

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC

THÈSE PRÉSENTÉE À
L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIÈRES

COMME EXIGENCE PARTIELLE
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR
MARIE-JOSÉE BÉDARD

PROFIL NEUROPSYCHOLOGIQUE ET MÉTABOLIQUE ASSOCIÉ AU TROUBLE
OBSESSIONNEL COMPULSIF : IMPACT DES SYMPTÔMES COMORBIDES
D'ANXIÉTÉ ET DE DÉPRESSION

MAI 2009

Université du Québec à Trois-Rivières

Service de la bibliothèque

Avertissement

L'auteur de ce mémoire ou de cette thèse a autorisé l'Université du Québec à Trois-Rivières à diffuser, à des fins non lucratives, une copie de son mémoire ou de sa thèse.

Cette diffusion n'entraîne pas une renonciation de la part de l'auteur à ses droits de propriété intellectuelle, incluant le droit d'auteur, sur ce mémoire ou cette thèse. Notamment, la reproduction ou la publication de la totalité ou d'une partie importante de ce mémoire ou de cette thèse requiert son autorisation.

Ce document est rédigé sous la forme d'un article scientifique, tel que stipulé dans les règlements des études avancées (art. 16.4) de l'Université du Québec à Trois-Rivières. Les articles ont été rédigés selon les normes de publication de revues reconnues et approuvées par le Comité d'études de cycles supérieurs en psychologie. Les noms du directeur et co-directeur de recherche pourraient donc apparaître comme co-auteur de l'article soumis pour publication.

Sommaire

Le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) est caractérisé par des pensées récurrentes et persistantes (obsession) ou par des comportements répétitifs (compulsion) (American Psychiatric Association, 1994). Bien que souvent méconnue et surtout sous-diagnostiquée, cette entité psychiatrique affecterait 2 à 3% de la population mondiale et serait au 4^e rang des maladies psychiatriques en terme de prévalence (Sadock & Sadock, 2007). Des études ont démontré que le TOC pourrait être dû à un fonctionnement déficitaire entre certaines régions du cerveau. Les principaux travaux sur le TOC réalisés en imagerie cérébrale soulignent constamment la contribution des circuits fronto-sous-corticaux, et plus particulièrement ceux qui trouvent leur origine au niveau du cortex orbitofrontal et du cortex cingulaire antérieur (Friedlander & Desrocher, 2006; Saxena, 2003). Or, comme ces régions cérébrales sont aussi associées à certaines habiletés cognitives, notamment les fonctions exécutives, plusieurs études neuropsychologiques ont tenté d'identifier des troubles cognitifs possiblement associés au TOC. Par contre, celles-ci ne parviennent pas à identifier un profil neuropsychologique spécifique au TOC admis par l'ensemble de la communauté scientifique. Différents facteurs méthodologiques expliqueraient l'inconsistance des résultats obtenus, tels que l'usage fréquent de petits échantillons, un pairage patient-témoin inadéquat et l'utilisation d'une variété d'épreuves neuropsychologiques qui diffèrent d'une étude à l'autre.

Des études d'imagerie cérébrale ont commencé à utiliser la spectroscopie par résonance magnétique (SRM), afin d'investiguer de possibles changements métaboliques cérébraux associés au TOC. Une fois de plus, les résultats obtenus

différent d'une étude à l'autre et ne permettent pas d'identifier un profil métabolique spécifique associé au TOC.

En regard de ces résultats peu concluants, des chercheurs ont émis l'hypothèse que l'association fréquente entre les symptômes dépressifs et anxieux et le TOC puisse expliquer une part de la variabilité des résultats des études cognitives et spectroscopiques. De plus, il a été suggéré que la sévérité de la maladie puisse avoir un impact différent sur le fonctionnement cognitif et métabolique des personnes avec un TOC, et conséquemment influencer les résultats des études.

La première étude de cette thèse doctorale avait donc pour objectifs : 1) de caractériser le profil cognitif de 40 sujets avec un TOC (et de 22 sujets contrôles) en utilisant une approche par domaine cognitif plutôt que par test individuel. Pour ce faire, neuf domaines cognitifs ont été créés à partir de tests neuropsychologiques formels évaluant différentes habiletés cognitives, avec une plus grande emphase sur les fonctions attentionnelles et exécutives ; 2) et d'examiner l'impact de la sévérité du TOC et des symptômes anxieux et dépressifs associés à cette pathologie sur les performances cognitives.

Les résultats en lien avec le premier objectif démontrent que les deux seuls domaines cognitifs qui semblent affectés par le TOC sont la vitesse psychomotrice et la vitesse de traitement de l'information. Par contre, la diminution de la vitesse de traitement de l'information semble être tributaire de la composante motrice souvent associée aux épreuves utilisées pour mesurer cette habileté. De plus, de subtiles difficultés cognitives ont été objectivées à partir de mesures cognitives expérimentales,

voire plus spécifiques à l'évaluation du fonctionnement des régions orbitofrontales et cingulaires. Finalement, les résultats démontrent que les symptômes d'anxiété et de dépression chez les sujets ayant un TOC, semblent davantage affecter les mesures neuropsychologiques classiques d'évaluation du fonctionnement exécutif, que la symptomatologie du TOC en soi. Ainsi, les symptômes comorbides d'anxiété et de dépression semblent jouer un rôle important sur le profil des atteintes cognitives pouvant être associées faussement au TOC et apparaissent donc essentiels à la compréhension de cette pathologie. Par contre, la sévérité de la pathologie n'influencerait pas de manière significative les performances cognitives. En somme, il semble que peu de déficits cognitifs soient spécifiquement associés au TOC ou que les épreuves classiques utilisées en neuropsychologie clinique ne soient pas suffisamment sensibles pour cerner les subtilités cognitives en lien avec cette maladie.

La seconde étude de cette thèse doctorale avait pour buts : 1) d'examiner le profil métabolique associé au TOC, par le biais de la technique de la spectroscopie par résonance magnétique du proton (^1H SRM). Plus spécifiquement, les ratios de quatre principaux métabolites cérébraux sur le marqueur de la créatine (Cr) : le N-acétylaspartate (NAA/Cr), le complexe glutamate-glutamine (Glx/Cr), le *myo*-inositol (*mI*/Cr) et la choline (Cho/Cr) ont été mesurés dans sept régions cérébrales d'intérêt chez 13 sujets avec un TOC et 12 sujets contrôles issus des mêmes échantillons de la précédente étude. Les régions qui ont été investiguées sont les lobes orbitofrontaux droit et gauche, les lobes temporaux médians droit et gauche, les thalami droit et gauche et le cingulum antérieur; 2) et d'évaluer l'influence de la sévérité du TOC ainsi que des

symptômes comorbides d'anxiété et de dépression sur la valeur des différents ratios métaboliques mesurés par le biais d'analyses corrélationnelles.

Les résultats ne montrent aucune différence statistiquement significative entre les groupes pour chacun des ratios de métabolites mesurés dans les sept régions cérébrales d'intérêt. Cependant, une corrélation négative entre le ratio mI/Cr dans le lobe orbitofrontal gauche et la sévérité des symptômes obsessionnels-compulsifs, suggère un rôle possible du mI dans la pathophysiologie du TOC. Tout comme dans la première étude, alors que peu de déficits neuropsychologiques apparaissent attribuables au TOC, il semble également que peu de particularités métaboliques soient spécifiques à la maladie. Par contre, on observe à nouveau une influence des symptômes comorbides d'anxiété et de dépression qui sont associés à des baisses ou des hausses de certains ratios de métabolites dans différentes régions cérébrales investiguées. Ainsi, les symptômes comorbides d'anxiété et de dépression semblent avoir un impact vraisemblable, à la fois sur le profil neuropsychologique et métabolique des sujets présentant un TOC, du moins deux approches distinctes (cognitive et imagerie cérébrale) tendent à le démontrer.

Table des matières

Sommaire.....	iii
Table des matières.....	vii
Remerciements.....	ix
1. Introduction	1
1.1. Le trouble obsessionnel-compulsif.....	2
1.2. Structures neuroanatomiques et circuits neuronaux impliqués.....	5
1.3. Neuropsychologie du TOC.....	7
1.4. La spectroscopie par résonance magnétique.....	19
1.5. Études en spectroscopie par résonance magnétique dans le TOC.....	20
1.6. Présentation des deux articles.....	25
2. Article 1 : The Neuropsychology of OCD Revisited: Impact of Subclinical Symptoms.....	29
2.1. Abstract.....	30
2.2. Introduction.....	31
2.3. Method.....	39
2.4. Results.....	49
2.5. Discussion.....	52
2.6. References.....	71
3. Article 2 : Brain Magnetic Resonance Spectroscopy in Obsessive-Compulsive Disorder: The Importance of Considering Subclinical Symptoms of Anxiety and Depression.....	80

3.1. Abstract.....	81
3.2. Introduction.....	82
3.3. Method.....	85
3.4. Results.....	89
3.5. Discussion.....	90
3.6. References.....	108
Discussion générale.....	114
4.1. Rappel des principaux résultats.....	115
4.2. Contributions de la recherche.....	125
4.3. Limites de l'étude et recherches futures.....	131
5. Conclusion.....	137
Références.....	140
7. Appendice.....	154
7.1. Appendice A : Règle de soumission à la revue scientifique Archives of Clinical Neuropsychology.....	155
7.2. Appendice B : Règle de soumission à la revue scientifique Psychiatry Research : Neuroimaging.....	161

Remerciements

Au moment de la présentation de cette thèse, j'exprime ma reconnaissance à tous ceux et celles qui ont contribué à divers titres à sa forme définitive. Je remercie ma directrice de recherche, la professeure Lucie Godbout, pour ses idées, son aide, son optimisme, ainsi que pour m'avoir accueillie dans son laboratoire. Je veux aussi exprimer ma gratitude à ma co-directrice de recherche, Dre Sophie Chantal, pour m'avoir permis de mener ma recherche à son terme dans les meilleures conditions. Je voudrais particulièrement la remercier pour sa confiance et ses relectures aussi méticuleuses que pertinentes. Merci, Sophie, pour ta direction chaleureuse et rigoureuse, sans laquelle cet accomplissement n'aurait pas été possible. Merci aussi de m'avoir offert un environnement de travail stimulant, dans le bureau juste à côté du tien, afin de faciliter nos échanges au cours de ce processus doctoral. Je te remercie également pour le temps important que tu m'as consacré, et cela même lorsque tu n'en avais pas, pour le support psychologique dans les périodes plus difficiles, et pour le plaisir répété qu'on a eu à travailler ensemble durant ces cinq dernières années! Je tiens aussi à remercier le professeur Christian Joyal pour sa collaboration significative au moment de la rédaction du premier article de cette recherche, mais aussi pour ses révisions des versions anglaises, son support et ses nombreux conseils. De plus, je suis grée au professeur Frédéric Langlois, membre du comité de thèse, pour ses lectures patientes, ses avis critiques et ses nombreuses suggestions. Je tiens à remercier le Dr Andrea Bertolo pour son aide dans la réalisation des analyses statistiques. Ma reconnaissance sincère va aussi aux psychiatres, Drs Édouard Auger et David Olivier, ainsi qu'au neurochirurgien Dr Claude Picard pour

m'avoir référé plusieurs de leurs patients. Je suis également reconnaissante de la collaboration de mon amie, Dre Caroline Bell qui a accepté de relire certaines sections de cette thèse pour rehausser la qualité du français, ainsi que de la collaboration de Karina Duguay-Gagné à la collecte des données. Je tiens aussi à remercier les membres du comité de jury de cette thèse doctorale, soient les professeurs Claude Braun, Pierre Nolin et Annie Stipanivic, qui ont consacré temps et énergie à l'évaluation de cette thèse doctorale et m'ont permis d'améliorer son contenu par leurs commentaires pertinents. Enfin, je remercie aussi très chaleureusement mes parents et amis qui m'ont soutenue et encouragée à persévérer même quand je me croyais incapable de continuer, ainsi que mon ami Louis-Jean Garceau, pour son support continuel durant tout mon cheminement.

Introduction

Ce travail de recherche a pour principal objectif de mieux comprendre le trouble obsessionnel-compulsif sur les plans neuropsychologique et métabolique, tout en prenant en considération l'impact de la sévérité du TOC ainsi que celle de la symptomatologie dépressive et anxieuse souvent associée à cette maladie. Le profil neuropsychologique a été étudié à partir d'une batterie exhaustive de tests cognitifs et le profil métabolique a été investigué par le biais de la technique de la spectroscopie par résonance magnétique (SRM). L'introduction servira à décrire le contexte théorique à l'intérieur duquel la présente recherche prend place, pour ensuite présenter les objectifs principaux des deux articles scientifiques de cette thèse doctorale. Une discussion et une conclusion générale complèteront le document.

Le trouble obsessionnel-compulsif

Le TOC est une affection psychiatrique impliquant la présence d'obsessions et de compulsions récurrentes telles que définies par le DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). Les obsessions et les compulsions sont à l'origine de sentiments marqués de détresse, d'une perte de temps considérable (plus d'une heure par jour), et interfèrent de façon significative avec les activités habituelles du sujet, son fonctionnement professionnel, ses activités et relations sociales courantes. Les obsessions sont définies par la présence de pensées, impulsions ou représentations récurrentes et persistantes qui apparaissent le plus souvent au sujet comme un phénomène pathologique, émanant de sa propre activité psychique et persistant malgré tous ses efforts pour s'en débarrasser. Elles sont le plus souvent égodystones, c'est-à-

dire que le sujet interprète le contenu des pensées obsédantes comme étranger à lui-même, en désaccord avec ses propres croyances et valeurs, et hors de son contrôle.

Les obsessions les plus communes sont des pensées répétées de contamination (p. ex., être contaminé en serrant la main d'une autre personne), des doutes répétés (p. ex., se demander si l'on a fait une certaine action, comme avoir blessé quelqu'un dans un accident de la route ou avoir laissé une porte non barrée), un besoin de placer les choses dans un ordre particulier (p. ex., une souffrance intense quand les objets sont en désordre ou asymétriques), des impulsions agressives ou horribles (p. ex., blesser son enfant ou crier une obscénité à l'église) et des représentations sexuelles (p. ex., une image mentale pornographique récurrente non désirée).

Les compulsions sont des comportements répétitifs (p. ex., se laver les mains, ranger des choses dans un certain ordre, vérifier) ou des actes mentaux (p. ex., prier, compter, répéter des mots en silence) dont le but est de prévenir ou de réduire l'anxiété ou la souffrance, et non pour se procurer du plaisir ou de la satisfaction. Elles traduisent donc, en général, la lutte contre les obsessions. Elles visent soit à prévenir, comme c'est le cas des compulsions de collection et d'accumulation, soit à réduire, par la réalisation de rituels de lavage et de nettoyage, les conséquences prédites comme négatives de certaines actions. De leur côté, les compulsions de vérification servent à éviter la survenue d'un événement grave dont le risque est grandement surestimé. Par définition, les compulsions sont clairement excessives ou hors proportions avec ce qu'elles étaient supposées neutraliser ou prévenir. Les compulsions les plus habituelles comprennent le lavage et le nettoyage, le fait de compter, de vérifier, d'exiger ou de demander des

réassurances, de répéter des actions et de ranger selon un certain ordre (American Psychiatric Association, 1994). Néanmoins, le soulagement ressenti, une fois la réponse compulsive émise, reste souvent transitoire; le doute étant aussitôt réalimenté par le flot des préoccupations obsédantes. Le sujet est alors amené à reproduire en boucle ce comportement sur la base d'un état émotionnel et motivationnel interne orienté vers l'obtention d'un soulagement plus durable qui peut être conçu comme une forme de récompense.

Bien que souvent méconnue et surtout sous-diagnostiquée, cette entité psychiatrique affecterait 2 à 3% de la population mondiale, sans discrimination eu égard à la culture ou au milieu socio-économique (Sadock & Sadock, 2007). Le TOC serait au 4^e rang des maladies psychiatriques en terme de prévalence (Sadock & Sadock, 2007) et serait considéré par l'Organisation mondiale de la Santé comme une des pathologies entraînant le plus de morbidités (Stein, 2002). Le TOC semble affecter de façon égale les hommes et les femmes ; cependant, les hommes présenteraient en moyenne un début plus précoce ($M = 19$ ans) que les femmes ($M = 22$ ans) (Sadock & Sadock, 2007). Les études épidémiologiques réalisées à partir des critères du DSM-III-R ou du DSM-IV (Welkowitz, Struening, Pittman, Guardino, & Welkowitz, 2000) mettent en évidence un fort pourcentage de comorbidité entre le TOC et les autres troubles mentaux. Parmi les troubles les plus souvent associés au TOC se trouvent les troubles de l'humeur et les autres troubles anxieux (Stein, 2002; Steketee, Eisen, Dyck, Warshaw, & Rasmussen, 1999)

Structures neuroanatomiques et circuits neuronaux impliqués

La neurophysiologie clinique, à travers la neuroimagerie humaine, a permis d'apporter un nouvel éclairage sur la physiopathologie du TOC. Les principaux travaux menés dans ce cadre soulignent constamment la contribution des circuits fronto-sous-corticaux dans la survenue des symptômes obsessionnels-compulsifs. Parmi ceux-ci, les circuits qui trouvent leur origine au niveau du cortex orbitofrontal et du cortex cingulaire antérieur seraient impliqués de façon prédominante dans le TOC (pour une revue complète, voir Friedlander & Desrocher, 2006; Saxena, 2003). Ces circuits comprennent principalement les régions orbitofrontales et cingulaires, ainsi que le thalamus et les noyaux gris centraux, dont le striatum (noyau caudé) et le globus pallidus.

D'abord, des études ayant employé des examens d'imagerie cérébrale structurelle révèlent que le volume du cortex orbitofrontal ainsi que des noyaux gris centraux serait plus petits chez les patients atteints du TOC que chez les sujets contrôles (Robinson et al., 1995; Szeszko et al., 2004; Szeszko et al., 1999). De même, des études ayant utilisé des techniques d'imagerie fonctionnelle à l'aide de la tomographie par émission de positrons (TEP) (McGuire et al., 1994; Rauch et al., 1994; Sawle, Hymas, Lees, & Frackowiak, 1991; Whiteside, Port, & Abramowitz, 2004), de la tomographie par émission monophotonique (TEMP) (p. ex., Alptekin et al., 2001; Lacerda et al., 2003; Simpson & Baldwin, 1995) ou encore de la résonance magnétique nucléaire fonctionnelle (IRMf) (p. ex., Adler et al., 2000; Breiter et al., 1996; Friedlander & Desrocher, 2006; Remijnse et al., 2006) démontrent que plusieurs régions cérébrales des

patients atteints de TOC présentent une activité anormale, qu'il s'agisse de la région orbitofrontale, du cingulum antérieur, du noyau caudé ou du thalamus.

Ensuite, des interventions neurochirurgicales visant à interrompre les circuits reliant les zones orbitales, préfrontales et les noyaux gris centraux, telle que la capsulotomie antérieure, contribuent à diminuer les symptômes du TOC chez les individus réfractaires aux autres traitements moins invasifs (Baer et al., 1995; Jenike, 1998; Mindus, Rasmussen, & Lindquist, 1994). De surcroît, la présence de symptômes obsessionnels et compulsifs est associée à certains syndromes neurologiques qui impliquent les noyaux gris centraux et le cortex frontal, par exemple le syndrome Gilles de la Tourette, la chorée de Sydenham et la maladie de Huntington (Ames, Cummings, Wirshing, Quinn, & Mahler, 1994; Cummings & Cunningham, 1992; Kotrla, Ardaman, Meyers, & Novac, 1994; Rapoport, 1990; Swedo et al., 1989; Tonkonogy, Smith, & Barreira, 1994).

Enfin, les données neurochimiques nous orientent vers une dysrégulation sérotoninergique dans le TOC, démontrée principalement par l'efficacité des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS; i.e. paroxétine, sertraline, citalopram, fluoxétine, fluvoxamine) dans la prise en charge de cette maladie. Plusieurs études utilisant des techniques de neuroimagerie fonctionnelle ont mis en évidence une diminution du métabolisme du cortex orbitofrontal et du noyau caudé chez des patients souffrant de TOC améliorés par un traitement avec ISRS (Baxter et al., 1992; Benkelfat et al., 1990; Hoehn-Saric, Pearlson, Harris, Machlin, & Camargo, 1991; Saxena et al., 2002; Swedo et al., 1992). Cette réduction progressive de l'activité fonctionnelle est

aussi retrouvée au niveau du thalamus chez des patients avec un TOC bénéficiant d'un traitement de douze semaines avec la fluvoxamine (Ho Pian et al., 2005). De plus, des anomalies qui touchent d'autres neurotransmetteurs tels que la dopamine et le glutamate ont été proposées. Il semble qu'un problème d'inhibition des voies glutamatergiques, dopaminergiques et sérotoninergiques entre le cortex frontal et les noyaux gris centraux soit impliqué dans le TOC (Brody et al., 1998).

Sur la base de ces considérations, et en dépit de certaines différences méthodologiques qui conduisent parfois à des résultats divergents, l'ensemble des travaux suggère que les symptômes obsessionnels et compulsifs découlent d'une dysfonction des boucles fronto-sous-corticales originant du cortex orbitofrontal et du cingulum antérieur.

Neuropsychologie du TOC

Les structures dysfonctionnelles impliquées dans la pathophysiologie du TOC étant situées au carrefour des fonctions motrices, émotionnelles et cognitives, des études neuropsychologiques ont tenté d'identifier des troubles cognitifs possiblement associés au TOC. Ces études visaient entre autres à déterminer si un profil neuropsychologique différentiel, permettant de différencier le TOC de d'autres pathologies psychiatriques, pourrait être identifié. Malheureusement, les résultats se sont souvent avérés contradictoires en raison de nombreux facteurs, tels que décrits ci-bas dans cette section. Quoi qu'il en soit, les déficits cognitifs les plus souvent identifiés dans le TOC touchent la mémoire non verbale, les fonctions visuospatiales, et certains processus attentionnels

et exécutifs (Greisberg & McKay, 2003; Kuelz, Hohagen, & Voderholzer, 2004). Malgré plusieurs évidences d'une dysfonction des circuits fronto-sous-corticaux dans le TOC, les études antérieures qui ont utilisé des épreuves neuropsychologiques associées plus particulièrement aux lobes frontaux, soit les épreuves mesurant les fonctions exécutives, révèlent des résultats très divergents. Les fonctions exécutives incluent un grand nombre d'habiletés dont : l'organisation et la planification de la réponse comportementale à des problèmes complexes; la flexibilité mentale; les capacités d'inhibition et d'alternance entre différentes consignes; les capacités à manipuler de l'information en mémoire de travail; le maintien ou la modification d'un comportement selon le contexte; ainsi que la capacité à exécuter des épreuves complexes en respectant les consignes de l'environnement et sans effectuer un trop grand nombre d'erreurs (Chudasama & Robbins, 2006; Curtis, 2006; Pujol et al., 1999). Ainsi, certains auteurs ont rapporté des anomalies des fonctions exécutives dans le TOC par le biais d'épreuves sensibles à de telles dysfonctions dont le test « Stroop », la Tour de Londres, le « Wisconsin Card Sorting Test » ou les tests de fluence verbale (Cavedini, Ferri, Scarone, & Bellodi, 1998; Fenger et al., 2005; Okasha et al., 2000; Schmidtke, Schorb, Winkelmann, & Hohagen, 1998). Par contre, quelques études ont plutôt démontré des déficits aux épreuves qui sollicitent la mémoire visuelle, les processus attentionnels et les fonctions visuospatiales sans observer de déficits exécutifs (p. ex., Boone, Ananth, Philpott, & Kaur, 1991; Christensen, Kim, Dysken, & Hoover, 1992; de Geus, Denys, Sitskoorn, & Westenberg, 2007; Jurado, Junqué, Vallejo, & Salgado, 2001; Simpson et al., 2006), alors que d'autres n'ont trouvé aucun déficit mis à part un ralentissement de

la vitesse pour exécuter des épreuves exécutives chronométrées (p. ex., Galderis, Mucci, Catapano, Damato & Maj 1995; Gross-Isseroff, Sasson, Voet, Hendler, & Luca-Haimovici, 1996; Martin, Wiggs, Altemus, Rubenstein, & Murphy, 1995; Schmidtke et al., 1998).

Certains auteurs ont tenté d'être plus précis en mesurant les fonctions exécutives qui sont plus spécifiquement associées au lobe orbitofrontal, alors que la majorité des épreuves exécutives classiques sont souvent reconnues comme étant plus fortement reliées aux régions dorsolatérales du lobe frontal. Les dysfonctions orbitofrontales sont souvent associées à des difficultés d'inhibition cognitive (Freedman, Black, Ebert, & Binns, 1998; Happaney, Zelazo, & Stuss, 2004; Rolls, 2004). Une étude de Veale, Sahakian, Owen et Marks (1996) a démontré que les participants ayant un TOC présentent une difficulté significative à inhiber une solution qui s'est avérée inefficace pour résoudre un problème complexe à la tâche informatisée de la Tour de Londres, afin de générer une solution alternative. Les auteurs interprètent ce déficit comme étant tributaire d'une dysfonction de la boucle orbitofrontale dans le TOC. De plus, certains auteurs (Cavedini et al., 1998; Gross-Isseroff et al., 1996) ont démontré des résultats anormaux chez les participants ayant un TOC à « l'Object Alternation Task », une épreuve d'alternance reconnue pour être sensible aux dysfonctions orbitofrontales (Freedman et al., 1998). Ainsi, il semble que ce type d'épreuve, qui sollicite plus particulièrement la région orbitofrontale, soit plus sensible pour objectiver les difficultés cognitives associées au TOC.

Parallèlement, une dysfonction exécutive pourrait entraîner des difficultés dans d'autres domaines cognitifs, comme la mémoire. Quelques études suggèrent que les dysfonctions observées de la mémoire verbale ou visuelle dans le TOC seraient en fait induites par une difficulté à organiser les stratégies nécessaires à l'encodage et à la récupération de l'information présentée (Deckersbach, Otto, Savage, Baer, & Jenike, 2000; Savage et al., 1999; Savage et al., 2000; Sawamura, Nakashima, Inoue, & Kurita, 2005; Shin et al., 2004). À titre d'exemple, des études ont examiné les habiletés mnésiques chez des participants ayant un TOC à l'aide du « California Verbal Learning Test » (Delis, Kramer, Kaplan, & Ober, 2000) et ont démontré que ces derniers étaient moins enclins que les participants du groupe contrôle à utiliser une stratégie de regroupement par catégories sémantiques pour mémoriser des informations durant la phase d'apprentissage (Deckersbach et al., 2000; Savage et al., 2000). Cette difficulté semblait avoir un impact direct sur leurs performances lors de la phase de récupération après un délai de 30 minutes. Les auteurs suggèrent qu'une dysfonction des circuits fronto-sous-corticaux est à la base de cette difficulté d'encodage en mémoire. Cependant, l'hypothèse d'une dysfonction exécutive expliquant des troubles d'encodage en mémoire nécessite d'autres investigations, puisque cette difficulté n'a pas été observée par des études ultérieures (Bohne et al., 2005; de Geus, et al., 2007; Moritz, Kloss, Jahn, Schick, & Hand, 2003; Simpson et al., 2006).

Les déficits cognitifs dans le TOC pourraient aussi être reliés à un problème attentionnel causé par une dysfonction du cingulum antérieur, un des constituants des circuits fronto-sous-corticaux impliqués dans le TOC tel que mentionné précédemment.

Le cingulum antérieur est reconnu pour jouer un rôle important dans les processus attentionnels et motivationnels (Bush et al., 1999). Entre autre, il permet la sélection de réponses comportementales destinées à éviter ou à corriger les erreurs dans les épreuves qui placent le sujet en contexte d'erreur potentielle. Cette sélection de réponses requiert la mise en jeu de ressources attentionnelles et sollicite la mémoire de travail, l'objectif pour le sujet étant de fixer son attention sur la séquence comportementale qu'il accomplit et d'accroître ses performances (Procyk, Tanaka, & Joseph, 2000). Cependant, une difficulté attentionnelle reliée à une dysfonction du cingulum antérieur est difficile à examiner à l'aide des épreuves neuropsychologiques classiques, car peu d'entre elles sont considérées comme étant une mesure spécifique de cette région cérébrale. Toutefois, l'épreuve de génération de nombres aléatoires (Evans, 1978) est connue pour être sensible aux anomalies du cingulum antérieur (Artiges et al., 2000).

La majorité des études ont particulièrement examiné les performances attentionnelles chez les personnes ayant un TOC à partir de tests plus classiques d'attention sélective telles que la mesure de l'empan verbal et spatial ou la précision obtenue dans les épreuves de barrage d'items cibles. L'ensemble des études antérieures n'observe pas de déficit associé au TOC pour ces types d'épreuves d'attention sélective (pour une revue voir Kuelz, et al., 2004). Cependant, certaines études suggèrent que les personnes ayant un TOC sont moins rapides que les témoins pour réaliser les épreuves d'attention sélective (Basso, Bornstein, Carona, & Morton, 2001; Moritz et al., 2001; Moritz et al., 2002; Schmidtke et al., 1998). Ainsi, il est possible que le TOC soit associé à une diminution de la vitesse du traitement de l'information, soit une habileté cognitive

qui est souvent un préalable pour obtenir de bonnes performances dans plusieurs épreuves neuropsychologiques liées à des domaines cognitifs variés. Cependant, Kuelz et al. (2004) suggèrent qu'une diminution potentielle de la vitesse psychomotrice pourrait expliquer cette perte de performance dans les épreuves d'attention sélective qui considèrent la vitesse d'exécution dans le score obtenu, puisque ce type d'épreuve implique souvent une forte demande sur le plan de la motricité manuelle. La vitesse psychomotrice se définit comme un ralentissement de la vitesse motrice (temps d'exécution) en l'absence de trouble moteur élémentaire. Ainsi, une investigation des processus attentionnels dans le TOC devrait inclure à la fois des épreuves reconnues pour activer plus spécifiquement le cingulum antérieur (p. ex., l'épreuve de génération de nombres aléatoires), des tests d'attention sélective tenant compte de la précision (p. ex., nombre de cibles correctement identifiées dans une épreuve de barrage) ainsi que de la vitesse de traitement (p.ex., temps nécessaire pour réaliser une épreuve de barrage) et des épreuves mesurant uniquement la vitesse motrice (p. ex., la planche de Purdue (Tiffin & Asher, 1948)), afin de mieux contrôler cette dernière composante qui peut biaiser les résultats obtenus dans certaines épreuves d'attention.

En somme, les déficits cognitifs objectivés chez les personnes ayant un TOC sont nombreux et diversifiés, et dépendent de diverses régions cérébrales. La nature précise des déficits cognitifs et leur compréhension demeurent en fait l'objet de débat. Les résultats entre les études étant souvent fluctuants, il est difficile d'identifier un profil cognitif spécifique chez les patients souffrant d'un TOC. Différents facteurs méthodologiques expliqueraient l'inconsistance des résultats obtenus tels que l'usage

fréquent de petits échantillons, un pairage patient-témoin inadéquat et l'utilisation d'une variété d'épreuves neuropsychologiques qui diffèrent d'une étude à l'autre. Le recours à l'approche par domaine cognitif pour caractériser les difficultés cognitives associées au TOC s'avère certes plus prometteuse que d'examiner la présence ou non d'un déficit à un test neuropsychologique en particulier, puisqu'elle permet une compréhension plus étendue de la problématique et donnerait certainement lieu à une plus forte cohérence entre les résultats des futures études. Cette approche fut déjà utilisée dans d'autres études portant sur les troubles psychiatriques tels que la schizophrénie (Nuechterlein et al., 2004; White, Ho, Ward, O'Leary, & Andreasen, 2006).

De plus, l'hétérogénéité du TOC en ce qui a trait à la sévérité des symptômes obsessionnels-compulsifs et des symptômes comorbides d'anxiété et la dépression couramment associés à cette maladie (Steketee et al., 1999), peut avoir un effet important sur le profil cognitif qui le caractérise et très peu d'études ont considéré son impact potentiel. De ce fait, il est difficile pour le moment d'affirmer si des caractéristiques neuropsychologiques s'avèrent spécifiques ou non au TOC et si les conditions cliniques qui lui sont souvent associées entraînent des changements indépendants et différents au niveau neuropsychologique.

Impact de la sévérité des symptômes obsessionnels-compulsifs sur le profil neuropsychologique

Certains auteurs ont suggéré que les personnes avec un TOC sévère pourraient présenter plus de déficits cognitifs que celles qui ont un TOC léger ou modéré (Kuelz et

al., 2004; Nyman, Andréewitch, Lundbäck, & Mindus, 2001). Par contre, l'ensemble des études ayant considéré l'impact potentiel de la sévérité du trouble ont uniquement examiné cette question à partir de corrélations linéaires unidimensionnelles et n'ont pas trouvé d'association significative entre les performances cognitives et le niveau de sévérité du TOC (Cavedini et al., 1998; Deckersbach et al., 2000; Schmidtke et al., 1998; Zielinski, Taylor, & Juzwin, 1991). Une étude de Nielen, Veltman, de Jong, Mulder, & den Boer (2002) a examiné le fonctionnement exécutif lié aux habiletés de résolution de problèmes par le biais de tests d'analyse de variance et a démontré que les participants formant un groupe de personnes ayant un TOC sévère présentent des processus décisionnels moins efficaces que ceux provenant d'un groupe de participants ayant un TOC modéré ainsi que d'un groupe contrôle. Par contre, l'étendue de cette dernière étude est plutôt limitée puisqu'elle comportait un petit échantillon de participants dans chaque groupe (respectivement, $n = 14, 13$ et 26 participants). D'autres études sont donc nécessaires pour examiner si la sévérité du TOC a un impact significatif sur le fonctionnement cognitif.

Impact des symptômes comorbides de dépression sur le profil neuropsychologique

Tout d'abord, il semble qu'au plan de l'anatomie fonctionnelle, il existe des distinctions entre le TOC et la dépression quant aux circuits neuronaux impliqués. De fait, le trouble dépressif est davantage lié à des patrons d'activation des zones dorsolatérales (Davidson, Abercrombie, Nitschke, & Putnam, 1999), alors que le TOC semble plutôt en lien avec les régions orbitofrontales. De plus, des études d'imagerie

cérébrale fonctionnelle suggèrent des patrons d'activation différents chez les personnes ayant un TOC avec ou sans symptômes dépressifs. Par exemple, une étude de Baxter et al. (1989) a démontré que les individus ayant un TOC avec symptômes dépressifs présentaient une plus faible activité du cortex préfrontal antérolatéral gauche que les patients avec un TOC sans symptômes dépressifs. Cette influence pourrait également se manifester au plan cognitif.

Par ailleurs, Basso et al., (2001) mentionnent que la majorité des études antérieures se sont intéressées à la neuropsychologie du TOC sans considérer la symptomatologie dépressive. Ces études auraient attribué au TOC des difficultés exécutives, alors que d'autres, qui avaient exclu les patients avec dépression, n'ont pas mis de telles dysfonctions en évidence (Beers et al., 1999; Boone et al., 1991; Christensen et al., 1992; Zielinski et al., 1991). De plus, le choix des tests utilisés pour mesurer le fonctionnement exécutif s'avère d'une importance majeure. Tel que mentionné précédemment, différents tests peuvent mesurer différents aspects des fonctions exécutives. Certains tests sont davantage reconnus pour être sensibles aux dysfonctions préfrontal dorsolatéral (la majorité des épreuves exécutives classiques), alors que d'autres sont plutôt liés au fonctionnement orbitofrontal (p. ex., certaines épreuves qui sollicitent les habiletés d'inhibition). Il est donc possible que certains déficits exécutifs associés au TOC, par le passé, mis en évidence par des épreuves exécutives reconnues sensibles à des dysfonctions préfrontales dorsolatérales, soient en réalité, plutôt attribuables à la symptomatologie dépressive.

Quelques études antérieures ayant examiné cette question n'ont pas réussi à démontrer l'influence possible de la sévérité des symptômes comorbides de dépression sur le profil neuropsychologique global de personnes ayant un TOC (Deckersbach et al., 2000; Mataix-Cols et al., 1999; Purcell, Maruff, Kyrios, & Pantelis, 1998; Schmidtke et al., 1998; Singh & Mukandan, 2003). Par contre, d'autres études qui ont utilisé des analyses statistiques plus détaillées ont été en mesure de démontrer un impact significatif des symptômes dépressifs comorbides sur le fonctionnement exécutif des personnes ayant un TOC (Aycicegi, Dinn, Harris, & Erkmén, 2003; Basso et al., 2001; Moritz et al., 2001). Une étude de Basso et al. (2001) a utilisé un modèle de régressions multiples et suggère que les déficits des fonctions exécutives de type dorsolatéral sont associés à la symptomatologie dépressive plutôt qu'au TOC en tant que tel. De plus, selon cette étude, la symptomatologie du TOC serait surtout associée à un déficit dans les épreuves sensorielles et motrices. En outre, une étude de Aycicegi et al. (2003) révèle qu'après avoir contrôlé les effets des symptômes dépressifs par des analyses de covariance, les mesures d'inhibition de réponses de nature orbitofrontale telles que l'épreuve de Go/No-Go, demeuraient toujours significativement déficitaires chez le groupe de personnes ayant un TOC, en comparaison avec le groupe témoin. Cependant, les autres mesures exécutives, qui sollicitent plus spécialement les régions dorsolatérales, ne l'étaient plus. Bref, quand l'impact des symptômes dépressifs est contrôlé, les patients ayant un TOC ne semblent pas démontrer de déficits majeurs du fonctionnement exécutif de type dorsolatéral. Cependant, les fonctions exécutives de nature orbitofrontale telles que certaines mesures d'inhibition de réponses, demeurent

déficitaires. Il semble donc que les symptômes dépressifs pourraient avoir un impact contributif à certaines dysfonctions exécutives observées chez les personnes atteintes du TOC. De plus, une étude de Moritz et al., (2003) suggère que les symptômes comorbides de dépression sont responsables des difficultés parfois observées au niveau de la mémoire visuelle dans le TOC.

