B			
Right concept	5	5	0%
Wrong concept	2	2	0%
Perseveration	1		
Trail Making-A	40sec	31sec	+23%
Trail Making-B	68sec	89sec	-24%
Gambling	47/53	37/63	
RBANS			
Immediate memory	76	81	+6%
Visuospatial-construct- ructional index	109	92	-16%
Language index	92	74	-20%
Attention index	64	56	-13%
Delayed memory	56	56	0%

DBS: Deep Brain Stimulation; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale; STAI: State-Trait Anxiety Inventory; Gambling: Iowa Gambling Test; RBANS: Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status

and anxiety) symptoms of our patient improved. We did not observe side effects; the procedures and stimulation were well tolerated by the patient. The extent of clinical improvement in our case study is similar to those experienced by Nuttin et al. and Anderson et al. among their patients.

Considering changes in different aspects of neuropsychological performance, our results are mixed. Specific neuropsychological deficits were demonstrated in our case study: the patient had extremely serious attention and memory deficits before stimulation (Attention Index, Delayed Memory Index) and these performance disturbances were unchanged after the stimulation as well. Our findings raised the possibility that attention and memory deficits are characteristic for treatment-refractory patients. This possibility is in contrast with the results of Gabriel et al., who observed memory improvement after DBS.

In our case, certain cognitive performances (category fluency and decision-making) improved after the stimulation.

The results of decision-making related Gambling Test showed that patient has become more sensitive to feedback (i.e., reward and punishment) and has

improved his ability to create strategy. This positive change in the sensitivity to feedback creates favorable conditions for psychotherapy and rehabilitation. In our opinion, the aim of neurosurgical interventions should be to make patients with treatment-refractory OCD suitable for psychotherapy.

We plan to further follow up the patient, regarding his clinical course and cognitive performance.

In conclusion, DBS may be a reversible last resort alternative for patients with treatment-refrac-

tory. Our results are promising, but they need to be confirmed by further studies. In our case, DBS reduced OCD symptoms, and improved the patient's quality of life. Psychiatric counseling and neuropsychological examinations remain important after DBS in order to control changes in the clinical symptoms and executive functions as well. In our opinion, DBS may be only a part of a complex treatment strategy, which consists of pharmacotherapy, psychotherapy, and possible psychosurgery.

