

Obsesif Kompulsif Bozuklukta Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Volkan Topçuoğlu¹, Aylin Aksoy², Bahar Cömert³

ÖZET:

Obsesif kompulsif bozuklukta beyin görüntüleme çalışmaları

Görüntüleme yöntemlerinde son yıllarda kaydedilen ilerleme ile pek çok psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi obsesif kompulsif bozukluk (OKB) tanısı olan hastalarda da, beyinde yapısal ya da işlevsel normalden sapmaların bulunduğu ortaya konmuştur. Bu yazıda, OKB'da yapılmış yapısal ve işlevsel beyin görüntüleme çalışmalarının güncel bir gözden geçirilmesinin yapılması amaçlanmıştır. Önce Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (CT) ile Manyetik Rezonans Görüntülemesi (MRI)'nin kullanıldığı çalışmalar, sonra Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) ile Pozitron Emisyon Tomografi (PET)'nin kullanıldığı çalışmalar gözden geçirilmiştir. Yapısal beyin görüntüleme çalışmalarından elde edilen bulgular, bir grup OKB hastasında bazal gangliyonların anormal gelişiminin söz konusu olabileceğini düşündürmekle birlikte, tutarlı ve aydınlatıcı değildir. SPECT çalışmaları OKB'da kortikal perfüzyon artışı ve bazal gangliyonlarda perfüzyon anormallikleri olduğu yolunda güçlü kanıtlar sunmaktadır. PET çalışmalarında OKB'da orbitofrontal korteks, anterior singulat, kaudat çekirdek ve talamus metabolizmasında artma ve tedavi ile özellikle sağ orbitofrontal korteksin ve sağ kaudatın metabolizmasında azalma saptanmıştır. OKB'da yapılan yapısal ve işlevsel beyin görüntüleme çalışmalarının sonuçları bu hastalıkta orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks, bazal gangliyon yapıları ve talamusun anormallikler gösterdiği şeklindedir. Beyin görüntüleme çalışmaları, OKB ile ilgili beyin bölgelerinin tanınması, işlevlerinin ortaya konması ve hastalığın patofizyolojisini anlamamızda yararlı olacaktır.

Anahtar sözcükler: obsesif-kompulsif bozukluk, beyin görüntüleme çalışmaları, frontal-subkortikal devreler

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2003;13:151-160

ABSTRACT:

Neuroimaging studies in obsessive compulsive disorder

Neuroimaging studies have advanced the understanding of obsessive-compulsive disorder (OCD), by revealing the evidence for structural or functional deviations as in many other psychiatric disorders. This article provides an updated review in neuroimaging studies in OCD published to date. Recent computerised brain tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) studies, single photon emission computerised tomography (SPECT), and positron emission tomography (PET) studies were reviewed. Although many lines of evidence point to an abnormal development of basal ganglia in a group of OCD patients, many questions remain unanswered. SPECT studies provided us a strong evidence of cortical perfusion increase and perfusion abnormalities in basal ganglia in OCD. During PET studies, an increase in metabolism in the orbitofrontal cortex, anterior cingulate, caudate nucleus, and thalamus was noted and with the pharmacological treatment, metabolism in the right orbitofrontal cortex and right caudate nucleus returned to their normal levels. The results of the structural and the functional brain imaging studies showed us that there are evidence of abnormalities in orbitofrontal cortex, anterior cingulate cortex, caudate nucleus, basal ganglia, and thalamus in OCD patients. Neuroimaging studies are helpful in determining the brain structure and their functions related to OCD as well as revealing the pathophysiology of this particular disorder.

Key words: obsessive-compulsive disorder, neuroimaging studies, frontal-subcortical circuitry

Bull Clin Psychopharmacol 2003;13:151-160

GİRİŞ

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB)'un toplumdaki yaygınlığının önceden düşünüleninden çok daha fazla olduğunun anlaşılması bu hastalığın etyopatogenezi, tanısı ve tedavisi ile ilgili çalışmaları hızlandırmıştır (1). Görüntüleme yöntemlerinde son yıllarda kaydedilen ilerleme ile, pek çok psikiyatrik rahatsızlıkta, beyinde, yapısal ya da işlevsel normalden sapmaların bulunduğu ortaya konmuştur (2). OKB'ü olan

hastalarda da benzer bulgular elde edilmiştir. Beyin görüntüleme çalışmalarından elde edilen bu bulgular hastalığın patofizyolojisini anlamamızı kolaylaştırmaktadır. Özellikle işlevsel beyin görüntüleme çalışmaları ile OKB'da belirli frontal-subkortikal beyin devrelerinde anormal bir işleyişin söz konusu olduğu gösterilmiştir.

Bu derleme, obsesif kompulsif bozukluk, bilgisayarlı beyin tomografisi (CT), manyetik rezonans görüntülemesi (MRI), tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (SPECT), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve beyin görün-

¹Yrd.Doç.Dr., ²Araş. Gör. Dr., ³Uzm. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul - Turkey

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Tayyareci Cemal Sokak No: 36/6 80220 Şişli-İstanbul, Turkey

Faks / Fax: +90-216-325-0323

Elektronik posta adresi / E-mail address: voltop67@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 29 Temmuz 2003 / July 29, 2003

tülemesi anahtar sözcükleri kullanılarak, 1980-2003 yılları arasında MEDLINE taranması yöntemi ile yapılmıştır. OKB'da yapılmış yapısal ve işlevsel beyin görüntüleme çalışmalarının güncel bir gözden geçirilmesinin yapılması amaçlanmıştır.

Yapısal Beyin Görüntüleme Çalışmaları

CT Çalışmaları:

OKB'de beyinde anormalliklerin varlığına yönelik ilk veriler CT çalışmalarından elde edilmiştir. Insel ve arkadaşları (3) OKB hastaları ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları görüntüleme çalışmalarında iki grup arasında beyin atrofisinin bir göstergesi olan ventrikül-beyin oranı açısından bir farklılık saptamamışlardır. Buna karşın, Behar ve arkadaşları (4) ile Stein ve arkadaşları (5) hastalarda sağlıklı kontrollere göre ventrikül-beyin oranının arttığını saptamışlardır. Behar ve arkadaşları ile Luxenberg ve arkadaşları (6)'nın çalışmalarında kaudat çekirdeğin hacmi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha küçük bulunmuştur. Her iki araştırma da OKB'ü çocukluk çağında başlayan hastalarda, başka bir ifade ile erken başlangıçlı OKB hastalarında yapılmıştır. CT çalışmalarının bazılarında kaudat çekirdekte hastalığın nörobiyolojisi ile ilgili olabilecek yapısal anormallikler gösterilmiş ancak, kesin bir sonuca varılamamıştır.