Impact des symptômes comorbides d'anxiété sur le profil neuropsychologique

Même si le TOC fait partie de la famille des troubles anxieux selon le DSM-IV, il semble présenter des caractéristiques spécifiques qui le distinguent des autres troubles anxieux. Entre autres, tout comme la dépression, les symptômes anxieux sont associés à des circuits neuronaux différents de ceux impliqués dans le TOC. Le « modèle neuronal de l'anxiété » est largement proposé dans la littérature (Charney, 2003). Ce modèle implique l'interaction de plusieurs structures cérébrales, plus particulièrement les amygdales et les hippocampes, et impliquerait une diminution de l'activité sous-corticale et une augmentation de l'activité préfrontale (Charney, 2003). Par ailleurs, certaines études récentes remettent en question la classification du TOC dans la famille des troubles anxieux et proposent donc une nouvelle catégorie de pathologie, soit celle du « spectre-TOC », dans laquelle ils considèrent que le TOC serait mieux représenté. Le « spectre-TOC » serait constitué d'entités pathologiques qui partagent des similitudes sémiologiques, pathophysiologiques et épidémiologiques avec le TOC, tels que certains troubles avec des obsessions spécifiques (p. ex., les troubles alimentaires, l'hypocondrie), les troubles du contrôle des impulsions (p. ex., les paraphilies, la

trichotillomanie, le jeu pathologique) ou des pathologies neurologiques fortement associées à des symptômes obsessionnels et compulsifs (p. ex., le syndrome de Gilles de la Tourette, les troubles envahissants du développement). Ainsi, il apparaît plausible de croire que le niveau de sévérité des symptômes d'anxiété associés au TOC pourrait avoir un effet exacerbant, mais aussi un impact indépendant et différent sur le plan neuropsychologique que celui entraîné par le TOC en tant que tel.

Des études antérieures suggèrent que les symptômes anxieux entraînent certaines anomalies sur le plan exécutif telles que des difficultés à interpréter une information ambiguë, une diminution des habiletés de jugement et des difficultés à résoudre des problèmes complexes (Dalglish et al., 2003; Taghavi, Neshat-Doost, Moradi, Yule, & Dalglish, 1999). De plus, il a été démontré que les difficultés mnésiques qui caractérisent un échantillon de personnes ayant un TOC sont amplifiées lorsque celles-ci subissent une expérience qui leur fait vivre de l'anxiété (Zohar et al., 1989). Ensuite, des données neuropsychologiques suggèrent que les symptômes anxieux peuvent entraîner une diminution de la vitesse psychomotrice chez les personnes ayant un TOC (Basso et al., 2007). Enfin, une étude propose que des sujets ayant un trouble anxieux sont caractérisés par des patrons différents de difficultés attentionnelles comparativement à ceux ayant un trouble anxio-dépressif et ceux du groupe contrôle (Taghavi et al., 1999). Les symptômes anxieux semblent donc avoir un impact distinct des symptômes dépressifs et devraient aussi être pris en compte dans les études sur le TOC.

La spectroscopie par résonance magnétique

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) a pour but de fournir des informations d'ordre chimique sur la composition des tissus, en l'occurrence cérébraux. Utilisant le même principe que celui de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la SRM est une technique d'une innocuité absolue, c'est-à-dire non invasive et à radiation non ionisante. Les données métaboliques sont représentées sous la forme d'un « spectre », et permettent de visualiser et de mesurer des profils métaboliques (baisse vs hausse de certains métabolites) selon les régions investiguées. Ainsi, la SRM peut fournir des informations judicieuses sur la physiopathologie du TOC.

La SRM, principalement celle du proton (^1H), permet de mesurer les concentrations de plusieurs métabolites cérébraux : le *N*-acétylaspartate (NAA), la choline et ses dérivés (Cho), le *myo*-inositol (*mI*), la créatine et la phosphocréatine (Cr), le lactate (Lac), et certains acides aminés tels que le glutamate (Glu), la glutamine (Gln) et la taurine (Tau). Parmi ceux-ci, le NAA, la Cho, le complexe Glx (Glu + Gln) et le *mI* représentent les métabolites les plus étudiés dans les études sur le TOC en SRM du proton.

Le NAA est présent de manière prédominante dans les cellules nerveuses et est reconnu comme un marqueur spécifique de l'intégrité du fonctionnement neuronal. Le signal de la Cho qui comprend plusieurs molécules impliquées dans le métabolisme et la structure des phospholipides membranaires (comme la phosphatidylcholine) est un indicateur de l'activité membranaire (synthèse ou dégradation). Le signal de la Cho est associé à des changements membranaires, à la myélinisation ou la démyélinisation, et

peut être considéré comme une mesure d'inflammation de la cellule nerveuse. La Cr, qui est présente dans les cellules nerveuses et gliales, est impliquée dans le métabolisme énergétique, principalement dans la transformation de l'adénosine diphosphate (ADP) en adénosine triphosphate (ATP) (Ross & Michaelis, 1994). Le signal de la Cr est couramment utilisé comme dénominateur des différents ratios de métabolites (pic de référence) du fait que sa concentration est très stable dans le cerveau tant chez les sujets sains que malades. Le *mI* est quant à lui un sucre cyclique retrouvé en forte concentration dans les cellules gliales (Brand, Richter-Landsberg, & Leibfritz, 1993). Le *mI* est un marqueur de souffrance gliale. Il augmente au cours de processus impliquant une activation gliale ou une gliose. Sa diminution peut être reliée à des phénomènes d'hyperosmolarité (Danielsen & Ross, 1999). De plus, le *mI* est le précurseur de molécules qui jouent un rôle important dans la transmission des signaux cellulaires tels que dans le cycle des phospholipides seconds messagers (Harvey, Brink, Seedat, & Stein, 2002). Finalement, le Glu, neurotransmetteur excitateur associé à la Gln, est un indicateur de souffrance cellulaire. Les signaux de Gln et Glu n'étant pas discernables avec un appareil de résonance magnétique opérant à 1.5 Tesla, leurs concentrations sont donc réunies et forment le complexe Glx.

Étude en spectroscopie par résonance magnétique dans le TOC

Récemment, des études d'imagerie cérébrale ont commencé à utiliser la SRM afin d'étudier si des différences métaboliques peuvent être observées dans le TOC dans des régions cérébrales d'intérêt de cette maladie. Une réduction du NAA dans le lobe

frontal droit et/ou gauche ainsi que dans les structures sous-corticales représente le résultat le plus souvent rapporté parmi les quelques études réalisées chez les patients avec un TOC. En effet, une baisse de NAA a été rapportée dans les régions striatales gauche (Bartha et al., 1998) et droite (Ebert et al., 1997), dans les thalami gauche et droit chez une clientèle pédiatrique (Fitzgerald, Moore, Paulson, Stewart, & Rosenberg, 2000), dans la région cingulaire antérieure (Jang et al., 2006; Yücel et al., 2007), de même que dans le cortex dorsolatéral et la substance blanche du lobe dorsolatéral (Jang et al., 2006). Cependant, une hausse du NAA a été plutôt été démontrée au dans la substance blanche des lobes orbitofrontaux (Whiteside, Port, Deacon, & Abramowitz, 2006), suggérant un métabolisme neuronal différent entre les régions orbito et dorsolatérales du lobe frontal, ainsi que dans le cortex dorsolatéral chez une clientèle pédiatrique ayant un TOC (Russell et al., 2003).

Un deuxième métabolite d'intérêt dans la pathophysiologie du TOC est le Glx. Une réduction de Glx a été observée dans le cingulum antérieur chez une clientèle adulte (Yücel et al., 2008) et pédiatrique (Rosenberg et al., 2004) ayant un TOC, alors qu'une hausse est plutôt notée dans la substance blanche des lobes frontaux (Whiteside et al., 2006) et dans la tête du noyau caudé (Rosenberg et al., 2000).

Finalement, une augmentation de la Cho a été notée dans les thalami médians gauche et droit chez une clientèle pédiatrique (Rosenberg, Amponsah, Sullivan, MacMillan, & Moore, 2001; Smith et al., 2003), alors qu'aucune différence n'a été observée chez une clientèle adulte dans le cingulum antérieur (Yücel et al., 2008). Parallèlement, une augmentation du *mI* est rapportée dans le cingulum antérieur (Yücel

et al., 2008), alors qu'une réduction est observée bilatéralement à la tête du noyau caudé (Whiteside et al., 2006).

Les résultats obtenus jusqu'à présent suggèrent des variations de métabolites (hausse vs baisse) qui semblent spécifiques selon la région observée et l'âge des participants (clientèle adulte vs pédiatrique). En effet, les quelques études réalisées jusqu'à présent n'ont pas nécessairement mesuré les mêmes métabolites, ni examiné les mêmes régions cérébrales; la plupart des études n'ayant investigué qu'une seule à tout au plus, trois régions cérébrales. Des études supplémentaires qui examineraient plusieurs régions cérébrales ainsi que plusieurs métabolites sont donc nécessaires pour tenter de déterminer un profil métabolique spécifique associé au TOC chez une clientèle respectivement adulte ou pédiatrique. De plus, le niveau de sévérité du TOC ainsi que la présence de symptômes comorbides de dépression et d'anxiété pourraient avoir une influence importante sur la neurochimie du cerveau des personnes ayant un TOC. Tel que déjà élaboré dans les sections antérieures, l'anxiété et la dépression touchent des circuits neuronaux différents de ceux plus communément associés au TOC. Par conséquent, tout comme pour la cognition, les symptômes anxieux et dépressifs pourraient aussi avoir des impacts différents et indépendants sur le profil métabolique des personnes au prise avec un TOC. La sévérité des symptômes obsessionnels-compulsifs et la présence de symptômes comorbides d'anxiété et de dépression ont rarement été considérées dans la majorité des études antérieures en SRM du TOC.

Impact de la sévérité des symptômes obsessionnels-compulsifs sur le profil métabolique

Peu de données sont disponibles sur l'influence possible de la sévérité des symptômes obsessionnels-compulsifs sur le profil métabolique. Une étude de Whiteside et al. (2006) suggère que la sévérité du TOC pourrait être associée à une baisse de NAA, et à une hausse de Glx dans la substance blanche orbitofrontale. De plus, des altérations observées pour le NAA (Jang et al., 2006) et le Glx (Bolton, Moore, MacMillan, Stewart, & Rosenberg, 2001; Rosenberg et al., 2000) tendent à se normaliser après l'administration d'un traitement par ISRS qui s'était avéré efficace pour diminuer le niveau de sévérité du TOC. Par conséquent, il semble que ces altérations pourraient varier en fonction de la sévérité de la symptomatologie obsessionnelle-compulsive. Cette relation possible entre la sévérité des symptômes obsessionnels-compulsifs et le profil métabolique observé dans le TOC mérite de toute évidence d'être investiguée plus attentivement dans une étude ultérieure.

Impact des symptômes comorbides d'anxiété et de dépression sur le profil métabolique

La majorité des études antérieures en SRM effectuées auprès de personnes ayant un TOC n'a pas tenu compte de l'influence possible des symptômes anxieux et dépressifs sur le métabolisme cérébral. Récemment, l'étude de Whiteside et al. (2006) a examiné cette question dans quatre régions cérébrales, soit la tête du noyau caudé gauche et droite ainsi que la substance blanche des lobes orbitofrontaux bilatéralement. Les résultats démontrent une corrélation négative entre le ratio de mI dans la tête du noyau caudé bilatéralement et le niveau de sévérité des symptômes anxieux associés au

TOC. De plus, cette même étude rapporte une corrélation positive entre le ratio de mI dans la tête du noyau caudé droit et le niveau de sévérité des symptômes dépressifs comorbides. Ensuite, une étude de Jang et al. (2006) qui a examiné plusieurs régions cérébrales (cortex préfrontal, cortex pariétal, sections antérieure et postérieure du cortex cingulaire, ainsi que la substance blanche des lobes frontaux et pariétaux) a aussi étudié l'influence possible des symptômes d'anxiété et de dépression sur le profil métabolique obtenu auprès de personnes ayant un TOC. L'étude ne rapporte aucune influence significative des symptômes comorbides. Par contre, cette étude n'a mesuré qu'un seul métabolite, soit le NAA.

Puisque qu'il existe peu d'études en SRM effectuées auprès de personnes ayant un TOC qui ont considéré l'impact possible des symptômes comorbides d'anxiété et de dépression, il s'avère pertinent d'étudier cette question en examinant les données provenant d'études en SRM réalisées spécifiquement et respectivement sur la dépression majeure et les troubles anxieux. En somme, les résultats obtenus auprès de personnes souffrant d'un trouble d'anxiété généralisée indiquent une hausse de Glx dans le cingulum antérieur (Phan et al., 2005) et dans le thalamus (Pollack, Jensen, Simon, Kaufman, & Renshaw, 2008), alors que pour la dépression majeure, on constate plutôt une réduction du Glx dans le cingulum antérieur (Auer et al., 2000; Mirza et al., 2004; Pflieger et al., 2003; Rosenberg et al., 2004) et dans le cortex préfrontal dorsolatéral (Michael et al., 2003). De plus, une hausse de NAA a été objectivée dans le cortex préfrontal dorsolatéral de personnes ayant un trouble d'anxiété généralisée (Mathew et al., 2004). En revanche, des réductions de NAA ont été notées pour la dépression, dans

le cortex préfrontal dorsolatéral (Brambilla et al., 2005), les noyaux gris centraux (Hamakawa, Kato, Murashita, & Kato, 1998; Vythilingam et al., 2003), et la substance blanche du cortex préfrontal (Gruber et al., 2003). De plus, la dépression semble entraîner une réduction du *mI* dans le cortex préfrontal médian (Coupland et al., 2005; Frey et al., 1998). Enfin, certaines études rapportent que le syndrome de stress post-traumatique pourrait entraîner une baisse de NAA dans le cingulum antérieur (Ham et al., 2007) et les hippocampes (Ham et al., 2007; Schuff et al., 2001). Par conséquent, il apparaît que les symptômes anxieux et dépressifs ont des impacts significatifs et indépendants sur le profil cérébral métabolique; il serait donc très pertinent de les considérer dans les études ultérieures de SRM effectuées auprès d'une clientèle ayant un TOC.

Présentation des deux articles

À la lumière du relevé de la littérature, le TOC est une pathologie complexe qui impliquerait plus spécifiquement les circuits fronto-sous-corticaux. Bien que les connaissances sur cette pathologie aient grandement évolué au cours des dernières années, plusieurs questions demeurent encore en suspens. Actuellement, le profil cognitif spécifique des personnes ayant un TOC reste encore à préciser. De plus, la physiopathologie du TOC ainsi que les causes de cette pathologie ne sont pas encore clairement identifiées. La SRM, qui est utilisée dans plusieurs études sur les pathologies psychiatriques, représente donc une technique judicieuse pour mieux comprendre la problématique du TOC.

L'objectif général de cette recherche consiste à effectuer une revue systématique du profil neuropsychologique et métabolique chez les personnes ayant un TOC. De plus, ce travail de recherche vise à approfondir l'impact potentiel de la sévérité du TOC et des symptômes anxieux et dépressifs, qui lui sont souvent associés, sur les différents résultats qui caractérisent ces deux profils.

Pour ce faire, la première étude de cette thèse doctorale vise à décrire le profil neuropsychologique associé au TOC et la seconde porte sur l'étude du profil métabolique associé au TOC par le biais de la SRM. Ainsi, contrairement à plusieurs études antérieures qui comportaient moins de 20 participants ayant un TOC, un vaste échantillon de 40 personnes avec un TOC a été recruté afin de comparer leur profil cognitif avec un groupe de participants formant un groupe témoin. Parmi ceux-ci, un sous-groupe de personnes ayant un TOC ainsi que des participants provenant du groupe témoin ont été sollicités afin de se voir administrer un examen de SRM. Les personnes du groupe témoin ont été appariées avec celles du groupe expérimental selon le genre, l'âge et la scolarité.

Dans la première étude portant sur l'étude du profil neuropsychologique associé au TOC, les résultats ont été comparés en fonction de neuf domaines cognitifs d'intérêt, plutôt que de comparer individuellement chaque épreuve neuropsychologique administrée entre les groupes. Une approche par domaine cognitif a été privilégiée, car la diversité des épreuves entre les études jusqu'ici publiées a contribué à augmenter la confusion quant aux atteintes cognitives potentiellement associées au TOC. Ce type d'approche permet de mieux comprendre la nature des déficits principaux qui

caractérisent le TOC. Chacun des domaines cognitifs est composé de plusieurs variables provenant des diverses épreuves neuropsychologiques administrées, dont plusieurs relèveront des sphères attentionnelle et exécutive compte tenu de la contribution reconnue des circuits fronto-sous-corticaux dans la survenue des symptômes obsessionnels-compulsifs. La consistance interne de tous les domaines cognitifs ainsi formés a été vérifiée selon des tests d'analyse d'alpha de Cronbach. Les domaines cognitifs qui ont été examinés dans cette étude sont : 1) les habiletés visuospatiales; 2) l'encodage et la récupération en mémoire verbale; 3) l'encodage et la récupération en mémoire visuelle; 4) la vitesse de traitement de l'information (i.e. la vitesse nécessaire pour effectuer des épreuves d'attention sélective); 5) la vitesse psychomotrice; 6) l'inhibition et l'alternance; 7) la mémoire de travail; 8) habiletés de planification et de résolution de problèmes; 9) les erreurs effectuées au sein d'épreuves exécutives (i.e. différents types d'erreurs effectuées lors des épreuves exécutives telles que des persévérations, des pertes de buts, des erreurs d'alternance, des bris de consigne, etc.).

De plus, d'autres variables neuropsychologiques complémentaires ont été examinées individuellement afin d'observer la présence de difficultés chez les personnes ayant un TOC sur le plan d'habiletés cognitives très spécifiques. Parmi ces variables, deux ont été créées à partir de paramètres mesurés à l'épreuve de la Tour de Londres (Culbertson & Zillmer, 2000), afin d'étudier l'hypothèse selon laquelle les personnes ayant un TOC présenteraient plus de difficultés à générer une solution alternative lorsque leur première réponse s'est avérée inadéquate. Ensuite, deux variables provenant du « California Verbal Learning Test » (Delis et al., 2000) ont permis d'examiner de

façon plus détaillée les stratégies d'apprentissage chez les personnes atteintes d'un TOC. Enfin, l'épreuve de génération de nombres aléatoires de Evans (1978) a aussi été utilisée, puisqu'elle est reconnue pour être sensible aux anomalies du cingulum antérieur.

Dans la seconde recherche, l'objectif est d'étudier les ratios des métabolites NAA, Cho, Glx et *mI* sur le dénominateur de la créatine (Cr) dans sept régions cérébrales d'intérêt associées au TOC, par le biais d'un examen de SRM. Les régions qui ont été investiguées sont les lobes orbitofrontaux droit et gauche; les lobes temporaux médians droit et gauche; les thalami droit et gauche; ainsi que le cingulum antérieur. À notre connaissance, il s'agit de la première étude en SRM sur le TOC qui a investigué quatre métabolites dans sept régions cérébrales chez un même échantillon clinique de participants.

Par ailleurs, cette recherche tient compte de l'influence possible des facteurs comorbides de dépression et d'anxiété sur les profils étudiés. Ainsi, la relation possible entre les performances obtenues aux différentes variables cognitives et la sévérité du TOC ou des symptômes comorbides d'anxiété et de dépression a été investiguée à partir d'une analyse de régression multiple. De plus, dans la seconde étude, des corrélations ont été effectuées afin d'explorer l'impact attendu de la sévérité du TOC, ainsi que des symptômes comorbides d'anxiété et de dépression sur les ratios de métabolites obtenus dans les sept régions cérébrales observées.

The Neuropsychology of OCD Revisited: Impact of Subclinical Symptoms

Marie-Josée Bédard¹, Lucie Godbout¹, Christian Joyal¹, Sophie Chantal²

¹Department of Psychology, Université du Québec à Trois-Rivières

²Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHA de Québec

Québec, Canada

Correspondence: Marie-Josée Bédard, M.A., Centre de Santé et de Services Sociaux de l'Énergie recherche, Clinique externe de psychiatrie, 1705, avenue Georges, Shawinigan, Québec, Canada, G9N 2N1

Email: Bedardma@uqtr.ca

Running head: NEUROPSYCHOLOGY OF OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER

Note: We are grateful to the participants who take part in this study. The authors would like to thank Drs Édouard Auger and David Olivier from the Centre Hospitalier Robert-Giffard and Dr Claude Picard and Mrs Danielle Fortin from the Hôpital de l'Enfant-Jésus for their valuable collaboration in this study and also Drs Frédérick Langlois, Ph.D and Andrea Bertolo, Ph.D from the Université du Québec à Trois-Rivières for their insights and teaching. We also wish to thank Karina Dugay-Gagné for her assistance to the data collection process. This study was supported by a scholarship from the *Fonds de la recherche en Santé du Québec* (FRSQ) to M-J.B.

Abstract

Neuropsychological assessments of persons with OCD have generated mixed results and measures of executive function might be less affected by OCD per se than by comorbid depressive and anxiety symptomatology. The aim of the present study was two-fold: (i) using a comprehensive neuropsychological battery to assess 9 cognitive domains with a special focus on executive functions in 40 patients with OCD compared to 22 healthy controls; (ii) to examine the relationship between clinical characteristics (OCD symptoms severity, depression, and anxiety) and cognitive performance using exploratory regression analysis. Subclinical symptoms associated with OCD appeared to play a different and independent role on the cognitive profile and might be central to the comprehension of OCD. Few specific neuropsychological deficits were found and psychomotor slowness might represent a core aspect of the profile. Some highly specific behavioral manifestations related to anterior cingulate dysfunction and possibly orbitofrontal anomalies could also be observed.

Key words: prefrontal striatal system, anterior cingulate cortex, attention, executive functioning, memory, subclinical symptoms.

Introduction

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a disabling condition characterized by recurrent intrusive thoughts or impulses (obsessions) and by repetitive, irresistible, ritualized behaviors (compulsions) performed to neutralize anxiety and obsessions (American Psychiatric Association, 1994). The condition is no longer attributed only to attitudes a patient learned in childhood (e.g., inordinate emphasis on cleanliness or a belief that certain thoughts are dangerous or unacceptable), and the search for causes and characteristics of OCD now focuses on interactions between variables, including environmental, historical, neurobiological, and cognitive factors (e.g., Lochner et al., 2002). However, an important divergence is still found between neuropsychological studies related to OCD (e.g., Kuelz, Hohagen, & Voderholzer, 2004), and possible confounding variables are increasingly pinpointed within this field of research (e.g., Andrés et al., 2007; Basso, Bornstein, Carona, & Morton, 2001). The main goal of the present study was to use a comprehensive battery of validated tasks to assess 9 cognitive domains to determine whether OCD is associated with a particular neuropsychological profile. The second aim of this study was to evaluate the impact of the severity of illness, depressive symptomatology, and anxiety on neuropsychological performance.

Most neurobiological studies related to OCD patients have stressed the contribution of a prefrontal-striatal dysfunction, more specifically, anomalies of the orbitofrontal regions, the basal ganglia, and the anterior cingulate cortex (e.g., Kwon et al., 2003; Saxena, Brody, Schwartz, & Baxter, 1998). Accordingly, OCD symptoms are observed with striatal abnormalities in neurological populations (e.g., in Tourette's

syndrome, Sydenham's chorea, and Huntington's disease; Cummings & Cunningham, 1992; Rapoport, 1990; Swedo et al., 1989) and neurosurgical disruption of prefrontal-striatal circuits can reduce symptomatology of OCD (Jenike, 1998). Structural imaging has also demonstrated reduced bilateral orbital frontal, caudate nucleus, and amygdala volumes (Robinson et al., 1995; Szeszko et al., 1999), and functional brain imaging studies have shown abnormal orbitofrontal cortex and basal ganglia activation among persons with OCD (e.g., McGuire et al., 1994; Rauch, Savage, Alpert, Fischman, & Jenike, 1997; Saxena & Rauch, 2000). Failure in inhibition of glutaminergic, dopaminergic, and serotonergic pathways between frontal cortex and basal ganglia is also involved in OCD (Brody et al., 1998). Thus, the association between fronto-striatal anomalies and OCD is well established.

However, neuropsychological studies of OCD patients have not revealed a clear and specific pattern of cognitive impairments (Greisberg & McKay, 2003; Kuelz et al., 2004). The most consistent finding is a deficit in certain elementary visuospatial functions (Christensen, Kim, Dysken, & Hoover, 1992; Moritz et al., 2005; Moritz, Kloss, Jahn, Schick, & Hand, 2003; Purcell, Maruff, Kyrios, & Pantelis, 1998), which is also observed in pathologies associated with basal ganglia lesions (Boller et al., 1984). Because they are highly dependent upon frontal integrity, executive functions such as set shifting, spatial working memory, problem solving, inhibition controls, and verbal fluency have also been extensively examined in OCD patients, with mixed results. Some studies reported executive deficits (Cavedini, Ferri, Scarone, & Bellodi, 1998; Fenger et al., 2005; Schmidtke, Schorb, Winkelmann, & Hohagen, 1998), while others reported no

such deficits (de Geus, Denys, Sitskoorn, & Westenberg, 2007; Jurado, Junqué, Vallejo, & Salgado, 2001; Simpson et al., 2006), and still more studies found no deficits beside slower performance (Galderis, Mucci, Catapano, Damato, & Maj, 1995; Gross-Isseroff, Sasson, Voet, Hendler, & Luca-Haimovici, 1996; Martin, Wiggs, Altemus, Rubenstein, & Murphy, 1995). Basic executive capacities as mental set shifting and inhibition control are the more commonly reported deficits among persons with OCD (Aycicegi, Dinn, Harris, & Erkmén, 2003; Bannon, Gonsalvez, Croft, & Boyce, 2006; Chamberlain, Fineberg, Blackwell, Robbins, & Sahakian, 2006; Chamberlain et al., 2007; Hartston & Swerdlow, 1999; Penades et al., 2007; Veale, Sahakian, Owen, & Marks, 1996). For example, a study by Veale, Sahakian, Owen, & Marks (1996) reported deficits associated with OCD on the Tower of London planning task, which might represent difficulties in inhibiting a first response to the generation of an alternative solution.

This discrepancy among studies might be due to intermediate factors such as the average age of participants, the pharmacological and psychological treatments, the variety of neuropsychological tasks across studies, severity of illness, and/or the presence of comorbid conditions. Interestingly however, it might also reflect the wide range of cognitive domains and their intricate links. At least three possibilities exist: 1) broad ranges of neuropsychological deficits (e.g., visual and verbal memory anomalies) in OCD are in fact due to defects in executive functions underlying fronto-striatal anomalies; 2) defects of some executive functions are in fact due to a basic attentional dysfunction; 3) more basic neuropsychological functions (e.g., psychomotor execution

and speed of information processing) underlie neuropsychological deficits observed among persons with OCD.

It is indeed possible that defects of executive functions generate broader ranges of neuropsychological deficits in OCD, such as visual and verbal memory anomalies (Deckersbach, Otto, Savage, Baer, & Jenike, 2000; Savage et al., 1999; Savage et al., 2000; Sawamura, Nakashima, Inoue, & Kurita, 2005; Shin et al., 2004). For example, on the California Verbal Learning Test (CVLT; Delis, Freeland, Kramer, & Kaplan, 1988), patients with OCD are less likely than controls to cluster semantically related words into categories during the learning phase (Deckersbach et al., 2000; Savage et al., 2000); this deficit has an impact on free recall. Underlying executive deficits in the inability to use strategies necessary to encode or retrieve new information have repeatedly been reported and linked with a fronto-striatal system dysfunction (Deckersbach et al., 2000; Savage et al., 1999; Savage et al., 2000; Sawamura et al., 2005; Shin et al., 2004). Although subsequent studies failed to replicate these abnormalities in the strategic organizational processes of memory (Bohne et al., 2005; de Geus et al., 2007; Moritz et al., 2003; Simpson et al., 2006), the hypothesis of an underlying executive dysfunction in OCD that mediates memory problems deserves further investigation.

Cognitive deficits observed with OCD might also reflect basic attentional problems associated with a dysfunctional anterior cingulate cortex, a constituent of the fronto-striatal loops (de Geus et al., 2007). Brain imaging studies have consistently showed hypermetabolism of the anterior cingulate cortex in OCD patients during symptom provocation (Adler et al., 2000; Breiter et al., 1996; Rauch et al., 1994) or at

rest (Perani et al., 1995; Swedo et al., 1992). The anterior cingulate is usually seen as playing an important role in attentional and motivational processes (Bush et al., 1999). However, the attentional deficit related to a dysfunctional anterior cingulate cortex is difficult to examine with classical neuropsychological tasks because few of these are considered to be specifically sensitive to anomalies associated with this cerebral region. Among the latter is the Random Number Generation task (RNG; Evans, 1978), known to be sensitive to anterior cingulate cortex anomalies (Artiges et al., 2000).

Finally, basic dysfunctions such as lower speed of information processing might explain apparently more complex neuropsychological deficits. Although classical neuropsychological tasks assessing attentional processes (e.g., accuracy in cancellation tasks or attention span) are not usually sensitive to OCD, speed of information processing for the execution of selective attention tasks is often impaired (Kuelz et al., 2004). However, Kuelz et al., (2004) also suggested that a putative psychomotor slowness in OCD might explain impairments observed in some tasks of speed of information processing, because results are less consistent when general motor speed is involved. Thus, investigations of attentional processes should include tests of psychomotor speed (e.g., the Purdue Pegboard) and a cognitive task recognized to activate the anterior cingulate cortex (e.g., RNG).

In fact, the use of separable, broader cognitive domains rather than simple neuropsychological tasks might be useful in identifying specific dysfunctions and disentangling the relations between different domains among persons with OCD, just as it is accomplished among persons with schizophrenia (e.g., Nuechterlein et al., 2004;

White, Ho, Ward, O'Leary, & Andreasen, 2006). This approach also has broader relevance for future research aimed at understanding the nature and structure of core cognitive deficits associated with OCD. Thus, 9 cognitive domains were created in this study in order to examine a variety of neuropsychological tasks.

Other factors to consider in the neuropsychological assessment of OCD are the severity of illness and the presence of comorbid conditions or subclinical symptoms, especially depression and anxiety. Presently, OCD is classified as an anxiety disorder in DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994), but some authors believe that OCD would be better conceptualized as a disorder of an obsessive-compulsive spectrum (Bartz & Hollander, 2006). The obsessive-compulsive spectrum was proposed in response to observations that a number of disparate disorders (e.g., body dysmorphic disorder, pathological gambling, and some impulse disorders) share obsessive-compulsive features and present similar patient characteristics, course, comorbidity, neurobiology, and treatment response. Thus, the level of anxiety could play a different and independent impact on the cognitive profile of a person with OCD whereas the severity of the obsessive-compulsive symptoms could amplify the cognitive deficits that are more specific to OCD.

A review by Kuelz et al. (2004) indicated that most studies assessing associations between symptom severity and neuropsychological functioning only used linear correlations, with the majority finding no significant relationships (Cavedini et al., 1998; Deckersbach et al., 2000; Schmidtke et al., 1998; Zielinski, Taylor, & Juzwin, 1991). It is possible that other statistical approaches would reveal significant results. For instance,

a recent study comparing healthy controls with subgroups of OCD patients found no difference between the groups on a risk-taking measure, although analyses of variance revealed that severity of illness and anxiety were statistically and independently associated with decision-making behavior (Nielen, Veltman, de Jong, Mulder, & den Boer, 2002).

Depression and anxiety symptoms could also have a different and independent impact on the cognitive profile of persons with OCD since these conditions are commonly present together (Steketee, Eisen, Dyck, Warshaw, & Rasmussen, 1999). Interestingly, the neurocircuitry of OCD is distinguished from that of depression and other anxiety disorders. For instance, depression corresponds mainly to patterns of dorsolateral arousal, not orbitofrontal anomalies (Davidson, Abercrombie, Nitschke, & Putnam, 1999). Accordingly, depressed individuals with OCD have lower activity in the left anterolateral prefrontal cortex than patients with OCD and without depression (Baxter et al., 1989). As for anxiety disorders, they are commonly associated with a “fear neurocircuitry” centered on the amygdala, in which subcortical activity is increased and frontal cortical activity is decreased (Charney, 2003; Kent & Rauch, 2003). The same important distinction between OCD and depressive or anxiety symptomatology might apply at the behavioral level. While executive function deficits are observed among persons with OCD, anxiety and/or depressive disorders (Franke et al., 1993; Martin, Oren, & Boone, 1991), few studies have considered the potential impact of these comorbid factors on neuropsychological performance in OCD patients.

With respect to depression, some studies initially reported no link between the severity of depressive symptoms and neuropsychological dysfunction in OCD patients (Deckersbach et al., 2000; Mataix-Cols et al., 1999; Purcell et al., 1998; Schmidtke et al., 1998; Singh & Mukandan, 2003), whereas recent investigations using more detailed analyses showed a significant impact of depression symptoms, especially on executive functions (Aycicegi et al., 2003; Basso et al., 2001; Moritz et al., 2001). Using a regression model, Basso et al. (2001) observed that OCD was a predictor of sensory-motor deficits, while the depression symptoms accounted for the variance on several executive tasks. The authors suggested that executive deficits in OCD patients more likely reflect comorbid depression, whereas dysfunctions of sensory-motor functions are associated with OCD. In another study, when coexistent depressive symptoms were taken into account, patients with OCD did not exhibit impaired executive function and verbal fluency (Aycicegi et al., 2003).

With respect to anxiety, it has been shown that impaired memory is exacerbated when persons with OCD experience anxiety (Zohar et al., 1989). Moreover, some neuropsychological data indicate that anxiety may contribute to slower psychomotor speed in OCD patients (Basso et al., 2007), while others suggest that anxious patients are characterized by a different pattern of attentional bias compared with both normal and anxious-depressed patients (Taghavi, Neshat-Doost, Moradi, Yule, & Dalgleish, 1999). Moreover, depression and anxiety have both been associated with executive deficits related to judgment, interpretation of ambiguous information, and decision making (Dalgleish et al., 2003; Nielen et al., 2002).

The aim of the present study was twofold: (i) to investigate the cognitive deficits in patients with OCD compared to matched healthy controls using a comprehensive neuropsychological battery to assess 9 cognitive domains with a special focus on executive functions and attentional abilities; and (ii) to examine the relationship between clinical characteristics (OCD symptoms severity, depression, and anxiety) and cognitive performance using exploratory regression analysis.

Method

Participants

Forty persons diagnosed with OCD (16 males and 24 females) and 22 healthy controls (7 males and 15 females) participated in the study. The patients were recruited at two outpatient clinics in Quebec City, Québec, Canada. Two psychiatrists independently confirmed primary, and, when necessary, secondary diagnoses according to the DSM-IV criteria (American Psychiatric Association, 1994). In a few cases, where only one psychiatrist evaluated the patient, diagnosis confirmation was obtained from a licensed psychologist using the French version of the Anxiety Disorders Interview Schedule for DSM-IV (ADIS-IV; Boivin & Marchand, 1996; Brown, Di Nardo, & Barlow, 1994). In these cases, a difference of at least two points was required to differentiate primary from secondary diagnoses. Reliability of the English and French versions of the ADIS-IV scale has been demonstrated in previous studies (e.g., Brown, Di Nardo, Lehman & Campbell, 2001; Marchand, Roberge, Reinharz & Cloutier, 2000). Patients with co-morbid diagnoses were not excluded provided that OCD was the first diagnosis. Of the OCD participants, 11

(27.5%) had one co-morbid Axis I disorder (three had a depressive disorder, i.e., major depressive episode or dysthymia; seven had another anxiety disorder, i.e., social phobia, generalized anxiety disorder, specific phobia; and one had anorexia). Exclusion criteria were brain injury or any neurological condition, psychosis, primary personality disorder, mental retardation, and a history of alcohol or substance abuse. Most of OCD participants ($n = 31$; 77.5%) were on medication at the time of the study, but were required to have been on a stable dose of their medication for at least 3 months (mostly ISRS, distributed as follows: citalopram, $n = 9$, mean dose = 70 mg; clomipramine, $n = 2$, mean dose = 25 mg; fluoxetine, $n = 7$, mean dose = 46.7 mg; paroxetine, $n = 3$, mean dose = 60 mg; sertraline, $n = 8$, mean dose = 140 mg; topiramate, $n = 1$, mean dose = 25 mg; and venlafaxine, $n = 1$, mean dose = 150 mg). Secondary medication was benzodiazepine (clonazepam, $n = 4$, mean dose = 1 mg; lorazepam, $n = 2$, mean dose = 2 mg) or zopiclone ($n = 1$, mean dose = 10 mg). The study included participants both on and off medication because no differences were reported between medicated and unmedicated participants in prior neuropsychological investigations (Purcell et al., 1998; Savage et al., 2000). Moreover, most OCD participants on medication were receiving a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) alone, and a study by Mataix-Cols, Alonso, Pifarré, Menchón and Vallejo (2002) found no significant differences between SSRI-medicated and SSRI-free OCD participants on various cognitive tasks of attention, visuospatial skills, verbal and non-verbal memory, and executive functioning.