REFERENCES

1. Shah DB, Pesiridou A, Baltuch GH, Malone DA, O'Reardon JP. Functional neurosurgery in the treatment of severe obsessive compulsive disorder and major depression. *Psychiatry (Edgemont)* 2008;5(9):24-33.
2. Lopez AC, Mathis ME, Canteras MM, Salvajoli JV, Del Porto JA, Miguel EC. Update on neurosurgical treatment for obsessive compulsive disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26(1):61-5.
3. Jenike MA, Rauch SL. Managing the patient with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: current strategies. *J Clin Psychiatry* 1994;55(3):11-7.
4. Modell JG, Mowitz JM, Curtis GC, Greden JF. Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry* 1989;1(1):27-36.
5. Baxter LR. Functional imaging of brain systems mediating obsessive-compulsive disorder: clinical studies. In: Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS (eds.). *Neurobiology of Mental Illness*. New York: Oxford University Press; 1999. p. 534-47.
6. Mashour GA, Walker EE, Martuza RL. Psychosurgery: past, present, and future. *Brain Research Reviews* 2005;48:409-19.
7. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993;50(8):873-80.
8. Szeszko PR, Robinson D, Alvir JMJ, Bilder RM, Lencz T, Ashtari M, et al. Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:913-9.
9. Kang DH, Kim JJ, Choi JS, Kim YI, Kim CW, Youn T, et al. Volumetric investigation of the frontal-subcortical circuitry in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004;16(3):342-9.
10. Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2004;132:69-79.
11. Schmidtke K, Schorb A, Winkelmann G, Hohagen F. Cognitive frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1998;43:666-73.
12. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:167-202.
13. Purcell R, Maruff P, Kyrios M, Pantelis C. Neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:415-23.
14. Cavallero R, Cavedini P, Mistretta P, Bassi T, Angelone SM, Ubbiali A, et al. Basal-cortico-frontal circuits in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: a controlled, double dissociation study. *Biol Psychiatry* 2003;54:437-43.
15. Pujol J, Torres I, Deus J. Functional magnetic resonance imaging study of frontal lobe activation during Word Generation in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1999;45:891-7.
16. Kwon JS, Kim JJ, Lee DW. Neural correlates of clinical symptoms and cognitive dysfunction in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Research Neuroimaging* 2003;122:37-47.
17. Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakatani E, Nabeyama M, Yoshizato C, et al. Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2005;57:901-910.
18. Rauch SL, Weding MM, Wright CI, Martis B, McMullin KG, Shin LM, et al. Functional magnetic resonance imaging study of regional brain activation during implicit sequence learning in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2007;61(3):330-36.
19. Van der Wee NJA, Ramsey NF, Jansma JM. Spatial working memory deficits in obsessive compulsive disorder are associated with excessive engagement of the medial frontal cortex. *Neuroimage* 2003;20:2271-80.
20. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 1999;354:1526.
21. Anderson D, Ahmed A. Treatment of patients with intractable obsessive-compulsive disorder with anterior capsular stimulation. *J Neurosurg* 2003;98:1104-8.
22. Gabriels L, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:275-82.
23. Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, Albuher R. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:510-16.
24. Tass PA, Klosterkötter J, Schneider F, Lenartz D, Koulousakis A, Sturm V. Obsessive-compulsive disorder: development of demand-controlled deep brain stimulation with methods from stochastic phase resetting. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:527-34.
25. Huff W, Lenartz D, Schorman M, Lee SH, Kuhn J, Koulousakis A, et al. Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: outcomes after one year. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2009.
26. Okun MS, Mann G, Foote K, Shapira NA, Bowers D, Springer U, et al. Deep brain stimulation in the internal capsule and nucleus accumbens region: responses observed during active and sham programming. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:310-14.
27. Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C, Guehl D, Amieva H, Benazzouz A, et al. Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. *J Neurosurg* 2004;101:682-6.
28. Rauch SL, Dougherty DD, Malone D, Rezaei A, Friehs G, Fischman AJ, et al. A functional neuroimaging investigation of deep brain stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Neurosurg* 2006;104:558-65.
29. Husted DS, Shapira NA. A review of the treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: from medicine to deep brain stimulation. *CNS Spectr* 2004;9(11):833-47.

5.4. Tanulmány IV. Döntéshozási folyamatok, problémamegoldás kényszerbetegeknél

Harsányi András, Csigó Katalin, Demeter Gyula: *Kényszerbetegség – Elmélet, terápia, kutatás* Lélekben Otthon, Budapest 2010.

IRODALOMJEGYZÉK

Abbruzesse M, Ferri S, Scarone S (1995): Wisconsin Card Sorting Test performance in obsessive-compulsive disorder: no evidence for involvement of dorsolateral prefrontal cortex *Psychiatry Research* 58, 37-43.

Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, Albucher R. (2005): Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder *Biological Psychiatry* 57, 510-516.

Alexander, G. E., DeLong, M. R., Strick, P. L. (1986): Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex *Annuales Reviews of Neuroscience* 9, 357-381.

Aouizerate BD, Guehl E, Cuny F. (2004): Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder *Progress in Neurobiology* 72, 195-221.

Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C, Guehl D, Amieva H, Benazzouz A (2004): Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. *Journal of Neurosurgery* 101, 682-686.

Aouizerate B, Rotgé JY, Bioulac B, Tignol J. (2007): Present contribution of neurosciences to a new clinical reading of obsessive-compulsive disorder *Encephale* 33(2), 203-10.

Badre, D. (2008): Cognitive control, hierarchy, and the rostro-caudal organization of the frontal lobes *Trends in Cognitive Sciences* 5,12, 193-200.

Bannon S., Gonsalvez CJ., Croft RJ., Boyce PM. (2002): Response inhibition deficits in obsessive-compulsive disorder *Psychiatry Research* 110, 165-174.

Bar-On R., Tranel D., Denburg NL., Bechara A. (2003): Exploring the neurological substrate of emotional and social intelligence *Brain* 126, 1790-1800.

Baxter LR., (1998): Functional imaging of brain systems mediating obsessive-compulsive disorder: clinical studies. In: Charney DS., Nestler EJ., Bunney BS Eds. *Neurobiology of Mental Illness* 534-547. Oxford University Press, New York

Beatty WW, Monson N. (1990): Problem solving in Parkinson's disease: comparison of performance on the Wisconsin and California Card Sorting Test *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 3, 163-171.

