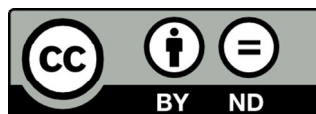




UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Caracterització de les alteracions cerebrals associades a l'heterogeneïtat clínica del Trastorn obsessivocompulsiu mitjançant ressonància magnètica estructural i funcional

Marta Subirà Coromina



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència *Reconeixement- SenseObraDerivada 3.0.
Espanya de Creative Commons.*

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia *Reconocimiento - SinObraDerivada 3.0.
España de Creative Commons.*

This doctoral thesis is licensed under the *Creative Commons Attribution-NoDerivatives 3.0.
Spain License.*



Caracterització de les alteracions cerebrals associades a l'heterogeneïtat clínica del Trastorn obsessivocompulsiu mitjançant ressonància magnètica estructural i funcional

tesi presentada per

Marta Subirà Coromina

Per obtenir el títol de doctor per la Universitat de Barcelona

Dirigida per:

Dr. Carles Soriano Mas

Dr. Narcís Cardoner Álvarez

Tutora:

Dra. M. del Pino Alonso Ortega

Programa de Doctorat Medicina

Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona

2016

L'Hospitalet de Llobregat, 10 de març de 2016

Els supervisors:

Dr. Carles Soriano Mas

Cap del Laboratori de Recerca en Neuroimatge i Salut Mental
Servei de Psiquiatria, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL
Feixa Llarga s/n 08907 Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain
Email: csoriano@idibell.cat / Tel: +34 932607500 (ext.2864)

Dr. Narcís Cardoner Álvarez

Director del Programa de Depressió i Ansietat i de l'OSAMCAT
Servei de Salut Mental, Hospital Universitari Parc Taulí Sabadell
Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)
Parc Taulí 1 08208 Sabadell, Barcelona, Spain
Email: ncardoner@tauli.cat / Tel: +34937231010

i la tutora:

Dra. Maria del Pino Alonso Ortega

Psiquiatra de la Unitat Clínica i de Recerca en TOC
Servei de Psiquiatria, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL
Departament de Ciències Clíniques de la Universitat de Barcelona (Campus Bellvitge)
Feixa Llarga s/n 08907 Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain
Email: mpalonso@bellvitgehospital.cat / Tel: +34 932607500 (ext.7922)

CERTIFIQUEN que han guiat i supervisat la tesi doctoral titulada "**Caracterització de les alteracions cerebrals associades a l'heterogeneïtat clínica del Trastorn obsessivocompulsiu mitjançant ressonància magnètica estructural i funcional**" i que aquesta compleix els requeriments per a la seva defensa per a l'obtenció del títol de doctor.

AGRAÏMENTS

El primer agraïment ha de ser, per força, pels nostres pacients. A ells els devem els objectius de la nostra feina, la motivació i la possibilitat de portar-la a terme. La seva paciència i predisposició no ens deixen mai de sorprendre.

Al Carles i al Narcís...Al Narcís i al Carles, per ser molt més que uns directors de tesi... gràcies per confiar en mi com a companya en aquest viatge i per fer d'aquesta tesi un camí de llarg recorregut, interessant, enriquidor i divertit, per intentar complementar-vos fins i tot en moments complicats i fer menys difícils els entrebancs.

Gràcies als companys “neuroimaginòlegs”, als que hi heu estat des del principi, als que acabeu d'arribar i als que hi heu estat de pas. Nacho, Marta, Andrés, Maria, Oren, Mònica, i també Arantxa, Cristian, Trevor, Inés, Saúl, Maria, Laia...Gràcies per fer la feina fàcil, per compartir les dificultats i les solucions, els debats i les rialles.

A l'Esther i la Clara, companyes de vagó i, sens dubte, un exemple de treball i tenacitat, gràcies per compartir també inquietuds, temors, projectes i complicitats.

Pino, Cinto, Eva...la feina és més fàcil al vostre costat. Gràcies per tota la feina clínica, imprescindible per la recerca. Pino, gràcies per la proximitat, la capacitat d'integrar la recerca a la clínica. Cinto i Eva, sempre amb un moment i un consell. Gràcies a tots per haver-me fet sentir una part més de l'equip.

Gràcies a la Rosa, l'Èrika i l'Ester per ser-hi absolutament sempre, fins i tot “sense ser-hi”... Gràcies per haver fet aquest camí molt més ample i ple de bifurcacions.

Gràcies al Dr. Menchón, cap del Servei de Psiquiatria, a tots els adjunts, becaris i residents psiquiatres i psicòlegs de Bellvitge, amb els que he compartit diferents parts de l'aventura que va començar el primer dia de residència. Gràcies per tot el que m'heu permès aprendre de vosaltres.

A la meva família, gràcies pel vostre suport i confiança constants. Als meus pares, gràcies pel vostre exemple d'esforç i generositat, i a la Lúcia, sempre el contrapunt imprescindible...A les iaies, eix vertebrador, exemple de força i valentia durant tota la vida.

I a vosaltres, Alba, Claustre, Glòria, pels cafès, els vins, els sopars...que fan que sigui més fàcil apartar les pedres del camí.

Marc, gràcies per compartir amb mi tot aquest viatge, i els que vindran, amb infinita paciència i il·lusió, sempre present però prudent alhora. Aquesta tesi és gairebé tan teva com meva...

Vexations

ERIK SATIE

NOTE DE L'AUTEUR:

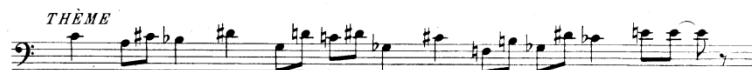
Pour se jouer 840 fois de suite ce motif, il sera bon de se préparer au préalable, et dans le plus grand silence, par des immobilités sérieuses

♠ Très lent



♠ A ce signe il sera d'usage de présenter le thème de la Basse

THÈME



*"Per ser tocat 840 vegades seguides aquest motiu,
serà bo preparar-se prèviament, i en el major silenci, per immobilitats serioses"*

ÍNDEX GENERAL

	Pàgines
Preàmbul	13
Llista d'abreviacions	17
Llista de taules i figures	21
1. Introducció	23
1.1. Epidemiologia i característiques clíniques del Trastorn obsessivcompulsiu (TOC)	25
1.2. Etiopatogènia del TOC	26
1.3. Heterogeneïtat clínica en el TOC. Propostes de subdivisió del trastorn	30
1.3.1. Model multidimensional	31
1.3.2. Altres subtipus clínics proposats	38
1.4. Correlats neurals generals del TOC descrits mitjançant ressonància magnètica (RM)	45
1.4.1. Estudis estructurals	45
1.4.2. Estudis funcionals sota una tasca	48
1.4.3. Estudis funcionals de connectivitat	55
1.4.4. Altres tipus de tècniques i anàlisis utilitzats en l'estudi del TOC	61
1.5. Correlats neurals descrits per als diversos subtipus proposats per al TOC	63
1.5.1. Estudis de RM en el model multidimensional	63

1.5.1.1. Estudis estructurals	63
1.5.1.2. Estudis funcionals sota un paradigma de provocació de símptomes	67
1.5.1.3. Estudis funcionals sota un tasca diferent d'un paradigma de provocació de símptomes	68
1.5.1.4. Estudis funcionals de connectivitat	71
1.5.1.5. Altres estudis de RM en el model multidimensional	72
1.5.2. Estudis de RM en altres subtipus de TOC proposats	74
2. Objectius i Hipòtesis	91
2.1. Objectius generals	93
2.2. Objectius específics i hipòtesis	93
3. Mètodes	97
3.1. Descripció dels participants, variables clíniques i mesures psicomètriques utilitzades	99
3.2. Tècniques d'anàlisi en neuroimatge utilitzades	102
3.2.1. Fonaments físics de la RM	102
3.2.2. Anàlisi de morfometria cerebral vòxel a vòxel (<i>voxel-based morphometry</i>)	103
3.2.3. Anàlisi de la connectivitat cerebral en estat de repòs (<i>resting-state functional connectivity</i>)	105
3.2.4. Paradigma de provocació de símptomes	106
3.2.5. Correcció per comparacions múltiples	107

4. Resultats	109
4.1. Estudi 1	111
4.1.1. Publicació	111
4.1.2. Objectius, hipòtesis i resum dels resultats	111
4.2. Estudi 2	121
4.2.1. Publicació	121
4.2.2. Objectius, hipòtesis i resum dels resultats	121
4.3. Estudi 3	133
4.3.1. Publicació	133
4.3.2. Objectius, hipòtesis i resum dels resultats	133
4.4. Estudi 4	151
4.4.1. Publicació	151
4.4.2. Objectius, hipòtesis i resum dels resultats	151
5. Discussió General	189
- Limitacions generals	202
6. Conclusions	203
7. Perspectives de futur	207
Summary	211
Referències	239

PREÀMBUL

Aquesta tesi ha estat desenvolupada en el marc del Programa de Doctorat Medicina de la Universitat de Barcelona. Els treballs d'investigació que s'hi inclouen han estat realitzats al Grup de Recerca en Neuroimatge i Salut Mental i a la Unitat Clínica i de Recerca en Trastorn obsessivocompulsiu del Servei de Psiquiatria de l'Hospital Universitari de Bellvitge. Ambdós grups es troben dins del Grup d'Investigació en Psiquiatria i Salut Mental de l'Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), que forma part dels grups de recerca consolidats per la Generalitat de Catalunya (2014SGR1672) i del Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM) de l'Instituto de Salud Carlos III.

Els treballs que es presenten a continuació han rebut finançament per part de l'Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (06/IDB001) i de l'Instituto de Salud Carlos III (PI09/01331; CP10/00604; PI13/01958).

Aquesta tesi inclou tres articles publicats i un article sotmès per a la seva revisió. Després d'una introducció general i un apartat de metodologia general, es presenten els resultats dels estudis realitzats en el següent ordre:

1. Brain structural alterations in obsessive-compulsive disorder patients with autogenous and reactive obsessions. Subirà M, Alonso P, Segalàs C, Real E, López-Solà C, Pujol J, Martínez-Zalacaín I, Harrison BJ, Menchón JM, Cardoner N, Soriano-Mas C. PLoS One. 2013 Sep 30;8(9):e75273.

2. Brain structural correlates of sensory phenomena in patients with obsessive-compulsive disorder. Subirà M, Sato JR, Alonso P, do Rosário MC, Segalàs C, Batistuzzo MC, Real E, Lopes AC, Cerrillo E, Diniz JB, Pujol J, Assis RO, Menchón JM, Shavitt RG, Busatto GF, Cardoner N, Miguel EC, Hoexter MQ, Soriano-Mas C. J Psychiatry Neurosci. 2015 Jul;40(4):232-40.

3. Brain structural correlates of Obsessive-Compulsive Disorder with and without preceding stressful life events. Real E*, Subirà M*, Alonso P, Segalàs C, Labad J, Orfila C, López-Solà C, Martínez-Zalacaín I, Via E, Cardoner N, Jiménez-Murcia S, Soriano-Mas C, Menchón JM. (*authors contributed equally to the study). The World Journal of Biological Psychiatry 2016 (in press).

4. Modulation of corticostriatal functional connectivity by specific symptom provocation in Obsessive-compulsive disorder. Marta Subirà, Clara López-Solà, Pino Alonso, Stella J. de Wit, Ignacio Martínez-Zalacaín, Rosa Hernández-Ribas, Cinto Segalàs, Eva Real, Jesús Pujol, David Mataix-Cols, Odile A. van den Heuvel, José M. Menchón, Ben J. Harrison, Narcís Cardoner, Carles Soriano-Mas. (Submitted).

Posteriorment, es desenvolupa una discussió general i s'adjunta una llista de referències. Finalment, s'inclou un resum en anglès del text amb una estructura similar a la descrita.

L'activitat de recerca desenvolupada al llarg d'aquests anys de formació han donat lloc a altres treballs científics relacionats indirectament però no inclosos en aquesta tesi, resultat de la col·laboració en altres projectes de recerca:

1. Brain alterations in low-frequency fluctuations across multiple bands in obsessive-compulsive disorder. Mònica Giménez, PhD, Andrés Guinea-Izquierdo, MSc, Victoria Villalta-Gil, PhD, Ignacio Martínez-Zalacaín, MSc, Cinto Segalàs, MD, PhD, Marta Subirà, MD, Eva Real, MD, PhD, Jesús Pujol, MD, PhD, Ben J Harrison, PhD, Josep Maria Haro, MD, PhD, Joao R Sato, PhD, Marcelo Q Hoexter, MD, PhD, Narcís Cardoner, MD, PhD, Pino Alonso, MD, PhD, José Manuel Menchón, MD, PhD, Carles Soriano-Mas, PhD. (submitted)

2. Inter-individual variability in emotion regulation: pathways to obsessive-compulsive symptoms. Ximena Goldberg, Narcís Cardoner, Pino Alonso, Clara López-Solà, Eva Real, Rosa Hernández-Ribas, Susana Jiménez-Murcia, Marta Subirà, Cinto Segalàs, Carles Soriano-Mas, José M. Menchón. (submitted)

3. Structural covariance of neostriatal and limbic regions in Obsessive-Compulsive Disorder. Subirà M, Cano M, de Wit SJ, Alonso P, Cardoner N, Hoexter MQ, Kwon JS, Nakamae T, Lochner C, Sato JR, Jung WH, Narumoto J, Stein DJ, Pujol J, Mataix-Cols D, Veltman DJ, OCD Brain Imaging Consortium (OBIC), Menchón JM, van den Heuvel OA, Soriano-Mas C. J Psychiatry Neurosci. (in press).

4. **Predictive value of familiarity, stressful life events and gender on the course of obsessive-compulsive disorder.** Goldberg X, Soriano-Mas C, Alonso P, Segalàs C, Real E, López-Solà C, Subirà M, Via E, Jiménez-Murcia S, Menchón JM, Cardoner N. *J Affect Disord.* 2015 Oct 1;185:129-34.
5. **Brain structural imaging correlates of olfactory dysfunction in obsessive-compulsive disorder.** Segalàs C, Alonso P, Orbeagozo A, Real E, Subirà M, López-Solà C, Martínez-Zalacaín I, Labad J, Harrison BJ, Pujol J, Menchón JM, Cardoner N, Soriano-Mas C. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2014 Apr;264(3):225-33.
6. **Neural correlates of obsessive-compulsive related dysfunctional beliefs.** Alonso P, Orbeagozo A, Pujol J, López-Solà C, Fullana MÀ, Segalàs C, Real E, Subirà M, Martínez-Zalacaín I, Menchón JM, Harrison BJ, Cardoner N, Soriano-Mas C. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013 Dec 2;47:25-32.
7. **Brain regions related to fear extinction in obsessive-compulsive disorder and its relation to exposure therapy outcome: a morphometric study.** Fullana MA, Cardoner N, Alonso P, Subirà M, López-Solà C, Pujol J, Segalàs C, Real E, Bossa M, Zacur E, Martínez-Zalacaín I, Bulbena A, Menchón JM, Olmos S, Soriano-Mas C. *Psychol Med.* 2014 Mar;44(4):845-56.
8. **Interaction of SLC1A1 gene variants and life stress on pharmacological resistance in obsessive-compulsive disorder.** Real E, Gratacòs M, Labad J, Alonso P, Escaramís G, Segalàs C, Subirà M, López-Solà C, Estivill X, Menchón JM. *Pharmacogenomics J.* 2013 Oct;13(5):470-5.
9. **Olfactory identification and discrimination in obsessive-compulsive disorder.** Segalàs C, Labad J, Alonso P, Real E, Subirà M, Bueno B, Jiménez-Murcia S, Menchón JM. *Depress Anxiety.* 2011 Oct 3;28(10):932-40.
10. **Stressful life events at onset of obsessive-compulsive disorder are associated with a distinct clinical pattern.** Real E, Labad J, Alonso P, Segalàs C, Jiménez-Murcia S, Bueno B, Subirà M, Vallejo J, Menchón JM. *Depress Anxiety.* 2011 May;28(5):367-76.

LLISTA D'ABREVIACIONS

TOC: trastorn obsessivocompulsiu

DSM: *diagnostic and statistical manual of mental disorders*

TDC: trastorn dismòrfic corporal

GABA: *gamma-aminobutyric acid*

PANDAS: *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus*

GWAS: *genome wide association studies*

BDNF: *brain derived neurotrophic factor*

COMT: catecol-o-metiltransferasa

MAOA: monoamina oxidasa A

IOCDF-GC: *international obsessive-compulsive disorder foundation genetics collaborative*

TCC: teràpia cognitivoconductual

SNP: *single nucleotide polymorphism*

OCCGW: *obsessive-compulsive cognitions working group*

VNTR: *variable number tandem repeat*

NMDA: N-metil-D-aspartat

SERTPR: *serotonin transporter promoter polymorphic region*

TDAH: trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat

FS: fenòmens sensorials

ROII: *revised obsessional intrusions inventory*

EVE: esdeveniment vital estressant

RM: ressonància magnètica

SG: substància grisa

CPF: còrtex prefrontal

CCA: còrtex cingulat anterior

COF: còrtex orbitofrontal

VBM: *voxel-based morphometry*

OBIC: *obsessive compulsive disorder brain imaging consortium*

CPFdm: còrtex prefrontal dorsomedial

CPFdl: còrtex prefrontal dorsolateral

CPFvl: còrtex prefrontal ventrolateral

RMf: ressonància magnètica funcional

BOLD: *blood oxygenation level dependent signal*

AMS: àrea motora suplementària

MSIT: *multisource interference task*

CPFvm: còrtex prefrontal ventromedial

CCP: còrtex cingulat posterior

ECP: estimulació cerebral profunda

ICA: *independent component analysis*

DMN: *default mode network*

SSRT: *stop signal reaction time*

DCM: *dynamic causal modelling*

DTI: *diffusion tensor imaging*

SB: substància blanca

NAA: N-acetilaspargat

NAAG: N-acetilaspargilglutamat

Glu: glutamat

Gln: glutamina

Glx: mesura conjunta de la concentració de glutamat, glutamina i GABA

ROI: *region of interest*

Y-BOCS: *Yale-Brown obsessive compulsive scale*

DY-BOCS: *dimensional Yale-Brown obsessive compulsive scale*

PI: *Padua inventory*

OCI-R: *obsessive-compulsive inventory revised*

AF: anisotropia fraccional

DR: difusivitat radial

DA: difusivitat axial

DM: difusivitat mitjana

SCID: *structured clinical interview for DSM-IV*

USP-SPS: *University of São Paulo sensory phenomena scale*

HDRS: *Hamilton depression rating scale*

HARS: *Hamilton anxiety rating scale*

TC: *tomografia computerizada*

SPECT: *single photon emission computed tomography*

PET: *positron emission tomography*

MNI: *Montreal Neurological Institute*

FWHM: *full width at half maximum*

GLM: *general linear model*

IAPS: *International Affective Picture System*

FWE: *family wise error*

FDR: *false discovery rate*

LLISTA DE TAULES I FIGURES

Taula 1. Resum de l'associació entre les dimensions clíniques del TOC i el volum regional de substància grisa (SG) en estudis de RM estructural.

Taula 2. Resum dels estudis de RM funcional mitjançant paradigmes de provocació de símptomes obsessivocompulsius.

Taula 3. Resum dels correlats neurals de les dimensions clíniques del TOC durant estudis de RM funcional.

Figura 1. Esquema del funcionament del circuit cortico-estriato-talàmic.

Figura 2. Esquema de les característiques que diferencien les obsessions autògenes i reactives.

INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Epidemiologia i característiques clíniques del Trastorn obsessivocompulsiu

El trastorn obsessivocompulsiu (TOC) és un dels trastorns mentals més freqüents, amb una prevalença estimada al llarg de la vida d'entre l'1 i el 3% en la població general. Malgrat el trastorn presenta una distribució epidemiològica homogènia entre diversos països i cultures (Fontenelle i cols., 2004, 2006; Ruscio i cols., 2010), s'ha descrit un efecte cultural en el contingut dels símptomes obsessivocompulsius (Pallanti, 2008). L'edat d'inici del trastorn presenta una distribució bimodal, amb un primer pic al voltant dels 10 anys d'edat i un segon pic durant els primers anys de l'edat adulta (19-21 anys) (Flament i cols., 1990; Geller, 2006; Geller i cols., 1998; Rasmussen i Eisen, 1992). En poblacions pediàtriques, es descriu de forma sòlida una major prevalença del trastorn en el sexe masculí, fet que coincideix amb la menor edat d'inici del trastorn referida pels pacients homes, que s'igualava a la del sexe femení una vegada arribats a l'edat adulta (Geller, 2006; Geller i cols., 1998). Per altra banda, el TOC es troba entre les 10 primeres causes d'incapacitat mèdica a nivell mundial, suposant un elevat cost econòmic en la sanitat pública i un impacte significatiu en la qualitat de vida tant dels pacients com dels seus cuidadors (Andlin-Sobocki i Wittchen, 2005; Hollander i cols., 1996; Lopez i Murray, 1998; Macy i cols., 2013; Stengler-Wenzke i cols., 2006).

El trastorn obsessivocompulsiu es caracteritza típicament per la presència d'obsessions, definides com a imatges o pensaments intrusius, no desitjats i de caràcter principalment egodistònic que generen ansietat i malestar significatius i que s'associen a conductes repetitives o d'evitació amb l'objectiu de reduir aquesta ansietat (compulsions) (Abramowitz i cols., 2009; American Psychiatric Association, 2013). La ubicació nosològica del TOC en els sistemes de classificació diagnòstica ha estat motiu de controvèrsia els darrers anys. Fins al DSM-IV TR (American Psychiatric Association, 2000), el TOC havia estat classificat dins del capítol de Trastorns d'ansietat, d'acord amb les característiques compartides entre ells. Entre els arguments que defensen la ubicació del TOC dins del grup dels trastorns d'ansietat, hi trobem la consideració de l'ansietat provocada per les obsessions com a símptoma nuclear del trastorn (a diferència de les compulsions, que actuarien com a conducta d'escapament similar a les conductes evitatives i de cerca de seguretat que s'observen en els trastorns d'ansietat),

l'elevada comorbiditat descrita entre el TOC i altres trastorns d'ansietat, l'existència d'un patró d'agregació familiar per ambdós trastorns i finalment, la resposta a abordatges psicològics similars, basats principalment en l'exposició a estímuls ansiògens (Nestadt i cols., 2001; Stein i cols., 2010). Per altra banda, però, en la darrera edició del DSM, publicada el 2013 (DSM-5), el TOC ocupa un capítol propi, independent dels trastorns d'ansietat, anomenat "Trastorn obsessivocompulsiu i trastorns relacionats", que inclou, a banda del TOC, el trastorn dismòrfic corporal (TDC), la tricofil·lomania i el trastorn d'acumulació (aquest últim com a nova categoria diagnòstica, independent dels símptomes d'acumulació associats al TOC). Aquesta darrera proposta de classificació sorgeix del model suggerit per Hollander i Wong (1995), que descriu l'espectre obsessivocompulsiu basant-se en el continu fenotípic de compulsivitat-impulsivitat. Segons aquest model, els trastorns inclosos en l'espectre obsessivocompulsiu compartirien més similituds clíniques, de resposta al tractament, neurobiològiques i genètiques entre ells que amb els trastorns d'ansietat (Grados, 2010; Murphy i cols., 2010; Phillips i cols., 2010; Züchner i cols., 2009) malgrat estudis genètics recents posen de manifest la dificultat per a una clara diferenciació entre aquestes dues aproximacions, en part associada a la pròpia heterogeneïtat del trastorn (Bienvenu i cols., 2012; López-Solà i cols., 2016a,b). L'espectre obsessivocompulsiu inclouria també aquelles preocupacions centrades en sensacions corporals i de l'aparença (TDC, hipocondria, anorèxia nerviosa), trastorns del control d'impulsos (tricofil·lomania, compulsions sexuals, joc patològic, cleptomania, trastorn d'abús de substàncies) i trastorns neuropsiquiàtrics de base autoimmune associats a processos infecciosos (Bienvenu i cols., 2000; Hollander i cols., 2008).

1.2. Etiopatogènia del TOC

Al llarg de les darreres dècades, els factors neurobiològics i el model d'interacció gen-ambient, ja proposat per la majoria de trastorns mentals, han anat adquirint una major rellevància en els models etiopatogènics del TOC. Des d'un punt de vista clínic, però, la integració dels models neurobiològic i cognitivoconductual, ambdós amb ampli suport empíric, permet una comprensió més àmplia del trastorn.

D'acord amb una aproximació cognitivoconductual, un pensament intrusiu assoliria característiques obsessives quan l'individu li confereix una elevada importància o sentit

d'amenaça, portant-lo a experimentar un intens malestar i a intentar suprimir o reemplaçar el pensament o imatge intrusa per un altre de més agradable així com a portar a terme accions per a prevenir qualsevol perill associat al pensament experimentat. Des d'aquesta perspectiva, doncs, les compulsions i rituals apareixerien amb l'objectiu d'eliminar els pensaments obsessius i prevenir qualsevol conseqüència negativa d'aquests. La disminució de l'ansietat i malestar associats als pensaments obsessius o la desaparició temporal d'aquests immediatament després de les compulsions actuaria com factor mantenedor tant de les compulsions com de les creences desadaptatives associades als pensaments obsessius.

Per altra banda, les bases neurobiològiques del TOC s'han vist recolzades principalment per estudis neuroquímics i de neuroimatge. La hipòtesi serotoninèrgica fou la primera en proposar-se, fonamentada en dades com la resposta clínica al tractament amb fàrmacs antidepressius d'acció serotoninèrgica i l'agreujament simptomàtic després de l'administració d'antagonistes serotoninèrgics en pacients en remissió clínica, així com en la identificació de marcadors perifèrics de la funció serotoninèrgica i la normalització de paràmetres bioquímics i neuroendocrins després de l'administració d'antidepressius serotoninèrgics (Stein, 2000; Vallejo, 1995). De tota manera, però, existeix encara controvèrsia sobre si l'acció serotoninèrgica seria directa o bé es produiria de forma indirecta a través de compensacions de les alteracions primàries en altres sistemes de neurotransmissió. En aquest sentit, existeixen diverses propostes sobre la rellevància d'altres neurotransmissors com la dopamina, l'àcid gamma-aminobutíric (GABA) i el glutamat, hormones com la vasopressina i la somatostatina i aminoàcids com l'arginina en els mecanismes etiològics del TOC. La hipòtesi glutamatèrgica ha anat adquirint un pes específic en els darrers anys, fonamentada en la relació d'aquest neurotransmissor amb mecanismes de plasticitat neuronal i recolzada per resultats obtinguts en estudis de neuroimatge, genètics, assaigs clínics així com en models animals (Ting i Feng, 2008), suggerint un rol important de la hiperactivació glutamatèrgica corticolímbica en pacients amb TOC (Nordstrom i Burton, 2002).

Per altra banda, la hipòtesi neuroimmunològica té una especial rellevància etiopatològica en un subgrup de pacients amb inici del TOC en edat infantil. Swedo i cols. (1998) proposaren el terme PANDAS (*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcus*) per definir aquells casos en els que pacients en edat infantil o infanto-juvenil presentaven un episodi o exacerbació brusca de

síntomes obsessivocompulsius després d'una infecció per *Estreptococ* beta-hemolític del grup A. Els símptomes d'aquests pacients eren secundaris al dany en els ganglis basals provocat per autoanticossos i per tant podien beneficiar-se de tractaments immunològics com immunoglobulines o plasmafèresi.

Els estudis de neuroimatge estructural i funcional han recolzat l'existència d'una disfunció en el sistema cortico-estriato-talàmic com a model neuroanatòmic del TOC, amb implicació principalment dels ganglis basals, el tàlem i els còrtex orbitofrontal i cingulat anterior. Específicament, el circuit cortico-estriato-talàmic consta d'un bucle directe i un d'indirecte. El primer, el bucle directe, es projecta del còrtex a l'estriat a través d'una connexió glutamatèrgica activadora i d'aquí al globus pàl·lid intern i la *pars reticulata* de la substància negra amb dues projeccions inhibidores a través de GABA, de forma que el balanç del bucle directe és d'activació del tàlem a través d'un circuit de retroalimentació positiva. I el segon, el bucle indirecte, activa l'estriat des del còrtex, que alhora exerceix una funció inhibidora sobre el globus pàl·lid extern, de forma similar a la via directa, però des d'aquí el circuit continua cap al nucli subtalàmic de forma inhibidora per activar després el pàl·lid intern i confluir amb la via directa cap a la projecció inhibidora al tàlem i d'aquest de nou cap al còrtex. Així, l'existència de tres connexions inhibidores en el circuit indirecte dona lloc a un efecte net inhibitori sobre el tàlem, és a dir, a un circuit de retroalimentació negativa. Saxena i Rauch (2000) proposaren una hiperactivació de la via directa en els pacients amb TOC, a diferència dels subjectes sans en els que les vies directa i indirecta s'equilibren i compensarien entre elles. Aquesta hiperactivació de la via directa donaria lloc a un efecte d'excitació o desinhibició del tàlem i a l'aparició de conductes estereotipades en resposta a estímuls interpretats com a perillosos de forma errònia, amb dificultat per a poder-les inhibir o substituir per conductes més adaptatives (veure Figura 1).

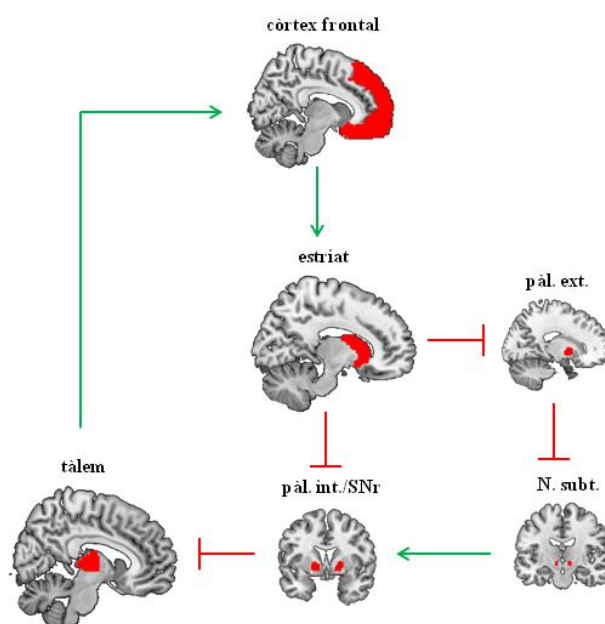


Figura 1. Esquema del funcionament del circuit cortico-estriato-talàmic (pàl. int: pàl·lid intern, pàl. ext: pàl·lid extern, SNr: substància negra *pars reticulata*, N. Subt: nucli subtalàmic). Els colors verd i vermell indiquen connexions activadores i inhibidores respectivament.

Més enllà de donar suport al model cortico-estriato-talàmic, els estudis de neuroimatge, així com també els neurocognitius, han presentat dades que suggeririen el rol d'altres regions cerebrals en l'etiopatogènia i les manifestacions clíniques del TOC (Menzies i cols., 2008). Així, per exemple, l'amígdala, com a regió nuclear de l'ansietat i la por, s'ha associat amb la simptomatologia obsessivocompulsiva tot i que existeix la controvèrsia sobre si la relació entre ambdues es posaria de manifest davant símptomes específics del trastorn o ansiogènics més inespecífics (Milad i Rauch, 2012). Més endavant s'abordarà una descripció més detallada dels estudis de neuroimatge estructural i funcional en el TOC i la seva relació amb aspectes clínics concrets.

Existeix una clara evidència de que el TOC té una base genètica, amb xifres de concordança d'entre el 63 i el 87% segons estudis realitzats amb bessons monozigòtics i un augment d'entre el 10 i el 22.5% en la ràtio de TOC entre els familiars de primer grau de pacients amb TOC en comparació amb el risc existent a la població general (Hanna i cols., 2005b; Inouye, 1965; Nestadt i cols., 2000; Pauls i cols., 1995; Rasmussen i Tsuang, 1984). Tanmateix, els estudis d'associació genètica o els estudis GWAS (*genome wide association studies*) han reportat resultats poc consistents. En

general, els resultats presentats suggereixen una associació del trastorn amb múltiples gens que tindrien un efecte additiu en la probabilitat de desenvolupar un TOC. En una recent metanàlisi amb 113 estudis, Taylor (2013) examinà vint polimorfismes relacionats amb la regulació de la serotonina, la dopamina, el glutamat, les catecolamines i neurotrofines com el BDNF. D'aquests, dos polimorfismes relacionats amb la modulació de la serotonina (el transportador i el receptor HTR2A de la serotonina), i específicament en homes, variants relacionades amb la regulació catecolaminèrgica (COMT i MAOA), mostraren una associació significativa amb el trastorn. Així mateix, també es va descriure una tendència no significativa per a dos polimorfismes relacionats amb la dopamina (el transportador i el receptor DRD3 de la dopamina) i un polimorfisme relacionat amb el gen que codifica pel transportador SLC1A1 del glutamat. Contràriament, l'estudi GWAS portat a terme per la *OCD Foundation Genetic Collaborative* (IOCDF-GC), formada per més de 20 grups de recerca en TOC, no va identificar cap SNP associat al TOC amb un nivell de significació *genome-wide* (Stewart i cols., 2013).

En general, doncs, els resultats obtinguts dels estudis genètics contribueixen a la idea del TOC com a trastorn etiològicament heterogeni, associat a l'efecte additiu de diversos gens amb un efecte menor. Aquesta perspectiva etiològica tindria repercussió en l'aproximació a la recerca en el TOC, per exemple, en la consideració de que els estudis d'associació genètica podrien no tenir un poder estadístic suficient per a poder detectar efectes menors o bé en la qüestió sobre la forma més adequada d'estudiar l'efecte de variables moderadores com ara els subtipus de TOC en els resultats dels estudis genètics (per exemple, el TOC d'inici precoç, més prevalent en nens, o el perfil de símptomes obsessivocompulsius).

1.3. Heterogeneïtat clínica en el TOC. Propostes de subdivisió del trastorn

L'heterogeneïtat en les manifestacions clíniques del TOC és un tret característic del trastorn. De fet, ja des del 1869, Falret distingia entre la "*folie du doute*" (bogeria del dubte) i el "*délire du toucher*" (deliri de tocar). A la pràctica clínica diària, és habitual veure que dos pacients amb el diagnòstic de TOC refereixen una simptomatologia completament diferent o que, malgrat s'ha descrit una certa estabilitat clínica intrapacient al llarg del temps (Mataix-Cols i cols., 2002b), poden aparèixer

fluctuacions tant en la intensitat com en el contingut de les obsessions i compulsions al llarg de l'evolució del trastorn.

Aquesta heterogeneïtat clínica té un impacte significatiu en el plantejament de la recerca en el TOC de manera que s'ha suggerit que diferents expressions del trastorn podrien reflectir diferències també a nivell etiopatogènic. Així, durant els darrers anys, s'ha posat de relleu el rol d'aquesta variabilitat clínica en la inconsistència d'alguns dels correlats neurobiològics descrits pel trastorn i la necessitat de definir subgrups de pacients més homogenis a nivell clínic i neurobiològic.

El model multidimensional proposat per Mataix-Cols i cols. (2005), que classifica els pacients i els seus símptomes en diferents dimensions clíniques en funció del contingut de les obsessions i les compulsions, és el més estès en la pràctica diària, tant a nivell clínic com de recerca. Tanmateix, s'han proposat també diversos subtipus dins del TOC basats en característiques epidemiològiques i clíniques específiques dels pacients, més enllà del contingut de les obsessions i les compulsions. Entre aquests, el TOC associat a tics i el TOC d'inici pediàtric o precoç serien els més sòlidament identificats (de Mathis i cols., 2006; Leckman i cols., 2009) i, juntament amb el PANDAS, foren proposats per a la seva inclusió en el DSM-5 com a “Especificadors” del diagnòstic de TOC encara que finalment només el primer va ser inclòs a la versió definitiva (American Psychiatric Association, 2013; Leckman i cols., 2010).

A més a més, altres característiques clíniques com l'existència de fenòmens sensorials associats a les compulsions (Ferrão i cols., 2012), la presència d'esdeveniments vitals estressants associats a l'inici del trastorn (Real i cols., 2011; Rosso i cols., 2012) o la classificació de les obsessions en autògenes i reactives segons la proposta de Lee i Kwon (2003) s'han associat a patrons clínics específics encara que l'estudi dels seus correlats neurobiològics ha rebut una menor atenció.

1.3.1. Model multidimensional

Des de la primera proposta plantejada per Baer (1994) on es descriu tres factors per a classificar els símptomes obsessivocompulsius (**ordre/simetria**, **contaminació/neteja**, **obsessions pures**), s'han publicat diverses anàlisis factorials que han suggerit, majoritàriament, entre 3 i 5 factors o dimensions clíniques que explicarien fins al 70%

de la variància clínica (Mataix-Cols i cols., 2005). La metanàlisi posterior presentada per Bloch i cols. (2008), incloent 21 anàlisis factorials i 5.124 participants (dels quals 4 estudis eren formats per 679 participants nens), identificaren 4 dimensions simptomàtiques (**pensaments prohibits, acumulació, ordre/simetria, contaminació/neteja**). La diferència entre les propostes de 4 i 5 factors es basa principalment en la classificació dels símptomes corresponents al factor o dimensió **pensaments prohibits** o **obsessions pures**. Aquesta dimensió inclouria les obsessions de contingut agressiu, pensament màgic, somàtiques i de temàtica sexual, religiosa o moral, així com les compulsions relacionades, ja siguin comprovacions o conductes evitatives. En les propostes de 5 factors, aquests símptomes es repartirien en un factor denominat d'**agressivitat/comprovació**, format pels pensaments i imatges intruses de contingut agressiu i de pensament màgic amb les compulsions associades, i un factor **sexual/religiós**, amb obsessions de contingut sexual, religiós o moral i les seves compulsions associades.

Malgrat les diferències metodològiques existents entre els diversos estudis realitzats en termes dels instruments utilitzats, el sistema de puntuació atorgada a cada dimensió clínica, la consideració dels símptomes al llarg de la vida o de forma transversal en el moment de l'exploració, la utilització de categories definides prèviament o l'anàlisi per ítems així com la realització d'anàlisis factorials exploratoris o confirmatoris, els estudis mostren resultats similars essent les solucions factorials més consistentes aquelles que obtenen 4 o 5 dimensions. De forma interessant, els estudis amb mostres pediàtriques i mixtes han descrit una estructura de classificació similar (Stewart i cols., 2008).

Per altra banda, Rosario-Campos i cols. (2006) han postulat la necessitat d'emfatitzar la naturalesa dimensional del model basant-se en l'experiència prèvia en estudis genètics. Aquests referiren una major potència utilitzant un rang de puntuació per a cada factor o dimensió clínica, des de l'absència fins a una puntuació màxima establerta de severitat, de manera que no seria possible establir una punt de tall absolut entre la puntuació en pacients i en població normal. En la seva proposta, Rosario-Campos i cols. (2006) obtingueren 6 factors a partir de l'anàlisi factorial dels símptomes obsessivocompulsius realitzat, on a banda de les 5 dimensions ja descrites prèviament, afegia una dimensió denominada **miscel·lània** que inclouria aquells símptomes de contingut principalment somàtic i supersticiós que no corresponen a cap de les dimensions ja existents. Igualment, és important remarcar que, en qualsevol de les propostes, les dimensions

clínicas es caracteritzen per no ser mútuament excloents i s'han descrit com a temporalment estables, tot i que els estudis de seguiment s'han realitzat a un màxim de 7 anys (Mataix-Cols i cols., 2002b; Rufer i cols., 2005).

S'han descrit associacions entre les diferents dimensions clíniques i altres variables sociodemogràfiques, clíniques i genètiques malgrat aquestes poden considerar-se, en general, poc consistents. Alhora, diversos estudis han analitzat l'efecte modulador de les dimensions clíniques sobre les bases neurals estructurals i funcionals del TOC, que es comentarà en posteriors apartats d'aquest text. A nivell sociodemogràfic, el sexe masculí s'ha relacionat amb una major freqüència de símptomes d'**ordre/simetria** i **sexual/religiosos** i entre les pacients dones, s'ha descrit un predomini de símptomes de les dimensions d'**agressivitat/comprovació**, **acumulació** i **contaminació/neteja** (Labad i cols., 2008; Mataix-Cols i cols., 1999; Torresan i cols., 2013). Més específicament, s'ha associat la dimensió clínica de **contaminació/neteja** amb una major probabilitat de presentar l'inici del trastorn durant l'embaràs o el postpart, suggerint un component hormonal associat a aquest tipus de símptomes (Labad i cols., 2008; Maina i cols., 1999; Uguz i cols., 2007). Les diverses dimensions clíniques també han mostrat una relació desigual amb l'edat d'inici del trastorn, de manera que s'ha descrit una relació negativa entre aquesta i els símptomes d'**ordre/simetria**, **sexual/religiosos** i d'**agressivitat/comprovació**, amb una interacció significativa amb el gènere en un dels estudis (Kichuk i cols., 2013; Labad i cols., 2008; Mataix-Cols i cols., 1999; Uguz i cols., 2006).

Alguns treballs han intentat identificar diferències en aspectes evolutius del trastorn en funció de la simptomatologia predominant. Així, s'ha descrit una major probabilitat de presentar un curs oscil·lant en els pacients amb un predomini d'obsessions de contingut **agressiu** i al voltant dels denominats **pensaments prohibits** (Kichuk i cols., 2013). A més a més, els símptomes d'**acumulació** s'han relacionat amb un estil educatiu patern caracteritzat per una baixa amabilitat emocional (Alonso i cols., 2004), i un estudi d'Albert i cols. (2010) ha descrit que una major puntuació en la dimensió **contaminació/neteja** podria predir una major puntuació en diversos dominis d'acomodació familiar al trastorn.

Pocs estudis han avaluat l'existència d'associacions específiques entre les diverses dimensions del TOC i la comorbiditat amb altres trastorns psiquiàtrics, amb uns

resultats que es poden considerar poc específics o conclouents. En general, la relació més acceptada és l'observada entre els símptomes d'**ordre/simetria** i els tics, ja descrita en estudis de mostres de pacients amb TOC i Síndrome de Tourette, malgrat estudis més recents no l'han replicat (de Mathis i cols., 2009; Gomes de Alvarenga i cols., 2012; Leckman i cols., 1997; Miguel i cols., 1997). Altres estudis han intentat establir patrons de comorbiditat, com el de Hasler i cols. (2005), en el que s'avaluà una mostra de 317 pacients amb TOC i descriviren una àmplia relació entre la dimensió d'**agressivitat/comprovació** (incloent els símptomes de temàtica sexual, religiosa i moral així com els de contingut somàtic) i trastorns depressius i d'ansietat. Així mateix, alguns trastorns d'ansietat i el trastorn bipolar tipus II es relacionaren amb la dimensió d'**ordre/simetria** i, igualment, observaren una major associació de trastorns de la conducta alimentària amb la dimensió de **contaminació/neteja**. Més recentment, el mateix grup replicà en una mostra major, de 418 pacients, l'associació entre la dimensió d'**agressivitat/comprovació** i els trastorns afectius, a la vegada que descriviren la relació entre la dimensió d'**ordre/simetria** i el trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat (TDAH), el trastorn per dependència d'alcohol i la bulímia nerviosa (Hasler i cols., 2007). Recentment, Torres i cols. (2016) han descrit una elevada comorbiditat amb trastorns d'ansietat de forma àmplia per totes les dimensions clíniques excepte la dimensió d'**ordre/simetria** així com una associació entre la dimensió d'**agressivitat/comprovació** i trastorns del control d'impulsos i d'excoriació, la relació entre la dimensió **sexual/religiosa** i els trastorns afectius, de tics i el TDC, i l'associació entre la dimensió d'**acumulació** i trastorns depressius, trastorns del control dels impulsos, tics i TDAH. De forma específica, però, la dimensió d'**acumulació** ha suscitat un interès creixent els darrers anys, de manera que s'ha reportat, a banda de les comorbiditats ja mencionades, la seva relació amb el trastorn per ús de substàncies (Wheaton i cols., 2008), el trastorn bipolar, els trastorns de la conducta alimentària (Fontenelle i cols. 2004; Wheaton i cols., 2008) o els trastorns de personalitat del Cluster C (Mataix-Cols i cols., 2000), amb un efecte de gènere significatiu descrit en algun dels estudis (Wheaton i cols., 2008). Finalment, els símptomes de la dimensió **sexual/religiosa** s'han associat a una major presència d'ideació i planificació suïcida encara que l'associació amb la presència de temptatives autolítiques no ha resultat significativa (Torres i cols., 2011).

Grisham i cols. (2011) analitzaren, de forma retrospectiva, un conjunt de factors de risc potencials per al diagnòstic de TOC en una cohort de pacients així com en un grup de subjectes controls i un grup de pacients amb altres trastorns d'ansietat. Malgrat que la mida de les tres mostres resultà poc balancejada, els insults perinatals s'associaren a un increment de risc per a l'aparició de símptomes d'**ordre/simetria** i **agressius/morals** mentre que la presència d'habilitats motores disminuïdes durant la infantesa o la pèrdua d'una figura parental prediren la presència posterior de símptomes relacionats amb **dubtes/comprovació**. Per altra banda, els pacients amb símptomes de la dimensió **contaminació/neteja** es troben entre aquells que més freqüentment referiren la presència d'algun esdeveniment vital estressant coincidint amb l'inici del trastorn a l'estudi de Real i cols. (2011) encara que, en un estudi posterior, aquesta associació es va descriure per aquells pacients amb símptomes de contingut **somàtic** i d'**ordre/simetria** (Rosso i cols., 2012).

El nivell d'*insight*, o consciència de trastorn, també ha mostrat diferències entre les diverses dimensions clíniques, essent menor per als símptomes d'**acumulació** i de **contaminació/neteja** i més elevat per als d'**agressivitat/comprovació** (Cherian i cols., 2012; Jakubovski i cols., 2011; Matsunaga i cols., 2010), encara que, de forma general, Fontenelle i cols. (2013) reportaren una correlació significativa entre la severitat del símptomes i el nivell d'*insight* per a cada dimensió clínica. Probablement en relació, com a mínim en part, amb aquest aspecte, els símptomes d'**acumulació** s'han associat a una pitjor evolució i a una major durada del trastorn (Eisen i cols., 2013; Matsunaga i cols., 2010). En aquest sentit, en una metanàlisi amb 21 estudis i 3.039 pacients, els símptomes d'**acumulació** presentaren una pitjor resposta al tractament tant farmacològic com conductual (Bloch i cols., 2014). Una menor resposta a la teràpia cognitivoconductual (TCC) s'ha descrit també pels símptomes de contingut **sexual/religiós** i **somàtic** (Alonso i cols., 2001; Rufer i cols., 2006; Williams i cols., 2014), mentre que els símptomes d'**agressivitat/comprovació** s'han associat a una millor resposta en pacients en edat pediàtrica (Storch i cols., 2008a). Contràriament, s'ha descrit una millor resposta al tractament amb fàrmacs inhibidors de la recaptació de serotonina pels símptomes de les dimensions d'**agressivitat/comprovació** i **sexual/religiosa** (Landeros-Waisenberger i cols., 2010).

A nivell cognitiu, s'ha estudiat la relació entre les dimensions clíniques i creences disfuncionals específiques. Així, els símptomes d'**ordre/simetria** s'han associat a

nivells elevats de perfeccionisme i intolerància a la incertesa així com a una marcada sensació de "trobar-se incomplet", mentre que els símptomes de contingut **agressiu**, **sexual** o **moral** s'han relacionat amb puntuacions més elevades en la necessitat de control i la importància dels pensaments. Per altra banda, els símptomes relacionats amb **dubtes/comprovacions** presentarien una associació més marcada amb les creences disfuncionals consistentes en la sobreestimació del perill i la hiperresponsabilitat, també presents juntament amb puntuacions elevades en *thought-action fusion*, en les creences disfuncionals associades als símptomes de contingut supersticiós o relacionats amb el pensament màgic (Brakoulias i cols., 2014). Per tant, és important tenir en compte que una mateixa compulsió, consistent per exemple en la realització d'una determinada comprovació, pot estar induïda per motivacions diferents (Ecker i Gönner., 2008). En el cas de la dimensió de **contaminació/neteja**, l'associació amb creences disfuncionals específiques ha mostrat resultats discrepants en funció de l'instrument de mesura utilitzat (García-Soriano i Belloch, 2013; Obsessive Compulsive Cognitions Working Group [OCCWG], 2005; Wheaton i cols., 2010).

Alhora, diversos estudis han explorat l'associació entre les diverses dimensions clíniques i el rendiment en diferents dominis cognitius. Leopold i Backenstrass (2015) portaren a terme una metanàlisi amb 13 estudis incloent-hi 535 pacients i instruments corresponents a 10 dominis neuropsicològics diferents. En els resultats, els autors destacaren un millor rendiment associat als símptomes de **contaminació/neteja** en 8 dels 10 dominis cognitius avaluats, amb un major efecte en la planificació i resolució de problemes i la inhibició de resposta. En aquesta línia i en un estudi recent, Rasmussen i cols. (2016) no reportaren alteracions significatives en la inhibició de resposta en pacients amb símptomes de **contaminació/neteja** i de contingut **agressiu** o **sexual/religiós**. A més a més, Lawrence i cols. (2006) i Goldman i cols. (2008) van descriure una major afectació en la presa de decisions i en l'aprenentatge procedimental en els pacients amb símptomes d'**acumulació**. Finalment, en una mostra de pacients pediàtrics, McGuire i cols. (2014) reportaren l'associació entre la presència de símptomes d'**ordre/simetria** i un pitjor rendiment en els dominis de fluència no verbal, velocitat de processament i inhibició/flexibilitat de resposta.

A banda de l'associació entre les diverses dimensions clíniques i aspectes sociodemogràfics i clínics observables en els pacients amb TOC, Katerberg i cols. (2010) i Iervolino i cols. (2011) han descrit un solapament etiològic significatiu,

compartint influència genètica, entre les diverses dimensions del TOC. De forma significativa, la dimensió d'**acumulació** sembla compartir la menor càrrega genètica amb la resta de dimensions clíniques. Per altra banda, les dimensions de **contaminació/neteja** i **acumulació** demostraren tenir un major component familiar que la resta de dimensions clíniques a l'estudi de Chacón i cols. (2007), mentre que Alsobrook i cols. (1999) reportaren que puntuacions majors en les dimensions **ordre/simetria** i **agressivitat/comprovació** predirien un major risc de presència del trastorn en familiars de primer grau de pacients amb TOC. A més a més, estudis d'associació han relacionat diversos al·lells amb determinades dimensions clíniques del trastorn. Per exemple, l'al·lel 2R del polimorfisme VNTR del receptor D4 de la dopamina s'ha associat amb la presència de símptomes d'**ordre/simetria** (Taj i cols., 2013), determinats SNPs del gen *GRIN 2B* que codifica per la subunitat NR2 del receptor NMDA del glutamat i del gen *ESR1* que codifica pel receptor estrogènic alfa s'han relacionat amb els símptomes de **contaminació/neteja** (Alonso i cols., 2011, 2012), i variants en la regió polimòrfica del SERTPR s'han associat amb símptomes de contingut **sexual/religiós** i **somàtic** (Kim i cols., 2005). A més a més, variacions genètiques en el *BDNF*, que ha mostrat nivells plasmàtics disminuïts en pacients amb TOC respecte controls (Dos Santos i cols., 2011), s'han associat amb la resposta al tractament cognitivoconductual en pacients amb símptomes de la dimensió de **contaminació/neteja** (Fullana i cols., 2012).

En general, tenint en compte les dades exposades anteriorment, les associacions entre les dimensions simptomàtiques del TOC i altres variables sociodemogràfiques, clíniques, neuropsicològiques i genètiques són relativament poc sòlides i s'han proposat diversos motius que contribuirien a la dificultat d'establir relacions més consistentes. Per una banda, les diferències en les anàlisis factorials realitzades donen lloc a un número variable de dimensions clíniques en les quals classificar els símptomes obsessivocompulsius. Per altra banda, els diversos estudis existents utilitzen diferents instruments per a valorar la severitat d'aquests símptomes i alhora, malgrat que molts dels estudis descriuen les seves anàlisis des d'una perspectiva dimensional dels símptomes, en realitat són pocs els que analitzen la severitat dels mateixos amb una escala estrictament dimensional. En aquest sentit, l'aproximació dimensional als símptomes permet tenir en compte tota la simptomatologia presentada pels pacients, a diferència dels estudis que consideren la simptomatologia obsessivocompulsiva

predominant per a classificar els pacients en una sola dimensió clínica, fet que sovint no és senzill i que inevitablement menysté l'efecte de la simptomatologia no contemplada sobre els resultats obtinguts. A nivell metodològic, és important destacar també que la diferent prevalença de les diverses dimensions clíniques pot afectar en els resultats. Així, la majoria d'estudis estan formats per mostres de pacients amb un predomini de símptomes de les dimensions d'**agressivitat/comprovació** i **contaminació/neteja**, dificultant la possibilitat de descriure característiques específiques per a les dimensions clíniques menys freqüents.

Malgrat totes les limitacions esmentades, però, cal destacar la particularitat del fenotip clínic d'**acumulació**. L'interès creixent en els darrers anys ha portat a la distinció entre els símptomes d'acumulació presents en el context d'un diagnòstic de TOC d'aquells símptomes propis d'un Trastorn d'acumulació *per se*, és a dir, aquelles conductes d'acumulació que no responen a cap pensament de tipus obsessiu sinó a la percepció d'utilitat, estètica o lligam sentimental que els pacients tenen sobre els objectes. D'acord amb aquesta distinció clínica, de gran interès a l'hora d'interpretar els resultats d'alguns dels estudis publicats (Pertusa i cols., 2010a), el Trastorn d'acumulació ha estat inclòs en el recent DSM-5 com a trastorn independent del TOC dins del mateix capítol anomenat "Trastorn obsessivocompulsiu i trastorns relacionats".

1.3.2. Altres subtipus clínics proposats

A continuació, es descriuen altres subtipus clínics proposats per al TOC d'acord amb característiques epidemiològiques i clíniques específiques més enllà del contingut de les obsessions i compulsions.

- TOC d'inici precoç

Existeix certa variabilitat sobre l'edat a partir de la qual es considera que el trastorn presenta un **inici precoç**. En general, es defineix el TOC d'**inici precoç** en aquells casos en els quals els símptomes apareixen abans de la pubertat però, a nivell pràctic, els diversos estudis publicats han utilitzat un llindar variable entre els 10 i els 18 anys. Igualment, són relativament pocs els estudis que comparen directament els subgrups de pacients que presenten un **inici precoç** o no del trastorn.