Control participants with similar demographic characteristics (age, sex, and education) were recruited through advertisements in a local newspaper and were all volunteers. They were also screened with ADIS-IV to exclude any significant present or past psychiatric

illness and reported no history of neurological illness, head injury resulting in a loss of consciousness, substance abuse, or systemic illness with potential effects on cognitive functioning. None received psychotropic medication during the study. All participants provided written informed consent after the nature and requirements of the study had been explained to them. The study was approved by the ethics committees (research) of the Université du Québec à Trois-Rivières and of both clinics where OCD patients were recruited.

Measures of Symptoms

All clinical scales (French-language versions) were administered the day of testing. In the OCD group, severity was assessed with the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS; Goodman, Price, & Rasmussen, 1989; French version, Mollard, Cottraux, & Bouvard, 1989). In addition, all participants completed the Beck Depression Inventory (BDI-II; Beck, Steer, & Brown, 1994; French version, Éditions du centre de psychologie appliqué, 1996) and the Beck Anxiety Inventory (BAI; Beck, Epstein, Brown, & Steer, 1988; French version, Freeston, Ladouceur, Thibodeau, Gagnon et al., 1994). Both reliability and validity of the French-language versions of the three scales are well established (e.g., Bouvard & Sauteraud, 1992; Éditions du centre de psychologie appliquée, 1996; Freeston et al., 1994).

Neuropsychological Tests

All participants were assessed with a comprehensive neuropsychological battery administered by licensed neuropsychologists trained for standardized assessment and scoring procedures. The following neuropsychological tests were administered: The Rey-

Complex Figure Test and Recognition trial (RCFT; Meyers & Meyers, 1995), the California Verbal Learning Test Second Edition (CVLT-II; Delis & Fridlund, 2000), the Digit and Spatial Span from the Wechsler Memory Scale 3rd Edition (WMS-III; Wechsler, 1991), the Block Design, Vocabulary and Arithmetic from the Wechsler Adult Intelligence Scale 3rd Edition (WAIS-III; Wechsler, 1997), the Mesulam and Weintraub Cancellation Test (MWCT; Mesulam, 1985), the Brown-Peterson technique (Stuss, Stethem, & Pelchat, 1988), the Tower of London-Drexel University (TOL; Culbertson & Zillmer, 2000), and the Purdue Pegboard Test (Tiffin & Asher, 1948). For a complete description of the tests, see Lezak, Howieson, Loring, and Hannay (2004). Administration and scoring of recall accuracy and recognition in the RCFT task followed the standardized procedure of Meyers and Meyers (1995). A dedicated software, the CVLT-II Comprehensive Scoring System (Delis & Fridlund, 2000), was used to correct the CVLT-II. We also administered the following tasks from the Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS; Delis, Kaplan, & Kramer, 2001) using the standardized procedure for testing and scoring: Twenty Questions Test, Color-Word Interference Test, Verbal Fluency Test, and the Trail Making Test.

To estimate the IQ of the participants, a short version of the WAIS-III was performed using a subset of three tests: Arithmetic, Block Design, and Vocabulary (Sattler & Ryan, 1999). The reliability and validity coefficients of this short version were respectively 0.95 and 0.91, as calculated with the standardization data of the WAIS-III and the Tellegen and Briggs (1967) procedure. All neuropsychological tests were administered within two 90-

minute sessions. Testing took place in a quiet room, rest periods were allowed, and the test order was counterbalanced to control for fatigue effects.

Cognitive Domains

Based on past research in this field (e.g. cognitive functions typically assessed and more likely to be impaired with OCD persons; e.g. Burdick et al., 2008; see also Kuelz et al., 2004; Menzies et al., 2008, for reviews) and theoretical constructs in neuropsychology (Lezac et al., 2004; Spreen and Stauss, 1998), the dependant variables were grouped into 9 domains (see Table 1 for a detailed list of their constituents): 1) Psychomotor speed; 2) Speed of Processing; 3) Visuospatial analyses; 4) Verbal Memory (encoding and retrieval); 5) Visual Memory (encoding and retrieval); 6) Verbal and Visual Memory (storage ability); 7) Executive functions I (Inhibition/switching); 8) Executive functions II (Working Memory); 9) Executive functions III (Reasoning, Planning and Problem solving); 10) Executive functions IV (composite score of errors). The cognitive domain named “executive function IV” is composed of different types of errors that participants would make when performing an executive task. These errors could either reflect inhibition problems, impulsivity, perseverative tendencies, or difficulties to shift the cognitive set. Because the number of participants was not sufficient to perform a factorial analysis (less than 300 participants; Tabashnick and Fidell, 2007), and the grouping of neuropsychological tasks is inevitably objective (for instance, the WAIS-III arithmetic subtest can be viewed as measuring both working memory and problem solving), the internal consistency of each domains was assessed with alpha coefficients of Cronbach (α). The minimum criterion was set at .70 (see

Annexe 1). Following this criterion, the domain of “Storage abilities for verbal and visual memory”, created with recognition conditions of the CVLT and RCFT tasks was removed because of a lack of internal consistency. Since no previous studies suggested that recognition might be impaired in persons with OCD, this domain was discarded and no additional comparisons were performed with its individual variables. Thus, the final analyses were based on 9 cognitive domains.

These cognitive domains were computed after transforming the raw scores of the neuropsychological variables in standardized z-scores with the results of the control group (mean of 0 and standard deviation of one). This procedure sets all results on the same scale. Standardized scores were reversed when necessary, so that positive scores reflect better performances. Thus, each cognitive domain score represents the mean of its component neuropsychological test variable standardized scores (Annexe I). In order to assess whether the reliability of each cognitive domain could further be improved, the correlation between each constituent variable and the entire cognitive domain were calculated. Since all variables were significantly correlated with the total ($r > 0.40$ in all cases), all were kept in the analyses.

Supplementary Neuropsychological Variables

Four supplementary variables were analyzed separately since they did not fit into a specific cognitive domain. The first three supplementary variables (semantic clustering, serial clustering in the CVLT task, and solution not completed perfectly in the TOL task) have been useful to discriminate between OCD and controls in previous studies (Deckersbach et al., 2000; Savage et al., 2000; Veale et al., 1996; Zielinski et al., 1991). The

fourth supplementary variable (randomization index) served as a measure sensitive to anterior cingulate damage (Artiges et al., 2000). These variables are described below.

The semantic clustering and serial clustering are derived from the CVLT-II Comprehensive Scoring System. They allow assessment of active learning strategies with the degree to which participants set items into semantic categories during the five learning recalls (semantic clustering) or follow the order in which the items are presented (serial clustering). Participants received points for recalling words from the same category in succession or in the same order as the CVLT list. Consecutive recall of words from the same category reflects the extent to which the examinee has actively imposed an organization on the list of words according to shared semantic features (Delis, Kramer, Kaplan, & Ober, 2000). The semantic-clustering strategy serves as a kind of “mental filing system,” which affords more efficient encoding into and retrieval from long-term memory (Delis et al., 1988). The serial clustering, however, is in most cases an ineffective learning strategy that correlates with poor performance on many of the CVLT-II parameters (Delis et al., 1988). An elevated serial-clustering index often reflects a “stimulus-bound” style of recall in which the individual, by adhering rigidly to the temporal order of the list, fails to reorganize the words semantically.

The solution, not completed perfectly in the TOL variable, is derived from the Tower of London task (Drexel University version), designed to assess higher-order problem solving, more specifically executive planning abilities, with 10 problems of ascending difficulty. In brief, two sets of three colored beads are presented on two tower-structure boards each with three vertical pegs. The participant is required to examine the position of

the balls on the first tower and attempt to copy the pattern on the other tower in the minimum number of moves necessary in accordance with two strictly enforced problem-solving rules. The first rule is that the participant is not to place more beads on a peg than it will hold. The second rule is that the participant can only move one bead at a time. A perfect solution is one that was completed by the participant in the minimum number of moves possible (see Culbertson & Zillmer, 2000 for a complete description). Then the variable, solution not completed perfectly in the TOL, corresponds to the mean time taken in solutions not completed with the minimum number of moves and is calculated by summing the total execution time of all the imperfect solutions divided by the number of imperfect solutions made by the participant in the whole TOL test. In order to examine adequately if OCD participants have a specific deficit in this supplementary variable rather than in the TOL test in general, it is necessary to also examine the results when the solution is completed perfectly. Inversely, the variable solution completed perfectly in the TOL corresponds to the mean time when solutions were completed in the minimum number of moves and is calculated by summing the total execution time of all the perfect solutions divided by the number of perfect solutions made by the participant for the whole TOL test. If a difference between OCD participants and healthy controls appears only in the solution not completed perfectly in the TOL, this could suggest that OCD have a selective deficit in generating alternative strategies when they make a mistake. Calculation of theses variables was made in the same way as the procedure developed by Veale et al., 1996.

The randomization index is derived from the Random Number Generation task (RNG). This index of subjective randomization was developed by Evans (1978) as a measure of

attention deployment. Participants were asked to verbally produce a sequence of 100 numbers between 1 and 10, as close as possible to a random series. To explain what was meant by randomness, they were told to imagine that they were drawing numbers from a hat one at a time, calling them out, then replacing them, so that on any draw any of the 10 numbers were equally likely to be selected. To avoid any effect of speed difference, number generation was paced with a metronome set at 1 beat/second. Calculation of the randomization index was made in the same way as the procedure developed by Evans (1978). This randomization index produces a reliable statistical measure of pseudorandomness based on only 100 responses. The randomization index is a chi-square-like measure that evaluates the frequency with which any number follows any other number, compared with chance expectations and appropriately modified by an adjustment based on the marginal frequency of use of each of the ten digits in the series of 100 numbers (Evans, 1978). The higher the randomization index (which varies from 0.0 to 1.0), the less random the series. Evans (1978) gives a more detailed description of the rationale and the formula for the randomization index. This task was administered only to 10 healthy control participants and 10 OCD participants since it was not part of the original protocol.

Statistical Analyses

Demographic and clinical variables for OCD participants and healthy controls were compared using independent sample *t*-tests for age, education, IQ, depression, and anxiety. The nominal distribution of gender was compared using chi-square tests. Before the analysis, neuropsychological data were examined for normality and univariate outliers. Because the data were not normally distributed, Kruskal-Wallis tests (K-W test)

were used to compare groups on the 9 cognitive domains and the four supplementary variables. Effect sizes were calculated to suggest potential differences that were not significantly different because of the size of the groups. They were calculated as the difference between the means (controls – OCD) divided by the pooled standard deviation. Statistical tests were two-tailed, and p values < 0.05 were considered significant. Corrections for multiple comparisons were not applied to avoid missing potential effects in this exploratory study.

The relationship between performance on the neuropsychological data and the clinical variables were explored within the OCD group using a multiple regression approach with the 9 cognitive domains and the first three supplementary neuropsychological variables as dependent factors. Independent variables consisted of three clinical scores: the symptom severity (Y-BOCS), the depression (BDI-II) and the anxiety (BAI) scores. Age, IQ, and education were also added in the models to control for their potential effects. Colinearity between independent variables was evaluated by examination of the variance inflation factor (VIF). VIF was lower than five in all cases, suggesting that there were no colinearity problems. Residual scatter plots, normal probability plots, and partial residual plots were used to determine if regression assumptions were satisfied. When necessary, data were $\log(x + 1)$ or square-root transformed to normalize the residuals. If these procedures were not successful, regressions were conducted on rank-transformed data (Quinn & Keough, 2002). Because of the relatively large number of regression analyses performed in this study, it should be viewed as exploratory (p values < 0.05 were considered significant).

The randomization index of the RNG task was not entered into the regression model because the sample that completed this task was too small (10 OCD participants and 10 healthy controls). Thus, Spearman correlations were used to examine if there was a relationship between the randomization index and the clinical variables of depression, anxiety, and severity of illness or the sociodemographic variables of age, estimated IQ, and education.

All statistical analyses were performed with the SAS 9.1 statistical package (SAS Inc., Cary, N.C.).

Results

Demographic and Clinical Data

Demographic and clinical characteristics of the sample are summarized in Table 2. There were no significant differences between OCD patients and controls on any demographic variable (gender, age, and educational levels on average). OCD participants scored significantly higher than controls on scales measuring anxiety and depression, as expected. The patients' mean illness duration was 8.92 years ($SD = 8.07$; range = 1-35). The mean Y-BOCS score in the OCD group was 27.65 ($SD = 6.79$), representing moderate-to-severe disease severity (obsessions: $M = 13.23$, $SD = 3.42$; compulsions: $M = 14.23$, $SD = 3.91$).

[INSERT TABLE 2 APPROXIMATELY HERE]

Comparisons Between OCD and Healthy Control Participants on the Cognitive Domains

The OCD and healthy control groups differed significantly only on the psychomotor speed ($M = -0.25 \pm 0.9$ and $M = 0.44 \pm 0.6$, respectively; $H(1) = 9.01, p < 0.01$) and the speed of information processing domains ($M = -0.17 \pm 0.9$ and $M = 0.33 \pm 0.4$, respectively; $H(1) = 5.82, p < 0.05$) (Table 3). Both significant differences comprised a large effect size (0.89 and 0.73, respectively), indicating that OCD were slower than controls in psychomotor and information-processing tasks (Table 3).

[INSERT TABLE 3 APPROXIMATELY HERE]

Comparisons Between OCD and Healthy Control Participants on the Supplementary Neuropsychological Variables

First, there was no significant difference between OCD patients and healthy controls for either the semantic ($M = 1.46 \pm 1.7$ and $M = 1.71 \pm 1.7$, respectively; $H(1) = 0.18, p > 0.1$) or the serial clustering ($M = 0.93 \pm 1.1$ and $M = 0.51 \pm 0.8$; $H(1) = 2.63, p > 0.1$) in the CVLT-II task (Table 4). Second, the OCD participants were significantly slower than healthy controls in generating an alternative strategy when they made a mistake (solution not completed perfectly in the TOL; $M = 45.45 \text{ s.} \pm 23.2$ and $M = 34.30 \text{ s.} \pm 11.0$, respectively; $H(1) = 4.02, p < 0.05$; Table 4) but not when they completed the solution on their first attempt, with the minimum number of moves (solution completed perfectly in the TOL; $M = 14.19 \text{ s.} \pm 10.7$ and $M = 12.05 \text{ s.} \pm 5.1$, respectively; $H(1) = 0.001, p > 0.1$, (Table 4). Finally, OCD participants showed less

randomization ability than healthy controls (randomization index: $M = 0.35 \pm 0.06$ vs. $M = 0.30 \pm 0.04$, respectively; $H(1) = 4.17, p < 0.05$).

[INSERT TABLE 4 APPROXIMATELY HERE]

Relationships Between OCD Clinical Variables and Neuropsychological Data

Multiple regression analyses first revealed that the factors psychomotor speed, speed of information processing, and solution not completed perfectly in the TOL, which previously discriminated the groups, were not significantly related with clinical and demographic variables among participants with OCD (Table 5). Furthermore, no significant relation was found between symptom severity of OCD and the neuropsychological data. However, the depression score was significantly and negatively associated with performances on working memory tasks ($R^2_{adj} = 0.60$; depression, $\beta = -0.02, p < 0.05$) and the executive function errors ($R^2_{adj} = 0.52$; depression, $\beta = -0.76, p < 0.01$; Table 5). The anxiety score was also negatively associated with the executive function errors ($R^2_{adj} = 0.52$; anxiety, $\beta = -0.55, p < 0.05$).

The estimated IQ was positively associated with problem solving ($R^2_{adj} = 0.47$; IQ, $\beta = 0.60, p < 0.05$), visuo-spatial skills ($R^2_{adj} = 0.74$; IQ, $\beta = 0.92, p < 0.0001$), selective attention ($R^2_{adj} = 0.48$; IQ, $\beta = 0.94, p < 0.01$), and working memory ($R^2_{adj} = 0.60$; IQ, $\beta = 0.04, p < 0.01$).

[INSERT TABLE 5 APPROXIMATELY HERE]

Relationship Between Performance on the RNG Task and OCD Clinical Variable

The randomization index was not significantly associated with any clinical or socio-demographic variable (all rho values < 0.46 , and all p values > 0.18).

A Posteriori Analyses

Because psychomotor speed is heavily involved in the speed of information processing cognitive domain (affecting five of the seven neuropsychological variables used to calculate this cognitive domain score; Table 1), it is possible that psychomotor slowness explains at least in part the difference observed between OCD patients and healthy controls in the speed of information processing domain. In order to address this issue, the speed of information processing score was split in two composite scores: i) speed of information processing implying a motor component and ii) speed of information processing not implying a motor component (Table 6). These two sub-domains showed an excellent consistency (Cronbach's alpha = 0.95) and a relatively good internal consistency (Cronbach's alpha = 0.65). The OCD participants were significantly slower than the controls when a motor component was involved ($M = -0.22 \pm 1.03$ and $M = 0.40 \pm 0.47$, respectively; $H(1) = 8.50, p < 0.01$) but not when it was unnecessary ($M = -0.09 \pm 0.99$ and $M = 0.15 \pm 0.58$, respectively, $H(1) = 1.08, p = 0.31$).

[INSERT TABLE 6 APPROXIMATELY HERE]

Discussion

To our knowledge, this is the first study reporting neuropsychological profiles of individuals with OCD using cognitive domains and considering the relative contributions of the severity of illness, depression, and anxiety.

The first goal of this investigation was to examine whether OCD patients present different neuropsychological capacities than healthy controls on major separable cognitive domains. Although the answer is positive, only two of the 9 cognitive domains

discriminated the groups: psychomotor speed and speed of information processing. Because these domains were not related to the depression or the anxiety scores, slower execution might represent a core deficit of OCD. The finding that motor deficits are more specific to OCD than the comorbid condition is in accordance with the study of Basso et al. (2001), suggesting that dysfunctions of sensory-motor functions are reliably associated with OCD and are not explained by the presence of a comorbid depression. Moreover, several studies have reported a generalized slowness among OCD groups (Galderis et al., 1995; Gross-Isseroff et al., 1996; Martin et al., 1995; Sawle, Hymas, Lees, & Frackowiak, 1991). However, the origin of this slowness is less clear and the present results suggest that it might be due, at least in part, to psychomotor slowness. The difference observed here between OCD and healthy controls in the speed of information processing domain disappeared when the tasks implying a motor component were removed from analyses. This result is in accordance with the suggestion of Kuelz et al. (2004) that psychomotor slowness in OCD may underlie lower speed of information processing. This motor slowness could reflect anomalies in cerebral structures related to motor behaviour (e.g., basal ganglia; Middleton & Strick, 2000) or the medication. Further studies including more tasks of speed of information processing without a motor component and in unmedicated patients are necessary to confirm the importance of psychomotor slowness.

Interestingly, no neuropsychological differences were found here between OCD and healthy controls on the cognitive domains related to executive functioning. This might reflect the fact that impaired performance in most common executive tasks is

more particularly associated with dorsolateral-prefrontal dysfunction (the so-called higher-order executive function, e.g., Fletcher, Shallice, & Dolan, 1998; Happaney, Zelazo, & Stuss, 2004; Hongwanishkul, Happaney, Lee, & Zelazo, 2005; Smith & Jonides, 1999), whereas neurobiological hypotheses of OCD rather suggest anomalies of the orbitofrontal regions, the basal ganglia, and the anterior cingulate cortex of the prefrontal-striatal system. Other neuropsychological studies (Cavedini et al., 1998; Gross-Isseroff et al., 1996) have reported marked deficits of OCD patients on the Object Alternation Test (Freedman, 1990) and on the Delayed Alternation Test (Freedman & Oscar-Berman, 1986), which are used to assess set-shifting abilities and are sensitive to orbitofrontal damage (Freedman, Black, Ebert, & Binns, 1998). Orbitofrontal dysfunction is also commonly associated with difficulties in inhibition control (Happaney et al., 2004; Rolls, 2004). Although no differences were found here between OCD participants and healthy controls in the cognitive domain related to the inhibition/switching abilities, the conventional inhibition or set shifting tasks used in this study (e.g., the Trail Making Test, the Verbal Category Switching Fluency, and the Color-Word Interference Test, all from the D-KEFS) might not adequately assess features associated with orbitofrontal function or may have lacked the required sensitivity and specificity to detect subtle orbito-frontal-related cognitive dysfunction in OCD patients. In fact, previous studies have documented that some inhibition or switching tasks depend more heavily on the integrity of the dorsolateral prefrontal cortex such as the Trail Making Task and the Verbal Fluency tasks used in this study (Lombardi et al., 1999; Millar, Griffiths, Zermansky, & Burn, 2006; Moritz et al., 2001).

It remains possible that a minority of OCD participants suffers from orbitofrontal dysfunction and future neuropsychological studies should focus on tasks sensitive to orbitofrontal anomalies (the so-called lower-order executive functions or the hot brain assessments, e.g., Happaney et al., 2004; Hongwanishkul et al., 2005).

OCD participants in the present study were not impaired in the semantic-clustering strategy in verbal memory, which supports most (Bohne et al., 2005; de Geus et al., 2007; Moritz et al., 2003; Simpson et al., 2006) but not all (Savage et al., 1999; Savage et al., 2000) previous studies. It has been suggested that comorbid depressive symptoms might account for the divergent results, although the multiple regression analysis performed here with depressive and anxious symptom factors failed to confirm this possibility. It is still possible that the strategic aspect of verbal memory in OCD is influenced by other clinical characteristics, such as a homogeneous OCD subtype (pure hoarder, predominate washing symptoms, etc.) or personality traits such as schizotypal features. For instance, a recent study by Hartl and collaborators (2004) found that participants with compulsive hoarding behavior recalled less information on delayed recall and used less effective organizational strategies in visual memory.

It is worth noting that OCD participants were impaired in the solution not completed perfectly in the TOL and the randomization index variables independently of depression or anxiety symptoms. The deficit in the solution not completed perfectly in the TOL variable replicated previous findings (Veale et al., 1996), which suggested that individuals with OCD suffer from a selective deficit in generating alternative strategies when they produce an error. Indeed, participants with OCD in the present study were as

fast as healthy controls when they completed perfectly the TOL problem on their first attempt, although it took them more time than healthy controls to generate alternative solutions or verify the correctness of the next move when they made a mistake.

According to Veale et al. (1996), OCD participants might try too hard to monitor their responses to ensure that they avoid a mistake or, alternatively, they might become more rigid at setting aside the main goal and have a tendency to persevere with their first solution rather than planning the necessary subgoals to adequately complete the problem.

Veale et al (1996) reported that excessive monitoring is consistent with the results of PET studies reporting hypermetabolism in the frontal orbital cortex in patients with OCD. However, this deficit might also reflect abnormal functioning of the anterior cingulate cortex that could also be associated with an overactive action monitoring system (Gehring, Himle, & Nisenson, 2000). Neuroimaging studies are needed to shed light on the brain circuits involved in the performance when the solution is not completed perfectly in the first attempt in the TOL task. It would also be interesting to note the number of moves necessary when the solution is not completed perfectly in the TOL and to compare it with the variable solution completed perfectly in the TOL. This information will be helpful to examine whether OCD participants are impaired because of excessive checking (so the time increases when the solution is not completed perfectly in the first attempt) or because they are more rigid and display tendencies to persevere in their first inadequate solution (so not only the time, but also the number of moves increase when the solution is not completed perfectly in the first attempt).

The better randomization index for healthy controls compared to OCD participants is consistent with the study of de Geus et al. (2007), which suggested a deficit in the attention system of participants with OCD associated with an abnormal functioning of the anterior cingulate cortex. Performance in the RNG task relies heavily on the basic attentional system and on the executive process of response selection. It combines the two conflicting requirements of answering promptly and inhibiting any response that does not comply with randomness criteria. Event-related potential studies have demonstrated that increase-related negativity (an event-related brain potential component that reflects action-monitoring processes) is enhanced in individuals with OCD. The source of this enhanced activity appears to be the anterior cingulate cortex (Gehring et al., 2000). Many authors argued that an overactive action-monitoring system leads to constant feelings of erroneous performance, which in turn leads to the doubt and checking behavior characteristic of OCD (de Geus et al., 2007; Gehring et al., 2000). Therefore, this study supports the proposition that alteration of anterior cingulate cortex processes might account for several aspects of the cognitive impairments exhibited by patients with OCD. However, further investigations using a higher number of neuropsychological tasks known to be sensitive to damage of the anterior cingulate cortex will be necessary to confirm this hypothesis.

The second main goal of our study was to determine whether OCD symptomatology factors influence the neuropsychological profile of participants with OCD. The severity of illness (OCD) did not have a sufficiently reliable impact on the neuropsychological functions to be detected in major separable cognitive domains or in

supplementary variables, which is consistent with prior reports (e.g., Bolton, Raven, Madronal-Luque, & Marks, 2000; Cavedini et al., 1998; Schmidtke et al., 1998). However, the level of depression was inversely associated with performance in working memory, and executive function errors among the OCD patients. Anxiety levels were also associated with higher numbers of executive function errors. As previously mentioned, working memory and other high-order executive functions (such as tasks used here for the cognitive domain related to the executive function errors) depend heavily on prefrontal cortex integrity (especially the dorsolateral parts). Thus, the present results concord with previous findings, suggesting that conflicting results regarding executive functioning in OCD persons may reflect the presence or absence of comorbid depressive symptoms that are linked with executive dysfunction and dorsolateral prefrontal anomalies (Aycicegi et al., 2003; Basso et al., 2001; Moritz et al., 2001). Moreover, in accordance with other studies (Nielen et al., 2002; Zohar et al., 1989), anxiety symptoms seem to have an influence on executive dysfunction in individuals with OCD, but to a lesser extent than depressive symptoms. This influence might involve the “fear neurocircuitry” in which a decreased frontal cortical activity affects the executive functions in individuals with OCD who present a high level of anxiety, although this suggestion is purely speculative. More important is the fact that the core neuropsychological deficits associated with OCD seem to be basic (e.g., psychomotor slowness) or highly specific (observed only with selective measures soliciting the cingulate cortex or the orbitofrontal region (e.g., the RNG tasks or the variable solution not completed perfectly in the TOL variable in this study).

Still, potential limitations of this study should be underlined before drawing definitive conclusions. First, possible Type 1 errors were not corrected (e.g., Bonferroni) because the study was exploratory, with a relatively large number of independent variables in the regression analyses. As such, these results should be viewed as exploratory and intended to prompt further hypotheses and research questions. On the other hand, this approach strengthens the suggestion that few neuropsychological differences exist between OCD participants and healthy controls.

Another related point is the psychotropic medication. Participants on and off medication were included here because no differences were reported between medicated and unmedicated OCD participants in prior neuropsychological investigations using a wide range of tasks (Mataix-Cols et al., 2002; Purcell et al., 1998; Savage et al., 2000). However, these studies did not directly assess the impact of medication on the psychomotor speed of persons with OCD. Thus, it is conceivable that the between-group difference observed here was more closely related to a medication effect than a specific anomaly of motor-related structures such as the basal ganglia. Previous studies with unmedicated OCD participants have provided divergent results regarding psychomotor speed, which does not help our interpretation. In the study of Basso et al. (2001), only three participants were medicated, so the significant difference between groups with psychomotor speed cannot be attributed to the medication. However, a study by Roth, Baribeau, Milovan, & O'Connor (2004) with unmedicated OCD participants did not find significant differences compared to controls on any measures of psychomotor speed, including the Purdue Pegboard Test (also used here). In view of this discrepancy, a

posteriori analyses were performed with a K-W test between the 31 medicated and the nine unmedicated OCD participants on the psychomotor speed domain score. There was no significant difference between medicated ($M = -0.34$, $SD = 0.98$) and unmedicated ($M = 0.05$, $SD = 0.76$) participants ($H_{(1)} = 1.55$, $p = 0.21$). However, this study was not designed to examine the relationship between medication and neuropsychological performance with only nine unmedicated OCD patients, so further studies are needed to replicate this result with a larger sampling of unmedicated participants.

Finally, this study did not consider other clinical aspects (e.g., schizotypal personality features: Aycicegi et al., 2003; Harris & Dinn, 2003 or OCD symptom dimensions: Mataix-Cols, Rosario-Campos, & Leckman, 2005; Mataix-Cols et al., 2004) that could also influence the neuropsychological profile of individuals with OCD. These clinical aspects might be taken into account in future neuropsychological profiling of OCD patients.

In summary, in a large clinical sample of OCD participants, few differences were found between their performance and that of healthy controls on a variety of neuropsychological tests. The few significant differences observed suggest dysfunctions specific to OCD associated with the basal ganglia, the anterior cingulate gyrus, and possibly the orbitofrontal region. These differences (psychomotor speed, speed of information processing, randomization index, and solution not completed perfectly in the TOL) were not associated with the severity of illness or clinical subsyndromal symptoms of depression or anxiety. This study does not provide clear evidence for specific deficits in OCD associated with an orbitofrontal dysfunction (lower executive

function), but this was not the study's goal and future investigations should consider this avenue. However, our results demonstrated that some deficits in OCD may be interpreted by basic attentional problems caused by a dysfunctional anterior cingulate cortex. There is currently a need to develop further neuropsychological tests capable of assessing orbitofrontal and anterior cingulate functions. Overall, future studies with OCD patients should consider psychomotor speed and assess at least three different cognitive domains using tasks sensitive to the three parts of the frontal cortex: 1) higher-order executive functions and the dorsolateral prefrontal cortex, 2) complex attention and the medial prefrontal cortex (including the anterior cingulate gyrus), and 3) lower-order executive functions (including behavioral inhibition) and the orbitofrontal cortex. From the present results, it could be hypothesized that common measures of executive function (higher-order), which depend more closely on frontal dorsolateral cortex functioning, are less affected by OCD than by comorbid depressive and anxiety symptomatology. It seems that OCD patients present few reliable neuropsychological deficits specific to the illness and that psychomotor slowness could represent a core deficit, probably not related to SSRI medication, with a possible basic attentional dysfunction. Divergent results from previous studies might be explained by the fact that OCD is a complex disorder with many symptoms and variants. Comorbid conditions associated with the illness appear to play a different and independent role on the cognitive profile of a person with OCD and appear to be central in understanding this disorder.

Table 1
The Nine Cognitive Domains and Their Components

Psychomotor speed (n= 61) $\alpha = 0.91$

Purdue Pegboard – preferred hand

Purdue Pegboard – other hand

Purdue Pegboard – both hands

Trail Making – condition 5, time

Speed of information processing (n= 57) $\alpha = 0.93$

Trail Making – condition 1, time

Trail Making – condition 2, time

Trail Making – condition 3, time

Stroop Color-Word Interference – condition 1, time

Stroop Color-Word Interference – condition 2, time

MWCT –structured arrays, time

MWCT –unstructured arrays, time

Visuospatial analyses (n= 62) $\alpha = 0.70$

WAIS-III – Block Design

RCFT– Copy

Encoding and retrieval, verbal memory (n= 62) $\alpha = 0.91$

CVLT-II – Correct recall on list A trial 1

CVLT-II – Total correct recall on list A trials 1 – 5

CVLT-II – Correct recall on list B

CVLT-II – Short-delay free-recall trial

CVLT-II – Percentage recall, trial 5 to short delay^a

CVLT-II – Long-delay free-recall trial

Encoding and retrieval, visual memory (n= 62) $\alpha = 0.97$

RCFT – Immediate recall

RCFT – Delayed recall

RCFT – Percentage recall, copy to immediate recall^d

Inhibition/switching (n= 55) $\alpha = 0.86$

Verbal Fluency – category switching, total switching accuracy

Trail Making – switching score^e

Color-Word Interference – inhibition score^f

Color-Word Interference – inhibition/switching score^g

Working memory (n= 62) $\alpha = 0.70$

Brown-Peterson Technique

WMS-III – Digit Span (backward)

WMS-III – Spatial Span (backward)

WAIS-III – Arithmetic

Reasoning, planning and problem solving (n= 55) $\alpha = 0.85$

Twenty Questions – initial abstraction score

Twenty Questions – total weighted achievement score

Twenty Questions – total questions asked

TOL – Total time scores

TOL – Total time violations

TOL – Total move score

WAIS-III – Arithmetic

Errors in executive tasks (n=56) $\alpha = 0.72$

Color-Word Interference – total uncorrected errors, condition 3-4

Color-Word Interference – total corrected errors, condition 3-4

TOL – Total rule violations

Verbal Fluency – number of repetition errors

Twenty Questions – number of repeated questions

Note. α = Cronbach's alpha; WAIS-III = Wechsler Adult Intelligence scale 3rd Edition; CVLT-II = California Verbal Learning Test Second Edition; RCFT = Rey-Osterrieth Complex Figure Test; WMS-III = Wechsler Memory Scale 3rd Edition; MWCT = Mesulam and Weintraub Cancellation Test; D-KEFS = Delis-Kaplan Executive Function System; TOL = The Tower of London-Drexel University.

^aPercentage recall, trial 5 to short delay = short delay/trial 5 X 100.

^bCVLT-II – Long-delay recognition discriminability scores were calculated to measure participants' ability to discriminate between items of the original list and a set of distractors. This score was computed with the software program of the CVLT-II Comprehensive Scoring System.

^c RCFT – Recognition = true positive response + true negative response.

^d RCFT – Percentage recall, copy to immediate recall = immediate recall/copy X 100.

^eD-KEFS – Trail Making – switching score = completion time for condition 4 – ((completion time for condition 2 + completion time for condition 3)/2).

^fD-KEFS – Color-Word Interference – inhibition score = completion time for condition 3 – ((completion time for condition 1 + completion time for condition 2)/2).

^gD-KEFS – Color-Word Interference – inhibition/switching score = completion time for condition 4 – ((completion time for condition 1 + completion time for condition 2)/2).

Table 2
Demographic and Clinical Characteristics of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD)
and Healthy Control Samples.

Variable	OCD (n = 40)	Controls (n = 22)	<i>Statistic</i>	<i>p</i>
Gender			$\chi^2 = 0.41$	0.52
Men	16 (40%)	7 (32%)		
Women	24 (60%)	15 (68%)		
Age, years	41.15 (11.42)	42.50 (12.17)	t = 0.44	0.67
Education, years	13.98 (3.25)	13.89 (2.77)	t = 0.11	0.91
Estimation of IQ	102.43 (14.11)	103.55 (10.62)	t = 0.32	0.75
BDI-II	23.90 (6.41)	6.41 (6.92)	t = 6.60	<0.0001
BAI	16.23 (11.09)	3.55 (3.99)	t = 6.51	<0.0001

Note. Data are means (and standard deviations) except for gender data, which are number of men and women (and percentages of samples).

BDI-II = Beck Depression Inventory II; BAI = Beck Anxiety Inventory.

Table 3

Kruskal-Wallis Test Between OCD (n = 40) and Healthy Control (n = 22) Participants on the Cognitive Domains.

Cognitive domains	OCD Mean ± SD	Controls Mean ± SD	χ^2	<i>p</i>	Effect size
Visuospatial skills	-0.1 (0.98)	0.18 (0.6)	0.59	0.44	0.35
Encoding and retrieval, verbal memory	-0.07 (0.91)	0.13 (0.67)	0.60	0.43	0.25
Encoding and retrieval, visual memory	-0.04 (1.03)	0.08 (0.88)	0.11	0.74	0.13
Speed of information processing	-0.17 (0.93)	0.33 (0.44)	5.82	0.0158*	0.73
Inhibition/switching	-0.06 (0.93)	0.15 (0.6)	2.16	0.14	0.27
Working memory	0.02 (0.78)	-0.02 (0.51)	0.001	0.99	-0.06
Reasoning, planning and problem solving	-0.07 (0.84)	0.15 (0.4)	0.36	0.55	0.35
Errors in executive task	-0.02 (0.57)	0.04 (0.33)	0.21	0.65	0.13
Psychomotor speed	-0.25 (0.94)	0.44 (0.61)	9.01	0.0027*	0.89

* $p < 0.05$

Note. The mean of each cognitive domain score is the mean of its component neuropsychological test variable standardized scores. Negative scores indicate poorer performance, below the mean. Effect sizes were derived from the difference between the means (Controls – OCD) divided by the pooled standard deviation.