Beatty WW, Katzung VM, Nixon SJ, Moreland VJ. (1993): Problem-solving deficit in alcoholics: evidence from the California Card Sorting test *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* 54, 6, 687-692.

Beatty WW., Jovic Z., Monson N., Katzung VM (1994): Problem solving by schizophrenic and schizoaffective patients on the Wisconsin and California Card Sorting Test *Neuropsychology* 8, 49-54.

Bechara, A., Damasio A., Damasio H., Anderson S. (1994): Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex *Cognition* 50, 7-15.

Bechara A., Damasio H., Tranel D., Damasio AR. (2005): The Iowa Gambling Test and the somatic marker hypothesis: some questions and answers *Trends in Cognitive Sciences* 9, 4, 159-162.

Benton, AL., Hamsher, K. (1976): *Multilingual aphasia examination* University of Iowa, Iowa City

Biver F, Goldman S, Francois A (1995): Changes in metabolism of cerebral glucose after stereotactic leukotomy for refractory obsessive-compulsive disorder: a case report. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 58, 502-505.

Brand M., Recknor EC., Grabenhorst F., Bechara A (2007): Decisions under ambiguity and decisions under risks: correlations with executive functions and comparisons of two different gambling tasks with implicit and explicit rules *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 29, 86-99.

Breit S., Schulz JB., Benabid AL (2004): Deep brain stimulation *Cell and Tissue Research* 318, 275-288.

Cavallero R., Cavedini P, Mistretta P, Basso T, Angelone SM, Ubbiali A, Bellodi L. (2003): Basal-corticofrontal circuits in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: a controlled double dissociation study *Biological Psychiatry* 54, 437-443.

Cavedini P, Bassi T, Zorzi C, Bellodi L (2002): The advantages of choosing antiobsessive therapy according to decision making functioning *Journal of Clinical Psychopharmacology* 24, 628-631.

Cavedini P., Bassi T., Zorzi C., Bellodi L. (2004): The advantages of choosing antiobsessive therapy according to decision-making functioning *Journal of Clinical Psychopharmacology* 24, 6, 628-631.

Christensen DD, Laitinen LV, Schmidt LJ, Hariz MI. (2002): Anterior capsulotomy for treatment of refractory obsessive-compulsive disorder: results in a young and an old patient. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 79(3-4), 234-244.

Chan RC, Shum O, Touloupoulon T. (2008): Assessment of executive functions: review of instruments and identification of critical issues *Archives of Clinical Neuropsychology* 23, 201-216.

Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA, Robbins TW, Sahakian BJ. (2005): The neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioral inhibition as candidate endophenotypic markers *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 29, 399-419.

Christmas, D, Morrison, C, Eljamel, MS, Matthews, K. (2004): Neurosurgery for mental disorder *Advances in Psychiatric Treatment* 10, 189-199.

Corsi, PM. (1972). *Human memory and the medial temporal region of the brain*. Unpublished doctoral dissertation, McGill University, Montreal.

Crouch JA, Greve, KW, Brooks J (1996): The California Card Sorting test may dissociate verbal and non-verbal concept formation abilities *British Journal of Clinical Psychology* 35, 3, 431-434.

Cummings JL. (1993): Frontal-subcortical circuits and human behavior *Archives of Neurology* 50, 8, 873-880.

Csigó, K., Harsányi A., Demeter Gy., Rajkai Cs., Németh A., Racsmány M. (2010): Long-term follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder treated by anterior capsulotomy: A neuropsychological study *Journal of Affective Disorder* 126. 198-205.

Csigó Katalin, Döme László, Harsányi András, Demeter Gyula, Racsmány Mihály (2010): Deep brain stimulation for treatment refractory obsessive-compulsive disorder – a case report *Clinical Neuroscience/Ideggyógyászati Szemle* 63 (3-4): 137-142.

Csigó Katalin, Harsányi András, Demeter Gyula, Németh Attila, Racsmány Mihály (2008): Terápiarezisztens kényszerbetegek műtéti kezelése *Psychiatria Hungarica* 23(2): 94-108.