MRI Çalışmaları:

Garber ve arkadaşları (7)'nin MRI çalışmalarında morfolojik yapılar ölçülmemişse de, hastalarda yapısal

anormallik olmadığı sonucuna varılmıştır. Araştırmacılar aile öyküsü olan OKB hastalarını, olmayanlarla ve normal kontrollerle karşılaştırmışlar; ilk grupta T1 ağırlıklı MRI'da anterior singulat girusta daha fazla anormallik görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu grupta belirtilerin şiddeti ile orbitofrontal korteks sağ-sol T1 asimetrisi arasında pozitif bir korelasyon belirlemişlerdir. Birçok MRI çalışmasında OKB hastalarında kaudat çekirdek hacminde anormallikler gösterilmiştir ancak çalışmalarda bu anormalliğin niteliği açısından tutarlılık bulunamamıştır. Sol kaudat, sağ kaudattan hacimce daha büyüktür ve bu durum normal asimetri olarak değerlendirilir. Scarone ve arkadaşları (8) OKB grubunda kontrollere göre sağ kaudat başının hacminde artış olduğunu ve normal asimetrisinin kaybolduğunu göstermişlerdir. Robinson ve arkadaşları (9) ve Jenike ve arkadaşları (10) da benzer şekilde asimetri kaybı, ayrıca hasta grubunda kontrollere göre total serebral, serebellar beyaz maddede azalma; total serebral kortikal hacimde artma izlemişlerdir. Kellner ve arkadaşları (11) ile Aylward ve arkadaşları (12) ise OKB grubu ile kontroller arasında kaudat çekirdek hacmi açısından fark bulmamışlardır. OKB'de manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) çalışması da yapılmıştır. MRS'de beyinde nöronal kayıp veya hasarın bir göstergesi olan N-asetil-aspartat (NAA) seviyeleri ölçülür. Ebert ve arkadaşları (13) OKB hastalarında normal kontrollere göre sağ striatum ve anterior singulatta NAA seviyelerinde azalma olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgu CT ve MR çalışmalarının sonuçları ile de uyumlu bulunmuştur. OKB'de yapılmış yapısal beyin görüntüleme çalışmaları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında kaudat

Tablo 1. OKB'da yapısal beyin görüntüleme çalışmaları

Çalışma	Teknik	Denekler	Sonuçlar
Insel,1983	CT	10 hasta, 10 normal kontrol	Ventrikül-beyin oranı her iki grupta aynı
Behar,1984	CT	17 hasta, 16 normal kontrol	Ventrikül-beyin oranı OKB'de artmış
Luxenberg, 1988	CT	10 erkek hasta 10 erkek normal kontrol	OKB'de kaudat hacminde azalma
Garber,1989	MRI	32 tedavi görmüş hasta, 14 normal kontrol	OKB'de anterior singulat girusta anormallikler
Kellner,1991	MRI	12 hasta, 12 kontrol	Kaudat hacimleri eşit
Scarone,1992	MRI	20 tedavi görmüş hasta, 16 normal kontrol	OKB'de sağ kaudat hacminde artma
Stein,1993	CT	24 hasta	Ventrikül-beyin oranı OKB'de artmış
Robinson,1995	MRI	26 hasta, 26 kontrol	OKB'de kaudat hacminde azalma
Aylward, 1996	MRI	24 hasta, 21 kontrol	Kaudat hacimleri eşit
Jenike,1996	MRI	10 kadın hasta, 10 kadın kontrol	OKB'de beyaz maddede azalma ve kortikal hacimde artma
Ebert, 1997	MRS	12 hasta, 6 kontrol	OKB'de sağ striatumda NAA seviyelerinde azalma

çekirdek hacmi ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmesinin birçok açıklaması olabilir: Çalışmalardaki kadın ve erkek sayısının hem hasta grubunda hem de kontrol gruplarında farklı olması, bazı çalışmalarda görüntüleme sırasında hastaların ilaç tedavisi almaları, hastalık süresi, aile öyküsünün varlığı ve eşanılar gibi etkenler sonuçlardaki farklılığı açıklayabilir (14).

Yapısal beyin görüntüleme çalışmalarından elde edilen bulgular, bir grup OKB hastasında bazal gangliyonların anormal gelişiminin söz konusu olabileceğini düşündürmekle birlikte OKB hastalarının beyinlerinin normal kontrollerden yapısal farklılıklar gösterdiğini düşündüren henüz çok az veri vardır. Varolan veriler de tekrarlayan çalışmalarda gösterilemedikleri için, şüpheyle bakılmalı ve yeni çalışmalar yapılmalıdır.

İşlevsel Beyin Görüntüleme Çalışmaları:

OKB'da işlevsel beyin görüntüleme teknikleri ile daha tutarlı ve aydınlatıcı sonuçlara ulaşılmıştır. Beyin metabolizması ya da kan akımını ölçen işlevsel beyin görüntüleme çalışmalarında üç farklı yöntem kullanılır (15):

1. Hastalar normal kontroller ile karşılaştırılır.

2. Tedavi yanıtına uyan metabolik değişiklikleri ölçmek için hastalar tedavi öncesinde ve sonrasında değerlendirilir.

3. Hastaların istirahat durumunda ve belirtileri uyarıldığında veya bilişsel faaliyet gösterilen bir ödev sırasında görüntülediği aktivasyon çalışmaları yapılır.

SPECT ve PET yöntemlerinde vücuda verilen radyofarmasötik kan dolaşımı aracılığı ile beyne ulaşır, beyinde tekrar dağılıma uğrar ve pozitronlar yayınlanır, pozitronlar elektronla karşılaşınca yüksek enerjili

fotonlar açığa çıkar. PET'nde zıt yöne yayılan iki foton, SPECT'nde ise tek bir foton oluşur. Açığa çıkan fotonlar görüntülemeyi sağlayan sinyali verirler (15).