Table 4

Kruskal-Wallis Test Between OCD (n = 40) and Healthy Control (n = 22) Participants on the Supplementary Neuropsychological Variables.

Cognitive domain	OCD	Controls	X^2	<i>p</i>	Effect size
	Mean ± SD	Mean ± SD			
Semantic clustering (CVLT-II)	1.46 (1.71)	1.71 (1.72)	0.18	0.67	0.15
Serial clustering (CVLT-II)	0.93 (1.14)	0.51 (0.84)	2.63	0.11	-0.42
Solution not completed perfectly in the TOL	45.45 (23.21)	34.3 (10.98)	4.02	0.04*	-0.65
Solution completed perfectly in the TOL	14.19 (10.71)	12.05 (5.13)	0.001	0.98	-0.27
Randomization index (RNG) ^a	0.35 (0.06)	0.30 (0.04)	4.17	0.04*	-1.0

* $p < 0.05$

Note. Effect sizes were derived from the difference between the means (Controls – OCD) divided by the pooled standard deviation. CVLT-II = California Verbal Learning Test Second Edition; TOL = The Tower of London-Drexel University; RNG = Random Number Generation task.

^a Only 10 OCD and 10 controls completed this test.

Table 5

Standardized Regression Coefficient (β) for Each Predictor Variable in the Multiple Regression Analyses Examining the Effect of OCD Demographic and Clinical Variable on the Neuropsychological Performance in OCD Participants ($n = 40$).

<u>Predictor Variables</u>	Age, years	Education, years	Estimated IQ ^a	Depression ^b	Anxiety ^c	Symptom severity ^d
Encoding and retrieval, verbal memory	-0.02	0.03	0.02	-0.01	0.01	-0.03
Encoding and retrieval, visual memory	-0.01	0.07	0.03 [†]	0.01	-0.02	-0.01
Speed of information processing ^e	-0.27	1.73	0.28	-0.22	-0.21	-0.21
Inhibition/ switching ^e	-0.20	1.72	0.32	0.03	-0.18	0.14
Working memory	-0.01	-0.01	0.04**	-0.02*	-0.01	0.03 [†]
Reasoning, planning and problem solving ^e	0.08	1.49	0.60*	-0.36	-0.37	0.36
Errors in executive task ^e	-0.50 [†]	1.08	0.39	-0.76**	-0.55**	-0.36
Visuo-spatial skills ^e	-0.36 [†]	0.73	0.92***	0.03	0.01	0.30
Psychomotor speed ^e	-0.25	1.13	0.20	-0.36	0.04	0.02
Semantic clustering	-0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	-0.02
Serial clustering	-0.03	-0.08	0.05	-0.02	0.02	0.03
SNCP (TOL) ^e	-0.20	2.46	0.08	0.27	-0.14	-0.08

[†] $p < 0.06$ (statistical trend). * $p < 0.05$. ** $p < 0.01$. *** $p < 0.0001$.

Note. There was no evidence of multicollinearity for independent variables. SNCP (TOL) = Solution Not Completed Perfectly in the Tower of London-Drexel University.

^aEstimated IQ was measured with a short-form combinations of three WAIS-III subtests.

^bDepression was measured with the Beck Depression Inventory II. ^cAnxiety was measured with Beck Anxiety Inventory. ^dSymptom severity was measured with the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale. ^eThese regressions were conducted on rank-transformed data.

Table 6

Cognitive Domains Created to Assess Psychomotor Slowness Component in the
Cognitive Domain of Speed of Information Processing (n = 62).

Cognitive Domain and Component Measure	n	A
<i>Speed of information processing not implying a motor component</i>	57	0.65
D-KEFS – Color-Word Interference – condition 1, completion time		
D-KEFS – Color-Word Interference – condition 2, completion time		
<i>Speed of information processing implying a motor component</i>	62	0.95
D-KEFS – Trail Making – condition 1, completion time		
D-KEFS – Trail Making – condition 2, completion time		
D-KEFS – Trail Making – condition 3, completion time		
MWCT – Completion time for structured arrays		
MWCT – Completion time for unstructured arrays		

Note. α = Cronbach's alpha; D-KEFS = Delis-Kaplan Executive Function System;
MWCT = Mesulam and Weintraub Cancellation Test

References

- Adler, C. M., McDonough-Ryan, P., Sax, K. W., Holland, S. K., Arndt, S., & Strakowski, S. M. (2000). fMRI of neuronal activation with symptom provocation in unmedicated patients with obsessive compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research, 34*, 317-324.
- American Psychiatric Association, (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC : Author.
- Andrés, S., Boget, T., Lazaro, L., Penades, R., Morer, A., Salamero, M., et al. (2007). Neuropsychological performance in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder and influence of clinical variables. *Biological Psychiatry, 61*, 946-951.
- Artiges, E., Salamé, P., Recasens, C., Poline, J. B., Attar-Levy, D., De La Raillère, A., et al. (2000). Working memory control in patients with schizophrenia: a PET study during a random number generation task. *The American Journal of Psychiatry, 157*, 1517-1519.
- Aycicegi, A., Dinn, W. M., Harris, C. L., & Erkmen, H. (2003). Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder: effects of comorbid conditions on task performance. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists, 18*, 241-248.
- Bannon, S., Gonsalvez, C. J., Croft, R. J., & Boyce, P. M. (2006). Executive functions in obsessive-compulsive disorder: state or trait deficits? *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 40*, 1031-1038.
- Bartz, J. A., & Hollander, E. (2006). Is obsessive-compulsive disorder an anxiety disorder? *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 30*, 338-352.
- Basso, M. R., Bornstein, R. A., Carona, F., & Morton, R. (2001). Depression accounts for executive function deficits in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology, 14*, 241-245.
- Basso, M. R., Lowery, N., Ghormley, C., Combs, D., Purdie, R., Neel, J., et al. (2007). Comorbid anxiety corresponds with neuropsychological dysfunction in unipolar depression. *Cognitive Neuropsychiatry, 12*, 437-456.
- Baxter, L. R., Jr., Schwartz, J. M., Phelps, M. E., Mazziotta, J. C., Guze, B. H., Selin, C. E., et al. (1989). Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Archives of General Psychiatry, 46*, 243-250.
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 56*, 893-897.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1994). *BDI-II (Beck Depression Inventory II)*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Bohne, A., Savage, C. R., Deckersbach, T., Keuthen, N. J., Jenike, M. A., Tuschek-Caffier, B., et al. (2005). Visuospatial abilities, memory, and executive functioning in trichotillomania and obsessive-compulsive disorder. *Journal of*

- Clinical and Experimental Neuropsychology: Official Journal of the International Neuropsychological Society*, 27, 385-399.
- Boivin, I., & Marchand, A. (1996). *Évaluation structurée pour les troubles anxieux pour le DSM-IV [Anxiety Disorders Interview Schedule Revised (ADIS-IV)]*. Montréal, Québec: Université du Québec à Montréal, Département de psychologie.
- Boller, F., Passafiume, D., Keefe, N. C., Rogers, K., Morrow, L., & Kim, Y. (1984). Visuospatial impairment in Parkinson's disease. Role of perceptual and motor factors. *Archives of Neurology*, 41, 485-490.
- Bolton, D., Raven, P., Madronal-Luque, R., & Marks, I. M. (2000). Neurological and neuropsychological signs in obsessive compulsive disorder: interaction with behavioural treatment. *Behaviour Research and Therapy*, 38, 695-708.
- Bouvard, M., & Sauteraud, A., (1992). Étude de validation et analyse factorielle de la version française de l'échelle d'obsession compulsive de Yale Brown [Validation and factor analysis of the french version of the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale]. *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive*, 2, 18-22.
- Breiter, H. C., Rauch, S. L., Kwong, K. K., Baker, J. R., Weisskoff, R. M., & Kennedy, D. N. (1996). Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53, 595-606.
- Brody, A. L., Saxena, S., Schwartz, J. M., Stoessel, P. W., Maidment, K., Phelps, M. E., et al. (1998). FDG-PET predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 84, 1-6.
- Brown, T. A., Di Nardo, P. A., & Barlow, D. H. (1994). *Anxiety Disorders Interview Schedule Revised (ADIS-IV)*. Albany, NY: Graywind Publications.
- Brown, T. A., Di Nardo, P. A., Lehman, C.L. & Campbell, L.A. (2001). Reliability of DSM-IV anxiety and mood disorders: Implications for the classification of emotional disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 110, 49-58.
- Bush, G., Frazier, J. A., Rauch, S. L., Seidman, L. J., Whalen, P. J., Jenike, M. A., et al. (1999). Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biological Psychiatry*, 45, 1542-1552.
- Cavedini, P., Ferri, S., Scarone, S., & Bellodi, L. (1998). Frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder and major depression: a clinical-neuropsychological study. *Psychiatry Research*, 78, 21-28.
- Chamberlain, S. R., Fineberg, N. A., Blackwell, A. D., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2006). Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 1282-1284.
- Chamberlain, S. R., Fineberg, N. A., Menzies, L. A., Blackwell, A. D., Bullmore, E. T., Robbins, T. W., et al. (2007). Impaired cognitive flexibility and motor inhibition in unaffected first-degree relatives of patients with obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 164, 335-338.

- Charney, D. S. (2003). Neuroanatomical circuits modulating fear and anxiety behaviors. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum* (417), 38-50.
- Christensen, K. J., Kim, S. W., Dysken, M. W., & Hoover, K. M. (1992). Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 31, 4-18.
- Culbertson, W. C., & Zillmer, E. A. (2000). *Tower of London*. New York, NY: Multi-Health Systems Inc.
- Cummings, J. L., & Cunningham, K. (1992). Obsessive-compulsive disorder in Huntington's disease. *Biological Psychiatry*, 31, 263-270.
- Dalgleish, T., Taghavi, R., Neshat-Doost, H., Moradi, A., Canterbury, R., & Yule, W. (2003). Patterns of processing bias for emotional information across clinical disorders: a comparison of attention, memory, and prospective cognition in children and adolescents with depression, generalized anxiety, and posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology: The Official Journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 32, 10-21.
- Davidson, R. J., Abercrombie, H., Nitschke, J. B., & Putnam, K. (1999). Regional brain function, emotion and disorders of emotion. *Current Opinion in Neurobiology*, 9, 228-234.
- de Geus, F., Denys, D. A., Sitskoorn, M. M., & Westenberg, H. G. (2007). Attention and cognition in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 61, 45-53.
- Deckersbach, T., Otto, M. W., Savage, C. R., Baer, L., & Jenike, M. A. (2000). The relationship between semantic organization and memory in obsessive-compulsive disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 69, 101-107.
- Delis, D. C., Freeland, J., Kramer, J. H., & Kaplan, E. (1988). Integrating clinical assessment with cognitive neuroscience: construct validation of the California Verbal Learning Test. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56, 123-130.
- Delis, D. C., & Fridlund. (2000). *The CVLT-II Comprehensive Scoring System*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Delis, D. C., Kaplan, E., Kramer, J.H. (2001). *Delis-Kaplan Executive Function System: Examiner's Manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, A Harcourt Assessment Company.
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A. (2000). *California Verbal Learning Test Second Edition - Adult version*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Evans, F. J. (1978). Monitoring attention deployment by random number generation: An index to measure subjective randomness. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 12, 35-38.
- Fenger, M. M., Gade, A., Adams, K. H., Hansen, E. S., Bolwig, T. G., & Knudsen, G. M. (2005). Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of frontal lobe functions. *Nordic Journal of Psychiatry*, 59, 39-44.

- Fletcher, P. C., Shallice, T., & Dolan, R. J. (1998). The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. I. Encoding. *Brain: A Journal of Neurology*, *121*, 1239-1248.
- Franke, P., Maier, W., Hardt, J., Frieboes, R., Lichtermann, D., & Hain, C. (1993). Assessment of frontal lobe functioning in schizophrenia and unipolar major depression. *Psychopathology*, *26*, 76-84.
- Freedman, M. (1990). Object alternation and orbitofrontal system dysfunction in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, *14*, 134-143.
- Freedman, M., Black, S., Ebert, P., & Binns, M. (1998). Orbitofrontal function, object alternation and perseveration. *Cerebral Cortex*, *8*, 18-27.
- Freedman, M., & Oscar-Berman, M. (1986). Bilateral frontal lobe disease and selective delayed response deficits in humans. *Behavioral Neuroscience*, *100*, 337-342.
- Freeston, M. H., Ladouceur, R., Thibodeau, N., Gagnon, F., & et al. (1994). L'inventaire d'anxiété de Beck et propriétés psychométriques [The Beck Anxiety Inventory : Psychometric properties of a French translation]. *L'Encephale*, *20*, 47-55.
- Galderis, S., Mucci, A., Catapano, F., Damato, A.C., Maj, M. (1995). Neuropsychological slowness in obsessive-compulsive patients: is it confined to tests involving the fronto-subcortical system. *British Journal of Psychiatry*, *167*, 394-398.
- Gehring, W. J., Himle, J., & Nisenson, L. G. (2000). Action-monitoring dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychological Science: A Journal of the American Psychological Society*, *11*, 1-6.
- Goodman, W. K., Price, L. H., & Rasmussen, S. A. (1989). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: I. Development, use, and reliability. *Archives of General Psychiatry*, *46*, 1006-1011.
- Greisberg, S., & McKay, D. (2003). Neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: a review and treatment implications. *Clinical Psychology Review*, *23*, 95-117.
- Gross-Isseroff, R., Sasson, Y., Voet, H., Hendler, T., & Luca-Haimovici, K. (1996). Alternation learning in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *39*, 733-738.
- Happaney, K., Zelazo, P. D., & Stuss, D. T. (2004). Development of orbitofrontal function: current themes and future directions. *Brain and Cognition*, *55*, 1-10.
- Harris, C. L., & Dinn, W. M. (2003). Subtyping obsessive-compulsive disorder: neuropsychological correlates. *Behavioural Neurology*, *14*, 75-87.
- Hartston, H. J., & Swerdlow, N. R. (1999). Visuospatial priming and stroop performance in patients with obsessive compulsive disorder. *Neuropsychology*, *13*, 447-457.
- Hartl, T. L., Frost, R. O., Allen, G. J., Deckersbach, T., Steketee, G., Duffany, S. R., et al. (2004). Actual and perceived memory deficits in individuals with compulsive hoarding. *Depression and Anxiety*, *20*, 59-69.
- Hongwanishkul, D., Happaney, K. R., Lee, W. S. C., & Zelazo, P. D. (2005). Assessment of hot and cool executive function in young children: age-related changes and individual differences. *Developmental Neuropsychology*, *28*, 617-644.

- Inventaire de Dépression de Beck (2^e Éds) [Beck Depression Inventory (2rd ed.)], (1996). Paris, Éditions du centre de psychologie appliquée [Center for applied psychology editions].
- Jenike, M. A. (1998). Neurosurgical treatment of obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry Supplement* (35), 79-90.
- Jurado, M. A., Junqué, C., Vallejo, J., & Salgado, P. (2001). Impairment of incidental memory for frequency in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 104, 213-220.
- Kent, J. M., & Rauch, S. L. (2003). Neurocircuitry of anxiety disorders. *Current Psychiatry Reports*, 5, 266-273.
- Kuelz, A. K., Hohagen, F., & Voderholzer, U. (2004). Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: A critical review. *Biological Psychology*, 65, 185-236.
- Kwon, J. S., Kim, J.-J., Lee, D. W., Lee, J. S., Lee, D. S., Kim, M.-S., et al. (2003). Neural correlates of clinical symptoms and cognitive dysfunctions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 122, 37-47.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., & Hannay, H. J. (2004). *Neuropsychological assessment* (4th ed.). New York : Oxford University Press
- Lochner, C., du Toit, P. L., Zungu-Dirwayi, N., Marais, A., van Kradenburg, J., Seedat, S., et al. (2002). Childhood trauma in obsessive-compulsive disorder, trichotillomania, and controls. *Depression and Anxiety*, 15, 66-68.
- Lombardi, W. J., Andreason, P. J., Sirocco, K. Y., Rio, D. E., Gross, R. E., Umhau, J. C., et al. (1999). Wisconsin Card Sorting Test performance following head injury: dorsolateral fronto-striatal circuit activity predicts perseveration. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology: Official Journal of the International Neuropsychological Society*, 21, 2-16.
- Marchand, A., Roberge, P., Reinharz, & Cloutier, K. (2000). *A cost-effectiveness study of CBT for panic disorder with agoraphobia: A 3-month follow-up*. Poster session presented at 34th Annual Congress for the Association for Advancement of Behavior Therapy (AABT), New Orleans, 16-19 November.
- Martin, A., Wiggs, C. L., Altemus, M., Rubenstein, C., & Murphy, D. L. (1995). Working memory as assessed by subject-ordered tasks in patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology: Official Journal of the International Neuropsychological Society*, 17, 786-792.
- Martin, D. J., Oren, Z., & Boone, K. (1991). Major depressives and dysthmics performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of Clinical Psychology*, 47, 684-690.
- Mataix-Cols, D., Alonso, P., Pifarré, J., Menchón, J. M., & Vallejo, J. (2002). Neuropsychological performance in medicated vs unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 109, 255-264.
- Mataix-Cols, D., Junqué, C., Sánchez-Turet, M., Vallejo, J., Verger, K., & Barrios. (1999). Neuropsychological functioning in a subclinical obsessive-compulsive. *Biological Psychiatry*, 45, 898-904.

- Mataix-Cols, D., Rosario-Campos, M. C., & Leckman, J. F. (2005). A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *162*, 228-238.
- Mataix-Cols, D., Wooderson, S., Lawrence, N., Brammer, M. J., Speckens, A., & Phillips, M. L. (2004). Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *61*, 564-576.
- McGuire, P. K., Bench, C. J., Frith, C. D., Marks, I. M., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1994). Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *164*, 459-468
- Mesulam, M. M. (1985). *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology (1st edition)*. Philadelphia, PA: Davis Company.
- Meyers, J. E., & Meyers, K. R. (1995). *Rey complex figure test and recognition trial*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (2000). Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Research Reviews*, *31*, 236-250.
- Millar, D., Griffiths, P., Zermansky, A. J., & Burn, D. J. (2006). Characterizing behavioral and cognitive dysexecutive changes in progressive supranuclear palsy. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *21*, 199-207.
- Mollard, E., Cottraux, J., & Bouvard, M. (1989). Version française de l'échelle d'obsession compulsive de Yale-Brown [French version of the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale]. *L'Encephale*, *15*, 335-341.
- Moritz, S., Birkner, C., Kloss, M., Jacobsen, D., Fricke, S., Bothern, A., et al. (2001). Impact of comorbid depressive symptoms on neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, *110*, 653-657.
- Moritz, S., Kloss, M., Jacobsen, D., Kellner, M., Andresen, B., Fricke, S., et al. (2005). Extent, profile and specificity of visuospatial impairment in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology: Official Journal of the International Neuropsychological Society*, *27*, 795-814.
- Moritz, S., Kloss, M., Jahn, H., Schick, M., & Hand, I. (2003). Impact of comorbid depressive symptoms on nonverbal memory and. *Cognitive Neuropsychiatry*, *8*, 261-272.
- Nielen, M. M., Veltman, D. J., de Jong, R., Mulder, G., & den Boer, J. A. (2002). Decision making performance in obsessive compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders*, *69*, 257-260.
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., & Heaton, R. K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *72*, 29-39.
- Penades, R., Catalan, R., Rubia, K., Andres, S., Salamero, M., & Gasto, C. (2007). Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, *22*, 404-410.

- Perani, D., Colombo, C., Bressi, S., Bonfanti, A., Grassi, F., Scarone, S., et al. (1995). [18F]FDG PET study in obsessive-compulsive disorder. A clinical/metabolic correlation study after treatment. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *166*, 244-250.
- Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M., & Pantelis, C. (1998). Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of frontal-striatal function. *Biological Psychiatry*, *43*, 348-357.
- Quinn, G., Keough, M. (2002). *Experimental design and data analysis for biologists*. Cambridge University Press, UK.
- Rapoport, J. L. (1990). Obsessive compulsive disorder and basal ganglia dysfunction. *Psychological Medicine*, *20*, 465-469.
- Rauch, S. L., Jenike, M. A., Alpert, N. M., Baer, L., Breiter, H. C., Savage, C. R., et al. (1994). Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in. *Archives of General Psychiatry*, *51*, 62-70.
- Rauch, S. L., Savage, C. R., Alpert, N. M., Fischman, A. J., & Jenike, M. A. (1997). The functional neuroanatomy of anxiety: a study of three disorders using. *Biological Psychiatry*, *42*, 446-452.
- Robinson, D., Wu, H., Munne, R. A., Ashtari, M., Alvir, J. M., Lerner, G., et al. (1995). Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *52*, 393-398.
- Rolls, E. T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition*, *55*, 11-29.
- Roth, R. M., Baribeau, J., Milovan, D. L., & O'Connor, K. (2004). Speed and accuracy on tests of executive function in obsessive-compulsive disorder. *Brain and Cognition*, *54*, 263-265.
- SAS 2002-2003. SAS OnlineDoc version 9.1 [computer program]. SAS Publishing, Cary, N.C., USA.
- Sattler, J. M., Ryan J.J. (1999). *Assesment of Children, Revised and Update third Edition, WAIS-III supplement*. San Diego : Jerome M. Sattler Press.
- Savage, C. R., Baer, L., Keuthen, N. J., Brown, H. D., Rauch, S. L., & Jenike, M. A. (1999). Organizational strategies mediate nonverbal memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *45*, 905-916.
- Savage, C. R., Deckersbach, T., Wilhelm, S., Rauch, S. L., Baer, L., Reid, T., et al. (2000). Strategic processing and episodic memory impairment in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychology*, *14*, 141-151.
- Sawamura, K., Nakashima, Y., Inoue, M., & Kurita, H. (2005). Short-term verbal memory deficits in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *59*, 527-532.
- Sawle, G. V., Hymas, N. F., Lees, A. J., & Frackowiak, R. S. (1991). Obsessional slowness Functional studies with positron emission tomography. *Brain: A Journal of Neurology*, *114*, 2191-2202.
- Saxena, S., Brody, A. L., Schwartz, J. M., & Baxter, L. R. (1998). Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry Supplement*, *35*, 26-37.

- Saxena, S., & Rauch, S. L. (2000). Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, *23*, 563-586.
- Schmidtke, K., Schorb, A., Winkelmann, G., & Hohagen, F. (1998). Cognitive frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *43*, 666-673.
- Shin, M. S., Park, S. J., Kim, M. S., Lee, Y. H., Ha, T. H., & Kwon, J. S. (2004). Deficits of organizational strategy and visual memory in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychology*, *18*, 665-672.
- Simpson, H. B., Rosen, W., Huppert, J. D., Lin, S. H., Foa, E. B., & Liebowitz, M. R. (2006). Are there reliable neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder? *Journal of Psychiatric Research*, *40*, 247-257.
- Singh, S., & Mukandan, C. R. (2003). Symptom severity, comorbid depression anxiety associated with the neuropsychological performance of OC patients. *Journal of the Indian Academy of Applied Psychology*, *29*, 25-30.
- Smith, E. E., & Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, *283*, 1657-1661.
- Steketee, G., Eisen, J., Dyck, I., Warshaw, M., & Rasmussen, S. (1999). Predictors of course in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, *89*, 229-238.
- Stuss, D. T., Stethem, L. L., & Pelchat, G. (1988). Three tests of attention and rapid information processing: An extension. *Clinical Neuropsychologist*, *2*, 246-250.
- Swedo, S. E., Pietrini, P., Leonard, H. L., Schapiro, M. B., Rettew, D. C., & Goldberger, E. L. (1992). Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive. *Archives of General Psychiatry*, *49*, 690-694.
- Swedo, S. E., Rapoport, J. L., Cheslow, D. L., & Leonard, H. L. (1989). High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. *American Journal of Psychiatry*, *146*, 246-249.
- Szeszko, P. R., Robinson, D., Alvir, J. M., Bilder, R. M., Lencz, T., Ashtari, M., et al. (1999). Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive. *Archives of General Psychiatry*, *56*, 913-919.
- Taghavi, M. R., Neshat-Doost, H. T., Moradi, A. R., Yule, W., & Dalglish, T. (1999). Biases in visual attention in children and adolescents with clinical anxiety and mixed anxiety-depression. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *27*, 215-223.
- Tellegen, A., & Briggs, P. F. (1967). Old Wine in New Skins: Grouping Wechsler Subtests into New Scales. *Journal of Consulting Psychology*, *31*, 499-506.
- Tiffin, J., & Asher, E. J. (1948). The Purdue Pegboard: norms and studies of reliability and validity. *Journal of Applied Psychology*, *32*, 234-247.
- Veale, D. M., Sahakian, B. J., Owen, A. M., & Marks, I. M. (1996). Specific cognitive deficits in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychological Medicine*, *26*, 1261-1269.
- Wechsler, D. (1991). *Wechsler Memory Scale III manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale (3rd ed.)*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

- White, T., Ho, B.-C., Ward, J., O'Leary, D., & Andreasen, N. C. (2006). Neuropsychological performance in first-episode adolescents with schizophrenia: a comparison with first-episode adults and adolescent control subjects. *Biological Psychiatry, 60*, 463-471.
- Zielinski, C. M., Taylor, M. A., & Juszwin, K. R. (1991). Neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology, 2*, 110-126.
- Zohar, J., Insel, T. R., Berman, K. F., Foa, E. B., Hill, J. L., & Weinberger, D. R. (1989). Anxiety and cerebral blood flow during behavioral challenge: Dissociation of central from peripheral and subjective measures. *Archives of General Psychiatry, 46*, 505-510.

Brain magnetic resonance spectroscopy in obsessive-compulsive disorder: the importance of considering subclinical symptoms of anxiety and depression.

Marie-Josée Bédard¹ & Sophie Chantal²

¹Department of psychology, Université du Québec à Trois-Rivières

²Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHA de Québec

Québec, Canada

Correspondence: Dr. Sophie Chantal, Ph.D. Centre de recherche, bureau H-602, Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHA de Québec, 1401, 18^e Rue, Quebec City, Québec, Canada, G1J 1Z4

Email: sophie.chantal.cha@ssss.gouv.qc.ca

Running head: MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY OF OBSESSIVE-
COMPULSIVE DISORDER

Abstract

Cerebral metabolite concentrations have recently been assessed in different cerebral regions presumably targeted in patients with OCD using magnetic resonance spectroscopy (MRS). However, results have been divergent. Possible confounding variables, such as the cerebral localisation of investigated regions and metabolites considered, as well as subclinical symptoms of anxiety and depression, could have modulate these MRS profiles. The main goal of this study was to assess MR spectroscopic differences between 13 individuals with OCD and 12 matched healthy controls in seven brain regions potentially involved in OCD. The secondary objective was to assess the relationships between levels of anxiety and depression and brain metabolite concentrations. We found no difference between groups in N-acetylaspartate, glutamate-glutamine, *myo*-inositol and choline concentration in either the left or right orbitofrontal area, left or right median temporal lobe, left or right thalamus or the anterior cingulate cortex. However, a negative correlation between the relative level of *myo*-inositol/Creatine in the left orbitofrontal area and the severity of OCD symptomatology was observed while subclinical anxiety and depression were closely related to concentrations of brain metabolites. Thus, subclinical symptoms of anxiety and depression, commonly associated with OCD, should be considered in assessing brain metabolite concentrations and may in fact be central to the comprehension of this disorder.

Key words: Obsessive-compulsive disorder; Magnetic resonance spectroscopy; Neuroimaging, subclinical symptoms; anxiety; depression

1. Introduction

Current views of obsessive-compulsive disorder (OCD) suggest that neurobiological anomalies play a crucial role in its etiology and course. More specifically, the cortico-striato-thalamo-cortical circuit has repeatedly been found abnormal in OCD (e.g. Kwon et al., 2003; Saxena, 2003; Saxena, Bota, & Brody, 2001). Single photon emission computed tomography (SPECT), positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) have certainly helped identify the anomalies in several structures such as the orbitofrontal area (OFA), the anterior cingulate cortex (ACC), the caudate nucleus and the thalamus (e.g. Baxter et al., 1987; Breiter et al., 1996; Kwon et al., 2003; Rauch et al., 1994; Rauch, Savage, Alpert, Fischman, & Jenike, 1997; Saxena et al., 2001; Saxena & Rauch, 2000).

More recently, metabolite concentrations in these cerebral regions have been assessed in patients with OCD using magnetic resonance spectroscopy (MRS), yielding various and seemingly contradictory results. For instance, both reduced (e.g. Jang et al., 2006; Yücel et al., 2007) and increased (e.g. Whiteside, Port, Deacon, & Abramowitz, 2006) concentrations of N-acetylaspartate (NAA; a neuronal marker) have been reported in OCD diagnosed patients in comparison with healthy participants. However, brain metabolite concentrations seem to be regionally specific. Thus, lower NAA concentration has been observed in both left (Bartha et al., 1998) and right (Ebert et al., 1997) striata, the left and right thalami in paediatric OCD (Fitzgerald, Moore, Paulson, Stewart, & Rosenberg, 2000), the ACC (Ebert et al., 1997; Jang et al., 2006; Yücel et al., 2007) as well as in the dorsolateral prefrontal cortex (DPFC) and the dorsolateral

prefrontal white matter of adults with OCD, although the dorsolateral region was not precisely delineated in this case (Jang et al., 2006). Instead, lower NAA concentration in the dorsolateral prefrontal regions, higher levels of NAA have been reported in the right orbitofrontal white matter of adults (Whiteside et al., 2006) and in the right dorsolateral PFC of paediatric OCD (Russell et al., 2003). Thus, the targeted cerebral region is important, with the most consistent finding being lower NAA concentrations within right and/or left DPFC and subcortical structures (such as the thalami and the striata), while, the OFA appears to be associated with higher levels of NAA. Other factors, especially the age of participants (adults vs. children), may account for some of the inconsistent findings in the DPFC.

Another metabolite of interest is glutamate-glutamine (Glx; a marker for excitatory neurotransmitters), of which abnormal concentrations are also regionally specific. While decreases of Glx ratios have been observed in the ACC of children and adults with OCD (Rosenberg et al., 2004; Yücel et al., 2008), increases were reported in orbitofrontal white matter (Whiteside et al., 2006) and the head of caudate nucleus (Rosenberg et al., 2000). Importantly, both NAA (Jang et al., 2006) and Glx (Bolton, Moore, MacMillan, Stewart, & Rosenberg, 2001; Rosenberg et al., 2000) alterations normalized after the administration of selective-serotonine re-uptake inhibitors (SSRI). The severity of OCD symptomatology may represent another important factor, as it seems to influence biochemical alterations associated with OCD. Although very few data are available to date, OCD symptom severity seems to be inversely proportional to NAA concentrations (at least in the orbitofrontal region; Whiteside et al., 2006) and

positively correlated with Glx ratios (Whiteside et al., 2006; Yücel et al., 2008). This potential link between brain metabolite concentrations and OCD symptom severity deserves further attention.

Abnormal concentrations of two other brain metabolites, choline (Cho; a marker of cell membrane turnover) and *myo*-inositol (*mI*; a glial marker) are associated with OCD. While higher concentrations of Cho were found in the left and right medial thalamic nuclei of OCD paediatric patients (Rosenberg, Amponsah, Sullivan, MacMillan, & Moore, 2001; Smith et al., 2003), no difference was reported among adults in the ACC (Yücel et al., 2008). Again, patient age may have modulated these findings (one study also report a gender effect among 20 participants; Yücel et al., 2008). As for *mI*, higher concentrations were found in the ACC (Yücel et al., 2008) and lower concentrations in the head of the caudate nucleus bilaterally (Whiteside et al., 2006) of adults with OCD compared to controls. Interestingly, *mI* concentrations were significantly correlated with trait anxiety (negatively) and depression (positively) in the latter study. Thus, stable symptoms of anxiety or depression, two conditions occurring frequently in OCD (Steketee, Eisen, Dyck, Warshaw, & Rasmussen, 1999), should also be considered when assessing brain metabolite concentrations. It remains feasible that certain differences observed in brain chemistry between OCD patients and healthy controls might in fact be related to different levels of subclinical symptoms of anxiety or depression.

Taken together, various brain regions, specific metabolites, OCD severity, and concomitant anxiety and depression symptoms should be considered when assessing brain metabolite ratios in OCD patients (as well as the mean age of participants). The first goal of this study was to assess four different brain metabolites in seven cerebral regions associated with OCD among adult patients. The secondary objective of this investigation was to assess the relationships between the severity of OCD, the concomitant levels of anxiety and depression and brain metabolite concentrations. To our knowledge, this is the first MRS study which examines NAA, Glx, Cho and *mI* concentrations in seven brain regions of OCD patients.

2. Method

2.1 Participants

Thirteen patients with OCD (4 males and 9 females) and 12 healthy controls (4 males and 8 females) participated to the protocol. OCD patients were recruited in outpatient clinics of the Centre Hospitalier Robert-Giffard or the Hôpital de l'Enfant-Jésus, both located in Quebec City, Canada. The diagnosis of OCD was confirmed independently by two psychiatrists using DSM-IV criteria. Patients with comorbid axis I disorders, brain injury, any neurological condition, psychosis, primary personality disorder, mental retardation and a history of alcohol or substance abuse were excluded. Most of the OCD patients ($n = 11$, 84.62%) were on medication at the time of the study: citalopram ($n = 4$; mean dose = 80 mg), clomipramine ($n = 2$; mean dose = 25 mg), fluoxetine ($n = 2$; mean dose = 46.7 mg), paroxetine ($n = 1$; mean dose = 60 mg), sertraline ($n = 1$; mean dose = 140 mg), venlafaxine ($n = 1$; mean dose = 150 mg). Additional medications included zopiclone ($n = 1$; mean dose

= 10 mg), lorazepam ($n = 2$; mean dose = 2 mg) and clonazepam ($n = 2$; mean dose = 1 mg). Following the Expert Consensus Guidelines for the treatment of OCD (8 to 13 weeks is an adequate period for a medication trial; Frances, Docherty, & Kahn, 1997), the 11 patients on medication had been receiving a stable dose of their psychotropic medication during at least 3 months prior to the study.

Control participants with comparable demographic characteristics (age, sex and education) were recruited through advertisements in a local newspaper and were all volunteers. They were screened with a French-language version of the Anxiety Disorders Interview Schedule for DSM-IV (ADIS-IV; Boivin & Marchand, 1996; Brown, Di Nardo, & Barlow, 1994) to exclude any significant present or past psychiatric condition, and they reported no history of neurological illness, head injury resulting in a loss of consciousness, substance abuse, or systemic pathology with potential effects on cognitive functions. None received psychotropic medication at the time of the study. All participants provided written, informed consent, following description of the nature and requirements of the study. This study was approved by the Research Ethics Committees of both recruiting sites.

2.2 Measures of symptoms

All clinical scales (French-language versions) were administered the day of MRS scans. In the OCD group, symptom severity was assessed with the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS; Goodman, Price, & Rasmussen, 1989; French version, Mollard, Cottraux, & Bouvard, 1989). In addition, all participants completed the Beck Depression Inventory (BDI-II; Beck, Steer, & Brown, 1994; French version, Éditions du centre de psychologie appliqué, 1996) and the Beck Anxiety Inventory (BAI; Beck, Epstein,

Brown, & Steer, 1988; French version, Freeston et al., 1994). Both reliability and validity of the French-language versions of the three scales are well established (e.g. Bouvard & Sauteraud, 1992; Éditions du centre de psychologie appliquée, 1996; Freeston et al., 1994)

2.3 Magnetic resonance spectroscopy sessions

All patients and control subjects underwent a brain ^1H magnetic resonance examination performed with a GE Signa 1.5 T whole-body scanner with spectroscopic capabilities operating at 63.85 MHz (General Electric Medical Systems, Waukesha, WI). The GE ^1H headcoil was used for all experiments. Proton magnetic resonance spectra (^1H MRS) were obtained from 8 to 9.6 cm^3 voxels localized in seven different regions of interest (ROIs): 1) left and right orbitofrontal area (OFA) (i.e. mixed gray and white matter, 2 X 2 X 2 cm^3); 2) left and right median temporal lobe (MTL) (i.e. amygdala, the anterior half of the hippocampus, and part of the underlying subiculum, 2 X 2 X 2 cm^3); 3) left and right thalami (2.5 X 2.0 X 1.8 cm^3); and 4) anterior cingulate cortex (ACC) (2.0 X 3.0 X 1.6 cm^3). The location and size of the ROIs used for MRS were determined from T1-weighted spin-echo images of a coronal plane as shown in **Figure 1**. The point-resolved spectroscopy pulse sequence was used with the following acquisition parameters: repetition time, 1500 milliseconds; echo time, 30 milliseconds; number of acquisitions, 128; spectral width, 2000 Hz; number of points, 1024; and total acquisition time, about 45 min. The MRS data were analyzed with the LCModel postprocessing software (Provencher, 1993) and metabolite ratios for N-acetylaspartate/creatinine (NAA/Cr), Choline/Cr (Cho/Cr), *myo*-inositol/Cr (*mI*/Cr) and glutamate-glutamine/Cr (Glx/Cr) were calculated; a typical LCModel spectrum and fitting are shown in **Figure**

2. For any given metabolite, unreliable concentration, corresponding to 20% or more of the estimated concentration (as suggested by LCModel Cramer-Rao bounds), was not included in statistical analysis.