Csigó Katalin (2010): Döntéshozási folyamatok *Pannonhalmi Szemle* 18(3). 70-76.

Damasio AR., Everitt BJ., Bishop D. (1996): „The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex” *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 351, 1346, 1413-1420.

Deckersbach T., Savage CR, Dougherty DD. et al. (2005): Spontaneous and directed application of verbal learning strategies in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder *Bipolar Disorders* 7 (2), 166-175.

Degraeve G., Andenaest K. (2006): Case-report of right unilateral anterior capsulotomy for obsessive-compulsive disorder *European Neuropsychopharmacology* 16, 4, 551-552.

Delis, DC., Squire, LR., Bihrlé, A., Massman, P. (1992). Componential analysis of problemsolving ability: Performance of patients with frontal lobe damage and amnesic patients on a new sorting test. *Neuropsychologia* 30, 683-697.

Dimitrov M., Grafman J., Soares AHR., Clark K (1999): Concept formation and concept shifting in frontal lesion and Parkinson's disease assessed with the California Card Sorting Test *Neuropsychology* 13, 135-143.

Dunn BD., Dalgleish T., Lawrence AD. (2006): The somatic marker hypothesis: a critical evaluation *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 30, 239-271.

Ernst M, Bollak C, Mouratidis M. et al. (2002): Decision-making in a risk-taking test: a PET study *Neuropsychopharmacology* 26, 682-691.

Fletcher PC, Henson RN. (2001): Frontal lobes and human memory insights from functional neuroimaging *Brain* 124, 849-881.

Fodstad H, Strandman E, Karlsson B, West KA. (1982): Treatment of chronic obsessive-compulsive states with stereotactic anterior capsulotomy or cingulotomy. *Acta Neurochirurgica*, 62, 1-23.

Fossati P., Ergis AM., Allilaire JF. (2001): Problem-solving abilities in unipolar depressed patients: comparison of performance on the modified version of the Wisconsin and the California Sorting Test *Psychiatry Research* 104, 145-156.

Friedlander L., Desrocher M. (2006): Neuroimaging studies of obsessive-compulsive disorder in adults and children *Clinical Psychology Review* 26, 32-49.

Fukui H, Murai T, Fukuyama H, Hayashi T, Hanakawa T. (2005): Functional activity related to risk anticipation during performance of the Iowa Gambling Task *NeuroImage* 24, 253–259.

Fullana MA, Vilagut G, Rojas-Farrerea S, et al. (2010): Obsessive-compulsive symptom dimensions in the general population: results from an epidemiological study in six European countries *Journal of Affective Disorder* 124, 291-299.

Fuster JM. (1997): *The prefrontal cortex. Anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe* Philadelphia, New York, Lippincott-Raven

Gabriels L, Cosyns P, Nuttin B, Demeulemeester H, Gybels J. (2003): Deep brain stimulation for treatment refractory obsessive compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases *Acta Psychiatrica Scandinavica* 107, 275-282.

Gabriels L, Cosyns P, Nuttin B. (2011): Differential impact of deep brain stimulation or anterior capsulotomy on general functioning, personality features and quality of life in obsessive-compulsive disorder *European Psychiatry* 26, 1, 1140.

Goodglass, H., Kaplan, E. (1972). *Assessment of aphasia and related disorders*. Philadelphia, Lea & Febiger.

Goodman, WK, Price, LH, Rasmussen SA, Mazure C. (1989): The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS): development, use, reliability *Archives of General Psychiatry* 46, 1006-1011.

Greve KW, Farell JF, Besson PSm Crouch JA. (1995): A psychometric analysis of California Card Sorting Test *Archives of Clinical Neuropsychology* 10, 3, 265-278.

Hamilton M. (1959): The assessment of anxiety states by rating *British Journal of Medical Psychology* 32, 50–55.

Hamilton, M (1960): A rating scale for depression *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 23, 56-62.

Hariz M. (2002): Complications of deep brain stimulation *Movement Disorders* 17 Suppl 3: S162–S166

Harsányi András, Csigó Katalin, Demeter Gyula: *Kényszerbetegség – Elmélet, terápia, kutatás* Lélekben Otthon, Budapest 2010.