El TOC d'**inici precoç** s'ha associat a característiques clíniques concretes que li confereixen la consideració d'un dels subtipus de TOC més homogenis i sòlidament acceptats per a la classificació del trastorn (Leckman i cols., 2009). Taylor i cols. (2011), en una revisió sistemàtica i metanàlisi dels estudis existents, descriviren que, en comparació amb la resta de pacients amb TOC, el TOC d'**inici precoç** presenta un predomini de pacients de sexe masculí, una major severitat, major prevalença de la majoria de símptomes obsessivocompulsius, i una major probabilitat de comorbiditat amb tics i altres trastorns de l'espectre obsessivocompulsiu. Per altra banda, els resultats indicaren també una major prevalença de TOC o símptomes obsessivocompulsius entre els familiars de primer grau dels pacients amb TOC d'**inici precoç**. Més específicament, en relació a la presència o no d'antecedents de TOC en familiars de primer grau, s'ha proposat l'existència de dos subgrups diferents de pacients amb TOC d'**inici precoç**, el TOC familiar i el TOC esporàdic (Hanna i cols., 2005a; Leckman i cols., 2009). En aquest sentit, Real i cols. (2011) descriviren una menor freqüència de factors vitals estressants associats a l'inici del trastorn i una major freqüència d'antecedents familiars del trastorn en aquells pacients amb menor edat d'inici suggerint un major component genètic associat a l'aparició del trastorn en aquest subgrup de pacients. Per altra banda, no s'han reportat diferències en la resposta al tractament farmacològic o cognitivoconductual entre aquells pacients amb un **inici precoç** del trastorn i la resta de pacients amb TOC (Lomax i cols., 2009; Nakatani i cols., 2011; Uguz i cols., 2006).

En el context de la moderada evidència obtinguda dels estudis genètics en el TOC, existeixen escasses dades sobre la comparació entre aquells pacients amb un **inici precoç** i la resta de pacients amb TOC. Entre els gens estudiats, incloent-hi gens relacionats amb el transportador de glutamat, receptors de serotonina i dopamina, COMT i BDNF, s'extreu una evidència moderada de que el TOC d'**inici precoç** s'associaria més freqüentment als al·lels L/L del gen promotor del transportador de serotonina. S'ha suggerit que, probablement, les possibles diferències genètiques entre el TOC d'**inici precoç** i la resta de pacients estarien modulades pel sexe, l'ètnia o el tipus de símptomes obsessivocompulsius estudiats (Taylor, 2011). En un estudi recent de Mas i cols. (2014), avaluant diversos SNPs en 35 gens relacionats amb els sistemes serotoninèrgic, dopaminèrgic, glutamatèrgic, gabaèrgic, amb el BDNF i la neuroregulina, observaren una associació significativa entre l'**inici precoç** del trastorn i

polimorfismes localitzats en gens relacionats amb el GABA (*GAD2*), predominantment en dones, i la serotonina (*HTR1B*), sobretot en dones.

A partir de l'observació de que una proporció significativa de pacients amb TOC d'**inici precoç** presenta una remissió dels símptomes a l'inici de l'edat adulta, Bloch i cols. (2009) avaluaren, de forma longitudinal, 45 pacients pediàtrics després d'una mitjana de 9 anys d'evolució. En el moment de la reavaluació, a l'inici de l'edat adulta, el 44% dels participants presentaren símptomes obsessivocompulsius subclínic i la persistència dels símptomes s'associà amb l'absència de tics comòrbids i el predomini de símptomes d'acumulació.

Tenint en compte el context d'evidència científica disponible, Taylor i cols. (2011) suggeriren que ambdós subgrups de pacients, aquells amb un **inici precoç** o no del TOC, presenten un patró d'alteracions clíniques suficientment diferenciades. Contràriament, però, Leckman i cols. (2010) no consideraren que el subtipus de TOC d'**inici precoç** comptés amb una evidència científica suficient per a tenir-lo en compte com a especificador en la categoria diagnòstica de Trastorn obsessivocompulsiu del DMS-5.

- TOC associat a tics

Els estudis clínics han situat la taxa de comorbiditat entre els trastorns de **tics** i el TOC al voltant del 30% (Miguel i cols., 2005). La relació entre el TOC i els trastorns de **tics** es fonamenta en un component genètic ja que els familiars de pacients amb TOC presenten una elevada taxa de trastorns de **tics** i alhora, també s'ha observat una elevada taxa de símptomes obsessivocompulsius en familiars de pacients amb **tics** en relació a controls (Miguel i cols., 2005). Des d'un punt de vista clínic, s'ha suggerit que els pacients amb **tics** comòrbids podrien constituir un subtipus de TOC amb un perfil clínic homogeni, caracteritzat per una menor edat d'inici, un predomini del sexe masculí, una major freqüència de comorbiditat amb trastorns afectius, ansiosos, TDAH, altres trastorns de l'espectre obsessivocompulsiu com la tricofilomania i el TDC, una major freqüència de fenòmens sensorials acompanyant les compulsions i una major freqüència i severitat de determinats símptomes obsessivocompulsius (Storch i cols., 2008b; Gomes de Alvarenga i cols., 2012). Contràriament, però, Lewin i cols. (2010) no reportaren diferències en la severitat general del trastorn entre els pacients amb i sense

tics comòrbids en una mostra pediàtrica encara que els pacients amb **tics** presentaren una menor severitat de les obsessions, sense diferències en la severitat de les compulsions. A nivell terapèutic, s'ha descrit una millor resposta al tractament en combinació amb antipsicòtics en aquest subgrup de pacients (Bloch i cols., 2006), mentre que no han mostrat diferències en la resposta al tractament amb fluoxetina o sertralina (Husted i cols., 2007) en comparació amb els pacients sense tics comòrbids, ni una major resposta a sertralina respecte placebo (March i cols., 2007).

- TOC amb fenòmens sensorials

Malgrat la descripció habitual dels símptomes obsessivocompulsius inclou típicament la presència d'obsessions i compulsions, aquestes últimes no sempre apareixen com a resposta a pensaments o imatges intrusives sinó que fins en un 65-72% de casos, apareixen precedides o acompanyades de sensacions o experiències subjectives desagradables anomenades de forma genèrica **fenòmens sensorials**. Els **fenòmens sensorials**, inicialment descrits en pacients amb Síndrome de Tourette, inclouen sensacions físiques, de *just-right*, és a dir, la necessitat de sentir que una determinada situació és suficientment correcta o "tal com ha de ser" i sensacions de sentir-se incomplet o d'urgència, que en el cas del TOC porten a la realització d'accions de forma repetida (compulsions) fins a la desaparició d'aquesta sensació desagradable (Lee i cols., 2009; Rosario i cols., 2009; Ferrão i cols., 2012; Gomes de Alvarenga i cols., 2012).

En els pacients amb TOC, la presència de **fenòmens sensorials** s'ha relacionat amb característiques clíniques específiques com els símptomes d'ordre/simetria (Rosario i cols., 2009; Ferrão i cols., 2012), l'inici precoç dels símptomes obsessivocompulsius (Rosario-Campos i cols., 2001), un menor *insight* (Ferrão i cols., 2012), major comorbiditat amb tics i Síndrome de Tourette (Leckman i cols., 1994; Miguel i cols., 2000; Prado i cols., 2008; Gomes de Alvarenga i cols., 2012), i s'ha descrit com a factor predictor de bona resposta al tractament farmacològic i conductual (Miguel i cols., 2000; Summerfeldt, 2004; Shavitt i cols., 2006).

- Obsessions autògenes i reactives

Una classificació alternativa, i des d'una perspectiva categorial, és la proposada per Lee i Kwon (2003, 2005a), que suggereixen la distinció dels pacients amb TOC en funció de les característiques de les obsessions que presenten. Així, aquests autors defineixen dues categories per a les obsessions, i per tant per a la classificació dels pacients, denominades **autògena** i **reactiva**, permetent una tercera categoria mixta per a aquells pacients les obsessions dels quals presenten característiques de les dues anteriors. Aquestes categories s'han mostrat estables en un seguiment a 3 anys (Besiroglu i cols., 2007) i s'han utilitzat també per a la classificació de la naturalesa de les preocupacions en mostres no clíniques (Lee i cols., 2005b; Moulding i cols., 2007).

La classificació de les obsessions en **autògenes** o **reactives** es basa no només en el seu contingut sinó també en altres característiques com l'egodistonicitat dels pensaments intrusos, la resposta emocional induïda o la valoració cognitiva i les estratègies d'afrontament evocades per aquests. Segons aquesta proposta, els pensaments o imatges intruses de contingut agressiu, sexual, religiós i moral quedarien classificats com a obsessions **autògenes** mentre que les obsessions referents a temors de contaminació, accidents, dubtes o errors i la necessitat de simetria o arranjament serien considerades dins del grup d'obsessions **reactives**.

Les obsessions **autògenes** es caracteritzen per ser més egodistòniques, apareixent sovint sense cap desencadenant clar, i més freqüentment observades en pacients que mostren estratègies d'evitació i elevades puntuacions en les dimensions de "control sobre els pensaments" i "importància dels pensaments" del *Revised Obsessional Intrusion Inventory* de Purdon i Clark (1993, 1994). Per altra banda, segons aquesta classificació, les obsessions **reactives** serien menys egodistòniques i sovint evocades per estímuls identificables. Els pacients amb obsessions **reactives** utilitzen generalment estratègies d'afrontament i presenten un elevat nivell de responsabilitat en les seves valoracions cognitives. La Figura 2 resumeix les característiques clíniques que diferencien les obsessions **autògenes** i **reactives**.

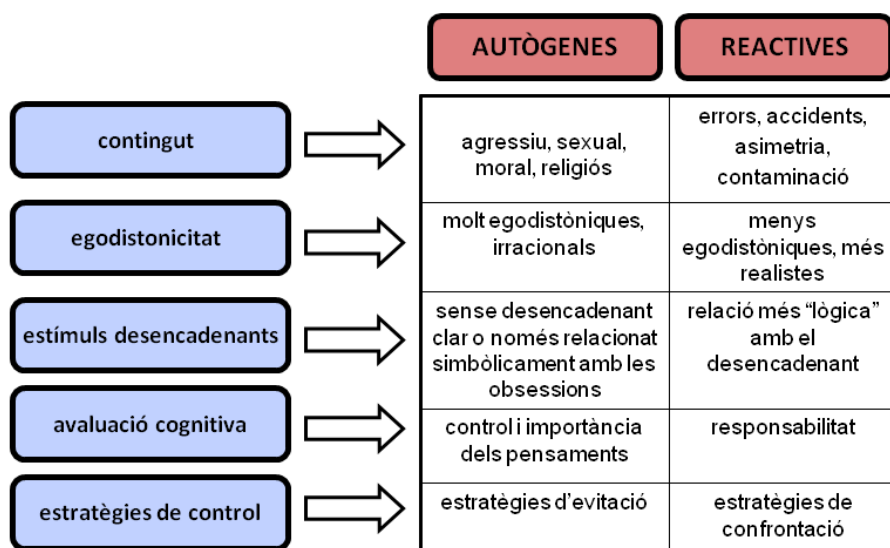


Figura 2. Esquema de les característiques que diferencien les obsessions autògenes i reactives.

Estudis portats a terme amb mostres clíniques han descrit diferències entre aquests dos subgrups de pacients respecte a variables sociodemogràfiques i clíniques, més enllà de les directament relacionades amb la seva definició, així com en el rendiment neurocognitiu. S'ha reportat una associació entre les obsessions **autògenes** i el sexe masculí, una major edat d'inici del trastorn, una menor comorbiditat amb trastorns dissociatius i de l'espectre obsessivocompulsiu i una major comorbiditat amb trastorns depressius (Besiroglu i cols., 2006; Yap i cols., 2012) encara que contràriament, Batmaz i cols. (2016) reportaren recentment una menor comorbiditat amb trastorns psicòtics i l'absència de diferències en la comorbiditat amb trastorns afectius respecte el grup de pacients amb obsessions **reactives**. Els pacients amb obsessions de tipus **autogen** han mostrat també una millor resposta a la farmacoteràpia i a la teràpia cognitiva que els pacients amb obsessions **reactives** en alguns estudis (Besiroglu i cols., 2007; Belloch i cols., 2010), mentre que en altres s'ha reportat una eficàcia similar del tractament farmacològic per ambdós grups de pacients. Tanmateix, es detectà una major prescripció de fàrmacs antipsicòtics en el grup amb obsessions **autògenes** en un dels estudis (Batmaz i cols., 2016). A nivell neuropsicològic, Lee i cols. (2009) i Lee i Telch (2010) reportaren una major dificultat en la inhibició de resposta en els pacients amb obsessions **autògenes** mentre que Aydin i cols. (2014), més recentment, compararen el rendiment entre ambdós grups de pacients en proves d'interferència i flexibilitat cognitiva i no observaren diferències significatives.

- TOC d'inici associat a esdeveniments vitals estressants

En el context del model psicopatològic d'interacció gen-ambient proposat per a la majoria de trastorns mentals, les circumstàncies ambientals adverses han demostrat tenir un rol en l'inici i el curs de trastorns com la depressió, el trastorn bipolar, l'esquizofrènia o el trastorn de pànic (Kendler i cols., 1999; Morgan i Fisher, 2007; Kessler i cols., 2010; Horesh i cols., 2011). Tanmateix, la majoria dels treballs que han estudiat l'efecte de factors estressants sobre la salut mental s'han centrat en esdeveniments traumàtics, principalment soferts durant la infantesa (Bryer i cols., 1987; Kessler i cols., 1997; Mulder i cols., 1998). En el cas del TOC, alguns treballs han suggerit un efecte "desencadenant" de la clínica obsessiva després de patir aquestes experiències traumàtiques (Pitman, 1993; de Silva i Marks, 1999; Gershuny i cols., 2002; Lochner i cols., 2002; Grabe i cols., 2008; Lafleur i cols., 2011) així com un paper modulador d'aquestes sobre la resistència al tractament i els símptomes obsessius predominants (Pitman, 1993; de Silva i Marks, 1999; Lochner i cols., 2002; Cromer i cols., 2007; Gershuny i cols., 2008). Més específicament, Fontenelle i cols. (2012), describiren fenotips clínics diferenciats per als pacients que presenten comorbiditat entre TOC i Trastorn d'estrés posttraumàtic (TEP) en funció de la relació temporal entre l'aparició d'ambdós trastorns (*TOC pretraumàtic, TOC posttraumàtic*).

Tanmateix, els **esdeveniments vitals estressants no traumàtics (EVE)**, molt més freqüents que els traumàtics en la població general, han rebut menys atenció per part dels grups investigadors, encara que existeixen treballs que suggereixen que podrien tenir un efecte desencadenant del TOC (McKeon i cols., 1984; Khanna i cols., 1988; Toro i cols., 1992; Lensi i cols., 1996; Maina i cols., 1999; Findley i cols., 2003; Gothelf i cols., 2004; Sarkhel i cols., 2011; Rosso i cols., 2012).

A més a més, la presència d'**EVE** coincidint amb l'inici del TOC s'ha associat a variables clíniques concretes, com el sexe femení (Bogetto i cols., 1999), una menor història familiar de TOC (Albert i cols., 2002; Labad i cols., 2010; Real i cols., 2011), una major severitat simptomàtica (Cromer i cols., 2007), l'antecedent de complicacions obstètriques (Real i cols., 2011) i la presència de símptomes de contaminació/neteja (Labad i cols., 2010; Real i cols., 2011), d'ordre/simetria, somàtics (Rosso i cols., 2012) i d'agressivitat/comprovació, els darrers associats de forma a específica al part o al postpart com a **EVE** (Maina i cols., 1999; Uguz i cols., 2007). Per altra banda, el TOC

d'inici no precedit per **EVEs** s'ha associat a factors considerats més "genèticament influenciats" com l'edat d'inici precoç, la història familiar de TOC i l'efecte de la interacció gen-ambient en la resistència al tractament (Real i cols., 2013). En general, aquesta proposta de classificació estaria d'acord amb estudis previs que suggereixen que el TOC podria considerar-se com una condició sensible a l'estrès (Miguel i cols., 2005; Real i cols., 2011), malgrat els estudis respecte a aquesta hipòtesi encara són escassos.

A continuació, la segona part d'aquesta introducció fa referència a les dades de neuroimatge més rellevants associades a la neurobiologia del TOC a nivell general i de forma específica, a alguns dels subtipus clínics proposats, ordenades segons els diversos tipus d'anàlisi estructural i funcional.

1.4. Correlats neurals generals del TOC descrits mitjançant Ressonància Magnètica

1.4.1. Estudis estructurals

Les alteracions neuroanatòmiques associades al TOC han estat intensament estudiades durant les dues darreres dècades, encara que amb alguns resultats contradictoris, explicats en part per diferències metodològiques entre els estudis. Els darrers anys, diversos treballs de revisió i metanàlisi han intentat discernir aquells resultats amb una evidència més sòlida (Eng i cols., 2015; Piras i cols., 2015; Radua i Mataix-Cols, 2009; Radua i cols., 2010; Rotge i cols., 2009).

Els primers estudis de neuroimatge estructural consistien en la comparació, entre grups de pacients amb TOC i controls sans, de les diferències de volum en regions d'interès prèviament definides. L'aproximació a través de regions d'interès és una tècnica laboriosa, que implica la delineació manual d'una determinada estructura al llarg de les imatges obtingudes per a cada subjecte, fet que limita, per raons de viabilitat, el nombre de regions i subjectes inclosos a cada estudi i per tant també, el poder estadístic i la generalització dels resultats. La metanàlisi de Rotge i cols. (2009) va incloure un total de 371 pacients amb TOC i 407 subjectes control, tant adults com pediàtrics, i 15 anàlisis, que permetien tenir en compte com a mínim tres avaluacions per a cada regió cerebral considerada. Així, s'avaluaren els volums cerebral global, intracranial, de substància grisa (SG), el volum dels còrtexs prefrontal (CPF), cingulat anterior (CCA), i

orbitofrontal (COF) dret i esquerre, el volum del tàlem i del putamen dret i esquerre i del caudat dret, esquerre i total. Els resultats indicaren una reducció de volum al CCA esquerre i al COF dret i esquerre, així com un increment de volum al tàlem dret i esquerre en els pacients en relació als controls, aquest últim associat positivament a la severitat de les obsessions. És interessant destacar que els resultats dels estudis inclosos a la metanàlisi mostraren una elevada heterogeneïtat per al CCA esquerre i per al caudat dret i total. Així mateix, els resultats per al COF dret es perderen després d'excloure de l'anàlisi l'estudi de Szeszko i cols. (1999) o bé el grup de pacients refractaris al tractament de l'estudi d'Atmaca i cols. (2007).

En els darrers anys, però, s'ha imposat l'ús de la *voxel-based-morphometry* (VBM) en les anàlisis de neuroimatge estructural, ja que permet l'anàlisi de les diferències en el volum de SG al llarg de tot el cervell i a nivell de cada vòxel, sense la necessitat de definir prèviament regions d'interès. El fet de que es tracti d'una tècnica d'anàlisi automàtica, fàcilment disponible i relativament senzilla, ha afavorit l'extensió del seu ús durant els darrers anys, en general amb mostres relativament petites. Radua i cols. realitzaren dues metanàlisis (2009, 2010), la primera amb 12 estudis inclosos, 401 pacients amb TOC i 376 controls, adults i pediàtrics, mentre que en la segona es tingueren en compte els estudis realitzats amb mostres de pacients amb altres trastorns d'ansietat amb l'objectiu d'avaluar l'especificitat per al TOC de les diferències observades en la primera metanàlisi. Més recentment, Eng i cols. (2015) han realitzat la darrera metanàlisi estructural publicada i Tang i cols. (2015) i de Wit i cols. (2014) han reportat dos estudis no inclosos en les metanàlisis mencionades. Aquest darrer estudi consisteix en una meganàlisi amb una mostra multicèntrica de 412 pacients amb TOC i 368 subjectes control provinents de sis centres que formen part de l'*Obsessive-Compulsive Disorder Brain Imaging Consortium* (OBIC).

En general, les dades més robustes fan referència als ganglis basals, més específicament al nucli lenticular, i a les regions corticals frontals. Tant Radua i Mataix-Cols (2009), Radua i cols. (2010) com Eng i cols. (2015), en les respectives metanàlisis, han descrit un augment de volum de SG al nucli lenticular en els pacients amb TOC respecte controls, sobretot al putamen, però també amb extensió al caudat i al tàlem. Aquest augment de volum de SG al nucli lenticular correlacionà positivament amb la severitat del trastorn (Radua i Mataix-Cols, 2009) i de forma interessant, resultà específic per als pacients amb TOC respecte pacients amb altres trastorns d'ansietat (Radua i cols.,

2010). Igualment, de Wit i cols. (2014) observaren un efecte d'interacció entre el grup i l'edat dels subjectes a nivell del putamen dret, de manera que s'observà una major preservació de volum de SG en pacients respecte als controls en funció de l'increment d'edat, una troballa que ja havia estat publicada anteriorment a l'estudi de Pujol i cols. (2004). Contràriament, Tang i cols. (2015) no referiren diferències de volum de SG a nivell de ganglis basals entre pacients i controls. Altres augments de volum de SG s'han descrit al còrtex parietal superior, a nivell del còrtex somatosensorial (Eng i cols., 2015; Radua i Mataix-Cols, 2009), a la regió frontal mitja (Eng i cols., 2015), al còrtex cingulat mig (Eng i cols., 2015), culmen (Eng i cols., 2015), cerebel (de Wit i cols., 2014) i a la regió parahipocampal (Tang i cols., 2015).

Per altra banda, Radua i Mataix-Cols (2009), Radua i cols., (2010) i de Wit i cols. (2014) reportaren disminucions en el volum de SG al CCA i al còrtex prefrontal dorsomedial (CPFdm), de forma específica en els pacients amb TOC respecte pacients amb altres trastorns d'ansietat i controls, mentre que Eng i cols. (2015) no reportaren diferències de volum en aquestes regions. Altres regions que han mostrat una disminució del volum de SG en pacients amb TOC respecte controls han estat el còrtex temporal (Eng i cols. 2015; Tang i cols. 2015), on a més a més, de Wit i cols. (2014) descriviren un efecte d'interacció amb l'edat, el còrtex prefrontal dorsolateral (CPFdl) (Tang i cols., 2015) i l'ínsula anterior amb extensió a la regió frontal inferior (Eng i cols., 2015; de Wit i cols., 2014). Contràriament, en aquesta regió, Tang i cols. (2015) observaren un augment de volum de SG i de Wit i cols. (2014) reportaren una major preservació de volum de SG amb l'edat en el grup de pacients amb TOC respecte controls.

A banda de recollir els resultats descrits anteriorment, Piras i cols. (2015) destacaren, en la seva revisió sistemàtica d'estudis de neuroimatge estructural mitjançant VBM, una elevada heterogeneïtat per als resultats estructurals referents al còrtex orbitofrontal (COF) en funció de la regió específica d'aquest, més lateral o medial. Alhora, aquesta revisió posà de manifest l'existència de diferències en regions fora del circuit frontoestriatal clàssicament descrit en el model neurobiològic del trastorn, com per exemple regions temporolímbiques (com l'amígdala bilateral, el pol temporal i les regions hipotalàmica i parahipocampal), i del circuit corticoestriatal més "executiu" (com el còrtex prefrontal dorsolateral i ventrolateral, CPFdl i CPFvl, i de les àrees parietals i temporooccipitals).

Finalment, Radua i Mataix-Cols (2009) descartaren l'efecte del tractament antidepressiu sobre les diferències de volum regional de SG observades entre pacients i controls.

Altres mètodes basats en el software *FreeSurfer* (Fischl, 2012), han permès analitzar altres variables relacionades amb les característiques cerebrals estructurals, com el gruix cortical i la volumetria subcortical. Com a exemple, Fouche i cols. (2016), en la mateixa mostra de l'OBIC utilitzada per a l'estudi de VBM de de Wit i cols. (2014), reportaren una disminució significativa del gruix cortical en els pacients amb TOC en comparació amb una mostra de subjectes controls als còrtexs frontal inferior, precentral, cingulat posterior, temporal mig i parietal inferior i una disminució del volum de l'hipocamp. Per contra, no observaren augments ni del gruix cortical ni del volum subcortical en els pacients respecte els controls.

1.4.2. Estudis funcionals sota una tasca

La Ressonància Magnètica funcional (RMf) es basa en l'anàlisi de la senyal BOLD (*blood-oxygenation level dependent signal*), és a dir, els canvis en el nivell d'oxigenació de la sang al llarg del temps, com a senyal indirecta de l'activitat de les neurones en una determinada regió cerebral. Les tasques més utilitzades en els experiments de RMf tenen com a objectiu identificar diferències d'activitat a les regions proposades en el model neurobiològic del TOC.

En general, no existeix un consens sòlid en els resultats dels estudis de neuroimatge funcional que intenten relacionar els correlats neurals implicats en les bases neurobiològiques del TOC i les alteracions observades en dominis neuropsicològics determinats. S'han suggerit diversos motius per aquesta falta de consens, com per exemple, d'una banda, la pròpia complexitat d'aquestes funcions neuropsicològiques o les limitacions en la sensibilitat de detecció d'alguns tests neuropsicològics, i, per altra banda, altres limitacions metodològiques associades a l'avaluació del trastorn, com l'efecte de possibles comorbiditats (Basso i cols., 2001), un possible efecte del tractament psicofarmacològic (Mataix-Cols i cols., 2002a), o la pròpia heterogeneïtat clínica del TOC.

Els estudis de RMf en mostres de TOC són múltiples i heterogenis i per aquest motiu, amb l'objectiu d'organitzar de la forma més clara possible les dades disponibles, es

resumeixen els resultats en funció dels processos cognitius i tasques avaluades. En la metanàlisi realitzada per Eng i cols. (2015), ja mencionada anteriorment en aquest text, es consideraren els processos cognitius d'**inhibició de resposta**, **interferència o monitoratge de l'error**, i **flexibilitat cognitiva**, però altres tasques relacionades amb aspectes **emocionals**, **funcions executives** (com la **memòria de treball** o la **planificació**), la **creació d'hàbits**, processos cognitius relacionats amb la **incertesa** i el **risc** o la **recompensa** han estat també estudiats en menor mesura.

La **inhibició de resposta**, en relació a la supressió de les respostes motores i per tant a l'aparició de rituals i compulsions en el TOC, ha estat avaluada en diversos estudis de neuroimatge mitjançant les tasques *Go/No-go* (Maltby i cols., 2005; Morein-Zamir i cols., 2015, Page i cols., 2009; Roth i cols., 2007; Tolin i cols., 2014) i *Stop Signal Task* (de Wit i cols., 2012; Kang i cols., 2013; Wolley i cols., 2008). L'èxit en la inhibició de resposta s'ha associat de forma predominant a un decrement d'activitat al putamen i cerebel drets en pacients amb TOC en comparació a subjectes control (Eng i cols., 2015). Roth i cols. (2007), a més a més, observaren una correlació negativa entre l'activitat al COF i CCA i la severitat del trastorn mentre que l'associació fou positiva amb l'activitat a la regió talàmica. Així, el tàlem i caudat s'han descrit com a regions hiperactives durant els errors, juntament amb el COF, el CCA (Maltby i cols., 2005; Morein-Zamir i cols., 2015; Tolin i cols., 2014) i l'àrea motora suplementària (AMS), la hiperactivació de la qual s'ha proposat com a endofenotip per al TOC (de Wit i cols., 2012). Altres estudis amb mostres adultes i pediàtriques, descriviren una hipoactivació en zones prefrontals orbitofrontals i dorsolaterals, el CCA, i en regions estriatals i talàmiques en pacients en comparació amb controls (Kang i cols., 2013; Page i cols., 2009; Wolley i cols., 2008).

Les hipoactivacions descrites han estat interpretades com un dèficit en el reclutament de la xarxa de resposta de supressió, fins i tot en el moment de presentar una inhibició amb èxit de la resposta, i les hiperactivacions han estat suggerides com un fenomen compensatori. Tanmateix, la variabilitat en les dades obtingudes i el fet de que es refereixin als èxits en la inhibició han portat a alguns autors a suggerir la necessitat d'enfocar la recerca al voltant dels errors d'inhibició, per la seva major rellevància en el TOC (Stern i cols., 2014).

El procés cognitiu d'**interferència o monitoratge de l'error** ha estat avaluat mitjançant les tasques *Stroop* (Nabeyama i cols., 2008; Nakao i cols., 2005, 2009b; Okada i cols., 2013; Ota i cols., 2013; Page i cols., 2009; van den Heuvel i cols., 2005; Woolley i cols., 2008), *Multisource interference task (MSIT)* (Yücel i cols., 2007; Fitzgerald i cols., 2013) i les tasques de Simon o Flanker (Fitzgerald i cols., 2005, 2010; Grützmann i cols., 2014; Huyser i cols., 2011; Stern i cols., 2011). La presència d'errors s'ha relacionat amb un augment d'activitat a la regió precentral dreta, corresponent a l'àrea motora, l'àrea frontal superior esquerra i el gir cingulat anterior i mig, on l'activitat correlacionà positivament amb la severitat dels símptomes. L'única disminució significativa d'activitat regional es localitzà al nucli caudat dret segons descriviren Eng i cols. a la seva recent metanàlisi (Eng i cols., 2015).

Altres regions que s'han descrit implicades en les tasques d'interferència han estat l'ínsula, l'activació de la qual durant les situacions de major conflicte s'ha observat parcialment modificable amb la TCC en una mostra de pacients d'edat pediàtrica (Huyser i cols., 2011), la regió frontal inferior i el putamen (Marsh i cols., 2014) o l'amígdala i el subgenu. Els darrers, hiperactivats després dels errors en pacients respecte controls, indicant una resposta afectiva i d'autoavaluació major enfront als errors en els primers (Grützmann i cols., 2014). En aquesta línia, Stern i cols. (2011) reportaren una major activació en pacients respecte controls a l'ínsula anterior i al còrtex prefrontal ventromedial (CPF_{vm}), sobretot en aquells errors que comportaven pèrdua, suggerint també una major resposta en regions possiblement implicades en el processament emocional de l'error.

Contràriament, a banda del caudat, s'ha descrit una disminució de l'activitat al CCA, còrtex temporal i cerebel. L'activitat d'aquesta última estructura es va veure augmentada de forma paral·lela a la milloria clínica i al rendiment en la tasca després de la TCC en una mostra pediàtrica (Nabeyama i cols., 2008; Wolley i cols., 2008). Igualment, s'ha descrit una resposta disminuïda del CPF durant la realització d'aquest tipus de tasques en pacients adults i pediàtrics (Okada i cols., 2013; Ota i cols., 2013). Nakao i cols. (2009b) relacionaren una activació cerebral anòmala amb una menor durada del trastorn, suggerint que l'alteració en l'activació cerebral es produiria en la fase inicial del TOC mentre que la persistència del trastorn implicaria el declivi en la funció cognitiva.

Van den Heuvel i cols. (2005) reportaren una resposta específica per a pacients amb TOC en comparació amb pacients amb altres trastorns d'ansietat i controls, involucrant principalment regions ventrals cerebrals. A diferència dels pacients amb TOC, en el trastorn de pànic i l'hipocondria s'observà una major interferència emocional general en la tasca implicant regions dorsals i ventrals difuses, que reflectirien el processament d'estímuls emocionals inconscients així com una elaboració cognitiva incrementada. En canvi, Fitzgerald i cols. (2013) no observaren diferències entre pacients amb TOC i amb altres trastorns d'ansietat en l'activació de l'AMS o el CPFdl davant una tasca d'interferència.

Cal tenir en compte, però, que els estudis existents examinen sobretot la resposta als errors reals, mentre que el trastorn es caracteritza per presentar una resposta augmentada davant errors interpretats des dels biaixos cognitius propis del trastorn i poc congruents amb la realitat.

En quant als estudis que han avaluat els correlats neurals associats a les tasques de **flexibilitat cognitiva**, o la capacitat de canvi en funció de les contingències, Eng i cols. (2015), en la seva metanàlisi, reportaren la disminució de l'activitat a la regió frontal inferior bilateral, del còrtex cingulat, del precuneus esquerre i al nucli caudat com a alteracions més sòlidament associades als paradigmes de flexibilitat cognitiva utilitzats en TOC.

De forma interessant, també Vriend i cols. (2013) han descrit una normalització de la disminució de l'activitat a regions del circuit frontoestriatal com el putamen esquerre i còrtex cingulat anterior, així com l'àrea premotora dreta, després d'un període de tractament, amb una correlació positiva entre aquest canvi en l'activació i la severitat del trastorn. En aquest estudi, però, no es disposava de subjectes control. Aquesta activitat augmentaria en el cas del COF lateral i medial, juntament amb l'activitat del nucli caudat, en afegir un component de recompensa a la tasca, i aquest augment s'ha descrit com específic respecte pacients amb trastorn depressiu major (Remijnse i cols., 2006, 2009). Altres regions, com el putamen, l'ínsula i el CCA dorsal també presentaren un augment d'activitat durant el paradigma de flexibilitat, específic en pacients amb TOC respecte pacients amb trastorn depressiu major i controls (Remijnse i cols., 2009; 2013).

Teòricament, en controls sans, l'associació de les àrees frontals amb els processos de flexibilitat cognitiva presenta una dissociació entre les parts més laterals i més orbitals en funció de si es tracta de la resposta a una tasca de flexibilitat purament cognitiva o bé s'hi afegeix un component de recompensa i càstig. Tanmateix, les alteracions en el TOC no semblen seguir aquest esquema i tampoc semblen estar implicades de forma predominant amb una d'aquestes dues regions (Stern i cols., 2014).

De nou, de forma similar als processos cognitius descrits anteriorment, la interpretació dels resultats dels estudis de flexibilitat cognitiva resulta complicada pel predomini de treballs centrats en l'anàlisi de l'activitat neural durant els canvis que resulten amb èxit, enlloc dels que no ho fan, que podrien estar més relacionats amb els mecanismes d'inflexibilitat cognitiva en els pacients amb TOC (Stern i cols., 2014).

Altres aspectes cognitius, no inclosos a la metanàlisi ja citada d' Eng i cols. (2015), però també avaluats en diversos estudis de neuroimatge, són les **funcions executives** com la **memòria de treball** o la **planificació**, el **processament emocional**, el **procés de formació d'hàbits** i en menor mesura, els processos cognitius relacionats amb la **incertesa** i el **risc**, els **dilemes morals** i la **recompensa**.

Respecte les **funcions executives**, els estudis que han portat a terme experiments de RMf durant paradigmes de **memòria de treball** i **planificació** han utilitzat principalment les tasques *N-back* (de Vries i cols., 2014; Nakao i cols., 2009a, 2009b; van der Wee i cols., 2007) i Torre de Londres (Huysen i cols., 2010; van den Heuvel i cols., 2005, 2011) respectivament. Els patrons d'activació cerebral associats a la tasca descrits en els diversos estudis inclouen majoritàriament una hiperactivació difusa de diverses regions frontals, temporals i parietals, suggerint-se aquesta hiperactivació a nivell frontoparietal com a possible endofenotip per al trastorn (de Vries i cols., 2014). Tanmateix, la regió prefrontal dorsolateral ha mostrat resultats més controvertits ja que s'han descrit augments (de Vries i cols., 2014; Nakao i cols., 2009a, 2009b; van der Wee i cols., 2007) i disminucions d'activitat associats a la tasca (van den Heuvel i cols., 2005). De forma interessant, van den Heuvel i cols. (2011) no observaren diferències en el patró d'activació associat a una tasca de memòria de treball entre un grup de pacients amb TOC i pacients amb altres trastorns d'ansietat com el trastorn de pànic i la hipocondria. Igualment, alguns dels patrons descrits han estat parcialment reversibles

després d'un període de tractament psicofarmacològic o psicològic (van der Wee i cols., 2007; Huyser i cols., 2010).

Alguns estudis han analitzat els patrons d'activació cerebrals durant tasques de **processament emocional**. La tasca més utilitzada, però, la del reconeixement de cares amb contingut emocional, s'ha associat a resultats poc conclouents. Així, per exemple, Cardoner i cols. (2011) i Via i cols. (2014) reportaren, en dues mostres de pacients adults parcialment coincidents, un augment d'activitat a l'amígdala, el gir fusiforme i la regió cortical prefrontal dorsolateral, mentre que contràriament, Cannistraro i cols. (2004) i Britton i cols. (2010) descriviren una disminució de l'activitat en aquestes regions en una mostra de pacients adults i una altra de pacients pediàtrics, respectivament. Recentment, Park i cols. (2016) han observat un efecte significatiu de l'emoció negativa sobre un aspecte cognitiu com la memòria implícita i l'activació regional cerebral associada en una mostra de pacients adults amb TOC. Per altra banda, Milad i cols. (2013) observaren una hipoactivació en pacients amb TOC respecte controls de les regions relacionades amb el procés d'extinció de la por, com les regions corticals ventromedials, el còrtex cingulat posterior (CCP), els ganglis basals o l'hipocamp. Recentment, Weidt i cols., (2016) han identificat una hiperactivació fronto-subcortical comú, més específicament a l'amígdala, el caudat i els CPF i COF, en una mostra de pacients amb TOC i amb trastorn d'ansietat social, durant l'anticipació d'estímuls emocionals inespecífics. Durant la percepció d'estímuls negatius, però, han descrit un patró d'activació cerebral diferent entre ambdós grups de pacients, amb una hiperactivació de l'amígdala i una hipoactivació del CCA rostral en els pacients amb TOC respecte els pacients amb trastorn d'ansietat social, suggerint, per tant, l'existència de certa especificitat per al TOC en el processament d'estímuls de contingut negatiu. Aquest darrer estudi, incorpora un component d'incertesa en l'anàlisi dels estímuls emocionals, ja que prèviament a l'aparició de cada estímul, els participants eren informats de la valència positiva o negativa d'aquest, o bé del desconeixement de la valència, amb una probabilitat del 50% de que aquesta fos positiva o negativa.

Altres estudis que han avaluat l'activitat cerebral durant tasques que impliquen **incertesa i risc** han descrit un augment d'activitat en regions límbiques, paralímbiques i relacionades amb la introspecció, com l'amígdala, l'hipocamp i parahipocamp, el CPFvm i COF lateral, i l'ínsula anterior (Admon i cols. 2012; Stern i cols., 2013; Rotge i cols., 2015). El reclutament de regions límbiques i paralímbiques durant el

processament del risc i l'incertesa reflectirien una major implicació de l'emoció durant la presa de decisions en el TOC (Stern i cols., 2014). Igualment, l'estudi portat a terme per Harrison i cols. (2012), en el que s'avaluava el patró d'activació cerebral davant una tasca de **dilemes morals**, mostrà uns resultats parcialment coincidents amb els anteriors, com l'activació del COF medial, però també de regions prefrontals més dorsolaterals, coincidint amb les observades en tasques de processament emocional.

A banda dels estudis centrats en els correlats neurals associats a tasques de caire cognitiu i emocional, existeix un interès creixent en l'estudi de la **formació d'hàbits** i activitats dirigides per la relació que podria establir-se amb el desenvolupament de les compulsions. En aquest sentit, recentment, Banca i cols. (2015) utilitzaren un paradigma de provocació de símptomes que contenia estímuls de tres nivells d'intensitat i una activitat de distracció, on els participants tenien la possibilitat de finalitzar l'estímul a demanda. Els resultats de l'estudi mostraren una hipoactivació al CPFvm, CCP i caudat dorsal així com una hiperactivació a ganglis basals, còrtex cingulat dorsal, ínsula i àrea motora presuplementària davant d'estímuls d'alta intensitat. Amb l'alleugeriment després de la retirada dels estímuls, disminuïa l'activitat del caudat i el putamen alhora que augmentava a l'amígdala. Altres estudis que han utilitzat tasques relacionades amb l'activitat motora són els de Rauch i cols. (2007), que utilitzaren una tasca d'aprenentatge implícit durant la qual no s'observaren diferències entre pacients i controls a nivell dels ganglis basals però sí al còrtex orbitofrontal i a l'hipocamp, més activats en els pacients que en els controls. Contràriament, Lázaro i cols. (2008) observaren, en una mostra de nens i adolescents, una hiperactivació del putamen i l'ínsula, modificable amb el tractament farmacològic, a banda de la regió frontal medial bilateral durant una condició motora complexa respecte una condició més simple.

Alguns estudis s'han centrat en l'estudi del sistema de **recompensa** en els pacients amb TOC. Per exemple, Remijnse i cols. (2006) reportaren una hipoactivació del COF i del caudat dret en pacients respecte controls davant la recompensa, sense diferències en les condicions associades al càstig. Més tard, Figeo i cols. (2011) utilitzaren una tasca d'incentiu monetari i reportaren, durant la recompensa, una activació similar en pacients i controls al nucli accumbens i al COF, entre altres regions pertanyents al circuit de la recompensa. Tanmateix, observaren una menor activació del nucli accumbens en els pacients respecte els controls durant l'anticipació a la recompensa, especialment en aquells pacients resistents al tractament que posteriorment respongueren al tractament

amb estimulació cerebral profunda (ECP) sobre aquesta regió. Aquestes dades coincideixen amb els resultats de l'estudi recent de Marsh i cols. (2015) on es reportà una absència d'activació del putamen ventral, l'amígdala o l'hipocamp durant l'anticipació de la recompensa o la recompensa inesperada en els pacients amb TOC. Per altra banda, i contràriament als estudis previs, Jung i cols. (2011) no observaren diferències significatives en l'activació de l'estriat ventral durant l'anticipació al guany entre pacients i controls mentre que les regions frontoestriatals sí que mostraren una hiperactivitat davant el resultat net de guany. Alhora, però, aquest darrer estudi descrivia una major sensibilitat als estímuls d'afecte negatiu en el grup de pacients respecte el de controls. Observaren una major associació entre l'evitació de la pèrdua i l'activació de l'estriat ventral, que correlacionà amb la severitat de les compulsions, i entre l'anticipació de la pèrdua i la hipoactivació del còrtex frontal superior i postcentral i la hiperactivació de l'ínsula anterior.

Finalment, altres aspectes cognitius avaluats, en menor mesura, han estat la **fluència verbal** i l'**atenció**. En el primer cas, no s'observaren diferències entre pacients i controls durant tasques relacionades amb aquests dominis en l'activitat del CPFdl i àrees frontopolars, definides prèviament com a regions d'interès (Hirosawa i cols., 2013). Per altra banda, s'ha descrit una hiperactivació del CCA durant la discriminació d'estímuls repetitius (Ursu i cols., 2003) i durant els assaigs amb major conflicte i els errors en una tasca d'avaluació de l'atenció en pacients respecte controls (Viard i cols., 2005).

Els estudis de neuroimatge funcional sota paradigmes de provocació de símptomes s'aborden més endavant en un subapartat específic.

1.4.3. Estudis funcionals de connectivitat

La majoria d'estudis de connectivitat funcional en TOC han utilitzat la tècnica basada en *seeds* o regions d'interès. En aquesta aproximació metodològica, les regions d'interès són seleccionades prèviament, d'acord a consideracions anatòmiques o a la seva associació amb tasques cognitives determinades, de manera que s'avalua la correlació entre el patró d'oscil·lació al llarg del temps d'aquests *seeds* i els de la resta de regions del cervell.

Altres tècniques utilitzades permeten examinar els patrons de connectivitat funcional a través de totes les regions cerebrals sense haver de definir *a priori* cap regió d'interès. Per exemple, l'anàlisi de components independents (ICA) es basa en la descomposició de les dades de RMf en les sèries temporals de les fluctuacions detectades per a identificar el màxim de components independents que definiran xarxes o circuits funcionals. Altres exemples de tècniques d'anàlisi de connectivitat sense hipòtesi prèvia són la teoria de grafs o l'anàlisi de connectivitat global, que permeten determinar la connectivitat de tots els vòxels del cervell en relació a la resta de vòxels per a detectar *hubs* o punts de màxima connectivitat amb la resta de cervell i que serien suggestius de participar en la coordinació de patrons d'activitat cerebral a llarga escala. El graf s'entén com la representació matemàtica d'una xarxa, que a la vegada consisteix en nodes (o vèrtex), és a dir, regions cerebrals en el nostre cas, i punts que connecten aquests nodes. Per tant, els diferents mòduls de xarxes cerebrals serien comunitats de nodes altament interconnectats, i aquests mòduls de xarxes corresponen a subdivisions funcionals del cervell, més conegudes com xarxes en estat de repòs. Aquesta aproximació ajuda a identificar de forma més clara patrons en l'organització dels circuits neuronals. El grau de centralitat de les regions cerebrals, definides com el número de les seves connexions, s'utilitzaria com una mesura de la connectivitat.

Per altra banda, malgrat algunes de les anàlisis de connectivitat reportades s'han portat a terme sota la influència d'una tasca determinada, la majoria d'estudis han estat realitzats en estat de repòs. Els estudis de connectivitat funcional en estat de repòs que han utilitzat anàlisis de *seeds* definits *a priori* han optat majoritàriament per *seeds* localitzats a regions del circuit corticoestriatal (Bernstein i cols., 2016; Harrison i cols., 2009, 2013; Posner i cols., 2014; Sakai i cols., 2011) i de l'anomenada "xarxa neural per defecte" (*default mode network* o DMN) (Jang i cols., 2010; Peng i cols., 2014). Amb menor freqüència, però, s'han utilitzat altres *seeds* relacionats amb el control cognitiu, el processament emocional (Fitzgerald i cols., 2011; Stern i cols., 2012) o derivats d'anàlisis prèvies estructurals o funcionals (Fitzgerald i cols., 2010; Hou i cols., 2013; Kang i cols., 2013). Per altra banda, alguns estudis han analitzat les diferències en els patrons de connectivitat entre pacients amb TOC i controls sota tasques cognitives (Fitzgerald i cols., 2010; Stern i cols., 2011) i emocionals (Fontenelle i cols., 2012).

Els resultats obtinguts dels estudis realitzats a partir de *seeds* localitzats a l'estriat han donat suport a la disfunció del circuit corticoestriatal en els pacients amb TOC respecte

els controls, malgrat els resultats no han estat coincidents en els diversos estudis publicats. Així, alguns dels estudis han descrit una connectivitat augmentada entre l'estriat ventral i el COF (Harrison i cols., 2009; Sakai i cols., 2011), correlacionada amb la severitat del trastorn (Harrison i cols., 2009), encara que, per altra banda, també s'ha reportat observaren una hipoconnectivitat entre aquestes dues estructures (Posner i cols., 2014) i entre l'estriat ventral i l'àrea tegmental ventral (Harrison i cols., 2009). Pel que fa a l'estriat dorsal, també existeixen diferències significatives entre els resultats obtinguts per Harrison i cols. (2009), que reportaren una hipoconnectivitat amb el CPF lateral, i els treballs de Posner i cols. (2014) i Fitzgerald i cols. (2011), aquest darrer en una mostra pediàtrica de pacients, on s'observava una hiperconnectivitat de l'estriat dorsal amb regions corticals prefrontals, frontals medials ventrals i parietals. A més a més, Fitzgerald i cols. (2011) observaren també una hipoconnectivitat entre l'estriat dorsal i el CCA rostral, aquesta darrera en els pacients més joves, fet que portà als autors a suggerir que els circuits fronto-estriato-talàmics involucrats en el control cognitiu estarien hipoconnectats en pacients joves propers a l'inici de la malaltia, mentre que els circuits implicats en el processament emocional estarien hiperconnectats al llarg del curs d'aquesta. Molt recentment, Bernstein i cols. (2016) han descrit una hipoconnectivitat entre el putamen i àrees corticals ventrals i l'ínsula en una mostra de pacients adolescents, encara que els autors no especifiquen la localització exacta del *seed* dins de la regió del putamen.

A l'hora de valorar aquestes discrepàncies, però, és important tenir en compte el possible efecte del tractament psicofarmacològic i de la durada del trastorn en els resultats ja que, a diferència dels estudis de Harrison i cols. (2009, 2013), realitzats amb mostres de pacients adults en tractament psicofarmacològic, en els estudis de Posner i cols. (2014) i Sakai i cols. (2011) els participants no es trobaven sota tractament en el moment de participar a l'estudi. Tanmateix, existien diferències substancials respecte aquesta condició clínica entre aquests dos darrers estudis de manera que, dels pacients inclosos en el treball de Sakai i cols. (2011), aproximadament la meitat eren *naïve* pel tractament i la resta portaven una mitjana de 8 setmanes sense tractament. En canvi, de la mostra inclosa a l'estudi de Posner i cols. (2014), només la meitat havien rebut tractament psicofarmacològic al llarg de la malaltia i aquests havien passat una mitjana de 94 setmanes sense tractament abans de ser inclosos a l'estudi. En el cas del treball de

Fitzgerald i cols. (2011), s'especificava que els resultats persistien parcialment després d'excloure de l'anàlisi aquells pacients amb medicació.

Així doncs, els resultats dels diversos estudis permetrien especular sobre la possibilitat de que el patró de connectivitat de les regions estriatals es vegi modulats per la durada del trastorn i per un possible efecte del tractament psicofarmacològic.

La connectivitat de les regions que conformen la DMN també ha suscitat interès en el TOC pel seu possible rol en el desenvolupament de la simptomatologia obsessivocompulsiva en relació a la discrepància entre l'atenció centrada en els pensaments i temors interns i l'evidència existent en l'entorn. S'ha descrit una menor connectivitat entre regions de la pròpia DMN, que ha estat proposada com a possible endofenotip del trastorn, i una hiperconnectivitat amb altres estructures subcorticals i corticals com el putamen, l'ínsula o àrees distribuïdes pels lòbuls fronto-parieto-temporals, el que suggereix que l'activitat de la DMN podria interferir en la realització de les tasques cognitives i de processament sensorial i emocional dependents d'aquestes estructures (Fitzgerald i cols., 2010; Jang i cols., 2010; Peng i cols., 2014; Stern i cols., 2012).

Alguns estudis han seleccionat els *seeds* d'interès a partir d'estudis funcionals i estructurals previs. Per exemple, Kang i cols. (2013) utilitzaren les regions diferentment activades durant una tasca d'inhibició de resposta mitjançant la *Stop Signal Task* entre pacients i controls. Així, posteriorment observaren, en els pacients, una hiperconnectivitat entre el nucli caudat i el còrtex cingulat mig i el gir precentral, així com entre el còrtex cingulat i el parahipocamp en estat de repòs, que alhora correlacionà amb el temps de resposta (SSRT, *stop-signal response time*) i els errors de discriminació. Per altra banda, Stern i cols. (2011) reportaren un increment de la connectivitat funcional en pacients respecte controls entre el CPFvm, hiperactivat en una tasca de monitoratge dels propis errors com a conseqüència de la falta de desactivació de la DMN, i l'opercle frontal, l'ínsula anterior i el tàlem dret, independentment de l'activitat associada a la tasca. Els autors suggeriren que, en els pacients, la resposta augmentada durant els errors podria explicar-se per una sobrevaloració del significat dels errors potencialment relacionats amb una alteració de la connectivitat entre regions involucrades en processos d'avaluació i emocionals.

Hou i cols. (2013), en una aproximació diferent, seleccionaren els *seeds* d'interès a partir dels resultats de l'estudi previ de les diferències estructurals entre pacients i controls, implicant regions dels ganglis basals, el còrtex prefrontal ventral i els còrtexs cingulat anterior i posterior. Aquests, a la vegada, mostraren diferències en la connectivitat amb regions al llarg del circuit frontoestriatal, la DMN i altres regions com el cerebel i el còrtex temporal de forma difusa.

Altres estudis han avaluat les diferències en la connectivitat funcional entre pacients i controls durant una tasca concreta. Per exemple, Fontenelle i cols. (2012) estudiaren les diferències en l'activitat i la connectivitat de l'àrea subgenua del CCA (relacionat amb l'experiència de tristesa i depressió) durant un paradigma d'inducció de tristesa. El canvi en la connectivitat entre el còrtex cingulat subgenua i els COF medial i còrtex cingulat rostral durant la inducció de tristesa va ser més pronunciat en controls que en pacients i, contràriament, els pacients mostraren una hiperconnectivitat del CCA subgenua amb el caudat ventral i l'hipotàlem durant la inducció de tristesa respecte els controls. Sota una tasca més cognitiva, com la interferència, Fitzgerald i cols. (2011) observaren una major activació del CCA dorsal, que resultà hiperconnectat amb el còrtex frontal medial ventral en els pacients amb TOC. La mateixa regió, el CCA dorsal, es veié hiperconnectat cap al CPFdl esquerre en pacients amb TOC durant una tasca similar, d'interferència, mitjançant una anàlisi de DCM (*dynamic causal modelling*) (Schlösser i cols., 2010). La DCM permet estimar i inferir la influència d'un sistema neural sobre altres i l'afectació pel context experimentat, de manera que en aquest cas es suggerí l'existència d'un sobrecontrol de l'error i del sistema de monitoratge de la resposta, rellevant per a la supressió de respostes predominants. La mateixa tècnica fou utilitzada per Han i cols. (2015) per descriure un efecte modulador, en els pacients amb TOC respecte un grup control, de la distracció emocional negativa sobre la connectivitat positiva entre el COF i el CPFdl durant una tasca de memòria de treball, de forma que aquesta funció es va veure reduïda.

Més enllà dels estudis que utilitzen aproximacions basades en *seeds* definits a priori, els resultats obtinguts dels estudis que han utilitzat tècniques d'anàlisi de grafs i de connectivitat global no han estat gaire més sòlids. S'han reportat tant disminucions com augments de la connectivitat dins dels circuits corticoestriatals i des d'aquests a regions dels ganglis basals, la DMN i el circuit executiu i de l'atenció, que a la vegada ha presentat una hiperconnectivitat entre les regions que el conformen, correlacionada amb

la severitat del trastorn (Göttlich i cols., 2014; Hou i cols., 2013). De forma interessant, Beucke i cols. (2013) identificaren diferències entre els pacients medicats i els no medicats de manera que, en els pacients que es trobaven sota tractament farmacològic, s'observà una disminució de la connectivitat local de l'estriat ventral en comparació amb els pacients no medicats. Alhora, aquests últims mostraren un augment de la connectivitat distal al nucli subtalàmic i al COF, i de la connectivitat local també en aquesta darrera regió i al putamen, que correlacionà positivament amb la severitat del TOC. Anticevic i cols. (2014) reportaren també una disminució de la connectivitat en el CPF lateral esquerre i un augment de connectivitat al putamen dret i al cerebel esquerre, l'estriat dorsal i al tàlem anterior, aquests darrers a través d'una aproximació de regions d'interès. Igualment, l'estriat ventral va mostrar una connectivitat global disminuïda però específicament augmentada amb el CCA en els pacients amb TOC.