2.4 Statistical analysis

Demographic and clinical variables for OCD patients and healthy controls were compared using independent sample *t*-tests for age, education, IQ, depression and anxiety. The nominal distribution of gender was compared using a chi-square test. Data were examined for normality and univariate outliers. Since the data related to the metabolite *mI/Cr* were not normally distributed, and neither log or square root transformations improved its distribution, analyses with this metabolite were conducted on rank-transformed data (Quinn & Keough, 2002). The metabolites relative to creatine (NAA/Cr, Cho/Cr, *mI/Cr*, Glx/Cr) were compared among brain regions between patients with OCD and healthy controls. Furthermore, we utilized a mixed model with a block design in which “Group and Brain region” were fixed factors and “Subjects” was the random (block) factor (Littell, Milliken, Stroup, Wolfinger & Schabenberber, 2006). The significance of the interaction between the two main fixed factors was also tested. Differences were considered statistically significant at the .05 alpha level.

To examine if the brain chemistry of OCD patients are associated with general anxiousness, depression level or severity of OCD illness per se, the Pearson correlation coefficients were calculated between the scores relative to the clinical variables of anxiety (BAI), depression (BDI-II) and severity of illness (Y-BOCS) and the metabolite ratios in each brain region examined. Correlations were considered significant at the .05

alpha level with $r > 0.50$. Corrections for multiple comparisons were not performed to avoid missing potential effects. All statistical analyses were carried out with the SAS 9.1 statistical package (SAS inc., Cary, N.C.).

3. Results

3.1 Demographic and clinical data

There was no significant difference between OCD patients and healthy controls on any of the demographic variables evaluated (gender, age and educational level, on average; **Table 1**). OCD patients scored significantly higher than healthy controls on scales measuring anxiety and depression, as expected (**Table 1**). The mean illness duration of the patients was 12.77 years ($SD = 8.21$; range = 2-27). The mean Y-BOCS score in the OCD group was 26.54 ($SD = 7.76$), which represents moderate-to-severe disease severity (obsessions: $M = 12.92$, $SD = 3.55$; compulsion: $M = 13.62$, $SD = 4.45$).

3.2 MRS data

The mixed models with block design revealed no significant group by brain region interaction for any of the metabolite ratios. Since no interaction reached significance, the analyses were conducted only with main factors. Only a significant main effect of brain region for each metabolite emerged, with no significant difference between the study groups for the metabolite concentrations (NAA/Cr [$f(1,164) = 0.21$, $p = 0.65$]; Glx/Cr [$f(1,22.3) = 0.39$, $p = 0.54$]; Cho/Cr [$f(1,23.1) = 0.09$, $p = 0.76$]; and mI/Cr [$f(1,22.7) = 1.54$, $p = 0.23$]. A series of independent sample t -tests was also

performed to compare the metabolite concentration in each brain region between the study groups to verify whether the absence of a significant main effect for the Group factor was due to a lack of statistical power. Again, no significant difference in the metabolite ratio concentrations was observed between OCD and healthy controls in any brain region (see **Table 2**).

3.3 Correlations between neurochemical levels and symptomatology within the OCD samples

Pearson correlation coefficients, listed in **Table 3**, first revealed a significant, negative relationship between the level of *mI/Cr* in the left OFA ($r(12) = -0.66, p = .02$) and severity of OCD symptoms. No other metabolite concentrations were significantly associated with OCD severity. Significant negative relationships were also found between the level of anxiety and the ratios of *NAA/Cr* in the ACC ($r(12) = -0.59, p = .04$) and in the left OFA ($r(12) = -0.60, p = .04$). Anxiety symptoms were also negatively associated with relative levels of *Glx* in both left and right MTL (respectively: $r(13) = -0.58, p = .03$, and $r(13) = -0.65, p = .02$). A trend toward a positive correlation between anxiety and *mI/Cr* was observed in the left thalamus ($r(13) = 0.54, p = .06$). Finally, a positive correlation emerged between depressive symptoms and *mI/Cr* in the left thalamus ($r(13) = 0.65, p = .01$). All significant correlations are illustrated in **Figure 3**.

4. Discussion

This study is the first to assess MR spectroscopic differences between OCD and healthy controls in seven regions of interest related with the pathophysiology of OCD. It

also thoroughly explored potential relationships between metabolite concentrations and anxiety and depression subclinical symptoms.

The first goal of this investigation was to use MRS with OCD patients and consider the concentrations of four metabolites in seven cerebral regions related with OCD. Previous studies reported either increased (Rosenberg et al., 2001; Rosenberg et al., 2000; Russell et al., 2003; Smith et al., 2003; Whiteside et al., 2006; Yücel et al., 2008) or decreased (Bartha et al., 1998; Ebert et al., 1997; Fitzgerald et al., 2000; Jang et al., 2006; Rosenberg et al., 2004; Whiteside et al., 2006; Yücel et al., 2007) metabolite concentration depending on the type of metabolite and the brain region investigated. In the present study, no difference was found between the groups for any of the metabolite concentrations in seven selected brain regions. This absence of significant difference and previous mixed results obtained from studies with comparable sample sizes may reflect classical confounding factors, such as age or gender of the participants, nature and dosages of pharmacological treatments, duration and severity of the illness and presence of comorbid conditions. Indeed, the present results suggest that symptom severity of OCD and subclinical anxiety and depression might be closely related with concentrations of brain metabolites. Thus, grouping patients suffering from a large range of symptoms (as was the case here) could mask any main effect of metabolite concentration. The number of patients in this study did not allow the verification of this possibility, although it deserves future attention.

We found that the relative level of *mI* in the left OFA was negatively associated with severity of OCD symptomatology, suggesting a possible role of *mI* in the

pathophysiology of OCD. A similar negative association between *mI* and the severity of OCD symptoms have been previously reported in another part of the orbitofrontal circuit, the head of the caudate nucleus (Whiteside et al., 2006), which was not considered here. *Myo*-inositol is located into glial cells, almost exclusively in astrocytes (Griffin, Bollard, Nicholson, & Bhakoo, 2002; Wolfson et al., 2000). It is well recognized as an astrocytic marker, notably as the most important osmolyte, or cell volume regulator. Indeed, a reduction of the relative level of *mI*, progressing with the severity of illness, in the left OFA in OCD, could be interpreted as reduced glial metabolism or glial density in this cerebral region, but also as a dysfunction of the phosphoinositides (PIs) transduction system. *mI* is a key metabolic precursor in the PIs second messenger cycle, which in turn, plays a precursory role in the signal transduction system (Harvey, 1997). Marazziti et al. (2000) provided strong clinical and biochemical evidence for the involvement of altered phosphoinositides metabolism in OCD. In addition, randomized controlled studies, have demonstrated that administration of *mI* has significant clinical benefits in the treatment of OCD (Fux, Levine, Aviv, & Belmaker, 1996) and putative OCD-spectrum disorders such as compulsive skin-picking and trichotillomania (Seedat, Stein, & Harvey, 2001). However, the present findings should be interpreted with caution since the evidence comes from a correlation analysis and no significant difference was obtained in the relative level of *mI* between OCD and healthy controls the left OFA.

As for subclinical symptoms, anxiety was negatively correlated with the concentration of NAA/Cr in the ACC and in the left OFA, and with the relative level of

Glx/Cr in both left and right MTL. Depressive symptoms were positively correlated with *mI* in the left thalamus. As aforementioned, low NAA concentrations in the ACC have been consistently reported in MRS of OCD (Ebert et al., 1997; Jang et al., 2006; Yücel et al., 2007). However, Sumitani, Harada, Kubo, & Ohmori (2007) found that only patients who responded to atypical antipsychotics combined with ongoing SSRI, but not two other groups of OCD patients (SSRI responders and non-responders to pharmacological treatment), showed significantly lower concentration in the ACC compared with healthy controls. Thus, some subgroups of OCD patients may have distinct biological anomalies in the ACC or other cerebral areas and anxiety symptoms may influence some previously observed differences in brain chemistry between OCD patients and healthy controls. Future MRS investigations should certainly consider subclinical symptoms of anxiety with OCD patients. Because the severity of these symptoms varied substantially among our patients (the standard deviation of the BAI scores was half the mean; **Table 1**), they may explain the absence of difference in NAA concentrations between patients and healthy controls. The negative correlation between NAA/Cr in the left OFA and the BAI mean score is in accordance, although indirectly, with the results of Whiteside et al. (2006), who reported that controlling for the amount of anxiety experienced during the scanning procedure decreased the magnitude of the NAA levels in patients with OCD. In addition, previous neuroimaging studies in anxiety disorders have shown a reduction of NAA in the ACC (Ham et al., 2007) and a decreased regional cerebral blood flow in the OFA compared to healthy controls (Tillfors et al., 2001). Finally, this negative correlation between the concentration of

NAA/Cr and the anxiety symptoms in the ACC, supports the previously reported implication of this cerebral region in the “fear neurocircuitry” associated with anxiety disorder (Charney, 2003; Kent & Rauch, 2003).

This study demonstrates also the presence of a significant negative correlation between the relative level of Glx/Cr and anxiety symptoms in both left and right MTL. The hippocampus, located in the MTL, is also an important cerebral structure of the “fear neurocircuitry”. Glx /Cr metabolite ratio contains glutamate which is the major excitatory neurotransmitter in the human brain. Glutamate binds to NMDA and non-NMDA receptors, which are abundantly expressed in the hippocampus (Takahashi et al., 2002). A positive relation between Glx observed by SRM with glucose metabolism by PET has been demonstrated (Pfund et al., 2000). Importantly, anxiety level in our patients with OCD is in fact associated with a lower level of Glx, which would suggest a lesser glucose metabolism in the MTL. This result is consistent with imaging studies, investigating individuals with panic disorder, at rest, which have demonstrated abnormalities in cerebral blood flow and glucose metabolism in the hippocampus and parahippocampal gyrus (Bisaga et al., 1998; De Cristofaro, Sessarego, Pupi, Biondi, & Faravelli, 1993; Nordahl et al., 1990; Reiman, Raichle, Butler, Herscovitch, & Robins, 1984). Our correlation is also consistent with numerous studies that have found decreased hippocampal volume in anxiety disorder such as in the post-traumatic-stress disorder patients (Bremner, 2006; Gurvits, Gilbertson, Lasko, Orr, & Pitman, 1997; Kitayama, Vaccarino, Kutner, Weiss, & Bremner, 2005; Wignall et al., 2004; Winter & Irle, 2004). Taken together, results from the literature as well as our own suggest that

anxiety is an important variable in understanding the relationship between neuroimaging findings and OCD symptoms.

Here, we found a positive correlation between mI /Cr and the level of depressive symptoms in the left thalamus. This positive correlation between mI and depressive symptoms is consistent with others studies that found higher mI levels in the DPFC of late-life depressed adults (Kumar et al., 2002) or paediatric depressed patients (Caetano et al., 2005). However, they are in disagreement with three others studies demonstrating a decreased of mI in the prefrontal cortex (Coupland et al., 2005; Frey et al., 1998; Gruber et al., 2003). However, our results, which did not include this analysis of the DPFC, do not allow to further address the issue. In the previous 1H MRS studies, inconsistent results with regard to the mI level could be explained by clinical and technical factors such as the inclusion of patients taking medications (such as in this study) which might alter glial proliferation or survival (Duman, 2004). Importantly, the result of the positive correlation certainly sparks interest and may open new avenues of research since thalamic neuroanatomy and neurochemistry in mood disorders remain largely unexplored. To our knowledge, only one study examined the metabolite concentration in the thalamus, but did not investigate the concentration of mI (Mu et al., 2007). This study, performed by Mu et al. (2007), demonstrated a significant NAA decrease in both thalami of treatment-resistant depression patients, suggesting there might be damage and loss of neurons. Thus, this significant positive correlation between mI and depressive symptoms in OCD patients suggests a plausible alteration in thalamic metabolism linked with depressive symptomatology.

An important point to consider in future studies is the possible regional specificity of metabolite concentrations. For example, levels of NAA (and Glx) seem to be lower in the anterior cingulate (Rosenberg et al., 2004; Yücel et al., 2007; Yücel et al., 2008) and higher in the orbitofrontal region (Whiteside et al. 2006). Yücel et al., (2007) combined volume-localized proton MRS and f MRI to demonstrate that hyperactivation of the ACC in OCD when executing a task encompassing inhibitory control processes may be a compensatory response to a reduced level of NAA in this cerebral area. Recent f MRI studies of OCD patients have commonly demonstrated an ACC hyperactivation (e.g. Fitzgerald et al., 2005; Gehring, Himle, & Nisenson, 2000) and, although the results are still inconsistent, an OFA underactivation (e.g. Roth et al., 2007; Woolley et al., 2008). Thus, it would be interesting, in future longitudinal studies, to assess whether constant hyperactivation of the anterior cingulate, associated with over-selective attention and OCD, would lead to lower metabolite concentration, while a constant underactivation of the orbitofrontal region, associated with motor disinhibition and OCD, would potentially lead to higher metabolite concentration.

Potential limitations of the present study should also be taken into consideration. First, the relatively small sample size may have reduced our ability to detect minor changes in metabolite concentrations. Nonetheless, our sample is similar to previous OCD MRS studies that have typically included 12 or 13 OCD patients.

Secondly, though we investigated a large number of brain regions in the present study, it would have been interesting to examine the DPF_C which is strongly involved in the depressive disorder. Even though this region is not recognized as being involved in

OCD, it is possible that patients with OCD have dysfunctions in this region because of the presence of subclinical depressive symptoms associated with their main pathology. In fact, depression corresponds mainly to patterns of dorsolateral arousal, not orbitofrontal anomalies (Davidson, Abercrombie, Nitschke, & Putnam, 1999) and some neuropsychological studies have demonstrated that subclinical comorbid depressive symptoms in individuals with OCD have induced an executive deficit commonly associated with dorsolateral-prefrontal dysfunction (Basso, Bornstein, Carona, & Morton, 2001; Bédard, Godbout, Joyal & Chantal (submitted); Moritz et al., 2001). Thus, the presence of depressive symptoms in OCD patients may alter other brain regions than those normally attributed to OCD per se. It is likely that we would have found a more important impact of the depressive symptoms in the neurochemical concentration in the brain of the individuals with OCD if we had examined the DPF. More associations were found with anxiety symptoms in the present study, but there is also a greater overlap between the fear neurocircuitry” involved in anxiety disorder and the cerebral regions of interest in OCD than with depressive disorder where DPF abnormalities have consistently been found.

Another limitation of the present study is psychotropic medication. Patients on and off medication were included in this study because of the difficulty in recruiting OCD with moderate-to-severe disease severity not taking medication. Even if the patients were required to have been on a stable dose of their medication for at least 3 months, it remains possible that certain significant correlations observed in this study

were related to a medication effect or that benefit of medication masked real differences between the groups.

In conclusion, it seems that OCD patients present few reliable neurochemical particularities. No significant difference was observed between OCD and healthy controls in metabolite concentrations in seven brain regions of interest. However, observed differences in neural functioning between OCD patients and healthy individuals could reflect greater anxiety or depressive symptoms levels among OCD patients than the OCD per se. Divergent results among previous studies might be explained by the fact that OCD is a complex disorder with many symptoms and variants. Comorbid conditions frequently or commonly associated with the OCD appear to have a different and independent impact on the neuroimaging profile of a person with OCD and seem to be central to the comprehension of this disorder. The present results indicate that more attention must be paid to comorbid anxiety symptoms and also to depressive symptoms, regions of interest should include the thalamus and possibly DPFPC.

Acknowledgements

The authors would like to thank Drs Édouard Auger and David Olivier from the Centre Hospitalier Robert-Giffard and Drs Claude Picard and Jacinthe Saindon from the Hôpital de l'Enfant-Jésus for their valuable collaboration in this study, and also Dr Christian Joyal, Ph.D from the Université du Québec à Trois-Rivières for his insights and teaching. This study was supported by a scholarship from the *Fonds de la recherche en Santé du Québec* (FRSQ) to M-J.B.

Table 1.

Demographic and clinical characteristics of obsessive-compulsive disorder (OCD) and healthy control samples.

Variable	OCD (n = 13)	Controls (n = 12)	<i>Statistic</i>	<i>P</i>
Gender			$X^2 = 0.19$	0.89
Men	4 (30.8)	4 (33.33)		
Women	9 (69.2)	8 (66.67)		
Age, years	40.54 (10.18)	40.17 (12.66)	$t = 0.08$	0.94
Education, years	12.69 (3.07)	14.00 (1.95)	$t = 1.26$	0.22
Estimation of IQ	96.42 (16.45)	105.50 (10.76)	$t = 1.60$	0.12
BDI-II	25.00 (13.94)	5.5 (4.46)	$t = 4.79$	<0.0001
BAI	15.31 (7.42)	2.25 (2.18)	$t = 6.07$	<0.0001
Y-BOCS				
Total	26.54 (7.76)	---	---	---
Obsessions	12.92 (3.55)	---	---	---
Compulsions	13.62 (4.45)	---	---	---

Note. Data are means (and standard deviations) except for gender data, which are number of men and women (and percentages of samples).

BDI-II = Beck Depression Inventory II; BAI = Beck Anxiety Inventory; Y-BOCS = Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale.

Table 2.

Concentrations of metabolites ratios for the OCD and healthy control samples, number of participants, and statistical significance of the independent samples t-test.

Bain regions /métabolites	OCD			Controls			<i>P</i> Values (OCD vs Controls)
	n	Mean (S.D.)	Min – Max	n	Mean (S.D.)	Min – Max	
Anterior cingulate cortex							
mI/Cr	12	0.81 (0.09)	0.71 - 1.00	12	0.83 (0.09)	0.74 - 1.08	.70
Cho/Cr	12	0.30 (0.04)	0.22 - 0.39	12	0.30 (0.05)	0.24 - 0.43	.76
Naa/Cr	12	1.26 (0.12)	1.04 - 1.41	12	1.30 (0.14)	0.99 - 1.45	.56
Glx/Cr	12	1.88 (0.35)	1.32 - 2.52	12	2.03 (0.31)	1.49 - 2.56	.29
Right median temporal lobe							
mI/Cr	13	1.05 (0.20)	0.74 – 1.41	12	1.16 (0.24)	0.81 – 1.65	.20
Cho/Cr	13	0.35 (0.04)	0.27 – 0.41	12	0.36 (0.04)	0.31 – 0.46	.71
Naa/Cr	13	1.32 (0.16)	1.06 – 1.62	12	1.39 (0.10)	1.19 – 1.57	.18
Glx/Cr	13	2.19 (0.50)	1.24 – 2.99	12	2.40 (0.69)	1.46 - 3.65	.38
Left median temporal lobe							
mI/Cr	13	1.10 (0.23)	0.73 – 1.53	12	1.21 (0.22)	0.85 – 1.66	.25
Cho/Cr	13	0.35 (0.05)	0.27 – 0.46	12	0.35 (0.03)	0.28 – 0.38	.94
Naa/Cr	13	1.27 (0.24)	0.87 – 1.62	12	1.29 (0.15)	1.10 – 1.56	.82
Glx/Cr	13	2.20 (0.42)	1.67 – 3.28	12	2.10 (0.31)	1.73 – 2.68	.53
Right orbitofrontal area							
mI/Cr	11	0.98 (0.26)	0.66 – 1.52	11	1.03 (0.29)	0.59 – 1.73	.70
Cho/Cr	12	0.32 (0.05)	0.21 – 0.39	12	0.34 (0.07)	0.24 – 0.45	.56
Naa/Cr	12	1.29 (0.29)	0.92 – 2.05	12	1.37 (0.28)	1.04 – 2.01	.47
Glx/Cr	11	1.93 (0.45)	1.47 – 2.80	12	2.24 (0.57)	1.28 – 3.21	.17

(table continues)

Table 2. (continued)

Brain regions /métabolites	OCD			Controls			<i>P</i> Values (OCD vs Controls)
	n	Mean (S.D.)	Min – Max	n	Mean (S.D.)	Min – Max	
Left orbitofrontal area							
mI/Cr	12	1.12 (0.30)	0.68 – 1.88	11	1.31 (0.50)	0.80 – 2.52	.30
Cho/Cr	12	0.36 (0.06)	0.27 – 0.48	12	0.32 (0.06)	0.25 – 0.46	.11
Naa/Cr	12	1.56 (0.38)	1.13 – 2.11	12	1.41 (0.38)	0.65 – 1.92	.37
Glx/Cr	8	1.83 (0.99)	0.15 – 2.92	8	1.82 (0.68)	0.73 – 2.83	.99
Right thalamus							
mI/Cr	13	0.71 (0.14)	0.42 – 1.01	12	0.81 (0.14)	0.54 – 1.10	.11
Cho/Cr	13	0.30 (0.05)	0.23 – 0.42	12	0.31 (0.04)	0.23 – 0.35	.79
Naa/Cr	13	1.39 (0.18)	1.02 – 1.61	12	1.48 (0.09)	1.31 – 1.67	.14
Glx/Cr	13	2.02 (0.39)	1.49 – 2.94	12	1.85 (0.38)	1.33 – 2.46	.29
Left thalamus							
mI/Cr	13	0.75 (0.22)	0.29 – 1.03	12	0.82 (0.30)	0.59 – 1.73	.53
Cho/Cr	13	0.31 (0.05)	0.24 – 0.37	12	0.31 (0.05)	0.22 – 0.40	.81
Naa/Cr	13	1.47 (0.20)	1.15 – 1.74	12	1.43 (0.31)	1.04 – 2.01	.66
Glx/Cr	13	1.75 (0.51)	0.69 – 2.40	11	1.75 (0.51)	0.95 – 2.53	.99

Table 3.
Correlations (sample size) between neurochemical levels and symptomatology within the OCD samples.

	Y-BOCS	BDI-II	BAI
Anterior cingulate cortex			
mI/Cr	0.16 (12)	0.22 (12)	0.31 (12)
Cho/Cr	0.35 (12)	0.16 (12)	0.34 (12)
NAA/Cr	-0.30 (12)	-0.47 (12)	-0.59 (12)
Glx/Cr	0.02 (12)	-0.38 (12)	-0.42 (12)
Right median temporal lobe			
mI/Cr	0.16 (13)	0.13 (13)	-0.50 (13)
Cho/Cr	0.35 (13)	-0.18 (13)	-0.22 (13)
NAA/Cr	-0.30 (13)	-0.21 (13)	-0.34 (13)
Glx/Cr	0.02 (13)	-0.04 (13)	-0.65 (13)
Left median temporal lobe			
mI/Cr	-0.26 (13)	0.03 (13)	-0.20 (13)
Cho/Cr	0.06 (13)	0.31 (13)	0.05 (13)
NAA/Cr	-0.10 (13)	-0.10 (13)	-0.17 (13)
Glx/Cr	-0.15 (13)	0.17 (13)	-0.58 (13)
Right orbitofrontal area			
mI/Cr	-0.16 (11)	0.31 (11)	-0.01 (11)

(table continues)

Table 3. (continued)

	Y-BOCS	BDI-II	BAI
Cho/Cr	-0.13 (12)	0.074 (12)	0.15 (12)
NAA/Cr	-0.31 (12)	0.10 (12)	-0.40 (12)
Glx/Cr	-0.17 (11)	0.24 (11)	-0.11 (11)
Left orbitofrontal area			
mI/Cr	-0.66 (12)	-0.23 (12)	-0.43 (12)
Cho/Cr	-0.06 (12)	0.41 (12)	-0.45 (12)
NAA/Cr	-0.23 (12)	0.32 (12)	-0.60 (12)
Glx/Cr	-0.63 (8)	-0.38 (8)	-0.38 (8)
Right thalamus			
mI/Cr	0.19 (13)	0.10 (13)	0.25 (13)
Cho/Cr	-0.23 (13)	-0.21 (13)	0.01 (13)
NAA/Cr	0.05 (13)	-0.23 (13)	-0.08 (13)
Glx/Cr	0.05 (13)	-0.01 (13)	0.14 (13)
Left thalamus			
mI/Cr	0.45 (13)	0.65 (13)	0.54 [†] (13)
Cho/Cr	-0.16 (13)	-0.06 (13)	0.17 (13)
NAA/Cr	-0.18 (13)	-0.34 (13)	-0.28 (13)
Glx/Cr	-0.05 (13)	-0.14 (13)	-0.04 (13)

Y-BOCS = Yale-Brown Obsessive Compulsive Inventory; BDI-II = Beck Depression Inventory II; BAI = Beck Anxiety Inventory.[†] $P < 0.06$ (statistical trend). Significant results ($P < 0.05$) are in bold type

Figure 1

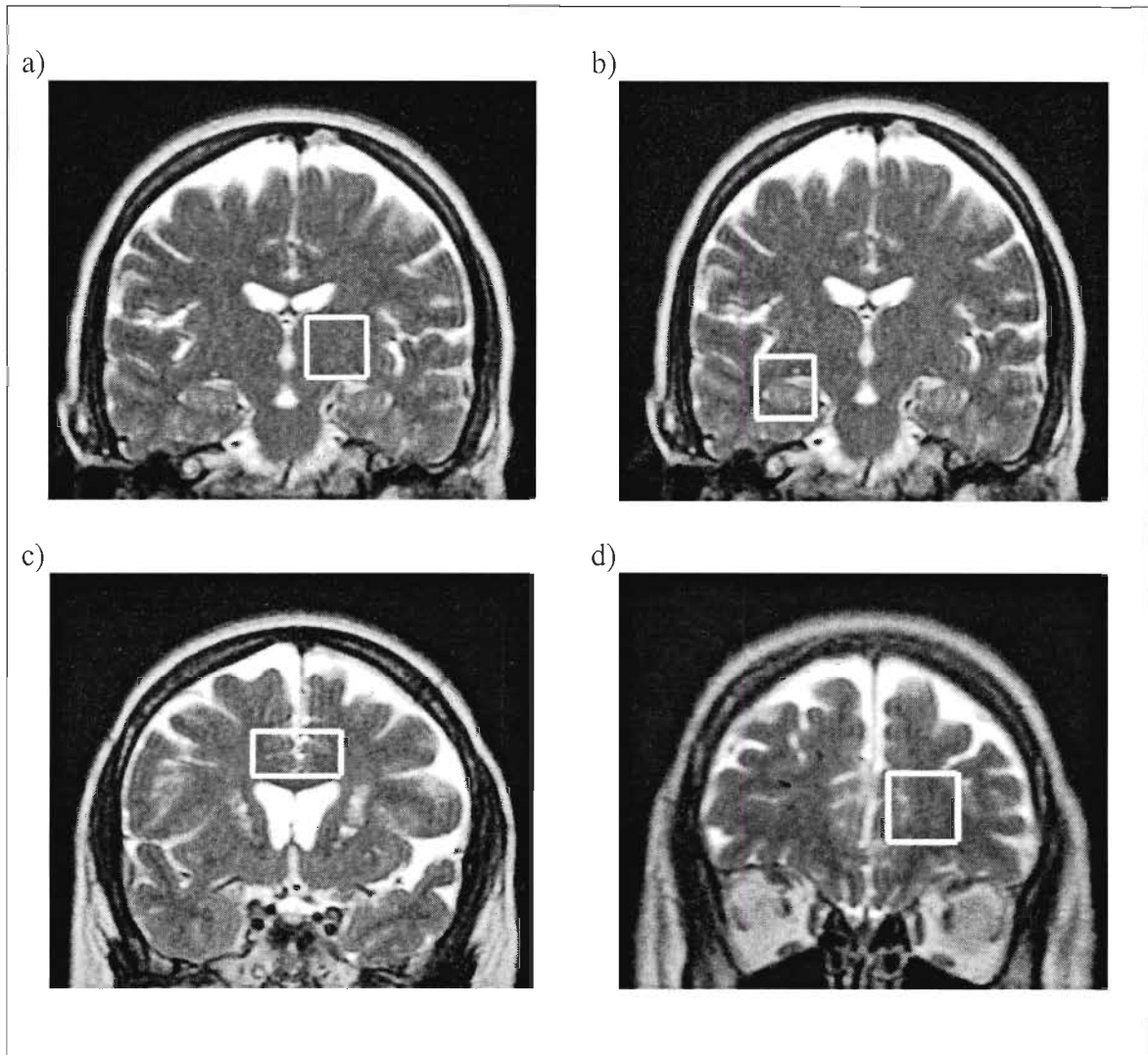


Figure 1. Location of the ROIs used for magnetic resonance spectroscopy on a coronal T1-weight localizing images (A) left thalamus (B) right median temporal lobe (C) anterior cingulate cortex and (D) left orbito-frontal lobe. Spectra A, B and D were obtained in both the left and right hemispheres.

Figure 2

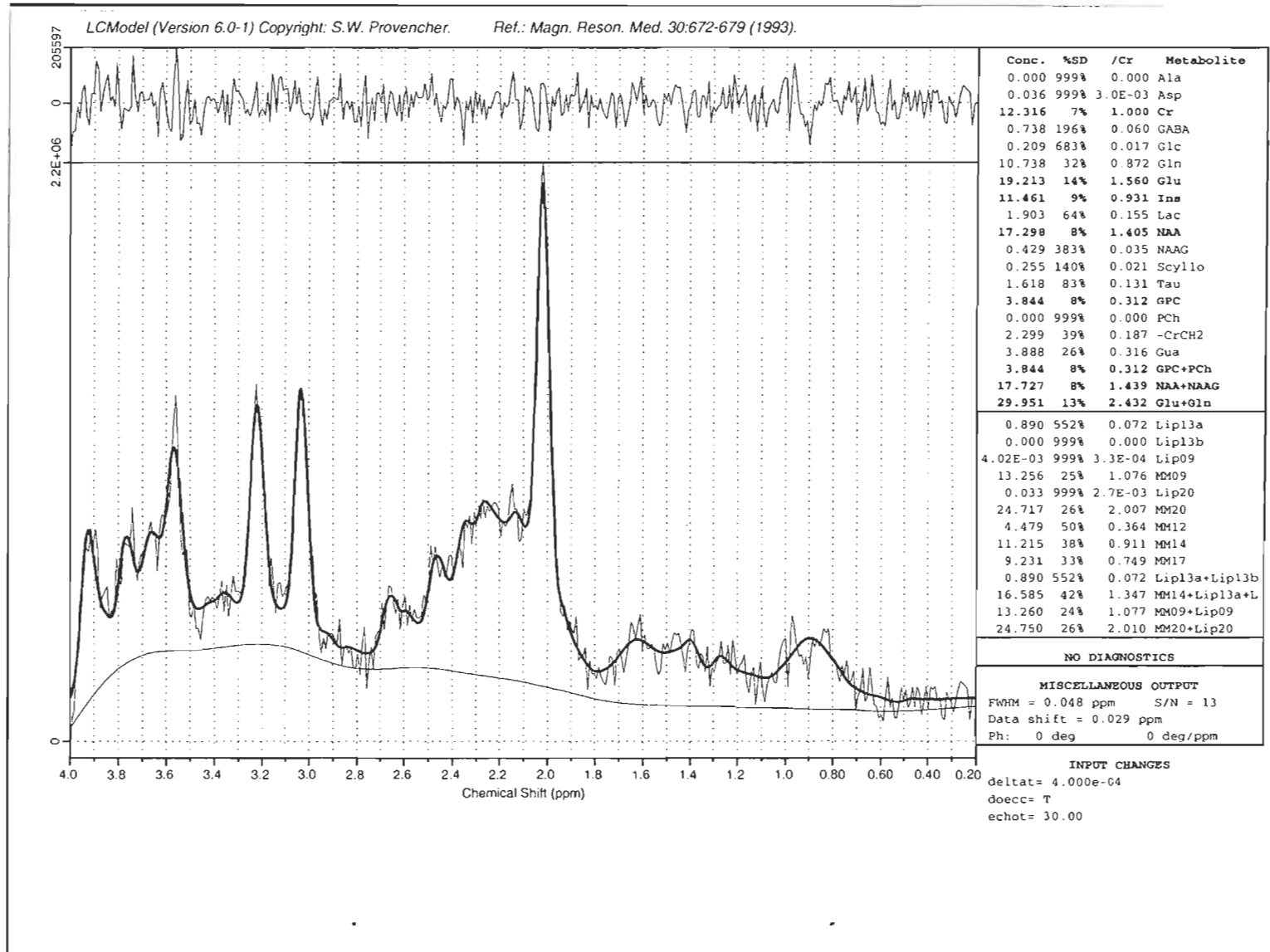


Figure 2. Example of proton spectra as obtained by LCModel. *Note:* This proton spectra is obtained from the orbitofrontal lobe volume of interest in an OCD patient. The concentration of the metabolites and their associated Cramer-Rao bounds are listed in the box on the right.

Figure 3

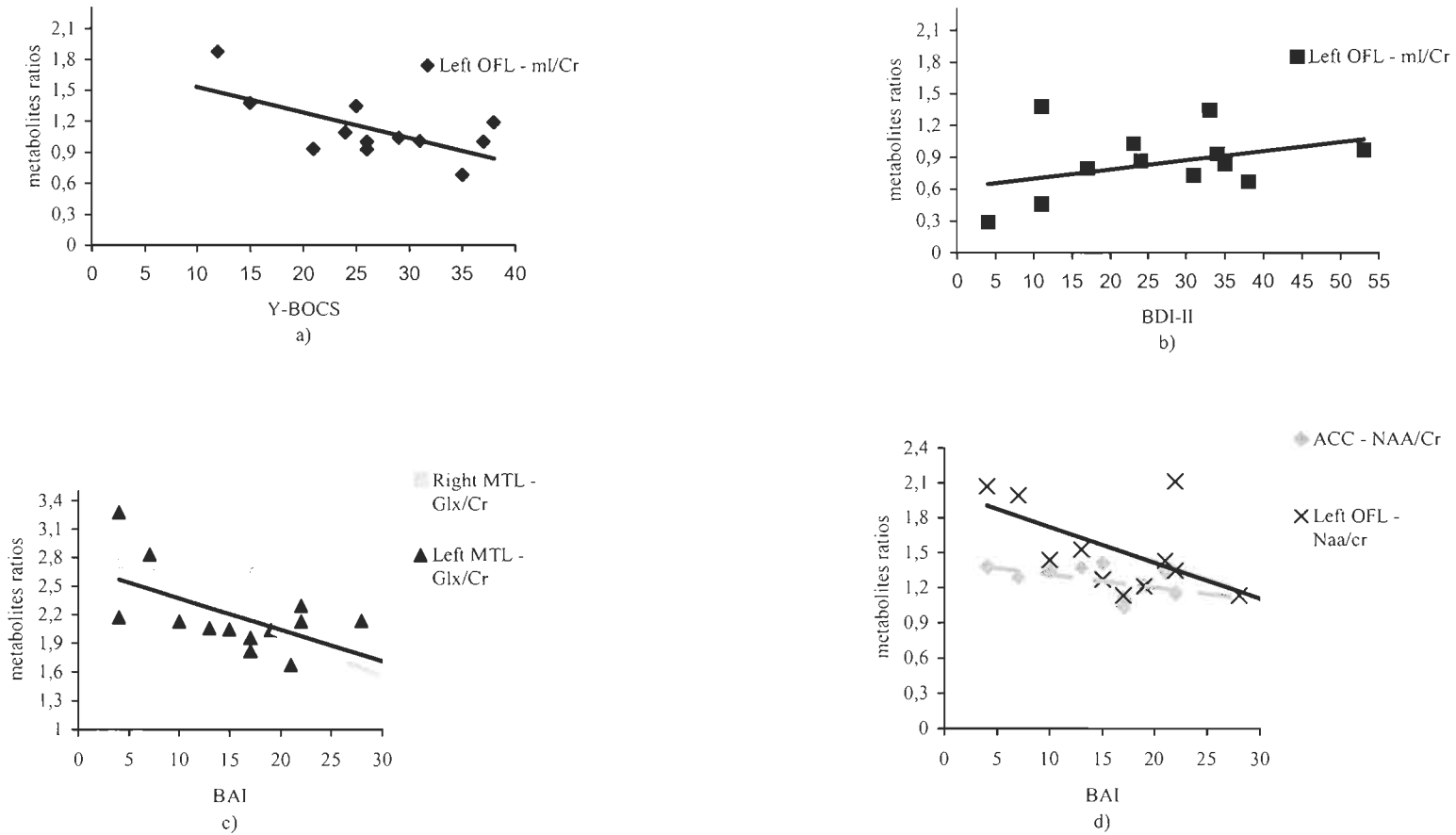


Figure 3. Scatterplot of the significant correlations between the concentrations of metabolite ratios in different cerebral regions and a) the symptom severity as measured with the Yale-Brown Obsessive-compulsive Scale (Y-BOCS), b) the depression level as measured with the Beck Depression Inventory II (BDI-II); c) and d) the anxiety level as measured with the Beck Anxiety Inventory (BAI).