Hasselbach SG, Hansen ES, Jakobsen TB (et al.) (2007): Reduced midbrain-pons serotonin transporter binding in patients with obsessive-compulsive disorder *Acta Psychiatrica Scandinavica* 115, 5, 388-394.

Hay P., Sachdev P., Cumming S., Smith J.S., Lee T., Kitchener P., Matheson J. (1993): Treatment of obsessive-compulsive disorder by psychosurgery *Acta Psychiatrica Scandinavica* 87,197–207.

Hesse S, Muller U, Lincke T. (2005) Serotonin and dopamine transporter binding in patients with obsessive-compulsive disorder *Psychiatry Research* 140, 63-72.

Hsu M, Bhatt M, Adolphs R, Tranel D, Camerer CF. (2005): Neural systems responding to degrees of uncertainty in human decision-making *Science* 310, 1680-1683.

Huey, ED, Zahn R., Krueger F. et. al. (2008): A psychological and neuroanatomical model of obsessive-compulsive disorder *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 20, 4, 390-408.

Huff W, Lenartz D, Schorman M, Lee SH, Kuhn J, Koulousakis A et al (2009): Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: outcomes after one year *Clinical Neurology and Neurosurgery* 1-7.

Husted DS, Shapira NA (2004): A review of the treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: from medicine to deep brain stimulation *CNS Spectrum* 9, 11, 833-847.

Jenike M, Rauch S (1994): Managing the patient with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: current strategies *Journal of Clinical Psychiatry* 55, 3, 11-17.

Jenike MA (1998): Neurosurgical treatment of obsessive-compulsive disorder *British Journal of Psychiatry* 35, 79-90.

Jeong S, Seo Y, Kim Y, Lee Y, Park Y, Jeong I et al. (2007): Cognitive versus emotional decision-making in healthy subjects using the Game of Dice Task and the Iowa Gambling Task *European Neuropsychopharmacology* 17, 4, 299-300.

Kable JW, Glimcher PW. (2007): The neural correlates of subjective value during intertemporal choice *Nature Neuroscience* 10, 1625-1633.

Kang DH, Kim JJ, Cho JS, Kim YI, Kim CW, Youn T (2004): Volumetric investigation of the frontal-subcortical circuitry in patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 16, 342-349.

Karunaratne RA. (2009): Tremors: What they are and how you treat them *The Sunday Times* 09, 20.

Krawczyk DC. (2002): Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making *Neuroscience and Biobehavior Review* 26, 631-664.

Kringelbach ML, Rolls ET. (2004): The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology *Progress in Neurobiology* 72, 341-372.

Kuelz AK, Hohagen F, Voderholzer U. (2004): Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review *Biological Psychiatry* 65, 185-236.

Kun, M., Szegedi, M. (1971). *Az intelligencia mérése*. Budapest, Akadémiai Kiadó.

Langen M, Durston S, Kas MJH. et al. (2011): The neurobiology of repetitive behavior:...and men *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 35, 356-365.

Lawrence NS, Wooderson S, Mataix-Cols D, David R, Specker A, (2006): Decision making and set shifting impairments are associated with distinct symptom dimensions in OCD *Neuropsychology* 20, 409-419.

Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, Ort SL, Swartz KL, Stevenson J, et al. (1989): The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 28, 566–573.

Li X, Lin Lu Z, D'Argembeau A, et al. (2010): The Iowa Gambling Task in fMRI images *Human Brain Mapping* 31, 3, 410–423.

Liu K., Zhang H., Liu C., Guan Y., Lang L, Cheng Y. et al. (2008): Stereotactic treatment of refractory obsessive-compulsive disorder by bilateral capsulotomy with 3 years follow-up *Journal of Clinical Neuroscience* 15, 622-629.

Lopez AC, Mathis ME, Canteras MM et al. (2004): Update on neurosurgical treatment for obsessive-compulsive disorder *Review of Brazilian Psiquiatria* 26, 1, 61-65.

Lurija AR. (1973): *The working brain* Penguin, London

MacDonald A, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS. (2000): Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control *Science* 9, 288, 1835-1838.

Maia TV, McClelland JL. (2005): The somatic marker hypothesis: still many questions but no answer *Trends in Cognitive Sciences* 9,4,162-164.