Finalment, les anàlisis d'ICA també s'han utilitzat, tant en mostres de pacients adults (Cheng i cols., 2013; Cochi i cols., 2012) com pediàtrics (Gruner i cols., 2014) i han permès reportar diferències en la connectivitat del cingulat anterior i posterior com a regions pertanyents a dues xarxes funcionals diferents (xarxa d'autoreferència i DMN respectivament). Així, s'ha descrit una hipoconnectivitat principalment al precuneus i al CCP en la DMN. Tanmateix, dins de la xarxa d'autoreferència, s'ha observat una hiperconnectivitat al CCA i al tàlem i una disminució de la connectivitat sobretot al còrtex prefrontal. Gruner i cols. (2014) descriviren anormalitats en la connectivitat en repòs al còrtex cingulat i en regions de control relacionades amb la patogènesi i fenomenologia del TOC en fases inicials del trastorn. Més específicament, Cochi i cols. (2012) observaren que les diferències de connectivitat entre pacients i controls es veien modulades en funció del moment de la tasca de manera que foren més marcades en la transició del repòs a la tasca i involucraren principalment el CCA dorsal i l'ínsula a la xarxa paralímbica, que correlacionà, a més a més, amb mesures d'ansietat.

A nivell més global, Zhang i cols. (2011), descriviren una menor arquitectura en les xarxes neuronals de control en controls sans que en pacients amb TOC, que es traduiria amb una major connectivitat a curta distància, suggerint un balanç òptim entre la modulació i distribució del processament de la informació i, en canvi, una major acumulació local implicant una organització anormal de la xarxa de control en els pacients, centrant aquestes diferències a nivell del còrtex cingulat, precuneus, tàlem i cerebel.

1.4.4. Altres tipus de tècniques i anàlisis utilitzats en l'estudi del TOC

Altres tècniques de neuroimatge amb un ús menys generalitzat en l'estudi de les bases neurobiològiques del TOC són la **imatge de tensió de difusió (DTI)** i l'**espectroscòpia**. La **DTI** és una tècnica de neuroimatge no invasiva que ofereix la possibilitat d'avaluar de forma indirecta l'organització microestructural dels teixits. La **DTI** és sensible als patrons de difusió, és a dir, al moviment de les molècules d'aigua en diversos teixits i s'ha utilitzat àmpliament en l'estudi de la integritat de la substància blanca cerebral. A través de l'estudi de la difusió de les molècules d'aigua al llarg de la substància blanca (SB), pot determinar-se l'orientació dels tractes en funció de la direcció (anisotropia fraccional) i magnitud (difusió mitjana) de la mobilitat o difusió de l'aigua a través del teixit. Piras i cols. (2013), en una revisió sistemàtica de més de 266 estudis i incloent-hi 20 articles de revisió, referiren alteracions microestructurals als circuits frontoestriatals, sobretot al COF i CCA, als tractes entre regions frontals laterals i regions parietals, així com anomalies microestructurals al cos callós, amb una disminució de la connectivitat al rostrum i una hiperconnectivitat al genu.

Per altra banda, una aproximació complementària a la neurobiologia dels trastorns mentals és la que ofereix l'**espectroscòpia per ressonància magnètica**, que permet la quantificació *in vivo* de metabòlits específics en regions cerebrals determinades. Breument, utilitzant un camp magnètic i un pols breu de radiofreqüència, es generen senyals de ressonància des dels nuclis d'hidrogen de les molècules, donant lloc a un espectre de ressonància magnètica amb pics específics i únics per a cada molècula i on la potència de la senyal captada reflexa la concentració de cada molècula. Entre les substàncies més estudiades, es troben l'**N-acetilaspargat (NAA)**, la senyal d'espectroscòpia més prominent i considerada un marcador d'integritat neuronal, l'**N-acetilaspargilglutamat (NAAG)**, relacionada amb la neurotransmissió excitatòria i la síntesi de glutamat (la NAA i la NAAG s'expressen sovint de forma conjunta com a NAA total), la creatina (que s'expressa també conjuntament amb la fosfocreatina, ambdós components bioenergètics, com a Cr total), la colina, fosforilcolina i glicerofosforilcolina (les tres expressades conjuntament com a Cho total), components de les membranes cel·lulars que reflectirien un recanvi de membrana anòmal, el mioinositol (Im), utilitzat com a marcador glial encara que el seu significat exacte encara és incert, i els aminoàcids glutamat (Glu), glutamina (Gln), i l'àcid gamma-

aminobutíric (GABA), sovint reportats com una única mesura anomenada Glx (amb major contribució de Glu i Gln i menys de GABA), reguladors de l'excitació i inhibició neuronals, part del metabolisme neuronal i glial.

Les dades d'espectroscòpia més sòlides de les que disposem segons les metanàlisis realitzades per Brennan i cols. (2013) i Aoki i cols. (2012), i malgrat l'heterogeneïtat de les mostres, el poc poder estadístic que en ocasions mostren els estudis inclosos i les diferències metodològiques en la tècnica, impliquen els metabòlits NAA total, Glx i Cho. Així, Brennan i cols. (2013) observaren una disminució de NAA total al CCA i al caudat, fet que suggereix una pèrdua neuronal permanent o reversible ja que s'ha descrit la normalització dels nivells després del tractament amb citalopram o TCC (Jang i cols., 2006; Whiteside i cols., 2006), així com una disminució de Glx al CCA i un augment de Glx al caudat i de Cho total al tàlem, hipocamp i SB parietal. En la metanàlisi prèvia realitzada per Aoki i cols. (2012), es va descriure una disminució dels nivells de NAA al còrtex frontal, correlacionada amb la severitat del trastorn mesurada amb la Y-BOCS, però no s'observaren, en canvi, canvis significatius als ganglis basals o al tàlem.

Encara una altra tècnica utilitzada d'anàlisi funcional és la que analitza l'amplitud de les fluctuacions espontànies de baixa freqüència (*ALFF*) com a reflex de la intensitat de l'activitat neuronal regional espontània en estat de repòs. Malgrat aquesta és una tècnica encara poc utilitzada en l'estudi del TOC, dos estudis han descrit un augment d'activitat al COF, al còrtex cingulat anterior i dorsal i a l'ínsula, correlacionada amb mesures de severitat del trastorn (Hou i cols., 2012; Zhu i cols., 2015).

A banda dels estudis de neuroimatge centrats en la comparació entre els pacients amb TOC i subjectes control per a establir aquelles característiques neuroanatòmiques i funcionals associades de forma general al trastorn, altres estudis s'han centrat en la localització d'alteracions específiques per als diferents subtipus clínics del TOC. A continuació, es resumeixen els resultats més rellevants dels estudis portats a terme d'acord al model multidimensional i a altres tipus de classificacions proposades pel trastorn, ja abordades prèviament en aquest text des del punt de vista clínic.

1.5. Correlats neurals descrits per als diversos subtipus proposats per al TOC

Les mateixes tècniques d'anàlisi utilitzades per a l'estudi dels correlats neurals del TOC han permès incorporar l'estudi de la possible modulació d'aquestes bases neurals per variables clíniques, implicades en les diverses propostes de classificació per al trastorn. De nou, el model multidimensional és el més ben estudiat, però els efectes de l'edat d'inici o la comorbiditat amb tics també s'han tingut en compte en alguns dels treballs.

1.5.1. Estudis de RM en el model multidimensional

1.5.1.1 Estudis estructurals

La majoria d'estudis que analitzen les alteracions estructurals a nivell de cervell sencer utilitzen la tècnica d'anàlisi de VBM. El primer d'ells fou el de Pujol i cols. (2004), que descriví una disminució del volum de la SG a l'amígdala en un grup de pacients amb predomini de símptomes de la dimensió **agressivitat/comprovació**, mesurada d'acord a l'anàlisi factorial de Mataix-Cols i cols. (1999), en comparació amb un grup de pacients sense aquest tipus de símptomes i un grup de controls aparellats.

Des de llavors, però, les troballes que s'han associat a la presència de símptomes d'**agressivitat/comprovació** han estat heterogènies i cap d'elles ha replicat la disminució del volum de SG amigdalàr reportada per Pujol i cols. (2004). En referència a aquests mateixos símptomes, Yoo i cols. (2008) observaren un augment del volum de SG al gir postcentral dret i una disminució del volum de SG als girs temporals superiors bilaterals, frontal superior esquerre, frontal mig dret, parietal inferior esquerre i cingulat anterior, així com a l'ínsula anterior dreta, en un grup de pacients amb predomini de símptomes d'**agressivitat/comprovació** en comparació amb un grup de controls sans. Aquestes troballes estan en contradicció, però, amb els resultats de Song i cols. (2011), que, mitjançant una aproximació de ROIs (*region of interest*), van descriure un augment de volum a l'ínsula anterior mentre que l'ínsula posterior presentava una disminució del volum de SG en pacients amb símptomes d'**agressivitat/comprovació** en comparació amb els controls, a diferència dels pacients amb predomini de símptomes de **contaminació/neteja**, que no mostraren diferències respecte els controls. Igualment, Szeszko i cols. (2008), en una mostra pediàtrica, van descriure un augment de volum de

SG al putamen bilateral i al COF en pacients amb símptomes d'**agressivitat/comprovació** en comparació amb un grup de controls.

La majoria dels estudis, però, descriuen les diferències associades a aquesta determinada dimensió clínica quan es compara amb un grup control, mentre que no es fa referència a diferències significatives en comparar aquests amb un grup de pacients sense símptomes d'**agressivitat/comprovació**. De fet, Szeszko i cols. (2008) van descriure un patró d'alteracions estructurals similar en pacients amb predomini de símptomes d'**agressivitat/comprovació** o símptomes de **contaminació/neteja** en comparació amb un grup control. Podríem suggerir, doncs, que els resultats d'aquests articles semblen reflectir alteracions morfològiques generals de les mostres de TOC, que persistirien significatives en aquells subgrups de pacients més prevalents en les mostres generals.

En altres estudis de VBM, l'associació entre determinats símptomes del trastorn i el volum vòxel a vòxel de SG de determinades regions cerebrals s'ha estudiat a través de correlacions. Així, Alvarenga i cols. (2012), Okada i cols. (2015), Valente i cols. (2005) i van den Heuvel i cols. (2009) descriviren, a través d'aquesta aproximació, un patró ampli de correlacions negatives i positives amb els diferents símptomes obsessivocompulsius. Alvarenga i cols. (2012) reportaren una correlació negativa entre la severitat dels símptomes d'**agressivitat/comprovació** i el volum de SG al còrtex insular bilateral i una correlació positiva amb el còrtex parietal lateral bilateral, el putamen esquerre i el COF esquerre, troballes que coincideixen parcialment amb les reportades per Yoo i cols. (2008). Okada i cols. (2015), més recentment, han descrit una correlació positiva d'aquests símptomes amb el volum de SG als còrtexs occipital mig dret i temporal inferior, i negativa amb el volum de SG del cerebel dret. Així mateix, van den Heuvel i cols. (2009) van descriure una correlació negativa amb els volums de SG als lòbuls temporals anteriors, troballa parcialment coincident amb els resultats de Pujol i cols. (2004), i Valente i cols. (2005) observaren una correlació negativa amb el volum de SG del CCP dret i el còrtex occipital medial.

Tot i així, en l'estudi de VBM més gran realitzat fins al dia d'avui, la meganàlisi d'una mostra conjunta de sis centres de recerca diferents, ja citat prèviament (de Wit i cols., 2014), cap de les troballes anteriorment descrites va ser replicada. En aquest estudi, els símptomes d'**agressivitat/comprovació** s'associaren positivament amb el volum de SG

del gir lingual, de forma que aquest resultà major en pacients amb aquest tipus de símptomes que en controls, i negativament amb el volums de SG al còrtex parietal superior, de manera que aquest resultà menor en aquest grup de pacients que en controls.

Respecte els símptomes de **contaminació/neteja**, els resultats han estat igualment heterogenis i difusos. En comparació amb controls, Szeszko i cols. (2008) i Yoo i cols. (2008) descriviren un augment de volum de SG al putamen bilateral i al COF en el primer cas, i un augment de volum de SG al gir frontal medial esquerre i el gir postcentral bilateral, així com una disminució del volum de SG al gir cingulat anterior dret i al gir frontal mig esquerre, en el segon cas. En els estudis de correlació realitzats, la severitat dels símptomes de **contaminació/neteja** s'associaren negativament al volum de SG del còrtex premotor dret (Gilbert i cols., 2008), la porció més caudal de l'ínsula dreta (Okada i cols., 2015) i el nucli caudat dorsal bilateral (van den Heuvel i cols., 2009). Per altra banda, a l'estudi de Nakamae i cols. (2012) s'observà una correlació negativa entre els símptomes de **contaminació/neteja** i el gruix cortical als girs parietal superior dret i postcentral esquerre, una troballa que no ha estat replicada en estudis de VBM tal i com s'acaba de descriure.

L'associació entre símptomes d'**ordre/simetria** i alteracions regionals en el volum de SG s'han descrit només en tres estudis. Valente i cols. (2005) observaren una correlació positiva entre la severitat dels símptomes d'**ordre/simetria** i els volums de SG als COF lateral i CCA dorsal, mentre que van den Heuvel i cols. (2009) mostraren una correlació positiva amb el volum de SG al còrtex temporal medial bilateral i una correlació negativa amb els volums de SG als còrtex parietal bilateral, motor dret i insular esquerre. De Wit i cols. (2014) per altra banda, observaren una associació positiva entre els símptomes d'**ordre/simetria** i el volum del gir fusiforme.

Finalment, la relació amb els símptomes **sexual/religiosos** i d'**acumulació** s'han reportat en tres (Alvarenga i cols., 2012; de Wit i cols., 2014; Okada i cols., 2015) i quatre estudis (Alvarenga i cols., 2012; de Wit i cols., 2014; Okada i cols., 2015; Valente i cols., 2005), respectivament, sense resultats coincidents. I fins i tot, és interessant ressaltar les discrepàncies entre estudis en regions típicament considerades com a nuclears en els models neurobiològics del TOC, com el nucli caudat. Mentre que a l'estudi de Valente i cols. (2005), el volum de SG del nucli caudat resultà inversament

correlacionat amb els símptomes d'**acumulació**, a l'estudi de van den Heuvel i cols. (2009) s'hi observà una relació negativa amb els símptomes de **contaminació/neteja**, com s'ha descrit anteriorment. Altres regions relacionades amb els símptomes **sexual/religiosos** han estat el COF lateral i inferior dret, el CPFdl i el CCA, positivament correlacionats en els dos primers casos i negativament en el darrer (Alvarenga i cols., 2012). També, el volum de SG als girs angular dret i temporal mig esquerra correlacionaren de forma negativa i positiva amb aquest tipus de símptomes respectivament (Okada i cols., 2015; de Wit i cols., 2014). Finalment, els símptomes d'**acumulació** s'han associat positivament amb el volum de SG del COF superior esquerra (Alvarenga i cols., 2012) i la regió precentral dreta (Okada i cols., 2015) i negativament amb el volum de SG del gir parahipocampal dret (Alvarenga i cols., 2012), el cos del nucli caudat esquerra (Valente i cols., 2005) i el cerebel dret (de Wit i cols., 2014).

En general, és important ressaltar l'heterogeneïtat dels resultats obtinguts en les diverses temptatives d'associar els símptomes obsessivocompulsius corresponents a les diferents dimensions clíniques amb diferències en els volums cerebrals regionals de SG. Per a entendre aquesta disparitat de resultats cal tenir en compte les diferències metodològiques dels diversos estudis, algunes ja comentades prèviament, com ara el nivell de significació al qual es reporten els resultats, l'ús de màscares en alguns dels estudis per a limitar les àrees cerebrals d'estudi, i l'heterogeneïtat pel que fa als instruments utilitzats per a la caracterització dels símptomes obsessivocompulsius i la seva severitat clínica. Respecte a aquest darrer punt, els diversos estudis utilitzaren aproximacions als símptomes obsessivocompulsius basades en les anàlisis factorials proposades per Leckman i cols. (1997), que replicava la inicial reportada per Baer (1994), o per Mataix-Cols i cols. (1999), la Y-BOCS checklist i les escales DY-BOCS (*Dimensional Y-BOCS*), PI (*Padua Inventory*) i OCI-R (*Obsessive-Compulsive Inventory Revised*).

A la Taula 1 (al final d'aquest capítol), es resumeixen les relacions entre les dimensions clíniques del TOC i el volum regional de SG cerebral.

1.5.1.2. Estudis funcionals sota un paradigma de provocació de símptomes

Més enllà de les dades derivades dels estudis estructurals i de connectivitat en estat de repòs, els estudis de neuroimatge funcional sota una tasca concreta faciliten la identificació d'aquelles regions i circuits implicats en el TOC sota condicions específiques. En aquest sentit, l'ús de paradigmes de provocació de símptomes posen de relleu aquelles característiques a nivell de neuroimatge que s'associen a l'expressió de símptomes específics del TOC.

Des dels primers estudis de provocació de símptomes, realitzats amb mostres petites i estímuls dissenyats individualment per a cada pacient, els resultats més repetits han estat les activacions dels COF i CCA, així com del nucli caudat, associades a la condició de provocació (Adler i cols., 2000; Breiter i Rauch, 1996; Schienle i cols., 2005). Tanmateix, i d'acord amb l'aproximació més estesa actualment en l'abordatge de l'estudi de les bases neurobiològiques del TOC, sembla existir un interès creixent en estudiar la modulació específica que puguin tenir els diversos símptomes del trastorn en l'activitat de determinades àrees cerebrals sota la condició de provocació.

Així, els símptomes corresponents a les dimensions de **contaminació/neteja** i **agressivitat/comprovació** han estat els més estudiats donada la seva major prevalença. L'exposició a estímuls relacionats amb la dimensió **contaminació/neteja** s'ha associat a l'activació de diverses regions on s'inclouen l'ínsula (Phillips i cols., 2000; Shapira i cols., 2003), el CPFvm, els còrtex temporal i frontal mitjà, el còrtex cingulat, el nucli caudat i el tàlem (Chen i cols., 2004; Mataix-Cols i cols., 2004), mentre que els símptomes d'**agressivitat/comprovació** s'han relacionat amb l'activitat del CCA, de regions corticals dorsals i dels nuclis estriat, talàmic i subtalàmic (Baioui i cols., 2013; Mataix-Cols i cols., 2004; Murayama i cols., 2013). Finalment, l'exposició a imatges relacionades amb símptomes d'**acumulació** s'ha associat a una hiperactivació dels girs frontal superior i precentral (Mataix-Cols i cols., 2004) així com del CPFvm (An i cols., 2009).

Per altra banda, malgrat les dades existents sobre la modulació de l'activitat cerebral durant l'experiència de símptomes obsessivocompulsius, la influència de la provocació de símptomes sobre la connectivitat cerebral, i de forma més específica, sobre el circuit corticoestriatal ha estat poc estudiada. En aquest sentit, en un treball recent, Jung i

cols. (2014) reportaren alteracions específiques en la connectivitat funcional entre l'estriat ventral i l'ínsula dreta sota un paradigma de provocació de símptomes corresponents a la dimensió **contaminació/neteja**, encara que l'estudi no examinà altres dimensions simptomàtiques.

A la Taula 2 (al final d'aquest capítol), es resumeixen els resultats dels estudis de provocació de símptomes obsessivocompulsius.

1.5.1.3. Estudis funcionals sota una tasca diferent d'un paradigma de provocació de símptomes

Tal i com es descrivia anteriorment, l'heterogeneïtat clínica del TOC explica, en part, el poc consens obtingut en els resultats dels estudis de neuroimatge funcional que intenten relacionar els correlats neurals implicats en les bases neurobiològiques del TOC i les alteracions observades en dominis neuropsicològics determinats.

De nou, les dimensions d'**agressivitat/comprovació** i **contaminació/neteja** han estat les que més resultats han reportat, probablement per la seva major prevalença i, per tant, representació en les mostres a estudi, com ja s'ha suggerit en relació a altres aspectes al llarg d'aquest text. Els estudis funcionals en el TOC han utilitzat diverses tasques com a forma indirecta d'avaluació del sistema corticoestriatal. Així, s'han utilitzat paradigmes representatius de la **funció executiva**, com la **memòria de treball**, l'**aprenentatge**, el monitoratge de resposta amb **inhibició** de conducta, però també l'**atenció**, el sistema de **recompensa** i altres paradigmes que han intentat establir alguna relació entre els correlats neurobiològics del TOC i processos cognitius subjacents als símptomes obsessivocompulsius, com el processament d'**emocions** o de situacions amb contingut **moral**.

Rauch i cols. (2007) utilitzaren una tasca d'**aprenentatge implícit** de seqüències (*Serial Reaction Time Task*) per a avaluar la funció estriatal en un grup de 17 pacients amb TOC, que mostraren, en comparació a un grup de controls, una hiperactivació hipocampal i del COF, que correlacionà positivament amb la severitat dels símptomes d'**agressivitat/comprovació**, puntuada segons una escala de 0 a 10 i segons els factors simptomàtics derivats de la proposta de Leckman i cols. (1997) (que, per tant, inclou en aquesta dimensió clínica aquells símptomes de contingut sexual, religiós, moral o

supersticiós). Encara que, a diferència del que s'esperava d'acord amb estudis previs, no es van descriure diferències en l'activació a nivell estriatal, la severitat dels símptomes corresponents a les dimensions d'**ordre/simetria** i **contaminació/neteja** correlacionaren inversament amb l'activació a la regió estriatal ventral durant l'aprenentatge implícit respecte la condició de control. Aquesta correlació entre l'activitat estriatal i la severitat d'alguns dels símptomes obsessivocompulsius, juntament amb el fet que no s'observaren les diferències esperades entre pacients i controls en l'activitat de l'estriat, donaria suport a la idea de que l'heterogeneïtat fenotípica del TOC podria jugar un paper rellevant en la diversitat de resultats obtinguts en els estudis de neuroimatge funcional.

Recentment, Marsh i cols. (2015) utilitzaren també un paradigma d'**aprenentatge espacial** associat a un component de **recompensa**. En aquest cas, els pacients amb TOC mostraren, respecte els controls, una hiperactivació a l'hipocamp esquerre durant la navegació, fet prèviament interpretat com indicador de la participació de l'hipocamp posterior en la creació d'un mapa de l'entorn juntament amb les regions temporals medials. Igualment, els pacients amb TOC mostraren una manca d'activació en relació a les recompenses, observant-se una hipoactivació al putamen ventral esquerre i l'amígdala durant l'anticipació de la recompensa i una manca d'activació també de l'hipocamp esquerre, l'amígdala i el putamen ventral associada a les recompenses inesperades. Els pacients amb més símptomes de **dubtes/comprovació** foren els que més activaren l'hipocamp posterior esquerre durant la navegació, suggerint segons els autors, que aquest grup de pacients requeririen de més temps i major implicació de l'hipocamp posterior per a localitzar les recompenses. Per altra banda, els pacients amb més símptomes de **dubtes/comprovació** també mostraren una menor activació de l'hipocamp esquerre i el putamen ventral davant les recompenses no esperades, resultat que estaria d'acord amb la relació entre l'hipocamp anterior i la codificació de la incertesa en subjectes sans (Vanni-Mercier i cols., 2009; Carleton i cols., 2013), així com amb l'associació entre els processos cognitius com la intolerància a la incertesa i els símptomes de **dubtes/comprovació**.

El mateix grup avaluà també l'associació de les dimensions clíniques del TOC amb les diferències en el patró d'activació cerebral entre pacients amb TOC i subjectes sans durant una tasca que valorava la capacitat d'**autoregulació**, **control inhibitori**, **resolució de conflictes** i **processament seqüencial** (Marsh i cols., 2014). Amb aquest

objectiu, utilitzaren la tasca d'incompatibilitat espacial de Simon, i es compararen els patrons d'activació cerebral durant les respostes correctes a un estímul determinat que incloïa una situació de conflicte, per explorar els efectes del tipus de seqüència sobre les diferències entre grups. Es focalitzaren en les condicions de conflicte (incongruents) que apareixien després d'una situació congruent, ja que aquesta condició és la que s'associa amb un major nivell de conflicte i una major activació de regions frontoestriatals en individus sans. Tal i com havien hipotetitzat, els autors varen descriure la hiperactivació d'una regió extensa de l'hemisferi dret incloent el putamen, l'ínsula i el gir frontal inferior en resposta a la condició de conflicte o incongruent, que semblà dependre sobretot de la seqüència d'alternança entre els estímuls congruent i incongruents. De forma interessant, aquesta activació resultà més marcada en aquells pacients que presentaven més severitat en els símptomes de la dimensió **agressiva/comprovació**. De nou, els autors relacionaren la intolerància a la incertesa amb els símptomes d'**agressivitat/comprovació** i suggeriren la hiperactivació en els circuits frontoestriatals com a mecanisme compensatori de la dificultat en el processament de la incertesa associada al context d'estímuls alternats. Resulta interessant remarcar que els dos estudis prèviament comentats, portats a terme per Marsh i cols. (2014, 2015), varen incloure mostres de pacients que, encara que petites, estaven formades per subjectes que no havien rebut mai tractament, de forma que es podia descartar l'efecte dels psicofàrmacs sobre el patró d'activitat cerebral observat.

Encara en relació amb les funcions executives, Nakao i cols. (2009a) avaluaren les diferències en l'activació cerebral regional associada a la **memòria de treball** entre una mostra de 40 pacients amb TOC i un grup de 26 subjectes control, a través de la tasca *N-back*. Durant la tasca, els pacients presentaren una major activació a nivell del CPFdl dret i del gir temporal superior. Específicament, aquells pacients amb símptomes de la dimensió d'**agressivitat/comprovació** (segons l'anàlisi factorial de Leckman) mostraren, en comparació amb els pacients amb símptomes de **contaminació/neteja**, un pitjor rendiment en tasques d'avaluació de la memòria i una menor activitat del gir postcentral i el tàlem, regions que podrien estar implicades en la mediació de la cognició espacial i amb els dèficits de memòria observats en aquest subtipus de pacients.

Altres estudis s'han centrat en intentar establir la relació entre correlats neurobiològics coneguts del TOC i processos cognitius subjacents als símptomes obsessivocompulsius.

En aquest sentit, Lawrence i cols. (2007) i Via i cols. (2014) utilitzaren paradigmes d'identificació de cares amb contingut **emocional**. En el primer cas, Lawrence i cols. (2007) compararen l'activitat cerebral regional durant la visió de cares amb expressions de fàstic, de por i neutres entre un grup de 17 pacients amb TOC i un altre grup de 19 subjectes controls. Els primers mostraren una major activació que els controls a nivell del CPFvl esquerre i una menor activació al tàlem durant la visió de cares de fàstic. De forma més específica, aquesta resposta d'hiperactivació prefrontal ventrolateral es donà de forma més marcada en aquelles pacients dones amb elevades puntuacions en símptomes de **contaminació/neteja**, que alhora puntuaren de forma més elevada en trets de sensibilitat al fàstic. Per altra banda, Via i cols. (2014) relacionaren la severitat dels símptomes d'**agressivitat/comprovació** i **sexual/religiosos**, avaluats mitjançant la DY-BOCS, amb una major activació de l'amígdala en resposta a la presentació de cares mostrant expressions de por. Finalment, Harrison i cols. (2012) també relacionaren les dimensions d'**agressivitat/comprovació** i **sexual/religiosa** amb l'activació de la regió temporal posterior i l'amígdala, respectivament, durant una tasca de **dilemes morals**.

1.5.1.4. Estudis funcionals de connectivitat

Fins al moment actual, només dos estudis han analitzat els patrons de connectivitat funcional associats a les diverses dimensions clíniques del TOC i ambdós utilitzaren una aproximació metodològica diferent. D'una banda, Harrison i cols. (2013) descriviren la relació entre les diverses dimensions clíniques del TOC i la connectivitat dels circuits corticoestriatals en una mostra de 74 pacients i 74 controls sans. Els símptomes de la dimensió **agressivitat/comprovació**, avaluats amb l'escala DY-BOCS, demostraren estar relacionats amb la connectivitat entre l'estriat ventral, l'amígdala i el CPFvm, mentre que la dimensió **sexual/religiosa** va mostrar una influència específica sobre la connectivitat entre l'estriat ventral i l'ínsula anterobasal, regions relacionades amb processos interoceptius (per exemple, el processament d'emocions com la culpa o, a nivell més social, els pensaments moralment inadequats). Els símptomes d'**acumulació**, per altra banda, es relacionarien amb la connectivitat entre l'estriat dorsal i diverses regions frontals medials de forma difusa, i entre el caudat ventral i una regió que s'estén des de l'escorça subgenua cap al COF medial posterior.

A diferència del treball de Harrison i cols. (2013), Jang i cols. (2010) centraren l'anàlisi de les diferències específiques de connectivitat associades a les dimensions clíniques a les regions que conformen la DMN. Amb el *seed* d'interès localitzat al CCP, en estat de repòs, els pacients mostraren una disminució de la connectivitat dins de la DMN, al gir frontal mig, que correlacionà positivament amb la dimensió de **contaminació/neteja** i negativament amb la d'**agressivitat/comprovació** i la d'**acumulació**, així com al CCA i al putamen bilateral, en comparació amb els controls. A diferència també de Harrison i cols. (2013), en aquest estudi es va utilitzar l'aproximació a la severitat de les dimensions clíniques proposada per Bloch i cols. (2008), basada en l'anàlisi factorial realitzat per Mataix-Cols i cols. (1999), en la que s'atorga una puntuació de 0 a 2 a cada dimensió en funció de l'absència, presència o predomini de cada dimensió simptomàtica.

A la Taula 3 (al final d'aquest capítol), es resumeixen els correlats neurals de les dimensions clíniques del TOC durant estudis de RM funcional.

1.5.1.5. Altres estudis de RM en el model multidimensional

Els estudis d'espectroscòpia que incorporen l'avaluació de les diferents dimensions clíniques del TOC encara són escassos. Simpson i cols. (2012) analitzaren les diferències en els nivells de GABA i Glx entre un grup de pacients no medicats i un grup de subjectes control, al CPF medial com a regió d'interès. L'estudi va descriure una disminució del nivell de GABA, inversament relacionat amb l'edat d'inici del trastorn i més elevat en dones que en homes. Contràriament, no s'observaren diferències en el nivell de glutamat i tampoc no es va detectar cap efecte significatiu de les dimensions clíniques sobre els nivells de glutamat i GABA en aquesta regió prefrontal. Més recentment, el mateix grup analitzà de nou els nivells de glutamat en 15 pacients amb TOC no medicats i 16 subjectes control, però en regions estriatals (caudat dorsal, putamen dorsal i estriat ventral) i no observaren diferències a cap de les tres regions estudiades. Així mateix, tampoc s'observaren correlacions entre els nivells de glutamat estriatals i variables clíniques com la severitat i l'edat d'inici del trastorn o cap de les dimensions simptomàtiques, amb l'excepció de la dimensió d'**ordre/simetria**, que correlacionà de forma negativa amb les concentracions estriatals de glutamat (Simpson i cols., 2015).

Altres tècniques d'anàlisi en neuroimatge estructural, com la VBM de SB, la DTI o l'estudi del gruix cortical (*cortical thickness*) han estat encara poc utilitzades en l'estudi de les característiques específiques de cada dimensió clínica. Per exemple, van den Heuvel i cols. (2009) correlacionaren la severitat de les diverses dimensions clíniques, avaluades a través del PI, i el volum regional cerebral de SB mitjançant una anàlisi de VBM de SB. Els resultats de l'anàlisi mostraren una correlació negativa entre la severitat de la dimensió de **contaminació/neteja** i el volum de SB a la regió parietal dreta i entre la severitat de la dimensió d'**agressivitat/comprovació** i el volum de SB als lòbuls temporals bilaterals, així com una correlació positiva entre la severitat de la dimensió d'**ordre/simetria** i el volum de SB temporal bilateral. Contràriament, Lázaro i cols. (2011) no mostraren correlacions significatives entre la severitat de les diverses dimensions clíniques i el volum regional de SB en una mostra de pacients pediàtrics.

Entre els estudis de DTI realitzats en mostres de pacients amb TOC que tinguin en compte la subdivisió del trastorn en funció del model multidimensional, dos han estat portats a terme en mostres adultes i dos en mostres pediàtriques. Ha i cols. (2009) relacionaren els símptomes de la dimensió de **contaminació/neteja** amb un augment de l'AF (anisotropia fraccional) a la SB del CPF bilateral i els de la dimensió d'**agressivitat/comprovació** amb una disminució de l'AF a la SB del CCA esquerre. Aquestes dades coincidiren parcialment amb els resultats obtinguts per Koch i cols. (2012), que descriviren una correlació negativa entre l'AF a les parts dorsal, rostral i posterior del còrtex cingulat i la puntuació en la subescala de **pensaments obsessius** del PI, i una correlació també negativa entre la puntuació en la subescala d'**ordre** i l'AF al cos callós, el fascicle longitudinal superior, el fascicle frontoccipital inferior dret i la radiació òptica dreta. Els valors de la DR (difusivitat radial) extrets per a la majoria de les regions mencionades anteriorment correlacionaren positivament amb les puntuacions en **ordre** i **pensaments obsessius** mentre que, contràriament, la DA (difusivitat axial) no mostrà correlacions significatives amb cap de les dues dimensions considerades. A partir d'aquestes dades, els autors suggeriren una associació entre alteracions als tractes implicats en el processament visual i un augment de l'atenció envers detalls poc rellevants, i entre els pensaments obsessius i alteracions en estructures rellevants pel control cognitiu i la inhibició.

A nivell pediàtric, Lázaro i cols. (2014a, 2014b) observaren una disminució de l'AF al cos callós, al gir cingulat anterior esquerre i al nucli caudat en els pacients amb un

predomini de símptomes d'**agressivitat/comprovació** en comparació amb controls, mentre que aquells pacients amb símptomes predominants de **contaminació/neteja** presentaren una disminució de l'AF en el tronc de l'encèfal, el nucli lentiforme, l'ínsula i un augment de la DM (*difusivitat mitjana*), DA i DR als lòbuls anteriors del cerebel. Tanmateix, no associaren canvis específics amb el predomini de símptomes d'**ordre/simetria**.

En relació al gruix cortical, Nakamae i cols. (2012) han observat una correlació negativa entre aquesta mesura i la severitat de la dimensió **contaminació/neteja** a les regions postcentral i parietal superior dreta, encara que la relació entre aquesta mesura estructural i les dimensions clíniques del TOC no han estat avaluades en altres estudis fins al moment actual.

Al llarg dels estudis de RM en mostres de pacients classificats mitjançant el model multidimensional, és interessant puntualitzar que, en general, la interpretació i integració dels resultats que impliquen les dimensions clíniques d'**agressivitat/comprovació** i **sexual/religiosa** resulta complexa per la distribució desigual d'aquests símptomes en funció de les diferents propostes d'anàlisi factorial utilitzades. Així, en ocasions, els símptomes de contingut sexual i religions configuren una dimensió clínica independent i en altres s'inclouen dins de la dimensió **agressivitat/comprovació**. Igualment, la reduïda prevalença d'aquesta dimensió clínica (sobretot com a simptomatologia predominant) dificulta la seva suficient representació en les mostres a estudi.

1.5.2. Estudis de RM en altres subtipus de TOC proposats

- TOC d'inici precoç

Malgrat que diversos grups de treball s'han centrat en l'estudi de les bases neurobiològiques del TOC en mostres de pacients pediàtrics, són menys els estudis que han comparat directament aquells pacients adults que han presentat un **inici precoç** del TOC amb els que no. Algunes revisions han descrit algunes diferències entre pacients pediàtrics i adults però, tal i com es remarca a la revisió realitzada per Taylor (2011), encara que aquestes comparacions podrien ser adequades en el cas de voler analitzar variables que no es modifiquin al llarg del temps, com ara el sexe, cal interpretar els

resultats amb precaució quan es tracta d'analitzar variables que impliquen l'estructura o funció cerebral. Aquestes tenen un potencial de canvi intrínsec al llarg de l'evolució des de la infantesa fins a l'edat adulta, més enllà del que pugui estar associat al fet de presentar un trastorn determinat. Per exemple, en el cas de les regions frontals, que no acaben el seu procés maduratiu fins que l'individu arriba als 20 anys (Giedd i cols., 1999), aquesta maduració podria afectar els resultats observats en regions implicades en la neurobiologia del TOC.

A nivell pràctic, l'efecte de l'edat d'inici del trastorn sobre els correlats neurobiològics observats pot considerar-se de forma categorial, dividint els pacients amb una edat d'inici per sota o per sobre d'una determinada edat llindar prèviament establerta, o de forma contínua, considerant l'edat d'inici com a variable quantitativa. En general, els estudis disponibles han analitzat mostres petites, sense observar relacions significatives a nivell estructural o funcional. Tanmateix, Nakao i cols. (2009b) avaluaren la funció cognitiva a través de dues tasques, d'atenció i memòria no verbal, en una mostra de pacients amb TOC dividida segons una menor o major durada del trastorn. S'observà una discrepància entre l'aparició de dèficits neuropsicològics, més intensos en els pacients amb major durada del trastorn, i de les alteracions neurobiològiques associades, ja presents en fases inicials del trastorn.

Per altra banda, Fitzgerald i cols. (2011) estudiaren diferències en la connectivitat frontoestriatal en estat de repòs d'un grup de pacients en diferents moments evolutius del trastorn a través de la localització de *seeds* a l'estriat dorsal, estriat ventral i tàlem medial dorsal. Així dividiren una mostra de 60 pacients entre aquells que es trobaven a la infantesa, l'adolescència i a l'edat adulta. Mentre que l'increment de connectivitat entre l'estriat dorsal i el còrtex frontal medial ventral s'observà de forma transversal en tots els pacients independentment del moment evolutiu, la reducció de la connectivitat entre el tàlem dorsal medial i el CCA dorsal i entre l'estriat dorsal i el CCA rostral s'observaren de forma específica en els pacients en edat pediàtrica, en el darrer cas directament correlacionat amb la severitat del trastorn. Els resultats suggeriren que els circuits implicats en el control cognitiu podrien estar hipoconnectats en pacients més joves, en un moment més proper a l'inici del trastorn, mentre que els circuits implicats en el processament emocional estarien hiperconnectats al llarg de tota l'evolució del trastorn. Altres estudis no han observat correlacions significatives entre mesures de connectivitat i la durada del trastorn en pacients amb TOC (Hou i cols., 2013, 2014).

Finalment, un abordatge alternatiu de les diferències estructurals cerebrals entre ambdós grups és la proposada per Correia i cols. (2010), que mesura la concentració de ferro a nivell de ganglis basals com a mesura indirecta de mort neuronal, ja que l'acumulació de ferro estimula la formació de radicals lliures i l'aparició d'estrès oxidatiu (Stankiewicz i Brass, 2010). De forma interessant, el ferro es troba absent al cervell en el moment del naixement i s'hi va acumulant al llarg de la vida, especialment als ganglis basals i a la substància negra. A l'estudi proposat per Correia i cols. (2010), els pacients amb un inici més tardà del trastorn mostraren una major concentració de ferro al globus pàl·lid que els pacients amb un inici més precoç del trastorn i que els controls. Tanmateix, aquests resultats no han estat replicats en mostres independents i restaria per establir de quina forma el ferro participaria en la fisiopatologia del TOC.

- TOC associat a tics

L'efecte de la comorbiditat amb **tics** sobre les alteracions neurals estructurals i funcionals observades en les mostres de pacients amb TOC no ha estat específicament abordat a través de la comparació entre mostres de pacients amb i sense **tics** comòrbids. De fet, la comorbiditat amb la Síndrome de Tourette o altres trastorns de **tics** és freqüentment ignorada en els estudis o fins i tot constitueix un motiu d'exclusió en alguns casos. Per altra banda, en la majoria dels estudis que la contemplem, a banda de descriure les xifres de comorbiditat, no s'analitza el seu efecte sobre els resultats obtinguts, probablement per l'escassa representació d'aquesta situació clínica en les mostres a estudi malgrat tractar-se d'una comorbiditat freqüent en el TOC. En aquest sentit, Marsh i cols. (2009) ja suggeriren que la comorbiditat no diagnosticada amb trastorns de **tics** podria explicar, com a mínim en part, les diferències en les anomalies observades en els estudis de neuroimatge en nens amb TOC respecte les descrites en mostres de pacients adults. En aquest context, resulta rellevant la consideració de l'efecte d'aquesta comorbiditat en la metanàlisi de neuroimatge estructural de Raduà i Mataix-Cols (2009), on no hi observaren un efecte significatiu.

Tanmateix, des del punt de vista contraposat, sí que s'ha descrit l'efecte dels símptomes obsessivocompulsius en els treballs realitzats en mostres de pacients amb trastorns per **tics**. Per exemple, en l'estudi portat a terme per Tobe i cols. (2010) en el que analitzaren l'efecte de la comorbiditat amb TOC o TDAH sobre les diferències morfològiques del

cerebel entre una mostra àmplia de pacients amb **Síndrome de Tourette** i un grup control. Els autors observaren una associació entre la comorbiditat amb TOC i un augment relatiu del volum del cerebel, sobretot a nivell dels lòbuls VI, VII i VIII, que en general ja es mostren augmentats en els pacients amb **Síndrome de Tourette**. Aquest augment estava correlacionat amb la severitat dels **tics** i la desinhibició motora observada en un test de *finger tapping*. Alhora, Wittfoth i cols. (2012) reportaren una reducció del volum de SG al gir frontal inferior esquerre en pacients amb **Síndrome de Tourette** en comparació amb controls, sobretot a compte d'aquells pacients amb un TOC comòrbid.

Un altre aspecte clínic avaluat en els estudis de neuroimatge en mostres de pacients amb tics són els correlats neurobiològics associats a les sensacions d'urgència que precedeixen l'aparició dels **tics**, similars als **fenòmens sensorials** que precedeixen o acompanyen les compulsions en alguns pacients amb TOC. Per exemple, Wang i cols. (2011) compararen un grup de pacients amb **Síndrome de Tourette** i un grup control, de manera que, a banda d'observar els tics espontanis dels pacients, a ambdós grups se'ls demanà que imitessin l'aparició de **tics** de forma lliure. Així, els autors descriviren una major activació del còrtex somatosensorial precedint aquells tics espontanis del grup de pacients amb **Síndrome de Tourette** que en el cas dels **tics** simulats tant en el grup control com en els mateixos pacients. Altres estudis en mostres de pacients amb **Síndrome de Tourette** també han mostrat una hiperactivació de les àrees premotora i motora suplementària just abans de l'inici dels tics (Bohlhalter i cols., 2006; Neuner i cols., 2014), o un ampli perfil de correlacions entre l'activitat a l'àrea motora suplementària i al còrtex motor precedint l'aparició dels **tics**, suggerint un nivell anormalment elevat d'activitat a l'àrea motora suplementària (Hampson i cols., 2009). Igualment, Draganski i cols. (2010) observaren una correlació positiva entre el volum regional del còrtex somatosensorial i la intensitat de les sensacions d'urgència prèvies als tics en un grup de pacients amb **Síndrome de Tourette**.

- Obsessions autògenes i reactives

L'única aproximació a l'estudi dels possibles correlats neurobiològics subjacents a la classificació de les obsessions en **autògenes** o **reactives** segons la proposta de Lee i Kwon (2003, 2005) ha estat l'anàlisi d'espectroscòpia de Besiroglu i cols. (2011). En

ambdós grups de pacients, la ràtio basal de NAA/Cr al CCA va resultar menor que en el grup control, sobretot a expenses d'uns nivells elevats de Cr. A nivell de l'amígdala i l'hipocamp, però, el grup de pacients amb obsessions **autògenes** mostraren una menor ràtio de NAA/Cr basal i un menor nivell absolut de NAA que el grup de pacients amb obsessions **reactives** i el grup control. Així, mentre les alteracions metabòliques localitzades al CCA semblarien associar-se de forma general a la fisiopatologia del TOC, les alteracions a nivell temporal medial s'associarien de forma més específica a les obsessions **autògenes**.

Finalment, fins al moment actual, no s'han descrit possibles característiques neurobiològiques associades a la presència de **fenòmens sensorials** precedint o acompanyant les compulsions o de **factors vitals estressants** associats a l'inici del trastorn en mostres de pacients amb TOC, variables clíniques suggerides com a base per a algunes de les classificacions proposades pel trastorn.

Així doncs, de totes les propostes de subdivisió del trastorn proposades a nivell clínic i descrites a la primera part d'aquesta introducció, la més explorada a nivell dels seus possibles correlats neurobiològics és la corresponent al model multidimensional. Aquest ha estat àmpliament avaluat a nivell de RM estructural i funcional malgrat que, tal i com es desprèn de les dades publicades, els resultats son força heterogenis. La resta de propostes, en canvi, han rebut menys atenció per part dels grups científics, de manera que per algunes d'elles no existeixen encara dades prèvies.

A partir d'aquest context, es plantegen els objectius i hipòtesis que es descriuen a continuació.

Taula 1. Resum de l'associació entre les dimensions clíniques del TOC i el volum regional de SG en estudis de RM estructural.

	Mostra/Aproximació	Anàlisi	Resultats
Pujol i cols. (<i>Arch Gen Psychiatry, 2004</i>)	19 TOC, 15 Controls (adults) VBM	Comparació entre els pacients amb predomini de símptomes d'agressivitat/comprovació (segons anàlisi factorial de Mataix-Cols i cols.) i la resta de la mostra de pacients i controls. Nivell de significació: $p < 0.01$ unc. (comparació amb la resta de pacients); $p < 0.001$ unc. (comparació amb controls)	Agressivitat/comprovació: <i>disminució</i> de volum de SG a l'amígdala dreta en pacients amb predomini de símptomes d'agressivitat/comprovació en comparació amb la resta dels pacients de la mostra i els controls.
Valente i cols. (<i>Biol Psychiatry, 2005</i>)	72 TOC, 72 Controls (adults) VBM	Correlació entre la severitat dels símptomes (segons anàlisi factorial de Leckman i cols.) i el volum regional de SG. Nivell de significació: $p < 0.001$ unc.	Agressivitat/comprovació: correlació <i>negativa</i> entre la severitat dels símptomes d'agressivitat/comprovació i el volum de SG als CCP i còrtex occipital medial drets. Ordre/simetria: correlació <i>positiva</i> entre la severitat dels símptomes d'ordre/simetria i el volum de SG als COF lateral i CCA dorsal esquerra. Correlació <i>negativa</i> entre la severitat dels símptomes d'ordre/simetria i el volum de SG al COF posteroventral dret i als nuclis talàmics dorsomedial dret i pulvinar. Acumulació: correlació <i>negativa</i> entre la severitat dels símptomes d'acumulació i el volum de SG al cos del nucli caudat.
Gilbert i cols. (<i>J Affect Disord, 2008</i>)	25 TOC, 20 Controls (adults) VBM	Correlació entre la severitat dels símptomes (OCI-R) i el volum regional de SG. Nivell de significació: $p < 0.05$ (anàlisi <i>post-hoc</i> a SPSS)	Contaminació/Neteja: correlació <i>negativa</i> entre la severitat dels símptomes de contaminació/neteja i el volum de SG al còrtex premotor dret.
Yoo i cols. (<i>J Korean Med Sci, 2008</i>)	71 TOC, 71 Controls (adults) VBM	Comparació entre els pacients amb predomini de símptomes d'agressivitat/comprovació o de contaminació/neteja (Y-BOCS checklist) i controls. Nivell de significació: $p < 0.001$ and $K_E = 20$ vòxels	Agressivitat/contaminació: <i>augment</i> del volum de SG al gir postcentral dret i <i>disminució</i> del volum de SG als girs temporal superior bilateral, frontal superior esquerra, frontal mig dret i parietal inferior esquerra, cingulat anterior i ínsula dreta en els pacients amb símptomes d'agressivitat/comprovació en comparació amb els controls. Contaminació/neteja: <i>augment</i> del volum de SG als girs frontal medial esquerra i postcentral bilateral i <i>disminució</i> del volum de SG als girs cingulat anterior dret i frontal mig esquerra en pacients amb símptomes de contaminació/neteja en comparació amb controls.
Szeszko i cols. (<i>Am J Psychiatry, 2008</i>)	37 TOC, 26 Controls (pediàtrics) VBM	Comparació entre els pacients amb predomini de símptomes de cada dimensió clínica (segons anàlisi factorial de Mataix-Cols i cols.) i controls. Nivell de significació: $p < 0.05_{FWE}$	Agressivitat/comprovació: <i>augment</i> del volum de SG al putamen bilateral i al COF en pacients amb símptomes d'agressivitat/comprovació en comparació amb controls. Contaminació/neteja: <i>augment</i> del volum de SG al putamen bilateral i al COF en pacients amb símptomes de contaminació/neteja en comparació amb controls.
Van den Heuvel i cols. (<i>Brain, 2009</i>)	55 TOC, 50 Controls (adults) VBM	Correlació entre la severitat dels símptomes (PI-R; YBOCS checklist) i el volum regional de SG. Nivell de significació: $p < 0.05_{FWE}$; *resultats obtinguts a un nivell de significació de $p < 0.001$ i $K_E = 25$ vòxels	Agressivitat/comprovació: correlació <i>negativa</i> entre la severitat dels símptomes d'agressivitat/comprovació i el volum de SG al lòbul temporal anterior. Contaminació/neteja: correlació <i>negativa</i> entre la severitat dels símptomes de contaminació/neteja i el volum de SG al caudat dorsal bilateral dret. Ordre/simetria: correlació <i>positiva</i> entre la severitat dels símptomes d'ordre/simetria i el volum de SG al còrtex temporal medial bilateral.

			Correlació <i>negativa</i> entre la severitat dels símptomes d'ordre/simetria i el volum de SG al còrtex parietal bilateral, motor dret* i insular esquerre*.
Song i cols. (<i>PlosOne</i> , 2011)	41 TOC, 53 Controls (adults) ROI	Comparació entre els pacients amb predomini de símptomes d'agressivitat/comprovació, contaminació/neteja (segons anàlisi factorial de Leckman i cols.) i controls. <i>Nivell de significació:</i> $p < 0.05$ (anàlisi <i>post-hoc</i> a SPSS)	Aggressivitat/comprovació: <i>augment</i> de volum de SG a l'ínsula anterior dreta i <i>disminució</i> de volum de SG a l'ínsula posterior dreta en pacients amb predomini de símptomes d'agressivitat/comprovació en comparació amb controls.
Alvarenga i cols. (<i>J Psychiatr Res</i> , 2012)	38 TOC (adults) VBM	Correlació entre la severitat dels símptomes (DY-BOCS; anàlisi factorial de Rosario i cols.) i el volum regional de SG. <i>Nivell de significació:</i> $p < 0.05_{FWE}$	Aggressivitat/comprovació: correlació <i>positiva</i> entre la severitat dels símptomes d'agressivitat/comprovació i el volum de SG al còrtex parietal lateral bilateral i correlació <i>negativa</i> entre la severitat dels símptomes d'agressivitat/comprovació i el volum de SG al còrtex insular bilateral, putamen esquerre i COF inferior esquerre. Sexual/religiosa: correlació <i>positiva</i> entre la severitat dels símptomes sexual/religiosos i el volum de SG al COF lateral mig i inferior dret i al CPFdl dret i correlació <i>negativa</i> entre la severitat dels símptomes sexual/religiosos i el volum de SG al CCA bilateral. Acumulació: correlació <i>positiva</i> entre la severitat dels símptomes d'acumulació i el volum de SG al COF lateral superior esquerre i correlació <i>negativa</i> entre la severitat dels símptomes d'acumulació i el volum de SG al gir parahipocampal dret.
Nakamae i cols. (<i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i> , 2012)	30 TOC, 30 Controls (adults) <i>surface-based</i>	Correlació entre la severitat dels símptomes d'agressivitat/comprovació, contaminació/neteja i ordre/simetria (Y-BOCS checklist) i el gruix cortical. <i>Nivell de significació:</i> $p < 0.05$ (anàlisi en SPSS)	Contaminació/neteja: correlació <i>negativa</i> entre la severitat dels símptomes de contaminació/neteja i el gruix cortical dels gir postcentral esquerre i parietal superior dret.
Okada i cols. (<i>Psychiatry Clin Neurosci</i> , 2015)	37 TOC, 37 Controls (adults) VBM	Correlació entre la severitat del símptomes (DY-BOCS; anàlisi factorial de Rosario i cols.) i el volum regional de SG. <i>Nivell de significació:</i> $p < 0.001$ unc.	Aggressivitat/comprovació: correlació <i>positiva</i> entre la severitat dels símptomes d'agressivitat/comprovació i el volum de SG als còrtexs occipital mig, temporal inferior i temporal mig drets. Correlació <i>negativa</i> entre la severitat dels símptomes d'agressivitat/comprovació i el volum de SG al cerebel dret. Contaminació/neteja: correlació <i>negativa</i> entre la severitat dels símptomes de contaminació/neteja i el volum de SG a l'ínsula dreta.
de Wit i cols. (<i>Am J Psychiatry</i> , 2014)	412 TOC, 368 Controls (adults) VBM	Comparació entre els pacients amb predomini de cada dimensió clínica (Y-BOCS checklist) i la resta de la mostra de pacients i controls. <i>Nivell de significació:</i> $p < 0.001$ i $K_E = 100$ vòxels	Aggressivitat/comprovació: <i>augment</i> de volum de SG al gir lingual en pacients amb predomini de símptomes d'agressivitat/comprovació en comparació amb controls. <i>Disminució</i> del volum de SG al còrtex parietal superior en pacients amb predomini de símptomes d'agressivitat/comprovació en comparació amb controls. Sexual/religiosa: <i>augment</i> de volum de SG al gir temporal mig esquerre en pacients amb predomini de símptomes sexual/religiosos en comparació amb controls. Acumulació: <i>augment</i> de volum de SG al cerebel dret en pacients amb predomini de símptomes d'acumulació en comparació amb controls. <i>Disminució</i> del volum de SG al gir fusiforme en pacients amb símptomes d'acumulació en comparació amb controls.

Taula 2. Resum dels estudis de RM funcional mitjançant paradigmes de provocació de símptomes obsessivocompulsius.