References

- Bartha, R., Stein, M. B., Williamson, P. C., Drost, D. J., Neufeld, R. W., Carr, T. J., et al. (1998). A short echo IH spectroscopy and volumetric MRI study of the corpus striatum in patients with obsessive-compulsive disorder and comparison subjects. *The American Journal of Psychiatry*, *155*, 1584-1591.
- Basso, M. R., Bornstein, R. A., Carona, F., & Morton, R. (2001). Depression accounts for executive function deficits in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, *14*, 241-245.
- Baxter, L. R., Jr., Phelps, M. E., Mazziotta, J. C., Guze, B. H., Schwartz, J. M., & Selin, C. E. (1987). Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *44*, 211-218.
- Bédard, Godbout, Joyal & Chantal (submitted). The Neuropsychology of OCD Revisited: Impact of Subclinical Symptoms. *Archives of Clinical Neuropsychology*.
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *56*, 893-897.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1994). *BDI-II (Beck Depression Inventory II)*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Bisaga, A., Katz, J. L., Antonini, A., Wright, C. E., Margouleff, C., Gorman, J. M., et al. (1998). Cerebral glucose metabolism in women with panic disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *155*, 1178-1183.
- Boivin, I., & Marchand, A. (1996). *Évaluation structurée pour les troubles anxieux pour le DSM-IV [Anxiety Disorders Interview Schedule Revised (ADIS-IV)]*. Montréal, Québec: Université du Québec à Montréal, Département de psychologie.
- Bolton, J., Moore, G. J., MacMillan, S., Stewart, C. M., & Rosenberg, D. R. (2001). Case study: caudate glutamatergic changes with paroxetine persist after medication discontinuation in pediatric OCD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *40*, 903-906.
- Bouvard, M., & Sauteraud, A., (1992). Étude de validation et analyse factorielle de la version française de l'échelle d'obsession compulsive de Yale Brown [Validation and factor analysis of the french version of the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale]. *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive*, *2*, 18-22.
- Breiter, H. C., Rauch, S. L., Kwong, K. K., Baker, J. R., Weisskoff, R. M., & Kennedy, D. N. (1996). Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in. *Archives of General Psychiatry*, *53*, 595-606.
- Bremner, J. D. (2006). Stress and brain atrophy. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, *5*, 503-512.
- Brown, T. A., Di Nardo, P. A., & Barlow, D. H. (1994). *Anxiety Disorders Interview Schedule Revised (ADIS-IV)*. Albany, NY: Graywind Publications.

- Caetano, S. C., Fonseca, M., Olvera, R. L., Nicoletti, M., Hatch, J. P., Stanley, J. A., et al. (2005). Proton spectroscopy study of the left dorsolateral prefrontal cortex in pediatric depressed patients. *Neuroscience Letters*, *384*, 321-326.
- Charney, D. S. (2003). Neuroanatomical circuits modulating fear and anxiety behaviors. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, *417*, 38-50.
- Coupland, N. J., Ogilvie, C. J., Hegadoren, K. M., Seres, P., Hanstock, C. C., & Allen, P. S. (2005). Decreased prefrontal Myo-inositol in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, *57*, 1526-1534.
- Davidson, R. J., Abercrombie, H., Nitschke, J. B., & Putnam, K. (1999). Regional brain function, emotion and disorders of emotion. *Current Opinion in Neurobiology*, *9*, 228-234.
- De Cristofaro, M. T., Sessarego, A., Pupi, A., Biondi, F., & Faravelli, C. (1993). Brain perfusion abnormalities in drug-naive, lactate-sensitive panic patients: a SPECT study. *Biological Psychiatry*, *33*, 505-512.
- Duman, R. S. (2004). Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromolecular Medicine*, *5*, 11-25.
- Ebert, D., Speck, O., König, A., Berger, M., Hennig, J., & Hohagen, F. (1997). 1H-magnetic resonance spectroscopy in obsessive-compulsive disorder: evidence for neuronal loss in the cingulate gyrus and the right striatum. *Psychiatry Research*, *74*, 173-176.
- Fitzgerald, K. D., Moore, G. J., Paulson, L. A., Stewart, C. M., & Rosenberg, D. R. (2000). Proton spectroscopic imaging of the thalamus in treatment-naive pediatric obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *47*, 174-182.
- Fitzgerald, K. D., Welsh, R. C., Gehring, W. J., Abelson, J. L., Himle, J. A., Liberzon, I., et al. (2005). Error-related hyperactivity of the anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *57*, 287-294.
- Frances, A., Docherty, J. P., & Kahn, D. A. (1997). Treatment of obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *58*, 5-72.
- Freeston, M. H., Ladouceur, R., Thibodeau, N., Gagnon, F., & et al. (1994). L'inventaire d'anxiété de Beck et propriétés psychométriques [The Beck Anxiety Inventory : Psychometric properties of a French translation]. *L'Encephale*, *20*, 47-55.
- Frey, R., Metzler, D., Fischer, P., Heiden, A., Scharfetter, J., Moser, E., et al. (1998). Myo-inositol in depressive and healthy subjects determined by frontal 1H-magnetic resonance spectroscopy at 1.5 tesla. *Journal of Psychiatric Research*, *32*, 411-420.
- Fux, M., Levine, J., Aviv, A., & Belmaker, R. H. (1996). Inositol treatment of obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *153*, 1219-1221.
- Gehring, W. J., Himle, J., & Nisenson, L. G. (2000). Action-monitoring dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychological Science: A Journal of the American Psychological Society*, *11*, 1-6.
- Goodman, W. K., Price, L. H., & Rasmussen, S. A. (1989). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: Development, use, and reliability. *Archives of General Psychiatry*, *46*, 1006-1011.

- Griffin, J. L., Bollard, M., Nicholson, J. K., & Bhakoo, K. (2002). Spectral profiles of cultured neuronal and glial cells derived from HRMAS (1)H NMR spectroscopy. *NMR in Biomedicine*, *15*, 375-384.
- Gruber, S., Frey, R., Mlynárik, V., Stadlbauer, A., Heiden, A., Kasper, S., et al. (2003). Quantification of metabolic differences in the frontal brain of depressive patients and controls obtained by 1H-MRS at 3 Tesla. *Investigative Radiology*, *38*, 403-408.
- Gurvits, T. V., Gilbertson, M. W., Lasko, N. B., Orr, S. P., & Pitman, R. K. (1997). Neurological status of combat veterans and adult survivors of sexual abuse post-traumatic stress disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *821*, 468-471.
- Ham, B.-J., Chey, J., Yoon, S. J., Sung, Y., Jeong, D.-U., Ju Kim, S., et al. (2007). Decreased N-acetyl-aspartate levels in anterior cingulate and hippocampus in subjects with post-traumatic stress disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *The European Journal of Neuroscience*, *25*, 324-329.
- Harvey, B. H. (1997). The neurobiology and pharmacology of depression. A comparative overview of serotonin selective antidepressants. *South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde*, *87*, 540.
- Inventaire de Dépression de Beck (2^e Éds) [Beck Depression Inventory (2rd ed.)], (1996). Paris, Éditions du centre de psychologie appliquée [Center for applied psychology editions].
- Jang, J. H., Kwon, J. S., Jang, D. P., Moon, W. J., Lee, J. M., Ha, T. H., et al. (2006). A proton MRSI study of brain N-acetylaspartate level after 12 weeks of citalopram treatment in drug-naive patients with obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *163*, 1202-1207.
- Kent, J. M., & Rauch, S. L. (2003). Neurocircuitry of anxiety disorders. *Current Psychiatry Reports*, *5*, 266-273.
- Kitayama, N., Vaccarino, V., Kutner, M., Weiss, P., & Bremner, J. D. (2005). Magnetic resonance imaging (MRI) measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *88*, 79-86.
- Kumar, A., Thomas, A., Lavretsky, H., Yue, K., Huda, A., Curran, J., et al. (2002). Frontal white matter biochemical abnormalities in late-life major depression detected with proton magnetic resonance spectroscopy. *The American Journal of Psychiatry*, *159*, 630-636.
- Kwon, J. S., Kim, J.-J., Lee, D. W., Lee, J. S., Lee, D. S., Kim, M.-S., et al. (2003). Neural correlates of clinical symptoms and cognitive dysfunctions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, *122*, 37-47.
- Littell, R.C., Milliken, G.A., Stroup, W.W., Wolfinger, R.D. & Schabenberber, O. (2006). *SAS for mixed models* (2nd ed.). Cary, NC : SAS Institute, Inc.
- Marazziti, D., Masala, I., Rossi, A., Hollander, E., Presta, S., Giannaccini, G., et al. (2000). Increased inhibitory activity of protein kinase C on the serotonin transporter in OCD. *Neuropsychobiology*, *41*, 171-177.

- Mollard, E., Cottraux, J., & Bouvard, M. (1989). Version française de l'échelle d'obsession compulsion de Yale-Brown [French version of the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale]. *L'Encephale*, *15*, 335-341.
- Moritz, S., Birkner, C., Kloss, M., Jacobsen, D., Fricke, S., Bothern, A., et al. (2001). Impact of comorbid depressive symptoms on neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, *110*, 653-657.
- Mu, J., Xie, P., Yang, Z. S., Yang, D. L., Lv, F. J., Luo, T. Y., et al. (2007). (1)H magnetic resonance spectroscopy study of thalamus in treatment resistant depressive patients. *Neuroscience Letters*, *425*, 49-52.
- Nordahl, T. E., Semple, W. E., Gross, M., Mellman, T. A., Stein, M. B., Goyer, P., et al. (1990). Cerebral glucose metabolic differences in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *3*, 261-272.
- Pfund, Z., Chugani, D. C., Juhasz, C., Muzik, O., Chugani, H. T., Wilds, I. B., et al. (2000). Evidence for coupling between glucose metabolism and glutamate cycling using FDG PET and 1H magnetic resonance spectroscopy in patients with epilepsy. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *20*, 871-878.
- Provencher, S. W. (1993). Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magnetic Resonance In Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine*, *30*, 672-679.
- Quinn, G., Keough, M. (2002). Experimental design and data analysis for biologists. Cambridge University Press, UK.
- Rauch, S. L., Jenike, M. A., Alpert, N. M., Baer, L., Breiter, H. C., Savage, C. R., et al. (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.
- Rauch, S. L., Savage, C. R., Alpert, N. M., Fischman, A. J., & Jenike, M. A. (1997). The functional neuroanatomy of anxiety: a study of three disorders using positron emission tomography and symptom provocation. *Biological Psychiatry*, *42*, 446-452.
- Reiman, E. M., Raichle, M. E., Butler, F. K., Herscovitch, P., & Robins, E. (1984). A focal brain abnormality in panic disorder, a severe form of anxiety. *Nature*, *310*, 683-685.
- Rosenberg, D. R., Amponsah, A., Sullivan, A., MacMillan, S., & Moore, G. J. (2001). Increased medial thalamic choline in pediatric obsessive-compulsive disorder as detected by quantitative in vivo spectroscopic imaging. *Journal of Child Neurology*, *16*, 636-641.
- Rosenberg, D. R., MacMaster, F. P., Keshavan, M. S., Fitzgerald, K. D., Stewart, C. M., & Moore, G. J. (2000). Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *39*, 1096-1103.

- Rosenberg, D. R., Mirza, Y., Russell, A., Tang, J., Smith, J. M., Banerjee, S. P., et al. (2004). Reduced anterior cingulate glutamatergic concentrations in childhood OCD and major depression versus healthy controls. *Journal Of The American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *43*, 1146-1153.
- Roth, R. M., Saykin, A. J., Flashman, L. A., Pixley, H. S., West, J. D., & Mamourian, A. C. (2007). Event-related functional magnetic resonance imaging of response inhibition in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *62*, 901-909.
- Russell, A., Cortese, B., Lorch, E., Ivey, J., Banerjee, S. P., Moore, G. J., et al. (2003). Localized functional neurochemical marker abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *13 Suppl 1*, S31-38.
- SAS 2002-2003. SAS OnlineDoc version 9.1 [computer program]. SAS Publishing, Cary, N.C., USA.
- Saxena, S., (2003). Neuroimaging and the pathophysiology of obsessive compulsive disorder. In: Fu, C., Senior, C., Russell, T., Weinberger, & D., Murray, R. (Eds.), *Neuroimaging in Psychiatry* (pp. 191-224). UK: Martin Dunitz.
- Saxena, S., Bota, R. G., & Brody, A. L. (2001). Brain-behavior relationships in obsessive-compulsive disorder. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, *6*, 82-101.
- Saxena, S., & Rauch, S. L. (2000). Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, *23*, 563-586.
- Seedat, S., Stein, D. J., & Harvey, B. H. (2001). Inositol in the treatment of trichotillomania and compulsive skin picking. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *62*, 60-61.
- Smith, E. A., Russell, A., Lorch, E., Banerjee, S. P., Rose, M., Ivey, J., et al. (2003). Increased medial thalamic choline found in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder versus major depression or healthy control subjects: a magnetic resonance spectroscopy study. *Biological Psychiatry*, *54*, 1399-1405.
- Steketee, G., Eisen, J., Dyck, I., Warshaw, M., & Rasmussen, S. (1999). Predictors of course in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, *89*, 229-238.
- Sumitani, S., Harada, M., Kubo, H., & Ohmori, T. (2007). Proton magnetic resonance spectroscopy reveals an abnormality in the anterior cingulate of a subgroup of obsessive-compulsive disorder patients. *Psychiatry Research*, *154*, 85-92.
- Takahashi, T., Kimoto, T., Tanabe, N., Hattori, T.-A., Yasumatsu, N., & Kawato, S. (2002). Corticosterone acutely prolonged N-methyl-d-aspartate receptor-mediated Ca²⁺ elevation in cultured rat hippocampal neurons. *Journal of Neurochemistry*, *83*, 1441-1451.
- Tillfors, M., Furmark, T., Marteinsdottir, I., Fischer, H., Pissiota, A., Långström, B., et al. (2001). Cerebral blood flow in subject with social phobia during stressful speaking tasks: A PET study. *American Journal of Psychiatry*, *158*, 1220-1226.
- Whiteside, S. P., Port, J. D., Deacon, B. J., & Abramowitz, J. S. (2006). A magnetic resonance spectroscopy investigation of obsessive-compulsive disorder and anxiety. *Psychiatry Research*, *146*, 137-147.

- Wignall, E. L., Dickson, J. M., Vaughan, P., Farrow, T. F. D., Wilkinson, I. D., Hunter, M. D., et al. (2004). Smaller hippocampal volume in patients with recent-onset posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *56*, 832-836.
- Winter, H., & Irle, E. (2004). Hippocampal volume in adult burn patients with and without posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *161*, 2194-2200.
- Wolfson, M., Bersudsky, Y., Hertz, E., Berkin, V., Zinger, E., & Hertz, L. (2000). A model of inositol compartmentation in astrocytes based upon efflux kinetics and slow inositol depletion after uptake inhibition. *Neurochemical Research*, *25*, 977-982.
- Woolley, J., Heyman, I., Brammer, M., Frampton, I., McGuire, P. K., & Rubia, K. (2008). Brain activation in paediatric obsessive compulsive disorder during tasks of inhibitory control. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *192*, 25-31.
- Yücel, M., Harrison, B. J., Wood, S. J., Fornito, A., Wellard, R. M., Pujol, J., et al. (2007). Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *64*, 946-955.
- Yücel, M., Wood, S. J., Wellard, R. M., Harrison, B. J., Fornito, A., Pujol, J., et al. (2008). Anterior cingulate glutamate-glutamine levels predict symptom severity in women with obsessive-compulsive disorder. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *42*, 467-477.

Discussion générale

Ce chapitre propose des éléments d'explication et de réflexion en regard des différents résultats de la présente étude doctorale. D'abord, une synthèse des résultats des deux articles scientifiques sera présentée. La contribution de la recherche à l'avancement des connaissances scientifiques sera ensuite exposée, puis, les limites et les recommandations qui émanent de cette étude seront discutées.

Rappel des principaux résultats

Premier article : "The Neuropsychology of OCD Revisited: Impact of Subclinical Symptoms" (Article soumis à la revue scientifique Archives of Clinical Neuropsychology).

Profil cognitif associé au TOC. Sommairement, parmi les domaines cognitifs évalués, très peu de différences significatives entre le groupe de personnes ayant un TOC et le groupe contrôle ont été objectivées. Les résultats suggèrent que les deux seuls domaines cognitifs affectés par le TOC sont la vitesse psychomotrice et la vitesse de traitement de l'information. Par contre, une analyse effectuée a posteriori indique que la diminution de la vitesse de traitement de l'information semble être tributaire de la composante motrice souvent associée aux épreuves utilisées pour mesurer cette habileté. La diminution de la vitesse motrice, si elle n'est pas induite par la prise de psychotropes, pourrait quant à elle être liée à une anomalie des noyaux gris centraux dans le TOC, structures cérébrales qui jouent un rôle dans la motricité et qui sont impliquées dans les boucles fronto-sous-corticales (Middleton & Strick, 2000; 2002).

Les autres difficultés rencontrées par les personnes atteintes d'un TOC aux épreuves neuropsychologiques ne sont pas suffisamment sévères pour entraîner une perte d'efficacité significative dans un domaine cognitif en particulier. Malgré plusieurs évidences neurobiologiques d'une dysfonction des circuits fronto-sous-corticaux dans le TOC, cette étude ne démontre pas de différences significatives entre les personnes ayant un TOC et le groupe contrôle quant aux domaines cognitifs reliés à la sphère exécutive. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la majorité des épreuves exécutives communément utilisées en neuropsychologie (et incluses dans la majorité des domaines cognitifs de la sphère exécutive de cette étude) sont plus particulièrement associées au fonctionnement du cortex dorsolatéral (Frey et al., 1998; Happaney et al., 2004; Hongwanishkul, Happaney, Lee, & Zelazo, 2005; Smith & Jonides, 1999), alors que les hypothèses neurobiologiques concernant le TOC suggèrent plutôt une dysfonction des régions orbitofrontales, des noyaux gris centraux et du cingulum antérieur.

Néanmoins, la capacité d'inhibition, qui est une habileté cognitive souvent associée aux régions orbitofrontales et qui est représentée dans la présente recherche via le domaine cognitif « inhibition et alternance », ne s'est pas non plus avérée significativement différente entre les deux groupes. Pourtant, plusieurs études antérieures sur le TOC avaient démontré des anomalies au niveau des capacités d'inhibition (Aycicegi et al., 2003; Bannon, Gonsalvez, Croft, & Boyce, 2006; Chamberlain, Fineberg, Blackwell, Robbins, & Sahakian, 2006; Chamberlain et al., 2007; Hartston & Swerdlow, 1999; Penades et al., 2007; Veale et al., 1996). D'autres études proposent cependant que ce ne sont pas toutes les épreuves d'inhibition et

d'alternance qui sont sensibles aux dysfonctions orbitofrontales, certaines étant davantage associées aux régions dorsolatérales (Lombardi et al., 1999; Millar, Griffiths, Zermansky, & Burn, 2006). Par conséquent, il semble que les épreuves d'inhibition et d'alternance qui sont conventionnellement utilisées en neuropsychologie clinique ne soient pas suffisamment sensibles pour rendre compte des subtiles difficultés d'inhibition qui pourraient caractériser les personnes ayant un TOC. Les troubles de l'inhibition dans le TOC ne seraient donc pas aussi manifestes que ceux observés par exemple, chez des patients souffrant de lésions orbitofrontales (Bogousslavsky, 1994). Une autre alternative, qui apparaît toutefois moins probable, serait que les personnes ayant un TOC ne présentent pas de difficulté d'inhibition malgré les évidences neurobiologiques d'une dysfonction des régions orbitofrontales dans cette pathologie.

L'étude ne permet pas non plus de mettre en évidence la présence de difficultés mnésiques liées à une dysfonction exécutive chez les personnes ayant un TOC. Les personnes ayant un TOC n'utilisent pas moins de stratégies de regroupement sémantique que les personnes du groupe témoin pour mémoriser une liste de mots. De plus, cette étude ne démontre pas de difficulté significative d'encodage ou de récupération en mémoire dans le TOC. Ce constat va dans le sens de quelques études récentes qui n'ont, eux aussi, pas démontré de telles difficultés dans le TOC (Bohne et al., 2005; de Geus et al., 2007; Moritz et al., 2003; Simpson et al., 2006).

Ainsi, les difficultés cognitives associées au TOC apparaissent plutôt subtiles et difficiles à objectiver à partir d'épreuves neuropsychologiques standardisées qui sont communément utilisées en clinique. Par contre, l'usage de variables cognitives plus

expérimentales, sollicitant surtout les régions orbitofrontales et cingulaires, permettent de relever des difficultés très spécifiques chez les personnes souffrant d'un TOC. Ainsi, l'utilisation de variables complémentaires, créées à partir de certains paramètres mesurés à l'épreuve de la Tour de Londres (TOL; Culbertson & Zillmer, 2000), propose que les obsessionnels-compulsifs souffrent d'un déficit sélectif pour élaborer des solutions alternatives lorsque leur première tentative de réponse s'est avérée mauvaise. De fait, les personnes ayant un TOC sont aussi rapides et efficaces que le groupe contrôle pour planifier correctement la résolution d'un problème complexe, lorsqu'ils réussissent dès leur premier essai à obtenir une bonne solution. Toutefois, lorsque celle-ci s'avère inadéquate, ils sont significativement plus lents pour trouver une solution alternative. Cette difficulté pourrait être liée au fait que, lorsqu'ils sont confrontés à une erreur, les participants ayant un TOC vont vérifier plusieurs fois leurs nouvelles réponses afin de ne pas se tromper à nouveau. On pourrait ainsi suspecter un comportement excessif de vérification de la nouvelle réponse, causé par une dysfonction du cortex cingulaire antérieur, structure qui joue un rôle important dans la sélection judicieuse de réponses comportementales destinées à corriger une erreur (Kerns et al., 2004). Toutefois, il est aussi possible qu'ils soient plus rigides pour générer une solution alternative et qu'ils aient tendance à persévérer en utilisant à nouveau la même procédure infructueuse. Cette difficulté à générer des solutions alternatives pourrait alors être liée à une dysfonction des régions orbitofrontales qui peut entraîner une difficulté d'inhibition de la solution antérieure (Freedman et al., 1998; Happaney et al., 2004; Rolls, 2004). Quoi qu'il en soit,

des études en neuroimagerie cérébrale sont nécessaires pour associer cette difficulté cognitive avec une région cérébrale particulière.

Finalement, l'utilisation d'une épreuve expérimentale appelée l'épreuve de génération de nombres aléatoires (Artiges et al., 2000; Evans, 1978), a permis de constater que le TOC semble affecter la capacité à générer des nombres aléatoirement, ce qui évoque un déficit de la mise en jeu des ressources attentionnelles de base nécessaires pour réaliser cette épreuve relativement simple. Cette épreuve cognitive exige de fixer son attention afin de fournir rapidement une réponse tout en inhibant celles qui ne respectent pas les critères aléatoires. L'index de génération de nombres aléatoires est reconnu comme étant sensible aux dysfonctions du cortex cingulaire antérieur (Artiges et al., 2000).

Influence de la sévérité du TOC et des symptômes anxieux et dépressifs sur le fonctionnement cognitif dans le TOC. La sévérité du TOC ne semble pas avoir un impact suffisamment important sur le profil neuropsychologique pour engendrer une quelconque exacerbation des difficultés sur un domaine cognitif en particulier ou sur une des variables complémentaires examinées dans cette étude. Ce résultat va donc dans le sens de la majorité des études antérieures ayant examiné cette question de façon moins approfondie (Cavedini et al., 1998; Deckersbach et al., 2000; Schmidtke et al., 1998; Zielinski et al., 1991).

Par contre, cette étude souligne l'influence des symptômes comorbides d'anxiété et de dépression dans le TOC, qui semblent liés à certaines difficultés au niveau du

rendement offert dans les épreuves exécutives. En effet, la présence de symptômes dépressifs influence négativement les performances des patients dans les épreuves de mémoire de travail. De plus, les symptômes dépressifs et anxieux sont associés à un plus grand nombre d'erreurs lors de la réalisation des épreuves exécutives telles que des pertes de but, des persévérations, des bris de consignes, des erreurs dans la poursuite d'une séquence et des erreurs d'inhibition d'un processus automatique. Les épreuves de mémoire de travail et celles utilisées pour comptabiliser les erreurs au sein de la fonction exécutive correspondent à des habiletés cognitives qui dépendent surtout de l'intégrité du cortex dorsolatéral des lobes frontaux. Les résultats concordent avec ceux obtenus dans quelques études antérieures qui proposent que les déficits cognitifs impliquant le cortex dorsolatéral seraient plutôt reliés à la symptomatologie dépressive souvent associée au TOC, qu'au TOC proprement dit (de Geus et al., 2007; Moritz et al., 2001; Simpson et al., 2006). Par conséquent, les résultats conflictuels rapportés dans les études qui examinaient la possibilité de déficits exécutifs associés au TOC pourraient s'expliquer par l'hétérogénéité des symptômes comorbides de dépression et d'anxiété souvent associés à la maladie. Par ailleurs, à notre connaissance, aucune étude n'avait jusqu'à présent démontré que les symptômes anxieux pouvaient aussi exacerber les troubles exécutifs chez les personnes ayant un TOC. Les résultats de la présente étude indiquent donc que la diversité des difficultés cognitives, rapportées dans les études publiées jusqu'à ce jour, semble en grande partie tributaire de l'hétérogénéité de cette maladie, et plus particulièrement, des symptômes cliniques de dépression et d'anxiété souvent associés à celle-ci.

Deuxième article: "Brain Magnetic Resonance Spectroscopy in Obsessive-Compulsive Disorder: The Importance of Considering Subclinical Symptoms of Anxiety and Depression" (article soumis à la revue Psychiatry Research : Neuroimaging).

Profil métabolique associé au TOC. Tout comme dans la première étude, alors que peu de déficits neuropsychologiques apparaissent attribuables au TOC, il semble également que peu de particularités métaboliques soient spécifiques à la maladie. Dans cette étude, aucune différence significative n'a été observée entre les personnes ayant un TOC et celles provenant du groupe contrôle quant aux ratios métaboliques calculés dans les sept régions cérébrales d'intérêt. Il est possible que l'hétérogénéité de notre échantillon clinique en regard de la sévérité des symptômes comorbides d'anxiété et de dépression ait diminué notre sensibilité à détecter, à l'aide des techniques d'analyses statistiques utilisées, les spécificités métaboliques associées au TOC qui apparaissent plus subtiles que celles associées à la symptomatologie dépressive et anxieuse.

Toutefois, un rôle possible du *mI* dans la pathophysiologie du TOC est souligné via la présence d'une corrélation négative entre le ratio *mI/Cr*, dans le lobe orbitofrontal gauche, et l'intensité des symptômes obsessionnels-compulsifs, mesurée à l'aide de l'échelle de Yale-Brown. Ce résultat est en accord avec l'étude de Whiteside et al. (2006), qui a aussi démontré une implication possible du *mI* dans le TOC. De plus, la localisation de cette corrélation négative dans le lobe orbitofrontal concorde avec plusieurs études antérieures qui suggéraient une dysfonction plus spécifique de cette

région cérébrale dans le TOC (Kwon et al., 2003; Saxena et al., 1999; Saxena & Rauch, 2000). Une réduction du ratio de *mI*/Cr pourrait être la conséquence d'une réduction de la densité gliale dans le lobe orbitofrontal gauche. Une autre possibilité, qui nous apparaît plus plausible, est que cette diminution soit induite par une altération du métabolisme de *mI* qui entraîne une réduction de sa concentration dans le lobe orbitofrontal gauche. Le *mI* est le précurseur de molécules qui jouent un rôle important dans la transmission des signaux cellulaires. Par exemple, il est un précurseur métabolique clé dans le cycle des phospholipides seconds messagers (Harvey, 1997). Ceux-ci ont un rôle primordial dans la transmission des signaux qui dictent les réponses cellulaires aux hormones, aux facteurs de croissances et aux neurotransmetteurs (Harvey, 1997). De plus, ils sont essentiels dans le maintien physiologique des membranes cellulaires (Fisher, Heacock, & Agranoff, 1992). Récemment, une étude de Marazziti et al. (2000) a révélé des données biochimiques et cliniques probantes d'une altération du métabolisme des phospholipides dans le TOC. Cette altération pourrait donc être induite par une réduction du *mI*, et ce, plus particulièrement dans les régions orbitofrontales. De plus, quelques études démontrent une amélioration clinique significative des symptômes du TOC ou de pathologies du « spectre-TOC », tels que la trichotillomanie et l'onychophagie, à la suite d'un traitement avec de l'inositol (Seedat, Stein, & Harvey, 2001).

Influence des symptômes anxieux et dépressifs sur le profil métabolique dans le TOC. Les symptômes comorbides d'anxiété ou de dépression semblent avoir une

influence déterminante sur le profil métabolique des personnes atteintes. L'étude révèle la présence de corrélations significatives entre les symptômes anxieux et la diminution du NAA/Cr dans le cingulum antérieur et le lobe orbitofrontal gauche, et la diminution du Glx/Cr dans les lobes temporaux médians. De plus, l'étude démontre la présence d'une corrélation positive entre les symptômes dépressifs et le ratio *mI*/Cr dans le thalamus gauche. Par conséquent, il apparaît plausible de croire que la diversité des résultats obtenus dans les études antérieures sur le TOC puisse s'expliquer en partie par la présence de symptômes comorbides qui génèrent vraisemblablement des particularités métaboliques supplémentaires dans le TOC.

Les corrélations négatives entre les symptômes d'anxiété et le ratio NAA/Cr dans le cingulum antérieur et le lobe orbitofrontal gauche sont en accord avec des études d'imagerie cérébrale sur les troubles anxieux démontrant des anomalies dans ces régions telles qu'une réduction du NAA dans le cingulum antérieur (Ham et al., 2007) et une diminution du débit sanguin cérébral dans les lobes orbitofrontaux (Tillfors, 2004). La présence de symptômes anxieux significatifs chez une personne souffrant d'un TOC pourrait donc être associée à une dysfonction neuronale dans le lobe orbitofrontal gauche et le cingulum antérieur.

La corrélation négative entre le ratio Glx/Cr et les symptômes anxieux dans les lobes temporaux médians pourrait suggérer quant à elle, une diminution de l'activité glutamatergique-glutaminoergique dans cette région, associée à la présence de symptômes anxieux dans le TOC. De fait, le ratio Glx/Cr contient du glutamate qui est un neurotransmetteur excitateur, et il a été clairement démontré qu'il est en relation

directe avec le métabolisme du glucose (Pfund et al., 2000). Le glutamate se lie aux récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et aux récepteurs non-NMDA, qui sont très abondants dans l'hippocampe (structure cérébrale comprise dans le voxel des lobes temporaux médians). Ce résultat est donc consistant avec plusieurs études d'imagerie cérébrale sur différents troubles anxieux démontrant des anomalies de l'hippocampe telles qu'une réduction du volume (Bremner, 2006; Gurvits, Gilbertson, Lasko, Orr, & Pitman, 1997; Kitayama, Vaccarino, Kutner, Weiss, & Bremner, 2005; Wignall et al., 2004; Winter & Irle, 2004) ou des anomalies du débit sanguin cérébral et du métabolisme cérébral du glucose (Bisaga et al., 1998; De Cristofaro, Sessarego, Pupi, Biondi, & Faravelli, 1993; Nordahl et al., 1990; Reiman, Raichle, Butler, Herscovitch, & Robins, 1984). Par ailleurs, l'hippocampe, tout comme le cingulum antérieur, est une structure cérébrale reconnue comme étant fortement impliquée dans le « modèle neuronal de l'anxiété » (Charney, 2003).

De plus, cette étude démontre une corrélation positive entre le ratio *mI*/Cr dans le thalamus gauche et l'intensité des symptômes dépressifs. Une augmentation du signal du *mI* traduit généralement une sur-activation gliale ou un phénomène de gliose. Cette corrélation est toutefois difficile à interpréter puisque le rôle du *mI* dans le thalamus chez des personnes souffrant d'un trouble dépressif n'a jamais fait l'objet d'étude. Par ailleurs, plusieurs facteurs cliniques et techniques peuvent altérer la prolifération gliale, notamment, certains médicaments (Duman, 2004). Une étude de Mu et al. (2007) a néanmoins démontré une perte significative de NAA dans le thalamus de personnes ayant une dépression majeure résistante aux traitements, suggérant la possibilité d'une

perte ou de dommages neuronaux dans cette région. Ces corrélations soulignent donc la possibilité d'altérations métaboliques dans le thalamus associées à la symptomatologie dépressive. Aucune autre corrélation entre les symptômes dépressifs et les ratios métaboliques ne s'est avérée significative dans les sept régions cérébrales investiguées.

Contributions de la recherche

À partir de deux techniques bien distinctes, cette recherche a permis de réaliser une analyse étendue du profil neuropsychologique et métabolique du TOC. À notre connaissance, aucune étude n'avait jusqu'ici étudié le profil neuropsychologique du TOC à partir d'une approche par domaine cognitif. Ce type d'approche permet d'objectiver les difficultés qui sont suffisamment significatives pour se manifester à un ensemble des épreuves exigeant l'habileté cognitive mesurée. De plus, l'approche par domaine cognitif permet une compréhension plus étendue de la problématique et donne lieu à une plus forte cohérence entre les résultats des futures études. Pour sa part, dans la deuxième étude, quatre métabolites ont été mesurés dans sept régions cérébrales associées à la pathophysiologie du TOC alors que la majorité des études antérieures avaient investigué qu'une à trois régions cérébrales. Cette recherche a aussi été effectuée en corrigeant plusieurs lacunes méthodologiques qui contribuaient à augmenter la confusion dans plusieurs études antérieures. Ainsi, elle se démarque par une équivalence entre le groupe de patient ayant un TOC et le groupe témoin pour l'âge, le sexe, le niveau de scolarité et le Q.I. ; la stabilisation de la médication depuis au moins trois mois comme critère d'inclusion, pour les personnes avec un TOC; et l'évaluation de

l'influence des symptômes anxieux et dépressifs associés au TOC. De plus, dans la première étude, un nombre important de personnes ayant un TOC ont été recrutées comparativement à la taille d'échantillon des études antérieures.

Une retombée importante de la première étude, fut la démonstration que les anomalies cognitives associées au TOC sont très subtiles et difficiles à objectiver avec des épreuves neuropsychologiques classiques. Le diagnostic neuropsychologique différentiel du TOC demeure difficilement réalisable à partir d'épreuves neuropsychologiques conventionnelles. Par contre, l'usage de variables spécifiques, voire expérimentales, a permis d'identifier des particularités cognitives associées au TOC qui ne seraient pas exclusivement liées à une dysfonction des régions frontales, mais plutôt à une dysrégulation des circuits fronto-sous-corticaux orbitofrontal et cingulaire interagissant au niveau sous-cortical, avec les noyaux gris centraux. Très peu d'études antérieures avaient été en mesure d'identifier des anomalies cognitives qui semblent associées aux noyaux gris centraux ainsi qu'au cingulum antérieur. La majorité de celles-ci s'étaient plutôt concentrées à identifier de possibles dysfonctions associées aux régions frontales en utilisant plus particulièrement des épreuves exécutives reconnues comme sollicitant surtout les lobes dorsolatéraux (p. ex., Cavendish et al., 1998; Fenger et al., 2005; Okasha et al., 2000; Schmidtke et al., 1998).

Dans le même ordre d'idées, la seconde étude souligne de nouveau, la subtilité de changements potentiellement associés au TOC, mais cette fois sur le plan métabolique. En effet, les résultats obtenus par le biais de la SRM, démontrent très peu de particularités métaboliques associées au TOC, à l'exception d'une corrélation suggérant

que les symptômes obsessionnels-compulsifs influencent négativement la concentration de *mI* dans le lobe orbitofrontal gauche. Cette découverte permet de faire un lien important avec des études récentes suggérant une dysrégulation des phospholipides seconds messagers mise en cause dans la pathophysiologie du TOC (Harvey et al., 2002; Marazziti et al., 2000), en postulant que cette dysrégulation pourrait être induite par une réduction du *mI*, et ce, plus particulièrement dans les régions orbitofrontales. En outre, ces hypothèses suggèrent la nécessité d'accroître les recherches sur l'efficacité de l'inositol dans le traitement du TOC ou des troubles du « spectre-TOC » (Fux, Levine, Aviv, & Belmaker, 1996; Seedat et al., 2001).