Mashour GA, Walker EE, Martuza RL (2005): Psychosurgery: past, present, and future *Brain Research Reviews* 48, 409– 419.

Milad MR, Rauch SL. (2012): Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways *Trends in Cognitive Science* 16, 43-51.

Miller EK.(1999): The prefrontal cortex: complex neural properties for complex behavior *Neuron* 22, 15-17.

Miller E, Cohen J (2001): An integrative theory of prefrontal cortex function *Annual Review of Neuroscience* 24, 167-202.

Mindus P, Rauch SL, Nyman H. (1994): Capsulotomy and cingulotomy as treatments for malignant obsessive-compulsive disorder: an update. In: Hollander E. Zohar J Eds. *Current insight in obsessive-compulsive disorder* Wiley and Sons Ltd 245-276.

Mindus P, Meyerson BA. (1995): Anterior capsulotomy for intractable anxiety disorders. In: Schmidek HH, Seet WH Eds. *Operative neurosurgical techniques* W.B. Saunders Company 1443-1455.

Miyake, A., Friedman, NP., Emerson, MJ., Witzki, AH., Howerter, A., Wager, TD. (2000): The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex „frontal lobe” tasks: a latent variable analysis *Cognitive Psychology* 41, 49-100.

Modell JG, Mountz JM, Curtis GC. et al. (1998): Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 1, 27-36.

Mohr PN, Li SC, Heekeren HR (2010): Neuroeconomics and aging: neuromodulation of economic decision making in old age *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 34, 678-688.

Montgomery S., Zohar J. (1999): *Obsessive-compulsive disorder* Martin Dunitz Ltd. London

Nielen MMA, Veltman DJ, de Jong R, Mulder G, den Boer JA. (2002): Decision making performance in obsessive-compulsive disorder *Journal of Affective Disorders* 69, 257-260.

Nyman H, Mindus P. (1995): Neuropsychological correlates of intractable anxiety disorder before and after capsulotomy. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 91, 23-31.

Nyman H., Andreewitch S., Lundback E., Mindus P. (2001): Executive and cognitive functions in patients with extreme obsessive-compulsive disorder treated by capsulotomy *Applied Neuropsychology* 8, 2, 91-98.

Okun M, Mann G, Foote K, Shapira N, Bowers D, Springer U (2007): Deep brain stimulation in the internal capsule and nucleus accumbens region: responses observed during active and sham programming *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 78, 310-314.

Oliver B, Gascon J, Aparicio A et al. (2003): Bilateral anterior capsulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder *Stereotactic Functional Neurosurgery* 81, 90-95.

Olley A., Malhi G., Sachdev P (2007): Memory and executive functioning in obsessive-compulsive disorder: a selective review *Journal of Affective Disorders* 104, 15-23.

Packard, MG. (2009): Anxiety, cognition, and habit: a multiple memory systems perspective *Brain Research* 121-128.

Paulus MP. (2007): Decisionmaking dysfunctions in psychiatry – altered homeostatic processing? *Science* 318, 602-606.

Pennington, BF, Ozonoff, S. (1996): Executive functions and developmental psychopathology *Journal of Clinical Psychology, Psychiatry* 37, 51-87.

Polosan M, Millet B, Bougerol T, Olié JP, Devaux B (2003): Psychosurgical treatment of malignant OCD: three case reports *Encephale* 29, 6, 545-552.

Randolph, C. (1998). *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

Rauch SL. (1994): Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography *Archives of General Psychiatry* 51, 62-70.

Rao NP, Yanardan R., Kumar KJ, Chandrashekar TK. (2008): Are neuropsychological deficits trait markers in obsessive-compulsive disorder? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 32, 6, 1 1574-1579.

Rasmussen SA, Eisen JL. (1997): Treatment strategies for chronic and refractory obsessive-compulsive disorder *Journal of Clinical Psychiatry* 58, 13, 9-13.

Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L. (eds.) (1998): *The prefrontal cortex. Executive and cognitive functions* Oxford-New York-Tokyo, Oxford University Press

daRocha FF, Malloy-Diniz L, Lage NV, Romano-Silva MA, deMarco LA, Correa U. (2008): Decision-making impairment is related to serotonin transporter promoter polymorphism in a sample of patients with obsessive-compulsive disorder *Behavioral Brain Research* 195, 159-163.