	Mostra	Estímul/Anàlisi	Resultats
Breiter i Rauch, (<i>Neuroimage,</i> <i>1996</i>)	10 TOC; 5 Controls	Estímul dissenyat de forma individualitzada pels símptomes de cada pacient i estímuls neutres <i>Nivell de significació:</i> $p=0.0000001$ unc.	-En pacients: activació, durant estímuls OC respecte neutres, del COF medial, còrtex frontal lateral, temporal anterior, CCA, còrtex insular, nucli caudat, lenticular i amígdala.
Phillips i cols. (<i>Psychol Med,</i> <i>2000</i>)	14 TOC (7 pacients amb predomini de símptomes de Cont/Net i 7 pacients amb predomini de símptomes d'Agr/Comp); 14 Controls	- Estímul amb contingut de Cont/Net, fàstic i neutres presentats en forma de blocs alternats. - Estímul de Cont/Net considerats si pacients amb aquests símptomes puntuen major ansietat associada que els pacients amb símptomes d'Agr/Comp o controls. - Comparació activitat durant estímuls de fàstic vs. neutres i de Cont/Net vs. neutres. <i>Nivell de significació:</i> $p\leq 0.005$ unc.	- En tots els subjectes: estímuls de fàstic s'associen a la hiperactivació de l'ínsula i regions visuals respecte estímuls neutres. - Pacients amb símptomes de Cont/Net : patró activació similar durant estímuls de fàstic i de Cont/Net . - Pacients amb símptomes d'Agr/Comp : estímuls de Cont/Net s'associen a hiperactivació de regions fronto-estriatals. - Controls: patró similar a pacients amb símptomes d'Agr/Comp .
Adler i cols. (<i>J Psychiatr Res,</i> <i>2000</i>)	7 TOC	- Estímul individualitzats pels símptomes de cada pacient i estímuls neutres. - Comparació activitat durant estímuls individualitzats vs. neutres. <i>Nivell de significació:</i> $p\leq 0.01$ unc.	- Hiperactivació, durant estímuls OC respecte neutres, del COF, còrtex temporal lateral i anterior, CCA dret, hipocamp i amígdala.
Shapira i cols. (<i>Biol Psychiatry,</i> <i>2003</i>)	8 TOC amb símptomes de Cont/Net; 8 Controls	-Estímul amb contingut de por i fàstic. - Comparació entre grups de l'activitat durant els estímuls. <i>Nivell de significació:</i> efecte condició: $p\leq 0.01$ unc. i $K_E\geq 27$ vòxels efecte grup x condició: $p\leq 0.01$ unc.	- No diferències entre TOC i Controls en el patró d'activació durant estímuls de por . - En TOC respecte Controls: Hiperactivació, durant estímuls de fàstic , de l'ínsula dreta, parahipocamp esquerre, gir frontal inferior bilateral, CCP esquerre i gir occipital inferior esquerre.
Mataix-Cols i cols. (<i>Biol Psychiatry,</i> <i>2003</i>)	10 Controls	- Estímul amb contingut de Cont/Net, Agr/Comp, Acum, aversiu i neutre alternats en forma de blocs. <i>Nivell de significació:</i> $p\leq 0.01$ unc.	- Durant tots els estímuls : Hiperactivació còrtex prefrontal ventral, dorsal, límbic i àrees visuals. - Durant estímuls de Cont/Net : Hiperactivació predominant de regions prefrontals ventrals i dorsals. - Durant estímuls d'Agr/Comp : Hiperactivació predominant de regions prefrontals dorsals. - Durant estímuls Acum : Hiperactivació predominant de regions prefrontals ventrals i amígdala.
Mataix-Cols i cols. (<i>Arch Gen Psychiatry,</i> <i>2004</i>)	17 TOC; 17 Controls	- Estímul amb contingut de Cont/Net, Agr/Comp, Acum, aversiu i neutre alternats en forma de blocs. - Comparació, entre grups, del patró d'activitat davant els diferents estímuls. <i>Nivell de significació:</i> efecte grup en cada condició: $p_{\text{vòxel}}\leq 0.025$, $p_{\text{clúster}}\leq 0.00001$ correlació amb severitat de les dimensions de símptomes: $p_{\text{vòxel}}\leq 0.025$, $p_{\text{clúster}}\leq 0.00001$	- Durant estímuls d'Agr/Comp : Hiperactivació, en TOC respecte Controls, a nucli subtalàmic, TE, putamen i pàl·lid drets, tàlem dret, regions corticals dorsals, hipocamp dret, i CCA subgenual bilateral (en TOC, correlació positiva entre severitat dels símptomes d'Agr/Comp i activació a putamen, pàl·lid bilat. i tàlem esquerre). Hipoactivació, en TOC respecte Controls, a regions visuals bilat., frontals inferiors i gir precentral esq. - Durant estímuls de Cont/Net : Hiperactivació, en TOC respecte Controls, a CPFvm (amb extensió a regions ventrolaterals i amígdala), gir frontal i temporal mig, caudat dret i CCA dorsal esq. (en TOC, correlació positiva entre severitat dels símptomes

			de Cont/Net i activació a gir fusiforme i lingual bilaterals, gir temporal superior dret, CPFvl i ínsula anterior). Hipoactivació, en TOC respecte Controls, a CPFvl i occipital esq. - Davant estímuls d'Acum : Hiperactivació, en TOC respecte Controls, a regions frontals superiors i precentrals esq., fusiforme esq. i COF dret. Hipoactivació, en TOC respecte Controls, a àrees visuals bilat. - Durant estímuls aversius : Hiperactivació, en TOC respecte Controls, a regió occipitotemporal esq. Hipoactivació, en TOC respecte Controls, a regions visuals bilat., CCP, ínsula anterior esq. (amb extensió a CPFvl i gir temporal superior) i cerebel esq.
Chen i cols. (<i>Neurosci Lett, 2004</i>)	10 TOC amb símptomes de Cont/Net	-Estímuls amb contingut de Cont/Net i estímuls control. - Comparació activitat durant estímuls de Cont/Net i estímuls control. - ROIs: COF, còrtex temporal anterior i lateral, còrtex temporal medial, amígdala, ganglis basals. Nivell de significació: $p \leq 0.01$ unc.	- Davant estímuls de Cont/Net vs situació control: Hiperactivació a caudat, tàlem i COF bilat.
Schienle i cols. (<i>Int J Psychophysiol, 2005</i>)	10 TOC; 10 Controls	- Estímuls individualitzats pels símptomes de cada pacient, estímuls de fàstic, de por i neutres. - Comparació activitat durant estímuls OC individualitzats, de fàstics i de por vs. neutres. - ROIs: COF, CPFdl, CCA, caudat, tàlem, ínsula, amígdala, gir supramarginal, gir angular. Nivell de significació: $p \leq 0.05$ cor.	- Davant estímuls OC individualitzats vs. neutres: Hiperactivació, en TOC respecte Controls, a COF, CPFdl, ínsula esq., gir supramarginal dret, caudat esq. i tàlem dret. - Davant estímuls de fàstic vs. neutres: Hiperactivació, en TOC respecte Controls, a ínsula bilat. i gir supramarginal bilateral. - Davant estímuls de por vs. neutres: Hiperactivació, en TOC respecte Controls, a ínsula dreta.
Nakao i cols. (<i>Biol Psychiatry, 2005</i>)	10 TOC	- Estímuls (paraules) individualitzats pels símptomes de cada pacient. - Període de tractament de 12 setmanes amb FVX o TCC. - Comparació activitat durant estímuls individualitzats vs. neutres. Nivell de significació: efecte condició: $p \leq 0.05$ cor. i $K_E \geq 10$ vòxels efecte condició x temps: $p \leq 0.01$ unc. i $K_E \geq 10$ vòxels	- Davant estímuls OC individualitzats vs. neutres pre-tractament : Hiperactivació a COF, CPFdl, còrtex temporal i parietal i cerebel esq. - Davant estímuls OC individualitzats vs. neutres post-tractament en comparació a la situació pre-tractament: Disminució activació COF, CCA, putamen, ínsula, còrtex temporal i occipital i cerebel.
Gilbert i cols. (<i>J Am Acad Child Adol Psych, 2009</i>)	18 TOC; 18 Controls (pediàtrics)	- Estímuls amb contingut de Cont/Net, Agr/Comp, Acum, aversius i neutres alternats en forma de blocs. - Comparació, entre grups, del patró d'activitat davant els diferents estímuls. - ROIs: ínsula, caudat, COF, tàlem, occipital, amígdala (per estímuls de Cont/Net), CPFdl, putamen, caudat, tàlem, CCA (per estímuls d'Ord/Sim). Nivell de significació: $p \leq 0.05$ i K_E segons anàlisi	- Davant estímuls de Cont/Net : Hipoactivació, en TOC respecte Controls, a ínsula dreta, putamen, tàlem, CPFdl (que correlaciona positivament amb la severitat dels símptomes de Cont/Net), COF esq. - Davant estímuls d'Ord/Sim : Hipoactivació, en TOC respecte Controls, a ínsula dreta i tàlem.

		per a satisfer una significació de $p_{FWE} \leq 0.05$	
An i cols. (<i>Mol Psychiatry, 2009</i>)	29 TOC (13 amb símptomes d'Acum i 16 sense símptomes d'Acum); 21 Controls	- Estímuls amb contingut d'Acum i aversius. - Comparació entre grups dels patrons d'activació davant d'estímuls d'Acum i aversius. Nivell de significació: efecte condició a cada grup: $p_{vòxel} = 0.02$ i $p_{clúster} = 0.0075-0.01$ efecte grup a cada condició: $p_{vòxel} = 0.05$ i $p_{clúster} = 0.005-0.01$	- Durant estímuls d'Acum : Hiperactivació en pacients amb símptomes d'Acum, respecte pacients sense i controls, a CPFvm anterior bilat. -Correlació positiva entre activació a regions frontolímbiques (CPFvm, regió temporal medial, tàlem, còrtex sensorimotor) i l'ansietat provocades pels estímuls d'Acum . Correlació negativa entre l'activació al CCA dorsal esq., còrtex temporal bilateral, CPFdl i medial bilat., ganglis basals i regions occipitoparietals i l'ansietat provocada pels estímuls d'Acum .
Simon i cols. (<i>Psychophysiology, 2010</i>)	14 TOC; 14 Controls	- Estímuls individualitzats pels símptomes de cada pacient, estímuls aversius i neutres. - Comparació, entre grups, del patró d'activació durant estímuls OC individualitzats, aversius i neutres. ROIs: amígdala, COF, CPFL, CPFm, ACC, caudat, putamen, tàlem, ínsula. Nivell de significació: $p_{vòxel} \leq 0.005_{unc.}$ i K_E segons anàlisi per a satisfer $p_{clúster} \leq 0.05$ corregit per comparacions múltiples (cervell sencer), $p \leq 0.05_{SVC}$ (per ROIs)	- Durant estímuls OC individualitzats respecte estímuls aversius i neutres, en TOC, hiperactivació regions frontoestrials. - Durant estímuls OC individualitzats i aversius respecte neutres, en TOC respecte Controls, hiperactivació amigdalalar.
Sanematsu i cols. (<i>J Psychiatr Res, 2010</i>)	17 TOC	- Estímuls individualitzats pels símptomes de cada pacient. - Període de 12 setmanes de tractament amb FLX Nivell de significació: $p_{vòxel} \leq 0.001_{unc.}$ i $K_E \geq 10$ vòxels	- Durant estímuls OC individualitzats pre-tractament , hiperactivació gir temporal superior esq. (que correlaciona positivament amb millora Y-BOCS post tractament), precuneus esq., còrtex frontal bilat. i cerebel dret (que correlaciona positivament amb millora Y-BOCS post-tractament).
Murayama i cols. (<i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013</i>)	22 TOC (10 amb símptomes d'Agr/Comp i 12 amb símptomes de Cont/Net); 19 Controls	-Estímuls (paraules) individualitzats pels símptomes de cada pacient i neutres. - Comparació, entre grups, dels patrons d'activació davant estímuls OC individualitzats vs. neutres. Nivell de significació: efecte condició a cada grup: $p_{vòxel} \leq 0.001$ i $K_E \geq 10$ vòxels efecte grup x condició: $p \leq 0.001$	- Durant estímuls OC individualitzats vs. neutres, en TOC amb símptomes d'Agr/Comp respecte Controls, hipoactivació caudat i CCA esquerres. - Durant estímuls OC individualitzats vs. neutres, en TOC amb símptomes de Cont/Net respecte Controls, hiperactivació cerebel dret, CCP dret, girs frontal medial dret, temporal mig esq. i occipital inferior esq.
Baioui i cols. (<i>Front Hum Neurosc, 2013</i>)	19 TOC amb símptomes de Cont/Net; 17 Controls	- Estímuls individualitzats pels símptomes de cada pacient i estímuls amb contingut de Cont/Net estàndards. - Comparació patrons d'activació entre grups davant estímuls individualitzats i estàndards. Nivell de significació: $p_{vòxel} \leq 0.05_{FWE}$ i $K_E \geq 5$ vòxels	- Durant estímuls de Cont/Net individualitzats, en TOC respecte Controls, hiperactivació nucli accumbens bilat., caudat i pàl·lid esq. - Davant estímuls de Cont/Net estàndard, en TOC respecte Controls, hiperactivació caudat esq.

Simon i cols. (<i>J Anxiety Disord</i> , 2013)	14 TOC; 14 Controls	<ul style="list-style-type: none"> - Estímuls individualitzats per cada pacient, estímuls aversius i neutres. - Comparació, entre pacients i controls, dels patrons d'activació davant cada tipus d'estímul - Cervell sencer i ROIs: amígdala, CPF (inclòs el CCA dorsal) i ínsula. <p>Nivell significació: Efecte grup x condició i efecte grup x condició x durada estímul: $p_{\text{vòxel}} \leq 0.001$ unc. i $K_E \geq 8$ vòxels (per cervell sencer); $p_{\text{clúster}} \leq 0.05$ (per ROIs)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Durant estímuls OC individualitzats vs. neutres: En TOC respecte Controls, hiperactivació a COF, CPFdl, CCA dorsal, amígdala, ínsula i tàlem. - Durant estímuls aversius vs. neutres: En TOC respecte Controls, hiperactivació a CCA, tàlem, amígdala i ínsula.
Agarwal i cols. (<i>Ind Psychol Med</i> , 2013)	9 TOC; 9 Controls	<ul style="list-style-type: none"> - Estímuls amb contingut de Cont/Net i estímuls neutres. - Comparació, entre grups, dels patrons d'activació davant estímuls de Cont/Net vs. estímuls neutres. <p>Nivell de significació: $p < 0.005$ unc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Durant estímuls de Cont/Net vs. estímuls neutres: En TOC respecte Controls, hipoactivació a CPF anterior, CPFdl, COF bilateral, CCA, ínsula, còrtex parietal, precuneus i caudat.
Jhung i cols. (<i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i> , 2014)	26 TOC (13 amb símptomes de Cont/Net i 13 sense símptomes de Cont/Net); 18 Controls	<ul style="list-style-type: none"> - Estímuls amb contingut de Cont/Net. - Comparació, entre grups, dels patrons de connectivitat durant estímuls de Cont/Net i en situació de repòs. - <i>Seeds</i> d'interès per a l'anàlisi de connectivitat: caudat dorsal (CD), caudat ventral (CV), putamen dorsal (PD), putamen ventral (PV). <p>Nivell de significació: $p_{\text{vòxel}} \leq 0.001$ i $K_E \geq 37$ (per a satisfer una $p_{\text{FWE}} \leq 0.05$)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - En repòs: Hipoconnectivitat PV-ínsula esq (que correlaciona negativament amb la severitat dels símptomes de Cont/Net) en pacients amb símptomes de Cont/Net. - En repòs: En pacients sense símptomes de Cont/Net respecte pacients que sí que els presenten i controls, hipoconnectivitat VP-CPFdl i hiperconnectivitat PD-COF. - Durant estímuls de Cont/Net: En pacients amb símptomes de Cont/Net, augment connectivitat PV-ínsula dreta (que correlaciona positivament amb la severitat dels símptomes de Cont/Net). - Durant estímuls de Cont/Net: En pacients sense símptomes de Cont/Net respecte pacients que sí que els presenten i controls, disminució connectivitat PV-CPFm.
Suda i cols. (<i>PlosOne</i> , 2014)	22 pacients amb Anorèxia Nerviosa (AN); 24 Controls	<ul style="list-style-type: none"> - Estímuls amb contingut d'Ord/Sim i estímuls neutres. - Comparació, entre grups, del patró d'activitat davant estímuls d'Ord/Sim vs. neutres. <p>Nivell de significació: $p_{\text{vòxel}} \leq 0.01$ i $p_{\text{clúster}} \leq 0.001$ (per comparacions entre grups) i $p_{\text{clúster}} \leq 0.002$ (per anàlisis de grups)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Durant estímuls d'Ord/Sim vs. neutres: En AN respecte Controls, hipoactivació als còrtexs parietal i prefrontal drets.
Simon i cols. (<i>Neuroimage: Clinical</i> , 2014)	21 TOC; 21 Control	<ul style="list-style-type: none"> - Estímuls individualitzats per cada pacient, estímuls aversius i neutres. - Comparació, entre grups, del patró d'activitat davant els estímuls OC individualitzats, aversius i neutres vs. una tasca de distracció. - Cervell sencer i ROI (amígdala). <p>Nivell de significació: $p \leq 0.005$ i K_E per a satisfer $p_{\text{FWE}} \leq 0.05$</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Durant estímuls OC individualitzats vs. aversius i neutres: En TOC respecte Controls, hiperactivació a l'amígdala esq. (que disminueix durant la tasca de distracció), hiperactivació a tàlem, caudat, nucli subtalàmic, ínsula anterior (que disminueix durant la tasca de distracció), girs parahipocampal i temporal mig i àrees visuals. - Durant estímuls aversius vs. OC individualitzats i neutres: En TOC respecte Controls, hipoactivació a l'amígdala dreta.

Banca i cols. <i>(Brain, 2015)</i>	15 TOC; 15 Controls	<p>- Estímuls individualitzats pels símptomes de cada pacient, amb tres nivells d'intensitat (neutra, intermitja i alta) i una tasca de distracció, amb possibilitat de finalitzar l'estímul.</p> <p>- Comparació de patrons de connectivitat efectiva entre TOC i Control.</p> <p>- Nivell de significació: $p_{\text{vòxel}} < 0.05$ i K_E segons anàlisi per a satisfer un nivell de significació de $p_{\text{FDR}} \leq 0.05$</p>	<p>- Davant estímuls d'alta intensitat vs. neutres: En TOC respecte Control, hiperactivació putamen (que correlaciona positivament amb severitat dels símptomes de Cont/Net), pàl·lid i tàlem bilaterals, còrtex cingulat dorsal, ínsula (que correlaciona positivament amb severitat dels símptomes de Cont/Net, Agr/Comp, Ord/Sim i Acum), nucli subtalàmic, SN i AMPS. Hipoactivació CPFvm, CCP i caudat dorsal esq. (que correlaciona positivament amb severitat dels símptomes d'Ord/Sim).</p> <p>- Durant decisió de rebutjar estímul: hiperactivació putamen que disminueix immediatament després de retirar-se l'estímul.</p> <p>- Durant alleugeriment després de finalitzar l'estímul: hiperactivació amígdala bilat. i desactivació caudat i putamen bilat.</p> <p>- Influència causal del CPFvm sobre el cap del nucli caudat, amígdala i putamen. Influència causal del putamen sobre la part caudal del CCA.</p>
--	---------------------	--	---

Taula 3. Resum dels correlats neurals de les dimensions clíniques del TOC durant estudis de RM funcional.

	Mostra/Anàlisi	Tasca/domini cognitiu explorat	Anàlisi	Resultats
Rauch i cols. (<i>Biol Psychiatry, 2007</i>)	12 TOC, 12 Controls Activitat sota una tasca	“Serial reaction time”/ aprenentatge implícit	- Comparació, entre grups, de l’activació durant la tasca vs. situació control. - Correlació amb severitat de les dimensions clíniques (model de 4 dimensions amb puntuació de 0 a 10 per a cada una). Nivell de significació: efecte condició: $p < 0.00001$ unc. i $K_E \geq 8$ vòxels grup x condició (SPSS): $p < 0.05$ grup x condició (dins de ROI) (SPM): $p < 0.001$ unc. amb una $p < 0.00005$ unc. per cada pic d’activació correlació amb la severitat de les dimensions (SPSS): $p < 0.05$	- Agressivitat/Comprovació: Correlació <i>positiva</i> entre la severitat dels símptomes d’Agressivitat/Comprovació i l’activació al COF esq. durant la tasca. - Ordre/Simetria i Contaminació/Neteja: Correlació <i>negativa</i> entre la severitat dels símptomes d’Ordre/Simetria i Contaminació/Neteja i l’activació a estriat ventral durant la tasca.
Lawrence i cols. (<i>Biol Psychiatry, 2007</i>)	17 TOC, 19 Controls Activitat sota una tasca	Observar expressions facials de fàstic, por i neutres/processament emocional	- Comparació, entre grups, de l’activació durant la tasca. - Divisió dels pacients segons la severitat dels símptomes de la dimensió contaminació/neteja (OCI-R, subescala contaminació/neteja). Nivell de significació: efecte condició: $p = 0.001$ i $K_E \geq 271$ mm ³ comparació entre grups: $p < 0.05$ (a SPSS)	- Contaminació/Neteja: Predomini, en les pacients dones amb elevat nivell de símptomes de contaminació/neteja, de la hiperactivació a còrtex prefrontal ventrolateral esquerre observada en TOC respecte Controls durant la visualització de cares de disgust.
Nakao i cols. (<i>J Psychiatr Res, 2009</i>)	40 TOC, 25 Controls Activitat sota una tasca	“N-back”/memòria de treball	- Comparació, entre grups, de l’activitat durant la tasca vs. situació basal. - Presència de símptomes de cada dimensió clínica segons la Y-BOCS checklist. Nivell de significació: $p < 0.005$ unc. i $K_E \geq 10$ vòxels	- Agressivitat/Comprovació i Contaminació/Neteja: menor activitat a la regió postcentral durant la tasca en pacients amb símptomes de la dimensió agressivitat/comprovació que en pacients amb símptomes de la dimensió contaminació/neteja.
Harrison i cols. (<i>Arch Gen Psychiatry, 2012</i>)	73 TOC, 73 Controls Activitat sota una tasca	Dilemes morals/processament emocional	- Comparació, entre grups, de l’activitat durant la condició de la tasca (dilemes morals) i la situació control. - Correlació amb severitat de les dimensions clíniques (DY-BOCS). Nivell de significació: efecte grup x condició: $p_{FWE} < 0.05$ i $K_E \geq 10$ vòxels (dins de ROI), $p < 0.001$ unc i $K_E \geq 10$ vòxels (cervell sencer) correlació amb severitat de dimensions de símptomes: $p < 0.001$ unc i $K_E \geq 10$ vòxels (cervell sencer)	- Agressivitat/Comprovació: correlació <i>positiva</i> entre la severitat dels símptomes d’agressivitat/comprovació i l’activitat a la regió temporal posterior durant la tasca. - Sexual/Religiosa: correlació <i>positiva</i> entre la severitat dels símptomes sexual/religiosos i l’activitat a la regió amigdal·lar/paralímbica durant la tasca.
Via i cols. (<i>Br J Psychiatry, 2014</i>)	67 TOC, 67 Controls Activitat sota una tasca	Observar expressions facials de por i neutres/processament	- Comparació, entre grups, de l’activitat durant la tasca vs. situació control. - Correlació amb severitat de les dimensions	- Agressivitat/Comprovació i Sexual/Religiosa: correlació <i>positiva</i> entre la severitat de les dimensions d’Agressivitat/Comprovació i

		emocional	clínicas (DY-BOCS), Nivell de significació: efecte grup x condició: $p=0.01$ i $K_E \geq 12$ vòxels (dins de ROI), $p=0.01$ i $K_E \geq 161$ vòxels (cervell sencer) correlació amb severitat dimensions de símptomes: $p=0.01$ i $K_E \geq 66$ vòxels (cervell sencer)	Sexual/Religiosa i l'activitat a la regió amigdalària durant la tasca.
Marsh i cols. (<i>Biol Psychiatry</i> , 2014)	22 TOC, 22 Controls Activitat sota una tasca Connectivitat sota una tasca	"Simon spatial incompatibility task"/interferència	- Comparació, entre grups, de l'activitat durant la tasca vs. situació control. - Comparació, entre grups, del patró de connectivitat sota la tasca. - Correlació amb la severitat de les dimensions clíniques (Y-BOCS checklist), Nivell de significació: $p \leq 0.005$ i $K_E \geq 61$ vòxels	- Agressivitat/Comprovació: correlació <i>positiva</i> entre la severitat dels símptomes d'Agressivitat/Comprovació i l'activació a putamen, ínsula i regió frontal inferior dretes durant la tasca (significativament diferent entre TOC i Controls). - No efecte de les dimensions sobre la connectivitat.
Marsh i cols. (<i>Am J Psychiatry</i> , 2015)	33 TOC, 33 Controls Activitat sota una tasca	"Reward-based spatial learning"/aprenentatge espacial, recompensa	- Comparació, entre grups, dels patrons d'activació associats a la condició d'aprenentatge espacial basat en la recompensa respecte una situació control en la que les recompenses són inesperades. - Correlació amb severitat dimensions clíniques segons la Y-BOCS checklist. Nivell de significació: $p \leq 0.01$ i $K_E \geq 25$ vòxels	- Agressivitat/Comprovació: correlació <i>negativa</i> entre la severitat de la dimensió d'Agressivitat/Comprovació i l'activació a hipocamp, amígdala i putamen ventral esquerres durant la recompensa inesperada (hypoactives en TOC respecte Controls).
Harrison i cols. (<i>Biol Psychiatry</i> , 2013)	74 TOC, 74 Controls Connectivitat en repòs	Situació de repòs	- Connectivitat <i>seed-based</i> : caudat dorsal, caudat ventral, putamen dorsal, putamen ventral. - Comparació, entre grups, del patró de connectivitat en repòs. - Correlació amb severitat de les dimensions clíniques (DY-BOCS). Nivell de significació: efecte grup x condició: $p \leq 0.01$ i $K_E \geq 130-144$ vòxels (segons la ROI) correlació amb severitat de les dimensions de símptomes: $p \leq 0.01$ i $K_E \geq 115-131$ vòxels (segons la ROI)	- Agressivitat/Comprovació: correlació <i>positiva</i> entre la severitat dels símptomes d'Agressivitat/Comprovació i la connectivitat estriat ventral-amígdala i còrtex prefrontal ventromedial. - Sexual/Religiosa: correlació <i>positiva</i> entre la severitat dels símptomes Sexual/Religiosos i la connectivitat estriat ventral-ínsula. - Acumulació: correlació <i>positiva</i> entre els símptomes d'acumulació i la connectivitat estriat dorsal i ventral-regió difusa frontal.
Jang i cols. (<i>Neurosci Lett</i> , 2010)	22 TOC, 22 Control Connectivitat en repòs	Situació de repòs	- Connectivitat <i>seed-based</i> : CCP - Comparació, entre grups, del patró de connectivitat en repòs. - Correlació amb la severitat de les dimensions clíniques (Y-BOCS checklist). Nivell de significació: efecte grup: $p \leq 0.01$ i $K_E \geq 400 \text{mm}^3$ correlació amb severitat de les dimensions de símptomes: $p \leq 0.0125$	- Agressivitat/Comprovació: correlació <i>positiva</i> entre la severitat dels símptomes d'Agressivitat/Comprovació i la connectivitat CCP-regió orbital mitja esqu., frontal superior esqu., temporal inferior dreta i calcarina. Correlació <i>negativa</i> entre la severitat dels símptomes d'Agressivitat/Comprovació i la connectivitat CCP-regió frontal mitja dreta i medial superior dreta. - Contaminació/neteja: correlació <i>positiva</i> entre la

				severitat dels símptomes de Contaminació/Neteja i la connectivitat CCP-regió frontal mitja dreta i cuneus. Correlació negativa entre la severitat dels símptomes de Contaminació/Neteja i la connectivitat CCP-regió orbital superior dreta. - Ordre/simetria i Acumulació: correlació positiva entre la severitat dels símptomes d'Ordre/Simetria i Acumulació i la connectivitat CCP-cuneus, regió lingual i calcarina.
Simpson i cols. (<i>Neuropsychopharmacology</i> , 2012)	24 TOC, 22 Controls Espectroscòpia	Situació de repòs	- Comparació, entre grups, dels nivells de Glutamat i GABA. - <i>Seeds</i> : CPF medial, CPFdl - Correlació amb la severitat de les dimensions clíniques (Y-BOCS checklist). Nivell de significació: efecte grup x nivell metabòlits: $p \leq 0.05$ correlació amb severitat de les dimensions de símptomes: $p \leq 0.05$ (SPSS)	- No efecte de les dimensions clíniques en el nivell de glutamat ni GABA a cap dels <i>seeds</i> .
Simpson i cols. (<i>Psychiatry Res</i> , 2015)	15 TOC, 16 Controls Espectroscòpia	Situació de repòs	- Comparació entre grups dels nivells de Glutamat. - <i>Seeds</i> : caudat dorsal, putamen dorsal i estriat ventral. - Correlació amb la severitat de les dimensions clíniques (Y-BOCS checklist). Nivell de significació: efecte grup x nivells metabòlit. $p \leq 0.05$ correlació amb severitat d'elles dimensions de símptomes: $p \leq 0.05$ (SPSS)	- No efecte de les dimensions clíniques en el nivell de glutamat a cap dels <i>seeds</i> .
Tolin i cols. (<i>Psychiatry Res</i> , 2014)	24 TOC, 24 Trastorn d'acumulació (TA), 24 Controls Activitat sota una tasca	"Go/No-go task" /memòria de treball	- Comparació, entre grups, de l'activitat durant la tasca Nivell de significació: $p \leq 0.05$	- Hiperactivació en TA respecte TOC i Controls, a COF dret durant la inhibició de respostes amb èxit - Hiperactivació en TOC i no en TA, al COF esquerre durant els errors en la inhibició de resposta.

Peu de taules:

TOC: trastorn obsessivocompulsiu, RM: ressonància magnètica, SG: substància grisa, OC: obsessivocompulsiu, Cont/Net: contaminació/neteja, Agr/Comp: agressivitat/comprovació, Ord/Sim: ordre/simetria, Acum: acumulació, TA: trastorn d'acumulació, COF: còrtex orbitofrontal, CCA: còrtex cingulat anterior, CCP: còrtex cingulat posterior, TE: tronc encèfal, CPF: còrtex prefrontal, CPFm: còrtex prefrontal medial, CPFll: còrtex prefrontal lateral, CPFvm: còrtex prefrontal ventromedial, CPFvl: còrtex prefrontal ventrolateral, CPFdm: còrtex prefrontal dorsomedial, CPFdl: còrtex prefrontal dorsolateral, SN: substància negra, AMPS: àrea motora presuplementària, FVX: fluvoxamina, FLX: fluoxetina, GABA: *gamma-aminobutyric acid*, TCC: teràpia cognitivoconductual, Y-BOCS: *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale*, DY-BOCS: *Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale*, PI-R: *Padua Inventory Revised*, OCI-R: *Obsessive-Compulsive Inventory Revised*, ROI: *region of interest*, bilat: bilateral, esq: esquerra, unc: *uncorrected*, FWE: *family wise error*, FDR: *false discovery rate*, K_E : *cluster extent*.

OBJECTIUS I HIPÒTESIS

2. OBJECTIUS I HIPÒTESIS

2.1. Objectius generals

1. Estudiar les diferències regionals en el volum de substància grisa (SG) cerebral associades a determinats subtipus del TOC, prèviament caracteritzats a nivell clínic però no estudiats a nivell de neuroimatge, com el subtipus amb obsessions **autògenes** i **reactives**, els subtipus de TOC amb i sense **fenòmens sensorials** i el TOC associat a la presència o no d'**esdeveniments vitals estressants** a l'inici del trastorn.
2. Estudiar diferències en el patró de connectivitat estriatal en una mostra de TOC, clínicament caracteritzada a partir del model **multidimensional**, durant un paradigma de provocació de símptomes.

2.2. Objectius específics i hipòtesis

En general, els quatre treballs inclosos en aquesta tesi tenen un caràcter eminentment exploratori i la manca de treballs previs que abordin els mateixos objectius dificulta la formulació d'hipòtesis. Tot i així, definim algunes hipòtesis específiques per a cada estudi, en ocasions plantejant la localització més probable de les troballes de neuroimatge en base a treballs previs amb aproximacions similars o amb mostres clínicament relacionades amb les utilitzades en els nostres estudis.

Estudi 1

Objectius:

1. Comparar el perfil clínic de dos grups de pacients, classificats segons les característiques de les seves obsessions predominants, en **autògens** i **reactius**.

2. Comparar els volums regionals de SG entre pacients amb obsessions predominantment **autògenes** i **reactives**.
3. Comparar els volums regionals de SG entre cada subgrup de pacients, amb obsessions predominantment **autògenes** o **reactives**, i un grup control.

Hipòtesis:

1. S'observaran diferències en el perfil clínic dels pacients amb TOC en funció del tipus d'obsessions que presentin.
2. S'observaran diferències en el volum regional de SG entre aquells pacients amb obsessions predominantment **autògenes** i aquells amb obsessions predominantment **reactives**.
3. S'observaran diferències en el volum regional de SG entre cada un dels subgrups de pacients, amb obsessions predominantment **autògenes** i **reactives**, i el grup control.

Estudi 2

Objectius:

1. Comparar el perfil clínic de dos grups de pacients amb TOC, segons presentin o no, **fenòmens sensorials** precedint o acompanyant les compulsions.
2. Comparar el volum de SG d'una regió d'interès delimitada a l'àrea sensorimotora i premotora, suggerida a partir d'estudis previs realitzats amb mostres de pacients amb tics, entre dos subgrups de pacients amb TOC segons presentin o no **fenòmens sensorials**, i una mostra de controls sans.
3. Correlacionar les diferències de volum de SG a les àrees sensorimotora i premotora, observades entre els pacients amb i sense **fenòmens sensorials**, amb la severitat dels **fenòmens sensorials** i altres variables clíniques.

Hipòtesis:

1. La presència de **fenòmens sensorials** s'associarà a una major freqüència de tics comòrbids i símptomes de la dimensió ordre/simetria.
2. Els pacients amb **fenòmens sensorials** presentaran un major volum de SG a nivell de l'àrea sensorimotora i premotora que els pacients sense fenòmens sensorials i el grup control.
3. Les diferències regionals de volum de SG observades entre els pacients que presenten o no **fenòmens sensorials** correlacionaran amb la severitat dels fenòmens sensorials mesurada amb la University of São Paulo Sensory Phenomena Scale (USP-SPS).

Estudi 3

Objectius:

1. Comparar el perfil clínic de dos grups de pacients amb TOC, segons presentin o no, **esdeveniments vitals estressants** associats a l'inici del trastorn.
2. Comparar els volums regionals de SG en una mostra de pacients amb TOC, classificats segons la presència o no d'**esdeveniments vitals estressants** previs a l'aparició de la simptomatologia obsessivocompulsiva, i una mostra de controls sans.
3. Estudiar l'associació de les mesures de les diferències volumètriques regionals obtingudes entre els grups estudiats i altres mesures clíniques com la severitat, el subtipus simptomàtic, l'edat d'inici del trastorn, la presència de comorbiditat o els antecedents familiars de TOC.

Hipòtesis:

1. Els grup de pacients amb **esdeveniments vitals estressants** associats a l'inici del trastorn presentaran una menor freqüència d'antecedents familiars del trastorn i una major edat d'inici del trastorn i freqüència de símptomes de contaminació/neteja.

2. S'observaran diferències en el volum regional de SG entre els pacients amb i sense **esdeveniments vitals estressants** previs a l'inici de la simptomatologia obsessivocompulsiva, i entre cada un d'aquests subgrups i el grup control.

3. Les diferències de volum de SG obtingudes de la comparació entre els pacients amb i sense **esdeveniments vitals estressants** previs a l'inici de la simptomatologia obsessivocompulsiva s'associaran de forma específica a altres característiques clíniques del trastorn.

Estudi 4

Objectius:

1. Estudiar les correlacions entre el patró de connectivitat estriatal mesurat en repòs i la severitat en les dimensions d'**agressivitat/comprovació, contaminació/neteja i ordre/simetria** mesurades mitjançant la DY-BOCS.

2. Estudiar la modulació de les correlacions descrites al punt anterior per la provocació de símptomes específics de cadascuna de les dimensions.

3. Correlacionar les mesures de connectivitat entre l'estriat i la resta del cervell amb variables clíniques i diferents mesures recollides durant el paradigma de provocació de símptomes.

Hipòtesis:

1. Les diferents dimensions clíniques del TOC mostraran patrons de correlacions específics amb el patró de connectivitat estriatal en repòs.

2. La provocació de símptomes de les diferents dimensions clíniques estudiades modularà de manera específica el patró de connectivitat estriatal observat en repòs.

3. Les modulacions de la connectivitat estriatal observades durant la provocació específica de símptomes correlacionarà amb mesures de severitat de les dimensions simptomàtiques, severitat general del TOC i intensitat dels símptomes provocats.

MÉTODES

3. MÈTODES

En aquest apartat es descriuen alguns aspectes metodològics dels estudis que conformen aquest treball de tesi, com les característiques del protocol de reclutament dels participants, incloent-hi la descripció de les variables clíniques i les mesures psicomètriques recollides, així com un resum de les tècniques d'anàlisi de neuroimatge utilitzades.

3.1. Descripció dels participants, variables clíniques i mesures psicomètriques utilitzades

Els pacients participants en els estudis que conformen aquesta tesi van ser reclutats a la Unitat Clínica i de Recerca en Trastorn obsessivocompulsiu de l'Hospital Universitari de Bellvitge. Tots els pacients van ser avaluats mitjançant una entrevista semiestructurada a partir de la qual es recolliren les dades sociodemogràfiques, antecedents psiquiàtrics familiars, comorbiditats mèdiques i psiquiàtriques i les característiques clíniques del TOC. Més específicament, i d'acord als objectius dels estudis 1, 2 i 3, durant l'entrevista semiestructurada s'avaluaren també les característiques al voltant del contingut de les obsessions, l'egodistonicitat associada o les avaluacions cognitives i estratègies de control referides pels pacients per a la classificació de les obsessions en **autògenes** o **reactives**, així com l'avaluació de la presència de **fenòmens sensorials** i **esdeveniments vitals estressants**. En el cas de la presència de **fenòmens sensorials**, s'utilitzà l'escala de Fenòmens Sensorials de la Universitat de São Paulo (descrita més avall), que conté un llistat dels **fenòmens sensorials** més freqüents, útil pel clínic a l'hora d'ajudar als pacients a identificar alguns dels símptomes que experimenten com a **fenòmens sensorials**. En el cas de l'avaluació de la presència d'**esdeveniments vitals estressants** propers a l'inici del TOC, s'interrogà als pacients respecte possibles experiències estressants viscudes durant l'any previ a l'inici del trastorn mitjançant una pregunta oberta durant l'entrevista semiestructurada. Les experiències referides, ja fossin de valència negativa, positiva o neutra, s'examinaren per assegurar que fossin percebudes pel pacient com a estressants i que causessin una interferència funcional significativa. S'avaluà de forma especial la relació que establerta pel pacient entre l'esdeveniment i l'inici del trastorn, de manera que aquesta fos independent i no es pogués considerar l'esdeveniment com a conseqüència

del trastorn psiquiàtric. L'escala d'esdeveniments vitals estressants de Paykel (descrita més avall) pot utilitzar-se posteriorment per a classificar els factors estressants identificats.

Tots els pacients inclosos en els estudis tenien una edat compresa entre els 18 i 65 anys, complien criteris DSM-IV per al diagnòstic de TOC durant, com a mínim, l'any previ a la inclusió a l'estudi, i no havien rebut canvis en el tractament psicofarmacològic pautat durant, com a mínim, els tres mesos previs a la realització de la RM. Com a criteris d'exclusió es consideraren, a banda d'una edat menor de 18 anys o major de 65 anys, la comorbiditat amb algun trastorn psicòtic, la presència actual o història recent (en els 6 mesos previs) d'abús o dependència de substàncies psicoactives (en general, la comorbiditat amb altres diagnòstics de l'Eix I, sobretot amb trastorns de l'esfera afectiva i ansiosa no es considerà un criteri d'exclusió sempre i quan el TOC fos el diagnòstic principal i la raó per al seguiment psiquiàtric), la presència de retard mental, la comorbiditat amb trastorns neurològics o altres condicions mèdiques severes i finalment, la presència d'alguna contraindicació específica per a la realització de la RM (presència de peces metàl·liques no extraïbles, claustrofòbia...).

Els controls que participaren en els estudis van ser reclutats en un entorn sociodemogràfic similar al dels pacients i, prèviament a la seva inclusió, s'excloueren la presència o història prèvia de cap trastorn psiquiàtric. La resta de criteris d'exclusió considerats foren els mateixos que els descrits anteriorment per als pacients.

Tota la documentació relacionada amb l'estudi fou aprovada pel CEIC (Comitè Ètic d'Investigació Clínica) de l'Hospital Universitari de Bellvitge i tots els participants van rebre informació sobre l'estudi corresponent i signaren el full de consentiment informat abans de participar-hi.

A banda de l'entrevista semiestructurada, es van administrar diversos instruments psicomètrics en funció de cada un dels estudis:

- ***Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS)***: Escala heteroadministrada, considerada com el *gold standard* per a l'avaluació de la severitat de la simptomatologia obsessivocompulsiva. L'escala és administrada per un clínic i consta de dues parts, per a l'avaluació separada de les obsessions i les compulsions, amb 5 ítems a cada una

puntuables de 0 fins a 4 segons la intensitat experimentada en cada un d'ells, fins a un total de 40 punts. L'escala inclou qüestions sobre la quantitat de temps que ocupen les obsessions i les compulsions en un dia, el malestar que suposen i la resistència que el pacient pot oferir davant d'aquestes. L'escala va ser creada i validada per Goodman i cols. (1989), i la versió espanyola fou validada per Vega-Dienstmaier i cols. (2002).

- ***Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS)***: Escala dissenyada per a avaluar la presència i severitat dels símptomes obsessivocompulsius pertanyents a sis dimensions clíniques (agressivitat/comprovació, sexual/religiosa, ordre/simetria, contaminació/neteja, acumulació i miscel·lània). Està formada per diversos ítems per a cada dimensió clínica, que corresponen a exemples de possibles obsessions i compulsions experimentades pel pacient amb l'objectiu de que aquest identifiqui situacions quotidianes corresponents a la presència de símptomes obsessivocompulsius. Alhora, per a cada una de les dimensions clíniques, la severitat és valorada, per part del clínic, mitjançant tres ítems puntuables de 0 a 5, corresponents a la freqüència amb la que s'experimenten els símptomes i el malestar i repercussió que provoquen en la vida diària del pacient, per tant, la severitat de cada dimensió té una puntuació màxima de 15 punts. Alhora, l'escala permet avaluar la severitat global de la simptomatologia tenint en compte totes les dimensions clíniques (de 0 a 15 punts) i el deteriorament global que aquesta provoca en el pacient (de 0 a 15 punts) de manera que es pot obtenir una puntuació global de l'escala de 0 a 30 punts. Així doncs, resulta possible obtenir puntuacions de severitat per cada dimensió de forma separada a partir d'una aproximació estrictament dimensional a la severitat. L'escala va ser creada i validada per Rosario-Campos i cols. (2006) i traduïda i validada en població espanyola per Pertusa i cols. (2010b).

- ***University of São Paulo Sensory Phenomena Scale (USP-SPS)***: Es tracta d'una escala semiestructurada, desenvolupada per a examinar la presència i severitat dels diversos subtipus de fenòmens sensorials que poden precedir o acompanyar les compulsions en el TOC. L'escala conté un llistat d'exemples de possibles fenòmens sensorials per a facilitar-ne la identificació per part del pacient. Consta també de tres subescales de severitat puntuables per part del clínic, de 0 a 5, corresponents a la freqüència, malestar i repercussió que causen aquests símptomes en la vida del pacient així com d'una mesura de severitat global corresponent a la suma de les tres anteriors

(de 0 a 45). Va ésser creada per Rosario i cols. (2009) i traduïda a l'espanyol pel nostre grup, pendent de la seva validació.

- ***Paykel Scale of Stressful Life Events***: Creada per Paykel l'any 1997 (Paykel i cols., 1997), l'escala inclou 61 ítems representatius de situacions vitals estressants, classificades en 10 categories proposades pel mateix autor (feina, educació, economia, salut, pèrdues/dol, migració, relacions sentimentals/convivència, legal, família/relacions socials i matrimoni). Una vegada la situació estressant vital és identificada per part del pacient, l'escala permet la seva classificació en alguna de les categories proposades.

- ***Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)***: Escala dissenyada per Hamilton l'any 1960 per a l'avaluació de la simptomatologia depressiva. En els estudis d'aquesta tesi s'ha utilitzat la versió de 17 ítems. L'escala va ser traduïda i validada en població espanyola per Ramos-Brieva i Cordero Villafáfila l'any 1986.

- ***Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS)***: Escala dissenyada per Hamilton l'any 1959 per a l'avaluació de símptomes d'ansietat. L'escala està formada per 14 ítems, puntuables de 0 a 4 punts cadascun. Existeix una versió traduïda i validada a l'espanyol per Lobo i cols. (2002).

3.2. Tècniques d'anàlisi en neuroimatge utilitzades

3.2.1. Fonaments físics de la RM

La RM és una tècnica relativament recent, la primera imatge de RM va ser publicada el 1973 i els primers estudis en humans daten de 1977. L'aparició de la RM ha comportat avantatges respecte altres tècniques prèvies com ara la TC (Tomografia Computeritzada), l'SPECT (Tomografia Computeritzada per Emissió de Fotó Simple) o el PET (Tomografia per Emissió de Positrons) ja que es tracta d'una tècnica mínimament invasiva, no requereix l'ús de radiacions ionitzants ni de substàncies radioactives, i té una elevada resolució espacial i temporal. Per altra banda, però, no és possible utilitzar-la en persones portadores de peces o implants metàl·lics o que puguin patir claustrofòbia.

En general, podem considerar que un aparell de RM està format per un electroimant, que genera un camp magnètic estàtic, uns dispositius generadors de polsos de radiofreqüència i una antena receptora localitzada prop del teixit a estudiar. L'adquisició de les imatges a la RM es basa en el moviment de rotació (precessió) dels àtoms sobre si mateixos, al voltant d'un eix orientat espacialment de forma aleatòria.

Quan un determinat teixit és exposat a un camp magnètic extern (com en una ressonància magnètica), la interacció magnètica que es crea fa que els nuclis d'hidrogen només puguin estar orientats en dues posicions possibles, paral·lela o antiparal·lela al camp extern. El número d'àtoms orientats en posició paral·lela sempre és lleugerament major que els orientats de forma antiparal·lela, per tant, la cancel·lació dels camps magnètics oposats dels nuclis no és total donant lloc a una magnetització neta del sistema. Així, la intensitat de la senyal de ressonància magnètica serà major com major sigui la magnetització neta del sistema. Els equips de RM usats per a finalitats clíniques tenen actualment uns imans d'entre 1.5 i 3 Tesles, tot i que per a propòsits d'investigació amb subjectes humans s'ha arribat a treballar amb imans de 7 Tesles.

Els polsos de radiofreqüència s'utilitzen per a desplaçar la magnetització neta del teixit a estudi, però donat que no hi ha cap força externa que obligui a la magnetització a romandre en aquesta posició, aquesta tendeix a recuperar la posició inicial que tenia abans de l'aplicació del pols ja que el camp magnètic extern sempre es manté present. Aquest moviment de retorn es realitza lentament i és mesurat per l'antena receptora de l'escàner. Així, la intensitat de corrent elèctrica generada a partir del potencial elèctric i la intensitat de corrent produïda pel moviment de la magnetització neta dóna lloc a la imatge de ressonància magnètica (Huettel i cols., 2009).

En els estudis que conformen aquesta tesi, s'han utilitzat tècniques d'anàlisi estructural i de connectivitat funcional, que a continuació es descriuen de forma específica.

3.2.2. Anàlisi de morfometria cerebral vòxel a vòxel (*voxel-based morphometry*)

A diferència de les anàlisis de volum de SG en regions d'interès concretes definides prèviament (*regions of interest* o ROIs), la *voxel-based morphometry* (VBM) permet comparar la densitat de SG a nivell de cadascun dels vòxels cerebrals entre els grups a

estudi. L'ús de la VBM ha experimentat un augment significatiu els darrers anys ja que permet realitzar una anàlisi de tot el cervell complet i pot aplicar-se a l'estudi de qualsevol teixit cerebral (substància grisa, substància blanca o líquid cefalorraquidi), malgrat la més utilitzada és la mesura de substància grisa.

Les imatges analitzades en els treballs estructurals que conformen la tesi han estat adquirides en un escàner de 1.5T mitjançant una seqüència T1-3D SPGR (*fast spoiled gradient inversion-recovery prepared sequence*) amb 130 talls de 1.2 mm de gruix, contigus en el pla axial, i amb els següents paràmetres d'adquisició: TE=4.2 ms, TR=11.8 ms, FA: 30°, en una matriu de 256x256 i una mida final de vòxel de 1.17x1.17x1.2 mm. Posteriorment, les imatges son transferides i processades utilitzant els softwares *MATLAB* v. 7.8 (The Mathworks Inc., Natick, Massachusetts), i *Statistical Parametric Mapping* (SPM8; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, United Kingdom).

Per a poder realitzar aquestes anàlisis, les imatges estructurals adquirides a la RM han de ser processades segons uns algorismes concrets, prèviament validats i aplicats de la mateixa manera a totes les imatges incloses a l'estudi. Específicament, les imatges han de passar pels següents processos: segmentació, normalització, modulació i suavitzat. En primer lloc, en la segmentació, es classifiquen els vòxels cerebrals en tres grups que representen els tres tipus de teixit cerebral (substància grisa, substància blanca i líquid cefalorraquidi) en funció de la senyal de cada un d'ells en la seqüència T1 original i la probabilitat *a priori* de que un vòxel, donada la seva localització o la classificació assignada als seus vòxels veïns, sigui considerat d'un determinat tipus de teixit cerebral.

Per altra banda, el fet de que els cervells dels diferents subjectes difereixin en mida i forma dificulta les possibles comparacions estadístiques entre diferents grups. Els algorismes de normalització corregeixen aquestes diferències entre individus deformant cadascun dels cervells inclosos en un determinat estudi a un mateix espai estereotàxic comú. Els dos atlas o espais estereotàxics comuns més utilitzats són l'atlas de Talairach (basat en l'estudi d'un únic cas), o l'atlas de l'Institut Neurològic de Montreal (MNI) basat en el promig d'imatges de RM estructural de 305 subjectes. Amb la normalització, doncs, desapareixen les diferències en forma i mida global però es mantenen les diferències interindividuais de tenir un determinat tipus de teixit cerebral (resultat de la segmentació) per a cada vòxel cerebral. Per aquest motiu, les imatges han de ser

posteriorment modulades, és a dir, cal dividir el valor de cada vòxel per un valor que representa la deformació experimentada per cada vòxel durant la normalització (així, les regions que hagin experimentat una expansió en ser normalitzats a la plantilla veuran reduït el seu valor i les regions que hagin experimentat una contracció veuran incrementat el seu valor). Per tant, a partir d'aquí, el valor de cada vòxel ja representa la probabilitat de pertànyer a un determinat tipus de teixit així com la mida original de l'estructura. Finalment, les imatges són suavitzades, és a dir, es calcula la mitjana del valor de cada vòxel amb el dels vòxels més propers de forma que es dóna més importància als valors coherents al llarg de diversos vòxels. Així, s'incrementa la raó senyal/soroll, i pràcticament s'eliminen aquells valors que apareixen en un únic vòxel i que probablement correspondrien a un artefacte de la imatge. Generalment, el suavitzat s'aplica de forma gaussiana amb una amplitud màxima en el punt central (*full width at half maximum -FWHM-*) d'entre 4 i 16mm, de forma que contribueix també a que les dades segueixin una distribució normal.

Una vegada processades les imatges, aquestes poden ser incloses en un model estadístic i així, a través de l'anàlisi més adequat al nostre objectiu, identificar aquelles regions cerebrals relacionades significativament amb l'objectiu de l'estudi. És important destacar que cal incloure el volum intracranial total o el volum total de SG com a factors de confusió en aquest tipus d'anàlisi ja que l'objectiu és identificar diferències volumètriques regionals. De la mateixa manera, cal recordar també que la VBM implica la realització de múltiples tests estadístics (vòxel a vòxel) per la qual cosa és necessari aplicar un mètode de correcció per les múltiples comparacions que seran realitzades (Huettel i cols., 2009).

3.2.3. Anàlisi de la connectivitat funcional cerebral en estat de repòs *(resting-state functional connectivity)*

En les anàlisis de neuroimatge funcional més clàssiques s'avalua el patró d'activitat de les diverses regions cerebrals de forma indirecta a partir de la mesura dels canvis en la senyal BOLD al llarg de la tasca que s'estudia, per exemple, a partir d'un disseny de blocs en els que de forma alternada el subjecte realitza la tasca indicada o es manté en repòs. A diferència d'aquest tipus de dissenys, les anàlisis de connectivitat funcional en repòs mesuren l'activitat espontània al llarg del temps de manera que els patrons

d'activitat de les diverses regions poden ser correlacionats entre ells per obtenir una matriu de correlacions que indica quines regions cerebrals tenen patrons similars d'oscil·lació espontània. Es considera que les regions amb patrons d'oscil·lació similars constitueixen una xarxa de regions interconnectades, i que l'activitat d'aquestes xarxes seria subjacent als diferents processos sensorimotor, cognitius i emocionals dependents de l'activitat cerebral.

Les anàlisis de connectivitat en repòs basades en *seeds* extreuen la senyal BOLD al llarg del temps d'una regió concreta coneguda com a regió llavor (*o seed*) i correlacionen aquest patró d'oscil·lació al llarg del temps amb el de la resta de regions cerebrals. Així doncs, aquests tipus d'anàlisis permeten determinar xarxes d'activació neuronal de les que pot formar part la nostra regió d'interès.

De la mateixa manera que s'ha descrit en l'apartat anterior, abans de l'anàlisi de les d'imatges de ressonància magnètica funcional, cal processar les imatges adquirides per tal de minimitzar la variabilitat de les nostres dades que no es troba relacionada directament amb la situació d'estudi. Inicialment, cal inspeccionar la qualitat de les imatges i identificar l'existència de possibles artefactes que podrien distorsionar els resultats i posteriorment, el processat inclourà la correcció de variables com per exemple el moviment del cap dels subjectes al llarg del temps d'adquisició o les diferències en la posició d'aquest entre els diversos subjectes inclosos a l'estudi. Finalment, la normalització de les imatges deforma els cervells dels subjectes inclosos a l'estudi a un mateix espai estereotàxic i el suavitzat permet obtenir una mitjana del valor de la senyal de cada vòxel amb el dels seus vòxels més propers i confereix una distribució normal a les dades (Huettel i cols., 2009).