SPECT ile bölgesel beyin kan akımının değerlendirilmesinde kullanılan radyofarmasötikler inhale edilen bir gaz olan Xenon 133 (133-Xe) ve intravenöz yolla uygulanan 99m-Teknesyum-Heksametilpropilenamin oksim (HMPAO)'dir.

OKB'de SPECT Çalışmaları:

1. OKB hastalarını normal kontrollerle karşılaştıran çalışmalar:

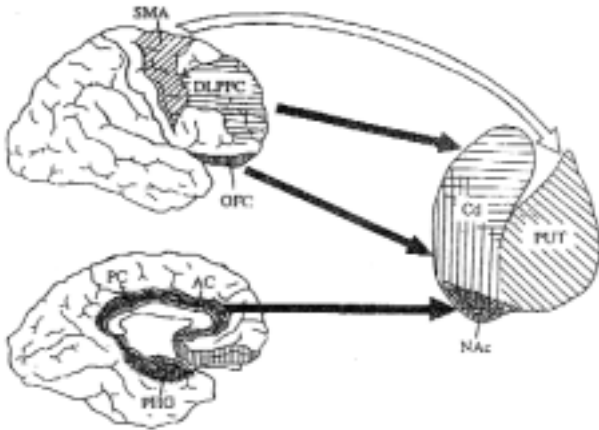
Machlin ve arkadaşları (16) OKB grubunda tüm korteksle kıyaslandığında medial frontal korteks kan akımında artış saptamışlardır. Beyin kan akımındaki artış hastaların obsesif kompulsif belirtilerinin şiddeti ile ilişkili bulunmamış, anksiyeteleri ile negatif ilişkili bulunmuştur. Bu çalışma istirahat halinde yapılan beyin görüntülemelerinin OKB'den çok anksiyete ile ilgili beyin bölgeleri hakkında fikir verdiğini düşündürmüştür.

Rubin ve arkadaşları (17) OKB'ü olan hastaları hem HMPAO hem de 133-Xe kullanarak incelemişlerdir. 133-Xe kullanıldığında hastalar ile kontroller arasında bölgesel beyin kan akımlarında farklılık bulunmazken; HMPAO tutulumunun hastalarda bilateral orbitofrontal kortekste, sol frontal kortekste ve bilateral parietal kortekste artmış; bilateral kaudat çekirdek başında ise azalmış olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar HMPAO tutulumunun arttığı bölgelerde bölgesel beyin kan akımında artış olabileceğini ancak 133-Xe'nin bu artışı saptamakta yetersiz kaldığını veya 133-Xe ile elde edilen sonucun doğru olduğunu, HMPAO'nun kan beyin bariyerinden veya hücre membranlarından geçişinin artmış olabileceği açıklamalarını getirmişlerdir. Bu iki çalışmada kan akımında artış gözlenen bölgeler prefrontal korteks üzerinde bulunmaktadır.

Adams ve arkadaşları (18) 10 OKB hastasının 8'inde kontrollerle karşılaştırıldığında bazal gangliyonlarda perfüzyon asimetrisi saptamışlardır. Hastaların 6'sında sol bazal gangliyon perfüzyonunda azalma bulunmuştur.

Edmonstone ve arkadaşları (19) OKB ve majör depresyon hastalarını karşılaştırmışlardır. OKB grubunda bilateral bazal gangliyonlarda perfüzyon azalması bulunmuştur. Bazal gangliyonlardaki perfüzyon azalması ile anksiyete düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur.

Lucey ve arkadaşları (20) üç tip anksiyete bozukluğunu; OKB, agorafobili panik bozukluk ve posttravmatik stres bozukluğu hastalarını normal kontrollerle karşılaştırmışlardır. OKB grubunda bilateral superior frontal kortekste ve sağ kaudatta HMPAO tutulumu düşük bulunmuştur. Anksiyete düzeyleri ile tüm beyin kan akımı



SMA: Suplementer Motor Alan, **PUT:** Putamen, **DLPFC:** Dorsolateral Prefrontal Korteks, **Cd:** Kaudat çekirdek, **Nac:** Nucleus Akumbens, **OFC:** Orbitofrontal Korteks, **PC:** Posterior Singulat Korteks, **AC:** Anterior Singulat Korteks, **PHG:** Parahipokampal Girus

Şekil 1. Kortikal bölgelerle striatumun alt bölgeleri arasındaki ilişkiler (15):

arasında pozitif, depresyon düzeyleri ile kaudatin bölgesel kan akımı arasında negatif bir ilişki bulunmuştur.

Moriarty ve arkadaşları (21), Tourette sendromu olan ailelerden seçilen, OKB'ü olan ancak tikleri olmayan hastalarda yaptıkları SPECT incelemesinde Tourette sendromuna benzer şekilde frontal, striatal ve temporal bölgelerde hipoperfüzyon olduğunu ortaya koymuşlardır.

Busatto ve arkadaşları (22) yeni bir görüntü analiz yöntemi (voksele dayalı istatistiksel haritalama) kullanılarak OKB hastalarını değerlendirmişlerdir. Hastalarda sağ lateral orbitofrontal korteks ve sol dorsal anterior singulat korteksin 99mTc-ECD tutulumunun kontrollere göre azaldığı bulunmuştur. Sol lateral orbitofrontal korteksteki tutulum ile obsesif kompulsif belirtilerin şiddeti; sağ medial orbitofrontal kortekste ki tutulum ile hem obsesif kompulsif hem de depresif belirtilerin şiddeti arasında ilişki gösterilmiştir.

Busatto ve arkadaşları (23) erken başlangıçlı (10 yaşın altında) ve geç başlangıçlı (12 yaşın üzerinde)

OKB hastalarını karşılaştırdıkları çalışmalarında erken başlangıçlı grupta geç başlangıçlılara göre sağ talamus, sol anterior singulat korteks ve bilateral inferior prefrontal korteksin bölgesel beyin kan akımında azalma göstermişlerdir. Araştırmacılar OKB'un başlangıç yaşı ile patofizyolojide rol oynayan anatomik bölgelerin değişebileceğini öne sürmüşlerdir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Alptekin ve arkadaşları (24) 9 OKB hastasında sağ talamus, sol frontotemporal korteks ve bilateral orbitofrontal kortekste kontrollere göre hiperperfüzyon olduğunu ortaya koymuşlardır. Hiperperfüzyon ile hastalık şiddeti arasında korelasyon gösterilememiştir.