Une autre contribution importante de cette recherche concerne l'impact sous-estimé des symptômes comorbides d'anxiété et de dépression sur le profil neuropsychologique et métabolique des personnes ayant un TOC. Les résultats des deux études suggèrent que la fluctuation des résultats obtenus dans les études antérieures pourrait vraisemblablement s'expliquer par la présence des symptômes comorbides, responsables des altérations supplémentaires à celles qui seraient spécifiques au TOC. Cette étude a en effet permis de démontrer que les symptômes dépressifs et anxieux sont associés à la présence de difficultés cognitives additionnelles chez les personnes ayant un TOC, et ce, surtout sur le plan exécutif. Entre autres, à partir de la présente recherche, il apparaît que les mesures neuropsychologiques communes du fonctionnement exécutif, lesquelles dépendent plus particulièrement de l'intégrité du cortex frontal dorsolatéral, ne sont pas spécifiquement affectées par le TOC, mais plutôt par la symptomatologie dépressive qui lui est si souvent associée. Le même phénomène est observé dans les études qui tentent

de décrire un profil métabolique associé au TOC à l'aide de la SRM. Cette étude démontre donc que la présence de symptômes anxieux et dépressifs peut entraîner des altérations métaboliques supplémentaires, et que celles-ci peuvent avoir été associées à tort au TOC, dans certaines études antérieures. L'ensemble des résultats obtenus dans cette recherche souligne donc que le TOC est une pathologie très complexe et qu'il est nécessaire de considérer la présence des symptômes comorbides d'anxiété et de dépression dans l'étude du TOC. Ceux-ci jouent un rôle indépendant et substantiel, autant sur le profil cognitif que neurochimique et apparaissent donc capitaux dans la compréhension du TOC ainsi que dans les orientations à prendre pour son traitement.

Par ailleurs, une analyse approfondie des résultats démontre que l'influence des facteurs comorbides d'anxiété et de dépression ne semble pas s'exercer exactement de la même façon sur les profils métabolique et neuropsychologique associés au TOC. D'abord, sur le plan neuropsychologique, il semble que les symptômes comorbides dépressifs entraînent plus d'altérations que les symptômes comorbides d'anxiété. Ces derniers semblent exercer une influence négative uniquement au niveau des erreurs commises lors des épreuves exécutives, alors que les symptômes dépressifs, en plus d'avoir ce même impact négatif, vont aussi altérer le fonctionnement exécutif à un plus large niveau en diminuant l'efficacité de la mémoire de travail. Le type d'anomalies associé aux symptômes dépressifs relève beaucoup de la sphère exécutive et pourrait donc vraisemblablement être relié à une dysfonction des régions frontales dorsolatérales. De son côté, l'influence des symptômes anxieux qui se restreint uniquement à une hausse du nombre d'erreurs commises au sein de la fonction exécutive apparaît plutôt

attribuable à un mauvais fonctionnement du cingulum antérieur. Ainsi, une dysfonction des régions frontales dorsolatérales risque d'entraîner un plus large éventail de déficits puisque cette région est impliquée dans plusieurs habiletés de type exécutif alors qu'une altération du cingulum antérieur sera associée à des anomalies cognitives plus spécifiques et difficile à objectiver. En effet, au niveau cognitif, le cortex cingulaire est associé à la mobilisation attentionnelle plus complexe. Il permet de faire la sélection de réponses comportementales destinées à éviter ou corriger des erreurs. Son bon fonctionnement permet de fixer son attention sur une séquence comportementale à accomplir tout en augmentant ses performances (Procyk et al., 2000). La seconde étude appuie cette association anatomo-comportementale en démontrant une corrélation négative entre le ratio de NAA/Cr dans le cingulum antérieur et la sévérité des symptômes anxieux. Par contre, la région dorsolatérale du lobe frontal n'a pas été examinée dans ce protocole de recherche.

De façon opposée, sur le plan métabolique, il semble que la présence des symptômes anxieux chez notre échantillon de participants ait une influence sur un plus grand nombre de régions cérébrales investiguées comparativement à celle des symptômes dépressifs. Par contre, ce constat peut être lié au choix des régions examinées dans cette étude. En effet, plusieurs régions cérébrales investiguées dans la présente étude sont reconnues pour être impliquées dans le « modèle neuronal de l'anxiété » (Charney, 2003), telles que les hippocampes (compris dans les voxels des lobes temporaux médians) et le cingulum antérieur. Cependant, on retrouve moins de régions cérébrales reconnues pour jouer un rôle significatif dans la dépression. Quoi qu'il en soit, cette étude

démontre que des régions cognitives, qui ne sont pas nécessairement spécifiques aux circuits neuronaux impliqués dans la pathophysiologie du TOC, par exemple les hippocampes, peuvent aussi être altérées chez les personnes souffrant de cette maladie en raison de la présence des symptômes comorbides d'anxiété. Par contre, l'étude souligne qu'autant les symptômes anxieux que dépressifs peuvent entraîner des anomalies supplémentaires dans des structures normalement atteintes par le TOC, par exemple le thalamus, le lobe orbitofrontal gauche et le cingulum antérieur. De fait, le lobe orbitofrontal gauche et le cingulum antérieur se retrouvent altérés d'une façon différente en raison de l'influence des symptômes comorbides d'anxiété, et le thalamus via l'influence des symptômes comorbides de dépression. Toutefois, les difficultés cognitives de type exécutif associées aux symptômes dépressifs, démontrées dans la première étude, permettent tout de même de croire que les symptômes dépressifs entraînent, eux aussi des anomalies dans des régions non associées au TOC, telles que dans le cortex frontal dorsolatéral, mais cette région n'a pas été investiguée dans le présent protocole.

Enfin, cette étude suggère que les symptômes anxieux jouent un rôle indépendant, autant sur le profil cognitif que métabolique des personnes ayant un TOC. Cette démonstration constitue un appui supplémentaire pour la remise en question de la classification du TOC dans la famille des troubles anxieux. Les résultats obtenus dans cette étude appuient la suggestion de plus en plus préconisée dans la littérature psychiatrique, voulant que le TOC devrait plutôt faire partie de la famille des pathologies du « spectre-TOC » que celle des troubles anxieux (Bartz & Hollander,

2006). Cette classification n'est pas encore incluse dans le DSM, mais pourrait éventuellement en faire partie. Par ailleurs, tel que mentionné dans cette thèse doctorale, le cortex orbitofrontal est communément associé aux capacités d'inhibition. Plus spécifiquement, il interviendrait dans l'inhibition d'actions inappropriées et permettrait de refuser une gratification immédiate au profit d'un avantage à long terme (Happaney et al., 2004; Rolls, 2004). Le parallèle s'effectue facilement avec certaines pathologies du « spectre-TOC » telles que les troubles du contrôle des impulsions (p. ex., les paraphilies, la trichotillomanie, le jeu pathologique) qui présentent justement un tel déficit sur le plan comportemental. Il existe encore peu d'études d'imagerie cérébrale sur les pathologies du « spectre-TOC », mais certaines recherches ont toutefois démontré des similitudes avec la pathophysiologie du TOC, notamment des altérations au niveau des noyaux gris centraux (Peterson et al., 2003; Rauch et al., 2003). Toutefois, d'autres études sont nécessaires pour renforcer les arguments suggérant cette nouvelle conceptualisation du TOC.

Limites de l'étude et recherches futures

Certaines limites doivent être considérées dans l'interprétation des résultats de la présente recherche. Premièrement, certaines analyses effectuées dans cette recherche comportent un volet, pouvant être perçu comme étant davantage exploratoire selon l'évaluation qu'en fait le lecteur, où plusieurs analyses statistiques ont été effectuées (corrélations, analyses de régression comportant plusieurs variables) sans appliquer de facteur de correction de type Bonferroni par exemple. Le but était de ne pas être trop

conservateur, étant donné le nombre important de variables à considérer dans l'interprétation des données et souhaitait l'élaboration de nouvelles hypothèses et questions de recherches dans le domaine de la neuropsychologie et de la physiopathologie du TOC.

Deuxièmement, dans notre étude, la majorité des participants avec un TOC prenait une médication au moment des différentes évaluations. Malgré le fait que ceux-ci prenaient la même médication depuis minimalement trois mois, il est possible que la médication puisse avoir une influence sur les résultats obtenus, notamment sur la vitesse psychomotrice et sur les valeurs métaboliques. Dans la première étude, des tests de comparaison de moyenne a posteriori ont été effectués et n'ont démontré aucune différence entre les participants médicamenteux ($n = 31$) et non médicamenteux ($n = 9$) au niveau de la vitesse psychomotrice. Compte tenu de la petite taille d'échantillon du groupe non traité, d'autres études sont nécessaires pour vérifier l'influence possible de la médication sur les performances cognitives.

Troisièmement, dans la seconde étude, il est également possible que la prise de médication ait normalisé les variations neurochimiques spécifiques au TOC, et puisse expliquer en partie l'absence de différence entre les participants ayant un TOC et le groupe contrôle. De plus, le fait d'avoir un petit échantillon ($n = 13$) peut avoir restreint la puissance de l'étude pour détecter de subtils changements métaboliques associés au TOC. Cette limite est très commune dans le domaine de la neuroimagerie en raison des coûts inhérents à ce type de protocole de recherche. Ici encore, il est nécessaire de répliquer ces résultats dans une étude éventuelle où plusieurs régions cérébrales seraient

examinées en SRM, tout comme dans notre étude, mais à partir cette fois d'un échantillon formé d'un plus grand nombre de participants avec un TOC ne prenant pas de médication. Une collaboration multicentrique pourrait permettre de réaliser ce genre de protocole de recherche.

Quatrièmement, il aurait été intéressant d'utiliser un plus grand nombre d'épreuves neuropsychologiques sensibles aux dysfonctions du cortex orbitofrontal et/ou cingulaire. Mis à part le ralentissement psychomoteur, les seules différences observées entre les personnes du groupe ayant un TOC et celles provenant du groupe contrôle ont été objectivées à partir de variables complémentaires (i.e. qui ne faisait pas parties des neuf domaines cognitifs), dont les habiletés nécessaires pour les réaliser, seraient associées au fonctionnement des cortex orbitofrontal et/ou cingulaire antérieur. Compte tenu qu'il existe peu d'épreuves neuropsychologiques standardisées dédiées à l'évaluation du fonctionnement de ces régions, le recours à des tâches expérimentales pourrait être considéré, notamment celles utilisées et validées par les protocoles d'imagerie cérébrale (p. ex. Bechara, Damasio, Damasio, & Anderson, 1994; Botvinick, Cohen, & Carter, 2004; Bush et al., 1999; Bush et al., 1998; Freedman et al., 1998; Happaney et al., 2004; van Veen & Carter, 2005; Whalen et al., 1998). De plus, la description des dysfonctions associées à ces régions comporte non seulement des difficultés cognitives, mais aussi des caractéristiques émotives et comportementales. Ainsi, des tâches expérimentales comportant des éléments de régulation du comportement avec des aspects davantage liés aux émotions (par exemple des stimuli liés aux obsessions) pourraient être utilisées pour mieux cerner les subtilités cognitives

spécifiques au TOC. En outre, des échelles comportementales pourraient aussi être incorporées dans les protocoles afin de mieux documenter les différents types de dysfonctions associées au TOC. De façon générale, les études ultérieures devraient, tout en considérant l'aspect de la vitesse psychomotrice, diviser l'évaluation en au moins trois domaines cognitifs différents : 1) les fonctions exécutives de haut niveau liées au cortex préfrontal dorsolatéral; 2) la mobilisation attentionnelle complexe liée au cortex préfrontal médian (incluant le cingulum antérieur); et 3) les fonctions exécutives de bas niveau (incluant les processus d'inhibition comportementale) liées au cortex orbitofrontal. Cette différenciation permettrait sans doute d'objectiver de façon plus précise les subtilités cognitives associées au profil neuropsychologique du TOC, ainsi que les régions cérébrales qui y sont rattachées.

Cinquièmement, l'évaluation de la vitesse de traitement de l'information devrait être effectuée en utilisant un plus grand nombre d'épreuves qui ne comportent pas de composante motrice. Dans cette étude, une diminution de la vitesse de traitement de l'information avait été objectivée chez les participants ayant un TOC. Par contre, des analyses supplémentaires suggéraient que ce résultat était tributaire de la composante motrice associée à plusieurs épreuves utilisées pour mesurer ce domaine cognitif. De fait, en retirant les épreuves avec une composante motrice, ce domaine cognitif n'était plus déficitaire. Il serait donc recommandé de confirmer cette hypothèse en utilisant un plus grand nombre d'épreuves de vitesse de traitement sans composante motrice afin de s'assurer que les personnes ayant un TOC ne présentent réellement pas un déficit de cette habileté cognitive.

Sixièmement, dans le second article, même si nous avons étudié un plus grand nombre de régions cérébrales comparativement aux études publiées, il aurait été intéressant d'inclure dans notre protocole, le cortex dorsolatéral du lobe frontal. De fait, cette région cérébrale semble fortement impliquée dans la pathophysiologie de la dépression. Ainsi, même si le TOC en soi semble plutôt associé à des dysfonctions des régions orbitofrontales et cingulaires, il est possible que certaines anomalies soient parfois présentes dans le cortex dorsolatéral du lobe frontal en raison de la présence des symptômes comorbides de dépression souvent associés au TOC. En effet, nous avons démontré dans notre première étude, que les symptômes dépressifs induisent parfois des déficits exécutifs communément associés à des dysfonctions du cortex frontal dorsolatéral. Il aurait donc été intéressant de vérifier, par le biais de la SRM dans notre seconde étude, si les difficultés exécutives objectivées dans la première étude se traduisent justement par des anomalies métaboliques dans le cortex dorsolatéral du lobe frontal.

Septièmement, cette étude examine plus systématiquement l'impact des symptômes anxieux et dépressifs sur la neurochimie et la neuropsychologie du TOC. Cependant, des présentations très hétérogènes du TOC sont possibles, telles que la coexistence d'autres symptômes psychiatriques et l'existence de différents sous-types de TOC en fonction des symptômes prédominants, et ceux-ci pourraient aussi influencer les résultats sur le plan cognitif et métabolique. Entre autre, il aurait été intéressant d'examiner l'impact de la présence de symptômes schizotypiques, communément retrouvés chez certaines personnes ayant un TOC (Aycicegi et al., 2003; Harris & Dinn, 2003). De plus, une

classification pour distinguer les sous-groupes de TOC en quatre groupes a été proposée : 1) obsessions sexuelles, religieuses, agressives, somatiques et rituels de vérification; 2) obsessions de symétrie avec rituels d'ordre; 3) obsessions de contamination avec rituels de lavage; et 4) obsessions d'accumulation avec rituels associés (Mataix-Cols, Rosario-Campos, & Leckman, 2005). Cette classification pourrait être prise en considération dans les futures recherches, sans compter qu'une étude de Mataix-Cols et al. (2004) démontre que différents substrats neuronaux semblent associés à ces quatre sous-groupes.

Enfin, l'impact des symptômes comorbides d'anxiété et de dépression a été examiné par le biais d'analyses corrélationnelles. Ce type d'analyse permet uniquement de démontrer des associations entre les variables. Il serait donc pertinent d'examiner cette question à partir d'analyses de comparaison de moyennes, en formant des sous-groupes de personnes ayant un TOC en fonction de la sévérité des symptômes comorbides d'anxiété et de dépression. Ce type de devis de recherche exigerait toutefois le recrutement d'un échantillon important de personnes ayant un TOC. Il serait aussi très intéressant, dans une étude future, d'étudier les profils neuropsychologiques et métaboliques associés au TOC, en comparant leur résultats avec ceux obtenus par des participants ayant un diagnostic principal de dépression majeure ainsi qu'avec un groupe présentant une affection du registre des troubles anxieux tels qu'un trouble d'anxiété généralisé. Ceci permettrait d'identifier de façon très réaliste le profil spécifique associé à chacune des affections et de mieux préciser les éléments qui sont plus spécifiques au TOC.

Conclusion

Succinctement, les résultats de cette thèse doctorale issus de deux études utilisant des approches distinctes, et à la fois complémentaires, ont permis d'effectuer une revue étendue du profil neuropsychologique et métabolique chez les personnes ayant un TOC et de formuler de nouvelles pistes de recherche pour une meilleure caractérisation cognitive de cette maladie et de ses substrats neurométaboliques.

D'abord, les quelques anomalies neuropsychologiques identifiées appuient l'hypothèse d'une dysrégulation des circuits fronto-sous-corticaux qui trouvent leur origine au niveau du cortex orbitofrontal et du cortex cingulaire. De plus, un rôle possible des noyaux gris centraux est souligné via un ralentissement de la motricité manuelle dans le TOC. Quoi qu'il en soit, les anomalies cognitives associées au TOC demeurent très subtiles et l'usage d'épreuves conventionnelles, telles qu'utilisées en neuropsychologie clinique, ne permet pas de tracer un profil neuropsychologique différentiel permettant entre autres, de différencier le TOC des autres pathologies psychiatriques. Cette recherche souligne également l'importance de considérer l'impact des symptômes comorbides d'anxiété et de dépression dans l'étude du TOC afin d'éviter de lui attribuer faussement des anomalies-types. En effet, les symptômes comorbides d'anxiété et de dépression jouent un rôle indépendant et substantiel, autant sur le profil cognitif que neurochimique des personnes avec un TOC, et apparaissent donc capitaux dans la compréhension de cette pathologie et l'élaboration des orientations thérapeutiques futures.

L'avenue de nouvelles technologies telles que l'imagerie spectroscopique ou encore, la combinaison des résultats de deux techniques d'imagerie (p. ex., la SRM et la

tomographie d'émission de positons (TEP) permettra de mieux comprendre le métabolisme cérébral d'une pathologie aussi complexe qu'est le TOC et de tenir compte de plusieurs régions cérébrales simultanément, surtout lorsque l'impact des facteurs comorbides d'anxiété et de dépression est prise en compte.

Par ailleurs, cette prise de conscience d'une responsabilité distincte des symptômes anxieux sur les manifestations neurochimiques et comportementales associées au TOC s'inscrit dans un processus actuel de questionnement sur la pertinence de classer le TOC au sein de la famille des troubles anxieux, et constitue un argument supplémentaire pour qu'elle figure parmi les pathologies composant le « spectre-TOC ».

Références

- Adler, C. M., McDonough-Ryan, P., Sax, K. W., Holland, S. K., Arndt, S., & Strakowski, S. M. (2000). fMRI of neuronal activation with symptom provocation in unmedicated patients with obsessive compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research, 34*, 317-324.
- Alptekin, K., Degirmenci, B., Kivircik, B., Durak, H., Yemez, B., Derebek, E., et al. (2001). Tc-99m HMPAO brain perfusion SPECT in drug-free obsessive-compulsive patients without depression. *Psychiatry Research, 107*, 51-56.
- Ames, D., Cummings, J. L., Wirshing, W. C., Quinn, B., & Mahler, M. (1994). Repetitive and compulsive behavior in frontal lobe degenerations. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 6*, 100-113
- Artiges, E., Salamé, P., Recasens, C., Poline, J. B., Attar-Levy, D., De La Raillère, A., et al. (2000). Working memory control in patients with schizophrenia: a PET study during a random number generation task. *The American Journal of Psychiatry, 157*, 1517-1519.
- American Psychiatric Association, (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th^e éd.). Washington, DC : Auteur.
- Auer, D. P., Pütz, B., Kraft, E., Lipinski, B., Schill, J., & Holsboer, F. (2000). Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biological Psychiatry, 47*, 305-313.
- Aycicegi, A., Dinn, W.M., Harris, C. L., & Erkmen, H. (2003). Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder: effects of comorbid conditions on task performance. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists, 18*, 241-248.
- Baer, L., Rauch, S. L., Ballantine, H. T., Jr., Martuza, R., Cosgrove, R., & Cassem, E. (1995). Cingulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder Prospective. *Archives of General Psychiatry, 52*, 384-392.
- Bannon, S., Gonsalvez, C. J., Croft, R. J., & Boyce, P. M. (2006). Executive functions in obsessive-compulsive disorder: state or trait deficits? *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 40*, 1031-1038.
- Bartha, R., Stein, M. B., Williamson, P. C., Drost, D. J., Neufeld, R. W., Carr, T. J., et al. (1998). A short echo 1H spectroscopy and volumetric MRI study of the corpus striatum in patients with obsessive-compulsive disorder and comparison subjects. *The American Journal of Psychiatry, 155*, 1584-1591.
- Bartz, J. A., & Hollander, E. (2006). Is obsessive-compulsive disorder an anxiety disorder? *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 30*, 338-352.
- Basso, M. R., Bornstein, R. A., Carona, F., & Morton, R. (2001). Depression accounts for executive function deficits in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology, 14*, 241-245.
- Basso, M. R., Lowery, N., Ghormley, C., Combs, D., Purdie, R., Neel, J., et al. (2007). Comorbid anxiety corresponds with neuropsychological dysfunction in unipolar depression. *Cognitive Neuropsychiatry, 12*, 437-456.

- Baxter, L. R., Jr., Schwartz, J. M., Bergman, K. S., Szuba, M. P., Guze, B. H., Mazziotta, J. C., et al. (1992). Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *49*, 681-689.
- Baxter, L. R., Jr., Schwartz, J. M., Phelps, M. E., Mazziotta, J. C., Guze, B. H., Selin, C. E., et al. (1989). Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Archives of General Psychiatry*, *46*, 243-250.
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, *50*, 7-15.
- Beers, S. R., Rosenberg, D. R., Dick, E. L., Williams, T., O'Hearn, K. M., Birmaher, B., et al. (1999). Neuropsychological study of frontal lobe function in psychotropic-naive children with obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *156*, 777-779.
- Benkelfat, C., Nordahl, T. E., Semple, W. E., King, A. C., Murphy, D. L., & Cohen, R. M. (1990). Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. Patients treated with clomipramine. *Archives of General Psychiatry*, *47*, 840-848.
- Bisaga, A., Katz, J. L., Antonini, A., Wright, C. E., Margouleff, C., Gorman, J. M., et al. (1998). Cerebral glucose metabolism in women with panic disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *155*, 1178-1183.
- Bogousslavsky, J. (1994). Frontal stroke syndromes. *European Neurology*, *34*, 306-315.
- Bohne, A., Savage, C. R., Deckersbach, T., Keuthen, N. J., Jenike, M. A., Tuschenschaffier, B., et al. (2005). Visuospatial abilities, memory, and executive functioning in trichotillomania and obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology: Official Journal of the International Neuropsychological Society*, *27*, 385-399.
- Bolton, J., Moore, G. J., MacMillan, S., Stewart, C. M., & Rosenberg, D. R. (2001). Case study: caudate glutamatergic changes with paroxetine persist after medication discontinuation in pediatric OCD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *40*, 903-906.
- Boone, K. B., Ananth, J., Philpott, L., & Kaur, A. (1991). Neuropsychological characteristics of nondepressed adults with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology*, *4*, 96-109.
- Botvinick, M. M., Cohen, J. D., & Carter, C. S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends in Cognitive Sciences*, *8*, 539-546.
- Brambilla, P., Stanley, J. A., Nicoletti, M. A., Sassi, R. B., Mallinger, A. G., Frank, E., et al. (2005). 1H Magnetic resonance spectroscopy study of dorsolateral prefrontal cortex in unipolar mood disorder patients. *Psychiatry Research*, *138*, 131-139.
- Brand, A., Richter-Landsberg, C., & Leibfritz, D. (1993). Multinuclear NMR studies on the energy metabolism of glial and neuronal cells. *Developmental Neuroscience*, *15*, 289-298.

- Breiter, H. C., Rauch, S. L., Kwong, K. K., Baker, J. R., Weisskoff, R. M., & Kennedy, D. N. (1996). Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *53*, 595-606.
- Bremner, J. D. (2006). Stress and brain atrophy. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, *5*, 503-512.
- Brody, A. L., Saxena, S., Schwartz, J. M., Stoessel, P. W., Maidment, K., Phelps, M. E., et al. (1998). FDG-PET predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Research*, *84*, 1-6.
- Bush, G., Frazier, J. A., Rauch, S. L., Seidman, L. J., Whalen, P. J., Jenike, M. A., et al. (1999). Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biological Psychiatry*, *45*, 1542-1552.
- Bush, G., Whalen, P. J., Rosen, B. R., Jenike, M. A., McInerney, S. C., & Rauch, S. L. (1998). The counting Stroop: an interference task specialized for functional neuroimaging, validation study with functional MRI. *Human Brain Mapping*, *6*, 270-282.
- Cavedini, P., Ferri, S., Scarone, S., & Bellodi, L. (1998). Frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder and major depression: a clinical-neuropsychological study. *Psychiatry Research*, *78*, 21-28.
- Chamberlain, S. R., Fineberg, N. A., Blackwell, A. D., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2006). Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *The American Journal of Psychiatry*, *163*, 1282-1284.
- Chamberlain, S. R., Fineberg, N. A., Menzies, L. A., Blackwell, A. D., Bullmore, E. T., Robbins, T. W., et al. (2007). Impaired cognitive flexibility and motor inhibition in unaffected first-degree relatives of patients with obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *164*, 335-338.
- Charney, D. S. (2003). Neuroanatomical circuits modulating fear and anxiety behaviors. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum* (417), 38-50.
- Christensen, K. J., Kim, S. W., Dysken, M. W., & Hoover, K. M. (1992). Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *31*, 4-18.
- Chudasama, Y., & Robbins, T. W. (2006). Functions of frontostriatal systems in cognition: comparative neuropsychopharmacological studies in rats, monkeys and humans. *Biological Psychology*, *73*, 19-38.
- Coupland, N. J., Ogilvie, C. J., Hegadoren, K. M., Seres, P., Hanstock, C. C., & Allen, P. S. (2005). Decreased prefrontal Myo-inositol in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, *57*, 1526-1534.
- Culbertson, W. C., & Zillmer, E. A. (2000). *Tower of London*. New York, NY: Multi-Health Systems Inc.
- Cummings, J. L., & Cunningham, K. (1992). Obsessive-compulsive disorder in Huntington's disease. *Biological Psychiatry*, *31*, 263-270.

- Curtis, C. E. (2006). Prefrontal and parietal contributions to spatial working memory. *Neuroscience*, *139*, 173-180.
- Dalgleish, T., Taghavi, R., Neshat-Doost, H., Moradi, A., Canterbury, R., & Yule, W. (2003). Patterns of processing bias for emotional information across clinical disorders: a comparison of attention, memory, and prospective cognition in children and adolescents with depression, generalized anxiety, and posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology: The Official Journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology*, *32*, 10-21.
- Danielsen, E. R., & Ross, B. D. (1999). *Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases*. New York, NY: Marcel Dekker.
- Davidson, R. J., Abercrombie, H., Nitschke, J. B., & Putnam, K. (1999). Regional brain function, emotion and disorders of emotion. *Current Opinion in Neurobiology*, *9*, 228-234.
- De Cristofaro, M. T., Sessarego, A., Pupi, A., Biondi, F., & Faravelli, C. (1993). Brain perfusion abnormalities in drug-naive, lactate-sensitive panic patients: a SPECT study. *Biological Psychiatry*, *33*, 505-512.
- de Geus, F., Denys, D. A., Sitskoorn, M. M., & Westenberg, H. G. (2007). Attention and cognition in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *61*, 45-53.
- Deckersbach, T., Otto, M. W., Savage, C. R., Baer, L., & Jenike, M. A. (2000). The relationship between semantic organization and memory in obsessive-compulsive disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *69*, 101-107.
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A. (2000). *California Verbal Learning Test Second Edition - Adult version*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Duman, R. S. (2004). Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromolecular Medicine*, *5*, 11-25.
- Ebert, D., Speck, O., König, A., Berger, M., Hennig, J., & Hohagen, F. (1997). 1H-magnetic resonance spectroscopy in obsessive-compulsive disorder: evidence for neuronal loss in the cingulate gyrus and the right striatum. *Psychiatry Research*, *74*, 173-176.
- Evans, F. J. (1978). Monitoring attention deployment by random number generation: An index to measure subjective randomness. *Bulletin of the Psychonomic Society*, *12*, 35-38.
- Fenger, M. M., Gade, A., Adams, K. H., Hansen, E. S., Bolwig, T. G., & Knudsen, G. M. (2005). Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of frontal lobe functions. *Nordic Journal of Psychiatry*, *59*, 39-44.
- Fisher, S. K., Heacock, A. M., & Agranoff, B. W. (1992). Inositol lipids and signal transduction in the nervous system: an update. *Journal of Neurochemistry*, *58*, 18-38.
- Fitzgerald, K. D., Moore, G. J., Paulson, L. A., Stewart, C. M., & Rosenberg, D. R. (2000). Proton spectroscopic imaging of the thalamus in treatment-naive pediatric obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *47*, 174-182.

- Freedman, M., Black, S., Ebert, P., & Binns, M. (1998). Orbitofrontal function, object alternation and perseveration. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 8, 18-27.
- Frey, R., Metzler, D., Fischer, P., Heiden, A., Scharfetter, J., Moser, E., et al. (1998). Myo-inositol in depressive and healthy subjects determined by frontal 1H-magnetic resonance spectroscopy at 1.5 tesla. *Journal of Psychiatric Research*, 32, 411-420.
- Friedlander, L., & Desrocher, M. (2006). Neuroimaging studies of obsessive-compulsive disorder in adults and children. *Clinical Psychology Review*, 26, 32-49.
- Fux, M., Levine, J., Aviv, A., & Belmaker, R. H. (1996). Inositol treatment of obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 153, 1219-1221.
- Galderis, S., Mucci, A., Catapano, F., Damato, A.C., Maj, M. (1995). Neuropsychological slowness in obsessive-compulsive patients: is it confined to tests involving the fronto-subcortical system. *British Journal of Psychiatry*, 167, 394-398.
- Greisberg, S., & McKay, D. (2003). Neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: a review and treatment implications. *Clinical Psychology Review*, 23, 95-117.
- Gross-Isseroff, R., Sasson, Y., Voet, H., Hendler, T., & Luca-Haimovici, K. (1996). Alternation learning in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 39, 733-738.
- Gruber, S., Frey, R., Mlynárik, V., Stadlbauer, A., Heiden, A., Kasper, S., et al. (2003). Quantification of metabolic differences in the frontal brain of depressive patients and controls obtained by 1H-MRS at 3 Tesla. *Investigative Radiology*, 38, 403-408.
- Gurvits, T. V., Gilbertson, M. W., Lasko, N. B., Orr, S. P., & Pitman, R. K. (1997). Neurological status of combat veterans and adult survivors of sexual abuse PTSD. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 821, 468-471.
- Ham, B.-J., Chey, J., Yoon, S. J., Sung, Y., Jeong, D.-U., Ju Kim, S., et al. (2007). Decreased N-acetyl-aspartate levels in anterior cingulate and hippocampus in subjects with post-traumatic stress disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *The European Journal of Neuroscience*, 25, 324-329.
- Hamakawa, H., Kato, T., Murashita, J., & Kato, N. (1998). Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the basal ganglia in patients with affective disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 248, 53-58.
- Happaney, K., Zelazo, P. D., & Stuss, D. T. (2004). Development of orbitofrontal function: current themes and future directions. *Brain and Cognition*, 55, 1-10.
- Harris, C. L., & Dinn, W. M. (2003). Subtyping obsessive-compulsive disorder: neuropsychological correlates. *Behavioural Neurology*, 14, 75-87.
- Hartston, H. J., & Swerdlow, N. R. (1999). Visuospatial priming and stroop performance in patients with obsessive compulsive disorder. *Neuropsychology*, 13, 447-457.
- Harvey, B. H. (1997). The neurobiology and pharmacology of depression. A comparative overview of serotonin selective antidepressants. *South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde*, 87, 540.

- Harvey, B. H., Brink, C. B., Seedat, S., & Stein, D. J. (2002). Defining the neuromolecular action of myo-inositol: Application to obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *26*, 21-32.
- Ho Pian, K. L., van Megen, H. J. G. M., Ramsey, N. F., Mandl, R., van Rijk, P. P., Wynne, H. J., et al. (2005). Decreased thalamic blood flow in obsessive-compulsive disorder patients responding to fluvoxamine. *Psychiatry Research*, *138*, 89-97.
- Hoehn-Saric, R., Pearlson, G. D., Harris, G. J., Machlin, S. R., & Camargo, E. E. (1991). Effects of fluoxetine on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients. *The American Journal of Psychiatry*, *148*, 1243-1245.
- Hongwanishkul, D., Happaney, K. R., Lee, W. S. C., & Zelazo, P. D. (2005). Assessment of hot and cool executive function in young children: age-related changes and individual differences. *Developmental Neuropsychology*, *28*, 617-644.
- Jang, J. H., Kwon, J. S., Jang, D. P., Moon, W. J., Lee, J. M., Ha, T. H., et al. (2006). A proton MRSI study of brain N-acetylaspartate level after 12 weeks of citalopram treatment in drug-naive patients with obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *163*, 1202-1207.
- Jenike, M. A. (1998). Neurosurgical treatment of obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry Supplement* (35), 79-90.
- Jurado, M. A., Junqué, C., Vallejo, J., & Salgado, P. (2001). Impairment of incidental memory for frequency in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, *104*, 213-220.
- Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., 3rd, Cho, R. Y., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2004). Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science (New York, N.Y.)*, *303*, 1023-1026.
- Kitayama, N., Vaccarino, V., Kutner, M., Weiss, P., & Bremner, J. D. (2005). Magnetic resonance imaging (MRI) measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *88*, 79-86.
- Kotrla, K. J., Ardaman, M. F., Meyers, C. A., & Novac, I. S. (1994). Unsuspected obsessive compulsive disorder in a patient with bilateral striopallidodentate mineralizations.. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*. *2*, 103-135.
- Kuelz, A. K., Hohagen, F., & Voderholzer, U. (2004). Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: A critical review. *Biological Psychology*, *65*, 185-236.
- Kwon, J. S., Kim, J.-J., Lee, D. W., Lee, J. S., Lee, D. S., Kim, M.-S., et al. (2003). Neural correlates of clinical symptoms and cognitive dysfunctions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, *122*, 37-47.
- Lacerda, A. L. T., Dalgalarondo, P., Caetano, D., Camargo, E. E., Etchebehere, E. C. S. C., & Soares, J. C. (2003). Elevated thalamic and prefrontal regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder: a SPECT study. *Psychiatry Research*, *123*, 125-134.

- Lombardi, W. J., Andreason, P. J., Sirocco, K. Y., Rio, D. E., Gross, R. E., Umhau, J. C., et al. (1999). Wisconsin Card Sorting Test performance following head injury: dorsolateral fronto-striatal circuit activity predicts perseveration. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology: Official Journal of the International Neuropsychological Society*, *21*, 2-16.
- Marazziti, D., Masala, I., Rossi, A., Hollander, E., Presta, S., Giannaccini, G., et al. (2000). Increased inhibitory activity of protein kinase C on the serotonin transporter in OCD. *Neuropsychobiology*, *41*, 171-177.
- Martin, A., Wiggs, C. L., Altemus, M., Rubenstein, C., & Murphy, D. L. (1995). Working memory as assessed by subject-ordered tasks in patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology: Official Journal of the International Neuropsychological Society*, *17*, 786-792.
- Mataix-Cols, D., Junqué, C., Sánchez-Turet, M., Vallejo, J., Verger, K., & Barrios. (1999). Neuropsychological functioning in a subclinical obsessive-compulsive sample. *Biological Psychiatry*, *45*, 898-904.
- Mataix-Cols, D., Rosario-Campos, M. C., & Leckman, J. F. (2005). A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *162*, 228-238.
- Mataix-Cols, D., Wooderson, S., Lawrence, N., Brammer, M. J., Speckens, A., & Phillips, M. L. (2004). Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *61*, 564-576.
- Mathew, S. J., Mao, X., Coplan, J. D., Smith, E. L., Sackeim, H. A., Gorman, J. M., et al. (2004). Dorsolateral prefrontal cortical pathology in generalized anxiety disorder: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *The American Journal of Psychiatry*, *161*, 1119-1121.
- McGuire, P. K., Bench, C. J., Frith, C. D., Marks, I. M., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1994). Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *164*, 459-468.
- Michael, N., Erfurth, A., Ohrmann, P., Arolt, V., Heindel, W., & Pfleiderer, B. (2003). Metabolic changes within the left dorsolateral prefrontal cortex occurring with electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant unipolar depression. *Psychological Medicine*, *33*, 1277-1284.
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (2000). Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Research Reviews*, *31*, 236-250.
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (2002). Basal-ganglia 'projections' to the prefrontal cortex of the primate. *Cerebral Cortex*, *12*, 926-935.
- Millar, D., Griffiths, P., Zermansky, A. J., & Burn, D. J. (2006). Characterizing behavioral and cognitive dysexecutive changes in progressive supranuclear palsy. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *21*, 199-207.