3.2.4. Paradigma de provocació de símptomes

En el quart treball d'aquesta tesi es realitzà una anàlisi de connectivitat funcional basada en *seeds* localitzats a les regions dorsals i ventrals de l'estriat en estat de repòs i durant un paradigma de provocació de símptomes. Més específicament, el dia previ a la sessió de ressonància magnètica funcional, els participants eren entrenats sobre el protocol d'estudi, consistent en l'adquisició de sis seqüències funcionals. Després d'una primera seqüència en estat de repòs, durant la qual els participants es mantenien relaxats i mirant a un punt blanc, es recollien cinc seqüències més. Durant aquestes cinc seqüències, que

es presentaven de forma balancejada, es presentaven imatges relacionades amb símptomes obsessivocompulsius (amb contingut relacionat amb les dimensions d'**agressivitat/comprovació**, **contaminació/neteja** i **ordre/simetria** per ser les més freqüentment observades a la pràctica clínica), imatges de contingut aversiu inespecífic i imatges de contingut neutre. Per cada seqüència es presentaven 30 imatges, una cada 8 segons, fins a una durada de 4 minuts per seqüència. Les imatges foren seleccionades de diverses bases de dades d'imatges (IAPS, *International Affective Picture System*, Lang i cols., 1993; *The Maudsley Obsessive-Compulsive Stimuli Set: validation of a standardized paradigm for symptom-specific provocation in obsessive-compulsive disorder*, Mataix-Cols i cols., 2009). Tant les imatges amb contingut aversiu inespecífic com específicament relacionat amb el TOC demostraren provocar major ansietat que les imatges neutres i aquest efecte ansiogènic fou major en pacients que en controls en un estudi previ (de Wit i cols., 2015). Abans de cada seqüència, es demanava als participants que s'imaginessin en les situacions que es mostrarien en les imatges i en finalitzar cada una d'elles, els participants puntuaven la intensitat dels pensaments intrusos, la urgència per a ritualitzar i l'ansietat experimentades.

Les imatges de RM per a la realització d'aquest treball foren adquirides també en un iman de 1.5T. Com es descrivia anteriorment, cada sessió estava constituïda per 6 seqüències funcionals del tipus *resting-state*, en la primera de les quals s'observava un punt blanc, i en la resta s'aplicava el paradigma de provocació, amb els següents paràmetres: s'obtingueren 22 talls axials de 4mm (amb un *gap* entre talls de 1mm), per generar 120 volums de cervell sencer, excloent els 4 volums inicials, TR=2000 msec, TE=50 msec, FA=90°, amb una matriu de 64x64. I finalment, de nou, les imatges obtingudes foren transferides als softwares descrits en l'apartat anterior.

3.2.5. Correcció per comparacions múltiples

La naturalesa de les anàlisis en neuroimatge comporta la realització de múltiples tests estadístics (cada vòxel comparat o correlacionat amb la resta de vòxels del cervell, per exemple), que dona lloc a un elevat error estadístic de tipus I (risc d'obtenció de falsos positius) que requereix de l'aplicació d'algun sistema de correcció. Entre les diverses opcions per a la correcció per comparacions múltiples, la FDR (*false-discovery-rate*) o la FWE (*family-wise-error*) apliquen el criteri de correcció a nivell de vòxel, el darrer

de forma molt estricta amb el risc d'augmentar l'error estadístic de tipus II (risc d'obtenció de falsos negatius). En el cas de disposar d'hipòtesis d'estudi que restringeixin la regió cerebral a estudiar, la correcció *small-volume*, permetrà reduir el número total de tests estadístics i així aplicar un factor de correcció menys sever.

Una aproximació alternativa a la correcció per comparacions múltiples és la que combina el nivell de significació a nivell de vòxel i una mida mínima de clúster. Aquesta aproximació resulta de la idea de que, amb poca probabilitat, una tasca determinada comportarà l'activació d'un vòxel aïllat sinó que la presència de diversos vòxels actius veïns tradueixen més probablement un resultat significatiu associat a la tasca a estudi. Així, per a un determinat nivell de significació per vòxel establert, l'augment de la mida mínima per a considerar un clúster com a significatiu disminueix l'error tipus I (Huettel i cols., 2009).

RESULTATS

4. RESULTATS

4.1. Estudi 1

4.1.1. Publicació

Marta Subirà, Pino Alonso, Cinto Segalàs, Eva Real, Clara López-Solà, Jesús Pujol, Ignacio Martínez-Zalacaín, Ben J. Harrison, José M. Menchón, Narcís Cardoner, Carles Soriano-Mas.

Brain structural alterations in Obsessive-compulsive disorder patients with autogenous and reactive obsessions. Plos One 2013 Sep 30;8(9):e75273.

Factor d'impacte (JCR 2013): 3.53 (1r Quartil, *Multidisciplinary Sciences*)

4.1.2. Objectius, hipòtesis i resum dels resultats

Objectius

1. Comparar el perfil clínic de dos grups de pacients, classificats segons les característiques de les seves obsessions predominants, en **autògens** i **reactius**.
2. Comparar els volums regionals de SG entre pacients amb obsessions predominantment **autògenes** i **reactives**.
3. Comparar els volums regionals de SG entre cada subgrup de pacients, amb obsessions predominantment **autògenes** o **reactives**, i un grup control.

Hipòtesis

1. S'observaran diferències en el perfil clínic dels pacients amb TOC en funció del tipus d'obsessions que presentin.
2. S'observaran diferències en el volum regional de SG entre aquells pacients amb obsessions predominantment **autògenes** i aquells amb obsessions predominantment **reactives**.
3. S'observaran diferències en el volum regional de SG entre cada un dels subgrups de pacients, amb obsessions predominantment **autògenes** i **reactives**, i el grup control.

Resum dels resultats

1. Els pacients amb obsessions **autògenes**, un 31.6% dels pacients de la mostra estudiada, presentaren una edat d'inici del trastorn menor que els pacients amb obsessions **reactives**. No s'observaren diferències en la distribució de gèneres entre els subgrups de pacients.

2. Els pacients amb obsessions **reactives** presentaren un major volum de SG a la regió de l'operle Rolandic/ínsula posterior dret en comparació amb el grup de pacients amb obsessions **autògenes**.

3.1. En comparació amb els controls, els pacients amb obsessions **reactives** presentaren un volum major de SG al putamen caudal bilateral i un menor volum de SG al gir temporal mig dret.

3.2. Els pacients amb obsessions **autògenes** no presentaren diferències significatives en el volum regional de SG respecte els controls. A un menor nivell de significació, els pacients amb obsessions **autògenes** presentaren un volum de SG al lòbul temporal anterior esquerre en comparació amb els controls.

Brain Structural Alterations in Obsessive-Compulsive Disorder Patients with Autogenous and Reactive Obsessions

Marta Subirà^{1,2}, Pino Alonso^{1,2,3}, Cinto Segalàs^{1,2}, Eva Real^{1,2}, Clara López-Solà^{1,2,3}, Jesús Pujol⁴, Ignacio Martínez-Zalacáin¹, Ben J. Harrison⁵, José M. Menchón^{1,2,3}, Narcís Cardoner^{1,2,3}, Carles Soriano-Mas^{1,2*}

1 Psychiatry Department, Bellvitge University Hospital, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Barcelona, Spain, **2** Carlos III Health Institute, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Barcelona, Spain, **3** Department of Clinical Sciences, School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain, **4** Magnetic Resonance Unit, CRC-Hospital del Mar, Barcelona, Spain, **5** Melbourne Neuropsychiatry Centre, Department of Psychiatry, The University of Melbourne, Melbourne, Australia

Abstract

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a clinically heterogeneous condition. Although structural brain alterations have been consistently reported in OCD, their interaction with particular clinical subtypes deserves further examination. Among other approaches, a two-group classification in patients with autogenous and reactive obsessions has been proposed. The purpose of the present study was to assess, by means of a voxel-based morphometry analysis, the putative brain structural correlates of this classification scheme in OCD patients. Ninety-five OCD patients and 95 healthy controls were recruited. Patients were divided into autogenous (n = 30) and reactive (n = 65) sub-groups. A structural magnetic resonance image was acquired for each participant and pre-processed with SPM8 software to obtain a volume-modulated gray matter map. Whole-brain and voxel-wise comparisons between the study groups were then performed. In comparison to the autogenous group, reactive patients showed larger gray matter volumes in the right Rolandic operculum. When compared to healthy controls, reactive patients showed larger volumes in the putamen (bilaterally), while autogenous patients showed a smaller left anterior temporal lobe. Also in comparison to healthy controls, the right middle temporal gyrus was smaller in both patient subgroups. Our results suggest that autogenous and reactive obsessions depend on partially dissimilar neural substrates. Our findings provide some neurobiological support for this classification scheme and contribute to unraveling the neurobiological basis of clinical heterogeneity in OCD.

Citation: Subirà M, Alonso P, Segalàs C, Real E, López-Solà C, et al. (2013) Brain Structural Alterations in Obsessive-Compulsive Disorder Patients with Autogenous and Reactive Obsessions. PLoS ONE 8(9): e75273. doi:10.1371/journal.pone.0075273

Editor: Noam Harel, University of Minnesota, United States of America

Received: May 15, 2013; **Accepted:** August 15, 2013; **Published:** September 30, 2013

Copyright: © 2013 Subirà et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This study was supported in part by the Carlos III Health Institute (PI09/01331 PI10/01753, PI10/01003, CP10/00604, CIBER-CB06/03/0034) and by the Agencia de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR; 2009SGR1554). M.S. is funded by the Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL). E.R. is supported by a 'Rio Hortega' contract from the Carlos III Health Institute (I.D. CM11/00077). C. L-S. is supported by the Spanish Ministry of Education, Culture and Sport (FPU12/01636). B.H. is supported by a National Health and Medical Research Council of Australia (NHMRC) Clinical Career Development Award (I.D. 628509). C.S-M. is funded by a 'Miguel Servet' contract from the Carlos III Health Institute (CP10/00604). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: Please note that co-authors Charles Soriano-Mas and Ben J Harrison are PLOS ONE Editorial Board members, although this does not alter the authors' adherence to all the PLOS ONE policies on sharing data and materials.

* E-mail: csoriano@idibell.cat

Introduction

In recent years there has been an increasing interest in studying the clinical heterogeneity of obsessive-compulsive disorder (OCD) [1–3]. In particular, the so-called multidimensional model [4,5] has attempted to summarize OCD in a few temporally stable dimensions that may co-exist within individual patients. Reports comparing patients with different symptom profiles have identified differences in their sociodemographical and clinical features, as well as neurobiological correlates. For instance, in symptom provocation studies, relatively distinctive patterns of brain activity have been associated with the presentation of stimuli representing discrete OCD symptom dimensions, such as aggression/checking and contamination/cleaning symptoms [6–8].

Although studies of brain structural alterations in OCD have resulted in a mostly consistent pattern of findings [9–11], the assessment of such alterations in relation to specific symptoms or illness subtypes has provided mixed results. Specifically, while in some reports aggressive/checking symptoms were associated with volume alterations in temporolimbic regions, including the amygdala [12,13], in others this dimension was associated to volume changes in the insula and putamen, among other areas [14]. Similarly, while in some assessments contamination/cleaning and symmetry/ordering symptoms were associated with volume reductions in the dorsal caudate and the sensorimotor cortex, respectively [13], in others such symptoms did not show any significant correlation with brain anatomy [14].

Despite such discrepant findings may be partially explained by the use of different scales to assess symptom dimensions (e.g., the

Padua Inventory [15] vs. the Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale [16]), it is also true that although the multidimensional approach appropriately accounts for the heterogeneity of OCD symptoms, it may be probably less adequate to describe clear-cut anatomical patterns associated with each clinical subtype, mainly because patients typically score in more than one dimension. In this sense, there have been some attempts to classify OCD symptoms into less overlapping categories, which may well allow us to achieve a less ambiguous identification of the neurobiological underpinnings of clinical heterogeneity in OCD. Nevertheless, the neuroanatomical correlates of such approaches have not been extensively investigated so far.

One such categorical classification was proposed by Lee and Kwon [17,18], who separated OCD subjects in patients with autogenous and reactive obsessions. While this taxonomy also included a third group of patients experiencing a mixture of obsessions, most patients were classified into one of the two main categories. Significantly, the categorization was not exclusively based on the content of the obsessions, since other clinical features were also taken into account, including the egodystonicity of intrusive thoughts, the induced emotional response or the cognitive appraisals and control strategies evoked by such obsessions. The proposal basically classified subjects with aggressive, sexual or religious thoughts as patients with autogenous obsessions, whereas obsessions concerning contamination, mistakes, accidents or asymmetry and disarray were deemed to be of a reactive nature. Autogenous obsessions were described as being more egodystonic, suddenly appearing without clearly perceived triggers. They were typically observed in patients exhibiting avoidance strategies and high ratings on the “control over thoughts” and “over importance of thoughts” dimensions of the Revised Obsessional Intrusion Inventory [19,20]. By contrast, reactive obsessions were considered to be less egodystonic and evoked by identifiable stimuli. Such patients normally used confrontational strategies and presented a high level of responsibility in their cognitive appraisals.

This classification was reported as stable in a 3-year follow-up study [21], and has been successfully applied to classify the nature of worries in non-clinical samples [22,23]. Moreover, studies in clinical samples have substantiated the distinction of both these OCD-patient subtypes through the description of between-group differences in sociodemographical and clinical variables and neurocognitive performance. A higher frequency of males and a higher onset age have been reported in patients with autogenous obsessions [24]. Likewise, autogenous patients presented lower comorbidity with dissociative and OCD spectrum disorders [24] and a better response to pharmacotherapy [21] and cognitive therapy [25], albeit they also showed impaired response inhibition [26,27]. Neurobiological evidence supporting this classification scheme has also been reported, although further evidence is warranted. Specifically, decreased *N*-acetyl-aspartate (NAA) levels in the limbic medial temporal lobe have been described in autogenous patients, a finding that was partially reversed after a 16-week fluoxetine treatment [28].

The aim of the present study was to assess differences in brain anatomy between patients with primary autogenous and reactive obsessions by means of an exploratory voxel-wise, whole-brain analysis of structural magnetic resonance images (MRI). Additionally, to obtain a reference measurement, both groups were compared with a sample of healthy volunteers of similar age and gender distribution. In addition to substantiating the classification proposed by Lee and Kwon, the identification of anatomical patterns of alteration specifically associated with each category

may further expand our knowledge about the neurobiological basis of clinical heterogeneity in OCD.

Materials and Methods

Ethics Statement

Written informed consent was obtained from all subjects after a complete description of the study, which was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by Bellvitge Hospital's ethical committee.

Subjects

A total of 192 subjects were scanned, although two patients were excluded from the final sample as they reported obsessions of both an autogenous and reactive nature. The study sample was thus made up of 95 OCD outpatients (46 females, mean age \pm SD = 33.85 \pm 9.33 years) and 95 healthy controls (40 females, mean age \pm SD = 33.92 \pm 10.53). Subjects with OCD were recruited from the OCD Clinic and Research Unit of Bellvitge University Hospital (Barcelona, Spain). Patients were interviewed by two psychiatrists with extensive experience in OCD (P.A. and C.S.), and the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Clinician Version (SCID-IV) was used to confirm the diagnosis. All patients met DSM-IV criteria for OCD for at least one year, and had been stably medicated for at least a 3-month period prior to the MRI. Exclusion criteria included: 1) age under 18 or over 65, 2) presence or past history (in the previous six months) of psychoactive substance abuse or dependence, 3) mental retardation, 4) neurological disease comorbidity except tic disorder, 5) present or past history of psychotic disorders, 6) presence or past history of any other severe medical condition, and 7) any contraindication to MRI scanning. Comorbidity with other Axis I disorders was not considered an exclusion criterion provided that OCD was the main diagnosis and the reason for seeking medical assistance.

Healthy controls were recruited from the same sociodemographic environment. Prior to inclusion, each control participant underwent the Structured Clinical Interview for DSM-IV (non-patient version) to exclude presence or past history of any psychiatric disorder. The other exclusion criteria were the same used for OCD patients' selection.

Clinical Assessment

Sociodemographic and clinical information was obtained from a semi-structured interview. OCD severity was assessed using the clinician-administered version of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) [29] (the Spanish version was used [30]), and depressive symptoms were assessed by means of the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) [31] (the Spanish version was used [32]). OCD patients were classified into the autogenous and reactive groups based on the primary obsession referred to by the patients following two independent clinical interviews conducted by two psychiatrists with a wide experience in OCD (P.A. and C.S.), who subsequently reached a consensus on each patient's final classification. Specifically, different clinical features were assessed to obtain a complete depiction of the symptom profile of each participant, such as obsession content, as assessed by the Y-BOCS Symptom Checklist [29,30], the egodystonicity and perceived rationality of the obsessions, the presence of trigger stimuli, and the cognitive appraisals and avoidance strategies displayed by the patients. To ensure the reliability of the classification process, we developed a classification template to contribute to patient categorization (see Figure S1), and intra- and inter-rater reliabilities were estimated.

The autogenous group was made up of patients with primary aggressive, sexual and moral/religious obsessions that were perceived as highly egodystonic and unrealistic with either no clear triggers or triggers only symbolically related to their obsessions. Such patients typically display avoidance strategies and refrain from confronting their obsessions. By contrast, the reactive group included patients with primary obsessions concerning contamination, mistakes, accidents, asymmetry or disarray. Such obsessions were perceived as more realistic and less egodystonic and were associated to clear trigger stimuli. Patients with reactive obsessions typically display confrontational strategies in response to their obsessions (e.g. washing, checking or counting).

MRI Acquisition

All images were acquired with a 1.5 T scanner (Signa Excite system, General Electric, Milwaukee, WI, USA) equipped with an eight-channel phased-array head coil. A high resolution T1-weighted anatomical image was obtained for each subject using a 3-dimensional fast spoiled gradient inversion-recovery prepared sequence with 130 contiguous slices in the axial plane (repetition time = 11.8 ms, echo time = 4.2 ms and flip angle = 90°, within a field of view of 30 cm, with a 256×256 pixel matrix and a slice thickness of 1.2 mm). Imaging data were transferred and processed on a Microsoft Windows platform using MATLAB version 7.8 (The Mathworks Inc, Natick, Massachusetts) and Statistical Parametric Mapping software (SPM8; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, United Kingdom).

Data Preprocessing

After inspection for the presence of artifacts, images were pre-processed in accordance with a standard protocol involving tissue segmentation, normalization and smoothing. Image segmentation was performed by means of the 'new segment' algorithm, as implemented in SPM8. Specifically, after an initial normalization to the Montreal Neurological Institute (MNI) standard space, for each subject we obtained a gray matter image segment, although we discarded final output images from this pre-processing step and reserved the rigidly transformed versions to be used for DARTEL normalization [33]. Thus, with the 'Create Templates' function, such images were iteratively matched to a template generated by averaging all individual images to create a series of templates with increasing resolution. Subsequently, native space gray matter images were registered to the highest resolution gray matter template within a high-dimensional diffeomorphic framework. Spatially normalized tissue maps were then modulated by the Jacobian determinants derived from the corresponding flow-fields to restore volumetric information. Finally, images were smoothed with an 8 mm full-width at half-maximum isotropic Gaussian kernel.

Statistical Analyses

Sociodemographic variables were compared between autogenous and reactive patients and healthy controls by means of one-way ANOVA and X^2 tests. Furthermore, autogenous and reactive groups were also compared in terms of clinical features using Student's *t* and X^2 tests. Significance threshold was set at $p < 0.05$. The analyses were conducted in SPSS v.20 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Voxel-wise regional volumes were compared between groups using SPM8 within the framework of the general linear model. Specifically, we used a one-way ANOVA model to compare autogenous and reactive OCD patients both mutually and with a healthy control group. Age, gender and total gray matter volume were entered as nuisance covariates. In the analyses, statistical

significance was established by combining voxel-level and cluster-level significance thresholds. The cluster extent threshold was determined, using the AlphaSim function implemented in the SPM-REST toolbox [34], by means of 5000 Monte Carlo simulations, with a voxel-level significance of $p < 0.001$, a cluster connection radius of 5 mm (SPM default), a gray-matter whole brain mask of 303,754 voxels and the actual smoothing of the data after model estimation. This resulted in a minimum spatial cluster extent (K_E) of 300 voxels to satisfy a family-wise error (FWE) rate of $p < 0.05$. However, the resulting cluster extent was further adjusted to account for the non-isotropic smoothness of VBM images in accordance with Hayasaka et al. [35].

SPM findings were further characterized in *post-hoc* analyses conducted in SPSS. We extracted the voxel-values from the peak coordinates of the above analyses to assess for differences in all pair-wise comparisons. Such analyses allowed us to characterize regions of gray matter volume difference between autogenous and reactive patients in relation to healthy controls and differences between control subjects and one subgroup of patients in relation to the other group of OCD subjects. Likewise, such voxel-values were correlated, within the OCD groups, against clinical variables such as age at onset, symptom severity or depressive symptoms. Age, gender and total gray matter volume were entered as nuisance covariates and a significance threshold of $p < 0.05$ was used.

Results

Sample Characteristics

Sociodemographic and clinical characteristics of patient groups and healthy controls are summarized in Table 1. No differences between patients and healthy controls were observed in age, gender or handedness. Regarding patient distribution into the two OCD groups, 30 patients (31.6%) were classified as having autogenous obsessions and 65 (68.4%) as suffering from reactive obsessions. Two patients, who reported obsessions of both an autogenous and reactive nature, were consequently excluded from any further analysis.

We estimated the intra- and inter-rater reliability of such a classification, on the one hand, by instructing both the classifying psychiatrists to independently re-assess a random sub-sample of 47 patients, and, on the other hand, by instructing two psychiatrists from outside the OCD unit to classify all the study participants on the basis of the same classification template used for the original classification (see Figure S1). We obtained full agreement in both cases.

Importantly, the two groups of patients only differed in terms of the disorder onset age (with autogenous obsession patients showing an earlier age of onset, see Table 1).

Imaging Analyses

In the direct comparison between the two groups of patients, reactive subjects showed a significantly greater gray matter volume in the right Rolandic operculum/posterior insula region (Table 2 and Figure 1, left panel). In a *post-hoc* analysis, we compared the volume of this region between both OCD groups and healthy controls. While autogenous patients showed a lower gray matter volume, reactive patients presented a significantly higher volume (Figure 1, right panel).

We further explored for potential volume differences between the OCD groups by assessing their respective volume changes in relation to healthy controls. Patients with reactive obsessions showed a significantly larger volume of the caudal putamen (bilaterally) (Figure 2, left panel) and a significantly lower gray

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of the study sample.

	Autogenous (n = 30)	Reactives (n = 65)	Controls (n = 95)	Statistic value ^a (p value)
<i>Sociodemographic</i>				
Age (y), mean (SD)	32.23 (9.05)	34.60 (9.43)	33.92 (10.53)	0.583 (0.560)
Gender (male), n (%)	20 (66.67)	29 (44.62)	55 (57.9)	4.793 (0.091)
Handedness (left), n (%)	3 (11.1)	5 (8.2)	4 (6.6)	0.221 (0.802)
<i>Clinical</i>				
Age at onset ^b (y), mean (SD)	17.37 (6.67)	22.92 (7.94)	–	–3.327 (0.001)
OCD family history ^c , n (%)	5 (16.67)	6 (9.38)	–	1.051 (0.305)
Stressful life event, n (%)	10 (33.33)	32 (49.23)	–	2.103 (0.185)
Tic disorder, n (%)	5 (16.67)	9 (13.85)	–	0.130 (0.760)
YBOCS score, mean (SD)	25.80 (4.24)	27 (6.07)	–	–1.262 (0.210)
HDRS score, mean (SD)	12.87 (4.26)	12.69 (4.92)	–	0.163 (0.871)

HDRS, Hamilton Depression Rating Scale; OCD, Obsessive-Compulsive Disorder; SD, Standard Deviation; y, years; YBOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

^aStatistic value corresponds to ANOVA's F or t-student test for continuous variables and chi-square test for categorical variables.

^bAge at onset was defined as the age when symptoms became a significant source of distress and interfered with the patient's social functioning.

^cA positive familial history of OCD was considered when a first or a second order relative had been formally diagnosed by a psychiatrist.

doi:10.1371/journal.pone.0075273.t001

matter volume in the right middle temporal gyrus (Figure S2, left panel).

By contrast, we observed no significant gray matter volume alterations in patients with autogenous obsessions. However, as such a negative finding was possibly attributable to the lower statistical power of the comparison (in relation to the comparison of a larger group of reactive OCD subjects against controls), the analysis was reassessed at a more lenient voxel-level significance threshold ($p < 0.01$). We did not, however, observe any region of larger gray matter volume in autogenous patients despite the more lenient threshold level (either in the caudal putamen or any other brain region). Conversely, at this particular significance threshold we did observe the same smaller gray matter volume in the right middle temporal gyrus described for reactive patients. Moreover, we also observed a lower gray matter volume in the left anterior temporal lobe, which was not observed in the case of patients with reactive obsessions (Figure 3, left panel).

In post-hoc analyses, we further characterized the above findings for all pair-wise comparisons. As for the caudal putamen, it was bilaterally smaller in patients with autogenous obsessions in comparison to reactive patients, but not in relation to healthy controls (Figure 2, right panel). The right middle temporal gyrus was not significantly different between the two patient groups (Figure S2, right panel). Finally, the left anterior temporal lobe cluster was smaller in autogenous patients in comparison to reactive patients, which did not differ from healthy controls (Figure 3, right panel).

All the above analyses were repeated after adding age at onset, HDRS and YBOCS scores as confounding covariates, with no significant changes in the results.

Finally, correlation analyses were performed between neuroimaging data and the clinical variables of interest (see Table 1) and no significant associations were found.

Discussion

Our study assessed the regional gray matter volume alterations of OCD patients with autogenous and reactive obsessions. In comparison to autogenous patients, reactive patients showed a larger gray matter volume in the right Rolandic operculum. Also, when compared to healthy controls, patients with reactive obsessions showed a larger caudal putamen. Patients with autogenous obsessions showed a smaller left anterior temporal lobe, albeit at a lower significance threshold. Finally, we also observed a smaller gray matter volume in the right middle temporal gyrus, although it was observed in both OCD groups.

The proportion of patients with autogenous and reactive obsessions in our sample reflects a naturalistic distribution, similar to what has previously been reported [21,25]. Although in such studies a third group of patients with a mixed content of obsessions was described, in our sample only two patients were classified in the mixed subtype. In this sense, it is important to highlight that our classification was based on the primary obsession referred to by the patients, as in previous studies [18,25,26]. By contrast,

Table 2. Regions with significant GM volume alterations characterizing the OCD subgroups.

	Peak coordinate (x,y,z)	T	K _E (cluster extent)	Anatomical Localization
REACTIVE>AUTOGENOUS	45, –7,9	4.06	188(*)	Right Rolandic Operculum
REACTIVE>CONTROLS	33, –15,0	5.70	1006	Right Putamen
	–32, –16, –2	5.38	545	Left Putamen
AUTOGENOUS<CONTROLS	–56,3, –30	4.03	1436	Left anterior temporal lobe

x,y, z coordinates are reported in standard Montreal Neurological Institute (MNI) space.

*This cluster extent reached statistical significance after adjusting for the non-isotropic smoothness of VBM data following Hayasaka et al. (2004) correction.

doi:10.1371/journal.pone.0075273.t002

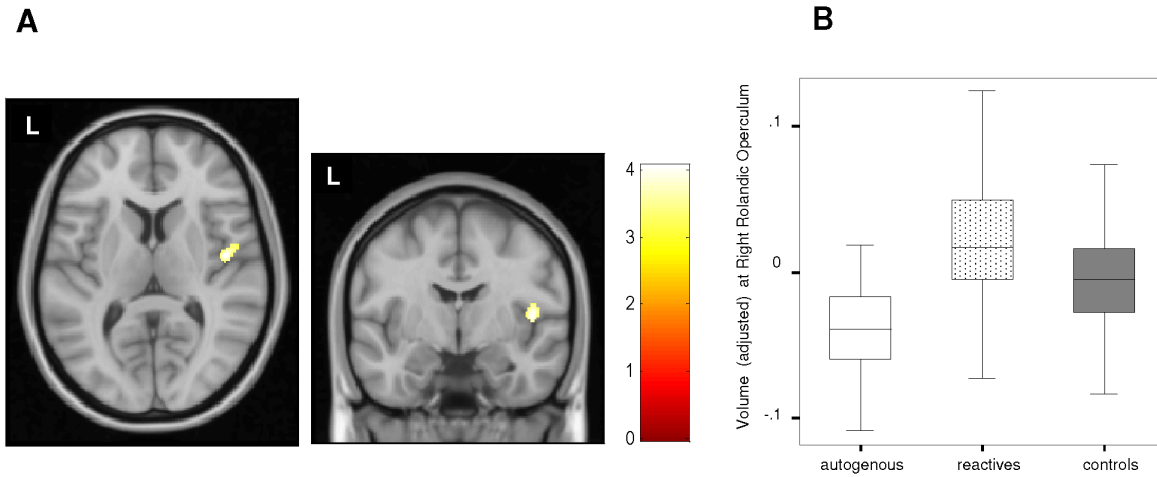


Figure 1. Gray matter volume differences between autogenous and reactive groups. A. In comparison to patients with autogenous obsessions, patients with reactive obsessions showed a larger volume in the region of the right Rolandic operculum. Color bar represents t value. L indicates left hemisphere. **B.** Box-plot depicting adjusted GM volume (in imaging units equivalent to volumetric units) corresponding to peak coordinate of the Rolandic operculum in autogenous, reactive and control groups. doi:10.1371/journal.pone.0075273.g001

other authors have preferred to base the classification of OCD patients on the overall obsessional content [28]. Such a methodological difference may partially account for the between-study discrepancies in the proportion of mixed-subtype

patients. Nevertheless, previous studies have also shown high agreement between both classification approaches [26]. Regarding the clinical characteristics of our OCD groups, patients with autogenous obsessions reported an earlier age at onset. Such a

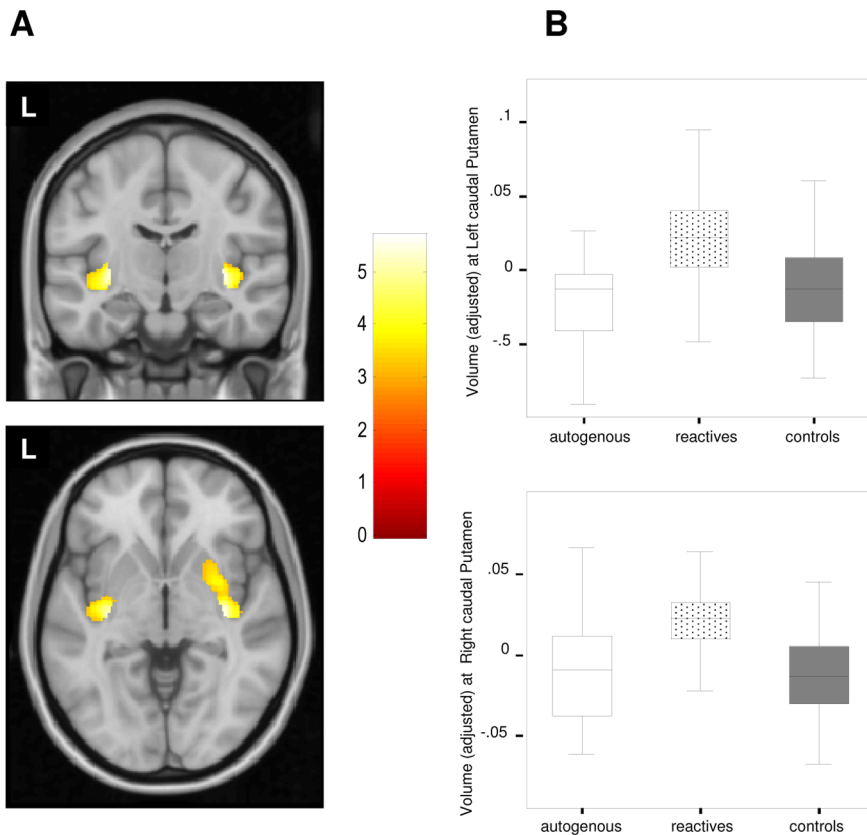


Figure 2. Gray matter volume differences between reactive group and healthy controls. A. In comparison to healthy subjects, reactive OCD patients showed a larger caudal putamen (bilaterally). Color bar represents t value. L indicates left hemisphere. **B.** Box-plot depicting adjusted GM volume (in imaging units equivalent to volumetric units) corresponding to peak coordinate in the left caudal putamen (above) and the right caudal putamen (below) in autogenous, reactive and control groups. doi:10.1371/journal.pone.0075273.g002

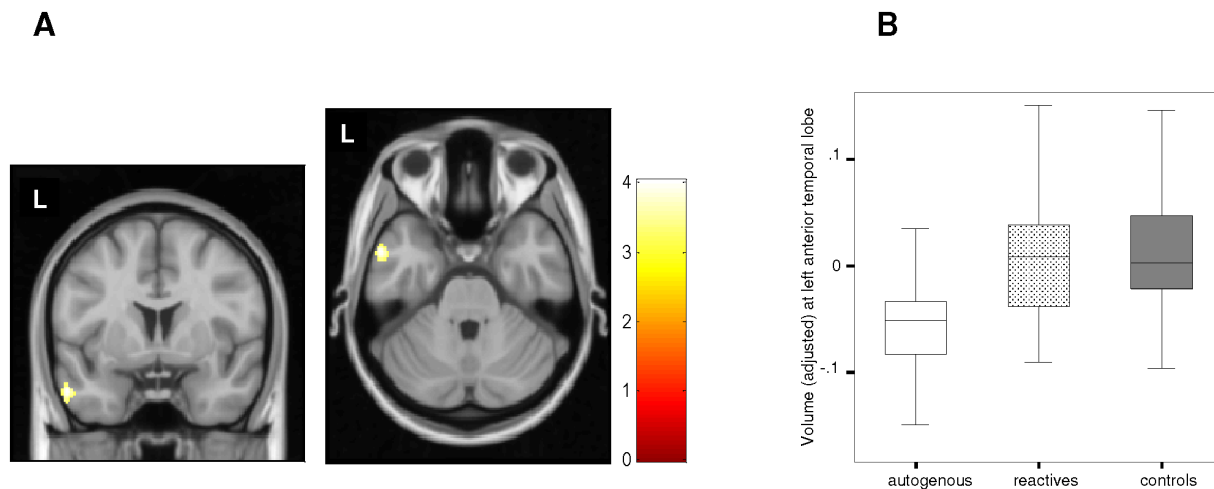


Figure 3. Gray matter volume differences between autogenous group and healthy controls. A. In comparison to healthy controls, autogenous OCD patients showed a smaller GM volume in the left anterior temporal lobe. Color bar represents t value. L indicates left hemisphere. **B.** Box-plot depicting adjusted GM volume (in imaging units equivalent to volumetric units) corresponding to peak coordinate in the left anterior temporal lobe in autogenous, reactive and control groups.
doi:10.1371/journal.pone.0075273.g003

result is at odds with other reports showing an earlier onset in reactive patients [24] and, indirectly, with reports of longer illness duration in reactive patients [25]. Nonetheless, the heterogeneous results obtained in the few previous reports comparing clinical variables between autogenous and reactive patients, such as Lee et al. [18], who did not observe any differences in illness duration, prevent us from elucidating the possible causes of such discrepancies. Speculatively, however, they may partially relate to between-study differences in the definition of disorder onset, in combination with the difficulty of establishing a precise age of onset by means of retrospective assessment.

Gray Matter Volume Differences between Groups

In comparison to autogenous patients, reactive patients showed a significantly greater gray matter volume in the right Rolandic operculum, extending to the adjacent posterior insular cortex. Specifically, the region of between-group differences comprises the areas OP3 and OP4 of the secondary somatosensory cortex, approximately corresponding to Brodman's area 43 [36]. Interestingly, this region has been related to impulsivity features. In a recent study of healthy adolescents, Moreno-López et al. [37] described a negative correlation between OP4 volume and positive urgency (a subtype of impulsive behavior), and structural alterations in the region have been described in children suffering from attention deficit-hyperactivity disorder [38]. Although compulsivity and impulsivity have been typically regarded as opposite concepts, recent approaches would suggest the existence of a considerable degree of mutual overlapping [39,40], and, indeed, the existence of an impulsive OCD subtype has been proposed [41]. It may, therefore, be suggested that a smaller volume in the Rolandic operculum accounts for the impulsive nature of some autogenous patient obsessions (i.e., impulsive phobias). Likewise, autogenous patients have been shown to display an impaired inhibitory control, with difficulties in filtering irrelevant distracters [26].

In parallel, the Rolandic operculum has been associated with the neural mechanisms of tic generation and, more specifically, with the premonitory urges that generate tic behaviors [42]. Although our sample included very few subjects with comorbid tic disorder (see Table 1), subjective experiences similar to those

preceding tic behaviors [43,44] have been described in almost 60% of OCD patients [45]. Such subjective experiences, or sensory phenomena, are characterized by uncomfortable and distressing physical sensations -tactile, muscular or interoceptive- accompanied by urges. Interestingly, the presence of sensory phenomena has particularly been related to the presence of symmetry/ordering symptoms [45], classified here as reactive obsessions. Moreover, in a recent study comparing OCD patients with and without sensory phenomena, the intrusive thoughts classified here as autogenous were less frequently observed in patients with sensory phenomena [46]. The extension of this cluster to the posterior insular cortex, which is involved in the integration of perceptual experiences, especially those related to somesthesia and skeletomotor perception [47], would also seem to support such a relationship between reactive obsessions and the presence of sensory phenomena. Unfortunately, however, we did not specifically assess the presence of sensory phenomena in the present sample. Nevertheless, such data do provide a framework in which we can interpret the increased right Rolandic operculum volumes observed in patients with reactive obsessions.

Gray Matter Volume Differences between OCD Subgroups and Healthy Controls

In comparison to healthy controls, we observed a significant larger putamen in reactive patients. Significantly, this larger volume was not observed in patients with autogenous obsessions even at a lower significance threshold and thus the possibility that such a negative finding was due to the lower statistical power of the comparison between autogenous patients and healthy controls was ruled out. Functional and structural alterations in different striatal territories have been described in OCD [10,48–51], and the dorsal putamen has been consistently related to habit formation and the development of stereotyped motor sequences and compulsive behaviors [52–54]. Bearing such notions in mind, it is important to note that some classifications have described the existence of a group of “pure obsession” patients [55], who do not show overt compulsive behaviors, but rather a high rate of mental compulsions [56]. Interestingly, such patients typically present obsessions involving forbidden and unaccepted thoughts, classified here as autogenous. Our findings may thus indicate that volume increases

in the putamen characterize the group of patients with reactive obsessions, who display a higher incidence of overt compulsive behavior.

Patients with reactive obsessions also exhibited less gray matter in the right middle temporal region, although such a finding was equally observed in patients with autogenous obsessions at a lower significance threshold. Conversely, a smaller volume of the left anterior temporal lobe was specifically observed in patients with autogenous obsessions. While previous studies reported the development of obsessive-compulsive symptoms after temporal pole lesions [57], Van den Heuvel et al. [13] showed a specific association of anterior temporal lobe volumes and harm/checking symptoms that partially overlap with the symptoms classified here as autogenous. Moreover, patients with autogenous obsessions typically display an exacerbated distress when dealing with questions of a moral nature. Anterior temporal lobe alterations may account for such dysfunctional cognitions, as this region has been related to complex cognitive processes such as moral cognition [58], and the interaction between anterior temporal lobe and fronto-mesolimbic activity has been hypothesized to underpin the experience of moral sentiments [59].

According to our data, general OCD populations should normally include a larger proportion of patients with reactive obsessions. It is, therefore, not surprising that putamen alterations have been previously reported in general OCD samples [9,60,61]. At the same time, however, it may seem surprising that volume increases in the Rolandic operculum have not previously been documented. Nevertheless, it should be pointed out that, in our post-hoc analysis, autogenous patients presented a significantly smaller volume of this particular brain region, which may well partially compensate the larger volumes of reactive patients when assessing general OCD populations. Likewise, it is noteworthy that we have not described alterations involving other brain regions such as the dorsal-medial prefrontal and the medial and lateral orbitofrontal cortices, which have typically presented alterations in studies assessing general OCD samples [9,10]. Smaller volumes in these regions may not, therefore, depend on the classification scheme used here and are most probably related to other symptoms. By way of example, the presence of comorbid depression would seem to be particularly important in relation to orbitofrontal alterations [62] and our study groups did not differ in terms of this variable.

Certain limitations apply to the current findings. Firstly, as recruitment was conducted in a specialized OCD clinical unit, the mean severity of our sample was somewhat higher in comparison to other reports. Secondly, patients were undergoing pharmacological treatment during the study period. Nevertheless, no

significant effects of antidepressant treatment on brain morphology were detected in a voxel-wise meta-analysis of structural studies in OCD [9]. Finally, given the lack of an objective measurement to identify autogenous and reactive patients, the possibility of a classification bias cannot be ruled out. Be that as it may, the classification was carried out by two expert psychiatrists who reached a consensus as to the nature of each patient's symptoms.

In summary, the existence of specific structural alterations in patients with autogenous and reactive obsessions provides some neurobiological support for this classification scheme, as proposed by Lee and Kwon [18]. These findings add to emerging evidence from neuroimaging studies that the clinical heterogeneity in OCD can be differentiated in terms of discrete brain systems. Future studies should expand our results by relating the anatomical abnormalities of patients with autogenous and reactive obsessions with specific clinical features, such as impulsivity, sensory phenomena, overt compulsions, or exacerbated moral distress.

Supporting Information

Figure S1 Classification template used for OCD patients' characterization. This template was intended to assist the psychiatrists in the classification of OCD patients according to their primary obsessions.

(TIF)

Figure S2 Gray matter volume differences between OCD subgroups and healthy controls. **A.** In comparison to healthy controls, reactive OCD patients showed a smaller GM volume in the right middle temporal gyrus. Color bar represents *t* value. L indicates left hemisphere. **B.** Box-plot depicting adjusted GM volume (in imaging units equivalent to volumetric units) corresponding to peak coordinate in the right middle temporal gyrus in autogenous, reactive and control groups.

(TIF)

Acknowledgments

We thank Drs. Rosa Hernández-Ribas and Ester Cerrillo for their assistance in the inter-rater reliability assessments. We also thank Mr. Gerald Fannon for revising the manuscript.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: MS PA NC CS-M. Performed the experiments: MS PA CS ER CL-S JMM NC. Analyzed the data: MS IM-Z CS-M. Contributed reagents/materials/analysis tools: JP IM-Z. Wrote the paper: MS CS-M PA BJH JMM NC.

References

- Leckman JF, Denys D, Simpson HB, Mataix-Cols D, Hollander E, et al. (2010) Obsessive-compulsive disorder: a review of the diagnostic criteria and possible subtypes and dimensional specifiers for DSM-V. *Depress Anxiety* 27: 507–27.
- De Mathis MA, Diniz JB, do Rosário MC, Torres AR, Hoexter M, et al. (2006) What is the optimal way to subdivide obsessive-compulsive disorder? *CNS Spectr* 11: 762–79.
- Miguel EC, Leckman JF, Rauch S, do Rosario-Campos, Hounie AG, et al. (2005) Obsessive-compulsive disorder phenotypes: implications for genetic studies. *Mol Psychiatry* 10: 258–75.
- Mataix-Cols D, Rosario-Campos MC, Leckman JF (2005) A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 162: 228–38.
- Mataix-Cols D (2006) Deconstructing obsessive-compulsive disorder: a multidimensional perspective. *Curr Opin Psychiatry* 19: 84–9.
- Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, et al. (2004) Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 61: 564–76.
- Gilbert AR, Mataix-Cols D, Almeida JR, Lawrence N, Nutche J, et al. (2008) Brain structure and symptom dimensions relationships in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *J Affect Disord* 109: 117–26.
- Murayama K, Nakao T, Sanematsu H, Okada K, Yoshiura T, et al. (2013) Differential neural network of checking versus washing symptoms in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 10: 160–6.
- Radua J, Mataix-Cols D (2009) Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 195: 393–402.
- Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, Tignol J, Bioulac B, et al. (2009) Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 65: 75–83.
- Soriano-Mas C, Pujol J, Alonso P, Cardoner N, Menchón JM, et al. (2007) Identifying patients with obsessive-compulsive disorder using whole-brain anatomy. *Neuroimage* 35: 1028–37.
- Pujol J, Soriano-Mas C, Alonso P, Cardoner N, Menchón JM, et al. (2004) Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 61: 720–30.
- Van den Heuvel OA, Remijnse PL, Mataix-Cols D, Vrenken H, Groenewegen HJ, et al. (2009) The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain* 132: 853–68.

14. Alvarenga PG, do Rosário MC, Batistuzzo MC, Diniz JB, Shavitt RG, et al. (2012) Obsessive-compulsive symptom dimensions correlate to specific gray matter volumes in treatment-naïve patients. *J Psychiatr Res* 46: 1635–42.
15. Sanavio E (1998) Obsessions and compulsions: The Padua Inventory. *Behav Res Ther* 26: 169–177.
16. Rosario-Campos MC, Miguel EC, Quatrano S, Chacon P, Ferrão Y, et al. (2006) The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS): an instrument for assessing obsessive-compulsive symptom dimensions. *Mol Psychiatry* 11: 495–504.
17. Lee HJ, Kwon SM (2003) Two different types of obsession: autogenous obsessions and reactive obsessions. *Behav Res Ther* 41: 11–29.
18. Lee HJ, Kwon SM, Kwon JS, Telch MJ, et al. (2005) Testing the autogenous-reactive model of obsessions. *Depress Anxiety* 21: 118–29.
19. Purdon C, Clark DA (1993) Obsessive intrusive thoughts in nonclinical subjects: Part I. Content and relation with depressive, anxious and obsessional symptoms. *Behav Res Ther* 31: 713–720.
20. Purdon C, Clark DA (1994) Obsessive intrusive thoughts in non clinical subjects: Part II. Cognitive appraisal, emotional response and thought control strategies. *Behav Res Ther* 32: 403–410.
21. Besiroglu L, Uguz F, Ozbebit O, Guler O, Cilli AS, et al. (2007) Longitudinal assessment of symptom and subtype categories in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 24: 461–6.
22. Lee HJ, Lee SH, Kim HS, Kwon SM, Telch MJ (2005) A comparison of autogenous/reactive obsessions and worry in a nonclinical population: a test of the continuum hypothesis. *Behav Res Ther* 43: 999–1010.
23. Moulding R, Kyrios M, Doron G, Nedeljkovic M (2007) Autogenous and reactive obsessions: further evidence for a two-factor model of obsessions. *J Anxiety Disord* 21: 677–90.
24. Besiroglu L, Agargun MY, Ozbebit O, Aydin A (2006) A discrimination based on autogenous versus reactive obsessions in obsessive-compulsive disorder and related clinical manifestations. *CNS Spectr* 11: 179–86.
25. Belloch A, Cabedo E, Carrio C, Larsson C (2010) Cognitive therapy for autogenous and reactive obsessions: clinical and cognitive outcomes at post-treatment and 1-year follow-up. *J Anxiety Disord* 24: 573–80.
26. Lee HJ, Telch MJ (2010) Differences in latent inhibition as a function of the autogenous-reactive OCD subtype. *Behav Res Ther* 48: 571–9.
27. Lee HJ, Yost BP, Telch MJ (2009) Differential performance on the go/no-go task as a function of the autogenous-reactive taxonomy of obsessions: findings from a no-treatment seeking sample. *Behav Res Ther* 47: 294–300.
28. Besiroglu L, Sozen M, Ozbebit O, Avcu S, Selvi Y, et al. (2011) The involvement of distinct neural systems in patients with obsessive-compulsive disorder with autogenous and reactive obsessions. *Acta Psychiatr Scand* 124: 141–51.
29. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, et al. (1989) The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 46: 1006–11.
30. Vega-Dienstmaier JM, Sal Y, Rosas HJ, Mazzotti Suárez G, Vidal H, Guimas B, et al. (2002) Validation of a version in Spanish of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale. *Actas Esp Psiquiatr* 30: 30–5.
31. Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56–62.
32. Ramos-Brieva JA, Cordero Villafafila A (1986) Validation of the Spanish version of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 14: 324–34.
33. Ashburner J (2007) A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 38: 95–113.
34. Song XW, Dong ZY, Long XY, Li SF, Zuo XN, et al. (2011) REST: a toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing. *PLoS One* 6: e25031.
35. Hayasaka S, Phan KL, Liberzon I, Worsley KJ, Nichols TE (2004) Nonstationary cluster-size inference with random field and permutation methods. *Neuroimage* 22: 676–87.
36. Eickhoff SB, Amunts K, Mohlberg H, Zilles K (2006) The human parietal operculum II. Stereotaxic maps and correlation with functional imaging results. *Cereb Cortex* 16: 268–79.
37. Moreno-López L, Soriano-Mas C, Delgado-Rico E, Río-Valle JS, Verdejo-García A (2012) Brain structural correlates of reward sensitivity and impulsivity in adolescents with normal and excess weight. *PLoS One* 7: e49185.
38. Carmona S, Vilarroya O, Bielsa A, Trèmols V, Soliva JC, et al. (2005) Global and regional gray matter reductions in ADHD: a voxel-based morphometric study. *Neurosci Lett* 389: 88–93.
39. Fineberg NA, Potenza MN, Chamberlain SR, Berlin HA, Menzies L, et al. (2010) Probing compulsive and impulsive behaviors, from animal models to endophenotypes: a narrative review. *Neuropsychopharmacology* 35: 591–604.
40. Lochner C, Stein DJ (2010) Obsessive-compulsive spectrum disorders in obsessive-compulsive disorder and other anxiety disorders. *Psychopathology* 43: 389–96.
41. Kashyap H, Fontenelle LF, Miguel EC, Ferrão YA, Torres AR, et al. (2012) 'Impulsive compulsivity' in obsessive-compulsive disorder: a phenotypic marker of patients with poor clinical outcome. *J Psychiatr Res* 46: 1146–52.
42. Wang Z, Maia TV, Marsh R, Colibazzi T, Gerber A, et al. (2011) The neural circuits that generate tics in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 168: 1326–37.
43. Cohen AJ, Leckman JF (1992) Sensory phenomena associated with Gilles de la Tourette's syndrome. *J Clin Psychiatry* 53: 319–23.
44. Leckman JF (2003) Phenomenology of tics and natural history of tic disorders. *Brain Dev* 25 S24–S28.
45. Rosario MC, Prado HS, Borcato S, Diniz JB, Shavitt RG, et al. (2009) Validation of the University of São Paulo Sensory Phenomena Scale: initial psychometric properties. *CNS Spectr* 14: 315–23.
46. Ferrão YA, Shavitt RG, Prado H, Fontenelle LF, Malavazzi DM, et al. (2012) Sensory phenomena associated with repetitive behaviors in obsessive-compulsive disorder: an exploratory study of 1001 patients. *Psychiatry Res* 197: 253–8.
47. Augustine JR (1996) Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Research Reviews* 22: 229–244.
48. Harrison BJ, Soriano-Mas C, Pujol J, Ortiz H, López-Solà M, et al. (2009) Altered corticostriatal functional connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 66: 1189–200.
49. Harrison BJ, Pujol J, Cardoner N, Deus J, Alonso P, et al. (2013) Brain corticostriatal systems and the major clinical symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 73: 321–8.
50. Szeszko PR, Christian C, Macmaster F, Lencz T, Mirza Y, et al. (2008) Gray matter structural alterations in psychotropic drug-naïve pediatric obsessive-compulsive disorder: an optimized voxel-based morphometry study. *Am J Psychiatry* 165: 1299–307.
51. Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS (2004) A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 132: 69–79.
52. Ruge H, Wolfensteller U (2013) Functional integration processes underlying the instruction-based learning of novel goal-directed behaviors. *Neuroimage* 68: 162–72.
53. Balleine BW, O'Doherty JP (2010) Human and rodent homologies in action control: corticostriatal determinants of goal-directed and habitual action. *Neuropsychopharmacology* 35: 48–69.
54. Hollander E, Anagnostou E, Chaplin W, Esposito K, Haznedar MM, et al. (2005) Striatal volume on magnetic resonance imaging and repetitive behaviors in autism. *Biol Psychiatry* 58: 226–32.
55. Baer L (1994) Factor analysis of symptom subtypes of obsessive-compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. *J Clin Psychiatry* 55: 18–23.
56. Williams MT, Farris SG, Turkheimer E, Pinto A, Olanick K, et al. (2011) Myth of the pure obsessional type in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 28: 495–500.
57. Roth RM, Jobst BC, Thadani VM, Gilbert KL, Roberts DW (2009) New-onset obsessive-compulsive disorder following neurosurgery for medication-refractory seizure disorder. *Epilepsy Behav* 14: 677–80.
58. Zahn R, Moll J, Paiva M, Garrido G, Krueger F, et al. (2009) The neural basis of human social values: evidence from functional MRI. *Cereb Cortex* 19: 276–83.
59. Moll J, Zahn R, de Oliveira-Souza R, Krueger F, Grafman J (2005) Opinion: the neural basis of human moral cognition. *Nat Rev Neurosci* 6: 799–809.
60. Zarei M, Mataix-Cols D, Heyman I, Hough M, Doherty J, et al. (2011) Changes in gray matter volume and white matter microstructure in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 70: 1083–1090.
61. Yoo SY, Roh MS, Choi JS, Kang DH, Ha TH, et al. (2008) Voxel-based morphometry study of gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder. *J Korean Med Sci* 23: 24–30.
62. Cardoner N, Soriano-Mas C, Pujol J, Alonso P, Harrison BJ, et al. (2007) Brain structural correlates of depressive comorbidity in obsessive-compulsive disorder. *Neuroimage* 38: 413–21.

4.2. Estudi 2

4.2.1. Publicació

Marta Subirà, João R. Sato, Pino Alonso, Maria C. do Rosário, Cinto Segalàs, Marcelo C. Batistuzzo, Eva Real, Antonio C. Lopes, Ester Cerrillo, Juliana B. Diniz, Jesús Pujol, Rachel O. Assis, José M. Menchón, Roseli G. Shavitt, Geraldo F. Busatto, Narcís Cardoner, Euripedes C. Miguel, Marcelo Q. Hoexter, Carles Soriano-Mas.

Brain structural correlates of sensory phenomena in patients with obsessive-compulsive disorder. J Psychiatry Neurosci. 2015 Jul;40(4):232-40.

Factor d'impacte (JCR 2014): 5.86 (1r decil, *Psychiatry*)

4.2.2. Objectius, hipòtesis i resum dels resultats

Objectius

1. Comparar el perfil clínic de dos grups de pacients amb TOC, segons presentin o no, **fenòmens sensorials** precedint o acompanyant les compulsions.
2. Comparar el volum de SG d'una regió d'interès delimitada a l'àrea sensorimotora i premotora, suggerida a partir d'estudis previs realitzats amb mostres de pacients amb tics, entre dos subgrups de pacients amb TOC segons presentin o no **fenòmens sensorials**, i una mostra de controls sans.
3. Correlacionar les diferències regionals de volum de SG a les àrees sensorimotora i premotora, observades entre els pacients amb i sense **fenòmens sensorials**, amb la severitat dels **fenòmens sensorials** i altres variables clíniques.