2. Tedavi öncesi ve sonrası SPECT çalışmaları:

Hoehn-Saric ve arkadaşları (25) OKB hastalarını en az 3 ay süren fluoksetin tedavisinden önce ve sonra değerlendirmişlerdir. Tedaviden önce saptanan medial frontal kortekste ki kan akımı artışı semptomların

Tablo 2. OKB'da SPECT çalışmaları

Çalışma	Radyofarmasötik	Denekler	Sonuçlar
OKB hastaları normal kontrollerle karşılaştıran çalışmalar :			
Machlin, 1991	HMPAO	10 hasta, 8 kontrol	OKB'da medial frontal kortekste artış
Rubin, 1992	133-Xe ve HMPAO	10 hasta, 10 kontrol	Xe ile fark yok; HMPAO ile OKB'de frontal ve parietal kortekslerde artış, kaudatta azalma
Adams,1993	HMPAO	11 tedavi gören hasta	OKB'da sol bazal gangliyonda azalma
Edmonstone, 1994	99m Tc-exametazim	12 OKB hastası,12 major depresyon hastası ve kontroller	OKB'da bilateral bazal gangliyonlarda azalma
Lucey, 1997	HMPAO	15 OKB; 15 panik bozukluğu, 16 PTSB ve 15 kontrol	OKB'da sağ kaudatta ve bilateral süperior frontal kortekste azalma
Moriarty, 1997	HMPAO	Ailelerinde TS olan, tikleri olmayan, 20 OKB hastası	Frontal, striatal ve temporal bölgelerde azalma
Busatto, 2000	99m-Tc ECD	26 OKB hastası, 22 kontrol	OKB'da sağ lateral orbitofrontal korteks ve sol dorsal anterior singulat kortekste azalma
Busatto, 2001	99m-TC ECD	13 erken ve 13 geç başlangıçlı OKB hastası, 22 kontrol	Erken başlangıçlı OKB'da sağ talamus, sol anterior singulat ve bilateral inferior prefrontal kortekste azalma
Alptekin, 2001	HMPAO	9 OKB hastası, 6 kontrol	OKB'da sağ talamus, sol frontotemporal korteks ve bilateral orbitofrontal kortekste artış
Tedavi öncesi ve tedavi sonrası SPECT çalışmaları:			
Hoehn-Saric, 1991	HMPAO	Fluoksetinle tedavi edilen 6 hasta	Medial frontal kortekste azalma
Rubin, 1995	133-Xe ve HMPAO	Klomipraminle tedavi edilen 8 hasta	Kortekste azalma, kaudatta değişim yok
Belirti ortaya çıkararak yapılan SPECT çalışmaları:			
Zohar, 1989	133-Xe	10 hasta	Uyarana gerçekte maruz kalma sırasında tüm kortekste azalma
Stein, 1999	HMPAO	14 hasta	Sumatriptan ile frontal kortekste azalma

düzelmesi ile azalarak kontrollerin düzeyine inmiştir.

Rubin ve arkadaşları (26) hastaları klomipramin tedavisinden önce ve sonra kontrollerle karşılaştırmışlardır. Tedavi sonrasında orbitofrontal, posterofrontal ve dorsoparietal korteksteki HMPAO tutulumundaki artış azalırken, kaudatta tutulum düşük kalmaya devam etmiştir.

3. Belirti ortaya çıkararak yapılan SPECT çalışmaları:

Zohar ve arkadaşları (27)'nin çalışmasında temizlik obsesyonları ve kompulsyonları olan OKB hastaları istirahat durumunda, kaçındıkları uyarın ile karşılaştıklarını hayal ettikleri sırada ve son olarak da bu uyarana gerçekte maruz kaldıklarında, 133-Xe yöntemi ile incelenmişlerdir. Gerçekte maruz kalma sırasında tüm superior kortikal beyin bölgelerinin kan akımlarında azalma saptanmıştır. Bu sonuç anksiyetenin en fazla arttığı gerçekte maruz kalma sırasında beyin yüzeyel kortikal bölgelerinden kaudat çekirdek veya orbital girus gibi 133-Xe ile incelenemeyen bölgelere yönelmesi ile açıklanmıştır. Hafif anksiyetenin beyin kan akımını artırdığı ancak şiddetli anksiyete ile birlikte beyin kan akımının azaldığı sonucuna varılmıştır.

Stein ve arkadaşları (28) hastalara 5HT_{1D} agonisti olan sumatriptan vererek OKB belirtilerini uyarmış, beyin kan akımındaki değişiklikleri incelemişlerdir. Belirtilerin alevlenmesi ile frontal bölgelerde aktivasyon azalması gözlenmiştir. Araştırmacılar bazı OKB hastalarında ortaya konmuş olan frontal aktivite artışının kompensasyon mekanizması ile geliştiğini iddia etmişlerdir.

OKB'da yapılmış SPECT çalışmaları Tablo 2'de gösterilmiştir.

SPECT çalışmaları OKB'da kortikal perfüzyon artışı ve bazal ganglionlarda perfüzyon anormallikleri olduğu yolunda güçlü kanıtlar sunmaktadır. Ancak OKB'da kan-beyin bariyeri bozulmuş olabileceğinden, HMPAO tutulumunun beyin kan akımındaki veya glukoz metabolizmasındaki anormallikleri gösteremeyeceği akıldan tutulmalıdır. Ayrıca, çalışmalara depresif belirtileri olan hastaların da alınmış olması bazı çalışmalarda beyin kan akımında azalma bulunmasını açıklayabilir.

PET Çalışmaları:

PET'nde serebral glukoz metabolizmasını ölçmek için 18F-florodeoksiglukoz (18F-FDG) ve 11C-deoksiglukoz; serebral kan akımını ölçmek için 15 O-CO₂ veya 15 O-H₂O kullanılır.