Rolls ET. (2000): The orbitofrontal cortex and reward *Cerebral Cortex* 10, 284-294.

Rück, C, Andréewitch S, Flyckt K, Edman G, Nyman H, Meyerson BA., et al. (2003):

Capsulotomy for refractory anxiety disorder: long term follow up of 26 patients *American Journal of Psychiatry* 160(3), 513-521.

Sanfey, AG. (2007) : Social decision-making: insights from game theory and neuroscience *Science* 26, 318, 598-602.

Saver JL, Damasio AR. (1991): Preserved access and processing of social knowledge in a patient with acquired sociopathy due to ventromedial frontal damage *Neuropsychologia* 29, 12, 1241-1249.

Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. (1998): Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder *British Journal of Psychiatry* 26-37.

Schoenbaum G., Roesch MR, Stalnaker TA. (2006): Orbitofrontal cortex, decision-making and drug addiction *Trends in Neuroscience* 29, 2, 116-124.

Schoenbaum G, Esber GR. (2010): How do you (estimate you will) like them apples? Integration as a defining trait of orbitofrontal function *Current Opinion in Neurobiology* 20, 205-211.

Schwartz JM (1998): Neuroanatomical aspects of cognitive-behavioural therapy response in obsessive-compulsive disorder. An evolving perspective on brain and behaviour. *British Journal of Psychiatry* 35, 38-44.

Servello D., Sassi M., Brambilla A., Porta M., Haq I., Foote K.D., Okun M.S. (2009): De novo and rescue DBS leads for refractory Tourette syndrome patients with severe comorbid OCD: a multiple case report *Journal of Neurology* 256(9), 1533-1539.

Silton RL, Heller W, Towers DB et al. (2010): The time course of activity in dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex during top-down attentional control *Neuroimage* 50, 1292-1302.

Starcke K, Tuschen-Caffier B, Markowitsch HJ, Brand M. (2010): Dissociation of decisions in ambiguous and risky situations in obsessive-compulsive disorder *Psychiatry Research* 175, 114-120.

Stroop, JR. (1935): Studies of interference in serial verbal reactions *Journal of Experimental Psychology* 18, 643-662.

Szeszko PR, Robinson D, Alvir J. (1999): Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry* 56, 913-919.

Tass P, Klosterkötter J, Schneider F, Lenartz D, Koulousakis A, Sturm V (2003): Obsessive-compulsive disorder: development of demand controlled deep brain stimulation with methods from stochastic phase resetting *Neuropsychopharmacology* 28, 527-534.

Tekin S, Cummings JL (2002): Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update *Journal of Psychosomatic Research* 53, 2, 647-654.

Toplak ME., Sorge GB., Benoit A., West RF., Stanovich KE. (2010): Decision making and cognitive abilities: a review of associations between Iowa Gambling Test performance, executive functions, and intelligence *Clinical Psychology Review* 30, 562-581.

Toulouse E, Piéron H. (1977): *Durchstrichtest*. In: Hiltmann H (ed.). *Kompendium der Psychodiagnostische Tests* Bern, Huber

Valálik I. (2010): Idegsebészeti eljárások In: Harsányi A., Csigó K., Demeter Gy. Szerk. *Kényszerbetegség: elmélet, kutatás, terápia* Lélekben Otthon Könyvek, Budapest

Valálik I. szerk. (2012): *Sztereotaxiás és funkcionális idegsebészet* Akadémiai Kiadó megjelenés alatt

Van den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ et al. (2005): Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder *Archives of General Psychiatry* 62, 301-310.

Van Veen V, Carter CS (2002): The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies *Physiology and Behavior* 77, 45, 477-482.

Wayne K. Goodman KD, Foote BD. Et al. (2010): Deep brain stimulation for intractable obsessive-compulsive disorder: pilot study using a blinded, staggered-onset design *Biological Psychiatry* 67, 535-542.

Whiteside S, Port J, Abramowitz J: A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder *Psychiatry Research*; 132, 69-79.

Wingard JC., Packard, MG. (2008): The amygdala and emotional modulation of competition between cognitive and habit memory *Behavioural Brain Research* 193, 126-131.

Yin H.H., Knowlton B.J. (2006): The role of the basal ganglia in habit formation *Reviews of Neuroscience* 7, 464-475.