Hipòtesis

1. La presència de **fenòmens sensorials** s'associarà a una major freqüència de tics comòrbids i símptomes de la dimensió ordre/simetria.
2. Els pacients amb **fenòmens sensorials** presentaran un major volum de SG a nivell de l'àrea sensorimotora i premotora que els pacients sense **fenòmens sensorials** i el grup control.

3. Les diferències regionals de volum de SG observades entre els pacients que presenten o no **fenòmens sensorials** correlacionaran amb la severitat dels **fenòmens sensorials** mesurada amb la University of São Paulo Sensory Phenomena Scale (USP-SPS).

Resum de resultats

1.1. La presència de **fenòmens sensorials** precedint o acompanyant les compulsions, observada en un 67% dels pacients de la mostra estudiada, s'associà a una major severitat de la dimensió clínica d'ordre/simetria. No s'observaren diferències en la freqüència de tics comòrbids entre els pacients amb i sense **fenòmens sensorials**.

1.2. En aquells pacients que presentaren **fenòmens sensorials**, la severitat d'aquests correlacionà positivament amb la severitat de la dimensió d'ordre/simetria i amb les puntuacions totals de la DY-BOCS i la Y-BOCS.

2.1. S'observà un major volum de SG al còrtex sensorimotor medial bilateral en aquells pacients que presentaven **fenòmens sensorials** en comparació amb aquells pacients que no en presentaven.

2.2. Una anàlisi exploratòria fora de la regió d'interès predefinida mostrà un increment de volum de SG en un clúster que comprèn el putamen posterior esquerre, el pà·lid, el tàlem i la regió motora mesencefàlica, en els pacients amb **fenòmens sensorials** respecte els controls.

3. No s'observà una correlació significativa entre la severitat dels **fenòmens sensorials** i el volum de SG al còrtex sensorimotor i premotor.

Brain structural correlates of sensory phenomena in patients with obsessive–compulsive disorder

Marta Subirà, MD; João R. Sato, PhD; Pino Alonso, MD, PhD; Maria C. do Rosário, MD, PhD; Cinto Segalàs, MD, PhD; Marcelo C. Batistuzzo, PhD; Eva Real, MD, PhD; Antonio C. Lopes MD, PhD; Ester Cerrillo, MD; Juliana B. Diniz, MD, PhD; Jesús Pujol, MD, PhD; Rachel O. Assis, MS; José M. Menchón, MD, PhD; Roseli G. Shavitt, MD, PhD; Geraldo F. Busatto, MD, PhD; Narcís Cardoner, MD, PhD; Euripedes C. Miguel, MD, PhD; Marcelo Q. Hoexter, MD, PhD; Carles Soriano-Mas, PhD

Background: Sensory phenomena (SP) are uncomfortable feelings, including bodily sensations, sense of inner tension, “just-right” perceptions, feelings of incompleteness, or “urge-only” phenomena, which have been described to precede, trigger or accompany repetitive behaviours in individuals with obsessive–compulsive disorder (OCD). Sensory phenomena are also observed in individuals with tic disorders, and previous research suggests that sensorimotor cortex abnormalities underpin the presence of SP in such patients. However, to our knowledge, no studies have assessed the neural correlates of SP in patients with OCD. **Methods:** We assessed the presence of SP using the University of São Paulo Sensory Phenomena Scale in patients with OCD and healthy controls from specialized units in São Paulo, Brazil, and Barcelona, Spain. All participants underwent a structural magnetic resonance examination, and brain images were examined using DARTEL voxel-based morphometry. We evaluated grey matter volume differences between patients with and without SP and healthy controls within the sensorimotor and premotor cortices. **Results:** We included 106 patients with OCD and 87 controls in our study. Patients with SP (67% of the sample) showed grey matter volume increases in the left sensorimotor cortex in comparison to patients without SP and bilateral sensorimotor cortex grey matter volume increases in comparison to controls. No differences were observed between patients without SP and controls. **Limitations:** Most patients were medicated. Participant recruitment and image acquisition were performed in 2 different centres. **Conclusion:** We have identified a structural correlate of SP in patients with OCD involving grey matter volume increases within the sensorimotor cortex; this finding is in agreement with those of tic disorder studies showing that abnormal activity and volume increases within this region are associated with the urges preceding tic onset.

Introduction

Intrusive thoughts (obsessions) and ritualized behaviours (compulsions) are the prototypical symptoms of obsessive–compulsive disorder (OCD). The classical depiction of the disorder describes obsessions as an anxiety-inducing symptom and compulsions as the behavioural response aimed at regulating or relieving the heightened anxiety levels. Nevertheless, compulsions are not always preceded by obsessions. Instead, they can be preceded, triggered or simply accompanied by uncomfortable feelings, such as physical sensations, “just-right” perceptions, feelings of incompleteness, or “urge-only” phenomena,

globally referred to as sensory phenomena (SP).^{1–4} Importantly, the presence of SP is frequently reported, with prevalence estimates ranging from 65% to 72% of patients with OCD.^{5–8}

In previous studies, the presence and severity of SP in patients with OCD have been related to specific clinical features, such as the presence of symmetry/ordering symptoms,^{6,7} early onset of the disorder,⁹ low insight⁷ and comorbidity with tics and Tourette syndrome.^{3,4,8,10} It is within tic disorders where, hitherto, the neural correlates of SP have been most often investigated. Thus, different studies have described the role of somatosensory and motor cortices in the process of tic generation. Wang and colleagues,¹¹ for instance, compared a group of

Correspondence to: M. Hoexter, Department & Institute of Psychiatry, University of São Paulo Medical School, Rua Ovídio Pires de Campos, 785-3º andar Ala Norte-sala 9, São Paulo, Brazil, mqhoexter@gmail.com, or C. Soriano-Mas, Bellvitge Biomedical Research Institute-IDIBELL, Psychiatry Department, Bellvitge University Hospital, Feixa Llarga s/n 08907, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; csoriano@idibell.cat

Submitted May 5, 2014; Revised Sept. 12, 2014; Accepted Oct. 25, 2014; Early-released Feb. 3, 2015.

DOI: 10.1503/jpn.140118

©2015 8872147 Canada Inc.

patients with Tourette syndrome with a control group instructed to mimic tic behaviours at a self-paced rate and described a stronger activation in the somatosensory cortex preceding spontaneous tics that modulated primary motor cortex activity. Other studies of patients with Tourette syndrome have also described greater activity in premotor and supplementary motor areas (SMA) before tic onset^{12,13} or a broader profile of cross-correlation between SMA and motor cortex activity preceding tic execution, suggesting an abnormally elevated level of activity in the SMA.¹⁴ Likewise, using structural MRI, Draganski and colleagues¹⁵ found a positive correlation between regional volumes within the somatosensory cortex and the intensity of premonitory sensations in patients with Tourette syndrome.

It seems, therefore, that somatosensory and motor-premotor regions are associated with the urges preceding tic onset in patients with Tourette syndrome. Nevertheless, to our knowledge, no previous studies have assessed the association between SP and sensorimotor cortex abnormalities in patients with OCD. In the present study we investigated the presence of SP in patients with OCD and quantified their severity by means of the University of São Paulo Sensory Phenomena Scale (USP-SPS).⁶ We aimed to compare structural brain abnormalities between patients with OCD with and without SP and the association between SP scores and the voxel-wise grey matter measurements from the sensorimotor cortex. Regional grey matter measurements provide a relatively stable marker of brain abnormality, thus allowing the identification of structural correlates of OCD^{16–19} or specific clinical features.^{20–23}

We analyzed structural MRI data from 2 independent research centres located in São Paulo, Brazil, and Barcelona, Spain. Specifically, we compared regional grey matter volumes between patients with and without SP as well as between each OCD group and a control group comparable in age and sex. Likewise, to fully characterize the association between SP and brain anatomy, we also explored correlations between the severity of SP and regional grey matter volumes. We centred our analyses on a broad cortical area encompassing sensorimotor and premotor cortices of both hemispheres. On the grounds of previous findings in tic disorder samples, we hypothesized that patients with OCD with SP would present regional grey matter volume increases in comparison to patients without SP and healthy controls. Similarly, we also predicted that regional grey matter volume within this area would correlate with the intensity of SP, as assessed with the USP-SPS.

Methods

Participants

We recruited patients with OCD and healthy controls from 2 specialized OCD research units: the OCD Spectrum Disorders Program at the University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil, and the OCD Clinic and Research Unit at Bellvitge University Hospital, Barcelona, Spain. All patients were required to have a primary diagnosis of OCD according to DSM-IV criteria, and they had to be treatment-naïve or stably medicated for at least 3 months before MRI. Exclusion criteria were age younger than 18 or older than 65 years, current psy-

choactive substance abuse or current/past substance dependence, mental retardation, neurologic comorbidity, current or history of psychotic disorders, current or history of any other severe medical conditions and any contraindication to MRI scanning. All patients underwent the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders — Clinician Version (SCID-CV).²⁴ Comorbidity with other Axis I disorders, including depression and anxiety disorders, was not considered an exclusion criterion provided that OCD was the primary diagnosis and the reason for seeking medical assistance.

Healthy controls were recruited from the same socio-demographic environments (i.e., the area of influence of the hospitals) and were comparable to the patient sample in age, sex and education level. Controls were required to have no current or history of neurologic or psychiatric disorders based on the Structured Clinical Interview for DSM-IV non-patient version (SCID-NP), although quantitative assessments of depression and anxiety symptoms were not administered to control participants. The rest of exclusion criteria were the same used for the OCD group.

All participants provided written informed consent after receiving a complete description of the study and the assurance that the decision to participate in the study would not interfere with their access to treatment. The University of São Paulo Medical School ethical committee and the Bellvitge University Hospital ethical committee independently approved the study, which was performed in accordance with the Declaration of Helsinki.

Clinical assessment

Each patient was administered the Yale–Brown Obsessive–compulsive Scale (Y-BOCS),²⁵ the Dimensional Yale–Brown Obsessive–compulsive Scale (DY-BOCS)²⁶ and the USP-SPS.⁶ The USP-SPS is a semistructured instrument that was developed to examine the presence and severity of different types of SP that precede or accompany repetitive behaviours. The USP-SPS is divided in 2 parts: a checklist and a severity scale. The checklist is composed of items evaluating past and current examples of different subtypes of SP, including

- physical sensations characterized by uncomfortable feelings localized in specific body regions (skin, muscles, joints);
- “just right” perceptions triggered by tactile, visual, or auditory sensations and involving a strong need for things to feel perfect or “just right” (e.g., a need to touch objects or people, a need for objects to look a certain way [e.g., perfectly symmetric], and/or a need for a person’s voice or an audio recording to sound perfect or have the perfect pitch);
- feelings of incompleteness/need to feel internally “just right” (an inner feeling and/or perception of discomfort that leads the patient to complete certain movements or actions until the feeling is relieved);
- energy sensations, or a generalized inner tension that builds up and needs to be released by completing a movement or an action; and
- “urges-only” phenomena, or a strong urge to engage in a repetitive behaviour without any specific preceding feeling or sensation.

The severity scale evaluates the severity of the SP using 3 ordinal scales, each with scores from 0 to 5, that focus on the frequency of the SP, the amount of distress they cause and the degree to which they interfere with the patient's functioning. The total severity score is obtained by summing these 3 scores, for a total possible score of 0–15.

MRI acquisition

Brain images from both centres were acquired with a 1.5 T Signa scanner (General Electric) according to the following protocols. In São Paulo, contiguous 1.6 mm axial high-resolution T_1 -weighted anatomic images were obtained from each participant across the entire brain using a T_1 -3D SPGR sequence, with the following acquisition parameters: echo time (TE) 4.2 ms, repetition time (TR) 10.5 ms, flip angle 15°, acquisition matrix 256 × 192. Images were then interpolated using ZIP2 to a final voxel size of 0.94 × 0.94 × 0.80 mm (248 slices). In Barcelona, contiguous 1.2 mm axial high-resolution T_1 -weighted anatomic images were obtained from each participant across the entire brain using a T_1 -3D SPGR sequence, with the following acquisition parameters: TE 4.2 ms, TR 11.8 ms, flip angle 90°, acquisition matrix 256 × 256 and a final voxel size of 1.17 × 1.17 × 1.2 mm (130 slices).

Image preprocessing and statistical analysis

After inspection for the presence of artifacts, the MRI data were preprocessed using the optimized voxel-based morphometry (VBM)-DARTEL²⁷ pipeline implemented in the SPM8 software (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging). Specifically, the preprocessing protocol involved tissue segmentation, normalization and smoothing. Image segmentation was performed using the “new segment” algorithm, obtaining grey matter image segments from native-space MRIs. Nevertheless, we discarded final output images from this preprocessing step and reserved the rigidly transformed versions to be used for DARTEL normalization. Thus, with the “create templates” function, images were iteratively matched to a template generated from their own mean in order to generate a series of templates with increasing resolution. Subsequently, native space grey matter images were registered to the highest resolution grey matter template within a high-dimensional diffeomorphic framework and resampled to a final voxel size of 1.5 mm³. Spatially normalized tissue maps were then modulated using the Jacobian determinants derived from the corresponding flow fields to restore volumetric information. Finally, images were smoothed with a 10 mm full-width at half-maximum isotropic Gaussian kernel to account for the high across-subject anatomic variability of cortical structures, such as our region of interest.

Since this was a hypothesis-driven study, analyses were spatially restricted with an image mask including sensorimotor and premotor areas (Brodmann areas [BA] 1–6) by using the Wake Forest University (WFU) Pickatlas.²⁸ We carried out between-group comparisons of modulated grey matter coefficients using a general linear model in which group (control, OCD with SP and OCD without SP) was entered as the vari-

able of interest, with site, age, sex and total grey matter volume as nuisance covariates. Likewise, to assess correlations between regional grey matter volumes and SP severity, we performed a multiple regression analysis with the USP-SPS score as the regressor of interest and site, age, sex and total grey matter volume as nuisance covariates (this analysis was restricted to the OCD with SP group). In both analyses, statistical significance was established by combining voxel- and cluster-level thresholds. The cluster extent threshold was determined using the AlphaSim function implemented in the SPM-REST toolbox²⁹ by means of 1000 Monte Carlo simulations, with a voxel-level significance of $p < 0.01$ and a cluster connection radius of 3 mm within a grey matter mask of 55 785 voxels and the actual smoothing of the data after model estimation. This resulted in a minimum spatial cluster extent ranging from 521 to 572 voxels (depending on the specific analysis) to satisfy a family-wise error (FWE) rate of $p < 0.05$. However, the resulting cluster extent was further adjusted to account for the non-isotropic smoothness of VBM images in accordance with the study by Hayasaka and colleagues.³⁰

We performed a series of post hoc analyses to rule out the potential effects of different confounding variables. Specifically, because lifetime history of comorbid depression or anxiety disorders and medication status have been shown to affect structural measurements in patients with OCD (for example, see the reviews by Piras and colleagues^{31,32}), we controlled for these potential confounding effects. Likewise, we also controlled for the potential effect on our imaging results of tic disorders and the variables associated with the presence or severity of SP.

We conducted exploratory whole brain analyses to detect possible structural correlates of SP outside sensorimotor-premotor cortices. These analyses were like the ones reported above, but not restricted to our region of interest. Hence, statistical significance was also established by combining voxel- and cluster-level thresholds, although we used a whole brain mask instead of the sensorimotor-premotor mask. This resulted in a minimum spatial cluster extent ranging from 1420 to 1534 voxels (depending on the specific analysis) to satisfy an FWE rate of $p < 0.05$. Such a cluster extent was also further adjusted to account for the nonisotropic smoothness of VBM images.

Finally, we carried out clinical and demographic comparisons using SPSS software version 19. Differences in clinical variables were assessed using χ^2 and independent samples t tests for categorical and continuous variables, respectively. We also calculated Pearson correlations to further characterize the association between continuous variables and the severity of SP. In these analyses, we considered results to be significant at $p < 0.05$, 2-tailed.

Results

Clinical and demographic characteristics

Altogether, 106 patients with OCD (51 from Brazil, 55 from Spain) and 87 healthy controls (37 from Brazil, 50 from Spain) were assessed in the present study. Table 1 summarizes the sociodemographic data from both groups and the clinical data from the OCD sample. Of the 106 participants with

OCD, 71 (67%) reported at least 1 type of SP preceding and/or accompanying the compulsions. Patients with and without SP did not differ in terms of age, sex, handedness, years of education, age at onset of OCD symptoms, illness duration, global severity scores (Y-BOCS and DY-BOCS), or history of tics. The severity of the different OCD symptom dimensions did not significantly differ between the OCD groups, with the exception of the symmetry/ordering dimension, which was more severe in patients with SP ($p < 0.001$). The most frequent subtype of SP was the presence of "just right" perceptions (85%), followed by physical sensations (56%), feeling of incompleteness (44%), urges (30%) and energy release (24%). These results are summarized in Table 2.

Among patients with SP, the mean total severity of SP was 8.4 ± 3.5 . Moreover, we observed a positive correlation between SP severity and symmetry/ordering severity ($r = 0.24$, $p = 0.040$), DY-BOCS ($r = 0.39$, $p = 0.001$) and Y-BOCS scores (obsessions subscale: $r = 0.29$, $p = 0.013$; compulsions subscale: $r = 0.24$, $p = 0.045$; total score: $r = 0.28$, $p = 0.016$). No other significant correlations were observed.

Brazilian patients with OCD were younger than the Spanish patients (30.43 ± 8.46 yr v. 35.60 ± 9.55 yr, $t = 2.94$, $p = 0.004$). Importantly, however, Brazilian and Spanish subsamples did not differ in frequency of SP, although severity of SP was greater in the Spanish than in the Brazilian subsample (9.17 ± 2.72 v. 7.56 ± 3.93 , $t = 2.02$, $p = 0.048$). Conversely, global severity measurements (DY-BOCS and Y-BOCS scores) did not differ between sites.

Imaging analyses

In the direct comparison between the 2 groups of patients with OCD, those with SP showed a significant grey matter volume increase in 2 clusters located in the left and right medial sensorimotor cortices (Fig. 1 and Table 3). Conversely, in the analyses assessing putative correlations between regional grey matter volumes and severity of SP, we did not observe any significant association within our region of interest.

In different post hoc analyses we evaluated the confounding effects of tic disorders, lifetime history of comorbid depression

Table 1: Clinical and demographic characteristics of patients with obsessive-compulsive disorder and healthy controls

Characteristic	Group, mean \pm SD or no. (%)		Statistic	p value
	OCD, $n = 106$	Control, $n = 87$		
Age, yr	33.11 ± 9.37	32.13 ± 9.57	$t_{191} = 0.72$	0.47
Age at onset of OCS, yr*	17.0 ± 8.85	—	—	—
Illness duration, yr*	16.08 ± 10.29	—	—	—
Y-BOCS				
Obsessions	13.0 ± 3.20	—	—	—
Compulsions	13.45 ± 2.97	—	—	—
Total score	26.46 ± 5.86	—	—	—
Global DY-BOCS score†	22.37 ± 4.28	—	—	—
DY-BOCS severity scores†				
Aggression‡	6.58 ± 5.20	—	—	—
Sexual/religious§	3.67 ± 5.27	—	—	—
Symmetry¶	7.24 ± 5.44	—	—	—
Contamination	6.34 ± 5.74	—	—	—
Hoarding	2.93 ± 4.10	—	—	—
Miscellaneous**	7.18 ± 5.59	—	—	—
Female sex	56 (52.8)	49 (56.3)	$\chi^2_1 = 0.24$	0.67
Years of education			$\chi^2_2 = 4.23$	0.12
9–13	62 (58.5)	39 (44.8)		
14–18	37 (34.9)	36 (41.4)		
19–24	7 (6.6)	12 (13.8)		
Right-handed	98 (92.4)	86 (98.8)	$\chi^2_1 = 3.89$	0.14
Lifetime history of tics	18 (17.0)	—	—	—
Lifetime history of depression	41 (38.7)	—	—	—
Lifetime history of anxiety disorders	39 (36.8)	—	—	—

DY-BOCS = Dimensional Yale–Brown Obsessive–compulsive Scale; OCD = obsessive–compulsive disorder; OCS = obsessive–compulsive symptoms; SD = standard deviation; Y-BOCS = Yale–Brown Obsessive–Compulsive Scale.

*One missing value.

†Two missing values.

‡Obsessions about harm due to aggression, injury, violence, natural disasters and related compulsions.

§Sexual, moral and religious obsessions and related compulsions.

¶Includes compulsions to count or order/arrange.

**Includes obsessions and compulsions about somatic concerns and superstitions, among other symptoms not classified in the previous symptom dimensions.

or anxiety disorders and medication status. Thus, when repeating the analyses after excluding patients who reported a lifetime history of tics ($n = 18$), depression ($n = 41$) or other anxiety disorders ($n = 39$), between-group differences in sensorimotor grey matter content remained significant. Similarly, we also controlled for the effect of medication by excluding those patients taking medication ($n = 66$), and our results remained significant. Also, we assessed for the potential confounding effects of the variables significantly associated with presence or severity of SP. In this case, analyses were repeated by controlling for the presence of symmetry/ordering symp-

toms, total severity of symmetry/ordering symptoms and overall disorder severity measurements (global DY-BOCS and the different scores of the Y-BOCS). In all cases, the differences between OCD groups remained unchanged. Furthermore, none of these confounders was correlated with grey matter volume within the sensorimotor cortex region (all $p > 0.05$).

We further explored potential volume differences between the OCD groups by assessing their respective volume changes compared with healthy controls. Compared with the control group, patients with SP showed increased grey matter volume in 2 clusters bilaterally covering the medial aspect

Table 2: Clinical and demographic characteristics of patients with obsessive-compulsive disorder with and without sensory phenomena

Characteristic	Group, mean \pm SD or no. (%)		Statistic	<i>p</i> value
	OCD with SP, <i>n</i> = 71	OCD without SP, <i>n</i> = 35		
Age, yr	32.11 \pm 8.45	35.14 \pm 10.84	$t_{104} = -1.56$	0.12
Age at onset of OCS, yr*	16.79 \pm 9.85	17.43 \pm 6.49	$t_{103} = -0.35$	0.73
Illness duration, yr*	15.26 \pm 8.89	17.71 \pm 12.61	$t_{103} = -1.16$	0.25
Y-BOCS				
Obsessions	12.99 \pm 3.38	13.03 \pm 2.85	$t_{104} = -0.06$	0.95
Compulsions	13.62 \pm 3.02	13.11 \pm 2.89	$t_{104} = 0.82$	0.41
Total score	26.61 \pm 5.99	26.17 \pm 5.64	$t_{104} = 0.36$	0.72
Global DY-BOCS score†	22.44 \pm 4.49	22.21 \pm 3.85	$t_{102} = 0.25$	0.81
DY-BOCS severity scores‡				
Aggression	6.31 \pm 5.40	7.15 \pm 4.76	$t_{102} = -0.77$	0.45
Sexual/religious	3.18 \pm 5.21	4.73 \pm 5.31	$t_{102} = -1.40$	0.17
Symmetry	8.65 \pm 5.06	4.21 \pm 5.03	$t_{102} = 4.17$	< 0.001
Contamination	6.17 \pm 5.88	6.70 \pm 5.52	$t_{102} = -0.44$	0.67
Hoarding	3.34 \pm 4.23	2.06 \pm 3.72	$t_{102} = 1.49$	0.14
Miscellaneous	7.11 \pm 5.78	7.12 \pm 5.31	$t_{102} = -0.01$	0.85
Total severity of SP	8.35 \pm 3.46			
Female sex	36 (50.7)	20 (57.1)	$\chi^2_1 = 0.39$	0.53
Years of education			$\chi^2_2 = 1.09$	0.58
9–13	42 (59.1)	21 (60.0)		
14–18	23 (32.4)	13 (37.1)		
19–24	6 (8.5)	1 (2.9)		
Right-handed	65 (91.5)	34 (97.1)	$\chi^2_2 = 5.14$	0.08
Lifetime history of tics	10 (14.1)	8 (22.9)	$\chi^2_1 = 1.28$	0.28
Lifetime history of depression	31 (43.7)	10 (28.6)	$\chi^2_1 = 2.25$	0.15
Lifetime history of anxiety disorders	28 (39.4)	11 (31.4)	$\chi^2_1 = 0.65$	0.52
Treatment-naïve	29 (40.8)	11 (31.4)	$\chi^2_1 = 0.89$	0.39
Subtypes of SP (lifetime)				
Physical sensations	40 (56.3)	—	—	—
“Just right” perceptions	60 (84.5)	—	—	—
Feeling of incompleteness	31 (43.7)	—	—	—
Energy release	17 (23.9)	—	—	—
“Urge-only” phenomena	21 (29.6)	—	—	—

DY-BOCS = Dimensional Yale–Brown Obsessive–Compulsive Scale; OCD = obsessive–compulsive disorder; OCS = obsessive–compulsive symptoms; SD = standard deviation; SP = sensory phenomena; USP-SPS = University of São Paulo Sensory Phenomena Scale; Y-BOCS, Yale–Brown Obsessive–Compulsive Scale.

*One missing value.

†Two missing values.

‡See Table 1 footnote for a description of each symptom dimensions profile.

of the sensorimotor cortex (Fig. 2 and Table 3). By contrast, no significant differences were observed between patients with OCD without SP and the control group.

Finally, exploratory whole brain analyses did not reveal any significant difference outside our region of interest between patients with and without SP. By contrast, we observed a significant volume increase in patients with SP compared with healthy controls in a large cluster encompassing the left posterior putamen, pallidum, thalamus (mainly the ventral posterolateral nucleus) and the mesencephalic locomotor region (Fig. 3). Such changes were not observed in patients without SP.

Discussion

We analyzed the brain structural correlates of SP in a large sample of patients with OCD. We centred our analyses in the sensorimotor cortex, because previous studies performed in tic disorder samples suggested that activity within sensorimotor regions underpins the SP that precede tic onset. In agreement with our hypotheses, we observed a significant grey matter volume increase in the medial aspect of the sensorimotor cortex in patients with SP in comparison to those without SP. Likewise, such a grey matter volume increase was also observed between patients with SP and healthy controls. Conversely, patients without SP did not differ from healthy controls. Such comparisons with healthy controls helped us to interpret the differences between the 2 patient groups, indicating that these differences were indeed the consequence of an abnormal grey matter volume increase in patients with SP rather than of a grey matter volume reduction in patients without SP. We did not, however, observe any significant correlation between regional grey matter volumes and SP severity, which indicates that although sensorimotor volume increases are clearly associated with the presence of SP, the severity of such symptoms may be modulated by other clinical or neurobiological factors.

In our sample, 67% of patients with OCD reported the presence of some SP preceding or accompanying their compulsions. This frequency of SP in patients with OCD is in agreement with data from previous studies, where frequency estimates ranged from 65% to 72%.^{5–8} Moreover, in

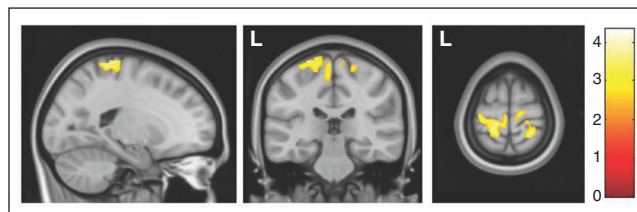


Fig. 1: Increased regional grey matter volumes in patients with obsessive-compulsive disorder with sensory phenomena (SP) in comparison to patients without SP in the bilateral sensorimotor cortex. Colour bar represents *t* values. L = left hemisphere.

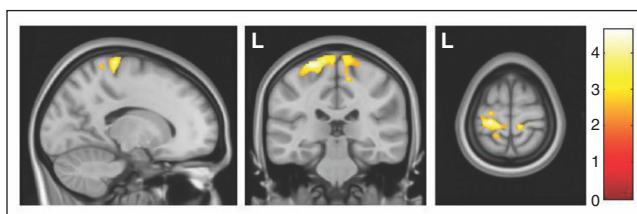


Fig. 2: Increased regional grey matter volumes in patients with obsessive-compulsive disorder with sensory phenomena in comparison to healthy controls in the bilateral sensorimotor cortex. Colour bar represents *t* values. L = left hemisphere.

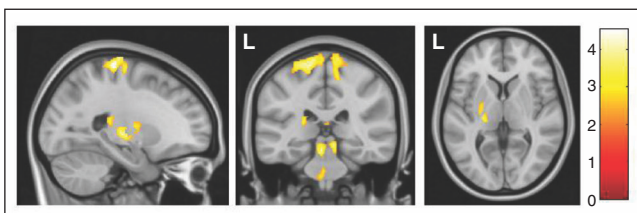


Fig. 3: Whole brain analyses showed a regional grey matter volume increase in patients with obsessive-compulsive disorder with sensory phenomena in comparison to healthy controls in a large cluster encompassing the left posterior putamen, pallidum, thalamus and mesencephalic locomotor region (peak Montreal Neurological Institute coordinates: $x, y, z = -5, -30, -18$; $t = 3.84, p < 0.05$). The sensorimotor grey matter volume increase reported in the region of interest analysis can also be observed in the sagittal and coronal slices. Colour bar represents *t* values. L = left hemisphere.

Table 3: Regions with significant grey matter volume alterations characterizing patients with obsessive-compulsive disorder with sensory phenomena

Contrast	Peak MNI coordinate x, y, z	<i>t</i> (Z)	k	<i>p</i> value (uncorrected)	<i>p</i> value (corrected)*	Localization
SP v. no SP	-15, -31, 70	3.92 (3.84)	1420	< 0.001	< 0.001	Left sensorimotor cortex
	26, -43, 72	4.34 (4.23)	769	< 0.001	0.012	Right sensorimotor cortex
SP v. control	-24, -28, 70	4.63 (4.50)	1541	< 0.001	< 0.001	Left sensorimotor cortex
	12, -33, 73	3.71 (3.64)	543	< 0.001	0.039	Right sensorimotor cortex

MNI = Montreal Neurological Institute; SP = sensory phenomena.

*Multiple comparisons correction was performed by combining voxel- and cluster-level significance thresholds using AlphaSim (see article for details).

our patients with SP, “just-right” perceptions (triggered by tactile, visual, or auditory sensations) were the most frequently reported symptom, followed by physical sensations, feelings of incompleteness, “urge-only” phenomena and energy release. Although literature in the area is not extensive, such distribution of the type of SP is also in agreement with previous reports.^{6,7} Regarding the association of SP with other clinical variables, it is worth noting that in our sample the presence of SP was not associated with a lifetime history of tic disorders. In any case, to further confirm that our imaging findings were exclusively related to the presence of SP, we repeated the analyses after excluding patients with a positive history of tic disorders, and our results remained significant. Indeed, in Tourette syndrome samples, the neural systems related to tic severity, as assessed by the Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS),³³ and the severity of premonitory sensations, as assessed by the Premonitory Urges for Tics Scale (PUTS),³⁴ have been clearly dissociated. Thus, while tic severity has been associated with grey matter reductions in the orbitofrontal and ventrolateral prefrontal cortices, the severity of premonitory sensations has been related to volume increases in somatosensory regions.¹⁵ Our results concur with such findings and support the interpretation of SP in patients with OCD as independent from the presence of tics, but related to the same neural systems involved in the regulation of premonitory urges in tic disorder samples.

The presence of SP seem to be also largely unrelated to the most relevant clinical features of OCD, such as severity, comorbidities, age at onset, or illness duration. Such lack of clinical differences between patients with and without SP is in partial disagreement with previous reports,^{6,7,35} therefore, further research is warranted to evaluate the association between different clinical features and the presence of SP across different OCD samples. Nevertheless, when we centred our analyses on the group of patients with SP, we observed a significant correlation between the severity of SP and global disorder severity. This finding, in combination with our lack of correlation between SP severity and sensorimotor grey matter content, suggests that SP severity may relate to more general clinical and neurobiological factors, not necessarily to sensorimotor cortex function. Likewise, we have replicated the previously described association of SP with symmetry/ordering symptoms,^{6,7} although we confirmed that our sensorimotor grey matter increases did not depend on these symptoms. Despite a previous study reporting that symmetry/ordering symptoms were related to grey matter alterations in a sensorimotor region,²² this finding pertained to a more lateral (in relation to our findings) region of the right hemisphere. Moreover, in that study, greater severity of symmetry/ordering symptoms predicted lower grey matter volume, whereas based on our data we would have predicted the opposite. In addition, other studies have reported no associations between symmetry/ordering symptoms and brain anatomy.^{21,23} Consequently, although the association between the presence of SP and symmetry/ordering symptoms seems to be a robust finding, the neural correlates of these symptoms should probably be evaluated while controlling for the presence of SP and other confounding factors.

Morphometric alterations in the sensorimotor cortex have seldom been reported in OCD samples, and the few existing findings are quite heterogeneous, ranging from volume³⁶ and thickness³⁷ decreases to grey matter density increases.³⁸ Our findings, however, are derived from a clear regional hypothesis and limited to a subgroup of patients, which may account for the scarcity of significant findings within the sensorimotor cortex in exploratory whole-brain analyses assessing general OCD populations. In this context, our results may be interpreted in terms of structural plasticity³⁹ distinctively occurring in the sensorimotor cortex of patients with SP. Specifically, sensorimotor cortex volume increases may depend on neural tissue enlargements stemming from increased somatosensory processing demands and the subsequent integration of this information into repetitive and ritualized motor behaviours.¹⁵ Alternatively, sensorimotor grey matter volume increases could precede the onset of disorders, thus conferring a specific vulnerability to increased sensorimotor activity. Unfortunately, the cross-sectional nature of the present study does not allow us to reach an unambiguous conclusion on this issue. In any case, both possibilities are in agreement with electrophysiological evidence of sensorimotor hyperexcitability and altered sensory gating observed in general OCD samples.^{40,41} Moreover, somatosensory cortex hyperactivity and the prominent influence of somatosensory information over motor cortex activity has been consistently reported in association with the presence of SP,^{11–14} and neural activity in the sensorimotor area has been related to urge sensations in other contexts, such as voluntary blink suppression,⁴² urge to void,⁴³ or urge to cough.⁴⁴ Likewise, it should be highlighted that while in Tourette syndrome samples grey matter increases have been located in more lateral regions of the somatosensory cortex (corresponding to the face and speech related regions),¹⁵ in our study grey matter increases were observed in more medial regions, corresponding to the trunk and appendicular body regions, where most of the bodily SP are experienced by patients with OCD.

Despite our exploratory whole brain analysis not detecting any significant difference between patients with and without SP, we observed a significant volume increase in patients with SP compared with healthy controls involving different subcortical sensorimotor regions, from the posterior putamen to the ventral posterolateral nucleus of the thalamus, the somatosensory thalamic relay. Such findings allow interpretation at the network level, with alterations also involving subcortical sensorimotor processing regions, concurring with previous reports suggesting that impaired sensorimotor integration in patients with OCD stems from an abnormal subcortical drive.⁴⁰ Likewise, subcortical alterations extended to the mesencephalic locomotor region, which includes the cuneiform, subcuneiform and pedunculo-pontine nuclei.⁴⁵ Interestingly, this later nucleus is critically involved in prepulse inhibition,⁴⁶ a test of sensorimotor gating that has been found to be altered in patients with OCD.⁴⁷

Limitations

Our study is not without limitations. First, some of our patients with OCD were taking medication, although doses

were stable in the 3 months preceding MRI acquisition. Results, however, remained significant after controlling for this confounding factor. Second, we did not evaluate the presence of SP in healthy controls, which might be considered a study limitation because the presence of SP may be understood from a dimensional perspective. Nevertheless, the main objective of the study was the comparison between patients with and without SP, whereas the comparison with healthy controls was performed to obtain a reference “normative” value that helped with the interpretation of findings. Finally, patients were recruited and scanned in 2 different OCD-specialized psychiatry units, which may raise some methodological concerns in relation to the homogeneity of the clinical assessments and the imaging acquisition protocols. However, all clinical assessments were performed using standardized procedures, and despite the existence of some differences in the MRI acquisition parameters, images were preprocessed and analyzed together using standard preprocessing and analysis algorithms. Indeed, these 2 OCD units have already shared data in other multicentric studies involving structural MRI in patients with OCD,¹⁸ and it has been shown that the advantages of these kind of studies (e.g., increased statistical power and common preprocessing and analysis algorithms) exceed the putative limitations associated with differences in data acquisition protocols.

Conclusion

We have identified a structural correlate of SP in patients with OCD consisting of grey matter volume increases in the sensorimotor cortex. Speculatively, such a volume increase may be due to structural plasticity induced by an increased demand in somatosensory information processing, also affecting motor cortex activity. Alternatively, abnormally increased grey matter volumes in the sensorimotor cortex might precede the onset of the disorder, and in that case sensorimotor alterations would predispose to the occurrence of SP. Longitudinal assessments and studies involving patients with recently diagnosed OCD are warranted to elucidate this issue.

Sensorimotor grey matter volume increases seem to be a common mechanism underlying the presence of SP in patients with different disorders, and in those with OCD these increases seem not to be necessarily related to the presence of tics, other comorbidities, or greater OCD severity. The identification of the sensorimotor cortex as the region underpinning the experience of SP in patients with OCD may help in the development of specific therapeutic approaches aimed at regulating neural activity, such as transcranial magnetic or direct current stimulation of motor or premotor regions, which have already been shown to normalize hyperactivity within the sensorimotor cortex and ameliorate overall symptom severity in patients with OCD.⁴⁸

Acknowledgements: This study received financial support from the Carlos III Health Institute and the Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca-AGAUR (Spain; grant nos. PI09/01331, CP10/00604, PI10/01753, PI12/01306, PI13/00918, PI13/01958, PI14/00413, CIBER-CB06/03/0034, 2014SGR1672), and from a grant of the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

(FAPESP, Foundation for the Support of Research in the State of São Paulo, Brazil) to E. Miguel (2011/21357-9). E. Miguel has also received support from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, National Council for Scientific and Technological Development) (302463/2011-9). J. Sato is supported by grants from FAPESP (2013/10498-6 and 2013/00506-1). J. Diniz is supported by a postdoctoral scholarship from FAPESP (2011/00968-0). R. Assis is supported by a scientific initiation scholarship from FAPESP (2013/22536-0). M. Hoexter is supported by a postdoctoral scholarship from FAPESP (2013/16864-4). M. Subirà and E. Cerrillo are supported by a predoctoral grant from IDIBELL (Bellvitge Biomedical Research Institute). C. Soriano-Mas is funded by a Miguel Servet contract from the Carlos III Health Institute (CP10/00604).

Affiliations: From the Psychiatry Department, Bellvitge University Hospital, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Barcelona, Spain (Soriano-Mas, Subirà, Alonso, Segalàs, Real, Cerrillo, Menchón, Cardoner); Carlos III Health Institute, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Spain (Subirà, Alonso, Segalàs, Real, Menchón, Cardoner, Soriano-Mas); Department of Clinical Sciences, School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain (Subirà, Alonso, Menchón, Cardoner); Center of Mathematics, Computation and Cognition, Universidade Federal do ABC, Santo André, Brazil (Sato); Children and Adolescent Psychiatry Unit (UPIA), Department of Psychiatry, Federal University of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil (do Rosário); Department & Institute of Psychiatry, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil (Batistuzzo, Lopes, Diniz, Assis, Shavitt, Busatto, Miguel, Hoexter); MRI Research Unit, CRC Mar, Hospital del Mar, CIBERSAM-G21, Barcelona, Spain (Pujol); and the Department of Psychobiology and Methodology in Health Sciences, Autonomous University of Barcelona, Spain (Soriano-Mas).

Competing interests: None declared.

Contributors: M. Subirà, M. do Rosário, J. Menchón, G. Busatto, N. Cardoner, E. Miguel, M. Hoexter and C. Soriano-Mas designed the study. M. Subirà, P. Alonso, C. Segalàs, M. Batistuzzo, E. Real, A. Lopes, E. Cerrillo, J. Diniz, J. Pujol, R. Assis, J. Menchón, G. Busatto, E. Miguel, M. Hoexter and C. Soriano-Mas acquired the data, which M. Subirà, J. Sato, P. Alonso, C. Segalàs, E. Real, J. Menchón, R. Shavitt, N. Cardoner, M. Hoexter and C. Soriano-Mas analyzed. M. Subirà, M. do Rosário, M. Hoexter and C. Soriano-Mas wrote the article, which all authors reviewed and approved for publication.

References

- Miguel EC, Coffey BJ, Baer L, et al. Phenomenology of intentional repetitive behaviors in obsessive-compulsive disorder and Tourette's disorder. *J Clin Psychiatry* 1995;56:246-55.
- Miguel EC, Baer L, Coffey BJ, et al. Phenomenological differences appearing with repetitive behaviors in obsessive-compulsive disorder and Gilles de la Tourette's syndrome. *Br J Psychiatry* 1997;170:140-5.
- Miguel EC, Rosario-Campos MC, Prado H, et al. Sensory phenomena in obsessive-compulsive disorder and Tourette's disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61:150-6.
- Prado HS, do Rosário MC, Lee J, et al. Sensory phenomena in obsessive-compulsive disorder and tic disorders: a review of the literature. *CNS Spectr* 2008;13:425-32.
- Lee JC, Prado HS, Diniz JB, et al. Perfectionism and sensory phenomena: phenotypic components of obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 2009;50:431-6.
- Rosario MC, Prado HS, Borcato S, et al. Validation of the University of São Paulo Sensory Phenomena Scale: initial psychometric properties. *CNS Spectr* 2009;14:315-23.
- Ferrão YA, Shavitt RG, Prado H, et al. Sensory phenomena associated with repetitive behaviors in obsessive-compulsive disorder: an exploratory study of 1001 patients. *Psychiatry Res* 2012;197:253-8.

8. Gomes de Alvarenga P, de Mathis MA, Dominguez Alves AC, et al. Clinical features of tic-related obsessive-compulsive disorder: results from a large multicenter study. *CNS Spectr* 2012;17:87-93.
9. Rosario-Campos MC, Leckman JF, Mercadante MT, et al. Adults with early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:1899-903.
10. Leckman JF, Walker DE, Goodman WK, et al. "Just right" perceptions associated with compulsive behavior in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 1994;151:675-80.
11. Wang Z, Maia TV, Marsh R, et al. The neural circuits that generate tics in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 2011;168:1326-37.
12. Bohlhalter S, Goldfine A, Matteson S, et al. Neural correlates of tic generation in Tourette syndrome: an event-related functional MRI study. *Brain* 2006;129:2029-37.
13. Neuner I, Werner CJ, Arrubla J, et al. Imaging the where and when of tic generation and resting state networks in adult Tourette patients. *Front Hum Neurosci* 2014;8:362.
14. Hampson M, Tokoglu F, King RA, et al. Brain areas co-activating with motor cortex during chronic motor tics and intentional movements. *Biol Psychiatry* 2009;65:594-9.
15. Draganski B, Martino D, Cavanna AE, et al. Multispectral brain morphometry in Tourette syndrome persisting into adulthood. *Brain* 2010;133:3661-75.
16. Pujol J, Soriano-Mas C, Alonso P, et al. Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:720-30.
17. Radua J, Mataix-Cols D. Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 2009;195:393-402.
18. de Wit SJ, Alonso P, Schweren L, et al. Multicenter voxel-based morphometry mega-analysis of structural brain scans in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2014;171:340-9.
19. Parrado-Hernández E, Gómez-Verdejo V, Martínez-Ramón M, et al. Discovering brain regions relevant to obsessive-compulsive disorder identification through bagging and transduction. *Med Image Anal* 2014;18:435-48.
20. Cardoner N, Soriano-Mas C, Pujol J, et al. Brain structural correlates of depressive comorbidity in obsessive-compulsive disorder. *Neuroimage* 2007;38:413-21.
21. Gilbert AR, Mataix-Cols D, Almeida JR, et al. Brain structure and symptom dimension relationships in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *J Affect Disord* 2008;109:117-26.
22. Van den Heuvel OA, Remijnse PL, Mataix-Cols D, et al. The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain* 2009;132:853-68.
23. Alvarenga PG, do Rosário MC, Batistuzzo MC, et al. Obsessive-compulsive symptom dimensions correlate to specific gray matter volumes in treatment-naïve patients. *J Psychiatr Res* 2012;46:1635-42.
24. First N, Spitzer R, Gibbon M, et al. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Clinician Version (SCID-CV)*. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc.; 1997.
25. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The Yale-Brown Obsessive-compulsive Scale I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1006-11.
26. Rosario-Campos MC, Miguel EC, Quatrano S, et al. The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS): an instrument for assessing obsessive-compulsive symptom dimensions. *Mol Psychiatry* 2006;11:495-504.
27. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 2007;38:95-113.
28. Maldjian JA, Laurienti PJ, Burdette JB, et al. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* 2003;19:1233-9.
29. Song XW, Dong ZY, Long XY, et al. REST: a toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing. *PLoS ONE* 2011;6:e25031.
30. Hayasaka S, Phan KL, Liberzon I, et al. Nonstationary cluster-size inference with random field and permutation methods. *Neuroimage* 2004;22:676-87.
31. Piras F, Piras F, Chiapponi C, et al. Widespread structural brain changes in OCD: a systematic review of voxel-based morphometry studies. *Cortex* 2015;62C:89-108.
32. Piras F, Piras F, Caltagirone C, et al. Brain circuitries of obsessive compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis of diffusion tensor imaging studies. [Review]. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:2856-77.
33. Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, et al. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:566-73.
34. Woods DW, Piacentini J, Himle MB, et al. Premonitory Urge for Tics Scale (PUTS): initial psychometric results and examination of the premonitory urge phenomenon in youths with tic disorders. *J Dev Behav Pediatr* 2005;26:397-403.
35. Shavitt RG, Belotto C, Curi M, et al. Clinical features associated with treatment response in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 2006;47:276-81.
36. Koprivová J, Horáček J, Tintera J, et al. Medial frontal and dorsal cortical morphometric abnormalities are related to obsessive-compulsive disorder. *Neurosci Lett* 2009;464:62-6.
37. Shin YW, Yoo SY, Lee JK, et al. Cortical thinning in obsessive compulsive disorder. *Hum Brain Mapp* 2007;28:1128-35.
38. Yoo SY, Roh MS, Choi JS, et al. Voxel-based morphometry study of gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder. *J Korean Med Sci* 2008;23:24-30.
39. May A. Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain. *Trends Cogn Sci* 2011;15:475-82.
40. Rossi S, Bartalini S, Ulivelli M, et al. Hypofunctioning of sensory gating mechanisms in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:16-20.
41. Russo M, Naro A, Mastroeni C, et al. Obsessive-compulsive disorder: a "sensory-motor" problem? *Int J Psychophysiol* 2014;92:74-8.
42. Berman BD, Horovitz SG, Morel B, et al. Neural correlates of blink suppression and the buildup of a natural bodily urge. *Neuroimage* 2012;59:1441-50.
43. Kuhtz-Buschbeck JP, Gilster R, van der Horst C, et al. Control of bladder sensations: an fMRI study of brain activity and effective connectivity. *Neuroimage* 2009;47:18-27.
44. Farrell MJ, Cole LJ, Chiapoco D, et al. Neural correlates coding stimulus level and perception of capsaicin-evoked urge-to-cough in humans. *Neuroimage* 2012;61:1324-35.
45. Ryczko D, Dubuc R. The multifunctional mesencephalic locomotor region. [Review]. *Curr Pharm Des* 2013;19:4448-70.
46. Fendt M, Li L, Yeomans JS. Brain stem circuits mediating prepulse inhibition of the startle reflex. [Review]. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;156:216-24.
47. Ahmari SE, Risbrough VB, Geyer MA, et al. Impaired sensorimotor gating in unmedicated adults with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:1216-23.
48. Mantovani A, Rossi S, Bassi BD, et al. Modulation of motor cortex excitability in obsessive-compulsive disorder: an exploratory study on the relations of neurophysiology measures with clinical outcome. *Psychiatry Res* 2013;210:1026-32.

4.3. Estudi 3

4.3.1. Publicació

Real E, Subirà M, Alonso P, Segalàs C, Labad J, Orfila C, López-Solà C, Martínez-Zalacaín I, Via E, Cardoner N, Jiménez-Murcia S, Soriano-Mas C, Menchón JM

Brain structural correlates of obsessive-compulsive disorder with and without preceding stressful life events. *The World Journal of Biological Psychiatry (in press)*

Factor d'impacte (JCR 2014): 4.2 (1r Quartil, *Psychiatry*)

4.3.2. Objectius, hipòtesis i resum dels resultats

Objectius

1. Comparar el perfil clínic de dos grups de pacients amb TOC, segons presentin o no, **esdeveniments vitals estressants** associats a l'inici del trastorn.
2. Comparar els volums regionals de SG en una mostra de pacients amb TOC, classificats segons la presència o no d'**esdeveniments vitals estressants** previs a l'aparició de la simptomatologia obsessivocompulsiva, i una mostra de controls sans.
3. Estudiar l'associació de les mesures de les diferències volumètriques regionals obtingudes entre els grups estudiats i altres mesures clíniques com la severitat, el subtipus simptomàtic, l'edat d'inici del trastorn, la presència de comorbiditat o els antecedents familiars de TOC.

Hipòtesis

1. Els grup de pacients amb **esdeveniments vitals estressants** associats a l'inici del trastorn presentaran una menor freqüència d'antecedents familiars del trastorn i una major edat d'inici del trastorn, freqüència de símptomes de contaminació/neteja i freqüència de tics comòrbids.
2. S'observaran diferències en el volum regional de SG entre els pacients amb i sense **esdeveniments vitals estressants** previs a l'inici de la simptomatologia obsessivocompulsiva, i entre cada un d'aquests subgrups i el grup control.

3. Les diferències de volum de SG obtingudes de la comparació entre els pacients amb i sense **esdeveniments vitals estressants** previs a l'inici de la simptomatologia obsessivocompulsiva s'associaran de forma específica a altres característiques clíniques del trastorn.

Resum de resultats

1. El grup de pacients amb algun **esdeveniment vital estressant** associat a l'inici del trastorn, un 45.16% de la mostra estudiada, s'associà a una major freqüència del gènere femení, una major edat d'inici del trastorn, un major percentatge de símptomes de contaminació/neteja i un menor percentatge de símptomes d'acumulació. No s'observaren diferències en la freqüència de tics comòrbids entre els dos subgrups de pacients.

2.1. No s'observaren diferències significatives en la distribució regional de SG entre els pacients amb i sense **esdeveniments vitals estressants** associats a l'inici del trastorn.

2.2. En comparació amb el grup de controls, els pacients sense **esdeveniments vitals estressants** associats a l'inici del trastorn presentaren un major volum de SG al putamen dorsocaudal bilateral i a la regió del tracte tegmental central.

2.3. En comparació amb el grup de controls, els pacients amb **esdeveniments vitals estressants** associats a l'inici del trastorn presentaren un major volum de SG al cerebel anterior dret.

3. El volum de SG al putamen dorsocaudal, major en el grup de pacients sense **esdeveniments vitals estressants** associats a l'inici del trastorn en comparació amb els controls, s'associà a la presència de símptomes d'acumulació. Tanmateix, en excloure els pacients amb aquest tipus de símptomes, la diferència en el volum regional de SG entre els dos grups es mantingué significativa.

ORIGINAL INVESTIGATION

Brain structural correlates of obsessive–compulsive disorder with and without preceding stressful life events

E. Real^{a,b,*}, M. Subirà^{a,b,c,*}, P. Alonso^{a,b,c}, C. Segalàs^{a,b}, J. Labad^{d,e}, C. Orfila^a, C. López-Solà^{a,b,c}, I. Martínez-Zalacáin^a, E. Via^{a,c}, N. Cardoner^{a,d,e}, S. Jiménez-Murcia^{a,f}, C. Soriano-Mas^{a,b,g} and J.M. Menchón^{a,b,c}

^aPsychiatry Department, Bellvitge University Hospital, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Barcelona, Spain; ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Carlos III Health Institute, Spain; ^cDepartment of Clinical Sciences, School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ^dMental Health Department, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Spain; ^eDepartment of Psychiatry and Forensic Medicine, Universitat Autònoma De Barcelona, Barcelona, Spain; ^fCentro de Investigación Biomédica en Red-Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Carlos III Health Institute, Madrid, Spain; ^gDepartment of Psychobiology and Methodology in Health Sciences, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

ABSTRACT

Objectives There is growing evidence supporting a role for stressful life events (SLEs) at obsessive–compulsive disorder (OCD) onset, but neurobiological correlates of such effect are not known. We evaluated regional grey matter (GM) changes associated with the presence/absence of SLEs at OCD onset. **Methods** One hundred and twenty-four OCD patients and 112 healthy controls were recruited. Patients were split into two groups according to the presence ($n = 56$) or absence ($n = 68$) of SLEs at disorder's onset. A structural magnetic resonance image was acquired for each participant and pre-processed with Statistical Parametric Mapping software (SPM8) to obtain a volume-modulated GM map. Between-group differences in sociodemographic, clinical and whole-brain regional GM volumes were assessed. **Results** SLEs were associated with female sex, later age at disorder's onset, more contamination/cleaning and less hoarding symptoms. In comparison with controls, patients without SLEs showed GM volume increases in bilateral dorsal putamen and the central tegmental tract of the brainstem. By contrast, patients with SLEs showed specific GM volume increases in the right anterior cerebellum. **Conclusions** Our findings support the idea that neuroanatomical alterations of OCD patients partially depend on the presence of SLEs at disorder's onset.

ARTICLE HISTORY

Received 1 June 2015
Revised 20 November 2015
Accepted 11 January 2016

KEYWORDS

Obsessive–compulsive disorder; stress; MRI; brain imaging; anxiety disorders

Introduction

There is growing evidence supporting a role for stressful life events (SLEs) at the onset and course of different mental conditions (Kendler et al. 1999; Morgan and Fisher 2007; Kessler et al. 2010; Horesh et al. 2011; Stegenga et al. 2012). Environmental factors interact with genetic predisposition to develop mental disorders (Moffitt et al. 2005) and recent studies also suggest a gene-by-environment interaction effect on treatment outcome (Keers et al. 2011; Real et al. 2012). In this context, some studies have focussed on the role of stress in obsessive–compulsive disorder (OCD) onset, specially, on the role of childhood traumatic experiences as potential triggers of symptom onset (Gershuny et al. 2002; Lochner et al. 2002). Non-traumatic but

nonetheless SLEs have also been linked to a triggering effect of obsessive–compulsive symptoms in both children and adults (Lochner et al. 2002; Gothelf et al. 2004; Cath et al. 2008), but these have received less attention from researchers. These events are much more prevalent in the general population and are considered dateable occurrences involving changes in external social environment or the onset of a physical condition, being perceived by the patient as stressful. Some authors have suggested that stress plays a highly relevant role in clinical heterogeneity of OCD, given that specific clinical and familial patterns have been observed when a SLE precedes OCD onset. Thus, the presence of SLEs at disorder onset has been associated with variables such as female gender (Bogetto et al. 1999), older

CONTACT Carles Soriano-Mas ✉ csoriano@idibell.cat ☎ Bellvitge Biomedical Research Institute-IDIBELL. Psychiatry Department, Bellvitge University Hospital. Feixa Llarga s/n 08907, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

*Authors contributed equally to the study.