1. OKB hastalarını normal kontrollerle

karşılaştıran çalışmalar:

Baxter ve arkadaşları (29) gerçekleştirdikleri ilk PET çalışmasında, OKB hastaları normal kontroller ve depresyon hastaları ile karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda her iki hemisferin, kaudat çekirdeğin ve orbital girusların glukoz metabolizması daha yüksek bulunmuş; sol orbital girus/ipsilateral hemisfer metabolizma oranının kontrollere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, hastaların çoğunun major depresyonunun olması ve bazı hastaların ilaç kullanması gibi yöntemsel sorunlar mevcuttur. Aynı grup, ilaç kullanmayan ve depresyonu olmayan hastaları normal kontrollerle karşılaştırdıkları başka bir çalışmada aynı bulguları tekrar elde etmişlerdir. Orbital girus/ipsilateral hemisfer metabolizma oranı bu çalışmada her iki hemisfer için yüksek bulunmuştur (30).

Nordahl ve arkadaşları (31) hastalarda, bilateral orbitofrontal korteksin metabolizmasını kontrollere göre artmış; sağ parietal ve sol oksipitoparietal bölgelerin metabolizmalarını ise azalmış bulmuşlardır.

Swedo ve arkadaşları (32) hastalıkları çocukluk çağında başlamış erişkin hastaları kontrollerle karşılaştırdıkları çalışmada, hasta grubunda serebral kortikal bölgelerin çoğunda, sağ talamusta ve sağ serebellumda metabolizma artışı olduğunu göstermişlerdir. OKB'un şiddeti ile sağ orbitofrontal bölgenin metabolizması arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir.

Martinot ve arkadaşları (33) OKB hastalarında, diğer çalışmaların aksine tüm beyin bölgelerinin metabolizmasında azalma tespit etmişlerdir. Hastaların depresif olmalarının ve ilaç kullanmalarının sonuçları etkilediği düşünülmüştür.

Sawle ve arkadaşları (34) 3'ü ilaç tedavisi altında olan 6 OKB hastasında bilateral orbitofrontal, prefrontal ve midfrontal kortekslerde kan akımında kontrollere göre artış bulmuşlardır.

Özetle, istirahat durumunda yapılmış bu 5 çalışmada, OKB hastalarında, normal kontrollere göre orbitofrontal korteks, anterior singulat, kaudat çekirdek ve talamusta metabolizmada artma saptanmıştır. İstirahat durumunda yapılan PET çalışmalarında tek bir görüntüleme yapıldığından, bu yöntemde metabolizmada artış görülen beyin bölgelerinin doğrudan psikopatoloji ile ilgili bölgeler olmayabileceği unutulmamalıdır (35).

2. Tedavi öncesi ve sonrası PET çalışmaları:

Benkelfat ve arkadaşları (36) klomipramin tedavisinden sonra bilateral orbitofrontal bölgeler ve sol kaudat metabolizmalarında azalma olduğunu göstermişlerdir. Obsesif kompulsif semptomların tedaviye yanıt vermesi bu bölgelerdeki metabolizmanın düzelmesi ile ilişkili bulunmuştur. Tedaviye iyi yanıt verenlerde sol kaudatın metabolizmasında daha fazla azalma ol-

duğu ortaya konmuştur.

Baxter ve arkadaşları (37) 9'u fluoksetin tedavisi, 9'u bilişsel davranışçı tedavi gören 18 OKB hastasını incelemişlerdir. Tedavilere yanıt verenlerde, veremeyenlere göre sağ kaudatın metabolizması daha fazla azalmıştır. Sağ kaudatın metabolizmasında tedavi ile görülen değişim Y-BOCS puanlarındaki değişim ile ilişkili bulunmuştur. Tedaviye yanıt veren hastalar incelendiğinde, tedaviden önce sağ orbitofrontal korteks, anterior singulat girus, kaudat çekirdek ve talamusun metabolizmaları arasında, kontrollerde ve depresyon hastalarında olmayan bir korelasyon gözlenmiş; bu korelasyon başarılı bir tedaviden sonra ortadan kalkmıştır. Araştırmacılar, OKB'da beynin bazı bölgelerinin metabolizmaları arasında hastalığa özgü, semptomatik durumda ortaya çıkan ve tedavi ile ortadan kalkan metabolizma korelasyonu olduğu sonucuna varmışlardır.

Saxena ve arkadaşları (38) paroksetin tedavisine yanıt veren hastalarda, sağ kaudat çekirdek ve orbitofrontal bölgelerin metabolizmalarında tedaviden sonra azalma bildirmişlerdir. Tedaviye iyi yanıt verenlerdeki azalma, yanıt vermeyenlere göre daha fazladır.

Perani ve arkadaşları(39) OKB hastalarında SRI (serotonin gerilim inhibitörü) tedavisinden önce singulat girus, lentiküler çekirdek ve talamusun metabolizmasını normal kontrollerden yüksek bulmuşlardır. Tedaviden sonra sadece singulat girus metabolizmasında azalma olmuştur.

Schwartz ve arkadaşları (40) bilişsel davranışçı tedavi uygulanan hastaların tedaviye yanıt verenlerinde kaudat çekirdeklerin metabolizmasında daha fazla azalma göstermişlerdir. Ayrıca, tedavi öncesinde orbital girusla kaudat çekirdek ve orbital girusla talamusun metabolizmaları arasında ilişki gösterilmiştir. Bu ilişki tedaviye yanıt alınması ile ortadan kalkmıştır.

Hansen ve arkadaşları (41) 12 hafta süren paroksetin tedavisinden sonra hastaların bölgesel beyin glukoz metabolizmasını değerlendirmişlerdir. Tedaviden sonra sağ kaudatın metabolizmasında azalma olmuştur. Bu azalma belirtilerin şiddetindeki azalma ile koreledir. Araştırmacılar OKB'nin SRI'lar ile tedavisinde kaudat çekirdeğin rolü olabileceğine dikkat çekmişlerdir.

Rauch ve arkadaşlarının yaptıkları iki farklı çalışmada fluvoksamin tedavisi (42) ve stereotaksik anterior singulotomi operasyonlarında (43) elde edilen başarı ile tedavi öncesi posterior singulat korteks metabolizmasının yüksekliği korele bulunmuştur. Fluvoksamin tedavisinden alınan yanıt ile orbitofrontal korteks metabolizmasındaki düşme koreledir.