- Mindus, P., Rasmussen, S. A., & Lindquist, C. (1994). Neurosurgical treatment for refractory obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *6*, 466-477.
- Mirza, Y., Tang, J., Russell, A., Banerjee, S. P., Bhandari, R., Ivey, J., et al. (2004). Reduced anterior cingulate cortex glutamatergic concentrations in childhood major depression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *43*, 341-348.
- Moritz, S., Birkner, C., Kloss, M., Jacobsen, D., Fricke, S., Bothern, A., et al. (2001). Impact of comorbid depressive symptoms on neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, *110*, 653-657.
- Moritz, S., Birkner, C., Kloss, M., Jahn, H., Hand, I., Haasen, C., et al. (2002). Executive functioning in obsessive-compulsive disorder, unipolar depression, and schizophrenia. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *17*, 477-483.
- Moritz, S., Kloss, M., Jahn, H., Schick, M., & Hand, I. (2003). Impact of comorbid depressive symptoms on nonverbal memory and visuospatial performance in obsessive-compulsive disorder. *Cognitive Neuropsychiatry*, *8*, 261-272.
- Mu, J., Xie, P., Yang, Z.-S., Yang, D.-L., Lv, F.-J., Luo, T.-Y., et al. (2007). 1H magnetic resonance spectroscopy study of thalamus in treatment resistant depressive patients. *Neuroscience Letters*, *425*, 49-52.
- Nielen, M. M., Veltman, D. J., de Jong, R., Mulder, G., & den Boer, J. A. (2002). Decision making performance in obsessive compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders*, *69*, 257-260.
- Nordahl, T. E., Semple, W. E., Gross, M., Mellman, T. A., Stein, M. B., Goyer, P., et al. (1990). Cerebral glucose metabolic differences in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *3*, 261-272.
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., & Heaton, R. K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *72*, 29-39.
- Nyman, H., Andréewitch, S., Lundbäck, E., & Mindus, P. (2001). Executive and cognitive functions in patients with extreme obsessive-compulsive disorder treated by capsulotomy. *Applied Neuropsychology*, *8*, 91-98.
- Okasha, A., Rafaat, M., Mahallawy, N., El Nahas, G., El Dawla, A. S., Sayed, M., et al. (2000). Cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *101*, 281-285.
- Penades, R., Catalan, R., Rubia, K., Andres, S., Salamero, M., & Gasto, C. (2007). Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, *22*, 404-410.
- Peterson, B. S., Thomas, P., Kane, M. J., Scahill, L., Zhang, H., Bronen, R., et al. (2003). Basal Ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Archives of General Psychiatry*, *60*, 415-424.

- Pfleiderer, B., Michael, N., Erfurth, A., Ohrmann, P., Hohmann, U., Wolgast, M., et al. (2003). Effective electroconvulsive therapy reverses glutamate/glutamine deficit in the left anterior cingulum of unipolar depressed patients. *Psychiatry Research*, *122*, 185-192.
- Pfund, Z., Chugani, D. C., Juhasz, C., Muzik, O., Chugani, H. T., Wilds, I. B., et al. (2000). Evidence for coupling between glucose metabolism and glutamate cycling using FDG PET and 1H magnetic resonance spectroscopy in patients with epilepsy. *Journal Of Cerebral Blood Flow And Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *20*, 871-878.
- Phan, K. L., Fitzgerald, D. A., Cortese, B. M., Seraji-Bozorgzad, N., Tancer, M. E., & Moore, G. J. (2005). Anterior cingulate neurochemistry in social anxiety disorder: 1H-MRS at 4 Tesla. *Neuroreport*, *16*, 183-186.
- Pollack, M. H., Jensen, J. E., Simon, N. M., Kaufman, R. E., & Renshaw, P. F. (2008). High-field MRS study of GABA, glutamate and glutamine in social anxiety disorder: Response to treatment with levetiracetam. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *32*, 739-743.
- Procyk, E., Tanaka, Y. L., & Joseph, J. P. (2000). Anterior cingulate activity during routine and non-routine sequential behaviors in macaques. *Nature Neuroscience*, *3*, 502-508.
- Pujol, J., Torres, L., Deus, J., Cardoner, N., Pifarré, J., Capdevila, A., et al. (1999). Functional magnetic resonance imaging study of frontal lobe activation. *Biological Psychiatry*, *45*, 891-897.
- Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M., & Pantelis, C. (1998). Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of frontal-striatal function. *Biological Psychiatry*, *43*, 348-357.
- Rapoport, J. L. (1990). Obsessive compulsive disorder and basal ganglia dysfunction. *Psychological Medicine*, *20*, 465-469.
- Rauch, S. L., Jenike, M. A., Alpert, N. M., Baer, L., Breiter, H. C., Savage, C. R., et al. (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.
- Rauch, S. L., Phillips, K. A., Segal, E., Makris, N., Shin, L. M., Whalen, P. J., et al. (2003). A preliminary morphometric magnetic resonance imaging study of regional brain volumes in body dysmorphic disorder. *Psychiatry Research*, *122*, 13-19.
- Reiman, E. M., Raichle, M. E., Butler, F. K., Herscovitch, P., & Robins, E. (1984). A focal brain abnormality in panic disorder, a severe form of anxiety. *Nature*, *310*, 683-685.
- Remijnse, P. L., Nielen, M. M., van Balkom, A. J., Cath, D. C., van Oppen, P., Uylings, H. B., et al. (2006). Reduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *63*, 1225-1236.

- Robinson, D., Wu, H., Munne, R. A., Ashtari, M., Alvir, J. M., Lerner, G., et al. (1995). Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *52*, 393-398.
- Rolls, E. T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition*, *55*, 11-29.
- Rosenberg, D. R., Amponsah, A., Sullivan, A., MacMillan, S., & Moore, G. J. (2001). Increased medial thalamic choline in pediatric obsessive-compulsive disorder as detected by quantitative in vivo spectroscopic imaging. *Journal of Child Neurology*, *16*, 636-641.
- Rosenberg, D. R., MacMaster, F. P., Keshavan, M. S., Fitzgerald, K. D., Stewart, C. M., & Moore, G. J. (2000). Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *39*, 1096-1103.
- Rosenberg, D. R., Mirza, Y., Russell, A., Tang, J., Smith, J. M., Banerjee, S. P., et al. (2004). Reduced anterior cingulate glutamatergic concentrations in childhood OCD and major depression versus healthy controls. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *43*, 1146-1153.
- Ross, B., & Michaelis, T. (1994). Clinical applications of magnetic resonance spectroscopy. *Magnetic Resonance Quarterly*, *10*, 191-247.
- Russell, A., Cortese, B., Lorch, E., Ivey, J., Banerjee, S. P., Moore, G. J., et al. (2003). Localized functional neurochemical marker abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *13 Suppl 1*, S31-38.
- Sadock, B.J. et Sadock, V.A. (2007) Obsessive-compulsive disorder. Dans *Kalan & Sadock's synopsis of Psychiatry behavioural science/clinical psychiatry*, (10e éd.) (pp. 604-612). Philadelphia, USA: Lippincott Williams et Wilkins.
- Savage, C. R., Baer, L., Keuthen, N. J., Brown, H. D., Rauch, S. L., & Jenike, M. A. (1999). Organizational strategies mediate nonverbal memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *45*, 905-916.
- Savage, C. R., Deckersbach, T., Wilhelm, S., Rauch, S. L., Baer, L., Reid, T., et al. (2000). Strategic processing and episodic memory impairment in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychology*, *14*, 141-151.
- Sawamura, K., Nakashima, Y., Inoue, M., & Kurita, H. (2005). Short-term verbal memory deficits in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *59*, 527-532.
- Sawle, G. V., Hymas, N. F., Lees, A. J., & Frackowiak, R. S. (1991). Obsessional slowness Functional studies with positron emission tomography. *Brain: a Journal of Neurology*, *114*, 2191-2202.
- Saxena, S., (2003). Neuroimaging and the pathophysiology of obsessive compulsive disorder. Dans: Fu, C., Senior, C., Russell, T., Weinberger, & D., Murray (Éds.), *Neuroimaging in Psychiatry* (pp. 191-224). UK : Martin Dunitz.
- Saxena, S., Brody, A. L., Ho, M. L., Alborzian, S., Maidment, K. M., Zohrabi, N., et al. (2002). Differential cerebral metabolic changes with paroxetine treatment of

- obsessive-compulsive disorder vs major depression. *Archives of General Psychiatry*, *59*, 250-261.
- Saxena, S., Brody, A. L., Maidment, K. M., Dunkin, J. J., Colgan, M., Alborzian, S., et al. (1999). Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, *21*, 683-693.
- Saxena, S., & Rauch, S. L. (2000). Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, *23*, 563-586.
- Schmidtke, K., Schorb, A., Winkelmann, G., & Hohagen, F. (1998). Cognitive frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *43*, 666-673.
- Schuff, N., Neylan, T. C., Lenoci, M. A., Du, A. T., Weiss, D. S., Marmar, C. R., et al. (2001). Decreased hippocampal N-acetylaspartate in the absence of atrophy in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *50*, 952-959.
- Seedat, S., Stein, D. J., & Harvey, B. H. (2001). Inositol in the treatment of trichotillomania and compulsive skin picking. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *62*, 60-61.
- Shin, M. S., Park, S. J., Kim, M. S., Lee, Y. H., Ha, T. H., & Kwon, J. S. (2004). Deficits of organizational strategy and visual memory in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychology*, *18*, 665-672.
- Simpson, H. B., Rosen, W., Huppert, J. D., Lin, S. H., Foa, E. B., & Liebowitz, M. R. (2006). Are there reliable neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder? *Journal of Psychiatric Research*, *40*, 247-257.
- Simpson, S., & Baldwin, B. (1995). Neuropsychiatry and SPECT of an acute obsessive-compulsive syndrome patient. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *166*, 390-392.
- Singh, S., & Mukandan, C. R. (2003). Symptom severity, comorbid depression anxiety associated with the neuropsychological performance of OC patients. *Journal of the Indian Academy of Applied Psychology*, *29*, 25-30.
- Smith, E. A., Russell, A., Lorch, E., Banerjee, S. P., Rose, M., Ivey, J., et al. (2003). Increased medial thalamic choline found in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder versus major depression or healthy control subjects: a magnetic resonance spectroscopy study. *Biological Psychiatry*, *54*, 1399-1405.
- Smith, E. E., & Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, *283*, 1657-1661.
- Stein, D. J. (2002). Obsessive-compulsive disorder. *Lancet*, *360*, 397-405.
- Steketee, G., Eisen, J., Dyck, I., Warshaw, M., & Rasmussen, S. (1999). Predictors of course in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, *89*, 229-238.
- Swedo, S. E., Pietrini, P., Leonard, H. L., Schapiro, M. B., Rettew, D. C., & Goldberger, E. L. (1992). Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive. *Archives of General Psychiatry*, *49*, 690-694.

- Swedo, S. E., Rapoport, J. L., Cheslow, D. L., Leonard, H. L., Ayoub, E. M., Hosier, D. M., et al. (1989). High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with. *The American Journal of Psychiatry*, *146*, 246-249.
- Szeszko, P. R., MacMillan, S., McMeniman, M., Chen, S., Baribault, K., Lim, K. O., et al. (2004). Brain structural abnormalities in psychotropic drug-naive pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *161*, 1049-1056.
- Szeszko, P. R., Robinson, D., Alvir, J. M., Bilder, R. M., Lencz, T., Ashtari, M., et al. (1999). Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive. *Archives of General Psychiatry*, *56*, 913-919.
- Taghavi, M. R., Neshat-Doost, H. T., Moradi, A. R., Yule, W., & Dalgleish, T. (1999). Biases in visual attention in children and adolescents with clinical anxiety and mixed anxiety-depression. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *27*, 215-223.
- Tiffin, J., & Asher, E. J. (1948). The Purdue Pegboard: norms and studies of reliability and validity. *Journal of Applied Psychology*, *32*, 234-247.
- Tillfors, M. (2004). Why do some individuals develop social phobia? A review with emphasis on the neurobiological influences. *Nordic Journal of Psychiatry*, *58*, 267-276.
- Tonkonogy, J. M., Smith, T. W., & Barreira, P. J. (1994). Obsessive-compulsive disorders in Pick's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *6*, 176-180.
- van Veen, V., & Carter, C. S. (2005). Separating semantic conflict and response conflict in the Stroop task: a functional MRI study. *Neuroimage*, *27*, 497-504.
- Veale, D. M., Sahakian, B. J., Owen, A. M., & Marks, I. M. (1996). Specific cognitive deficits in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychological Medicine*, *26*, 1261-1269.
- Vythilingam, M., Charles, H. C., Tupler, L. A., Blitchington, T., Kelly, L., & Krishnan, K. R. R. (2003). Focal and lateralized subcortical abnormalities in unipolar major depressive disorder: an automated multivoxel proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biological Psychiatry*, *54*, 744-750.
- Welkowitz, L. A., Struening, E. L., Pittman, J., Guardino, M., & Welkowitz, J. (2000). Obsessive-compulsive disorder and comorbid anxiety problems in a national anxiety screening sample. *Journal of Anxiety Disorders*, *14*, 471-482.
- Whalen, P. J., Bush, G., McNally, R. J., Wilhelm, S., McInerney, S. C., Jenike, M. A., et al. (1998). The emotional counting Stroop paradigm: a functional magnetic resonance imaging probe of the anterior cingulate affective division. *Biological Psychiatry*, *44*, 1219-1228.
- White, T., Ho, B.-C., Ward, J., O'Leary, D., & Andreasen, N. C. (2006). Neuropsychological performance in first-episode adolescents with schizophrenia: a comparison with first-episode adults and adolescent control subjects. *Biological Psychiatry*, *60*, 463-471.
- Whiteside, S. P., Port, J. D., & Abramowitz, J. S. (2004). A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, *132*, 69-79.

- Whiteside, S. P., Port, J. D., Deacon, B. J., & Abramowitz, J. S. (2006). A magnetic resonance spectroscopy investigation of obsessive-compulsive disorder and anxiety. *Psychiatry Research, 146*, 137-147.
- Wignall, E. L., Dickson, J. M., Vaughan, P., Farrow, T. F. D., Wilkinson, I. D., Hunter, M. D., et al. (2004). Smaller hippocampal volume in patients with recent-onset posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry, 56*, 832-836.
- Winter, H., & Irle, E. (2004). Hippocampal volume in adult burn patients with and without posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry, 161*, 2194-2200.
- Yücel, M., Harrison, B. J., Wood, S. J., Fornito, A., Wellard, R. M., Pujol, J., et al. (2007). Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry, 64*, 946-955.
- Yücel, M., Wood, S. J., Wellard, R. M., Harrison, B. J., Fornito, A., Pujol, J., et al. (2008). Anterior cingulate glutamate-glutamine levels predict symptom severity in women with obsessive-compulsive disorder. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 42*, 467-477.
- Zielinski, C. M., Taylor, M. A., & Juzwin, K. R. (1991). Neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology, 2*, 110-126.
- Zohar, J., Insel, T. R., Berman, K. F., Foa, E. B., Hill, J. L., & Weinberger, D. R. (1989). Anxiety and cerebral blood flow during behavioral challenge: Dissociation of central from peripheral and subjective measures. *Archives of General Psychiatry, 46*, 505-510.

Appendice

Appendice A

*Règle de soumission à la revue scientifique Archives of Clinical
Neuropsychology*

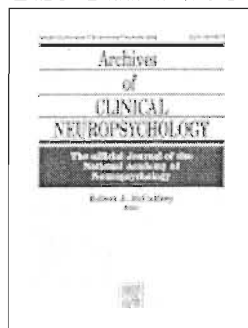


<http://www.elsevier.com>

[Browse Journals](#) > [Archives of Clinical Neuropsychology home](#) > [Guide For Authors](#)

Archives of Clinical Neuropsychology






The Official Journal of the National Academy of Neuropsychology



ISSN: 0887-6177

Imprint: ELSEVIER

Actions

-  [Submit Article](#)
-  [Order Journal](#)
-  [Free Sample Issue](#)
-  [Recommend to Friend](#)
-  [Bookmark this Page](#)




Statistics

Impact Factor: 2.201

Additional Information

- [Related Publications](#)
- [Editorial Board](#)
-  [Login to Editorial System](#)

Readers

- [Order Journal](#)
-  [Access Full-Text](#)
-  [Free Sample Issue](#)
-  [Volume/Issue Alert](#)

- [Free Tables of contents and abstracts](#)

Authors

- [Authors Home](#)
- [Submit an Article](#)
- [Track Your Accepted Articles](#)
- [Guide for Authors](#)
- [Artwork instructions](#)
- [Authors Rights](#)
- [Funding Bodies Compliance](#)

Librarians

- [Librarians Home](#)
- [Ordering Information and Dispatch Dates](#)
- [Abstracting/Indexing](#)

Editors

- [Editors Home](#)
- [Article Tracking for Editors](#)
- [Ethics Questions \(PERK\)](#)

Reviewers

- [Reviewers Home](#)

Advertisers/Sponsors

- [Reprints Information](#)

Guide for Authors

The Official Journal of the National Academy of Neuropsychology

Guide for Authors

Authors should submit their articles electronically via the **Elsevier Editorial System (EES)** page of this journal, [↗ http://ees.elsevier.com/acn](http://ees.elsevier.com/acn). The system automatically converts source files to a single Adobe Acrobat PDF version of the article, which is used in the peer-review process. Please note that even though manuscript source files are converted to PDF at submission for the review process, these source files are needed for further processing after acceptance. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, takes place via the EES homepage, removing the need for a hard-copy paper trail. Questions about the appropriateness of a manuscript for Archives of Clinical Neuropsychology should be directed (prior to submission) to the Editor-Elect, **Robert J. McCaffrey, Ph.D., ABPN**, at RJMCCAFFREY@aol.com

Submission of an article implies that the work described has not been published previously

(except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, without the written consent of the Publisher.

Presentation of manuscript: Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Italics are not to be used for expressions of Latin origin, for example, *in vivo*, *et al.*, *per se*. Use decimal points (not commas); use a space for thousands (10 000 and above). Please avoid full justification, i.e., do not use a constant right-hand margin. Ensure that each new paragraph is clearly indicated. Present tables and figure legends on separate pages at the end of the manuscript. If possible, consult a recent issue of the journal to become familiar with layout and conventions. Number all pages consecutively.

Manuscripts submitted will receive a blind review by at least two editorial consultants. Therefore, the cover page alone should contain any information relevant to the authorship of the manuscript. Authors should ensure that the paper itself contains no footnotes or statements which allow the reviewer to identify the author. Upon acceptance for publication, the author(s) must complete a Transfer of Copyright Agreement form.

Brief reports will receive the same blind review as other manuscripts. However, due to the fact that they represent a replication or a specialized topic, the paper will not be accepted as a regular article. Authors must be willing to make an extended report of the manuscript available to readers upon request.

Conflict of interest: If relevant, authors must disclose any potential or actual conflict of interest including any financial, personal or other relationships with other people or organizations within three (3) years of beginning the work submitted that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest which should be disclosed include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Potential conflicts of interest should be disclosed at the earliest possible stage and may be required to be published as a footnote on the accepted article.

Title Page: The title page should list (1) the article; (2) the authors' names and affiliations at the time the work was conducted; (3) corresponding author's address, telephone and fax numbers and E-mail address if available; (4) a concise running title; and (5) an unnumbered footnote giving address for reprint requests and any acknowledgements.

Abstract: An abstract should be submitted that does not exceed 150 words in length. This should be typed on a separate page following the title page.

Keywords: Authors should include up to six keywords with their article. Keywords should be selected from the APA list of index descriptors, unless otherwise agreed with the Editor.

Style and References: Citations in the text should follow the referencing style used by the American Psychological Association. You are referred to the Publication Manual of the American Psychological Association, Fifth Edition, ISBN 1-55798-790-4, copies of which may be ordered from <http://www.apa.org/books/4200061.html> or APA Order Dept., P.O.B. 2710, Hyattsville, MD 20784, USA or APA, 3 Henrietta Street, London, WC3E 8LU, UK. Details concerning this referencing style can also be found at [http://www.apa.org/books/4200061.html](#)

<http://humanities.byu.edu/linguistics/Henrichsen/APA/APA01.html>. The reference section must be double-spaced and all works cited must be listed. Avoid abbreviations of journal titles and incomplete information.

Preparation of supplementary data: Elsevier accepts electronic supplementary material to support and enhance your scientific research. Supplementary files offer the author additional possibilities to publish supporting applications, movies, animation sequences, high-resolution images, background datasets, sound clips and more. Supplementary files supplied will be published online alongside the electronic version of your article in Elsevier web products, including ScienceDirect: ⇨ <http://www.sciencedirect.com>. In order to ensure that your submitted material is directly usable, please ensure that data is provided in one of our recommended file formats. Authors should submit the material in electronic format together with the article and supply a concise and descriptive caption for each file. For more detailed instructions please visit: ⇨ <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

NIH voluntary posting policy

US National Institutes of Health (NIH) voluntary posting ("Public Access") policy Elsevier facilitates author response to the NIH voluntary posting request (referred to as the NIH "Public Access Policy", see ⇨ <http://www.nih.gov/about/publicaccess/index.htm>) by posting the peer-reviewed author's manuscript directly to PubMed Central on request from the author, 12 months after formal publication. Upon notification from Elsevier of acceptance, we will ask you to confirm via e-mail (by e-mailing us at NIHauthorrequest@elsevier.com) that your work has received NIH funding and that you intend to respond to the NIH policy request, along with your NIH award number to facilitate processing. Upon such confirmation, Elsevier will submit to PubMed Central on your behalf a version of your manuscript that will include peer-review comments, for posting 12 months after formal publication. This will ensure that you will have responded fully to the NIH request policy. There will be no need for you to post your manuscript directly with PubMed Central, and any such posting is prohibited.

Page proofs: When your manuscript is received by the Publisher it is considered to be in its final form. Proofs are not to be regarded as 'drafts'. One set of page proofs will be sent to the corresponding author, to be checked for typesetting/editing. No changes in, or additions to, the accepted (and subsequently edited) manuscript will be allowed at this stage. Proofreading is solely your responsibility. The Publisher reserves the right to proceed with publication if corrections are not communicated. Return corrections within 2 days of receipt of the proofs. Should there be no corrections, please confirm this.

Offprints: Twenty-five (25) free offprints are provided; orders for additional offprints must be received before printing in order to qualify for lower prepublication rates. All co-author offprint requirements should be included on the offprint order form. Orders for reprints (produced after publication of an article) will incur a 50% surcharge. **Hazards and Human or Animal Subjects**

If the work involves chemicals, procedures or equipment that have any unusual hazards inherent in their use, the author must clearly identify these in the manuscript. If the work involves the use of animal or human subjects, the author should ensure that the manuscript contains a statement that all procedures were performed in compliance with relevant laws and institutional guidelines and that the appropriate institutional committee(s) have approved them. Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed. All authors must abide by the standards identified here: ⇨ http://www.elsevier.com/wps/find/intro.cws_home/publishing.

This is a spacer...

[↑ Top of Page](#)

© Copyright 2009 Elsevier | <http://www.elsevier.com>

Appendice B
Règle de soumission à la revue scientifique Psychiatry Research : Neuroimaging

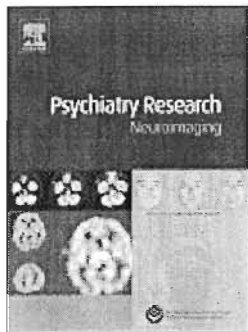


<http://www.elsevier.com>

[Browse Journals](#) > [Psychiatry Research: Neuroimaging home](#) > [Guide For Authors](#)

Psychiatry Research: Neuroimaging






The Official Publication of the [International Society for Neuroimaging in Psychiatry](#)



ISSN: 0925-4927

Imprint: ELSEVIER

Actions

-  [Submit Article](#)
-  [Order Journal](#)
-  [Free Sample Issue](#)
-  [Recommend to Friend](#)
-  [Bookmark this Page](#)

Statistics

Impact Factor: 2.275

Issues per year: 12

Additional Information

- [Related Publications](#)
- [Editorial Board](#)
-  [Login to Editorial System](#)

Readers

- [Order Journal](#)

- [↗ Access Full-Text](#)
- [↗ Free Sample Issue](#)
- [↗ Volume/Issue Alert](#)
- [Free Tables of contents and abstracts](#)

Authors

- [Authors Home](#)
- [↗ Submit an Article](#)
- [↗ Track Your Accepted Articles](#)
- [Guide for Authors](#)
- [Artwork instructions](#)
- [Authors Rights](#)
- [Funding Bodies Compliance](#)

Librarians

- [Librarians Home](#)
- [Ordering Information and Dispatch Dates](#)
- [Abstracting/Indexing](#)

Editors

- [Editors Home](#)
- [↗ Article Tracking for Editors](#)
- [Ethics Questions \(PERK\)](#)

Reviewers

- [Reviewers Home](#)

Guide for Authors

The Official Publication of the [International Society for Neuroimaging in Psychiatry](#)

The Neuroimaging section of Psychiatry Research publishes manuscripts on positron emission tomography, magnetic resonance imaging, magnetic resonance spectroscopy, functional magnetic resonance imaging, single photon emission computed tomography, computerized electroencephalographic topography, regional cerebral blood flow, computed tomography, magnetoencephalography, autoradiography, post-mortem regional analyses, and other imaging techniques. Reports concerning results in psychiatric disorders, dementias and the effects of behavioral tasks and pharmacological treatments are featured. We also invite manuscripts on the methods of obtaining images and computer processing of the images themselves.

Submission of manuscripts

Psychiatry Research: Neuroimaging proceeds totally online via an electronic submission system. In case you do not have an Internet connection, please contact the appropriate Editorial Office for

alternative instructions. By accessing the online submission at <http://www.ees.elsevier.com/psyn/>, you will be guided stepwise through the creation and uploading of the various files. When submitting a manuscript online, authors need to provide an electronic version of their manuscript and any accompanying figures and tables and are requested to direct the manuscripts to the most appropriate Editor.

Once the uploading is done, the system automatically generates an electronic (PDF) proof, which is then used for reviewing. All correspondence, including the Editor's decision and request for revisions, will be processed through the system and will reach the corresponding author by e-mail.

Once a manuscript has successfully been submitted via the online submission system, authors may track the status of their manuscript using the online submission system (details will be provided by e-mail). If your manuscript is accepted by the journal, subsequent tracking facilities are available on Elsevier's Author Gateway, using the unique reference number provided by Elsevier and corresponding author name (details will be provided by e-mail).

Authors may send queries concerning the submission process or journal procedures to the Editorial Offices:

Sherry Buchsbaum, Department of Psychiatry, Box 1505, Mount Sinai School of Medicine, One Gustave L. Levy Place, New York, NY 10029-654, USA. E-mail: sherry.buchsbaum@mssm.edu

or

Thomas Dierks, Psychiatric Clinic, University of Bern, Bolligenstr. 111, CH-300 Bern 60, Switzerland. E-mail: dierks@puk.unibe.ch

For further details on how to submit online, please refer to the online EES Tutorial for authors. Alternatively please contact the Author Support Team at esubmissionsupport@elsevier.com or the Reviewers Support Team at reviewerssupport@elsevier.com

Elsevier also provides 24/7 Telephone Support for:

The Americas: +1 888 834 7287

Asia & Pacific: +81 3 5561 5032

Europe & ROW: +353 61 709 190

Editorial Policy

Submitted manuscripts will be reviewed anonymously by at least two referees. Should a revised manuscript be required by the editors, the authors are requested to resubmit their revised manuscript to the journal within 6 months time. Studies on humans submitted to the journal must comply with the principles laid down in the Declaration of Helsinki (Br Med J 1964; 2: 177-178). The editors retain the right to reject papers on the grounds that, in their opinion, the ethical justification is questionable. Manuscripts may be edited to improve clarity and expression.

Manuscripts that are not published and that are not resubmitted in revised form will be destroyed within 1 year of the date of submission.

Language

Manuscripts should be typed in English

Preparation of manuscripts

Title page

The title page should be included in the main body of the text, along with the abstract and keywords.

The **title of paper** (only the first letter of the first word of the title should be capitalized), and **authors' full names** (do not use initials and academic degrees) and complete mailing addresses, including zip codes (USA) or country codes should be provided for the corresponding author (more simplified addresses may be provided for co-authors but should at least provide department, institution, city, state and country). An asterisk should be placed after the name of the author to whom correspondence and reprint requests should be addressed. Superscript letters (a, b, c, etc.) should be used to indicate the departmental and institutional affiliation of each author. If all authors are in the same department at the same institution, superscript letters are not required. The corresponding author's fax, telephone, and e-mail numbers should be supplied.

The **Abstract** should be 150-200 words for full-length articles and 50 words for brief reports.

The abstract should be followed by 3 to 6 **keywords** (3 keywords for brief reports). Note that the keywords should not duplicate words used in the title of the article, which will be automatically indexed.

Text

Although exceptions will be considered, manuscripts should not exceed 5000 words, and shorter manuscripts (e.g., 3000 words) are preferred. Each article should contain the following major headings: Introduction (preceded by arabic number 1.), Methods (preceded by number 2.), Results (preceded by number 3.), Discussion (preceded by number 4.), Acknowledgment (optional section following the discussion, which should not be preceded by a numeral), and References (should not be preceded by a numeral).

Subheadings should follow the numbering system used in the major heading; for example, the subheading "Subjects" within the Methods section should be flush left on a separate line and designated 2.1., the subheading "Procedures" should be designated 2.2., etc.

Lower level headings, if required, should also be numbered (e.g., "2.1.1. Patients." as a lower order heading under "2.1. Subjects."). Only the first letter of the first word of each heading should be capitalized.

The use of abbreviations within the text should be minimized, and each abbreviation, when introduced, must be defined and used consistently thereafter. Systeme International measurements should be used. For products or instruments (do not abbreviate) used in the research reported, provide the name, city and country of the supplier in parentheses. All tables and figures must be referred to in the text.

Brief reports

Brief Reports should not exceed 1500 words, including 50-word abstract, 3 keywords, text, and references plus 1 table or 1 figure.

Case reports

Case reports will only be considered as letters to the editor (maximum of 500 words and no references)

The Introduction

The introduction should be brief and explain the purpose of the study; an extensive review of the literature should be avoided, but directly relevant articles by other investigators, as well as by the authors themselves, must be cited. If the paper includes subjects who have been included in previous reports, references should be provided and the number of subjects whose data have been included elsewhere should be specified.

Materials and Methods

Materials and Methods should contain sufficient detail to enable others to repeat the procedures without studying the references directly.

Results

The Results should summarize the most important data, and statistical correlations should be included. Tabular data should not be duplicated, important points and trends should be pointed out. The final sentence should emphasize the importance attached to the observations.

Acknowledgement

The Acknowledgement section is optional and should also be used for grant-support information.

Discussion

The discussion should relate directly to the study being reported and give perspective to the adequacy of the materials and methods for the purpose of the study. Results should be interpreted to lend meaning to the observations. Any discrepancies with previously published results should be explained. The paper should conclude with a brief statement regarding the significance of the study.

Statistical reporting

Study group variability should be reported as the standard deviation, not the standard error. In addition to the probability value, be sure to specify full details of the statistical analysis performed (e.g., name of statistical test used, test value, one-tailed or two-tailed test used, degrees of freedom or number of subjects, and probability level). Authors should also explicitly state what hypothesis is being tested. Probability values should be presented as uppercased, italicized P ; r , t , F , df , and n should also be italicized. Leading zeroes should be used throughout.

References

Literature citations. References in the text to literature cited should be given by the name of the author(s), followed by the year of publication in parentheses, e.g.: Smith and Smith (1994) or (Allen et al., 1952; Smith, 1966a, 1966b; Jones and Jones, 1993). For three or more authors, the name of the first author followed by et al. should be used. References listed within parentheses should be in chronological order. Articles published by the same author(s) in the same year should be designated "a," "b," etc. (note that the a/b designation corresponds to the order in which each article appears in the reference list, not to the order of first citation within the manuscript). All references cited in the text must be included in the reference list. Check carefully to insure that the spelling of names in the text matches that in the reference list and that the date in the text matches the date in the reference list.

Reference list: References should be arranged in alphabetical order by first author and should not be numbered. For single-authored articles, if more than one article by the same author is

included, list each reference in chronological order. If both articles were published in the same year, alphabetize by the first major word of the article title and designate the first listed article as "a," the second as "b," etc. For multi-authored articles, list in alphabetical order by (1) last name of first author, (2) last name of second author, etc. If the names of all authors are identical, list in chronological order. If both authors' names and year of publication are the same, alphabetize by the first major word of the article title.

Provide the last names and first initials of all authors (do not use et al. in the reference list). Journal titles should not be abbreviated. Be sure that all references are complete: journal articles should include authors, year of publication, article title, full journal name, volume number, and beginning and concluding page numbers. Book chapters should include authors, year of publication, chapter title, name(s) of volume editor(s), volume title, volume number (if any), name of publisher, city of publication, and page numbers. Books should include author(s) or editor(s), year of publication, book title, publisher, and city of publication. Include only references that have been cited in the text.

Examples of typical types of references follow. In addition to the particular reference styles, the examples illustrate the order in which references should be listed and give examples of "a" and "b" designations.

Bernstein, T.M., 1985. *The Careful Writer: A Modern Guide to English Usage*. Atheneum, New York.

Buchsbaum, M.S., 1990. Frontal lobes, basal ganglia, temporal lobes--three sites for schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin* 16, 377-378.

Buchsbaum, M.S., Holcomb, H.H., DeLisi, L.E., Hazlett, E., 1986. Brain imaging in affective disorders. In: Rush, A.J., Altshuler, K.Z. (Eds.), *Depression: Basic Mechanisms, Diagnosis and Treatment*. The Guilford Press, New York, pp. 126-142.

Issa, F., Gerhardt, G.A., Bartko, J.J., Suddath, R.L., Lynch, M., Gamache, P.H., Freedman, R., Wyatt, R.J., Kirch, D.G., 1994a. A multidimensional approach to analysis of cerebrospinal fluid biogenic amines in schizophrenia: I. Comparisons with healthy control subjects and neuroleptic-treated/unmedicated pairs analyses. *Psychiatry Research* 52, 237-249.

Issa, F., Kirch, D.G., Gerhardt, G.A., Bartko, J.J., Suddath, R.L., Freedman, R., Wyatt, R.J., 1994b. A multidimensional approach to analysis of cerebrospinal fluid biogenic amines in schizophrenia: II. Correlations with psychopathology. *Psychiatry Research* 52, 251-258.

Strunk, W., White, E.B., 1979. *The Elements of Style*, 3rd ed. MacMillan, New York.

The correctness of the reference list is the entire responsibility of the author! Please check it carefully and remember to recheck when your article has been revised. Unpublished results should not be included in the reference list but, rather, should be quoted in the text (Smith and co-workers, unpublished results).

Tables and figures

Tables: Tables should be typed with double spacing and should be uploaded separately, numbered consecutively with Arabic numerals, and should contain horizontal lines only. A short descriptive heading should be provided above with any footnotes and/or explanations below.

Figures: Figures and Photographs of good quality should be submitted online as a separate file. Please use a lettering that remains clearly readable even after reduction to about 66% (lettering should be no smaller than 2 mm after reduction). In preparing figures, bear in mind the dimensions of the page and columns (typesetting area 15.8 x 20.8 cm and 7.4 x 20.8 cm, respectively). For every figure or photograph, a legend should be provided.

All authors wishing to use illustrations already published must first obtain the permission of the author and publisher and/or copyright holders and give precise reference to the original work. This permission must include the right to publish in electronic media.

Footnotes: These should be avoided; when essential, these should be numbered consecutively and typed at the foot of the appropriate page.

For further information regarding artwork, visit the website: <http://authors.elsevier.com/artwork/psychresns>

Colourful e-Products

Figures that appear in black & white in print can appear in colour, online, in ScienceDirect at <http://www.sciencedirect.com>. There is no extra charge for authors who participate.

For colour reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article. Please indicate your preference for colour in print or on the Web only. Because of technical complications which can arise by converting colour figures to "grey scale" (for the printed version should you not opt for colour in print), please submit in addition usable black and white versions of all the colour illustrations. For further information on the preparation of electronic artwork, please see <http://authors.elsevier.com/artwork/psychresns>

Dues-paying members of the International Society for Neuroimaging in Psychiatry (ISNIP) are entitled to one free page of colour per year. (For information about ISNIP, see application form at the back of this issue.)

Copyright Transfer

Upon acceptance of an article, you will be asked to transfer copyright (for more information on copyright see <http://authors.elsevier.com/journal/psychresns>). This transfer will ensure the widest possible dissemination of information. If excerpts from other copyrighted works are included in the submission, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has preprinted forms for use by authors in these cases: contact Elsevier's Rights Department, Philadelphia, PA, USA: phone (+1) 215 238 7869, fax (+1) 215 238 2239, e-mail healthpermissions@elsevier.com.

Requests for materials from other Elsevier publications may also be completed on-line via the Elsevier homepage <http://www.elsevier.com/locate/permissions>.

Proofs

Proofs will be sent to the corresponding author to be checked for typesetting errors. No changes or additions to the accepted manuscript will be allowed at this stage. Corrected proofs should be returned to the publisher within 48 hours of receipt. Page charges will not be made.

Reprints

Twenty-five reprints per contribution will be supplied free of charge. Additional reprints may be ordered using the reprint order form sent to the author.

This is a spacer...

[↑ Top of Page](#)

© Copyright 2009 Elsevier | <http://www.elsevier.com>