Supplemental data for this article can be accessed at <http://dx.doi.org/10.3109/15622975.2016.1142606>

© 2016 Taylor & Francis

age at onset (Real et al. 2011), less family history of OCD (Albert et al. 2002; Labad et al. 2010; Real et al. 2011), contamination/cleaning symptoms (Labad et al. 2010; Real et al. 2011), the presence of obstetric complications (Real et al. 2011) and greater symptom severity (Cromer et al. 2007). Non-SLE-preceded OCD, by contrast, has been linked to factors considered to be more “genetically-influenced”, such as early onset, family history of OCD and gene-by-environment interaction effects on treatment resistance (Real et al. 2012). Overall, this is in line with previous work supporting that OCD is heterogeneous and a “stress-sensitive condition” (Miguel et al. 2005; Real et al. 2012), but specific studies assessing this issue are scarce.

Neuroimaging tools have been used to assess the neural correlates underlying clinical heterogeneity in OCD. In this line, structural magnetic resonance imaging studies have been particularly successful in detecting regional grey matter (GM) volume alterations associated with specific clinical features. For instance, from the clinical multidimensional model approach (Mataix-Cols et al. 2005; Rosario-Campos et al. 2006), aggressive/checking symptoms have been associated with volume alterations in temporolimbic regions including the amygdala as well as in the insula and putamen (Pujol et al. 2004; van den Heuvel et al. 2009; Alvarenga et al. 2012), contamination/cleaning symptoms have been associated with volume reductions in the dorsal caudate and insula, while the symmetry/ordering symptoms have been associated with volume reductions in sensorimotor cortex (van den Heuvel et al. 2009; Okada et al. 2014). Other clinical features have also been associated with regional volume alterations; for example, the presence of sensory phenomena preceding or accompanying obsessive-compulsive symptoms (Ferrao et al. 2012) has been associated with GM volume increases in the sensorimotor cortex (Subirà et al. 2015a), and the autogenous/reactive obsession classification scheme proposed by Lee (Lee et al. 2005) has been related with specific patterns of GM volume alteration in comparison with control subjects (Subirà et al. 2013).

The aim of the present study was to assess the pattern of regional GM change associated with the presence of SLEs at OCD onset. Patients with and without SLEs at disease onset were compared to a group of healthy controls (HC). In addition, we also assessed the correlations between such putative anatomical changes and clinical features known to differ between patients with and without SLEs, such as age at onset, disease duration or the presence of a family history of OCD, as well as with global disorder

severity and the presence of specific clinical symptoms.

Material and methods

Participants

One hundred and twenty-four adult outpatients meeting Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV-TR) criteria for OCD were consecutively recruited from the OCD Unit of Bellvitge University Hospital, Barcelona, Spain. They all had experienced OCD symptoms for at least 1 year before assessment, and two trained psychiatrists (P.A., C.S.) with extensive clinical experience in OCD confirmed the diagnosis through separate interviews using the Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders-Clinician Version (SCID-CV; First N et al. 1997). All the patients had been taking stable doses of medication during at least a 3-month period coinciding with scanning. Exclusion criteria were a lifetime history of psychotic disorders, mental retardation, a neurological disease other than tic disorder, lifetime history of substance abuse/dependence, presence of any contraindication to magnetic resonance imaging (MRI), or the presence of any abnormality in the MRI scan. Comorbidity with other DSM-IV-TR Axis I disorders was not considered an exclusion criterion if OCD was believed to be the primary diagnosis. This sample was partially overlapping with the group of patients ($n=412$) reported in Real et al. (2011). Specifically, 82 patients of the current sample (66.1%) were also included in that previous study, which, however, did not include a neuroimaging assessment. Nonetheless, some of the brain scans included in this study were also used in other imaging studies of our group (de Wit et al. 2014; Subirà et al. 2015a, 2015b).

A sample of 112 HC was also recruited. The HC group was matched with the OCD group in age (OCD: 34.90 ± 9.53 years vs. HC: 33.76 ± 10.01 years; $t = 0.989$; $P = 0.37$) and gender (OCD, female percentage: 50% vs. HC, female percentage: 44.6%; $\chi^2 = 0.677$; $P = 0.437$). Controls were assessed through the Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR non-patient version (First MB et al. 2007) to exclude any Axis I psychiatric condition. Written informed consent was obtained from all subjects after being provided with a full description of the study, which was approved by the ethics committee of Bellvitge University Hospital (CEIC Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge) and performed in accordance with the ethical standards laid down in the Helsinki Declaration of 1964.

Clinical assessment

All subjects completed a semi-structured direct interview that included clinical and socio-demographic data assessing obstetric history and substance abuse, family history of OCD in first and second degree relatives (established by the Family History Research Diagnostic Criteria; Andreasen et al. 1977), as well as clinical OCD characteristics such as age at onset and comorbidity with another mental pathology or tic disorder (see Real et al. 2011). The severity of the obsessive-compulsive, depressive and anxiety symptoms was assessed through the clinician-administered version of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS; Goodman et al. 1989), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS; Hamilton 1960) and the Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS; Hamilton 1959), respectively. Lifetime presence of obsessive-compulsive symptoms was assessed with the clinician-administered version of the Y-BOCS Symptom Checklist (Goodman et al. 1989), as described elsewhere (Real et al. 2011).

Life events assessment

Patients were asked an open-ended question regarding their experiences of life events during the year before the onset of OCD symptoms. If they mentioned any event occurring 1 year prior to onset (either negative, positive or neutral), we carefully investigated the time of the occurrence of the life event and if the patient perceived it as stressful and related to the onset of OCD. The Paykel Scale of Stressful Life Events (Paykel et al. 1971) was then used to check whether the event identified fitted in any of the 61 events on the list, as in previous studies (Bogetto et al. 1999; Maina et al. 1999; Real et al. 2011; Rosso et al. 2012; Goldberg et al. 2015).

According to the above criteria, the OCD sample was split into two groups according to the presence (SLE-preceded OCD group) or absence (non-SLE-preceded OCD group) of an SLE at disorder's onset (see Table 1).

Image acquisition and pre-processing

Images were acquired with a 1.5-T scanner (Signa Excite system, General Electric, Milwaukee, WI, USA) equipped with an eight-channel phased-array head coil. A high-resolution, T1-weighted, anatomical image was obtained for each subject and pre-processed according to a voxel-based morphometry (VBM) protocol. Further details regarding imaging acquisition and pre-processing are provided in Supplementary Material.

Statistical analyses

Sociodemographic and clinical variables were compared between SLE-preceded and non-SLE-preceded OCD groups, as well as with HC, by means of χ^2 and independent sample *t*-tests using SPSS v.21. Significance threshold was set at $P < 0.05$.

We performed a VBM analysis to compare voxel-wise regional volumes across the three study groups by means of a one-way analysis of variance (ANOVA) model in SPM8 within the framework of the general linear model (omnibus *F*-test), with age, gender and total GM volume as covariates. As this was a whole-brain exploratory analysis, to protect findings against false positives, a stringent significance threshold of $P < 0.05$ family-wise error (FWE) corrected for multiple comparisons was used. In addition, pair-wise *t*-contrasts were also performed at the whole-brain level ($P < 0.05$ FWE corrected) to characterise the results of the omnibus *F*-test and identify putative between-group differences that might have gone undetected by this general comparison. Such pair-wise findings were further characterised in SPSS. Specifically, for each subject we extracted the voxel values from the significant peak coordinates and performed one-way ANOVAs with Tukey-B comparisons to illustrate, for each location, the progression of GM change across the three study groups. Finally, we performed a *t*-test comparison to compare the whole group of OCD subjects vs. HC.

Finally, to evaluate the putative effects of specific clinical features, the association between voxel values from the above analyses and variables such as disorder's severity, age at onset, disease duration, presence of family history of OCD or symptom subtypes were assessed by means of Pearson's correlations and Student's *t*-tests. These analyses were controlled for the same confounders included in the SPM models, and threshold was set at $P < 0.05$.

Results

Sample characteristics

Fifty-six patients (45.16%) referred the presence of a life event associated with disorder's onset (SLE-preceded OCD group). As reported in Table 1, a significantly higher number of females were observed in this subgroup of patients. Likewise, in comparison to the non-SLE subgroup, patients with SLEs reported a higher age at disorder onset, a higher percentage of contamination/cleaning symptoms, and a lower percentage of hoarding symptoms. No other significant

Table 1. Sample characteristics of non-SLE-preceded OCD, SLE-preceded OCD patients and healthy controls.

	OCD (n = 124)		Statistic ^a	P value	HC (n = 112) ^b
	Non-SLE-preceded OCD (n = 68)	SLE-preceded OCD (n = 56)			
Gender, female (n, %)	26 (38.2)	36 (64.3)	8.34	0.007	50 (44.6)
Age (mean, SD)	34.81 (9.65)	35.02 (9.49)	-0.12	0.904	33.76 (10.02)
Years of education ^c (mean, SD)	12.27 (2.96)	11.43 (3.31)	1.49	0.140	13.28 (3.71)
Age at onset of OCD ^d (mean, SD)	19.79 (8.46)	22.84 (7.94)	-2.05	0.042	
Y-BOCS (mean, SD)					
Obsessions subscale	12.93 (3.04)	12.98 (3.03)	-0.10	0.919	
Compulsions subscale	13.04 (2.96)	13.41 (2.80)	-0.70	0.483	
Total score	25.96 (5.81)	26.39 (5.65)	-0.42	0.674	
Family history of OCD ^e (n, %)	14 (21.2)	6 (11.3)	2.06	0.218	
HDRS score (mean, SD)	12.12 (4.54)	12.80 (5.25)	-0.78	0.437	
HARS score (mean, SD)	13.78 (5.88)	15.59 (5.92)	-1.7	0.092	
Presence of obsessive-compulsive symptoms (n, %)					
Aggressive/checking	53 (77.9)	42 (75.0)	0.15	0.832	
Sexual/religious	17 (25.0)	14 (25.0)	0.00	1.000	
Symmetry/ordering	30 (44.1)	30 (53.6)	1.10	0.367	
Contamination/cleaning	31 (45.6)	38 (67.9)	6.17	0.018	
Hoarding	25 (36.8)	9 (16.1)	6.61	0.015	
Comorbid diagnoses (n, %)			5.03	0.540	
Anxiety disorders	14 (20.6)	11 (19.6)			
Mood disorders	12 (17.6)	16 (28.6)			
Tic disorders	6 (8.8)	5 (8.9)			
Eating disorders	1 (1.5)	0 (0)			
Pharmacological treatment (n, %)			1.45	0.730	
No treatment	2 (2.9)	4 (7.1)			
SSRI	23 (33.8)	18 (32.1)			
Clomipramine	25 (36.8)	19 (33.9)			
SSRI/clomipramine + antipsychotic	18 (26.5)	15 (26.8)			

Data are N (%) for categorical variables or mean (SD) for continuous variables. HC, healthy controls; OCD, obsessive-compulsive disorder; SLE, stressful life event; Y-BOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor. HDRS, Hamilton Depression Rating Scale; HARS, Hamilton Anxiety Rating Scale.

^aStatistic value for the comparison between OCD groups, corresponding to Student's *t*-test for continuous variables and chi-square test for categorical variables.

^bSociodemographic variables of HC are provided for reference. No significant differences were observed with the group of OCD patients in age and gender, although groups were slightly different in terms of years of education ($t = -3.018$, $P = 0.003$).

^cThere is one missing value for this variable (corresponding to a subject from the non-SLE-preceded OCD group).

^dAge at onset was considered when symptoms became a significant source of distress and interfered with the patient's social functioning.

^eThere are five missing values for this variable (three of them in the SLE-preceded OCD group and two in the non-SLE-preceded OCD group).

Table 2. Regions with significant GM volume alterations characterising OCD subgroups.

	Peak coordinate	T value	KE (voxels)	Effect size (Cohen's <i>d</i>)	Anatomical localization
Non-SLE-preceded OCD > Controls	(3,-31,-12)	6.00	104	0.920	Central tegmental tract
	(33,-13,-2)	5.35	118	0.804	Right dorsal putamen
	(-32,-15,-2)	4.99	40	0.760	Left dorsal putamen
SLE-preceded OCD > Controls	(35,-40,-29)	4.97	217	0.958	Right anterior cerebellum (hemispheric lobe VI)

x,y,z coordinates are reported in standard Montreal Neurological Institute space. KE, cluster extent; SLE, stressful life event.

sociodemographic or clinical differences were observed between both patient groups (Table 1 summarises sociodemographical and clinical characteristics of HC and OCD subgroups).

Neuroimaging analysis

The omnibus *F*-test showed three GM clusters of significant across-group differences, located in the region of the central tegmental tract of the midbrain ($x,y,z = 3,-31,-12$; $F = 18.02$; $P_{FWE} = 0.001$) and in bilateral

dorsal-caudal putamen (right: $x,y,z = 33,-13,0$; $F = 14.41$; $P_{FWE} = 0.023$; left: $x,y,z = -32,-16,-2$; $F = 14.06$; $P_{FWE} = 0.030$). Planned pair-wise comparisons are summarised in Table 2. Specifically, in comparison with HC, patients in the non-SLE subgroup showed a GM volume increase in bilateral dorsal-caudal putamen (Figure 1A), as well as in the region of the central tegmental tract (Figure 2A). However, a GM volume increase in the right anterior cerebellum (hemispheric lobe VI) was observed in the SLE-preceded group (Figure 3A). This last finding, however, was not

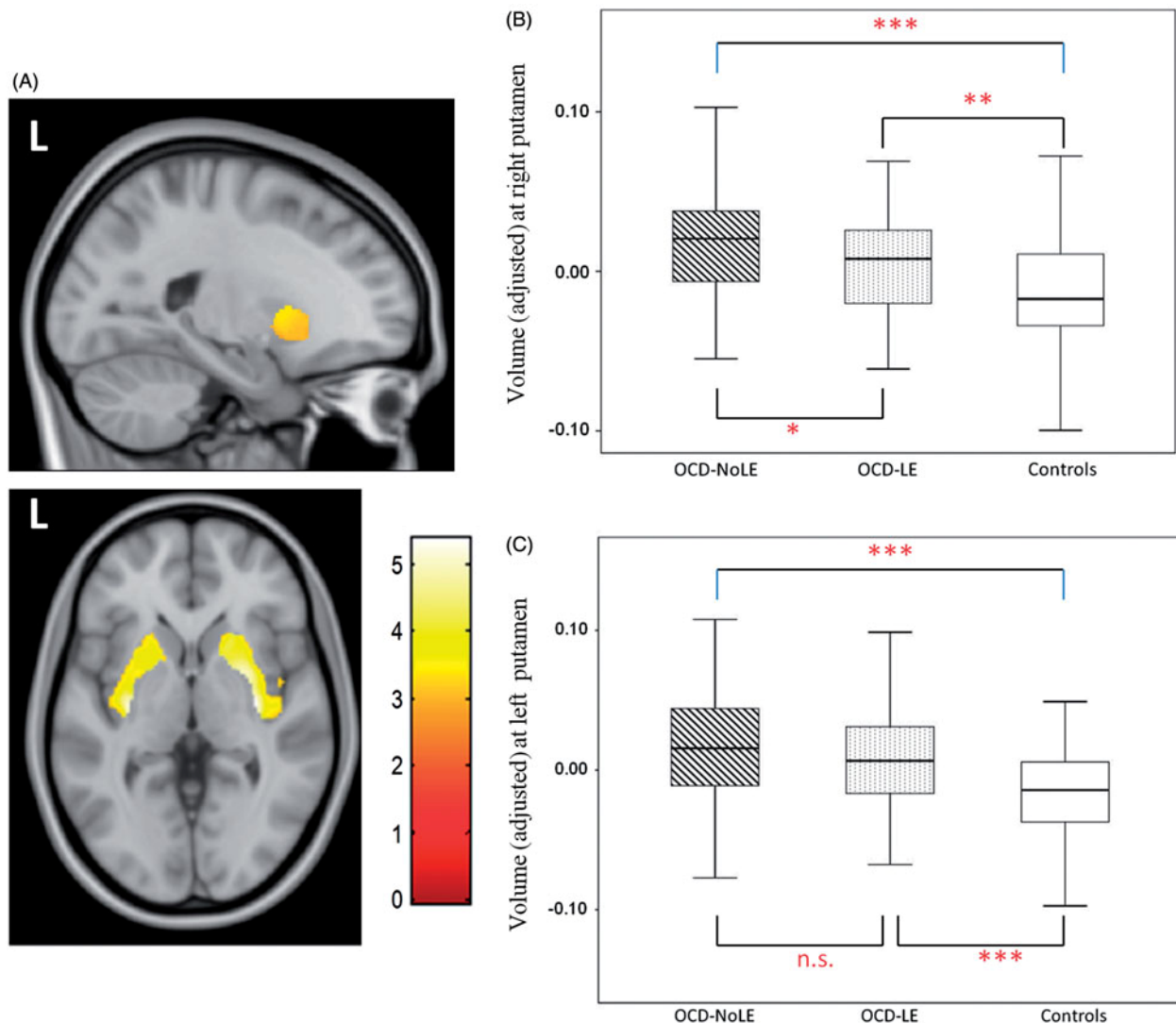


Figure 1. Bilateral grey matter volume differences between non-SLE-preceded OCD patients and control group in putamen. (A) Increased GM volume in non-SLE-preceded OCD patients compared with the control group in the right and left putamen extended to the insula. Colour bar represents *t* value. L indicates left hemisphere. Image presented at $P < 0.001$ for illustrative purposes. (B) Box-plot depicting adjusted GM volume corresponding to peak coordinate of the right putamen in both non-SLE-preceded and SLE-preceded OCD and healthy control groups. Significance levels are reported for between-group comparisons ($*P < 0.05$, $**P < 0.005$, $***P < 0.0005$). (C) Box-plot depicting adjusted GM volume corresponding to peak coordinate of the Left putamen in both non-SLE-preceded and SLE-preceded OCD and healthy control groups. Significance levels are reported for between-group comparisons ($***P < 0.0005$; n.s., non-significant).

observed in the omnibus *F*-test, where cross-group differences for the cluster of the right anterior cerebellum were only marginally significant ($x,y,z = 35,-40,-29$; $F = 12.47$; $P_{FWE} = 0.101$). No significant GM volume decreases were observed in any of the OCD subgroups in comparison to HC. Likewise, at the whole-brain level, no significant differences were observed between OCD subgroups.

The above findings were further characterised in SPSS to illustrate, for each location, the progression of GM change across the three study groups. Thus, voxel-values from the peak coordinates of above analyses were analysed with Tukey-B comparisons. As expected,

regarding GM volumes of the right putamen and the central tegmental tract, non-SLE patients and HC showed the highest and lowest values, respectively. Moreover, we observed that SLE patients showed intermediate values, equidistant from the other two groups (right putamen, $F_{(2,233)} = 14.99$; $p < 0.001$; central tegmental tract, $F_{(2,233)} = 18.98$, $P < 0.001$) (see Figures 1B and 2B, respectively). Conversely, regarding regional GM volume of the left putamen, despite being higher in non-SLE patients in comparison to HC ($F_{(2,233)} = 14.83$; $P < 0.001$), it did not differ between both patient subgroups (see Figure 1C). Finally, GM volume of the right anterior cerebellum, which was increased in the

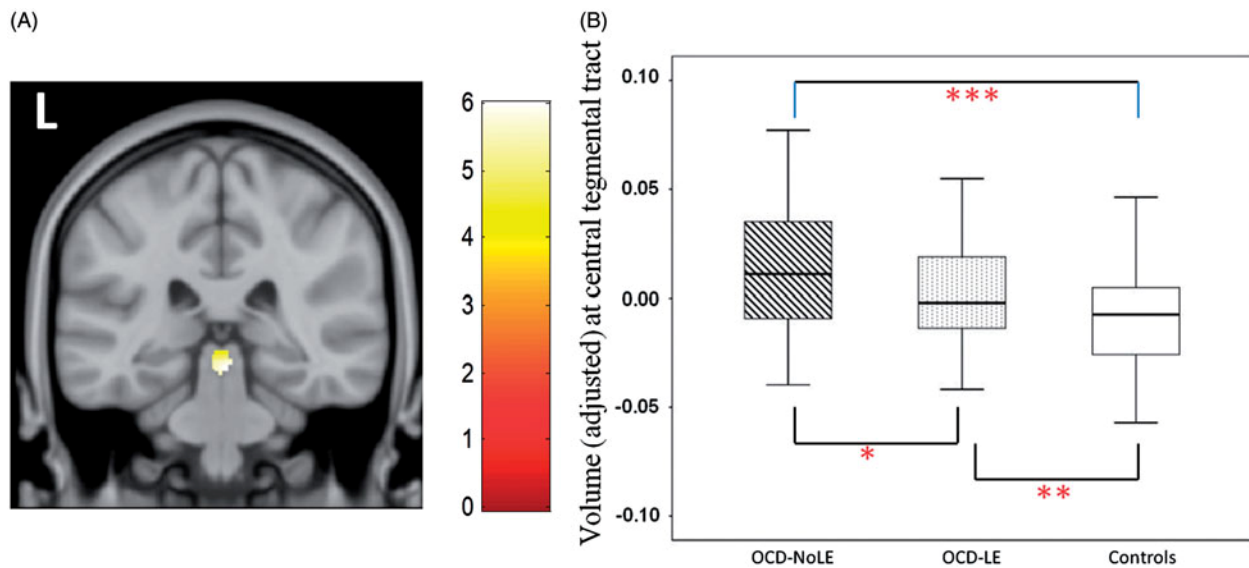


Figure 2. Grey matter volume differences between non-SLE-preceded OCD patients and control group in central tegmental tract. (A) Increased GM volume in non-SLE-preceded OCD patients compared with the control group in the central tegmental tract. Colour bar represents t value. L indicates left hemisphere. Image presented at $P < 0.001$ for illustrative purposes. (B) Box-plot depicting adjusted GM volume corresponding to peak coordinate of the central tegmental tract in both non-SLE-preceded and SLE-preceded OCD patients and healthy control groups. Significance levels are reported for between-group comparisons ($*P < 0.05$, $**P < 0.005$, $***P < 0.0005$).

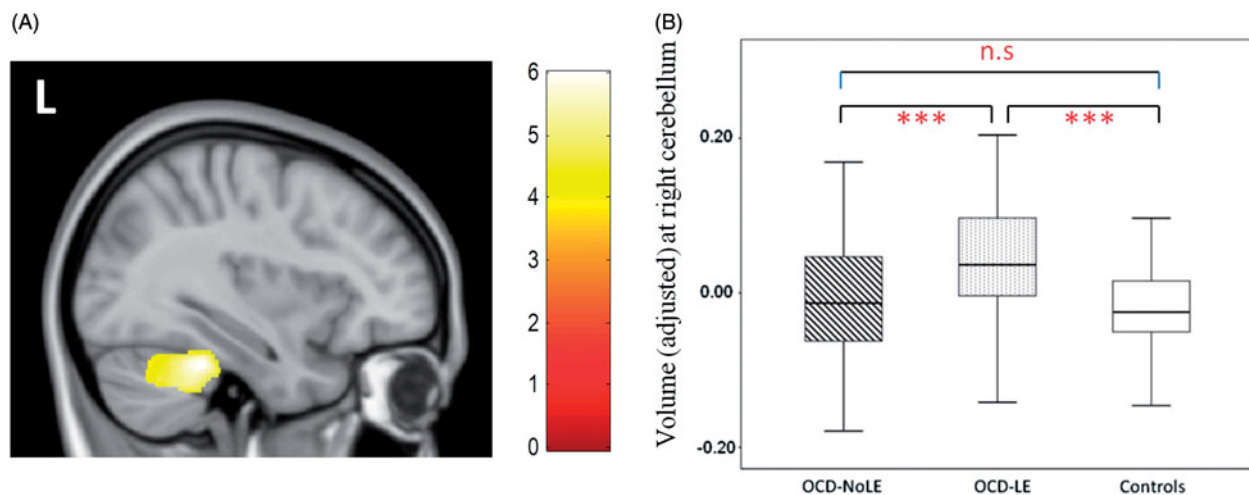


Figure 3. Grey matter volume differences between SLE-preceded OCD patients and control group in right cerebellum. (A) Increased GM volume in SLE-preceded OCD patients compared with the control group in the right cerebellum. Colour bar represents t value. L indicates left hemisphere. Image presented at $P < 0.001$ for illustrative purposes. (B) Box-plot depicting adjusted GM volume corresponding to peak coordinate of the right cerebellum in both non-SLE-preceded and SLE-preceded OCD patients and healthy control groups. Significance levels are reported for between-group comparisons ($***P < 0.0005$; n.s. non-significant).

SLE subgroup in comparison with HC, was also significantly larger in SLE patients in comparison with non-SLE-preceded patients ($F_{(2,233)} = 15.81$; $P < 0.001$), but this last group did not differ from HC (see Figure 3B). Similar results were observed when these analyses were repeated using the first eigenvariate instead of the peak voxel value as the summary measure of SPM clusters.

Voxel values from the peak coordinates of the neuroimaging analyses did not show significant correlations with age at disorder onset, disease duration, or symptom severity. Likewise, no associations were observed between the volumes from the above coordinates and family history of OCD or the presence of contamination/cleaning symptoms. Conversely, the presence of hoarding symptoms, which were more

frequent in patients without SLEs, was associated with larger volumes in the right dorsal putamen of this group of patients ($t = 2.23$; $df = 122$; $P = 0.028$). Nevertheless, hoarding symptoms did only partially account for the difference in right dorsal putamen volume between OCD groups, since the presence of SLEs continued to have a significant effect on right dorsal putamen volume after excluding from the analyses patients with hoarding symptoms ($F_{(2,199)} = 7.93$; $P < 0.001$). Further, although gender was included as a confounding covariate in all analyses, since our subgroups of patients differed in gender distribution we also compared voxel volumes from the above analyses between males and females, and no significant associations were found. Finally, we also explored whether main comorbidities (i.e., affective, other anxiety or tic disorders) had a significant effect on our imaging results by repeating the main analyses after excluding subjects with such disorders. Overall, comparisons were not significantly affected by the exclusion of subjects from any of the comorbidity groups.

A whole-brain voxel-wise comparison between the whole OCD group and HC is presented in supplementary material.

Discussion

To our knowledge, this is the first attempt to explore the neuroanatomical basis of OCD according to the presence/absence of SLEs at disorder onset. Specifically, we explored the role of non-traumatic SLEs on regional GM volumes at a whole brain level across patients with and without SLEs at disorder onset and HC. In comparison with HC, patients without SLEs showed GM volume increases in bilateral dorsal putamen and in the central tegmental tract of the brainstem, while patients with SLEs showed a GM volume increase in the right anterior cerebellar hemisphere. Importantly, according to our *post-hoc* analyses, GM volume increases in right dorsal putamen and central tegmental tract also discriminated between patient groups (patients without SLEs > patients with SLEs), although the volumes of these regions were also increased in patients with SLEs in comparison to control subjects. By contrast, OCD patients with and without SLEs did not differ in left putamen volume. Finally, GM volume increases in the right anterior cerebellum were specific to OCD patients with SLEs.

In our sample the frequency of patients reporting an SLE preceding OCD onset was higher than that found in a previous report from our group (45.16 vs. 37.4%) (Real et al. 2011). Although samples of these studies were partially overlapping (see Methods section), the present

study assessed a smaller sample of subjects ($n = 124$ vs. $n = 412$), which may account for the variations in the estimation of the prevalence of SLEs at OCD onset. Nevertheless, in another assessment of a large series of patients ($n = 329$) (Rosso et al. 2012), the frequency of OCD patients with SLEs at disorder's onset (60.8%) was even higher than in our two studies. Despite the same scale being used for the assessment of SLEs in both research groups (Paykel et al. 1971), it is likely that methodological differences in the evaluation of patients may partially account for such discrepant findings. Thus, for instance, since the Paykel scale is not a screening scale, interview-based methods are considered the gold standard for evaluating the presence of life stress (Monroe 2008). Therefore, it is the interviewer, not the patient, who ultimately determines whether an event was of enough importance to lead to functional interference. In this sense, it is important to note that the assessment of SLEs preceding OCD onset is certainly a deficiently studied research topic, and further research efforts should be directed at developing unambiguous evaluation protocols to be shared by different research groups in order to obtain proper estimates of the prevalence of this clinical feature.

Our current results are nevertheless in agreement with these other two studies (Real et al. 2011; Rosso et al. 2012), and with earlier reports (Bogetto et al. 1999), in that SLE-preceded OCD is associated with female preponderance. Previous research has shown that women cope with SLEs in a way that exacerbates stress (Bolger 1990), as they are more vulnerable to develop anxiety and affective disorders after stress exposure (Piccinelli and Wilkinson 2000). This heightened female stress responsiveness seems to be mediated by biological factors (like reproductive steroid hormone-dependent modulation) (Goel and Bale 2010; Donner and Lowry 2013) and particular personality traits (Mandelli et al. 2015). We have also confirmed our previous findings relating SLEs with a later age at disorder onset (Real et al. 2011). In this sense, it is important to note that, contrary to other studies assessing traumatic life-events occurring at childhood (Lochner et al. 2002; Brooks et al. 2015), we assessed non-traumatic SLEs occurring during the year before the onset of OCD symptoms. This result may also indicate that non-SLE OCD is under stronger genetic control, and, indeed, the associations between SLEs and lower familial history of the disorder reported in previous studies (Albert et al. 2002; Real et al. 2011) are in agreement with this notion, although this association has not been confirmed here, plausibly because of the smaller sample size assessed. Likewise, the association between SLEs and contamination/cleaning symptoms has been

confirmed (Labad et al. 2008; Real et al. 2011). Since these symptoms are more prevalent in female OCD patients (Labad et al. 2008; Torresan et al. 2013), such a relationship may stem from the higher prevalence of SLEs within female populations. By contrast, we have not confirmed findings from other groups relating SLEs with aggressive/checking (Maina et al. 1999; Uguz et al. 2007) and somatic symptoms (Rosso et al. 2012), although, we reported a novel negative association with hoarding symptoms. As far as we know, this association has not been reported in the literature, although this lack of previous findings must be interpreted cautiously, since early studies may have mixed OCD patients with hoarding symptoms with patients with a hoarding disorder without OCD. In any case, in our sample, the presence of hoarding symptoms was associated with larger volumes in right dorsal putamen, an unexpected finding that, however, did not affect the interpretation of our main results, since the effect of SLEs on right dorsal putamen volumes remained significant after excluding patients with hoarding symptoms. Moreover, this correlation should also be interpreted with caution since it was observed at a lenient significance threshold.

Regarding our imaging findings, our results support the idea that, in addition to a different clinical profile, patients with and without SLEs at disorder onset have distinct neural correlates. Specifically, we observed that increased putamen volumes, a finding typically reported in general OCD samples (Pujol et al. 2004; Radua and Mataix-Cols 2009), were more manifest in OCD patients without SLEs, especially in the right hemisphere. This partial selectivity of putamen alterations for a particular subgroup of patients has been also observed in relation to other classification schemes, such as the division between patients with reactive vs. autogenous obsessions (Subirà et al. 2013). In that case, OCD patients with reactive obsessions displayed larger putamen volumes, a finding that was interpreted in association with the presence of overt compulsive behaviour as a distinguishing feature of this group of patients (Subirà et al. 2013). Indeed, large putamen volumes are not specific to OCD, these being also observed in other disorders involving a compulsivity component (Hollander et al. 2005; Chamberlain et al. 2008), and, in general, the dorsal putamen has been associated with habit formation and the development of stereotyped motor sequences and compulsive behaviours (Hollander et al. 2005; Balleine and O'Doherty 2010; Ruge and Wolfensteller 2013).

Interestingly, chronic stress exposure has been shown to cause neuronal hypertrophy in the sensorimotor striatum (Dias-Ferreira et al. 2009), and volume increases in the caudate-putamen have been described

in stress susceptible animals (Delgado y Palacios et al. 2011). Therefore, the possibility exists that stress may lead to OCD by acting on the same neuronal substrates found to be altered in non-stress exposed patients. Speculatively, while the large putamen volumes observed in OCD patients without SLEs would not need to interact with environmental factors to lead to obsessive-compulsive symptoms, the intermediate putamen volumes observed in the SLE group might interact with the triggering effect of environmental stress, resulting in the development of obsessive-compulsive symptoms. Although further research is warranted to elucidate this issue, especially in samples of recently diagnosed subjects, our findings suggest that the extent to which putamen volume is increased in comparison to HC may be associated with a differential susceptibility to develop OCD.

The above notions imply that increased putamen volumes should be present from disorder onset. Nevertheless, contrary to these ideas, it might be argued that increased putamen volumes develop over the course of the disorder, as has been suggested in previous studies, where putamen volumes increased with patients' age or disorder duration (Pujol et al. 2004; de Wit et al. 2014). Such findings have been interpreted in terms of structural neuroplasticity stemming from a protracted period of compulsive behaviour and putamen hyperfunctioning (de Wit et al. 2014). However, it is noteworthy that, despite the significant differences between our subgroups of patients in terms of age at onset, according to our *post-hoc* analyses, putamen volumes did not depend on the age at disorder onset or disease duration. Indeed, studies reporting an association between age and putamen volumes typically localise such findings in motivational-affective ventral-rostral regions of the nucleus (Pujol et al. 2004; de Wit et al. 2014), whereas our finding and others linking putamen volumes with specific OCD subtypes (Subirà et al. 2013) were located in the sensorimotor dorsal-caudal region of the nucleus. In this context, it should be noted that structural plasticity is more easily induced in limbic than in sensorimotor regions (Kolb 2003; Butz et al. 2009; Neufeld et al. 2009), which may partially account for the differential effects of age on specific putamen regions.

The GM area surrounding the central tegmental tract also discriminated between both patient subgroups, with greater differences, in comparison to HC, in non-stress exposed patients than in patients with SLE-preceded onsets. The same rationale described above may apply here; that is, the extent to which GM surrounding the central tegmental tract is increased in comparison to HC may be associated with a differential

susceptibility to develop OCD. Nevertheless, this region has not been typically reported in association with OCD or obsessive-compulsive symptoms. The central tegmental tract interconnects diencephalic and brainstem regions, such as the ventral posteromedial nucleus of the thalamus and the nucleus tractus solitaries (NTS), related to viscerosensory processing and interoceptive regulation (Kamali et al. 2009). In spite of interoception having been scarcely explored in OCD, previous data suggest that OCD patients may show structural alterations in the posterior insular cortex (Pujol et al. 2004; Nakamae et al. 2012), which has been considered as the primary interoceptive cortex (Craig 2003). Moreover, it has been recently shown that the brain regions interconnected through the central tegmental tract (i.e., ventral posteromedial thalamus and NTS) are involved in fear response (Fullana et al. 2015). Therefore, increased GM content within this area may be related with the heightened expression of fear responses observed in OCD (Simon et al. 2014). Regardless, it is also important to note that this is mainly a white matter region. Although we have carefully confirmed the location of this finding, this result should be interpreted with caution since with the current approach it is not possible to ascertain whether it implies a genuine volumetric change affecting a white matter tract, which may appear in GM segments due to the multi-class classification of voxels by the SPM tissue segmentation algorithm, or an alteration of the midbrain GM nuclei located in the vicinity of the tract.

In contrast to the above findings, a cluster of greater GM volume located in the right anterior cerebellum (hemispheric lobe VI) was specifically observed in OCD patients with SLEs at disorder onset. GM volume increases in the cerebellum have been previously reported in general OCD samples (Pujol et al. 2004; de Wit et al. 2014). Present volume increases were located in the right hemispheric lobe VI, which is related to sensorimotor functioning (Stoodley and Schmahmann 2010). Interestingly, some researchers have proposed that OCD may be considered as a sensorimotor disorder (Russo et al. 2014), and it is therefore tempting to speculate that patients with SLEs at disorder onset may show more sensorimotor disturbances. Unfortunately we did not assess this clinical feature in the present sample, although other groups have previously reported an association between the presence of SLEs and somatic (i.e., akin to sensorimotor) obsessions and compulsions (Rosso et al. 2012). Nevertheless, vermal and hemispheric components of lobule VI have also been found active during cognitive and affective processing (Stoodley and Schmahmann 2009), and previous studies have associated cognitive disturbances in

OCD with alterations in cerebellar activity (Nakao et al. 2005; Nabeyama et al. 2008; Eng et al. 2015). However, no studies have assessed the association of these neurocognitive alterations and the presence of SLEs.

According to our estimates, general OCD populations should normally include a larger proportion of patients without SLEs at disorder onset. Hence, it is not surprising that putamen alterations have been previously reported in general OCD samples (Pujol et al. 2004; Radua and Mataix-Cols 2009), although, as discussed above, these have been typically reported in more ventral-rostral regions of the nucleus. At the same time, however, it seems surprising that volume increases in the central tegmental tract have not been reported before. Nevertheless, some studies have reported volume increases in the medial anterior cerebellum (vermis) extending to adjacent brainstem structures (Pujol et al. 2004; Soriano-Mas et al. 2007). A detailed evaluation of such findings is warranted to ascertain whether GM volume increases surrounding brainstem white matter tracts are a distinctive feature of OCD. Volume increases in cerebellar hemispheres reported here in association with SLEs, by contrast, might be more difficult to characterise in general OCD populations as these normally include a smaller proportion of patients with SLEs. Likewise, it should be mentioned that we have not described alterations involving other brain regions, such as the dorsal-medial prefrontal and the medial and lateral orbitofrontal cortices, typically reported in studies assessing general OCD populations (Pujol et al. 2004; Soriano-Mas et al. 2007; de Wit et al. 2014). Volumes of these regions may not, therefore, depend on the presence of SLEs, being most probably related to other clinical features. For instance, the presence of comorbid depression has been described to be particularly important in relation to orbitofrontal alterations (Cardoner et al. 2007) and this condition is not significantly different between our subgroups of patients.

Some limitations need to be considered in the interpretation of our results: (1) patients were recruited from an OCD referral unit and may not be representative of community samples; (2) almost all our patients were under pharmacological treatment. However, the dose of the medication had been stable during at least 3 months prior to the study and our subgroups of patients did not differ in treatment duration or type. Moreover, no significant effects of antidepressant treatment on brain morphology were detected in a meta-analysis of voxel-wise structural studies in OCD (Radua and Mataix-Cols 2009); (3) the potential influence of comorbidity on our findings cannot be totally ruled out, although our analyses showed that main comorbidities were not associated with the presence of SLEs and did

not affect imaging results; (4) we used a 1.5-T scanner, which probably limited the spatial resolution of our findings; (5) intellectual capacity was estimated by years of education, but premorbid IQ would have been preferable; (6) the cross-sectional design of the study limits making causal inferences between SLEs and volumetric changes; and (7) recall bias may affect reliability of retrospective measurements. However, to minimise this potential risk, all patients were assessed through a direct face-to-face interview, which allow the interviewer to evaluate the significance of SLEs for OCD onset and reduce possible recall distortions (Miller et al. 1986).

In summary, our findings add evidence to the notion that the causes of OCD may differ across patients, with genetic and other biological determinants, as well as contextual factors (e.g., stress), playing a variable role. Some structural alterations (i.e., putamen and brainstem volume increases) may be less evident and might act as a vulnerability factor in patients developing OCD subsequent to an SLE. Tentatively, we propose that, in these patients, the presence of an environmental factor could be needed for putative subclinical symptoms to become a full clinical expression of OCD. Moreover, such patients may exhibit specific morphological alterations (i.e., GM volume increases in cerebellar hemispheres) which may be related to specific symptoms, although further research both in the clinical characterisation of these patients and their biological correlates is needed to properly describe the causes and consequences of such putative stress-induced structural alterations. Our results may also provide new ideas to be considered regarding treatment approaches for OCD. Since SLE-preceded patients may be considered an “environmental-at-risk” OCD subgroup, more vulnerable to stress, perhaps these patients could benefit from specific training on stress coping strategies. Likewise, the increased GM volumes in critical neuroanatomical loci observed in non-SLE-preceded OCD patients suggest that this could be a relevant factor for treatment resistance to appear.

Acknowledgements

This work was supported by Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) [CP10/00604, PI11/210, PI13/00918, PI13/01958, PI14/00413], FEDER funds/European Regional Development Fund (ERDF) – a way to build Europe –, AGAUR [2014 SGR 1672], Ministerio de Economía y Competitividad [PSI2011-28349] and PROMOSAM [PSI2014-56303-REDT]. CIBERSAM and CIBERobn are both initiatives of ISCIII. ER was supported by a Juan Rodés contract [JR14/00038] and CS-M was supported by a Miguel Servet contract [CP10/00604] from the ISCIII. MS was supported by a predoctoral grant from IDIBELL [Bellvitge Biomedical Research Institute, ID 06/IDB001]. CL-S was

supported by the Ministerio de Educación, Cultura y Deporte de España [FPU12/01636]. The authors thank all of the study subjects as well as the staff from the Department of Psychiatry of Bellvitge University Hospital.

Disclosure statement

None to declare.

References

- Albert U, Maina G, Ravizza L, Bogetto F. 2002. An exploratory study on obsessive-compulsive disorder with and without a familial component: are there any phenomenological differences? *Psychopathology*. 35:8–16.
- Alvarenga PG, do Rosario MC, Batistuzzo MC, Diniz JB, Shavitt RG, Duran FL, Dougherty DD, Bressan RA, Miguel EC, Hoexter MQ. 2012. Obsessive-compulsive symptom dimensions correlate to specific gray matter volumes in treatment-naïve patients. *J Psychiatr Res*. 46:1635–1642.
- Andreasen NC, Endicott J, Spitzer RL, Winokur G. 1977. The family history method using diagnostic criteria. Reliability and validity. *Arch Gen Psychiatry*. 34:1229–1235.
- Balleine BW, O’Doherty JP. 2010. Human and rodent homologues in action control: corticostriatal determinants of goal-directed and habitual action. *Neuropsychopharmacology*. 35:48–69.
- Bogetto F, Venturello S, Albert U, Maina G, Ravizza L. 1999. Gender-related clinical differences in obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry*. 14:434–441.
- Bolger N. 1990. Coping as a personality process: a prospective study. *J Pers Soc Psychol*. 59:525–537.
- Brooks SJ, Naidoo V, Roos A, Fouche JP, Lochner C, Stein DJ. 2015. Early-life adversity and orbitofrontal and cerebellar volumes in adults with obsessive-compulsive disorder: voxel-based morphometry study. *Br J Psychiatry*. 208:34–41.
- Butz M, Worgotter F, van Ooyen A. 2009. Activity-dependent structural plasticity. *Brain Res Rev*. 60:287–305.
- Cardoner N, Soriano-Mas C, Pujol J, Alonso P, Harrison BJ, Deus J, Hernandez-Ribas R, Menchon JM, Vallejo J. 2007. Brain structural correlates of depressive comorbidity in obsessive-compulsive disorder. *Neuroimage*. 38:413–421.
- Cath DC, van Grootheest DS, Willemsen G, van Oppen P, Boomsma DI. 2008. Environmental factors in obsessive-compulsive behavior: evidence from discordant and concordant monozygotic twins. *Behav Genet*. 38:108–120.
- Craig AD. 2003. Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Curr Opin Neurobiol*. 13:500–505.
- Cromer KR, Schmidt NB, Murphy DL. 2007. Do traumatic events influence the clinical expression of compulsive hoarding? *Behav Res Ther*. 45:2581–2592.
- Chamberlain SR, Menzies LA, Fineberg NA, Del Campo N, Suckling J, Craig K, Muller U, Robbins TW, Bullmore ET, Sahakian BJ. 2008. Grey matter abnormalities in trichotillomania: morphometric magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry*. 193:216–221.
- Delgado y Palacios R, Campo A, Henningsen K, Verhoye M, Poot D, Dijkstra J, Van Audekerke J, Benveniste H, Sijbers J, Wiborg O, et al. 2011. Magnetic resonance imaging and spectroscopy reveal differential hippocampal changes in

- anhedonic and resilient subtypes of the chronic mild stress rat model. *Biol Psychiatry*. 70:449–457.
- de Wit SJ, Alonso P, Schweren L, Mataix-Cols D, Lochner C, Menchon JM, Stein DJ, Fouche JP, Soriano-Mas C, Sato JR, et al. 2014. Multicenter voxel-based morphometry mega-analysis of structural brain scans in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 171:340–349.
- Dias-Ferreira E, Sousa JC, Melo I, Morgado P, Mesquita AR, Cerqueira JJ, Costa RM, Sousa N. 2009. Chronic stress causes frontostriatal reorganization and affects decision-making. *Science*. 325:621–625.
- Donner NC, Lowry CA. 2013. Sex differences in anxiety and emotional behavior. *Pflugers Arch*. 465:601–626.
- Eng GK, Sim K, Chen SH. 2015. Meta-analytic investigations of structural grey matter, executive domain-related functional activations, and white matter diffusivity in obsessive compulsive disorder: an integrative review. *Neurosci Biobehav Rev*. 52:233–257.
- Ferrao YA, Shavitt RG, Prado H, Fontenelle LF, Malavazzi DM, de Mathis MA, Hounie AG, Miguel EC, do Rosario MC. 2012. Sensory phenomena associated with repetitive behaviors in obsessive-compulsive disorder: an exploratory study of 1001 patients. *Psychiatry Res*. 197:253–258.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. (2007). *Structured Clinical Interview for DSM-IV-RS Axis I Disorders: Non-patient Edition (SCID-I/NP)*. Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute: New York, NY.
- First N, Spitzer R, Gibbon M, Williams J. (1997). *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders-Clinician Version (SCID-CV)*. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc.
- Fullana MA, Harrison BJ, Soriano-Mas C, Vervliet B, Cardoner N, Avila-Parcet A, Radua J. 2015. Neural signatures of human fear conditioning: an updated and extended meta-analysis of fMRI studies. *Mol Psychiatry*. doi:10.1038/mp.2015.88.
- Gershuny BS, Baer L, Jenike MA, Minichiello WE, Wilhelm S. 2002. Comorbid posttraumatic stress disorder: impact on treatment outcome for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 159:852–854.
- Goel N, Bale TL. 2010. Sex differences in the serotonergic influence on the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis. *Endocrinology*. 151:1784–1794.
- Goldberg X, Soriano-Mas C, Alonso P, Segalàs C, Real E, López-Solà C, Subira M, Via E, Jimenez-Murcia S, Menchon JM, et al. 2015. Predictive value of familiarity, stressful life events and gender on the course of obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord*. 185:129–134.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, Heninger GR, Charney DS. 1989. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 46:1006–1011.
- Gothelf D, Aharonovsky O, Horesh N, Carty T, Apter A. 2004. Life events and personality factors in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder and other anxiety disorders. *Compr Psychiatry*. 45:192–198.
- Hamilton M. 1959. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 32:50–55.
- Hamilton M. 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 23:56–62.
- Hollander E, Anagnostou E, Chaplin W, Esposito K, Haznedar MM, Licalzi E, Wasserman S, Soorya L, Buchsbaum M. 2005. Striatal volume on magnetic resonance imaging and repetitive behaviors in autism. *Biol Psychiatry*. 58:226–232.
- Horesh N, Apter A, Zalsman G. 2011. Timing, quantity and quality of stressful life events in childhood and preceding the first episode of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 134:434–437.
- Kamali A, Kramer LA, Butler IJ, Hasan KM. 2009. Diffusion tensor tractography of the somatosensory system in the human brainstem: initial findings using high isotropic spatial resolution at 3.0 T. *Eur Radiol*. 19:1480–1488.
- Keers R, Uher R, Huezo-Diaz P, Smith R, Jaffee S, Rietschel M, Henigsberg N, Kozel D, Mors O, Maier W, et al. 2011. Interaction between serotonin transporter gene variants and life events predicts response to antidepressants in the GENDEP project. *Pharmacogenomics J*. 11:138–145.
- Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. 1999. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry*. 156:837–841.
- Kessler RC, McLaughlin KA, Green JG, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, Aguilar-Gaxiola S, Alhamzawi AO, Alonso J, Angermeyer M, et al. 2010. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *Br J Psychiatry*. 197:378–385.
- Kolb B. 2003. Overview of cortical plasticity and recovery from brain injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 14:S7–25, viii.
- Labad J, Alonso P, Segalas C, Real E, Jimenez S, Bueno B, Vallejo J, Menchon JM. 2010. Distinct correlates of hoarding and cleaning symptom dimensions in relation to onset of obsessive-compulsive disorder at menarche or the perinatal period. *Arch Womens Ment Health*. 13:75–81.
- Labad J, Menchon JM, Alonso P, Segalas C, Jimenez S, Jaurrieta N, Leckman JF, Vallejo J. 2008. Gender differences in obsessive-compulsive symptom dimensions. *Depress Anxiety*. 25:832–838.
- Lee HJ, Kim ZS, Kwon SM. 2005. Thought disorder in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychol*. 61:401–413.
- Lochner C, du Toit PL, Zungu-Dirwayi N, Marais A, van Kradenburg J, Seedat S, Niehaus DJ, Stein DJ. 2002. Childhood trauma in obsessive-compulsive disorder, trichotillomania, and controls. *Depress Anxiety*. 15:66–68.
- Maina G, Albert U, Bogetto F, Vaschetto P, Ravizza L. 1999. Recent life events and obsessive-compulsive disorder (OCD): the role of pregnancy/delivery. *Psychiatry Res*. 89:49–58.
- Mandelli L, Nearchou FA, Vaiopoulos C, Stefanis CN, Vitoratou S, Serretti A, Stefanis NC. 2015. Neuroticism, social network, stressful life events: Association with mood disorders, depressive symptoms and suicidal ideation in a community sample of women. *Psychiatry Res*. 226:38–44.
- Mataix-Cols D, Rosario-Campos MC, Leckman JF. 2005. A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 162:228–238.
- Miguel EC, Leckman JF, Rauch S, do Rosario-Campos MC, Hounie AG, Mercadante MT, Chacon P, Pauls DL. 2005. Obsessive-compulsive disorder phenotypes: implications for genetic studies. *Mol Psychiatry*. 10:258–275.
- Miller PM, Dean C, Ingham JG, Kreitman NB, Sashidharan SP, Surtees PG. 1986. The epidemiology of life events

- and long-term difficulties, with some reflections on the concept of independence. *Br J Psychiatry*. 148:686–696.
- Moffitt TE, Caspi A, Rutter M. 2005. Strategy for investigating interactions between measured genes and measured environments. *Arch Gen Psychiatry*. 62:473–481.
- Monroe SM. 2008. Modern approaches to conceptualizing and measuring human life stress. *Annu Rev Clin Psychol*. 4:33–52.
- Morgan C, Fisher H. 2007. Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma—a critical review. *Schizophr Bull*. 33:3–10.
- Nabeyama M, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakao T, Nakatani E, Togao O, Yoshizato C, Yoshioka K, Tomita M, Kanba S. 2008. Functional MRI study of brain activation alterations in patients with obsessive-compulsive disorder after symptom improvement. *Psychiatry Res*. 163:236–247.
- Nakamae T, Narumoto J, Sakai Y, Nishida S, Yamada K, Kubota M, Miyata J, Fukui K. 2012. Reduced cortical thickness in non-medicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 37:90–95.
- Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakatani E, Nabeyama M, Yoshizato C, Kudoh A, Tada K, Yoshioka K, Kawamoto M, et al. 2005. Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*. 57:901–910.
- Neufeld J, Teuchert-Noodt G, Grafen K, Winter Y, Witte AV. 2009. Synapse plasticity in motor, sensory, and limbic-prefrontal cortex areas as measured by degrading axon terminals in an environment model of gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Neural Plast*. 2009:281561
- Okada K, Nakao T, Sanematsu H, Murayama K, Honda S, Tomita M, Togao O, Yoshiura T, Kanba S. 2014. Biological heterogeneity of obsessive-compulsive disorder: A voxel-based morphometric study based on dimensional assessment. *Psychiatry Clin Neurosci*. 69:411–21.
- Paykel ES, Prusoff BA, Uhlenhuth EH. 1971. Scaling of life events. *Arch Gen Psychiatry*. 25:340–347.
- Piccinelli M, Wilkinson G. 2000. Gender differences in depression. Critical review. *Br J Psychiatry*. 177:486–492.
- Pujol J, Soriano-Mas C, Alonso P, Cardoner N, Menchon JM, Deus J, Vallejo J. 2004. Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 61:720–730.
- Radua J, Mataix-Cols D. 2009. Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*. 195:393–402.
- Real E, Gratacos M, Labad J, Alonso P, Escaramis G, Segalas C, Subirà M, Lopez-Sola C, Estivill X, Menchon JM. 2012. Interaction of SLC1A1 gene variants and life stress on pharmacological resistance in obsessive-compulsive disorder. *Pharmacogenomics J*. 13:470–475.
- Real E, Labad J, Alonso P, Segalas C, Jimenez-Murcia S, Bueno B, Subirà M, Vallejo J, Menchon JM. 2011. Stressful life events at onset of obsessive-compulsive disorder are associated with a distinct clinical pattern. *Depress Anxiety*. 28:367–376.
- Rosario-Campos MC, Miguel EC, Quatrano S, Chacon P, Ferrao Y, Findley D, Katsovich L, Scahill L, King RA, Woody SR, et al. 2006. The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS): an instrument for assessing obsessive-compulsive symptom dimensions. *Mol Psychiatry*. 11:495–504.
- Rosso G, Albert U, Asinari GF, Bogetto F, Maina G. 2012. Stressful life events and obsessive-compulsive disorder: clinical features and symptom dimensions. *Psychiatry Res*. 197:259–264.
- Ruge H, Wolfensteller U. 2013. Functional integration processes underlying the instruction-based learning of novel goal-directed behaviors. *Neuroimage*. 68:162–172.
- Russo M, Naro A, Mastroeni C, Morgante F, Terranova C, Muscatello MR, Zoccali R, Calabro RS, Quartarone A. 2014. Obsessive-compulsive disorder: a “sensory-motor” problem? *Int J Psychophysiol*. 92:74–78.
- Simon D, Adler N, Kaufmann C, Kathmann N. 2014. Amygdala hyperactivation during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder and its modulation by distraction. *Neuroimage Clin*. 4:549–557.
- Soriano-Mas C, Pujol J, Alonso P, Cardoner N, Menchon JM, Harrison BJ, Deus J, Vallejo J, Gaser C. 2007. Identifying patients with obsessive-compulsive disorder using whole-brain anatomy. *Neuroimage*. 35:1028–37.
- Stegenga BT, Nazareth I, Grobbee DE, Torres-Gonzalez F, Svab I, Maarros HI, Xavier M, Saldivia S, Bottomley C, King M, et al. 2012. Recent life events pose greatest risk for onset of major depressive disorder during mid-life. *J Affect Disord*. 136:505–13.
- Stoodley CJ, Schmahmann JD. 2009. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*. 44:489–501.
- Stoodley CJ, Schmahmann JD. 2010. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex*. 46:831–844.
- Subirà M, Alonso P, Segalas C, Real E, Lopez-Sola C, Pujol J, Martinez-Zalacain I, Harrison BJ, Menchon JM, Cardoner N, et al. 2013. Brain structural alterations in obsessive-compulsive disorder patients with autogenous and reactive obsessions. *PLoS One*. 8:e75273.
- Subirà M, Sato JR, Alonso P, do Rosario MC, Segalas C, Batistuzzo MC, Real E, Lopes AC, Cerrillo E, Diniz JB, et al. 2015a. Brain structural correlates of sensory phenomena in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 40:232–240.140118.
- Subirà M, Cano M, de Wit SJ, Alonso P, Cardoner N, Hoexter MQ, Kwon JS, Nakamae T, Lochner C, Sato JR, et al. 2015b. Structural Covariance of neostriatal and limbic regions in Obsessive-Compulsive Disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 41:150012. doi:10.1503/jpn.150012.
- Torresan RC, Ramos-Cerqueira AT, Shavitt RG, do Rosario MC, de Mathis MA, Miguel EC, Torres AR. 2013. Symptom dimensions, clinical course and comorbidity in men and women with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 209:186–195.
- Uguz F, Akman C, Kaya N, Cilli AS. 2007. Postpartum-onset obsessive-compulsive disorder: incidence, clinical features, and related factors. *J Clin Psychiatry*. 68:132–138.
- van den Heuvel OA, Remijnse PL, Mataix-Cols D, Vrenken H, Groenewegen HJ, Uylings HB, van Balkom AJ, Veltman DJ. 2009. The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain*. 132:853–868.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Material and Methods. Image acquisition and pre-processing

Images were acquired with a 1.5T scanner (Signa Excite system, General Electric, Milwaukee, WI, USA) equipped with an eight-channel phased-array head coil. A high resolution T1-weighted anatomical image was obtained for each subject using a 3-dimensional fast spoiled gradient inversion-recovery prepared sequence with 130 contiguous slices in the axial plane (repetition time= 11.8ms, echo time=4.2 ms and flip angle= 90°, within a field of view of 30cm, with a 256x256 pixel matrix and a slice thickness of 1.2mm (resolution of 1.17x1.17x1.20mm). Imaging data were transferred and processed on a Microsoft Windows platform using MATLAB version 7.8 (The Mathworks Inc, Natick, Massachusetts) and Statistical Parametric Mapping software (SPM8; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, United Kingdom).