Saxena ve arkadaşları (44) paroksetin tedavisinin farklı tanı gruplarında beyin metabolizmasına etkileri-

ni araştırmışlardır. OKB, major depresyon ve her iki hastalığın birlikte olduğu 3 grup hasta değerlendirilmiştir. Tedaviden sonra, OKB hastalarında sağ kaudat çekirdek, sağ ventrolateral prefrontal korteks, bilateral orbitofrontal korteks ve talamus metabolizmasında azalma gözlenirken, major depresyon ve her iki bozukluğun birlikte olduğu hastalarda sol ventrolateral prefrontal korteks metabolizmasında azalma ve sağ striatum metabolizmasında artma gösterilmiştir. Aynı grup başka bir çalışmada (45) paroksetin tedavisi öncesindeki beyin glukoz metabolizması ile tedaviye iyi yanıtın ilişkisini incelemişlerdir. Tedavi öncesinde, sağ kaudat çekirdekte metabolizma yüksekliği OKB'da; sağ amigdala metabolizma düşüklüğü ve medial prefrontal kortekste metabolizma yüksekliği ise major depresyonda tedaviye yanıt alınması ile ilişkili bulunmuştur. OKB ve major depresyonda tedaviye yanıtın farklı nörobiyolojik yollarla olduğu sonucuna varılmıştır.

Brody ve arkadaşları (46) sol orbitofrontal korteks metabolizmasının tedavi öncesi yüksekliğinin bilişsel davranışçı tedaviye yanıtı; fluoksetin tedavisine ise yanıtı belirlendiğini ortaya koymuşlardır.

Bu çalışmalar ışığında, OKB'da özellikle sağ anterior orbitofrontal korteksin ve sağ kaudatın metabolizmalarının tedavi ile azaldığı sonucuna varılabilir. Bu değişim hem ilaç tedavisi hem de bilişsel davranışçı tedavi ile gerçekleşmektedir ve başarılı bir tedavinin göstergesidir.

3. Belirti ortaya çıkararak yapılan PET çalışmaları:

Rauch ve arkadaşları (47) temizlik obsesyonları ve kompulsyonları olan 8 OKB hastasını sakıncalı kirli maddeler gibi belirti ortaya çıkaran özgül uyarılar ile karşı karşıya getirerek görüntülemişlerdir. Hastalarda sağ kaudat çekirdek, sol anterior singulat korteks ve bilateral orbitofrontal korteks kanlanmasında artış olduğu ortaya konmuştur. Belirtilerin şiddeti ile sol anterior orbitofrontal bölge pozitif; sağ orbitofrontal bölge negatif korelasyon göstermiştir. Araştırmacılar OKB'da belirtilerin ortaya çıkmasında veya bastırılmasında orbitofrontal korteksin farklı bölgelerinin rol oynadığı sonucuna varmışlardır.

McGuire ve arkadaşları (48) kontaminasyon etkenleri ile karşı karşıya bırakarak 15-O H₂O PET yöntemi ile incelemişlerdir. Belirtilerin şiddeti ile sağ inferior frontal girus (orbitofrontal korteks), ventral putamen, kaudat çekirdek, sağ talamus, sol posterior singulat, sol hippokampus ve sol kuneusun kan akımları pozitif, sağ temporoparietal bileşke, sol orta temporal girus ve sağ orta frontal girusun kan akımları negatif korele bulunmuştur. OKB'da yapılmış PET çalışmaları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. OKB'da PET çalışmaları

Çalışma	Radyofarmasötik	Denekler	Sonuçlar
OKB hastalarını normal kontrollerle karşılaştıran çalışmalar:			
Baxter, 1987	18F-FDG	14 OKB hastası (9'unda depresyon da var), 9 depresyon hastası, 9 kontrol	OKB'de orbital giruslarda ve kaudatta artış
Baxter, 1988	18F-FDG	10 OKB hastası, 10 kontrol	OKB'de orbital giruslarda ve kaudatta artış
Nordahl, 1989	18F-FDG	8 OKB, 30 kontrol	OKB'de bilateral orbitofrontal kortekste artış, sağ parietal ve sol oksipitoparietal kortekste azalma
Swedo, 1989	18F-FDG	18 çocukluk çağı başlangıçlı OKB hastası, 18 kontrol	OKB'de kortikal bölgelerin çoğunda, sağ talamusta ve sağ serebellumda artış
Martinot, 1990	18F-FDG	16 OKB hastası, 8 kontrol	OKB'de tüm beyin bölgelerinde azalma
Sawle, 1991	15O-H2O	6 OKB hastası, 6 kontrol	OKB'de bilateral orbitofrontal, prefrontal ve midfrontal kortekste artış
Tedavi öncesi ve sonrası PET çalışmaları:			
Benkelfat, 1990	18F-FDG	Klomipraminle tedavi edilen 8 hasta	Bilateral orbitofrontal bölgelerde ve sol kaudatta azalma
Baxter, 1992	18F-FDG	9' u fluoksetin, 9'u davranışçı tedavi gören 18 hasta	Tedaviye yanıt verenlerde sağ kaudatta azalma; tedavi ile orbitofrontal korteks, anterior singulat, kaudat ve talamus arasındaki korelasyonun kalkması
Perani, 1995	18F-FDG	4'ü fluvoksamin, 2'si fluoksetin ve 3'ü klomipramin tedavisi gören 9 hasta	Singulatta azalma
Schwartz, 1996	18F-FDG	Bilişsel davranışçı tedavi uygulanan 18 hasta	Tedaviye yanıt verenlerde kaudatta azalma; orbital girus,talamus ve kaudatın korelasyonunun tedavi ile kalkması
Saxena, 1999	18F-FDG	Paroksetinle tedavi edilen 20 hasta	Sağ kaudat ve orbitofrontal bölgelerde azalma
Hansen, 2002	18F-FDG	Paroksetinle tedavi edilen 20 hasta	Sağ kaudatta azalma
Rauch, 2001	18F-FDG	Anterior singulotomi operasyonu geçiren 11 hasta	Posterior singulattaki artış tedaviye yanıtı belirliyor
Rauch, 2002	18F-FDG	Fluvoksaminle tedavi edilen 9 hasta	Posterior singulattaki artış tedaviye yanıtı belirliyor
Saxena, 2002	18F-FDG	Paroksetinle tedavi edilen 25 OKB hastası, 25 major depresyon hastası, 16 OKB ve major depresyon hastası	OKB'de sağ kaudat,sağ ventrolateral prefrontal korteks,bilateral orbitofrontal korteks ve talamusta azalma
Saxena, 2003	18F-FDG	Paroksetinle tedavi edilen 27 OKB hastası,27 major depresyon hastası ,27 OKB ve major depresyon hastası	Sağ kaudattaki artık tedaviye yanıtı belirliyor
Belirti ortaya çıkararak yapılan PET çalışmaları:			
Rauch, 1994	15-O-CO2	8 hasta	Sağ kaudat, bilateral orbitofrontal ve sol anterior singulatta aktivasyon
McGuire, 1994	15-O-H2O	4 hasta	İnferior frontal, posterior singulat, striatum, talamus ve sol hipokampusta aktivasyon

SONUÇ

OKB'da yapısal ve işlevsel beyin görüntüleme çalışmalarının sonuçları bu hastalıkta orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks, bazal gangliyon yapıları ve talamusun anormallikler gösterdiği şeklindedir. Kaudat çekirdekteki değişiklikler obsesif kompulsif belirtiler; orbitofrontal ve anterior singulat bölgelerdeki değişiklikler ise OKB'daki duygudurum belirtileri ile ilgili olabilir. Temporal, parietal ve posterior singulat kortekste görülen değişiklikler ise daha çok anksiyete ile ilişkili gözükülmektedir (35). İşlevsel beyin görüntüleme çalışmalarından elde edilen bulgular, Alexander ve arkadaşlarının tanımladığı nöroanatomik devrelerle de uyumludur. Alexander ve arkadaşları, prefrontal korteks, striatum (kaudat çekirdek, putamen, nukleus akumbens), globus pallidus ve talamusu birbirlerine bağlayan, çok sayıda, paralel, birbirleri ile ilişkili ama birbirlerinden ayrı frontal-subkortikal devre tanımlamıştır. Bu devreler aracılığı ile, korteksin farklı bölgelerinin striatumun farklı bölgeleri ile bağlantı kurduğu kabul edilir Orbitofrontal korteks vent-

romedial kaudat çekirdek ile, dorsolateral prefrontal korteks dorsolateral kaudat çekirdek ile, anterior ve posterior singulat giruslar nukleus akumbens ile topografik bağlantılar kurarlar (15). Her bir frontal-subkortikal devre biri doğrudan diğeri dolaylı olarak adlandırılan iki yoldan oluşmuştur. Uyarılar doğrudan yolla iletilindiğinde talamokortikal yapılar aktive olurken, dolaylı yolla iletilen uyarılar bu yapıları inhibe ederler. Doğrudan yolla kalıplaşmış, sabit ve tekrarlayıcı davranışların ortaya konmasını sağlarken, dolaylı yolla başka bir davranışa geçilebilmesini sağlar. OKB hastalarının bulaşma, kontrol, düzen vb. konularla ilgili kaygılardan ve bunlarla ilişkili olarak ortaya çıkan davranışlardan uzaklaşmaması, OKB'da doğrudan yolla dolaylı yolla göre tonusunun artışına bağlıdır. İşlevsel beyin görüntüleme çalışmalarında gösterilen metabolizma artışı doğrudan yolla tonusunun artışını yansıtır olabilir (15).

Beyin görüntüleme çalışmaları, OKB ile ilgili beyin bölgelerinin tanınması ve işlevlerinin ortaya konmasında ve bu hastalığın patofizyolojisini anlamamızda yararlı olmaktadır.

Kaynaklar:

- Robins LN, Helzer JE, Weismann MM, Orvaschel H, Grvenberg E, Burke JD, Regier DA Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:958-967
- Andreasen NC Brain imaging: applications in psychiatry. *Science* 1988; 239: 1381-1388
- Insel TR, Donnelly EF, Lalakea ML Neurobiological and neuropsychological studies of patients with obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry* 1983; 18:741-751
- Behar D, Rapoport JL, Berg CJ Computerized tomography and neuropsychological test measures in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1984; 141:363-369
- Stein DJ, Hollander E, Chan S Computed tomography and neurological soft signs in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research* 1993; 50:143-150
- Luxenberg JS, Swedo SE, Flamant MF Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder determined with quantitative x-ray computed tomography. *Am J Psychiatry* 1988; 145:1089-1093
- Garber HJ, Ananth JV, Chiu LC Nuclear magnetic resonance study of obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146:1001-1005
- Scarone S, Colombo C, Livian S Increased right caudate nucleus size in obsessive-compulsive disorder: detection with magnetic resonance imaging. *Psychiatry Research* 1992; 45:115-121
- Robinson D, Wu H, Munne RA Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:393-398
- Jenice MA, Breiter HC, Baer L Cerebral structural abnormalities in obsessive-compulsive disorder: A quantitative morphometric magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 625-632
- Kellner CH, Jolley RR, Holgate RC Brain MRI in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research* 1991; 36:45-49
- Aylward EH, Harris GH, Hoehn-Saric R Normal caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder assessed by quantitative neuroimaging. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:577-584
- Ebert D, Speck O, König A H-magnetic resonance spectroscopy in obsessive-compulsive disorder: evidence for neuronal loss in the cingulate gyrus and the right striatum. *Psychiatry Research:Neuroimaging* 1997; 74:173-176
- Rauch SL, Baxter LR Neuroimaging in obsessive-compulsive disorder and related disorders. In: Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, editors. *Obsessive Compulsive Disorder Practical Management*. 3rd edition. St Louis: Mosby, Inc, 1998:289-317
- Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1998; 173 (Suppl 35): 26S-37S
- Machlin SR, Harris GJ, Pearlson GD Elevated medial-frontal cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients: A SPECT study. *Am J Psychiatry* 1991; 48:1240-1242
- Rubin RT, Villanueva-Meyer J, Ananth J Regional 133 Xe cerebral blood flow and cerebral 99m-HMPO uptake in unmedicated obsessive-compulsive disorder patients and matched normal control subjects: Determination by high-resolution single-photon emission computed tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:695-702

18. Adams BL, Warneke LB, McEwan AJB Single photon emission computerized tomography in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *J Psychiatry Neurosci* 1993; 18:109-112
19. Edmonstone Y, Austin MP, Prentice N, Dougall N, Freeman CP, Ebmeier KP, Goodwin GM Uptake of ^{99m}Tc-exametazimo shown by single photon emission computerized tomography in obsessive-compulsive disorder compared with major depression and normal controls. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90:298-303
20. Lucey JV, Costa DC, Adshad G Brain blood flow in anxiety disorders. OCD, panic disorder with agoraphobia, and post-traumatic stress disorder on ^{99m}TcHMPAO single photon emission tomography (SPECT). *Br J Psychiatry* 1997; 171:346-350
21. Moriarty J, Eapen V, Costa DJ, Gacinovic S, Trimble M, Ell PJ, Robertson MM HMPAO SPECT does not distinguish obsessive-compulsive and tic syndrome in families multiply affected with Gilles de la Tourette's syndrome. *Psychol Med* 1997; 27: 737-740
22. Busatto GF, Zamignani DR, Buchpiguel CA, Garrido GE, Glabus M, Rocha ET, Maia AF, Rosario-Campus MC, Campi Castro C, Furuie SS, Gutierrez MA, McGuire PK, Miguel EC A voxel-based investigation of regional cerebral blood flow abnormalities in obsessive-compulsive disorder using single photon emission computed tomography (SPECT). *Psychiatry Res.* 2000 10; 99:15-27
23. Busatto GF, Buchpiguel CA, Zamignani DR, Garrido GE, Glabus M, Rosario-Campus MC, Maia A, Rocha ET, McGuire PK, Miguel EC Regional cerebral blood flow abnormalities in early onset obsessive-compulsive disorder: an explanatory SPECT study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40:347-354
24. Alptekin K, Değirmenci B, Kivircik B, Durak H, Yemez B, Derebek E, Tunca Z Tc-^{99m} HMPAO brain perfusion SPECT in drug-free obsessive-compulsive patients without depression. *Psychiatry Res* 2001 Jul 1;107:51-56
25. Hoehn-Saric R, Pearlson GD, Harris GJ Effects of fluoxetine on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients. *Am J Psychiatry* 1991; 148:1243-1245
26. Rubin RT, Ananth J, Villanueva-Meyer J Regional ¹³³Xenon cerebral blood flow and cerebral Tc-HMPAO uptake in patients with obsessive-compulsive before and after treatment. *Biol Psychiatry* 1995; 38:429-437
27. Zohar J, Insel TR, Bergman KF, Foa EB, Hill JL, Weinberger DR Anxiety and cerebral blood flow during behavioral challenge: Dissociation of central from peripheral and subjective measures. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:505-510
28. Stein DJ, Van Heerden B, Wessels CJ, Van Kradenburg J, Warwick J, Wasserman HJ Single photon emission computed tomography of the brain with Tc-^{99m} HMPAO during sumatriptan challenge in obsessive-compulsive disorder: investigating the functional role of the serotonin auto-receptor. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999 Aug;23:1079-1099
29. Baxter LR, Phelps ME, Mazziotta JC Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder – a comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:211-218
30. Baxter LR, Schwartz JM, Mazziotta JC Cerebral glucose metabolic rates in non-depressed obsessive-compulsives. *Am J Psychiatry* 1987; 145:1560-1563
31. Nordahl TE, Benkelfat C, Semple WE Cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1989; 2:23-28
32. Swedo SE, Schapiro MB, Grady CL Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 518-523
33. Martinot JL, Allilaire JF, Mazoyer BM Obsessive-compulsive disorder: A clinical, neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82:233-242
34. Sawle GV, Hymas NF, Lees AJ Obsessional slowness: Functional studies with positron emission tomography. *Brain* 1991; 114:2191-2202
35. Malizia AL, Nutt DJ Obsessive-compulsive disorder an the brain: What do brain imaging techniques tell us? In: den Boer JA, Westenberg HGM, editors. *Focus on Obsessive Compulsive Spectrum Disorders*. Syn-thesis Publishers, Amsterdam, The Netherlands, 1997; 107-123
36. Benkelfat C, Nordahl TE, Semple WE Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder: Patients treated with clomipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:840-848
37. Baxter LR, Schwartz JM, Bergman KS (1992). Caudate cerebral glucose metabolic rate changes with both drug and behaviour therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:681-689
38. Saxena S, Brody AL, Maidment KM, Dunkin JJ, Colgan M, Alborzian S, Phelps ME, Baxter LR Jr Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology.* 1999; 21: 683-693
39. Perani D, Colombo C, Bressi S [^{18F}]FDG PET study in obsessive-compulsive disorder: A clinical/metabolic correlation study after treatment. *Br J Psychiatry* 1995; 166:244-250
40. Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter LR Systematic changes cerebral glucose metabolic rate after successful behaviour modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:109-113
41. Hansen E, Hasselbach S, Law L, Bolwig TG The caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder. Reduced metabolism following treatment with paroxetine: PET study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:1-10
42. Rauch SL, Shin LM, Dougherty DD, Alpert NM, Fischman AJ, Jenike MA Predictors of fluvoxamine response in contamination-related in obsessive-compulsive disorder: A PET symptom provocation study. *Neuropsychopharmacol* 2002; 27:782-791
43. Rauch SL, Dougherty DD, Cosgrove GR, Cassen EH, Alpert NM, Nierenberg AA, Mayberg HS, Baer L, Jenike MA, Fischmon AJ Cerebral metabolic correlates as potential predictors of response to anterior cinulotomy for obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2001 1; 50:659-667

44. Saxena S, Brody AL, Ho ML, Alborzian S, Maidment KM, Zohrabi N, Ho MK, Huang SC, Wu HM, Baxter LR Jr Differential cerebral metabolic changes with paroxetine treatment of obsessive-compulsive disorder versus major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 250-261
45. Saxena S, Brody AL, Ho ML, Zohrabi N, Maidment KM, Baxter LR Differential brain metabolic predictors of response to paroxetine in obsessive-compulsive disorder versus major depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160:522-532
46. Brody AL, Saxena S, Schwartz JM, Stoessel PW, Maidment KM, Phelps ME, Baxter LR Jr FDG-PET predictors of response to behavioural therapy and pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1998 P; 84:1-6
47. Rauch SL, Alpert NM, Jenike MA Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive using oxygen 15-labelled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:62-70
48. McGuire PK, Bench CJ, Frith CD Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *Br J Psychiatry* 1994; 164:459-468
49. Alexander Ge, Crutcher MD, Delong MR Basal ganglia- thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res* 1990; 85:119-146