After visual inspection for the presence of artifacts (signal intensity or geometry alterations), images were pre-processed in accordance with a standard voxel-based morphometry (VBM) protocol involving tissue segmentation, normalization and smoothing. Specifically, we obtained gray matter image segments from native-space MRIs using the "New Segment" algorithm, although we discarded final output images from this pre-processing step and reserved the rigidly transformed versions to be used for DARTEL normalization (Ashburner 2007). Images were iteratively matched to a template generated from their own mean, by means of the 'Create Templates' function, in order to generate a series of templates with increasing resolution. Then, native space gray matter images were registered to the highest

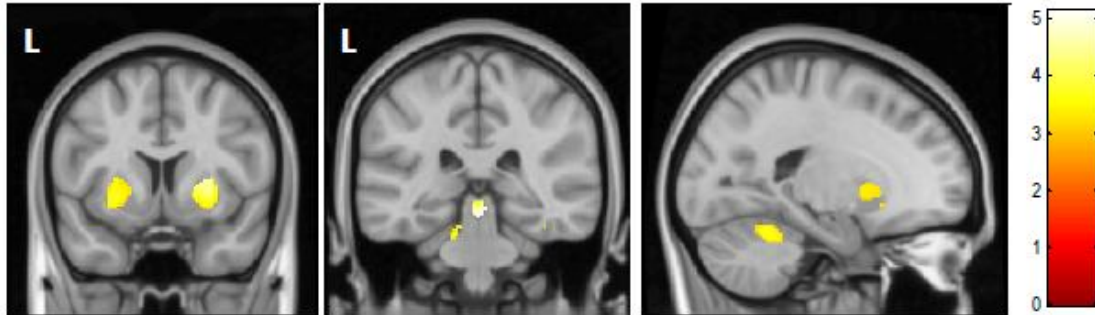
resolution gray matter template within a high-dimensional diffeomorphic framework (here, images were resliced to a final voxel size of 1.5mm^3). Next, each image was modulated with the Jacobians of their corresponding normalization flow-fields to restore volumetric information lost after spatial normalization. Finally, images were smoothed with an 8mm full-width at half-maximum isotropic Gaussian kernel. After each pre-processing step images were again inspected for artifacts. No images were discarded for this reason.

References:

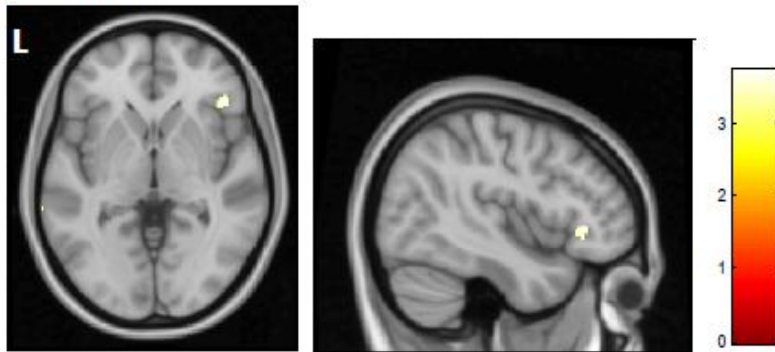
Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*. 2007;38(1):95-113.

Supplementary Figure 1. Whole-brain regional gray matter (GM) volume comparison between OCD subjects and healthy controls.

A. Regional GM volume increases in left and right putamen ($x,y,z=-32,-16,0$; $T=5.14$; $p_{FWE}=0.005$ and $x,y,z=29,2,1$; $T=4.75$; $p_{FWE}=0.026$, respectively), central tegmental tract ($x,y,z=3,-33,-12$; $T=4.99$, $p_{FWE}=0.010$) and right anterior cerebellum ($x,y,z=35,-39,-27$; $T=3.92$; $p_{FWE}=0.399$) in OCD patients in comparison with healthy controls. Color bar represents t value. L indicates left hemisphere. Results are presented at a $p<0.001$ uncorrected threshold for illustrative purposes.



B. Regional GM volume decreases in right inferior frontal gyrus ($x,y,z=44,29,-2$; $T=3.71$; $p_{FWE}=0.632$) in OCD patients in comparison with healthy controls. Color bar represents t value. L indicates left hemisphere. Results are presented at a $p<0.001$ uncorrected threshold for illustrative purposes.



4.4. Estudi 4

4.4.1. Publicació

Marta Subirà, Clara López-Solà, Pino Alonso, Stella J. de Wit, Ignacio Martínez-Zalacaín, Rosa Hernández-Ribas, Cinto Segalàs, Eva Real, Jesús Pujol, David Mataix-Cols, Ben J. Harrison, José M. Menchón, Odile A. van den Heuvel, Narcís Cardoner, Carles Soriano-Mas.

Modulation of corticostriatal functional connectivity by specific symptom provocation in Obsessive-compulsive disorder. (*submitted*)

4.4.2. Objectius, hipòtesis i resum dels resultats

Objectius

1. Estudiar les correlacions entre el patró de connectivitat estriatal mesurat en repòs i la severitat en les dimensions d'**agressivitat/comprovació**, **contaminació/neteja** i **ordre/simetria** mesurades mitjançant la DY-BOCS.
2. Estudiar la modulació de les correlacions descrites al punt anterior per la provocació de símptomes específics de cadascuna de les dimensions.
3. Correlacionar les mesures de connectivitat entre l'estriat i la resta del cervell amb variables clíniques i diferents mesures recollides durant el paradigma de provocació de símptomes.

Hipòtesis

1. Les diferents dimensions clíniques del TOC mostraran patrons de correlacions específics amb el patró de connectivitat estriatal en repòs.
2. La provocació de símptomes de les diferents dimensions clíniques estudiades modularà de manera específica el patró de connectivitat estriatal observat en repòs.
3. Les modulacions de la connectivitat estriatal observades durant la provocació específica de símptomes correlacionarà amb mesures de severitat de les dimensions simptomàtiques, severitat general del TOC i intensitat dels símptomes provocats.

Resum de resultats

1. Els patrons de connectivitat estriatal observats en repòs correlacionaren de manera específica amb les diferents dimensions clíniques del TOC. Els símptomes de **contaminació/neteja** correlacionaren directament amb la connectivitat entre el putamen dorsocaudal esquerre i el CPFvm, i inversament amb la connectivitat entre el caudat dorsal dret i l'ínsula bilateral. Els símptomes d'**agressivitat/comprovació** correlacionaren directament amb la connectivitat entre el putamen dorsocaudal dret i el CPFdl esquerre i els símptomes d'**ordre/simetria** correlacionen inversament amb la connectivitat entre el putamen dorsocaudal esquerre i el còrtex sensorimotor esquerre.

2. La inducció de símptomes modulà els patrons de connectivitat observats en repòs amb diferents graus d'especificitat en relació als estímuls aversius generals.

- Amb la inducció específica de símptomes de **contaminació/neteja**, s'intensificà la connectivitat entre el putamen dorsocaudal esquerre i el CPFvm respecte l'observada en repòs.

- La connectivitat entre el caudat dorsal dret i l'ínsula es va veure modulada de forma asimètrica per la inducció de símptomes de **contaminació/neteja**. La connectivitat amb l'ínsula esquerra, augmentada en repòs, va disminuir de forma específica davant la visualització d'imatges relacionades amb la dimensió **contaminació/neteja**. En canvi, la connectivitat amb l'ínsula dreta, disminuïda en repòs, augmentà de forma inespecífica davant tots els estímuls de provocació.

- La connectivitat entre el putamen dorsocaudal dret i el CPFdl esquerre, disminuïda en repòs, s'incrementà de forma inespecífica durant la provocació de símptomes.

- La connectivitat entre el putamen dorsocaudal esquerre i el còrtex sensorimotor dret, incrementada en repòs, va disminuir, de forma inespecífica, durant la inducció de símptomes.

3. L'increment de connectivitat entre el putamen dorsocaudal esquerre i el CPFvm durant la provocació específica de símptomes, en comparació amb l'estat de repòs, correlacionà positivament amb les mesures d'ansietat, pensaments intrusius i necessitat

de ritualitzar referits pels pacients després de la seqüència de provocació de símptomes de **contaminació/neteja**. Aquest increment d'intensitat fou major en els pacients amb símptomes de **contaminació/neteja** que en aquells pacients que no en presentaven. La correlació amb la severitat dels símptomes fou positiva però no significativa.

Modulation of brain corticostriatal connectivity by specific symptom provocation in Obsessive-Compulsive Disorder

Marta Subirà^{1,2,3}; Clara López-Solà^{1,4}; Pino Alonso^{1,2,3}; Stella J. de Wit^{5,6}; Ignacio Martínez-Zalacaín¹; Rosa Hernández-Ribas^{1,2,3}; Cinto Segalàs^{1,2}; Eva Real^{1,2}; Jesús Pujol^{2,7}; David Mataix-Cols⁸; Ben J. Harrison⁹; José M. Menchón^{1,2,3}; Odile A. van den Heuvel^{5,6}; Narcís Cardoner^{1,4,10}; Carles Soriano-Mas^{1,2,11*}

¹Psychiatry Department, Bellvitge University Hospital, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Barcelona, Spain

²Carlos III Health Institute, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Spain

³Department of Clinical Sciences, School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain

⁴Mental Health Department, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Spain

⁵Department of Psychiatry, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

⁶Department of Anatomy & Neurosciences, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

⁷Magnetic Resonance Unit, CRC-Hospital del Mar, Barcelona, Spain

⁸Karolinska Institutet, Clinical Neuroscience Department, Stockholm, Sweden

⁹Department of Psychiatry & Melbourne Health, Melbourne Neuropsychiatric Centre, The University of Melbourne, Melbourne, Australia

¹⁰Department of Psychiatry and Forensic Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

¹¹Department of Psychobiology and Methodology in Health Sciences, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

*Corresponding author:

Carles Soriano-Mas
Bellvitge Biomedical Research Institute-IDIBELL
Psychiatry Department, Bellvitge University Hospital
Feixa Llarga s/n 08907, Hospitalet de Llobregat,
Barcelona, Spain
Phone: +34 932607922
Fax: +34 932607658
csoriano@idibell.cat

Word count (abstract): 233 words

Word count (text): 4763 words

Tables: 2

Figures: 6

Supplementary material: 1 Table and 5 Figures

ABSTRACT

BACKGROUND: The pattern of corticostriatal connectivity alterations described in Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) differs across clinical dimensions. We aimed at assessing whether specific symptom provocation modulates symptom-specific corticostriatal connectivity.

METHODS: Seventy-seven OCD patients and 30 healthy controls (HC) were studied with fMRI. We extracted the resting-state whole-brain connectivity maps of four neostriatal seeds, i.e., dorsal/ventral caudate (DC and VC), dorsal-caudal/ventral-rostral putamen (DCP and VRP), and calculated their correlations with aggressive/checking, contamination/cleaning and symmetry/ordering symptoms (assessed by the DY-BOCS). Next, we evaluated whether corticostriatal connectivity in regions correlating with specific symptom dimensions was modulated by the presentation of symptom-specific, non-specific aversive and neutral images. Connectivity was also assessed in HC to verify the disorder-specific nature of the findings. Results were reported at $p < 0.05$ (AlphaSim corrected).

RESULTS: At rest, contamination/cleaning symptoms correlated with left DCP-vmPFC connectivity, which was specifically increased after symptom induction. Moreover, contamination/cleaning symptoms correlated inversely with right DC-bilateral insulae connectivity, although specific symptom induction showed an asymmetric modulation. Aggressive/checking symptom severity correlated with right DCP-left dlPFC connectivity, and such connectivity increased further by the presentation of aggressive/checking images. Finally, left DCP-left sensorimotor cortex connectivity correlated inversely with symmetry/ordering symptoms and such connectivity decreased after specific symptom induction. None of these image-induced connectivity modulations were observed in HC.

CONCLUSIONS: Clinical expression of OCD is mediated by specific corticostriatal connectivity alterations which can be modulated with a different degree of specificity by the symptom induction.

Keywords: Obsessive-Compulsive Disorder; Multidimensional model; Functional Resonance Imaging; Seed-based functional connectivity; Symptom provocation.

INTRODUCTION

Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) is a clinically heterogeneous condition (1,2). Although the assessment of such clinical heterogeneity in OCD has been approached from different classification schemes, the so-called multidimensional model, which proposes the existence of few temporally stable symptom dimensions derived from factor-analytic studies, has generated most research over the past recent years because it accounts for a large percentage of the phenotypical variance of the disorder (2). From such perspective, it is assumed that OCD symptoms are not mutually exclusive and may be present to a different extent in a given individual, therefore allowing the clinical characterization of patients according to their different profile of symptoms. Moreover, from a research standpoint, the multidimensional model permits assessing quantitative correlations between OCD clinical features and genetic or neuroimaging data (3-5). Within this framework, Rosario et al. (6) designed The Dimensional Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS), which collects quantitative information about the presence and severity of six OCD symptom dimensions: aggressive/checking, sexual/religious, symmetry/ordering, contamination/cleaning, hoarding and a miscellaneous dimension which includes such OCD symptoms about somatic concerns and superstitions, among other symptoms not classified in the previous symptom dimensions. The scale also allows quantifying the global severity and impairment caused by the disorder.

In parallel, during this same past recent years, the involvement of frontostriatal circuits in the pathophysiological basis of the Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) has been largely supported by structural and functional neuroimaging studies (see reviews in 7-13). Specifically, soon after the first resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) studies showing segregated patterns of functional connectivity from dorsal and ventral striatal regions (14), it was reported that such connectivity patterns were altered in OCD samples (15). Moreover, more recently, it has also been shown

that such alterations in corticostriatal functional connectivity were associated with specific symptom severity (16), and, therefore, that resting-state functional connectivity of the striatum may contribute to unraveling the neurobiological underpinnings of clinical heterogeneity in OCD.

The combination of symptom provocation protocols with neuroimaging assessments has also significantly contributed to unveil the functional alterations associated with specific OCD symptoms. Since the first symptom provocation studies performed with general OCD samples (i.e., recruited irrespective of the symptom profile) and individually tailored stimuli, the activation of the orbitofrontal and anterior cingulate cortices, as well as the caudate nucleus, have been the most replicated findings (17-20). However, there has been an increasing interest in assessing the modulation of regional brain activity after the presentation of stimuli evoking specific OCD symptoms, such as contamination/cleaning and aggressive/checking symptoms, which have been, by far, the most commonly assessed symptom dimensions. Thus, the exposition to stimuli evoking contamination/cleaning symptoms has been related with the activation of the insula (21,22), as well as with activations in ventromedial prefrontal regions and orbitofrontal cortex, anterior and posterior cingulate, middle frontal and temporal cortex, cerebellum, ventral striatum, caudate nucleus and the thalamus (5,23-25). Induction of aggressive/checking symptoms, by contrast, have shown to be associated with increased neural activity in the anterior cingulate cortex, striatal, thalamic and subthalamic nuclei and dorsal cortical regions including inferior, middle and superior frontal regions, as well as precentral, visual regions and the hippocampus (5). However, Murayama et al. (23) reported an hypoactivation of the anterior cingulate cortex and caudate nucleus in response to a symptom provocation paradigm. No studies, however, with the exception of a recent study of Jhung et al. (26), have evaluated the modulation of corticostriatal functional connectivity after the induction of specific OCD symptoms. In this study, limited to the assessment of changes in corticostriatal functional connectivity

after the induction of contamination/cleaning symptoms, Jhung et al. (26) reported functional connectivity alterations between the ventral striatum and the right insula subsequent to contamination/cleaning symptom induction.

The main goal of this study is to determine how corticostriatal functional connectivity is modulated by the induction of specific symptoms. We focused our analyses in the assessment of functional connectivity from four different striatal territories (i.e., dorsal and ventral caudate and ventral-rostral and dorsal-caudal putamen), which patterns of functional connectivity have been shown to be clearly segregated (14) and altered in general OCD samples (15). Moreover, we comprehensively characterized the symptom profile of the OCD patients included in the study by means of the administration of the DY-BOCS (6). All patients, and an age and gender comparable group of healthy controls, first underwent a resting-state assessment, which served as baseline to identify frontostriatal functional connectivity changes after the induction of specific symptoms (i.e., aggressive/checking, contamination/cleaning, symmetry and general fear). Within the framework of the multidimensional model of OCD symptoms, such changes in corticostriatal functional connectivity after symptom induction were correlated with the patients' scores in the different DY-BOCS dimensions. With this approach we described changes in corticostriatal functional connectivity induced by the provocation of specific OCD symptoms which were related with the particular symptom profile of patients, therefore identifying specific corticostriatal functional connectivity features linking trait and state measures of OCD symptom expression.

METHODS

Subjects

A total of 113 subjects were scanned, although 6 patients were excluded from the final sample due to poor quality of image acquisition. The study sample was thus made up

of 77 OCD outpatients (mean age \pm SD = 36.64 \pm 9.35 years, 35 females) and 30 gender and age matched healthy controls (mean age \pm SD = 35.53 \pm 7.64, 15 females). Patients, recruited from the OCD Clinic and Research Unit of Bellvitge University Hospital (Barcelona, Spain), were initially interviewed by two psychiatrists with extensive experience in OCD (P.A. and C.S.) and the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Clinician Version (SCID-CV) (27) was used to confirm the diagnosis. All patients met DSM-IV (28) criteria for OCD for at least one year and had been stably medicated for at least a 3-month period prior to the MRI. Exclusion criteria included: 1) age under 18 or over 65, 2) presence or past history (in the previous six months) of psychoactive substance abuse or dependence, 3) mental retardation, 4) neurological disease comorbidity except tic disorder, 5) present or past history of psychotic disorders, 6) presence or past history of any other severe medical condition, and 7) any contraindication to MRI scanning. Comorbidity with other Axis I disorders was not considered an exclusion criterion provided that OCD was the main diagnosis and the reason for seeking medical assistance.

Healthy controls were recruited from the same sociodemographic environment and prior to inclusion, each control participant underwent the Structured Clinical Interview for DSM-IV (non-patient version) (29) to exclude presence or past history of any psychiatric disorder. The other exclusion criteria were the same used for OCD patients' selection. All subjects had normal or corrected-to-normal vision.

Written informed consent was obtained from all subjects after a complete description of the study, which was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the ethical committee in clinical research of Bellvitge University Hospital.

Clinical assessment

Sociodemographic and clinical information was obtained from a semi-structured interview (see Table 1). In the patient group, the clinician-administered version of the

Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) (30) and the Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS) (6) were used to assess the global disorder severity and the presence and severity of the different OCD symptom dimensions. Moreover, depressive symptoms were evaluated with the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (31).

Procedure

All subjects participated in a symptom provocation paradigm involving the acquisition of six consecutive fMRI sequences. The first of these sequences was always a real resting-state sequence, in which subjects were required to remain still and relax staring at a white spot. Subsequently, five 'resting-state like' sequences were acquired. During these sequences, counterbalanced across subjects, images related to symptom-specific (i.e., contamination/cleaning, aggressive/checking and symmetry/ordering related images), non-specific aversive (i.e., general fear) and neutral stimuli were shown to the participants. We focused in these symptom dimensions since they are the most prevalent in OCD samples (32-34), while general fear and neutral images served as control conditions. The rationale for using this kind of sequences was to induce a symptomatic steady-state to be compared with the baseline resting-state sequence. Stimuli-related images were programmed in Presentation software (Neurobehavioral Systems Inc) and were presented using magnetic resonance imaging-compatible high-resolution goggles and headphones (VisuaStim Digital System; Resonance Technology Inc.).

The day before the fMRI session subjects were trained by a clinical psychologist or a psychiatrist (C.L.-S. or R.H.-R.) to imagine themselves being in the situations depicted in the images (a different set of images was used for training and fMRI acquisition sessions) and the worst possible consequences of that situations. The day of the fMRI session subjects were accompanied by the same clinician, who, before each

sequence, reminded them about the instructions of the training day. We used a specific set of instructions for each fMRI sequence. So, for the aggressive/checking sequence, subjects were basically instructed to imagine they were not able to approach and check the different objects shown in the images (e.g., electronic appliances, burning candles or cigarettes close to a piece of paper, badly closed windows...), for the contamination/cleaning sequence subjects were told to imagine they were going to get in contact with some objects (dirty clothes, toilettes, ATMs, public phones...) without being able to clean themselves, while for the symmetry sequence subjects were told to imagine the objects appearing in the images were their own things that someone else had been messing up, and they were not allowed to sort them out (this sequence mainly involved showing objects with an asymmetric or messy arrangement). Before general fear and neutral sequences, subjects were simply told to look at the images while imagining they were in that places or situations (examples of the images used for each specific symptom induction are provided in Supplementary Figure 1). In each of these five 'resting-state like' sequences, 30 images were presented, one every 8 seconds, with a smooth transition between images (i.e., fade in / fade out), resulting in a total acquisition time of 4 minutes per sequence. Images were selected from the International Affective Picture System (35) and the The Maudsley Obsessive-Compulsive Stimuli Set (36). The specific set of images used in this experiment had been previously validated as inducing specific OCD symptoms, general fear or no emotions (37).

After each sequence, participants were asked to rate, from 0 to 10, the intensity of the intrusive thoughts and the urge to ritualize they had experienced. Moreover, anxiety was also assessed through two variables, a subjective anxiety rating between 0 and 10 and the score in the tension/anxiety sub-scale of The Profile of Mood States Questionnaire (38). Although subjects responded to these assessment from inside the magnet, during this inter-sequence period they were interacting with the clinical

psychologist (thru the communication system of the scanner), which helped in preventing carryover effects across the different sequences. Finally, after the fMRI session, subjects were administered a recognition task, where images shown during the fMRI session were intermixed with similar images not previously shown. Since participants were told before the fMRI session about this questionnaire, we ensured subjects will be looking at the images irrespective of their disturbing nature. We observed no significant relationships between such recognition scores and the rest of the study variables.

Image Acquisition and Preprocessing

Imaging data were collected with a 1.5 Tesla scanner (GE Signa Excite) equipped with an eight-element receive head coil array and a single-shot echo-planar imaging software. Each of the six sequences described above consisted of a gradient recall acquisition with the parameters: 22 axial slices of 4mm (interslice gap, 1mm), 120 whole-brain volumes excluding 4 initial dummy volumes, TR=2000msec, TE=50msec, flip angle=90°, field of view=24cm, and a 64x64 pixel matrix. To facilitate image preprocessing, we also acquired a high resolution T1-weighted anatomical image for each subject using a three dimensional fast spoiled gradient inversion-recovery prepared sequence with 130 contiguous slices (TR=11.8 msec; TE=4.2 msec; flip angle=15°, slice thickness=1.2 mm) in a field of view of 30 cm, with a 256x256 pixel matrix. All images were inspected for potential acquisition artefacts before pre-processing, which was performed using Statistical Parametric Mapping software (SPM8) (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>, Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, Queen Square, London, UK) running under Matlab R2009 (MathWorks, Natick, MA, USA). Specifically, we followed a standard protocol involving motion correction, coregistration to the T1-weighted anatomical image of the same individual, normalization of this anatomical image to the standard T1 Montreal Neurological Institute (MNI) template, warping of functional images with the same

deformation parameters estimated for the T1 image, and smoothing with an 8 mm full-width at half-maximum (FWHM) Gaussian kernel. Moreover, data were high-pass filtered to remove low-frequency noise (1/128 Hz) and corrected for temporal autocorrelation using an autoregressive AR model.

Statistical Analyses

Sociodemographical, clinical and behavioural data

Sociodemographical, clinical and behavioural data were analyzed with the SPSS software package v.21 (SPSS Inc., Chicago, IL). Statistical significance was set at $p < 0.05$. Independent sample t- tests and chi-squared tests were used to compare continuous and categorical variables, respectively, between patient and control groups. Pearson's correlations were performed between inside scanner behavioral ratings (i.e., post-sequence assessments) and DY-BOCS severity in contamination/cleaning, aggressive/checking and symmetry/ordering symptom dimensions.

Neuroimaging data

These analyses were performed with the SPM software. As in previous studies of our group (15,16), seed-based whole-brain functional connectivity was estimated for eight striatal seed regions (four per hemisphere). Specifically, seeds were symmetrically located at the following MNI coordinates: dorsal caudate (DC) ($x = \pm 13, y = 15, z = 9$), ventral caudate (VC) ($x = \pm 9, y = 9, z = -8$), dorsal-caudal putamen (DCP) ($x = \pm 28, y = 1, z = 3$) and ventral-rostral putamen (VRP) ($x = \pm 20, y = 12, z = -3$) (Supplementary Figure 2). These seed locations were at least 8mm apart (Euclidean distance) between each other. The MarsBaR region-of-interest toolbox was used to define 3.5 mm radial spheres and extract the mean time-series for each location. Moreover, estimates of white matter, CSF, global brain signal fluctuations and motion parameters were also obtained to be included as nuisance covariates in the regression analysis. Therefore, in the intra-subject first-level analyses, six whole-brain connectivity maps (one per

sequence) were estimated, with the extracted time series from the striatal seeds as regressors of interest plus the nuisance covariates, which were orthogonalized (using an iterative Gram-Schmidt method) and then removed from each seed's time series by linear regression, resulting in a general linear model that comprised the “noise-cleaned” seeds and the orthogonal nuisance variables.

The inter-subject second-level analyses were conducted in two steps. Firstly, the whole-brain connectivity maps of the different striatal seeds from the resting-state sequence were correlated with the contamination/cleaning, aggressive/checking and symmetry/ordering symptom severity DY-BOCS scores. In each of these SPM regression models, one symptom dimension severity was considered as the regressor of interest, while the severity of the two other symptom dimensions and a dichotomous variable accounting for the presence or absence of each symptom dimension were included as nuisance covariates. This second covariate was included to adjust for a potential categorical weighting to the data that might occur when including a proportion of individuals scoring zero (i.e., no symptoms) on a putatively continuous psychometric scale. From this approach, we obtained the neostriatal resting-state functional connectivity maps specifically related with each symptom dimension.

Next, in a second step, for each seed of interest we estimated a flexible-factorial SPM design with the six fMRI image sequences (i.e., resting state and those obtained when displaying neutral, general aversive and symptom-specific related stimuli). With this model included we compared the striatal functional connectivity maps correlations between resting-state and the rest of sequences, therefore assessing the modulation of resting-state striatal functional connectivity by the presentation of the different symptom provocation stimuli. Importantly, this second step was focused on the regions where significant correlations between symptom dimension scores and striatal functional connectivity were detected in the resting-state analysis (i.e., step 1). In clusters where a significant modulation of striatal resting-state functional connectivity was observed

after specific symptom induction, we calculated the difference between resting-state functional connectivity and functional connectivity observed during specific symptom induction. Next, this variable was correlated with DY-BOCS symptom scores and inside scanner behavioural ratings in SPSS. These second-level analyses were performed independently for patients (n=77) and control subjects (n=30). This analysis procedure is summarized in Supplementary Figure 3.

In neuroimaging analyses significance threshold was established by means of a combination of voxel- and cluster-level significance thresholds. Specifically, the cluster extent threshold was determined using the AlphaSim function implemented in the SPM-REST toolbox by means of 5000 Monte Carlo simulations, with a voxel-level significance of $p < 0.01$ and the actual smoothing of data after model estimation.

RESULTS

Sociodemographical data

No significant differences in terms of age, gender, handedness and education level were observed between patients and controls (see Table 1).

Behavioral data

Overall, in patients, the severity of contamination/cleaning, aggressive/checking and symmetry/ordering symptom dimensions were significantly correlated with the behavioral data obtained after the fMRI sequence in which specific symptom related images were shown. Contamination/cleaning and aggressive/checking dimensions severity were significantly related with all the behavioral variables (anxiety level, intensity of intrusive thoughts and urge to ritualize experienced), rated by patients after the sequence in which contamination/cleaning related and aggressive/checking related stimuli were presented respectively. Finally, after the sequence where

symmetry/ordering symptoms were inducted, scores on the intensity of the urge to ritualize and the anxiety/trait scale of the POMS correlated significantly with the severity of the symmetry/ordering dimension while the anxiety score and the intensity of the intrusive thoughts were significantly correlated only with the aggressive/checking dimension severity. After resting state and neutral and general aversive sequences, no significant correlations were observed between behavioral variables and the severity of the symptom dimensions (see Figure 1). All the behavioral measures rated after each sequence were significantly different between OCD patients and healthy controls with the exception of the intensity of the intrusive thoughts after the general aversive sequence (Supplementary Figure 4) .

Neuroimaging data

Resting state

Specific neostriatal connectivity maps correlated with the severity of contamination/cleaning, aggressive/checking and symmetry/ordering symptom dimensions at resting state are summarized in Supplementary Table 1.

Symptom provocation

At rest, the severity of the contamination/cleaning dimension was positively correlated with the connectivity between the left DCP and the ventromedial prefrontal cortex (vmPFC) and further increased after specific symptom induction ($x,y,z = -14, 50, -2$; $T=2.34$) (Fig. 2A). Moreover, the left DCP-vmPFC connectivity during contamination/cleaning sequence was significantly different in comparison with the connectivity during the presentation of neutral, general aversive and aggressive/checking stimuli; in the symmetry/ordering sequence, the connectivity obtained differed from the connectivity corresponding to the contamination/cleaning but it did not reach statistical significance (Fig. 2B). The increase in the connectivity between left DCP and vmPFC observed during the contamination/cleaning provocation

sequence in comparison with the resting state was positively correlated with the anxiety, intensity of intrusive thoughts and urge to ritualize experienced by patients after the contamination/cleaning provocation sequence (Fig. 3A,B,C). This connectivity difference was significantly different between OCD patients with and without contamination/cleaning symptoms (Fig. 3D) although its correlation with the severity of contamination/cleaning symptoms was not statistically significant.

Contamination/cleaning severity was also inversely correlated with the connectivity between the right DC and insula bilaterally but specific symptom provocation showed an asymmetric modulation. Thus, the connectivity with the left insula extended to inferior frontal regions ($x,y,z= 48,16,2$; $T=3.02$) was further decreased during the visualization of specific symptom related images, while such connectivity became increased contralaterally, with the right insula ($x,y,z= -46, 20, -14$; $T=2.94$) (Fig. 4 A). Although the right DC-right insula connectivity during the contamination/cleaning symptom induction sequence was not significantly different from the connectivity observed in the other provoking sequences, the right DC-left insula connectivity showed a significant difference in the sequences where neutral and aggressive/checking related stimuli were presented in comparison with the contamination/cleaning provoking sequence (Fig. 4B).

During the aggressive/checking symptom induction, the connectivity between the right DCP and the left dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC), which was positively correlated with the severity of such symptoms at rest, was further significantly increased ($x,y,z= -38, -4, 38$; $T=3.01$) (Fig. 5A) but this increase observed during the aggressive/checking sequence was not significantly different from other provoking sequences (Fig. 5B).

Finally, the connectivity between the left DCP and the right sensorimotor cortex, which was inversely correlated with the severity of symmetry/ordering symptoms at rest, was even decreased during the sequence in which patients were observing

symmetry/ordering related images ($x,y,z= 56, -8, 42$; $T=3.41$) (fig. 6A). Left DCP-right sensorimotor cortex connectivity during symmetry/ordering sequence was only significantly different in comparison with resting state sequence but not in comparison with other provoking sequences (Fig. 6B). Results obtained in the different provocation sequences are summarized in Table 2.

None of these image-induced connectivity modulations were significantly observed in healthy controls. However, connectivity values corresponding to the clusters significantly modulated by the symptom provocation paradigm in patients were extracted in healthy controls for further characterize the relation among sequences and no significant differences were observed for any of the clusters analyzed as can be seen in Supplementary Figure 5.

DISCUSSION

In this study we used a symptom provocation protocol to evoke maximally specific symptoms for three different OCD dimensions: contamination/cleaning, aggressive/checking and symmetry/ordering. All OCD participants were carefully characterized with the DY-BOCS scale, and the scores on these three symptom dimensions were correlated with the resting-state connectivity maps of four different striatal seeds representative of the dorsal and ventral divisions of caudate and putamen nuclei. Next, these maps were used as baseline comparison assessments to evaluate the effects of specific symptom induction on striatal functional connectivity. Importantly, analyses of the behavioral data indicated that our protocol was successful in such specific symptom induction, since state assessments recorded after each sequence (assessing the level of anxiety, intensity of intrusive thoughts and urge to ritualize) showed a significant and mostly specific correlation with the corresponding DY-BOCS symptom dimensions. Only the assessments of anxiety and intensity of

intrusive thoughts obtained after symmetry/ordering induction were correlated with aggressive/checking symptoms, although the urge to ritualize was indeed associated with symmetry/ordering symptoms. We think this result reflects a specific feature of patients with symmetry/ordering compulsions; namely, the existence of 'magical thinking' (e.g. to perform repetitive routine actions in order to prevent a violent or aggressive fact), which in the DY-BOCS are considered as part of the aggressive/checking dimension (6). Nevertheless, we acknowledge that this finding may partially obscure the interpretation of functional connectivity changes observed after induction of symmetry/ordering symptoms.

Regarding imaging findings, we observed that the positive correlation between contamination/washing symptoms and left DCP-vmPFC connectivity was increased after inducing such symptoms, being such increase specifically observed after the induction of contamination/cleaning symptoms and being the magnitude of such increase positively related with the anxiety, intensity of intrusive thoughts and urge to ritualize that patients experienced during symptom induction. Therefore, we consider that left DCP-vmPFC functional connectivity should be underpinning both trait (i.e., DY-BOCS scores) and state (i.e., post-scanning assessments) features associated with contamination/cleaning symptoms. In line with this finding, Mataix-Cols et al. (5) detected a vmPFC hyperactivation after the induction of washing symptoms, although in that study the authors did not characterize the presence of specific symptoms in the patient sample. Therefore, our finding complements that previous report in two ways: i.) by demonstrating that not only vmPFC activity, but also its functional connectivity with the striatum is related with contamination/cleaning symptoms, and ii.) by showing that the vmPFC is related with both trait and state measurements of contamination/washing obsessions and compulsions. It is also worth mentioning that the vmPFC has been consistently reported to be involved in extinction learning (39-41) and response to CBT

(42,43), which may certainly account for the typically good response of OCD patients with these kind of overt compulsions to this therapeutic approach (44).

Contamination/cleaning symptoms were also inversely related, at baseline, to functional connectivity between the right DC and the bilateral insular cortices, which is in agreement with reports of insula activation during disgust processing (21), a nuclear feature of contamination/cleaning obsessions and compulsions. In this case, however, specific symptom induction resulted in a different modulation depending on the hemisphere: a further decrease in right DC-left insula connectivity and a connectivity increase in right DC-right insula connectivity. Interestingly, this result is similar to the findings of Jhung et al. (26), the only previous study assessing striatal functional connectivity in relation to contamination/washing symptoms. These authors found that functional connectivity between the left insula and the striatum was decreased at rest in patients with these symptoms, although functional connectivity between the striatum and the right insula increased during specific symptom induction. Further research is therefore warranted to better explore the lateralization of insulo-striatal connectivity in association with trait and state measurements of contamination/washing symptoms. Nevertheless, the results of Jhung et al. (26) involved ventral parts of the striatum, whereas our findings were located in dorsal insulo-striatal circuits. In this sense, functional connectivity between the ventral caudate and the insula has been also associated with sexual/religious symptoms (16), therefore suggesting that alterations in striato-insular connectivity may not be specific of contamination/washing symptoms. Indeed, in our study we observed a non-specific modulation of DC-insula connectivity across the different symptom provocation sequences. This result may be interpreted as reflecting a common pattern of response of patients with high trait contamination/cleaning symptoms in the form of an increased susceptibility to experience negative somatic states in front of general aversive stimuli (20).

Aggressive/checking symptoms were positively related with right DCP-left dlPFC connectivity, and this connectivity was further increased after specific symptom induction. Dorsal prefrontal regions have been previously observed to respond to aggressive/checking provocation (5), and this symptom dimension has been associated with alterations in executive functions (45). Likewise, symmetry/ordering symptoms were inversely related with left DCP-right sensorimotor cortex connectivity, being such connectivity further decreased after specific symptom induction. Previous reports show that structural alterations in the sensorimotor cortex are associated with symmetry/ordering symptoms (46), and this dimension has been related with specific clinical features, such as tics and sensory phenomena, allegedly underpinned by functional and structural alterations in the sensorimotor region (47,48). However, as described for right DC-insula connectivity, none of these modulations of baseline functional connectivity were specific for a particular group of symptoms, probably reflecting, as discussed in the above paragraph, a dimension-specific pattern of striatal connectivity change that may occur when confronting generally aversive stimuli.

Interestingly, all our findings involved functional connectivity alterations related with dorsal (caudate or putamen) seed locations. Despite ventral “motivation/affective” cortico-striatal circuits have been more classically related to core OCD symptoms (9), alterations in dorsal “cognitive” circuits have been also reported (15) and suggested to play a relevant role in OCD pathophysiology (10). Indeed, corticostriatal findings are probably more densely interconnected than previously thought (49), and affective/motivational states (as those induced by symptom provocation) have been shown to decrease segregated processing and enhance signal communication between normally disconnected regions (50). This framework may well serve, for instance, to account for the positive relationship between contamination/cleaning symptoms and DCP-vmPFC connectivity, two regions showing a negative pattern of connectivity at rest.

Our study is not without limitations. Firstly, our patients were recruited from a referral OCD unit in a tertiary hospital, and therefore, they show a high overall symptom severity that may not be representative of general community OCD samples. Secondly, our patients were under medication, although pharmacological treatment was kept stable throughout the study duration. Results of previous studies have suggested that medication may have a significant effect on corticostriatal connectivity (51), although such effects have been reported at the level of the ventral striatum and the orbitofrontal cortex, a circuit where we have not observed any significant finding. Moreover, other studies have reported no significant effects of antidepressant medication on fronto-striatal connectivity (52,53). Further studies may therefore aim to determine whether antidepressant medication has a significant effect on functional connectivity within dorsal corticostriatal circuits. Lastly, our patients underwent exposure to four aversive sequences within the same session, which might have resulted in a general and prolonged anxiety state throughout the fMRI session, and, therefore in significant carryover effects across provocation sequences. Nevertheless, the order of our aversive sequences was counterbalanced across subjects, and we allowed participants to relax between sequences and gave them specific instructions to rest before the next symptom provocation block.

In summary, in this study we have shown that different functional connectivity patterns from the dorsal striatum are associated with specific trait measurements of symptom severity in OCD. In addition, such associations may be modulated by specific symptom induction, although with a variable degree of specificity. These results provide novel evidence about the neurobiological factors underpinning the multidimensional model of OCD symptoms, which should be integrated with previous results from structural and activation functional neuroimaging studies with the aim of describing a neurobiological model of clinical heterogeneity in OCD.

Conflicts of interest: Authors report no conflicts of interest relating to this work.

Acknowledgements:

Funding for this study was provided by Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (PI09/01331, CP10/00604, PI13/00918, PI13/01958, PI14/00413), FEDER funds/European Regional Development Fund (ERDF) - a way to build Europe-, AGAUR (2014 SGR 1672), CS-M was supported by a Miguel Servet contract (CP10/00604) from the ISCIII. MS was supported by a Rio Hortega contract from Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (CM15/00189). CL-S was supported by the Ministerio de Educación, Cultura y Deporte de España (FPU12/01636).

The authors thank all of the study subjects as well as the staff from the Department of Psychiatry of Bellvitge University Hospital.

REFERENCES

1. Leckman JF, Bloch MH, King RA. (2009): Symptom dimensions and subtypes of obsessive-compulsive disorder: a developmental perspective. *Dialogues Clin Neurosci* 11(1): 21-33.
2. Mataix-Cols D, Rosario-Campos MC, Leckman JF. (2005): A Multidimensional Model of Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* 162: 228-238.
3. Alsobrook JP, Leckman JF, Goodman WK, Rasmussen SA, Pauls DL. (1999): Segregation analysis of obsessive-compulsive disorder using symptom-based factor scores. *Am J Med Genet* 88(6): 669-75.
4. Chacon P, Rosario-Campos MC, Pauls DL, Hounie, AG, Curi M, Akkerman F, et al. (2007): Obsessive-compulsive symptoms in sibling pairs concordant for obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B(4): 551-5.
5. Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML. (2004): Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 61(6): 564-76.
6. Rosario-Campos MC, Miguel EC, Quatrano S, Chacon P, Ferrao Y, Findley D, et al. (2006): The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS): an instrument for assessing obsessive-compulsive symptom dimensions. *Mol Psychiatry* 11(5): 495-504.
7. Radua J, Mataix-Cols D. (2009): Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 195(5): 393-402.
8. Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, Tignol J, Bioulac B, Allard M, et al. (2009): Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 65(1): 75-83.
9. Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET. (2008): Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev* 32(3): 525-49.
10. Milad MR, Rauch SL. (2012): Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways. *Trends Cogn Sci* 16(1): 43-51.
11. Piras F, Piras F, Chiapponi C, Girardi P, Caltagirone C, Spalletta G. (2015): Widespread structural brain changes in OCD: a systematic review of voxel-based morphometry studies. *Cortex* 62: 89-108.
12. Eng GK, Sim K, Chen SH. (2015): Meta-analytic investigations of structural grey matter, executive domain-related functional activations, and white matter diffusivity in obsessive-compulsive disorder: an integrative review. *Neurosci Biobehav Rev* 52: 233-57.
13. Stern ER, Taylor SF. (2014): Cognitive Neuroscience of Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychiatr Clin North Am* 37(3): 337-52.
14. Di Martino A, Scheres A, Margulies DS, Kelly AM, Uddin LQ, Shehzad Z, et al. (2008): Functional connectivity of human striatum: a resting state fMRI study. *Cereb Cortex* 18(12): 2735-2747.
15. Harrison BJ, Pujol J, Cardoner N, Deus J, Alonso P, López-Solà M, et al. (2013): Brain corticostriatal systems and the major clinical symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 73(4): 321-8.
16. Harrison BJ, Soriano-Mas C, Pujol J, Ortiz H, López-Solà M, Hernández-Ribas R, et al. (2009): Altered corticostriatal functional connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 66(11): 1189-200.

17. Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, Baker JR, Weisskoff RM, Kennedy DN, et al. (1996): Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 53(7): 595-606.
18. Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HC, Savage CR, Fischman AJ. (1994): Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 51(1): 62-70.
19. Adler CM, McDonough-Ryan P, Sax KW, Holland SK, Arndt S, Strakowski SM. (2000): fMRI of neuronal activation with symptom provocation in unmedicated patients with obsessive compulsive disorder. *J Psychiatr Res* 34(4-5): 317-24.
20. Schienle A, Schäfer A, Stark R, Walter B, Vaitl D. (2005): Neural responses of OCD patients towards disorder-relevant, generally disgust-inducing and fear-inducing pictures. *Int J Psychophysiol* 57(1): 69-77.
21. Phillips ML, Marks IM, Senior C, Lythgoe D, O'Dwyer AM, Meehan O, et al. (2000): A differential neural response in obsessive-compulsive disorder patients with washing compared with checking symptoms to disgust. *Psychol Med* 30(5): 1037-50.
22. Shapira NA, Liu Y, He AG, Bradley MM, Lessig MC, James GA, et al. (2003): Brain activation by disgust-inducing pictures in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 54(7): 751-6.
23. Murayama K, Nakao T, Sanematsu H, Okada K, Yoshiura T, Tomita M, et al. (2013): Differential neural network of checking versus washing symptoms in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 40: 160-6.
24. Baioui A, Pilgramm J, Merz CJ, Walter B, Vaitl D, Stark R. (2013): Neural response in obsessive-compulsive washers depends on individual fit of triggers. *Front Hum Neurosci* 7: 143.
25. Chen XL, Xie JX, Han HB, Cui YH, Zhang BQ. (2004): MR perfusion-weighted imaging and quantitative analysis of cerebral hemodynamics with symptom provocation in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosci Lett* 370(2-3): 206-11.
26. Jung K, Ku J, Kim SJ, Lee H, Kim KR, An SK, et al. (2014): Distinct functional connectivity of limbic network in the washing type obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 53: 149-155.
27. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. (1997): Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Clinician Version (SCID-CV). Washington, DC: *American Psychiatric Press, Inc.*
28. American Psychiatric Association (1994): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press.
29. First MB SR, Gibbon M, Williams JB. (2007): Structured Clinical Interview for DSM-IV-RS Axis I Disorders: Non-patient Edition (SCID-I/NP). *Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute: New York, NY.*
30. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. (1989): The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 46(11): 1006-11.
31. Hamilton M. (1960): A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56-62.
32. Rasmussen SA, Eisen JL. (1989): Clinical features and phenomenology of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Ann* 19: 67-73.

33. Mataix-Cols D, Rauch SL, Manzo PA, Jenike MA, Baer L. (1999): Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 156(9): 1409-16.
34. Alonso P, Menchon JM, Pifarre J, Mataix-Cols D, Torres L, Salgado P, et al. (2001): Long-term follow-up and predictors of clinical outcome in obsessive-compulsive patients treated with serotonin reuptake inhibitors and behavioral therapy. *J Clin Psychiatry* 62(7): 535-40.
35. Lang PJ, Greenwald MK, Bradley MM, Hamm AO. (1993): Looking at pictures: affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology* 30(3): 261-73.
36. Mataix-Cols D, Lawrence NS, Wooderson S, Speckens A, Phillips ML. (2009): The Maudsley Obsessive-Compulsive Stimuli Set: validation of a standardized paradigm for symptom-specific provocation in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 168: 238-41.
37. de Wit SJ, van der Werf YD, Mataix-Cols D, Trujillo JP, van Oppen P, Veltman DJ. (2015): Emotion regulation before and after transcranial magnetic stimulation in obsessive compulsive disorder. *Psychol Med* 45(14): 3059-73.
38. McNair DM, Lorr M, Droppleman LF. (1992): *Manual for the Profile of Mood States*. San Diego, California: Educational and Industrial Testing Service.
39. Kalisch R, Korenfeld E, Stephan KE, Weiskopf N, Seymour B, Dolan RJ. (2006): Context dependent human extinction memory is mediated by a ventromedial prefrontal and hippocampal network. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 26(37): 9503-11.
40. Phelps EA, Delgado MR, Nearing KI, LeDoux JE. (2004): Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron* 43(6): 897-905.
41. Sotres-Bayon F, Cain CK, LeDoux JE. (2006): Brain mechanisms of fear extinction: historical perspectives on the contribution of prefrontal cortex. *Biol Psychiatry* 60(4): 329-36.
42. Bryant RA, Felmingham K, Whitford TJ, Kemp A, Hughes G, Peduto A, et al. (2008): Rostral anterior cingulate volume predicts treatment response to cognitive-behavioural therapy for posttraumatic stress disorder. *J Psychiatry Neurosci* 33(2): 142-6.
43. Fullana MA, Cardoner N, Alonso P, Subirà M, López-Solà C, Pujol J, et al. (2013): Brain regions related to fear extinction in obsessive-compulsive disorder and its relation to exposure therapy outcome: a morphometric study. *Psychol Med* 44(4): 845-56.
44. Starcevic V, Brakoulias V. (2008): Symptom of obsessive-compulsive disorder: are they relevant for treatment? *Aust N Z Psychiatry* 42(8): 651-61.
45. Hashimoto N, Nakaaki S, Omori IM, Fujioi J, Noguchi Y, Murata Y, et al. (2011): Distinct neuropsychological profiles of three major symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 187(1-2): 166-73.
46. van den Heuvel OA, Remijnse PL, Mataix-Cols D, Vrenken H, Groenewegen HJ, Uylings HB, et al. (2009): The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain* 132(Pt 4): 853-68.
47. de Vries FE, van den Heuvel OA, Cath DC, Groenewegen HJ, van Balkom AJ, Boellaard R, et al. (2013): Limbic and motor circuits involved in symmetry behavior in Tourette's syndrome. *CNS Spectrums* 18(1): 34-42.
48. Subirà M, Sato JR, Alonso P, do Rosário MC, Segalàs C, Batistuzzo MC, et al. (2015): Brain structural correlates of sensory phenomena in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 40(4): 232-40.

49. Göttlich M, Krämer UM, Kordon A, Hohagen F, Zurowski B. (2014): Decreased limbic and increased fronto-parietal connectivity in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Hum Brain Mapp* 35(11): 5617-32.
50. Kinnison J, Padmala S, Choi JM, Pessoa L. (2012): Network analysis reveals increased integration during emotional and motivational processing. *J Neurosci* 32(24): 8361-72.
51. Posner J, Marsh R, Maia TV, Peterson BS, Gruber A, Simpson HB. (2014): Reduced functional connectivity within the limbic cortico-striato-thalamo-cortical loop in unmedicated adults with obsessive-compulsive disorder. *Hum Brain Mapp* 35(6): 2852-60.
52. McCabe C, Mishor Z. (2011a): Antidepressant medications reduce subcortical-cortical resting-state functional connectivity in healthy volunteers. *Neuroimage* 57(4): 1317-23.
53. McCabe C, Mishor Z, Filippini N, Cowen PJ, Taylor MJ, Harmer CJ. (2011b): SSRI administration reduces resting state functional connectivity in dorso-medial prefrontal cortex. *Mol Psychiatry* 16(6): 592-4.

TABLES AND FIGURES

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of OCD patients and healthy controls.

	OCD (n=77)	Controls (n=30)	Statistic ^a	p
Age (mean±SD)	36.64 ± 9.348	35.53 ± 7.642	0.575	0.566
Gender (female, n%)	35 (45.45%)	15 (50%)	0.179	0.829
Educational level (n,%)			5.56	0.062
4-9 years	22 (28.9%)	2 (7.1%)		
10-15 years	42 (53.9%)	20 (67.9%)		
16-22 years	13 (17.1%)	8 (25.0%)		
YBOCS-obsessions (mean±SD)	11.05 ± 3.252			
YBOCS-compulsions (mean±SD)	11.19 ± 3.513			
YBOCS-total (mean±SD)	22.30 ± 6.614			
Aggr/check severity ^b (mean±SD)	5.58 ± 4.797			
Sexual/religious severity ^b (mean±SD)	2.21 ± 4.165			
Sym/order severity ^b (mean±SD)	4.90 ± 5.059			
Contam/clean severity ^b (mean±SD)	5.92 ± 5.211			
Hoarding severity ^b (mean±SD)	1.90 ± 3.417			
Miscellaneous severity ^b (mean±SD)	1.82 ± 3.838			
Impairment ^b (mean±SD)	9.51 ± 2.746			
Total severity ^b (mean±SD)	9.79 ± 2.935			
Global severity ^b (mean±SD)	11.82 ± 1.998			

SD, Standard Deviation; YBOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; Aggr/check, Aggressive/checking; Sym/order, Symmetry/ordering; Contam/clean, Contamination/cleaning; ^aStatistic value corresponds to t-student test for continuous variables and chi-square test for categorical variables; ^bSeverity of clinical dimensions, Impairment, Total severity and Global severity correspond to D-YBOCS scores.

Table 2. Corticostriatal connectivity patterns modulated by the symptom provocation paradigm. The sense of the correlation with symptom severity at rest and the direction in which symptom induction modulates each striatal connectivity pattern are specified.

Connectivity	Symptom	Correlation with the severity at rest	Modulation	Coordinates (x,y,z)	T (Symptom Induction)
<i>Left DCP-Left vmPFC</i>	Contamination/ Cleaning	+	Increase	(-14, 50, -2)	2.34
<i>Right DC-Left insula</i>	Contamination/ Cleaning	-	Decrease	(48, 16, 2)	3.02
<i>Right DC-Right insula</i>	Contamination/ Cleaning	-	Increase	(-46, 20, -14)	2.94
<i>Left DCP-Right sensorimotor cortex</i>	Symmetry/ Ordering	-	Decrease	(56, -8, 42)	3.41
<i>Right DCP-Left dlPFC</i>	Aggressive/ Checking	+	Increase	(-38, -4, 38)	3.01

x,y,x coordinates are reported in standard Montreal Neurological Institute space.

Figure 1. Correlations between the ratings provided by subjects after each sequence (ANX: anxiety; IT: intrusive thoughts; UR: urge to ritualize; POMS: tension/anxiety sub-scale of *The Profile of Mood States Questionnaire*) and severity of aggressive/checking (leftbar), symmetry/ordering (middle bar) and contamination/cleaning symptom dimensions (right bar). * indicates significant correlations ($p < 0.05$).

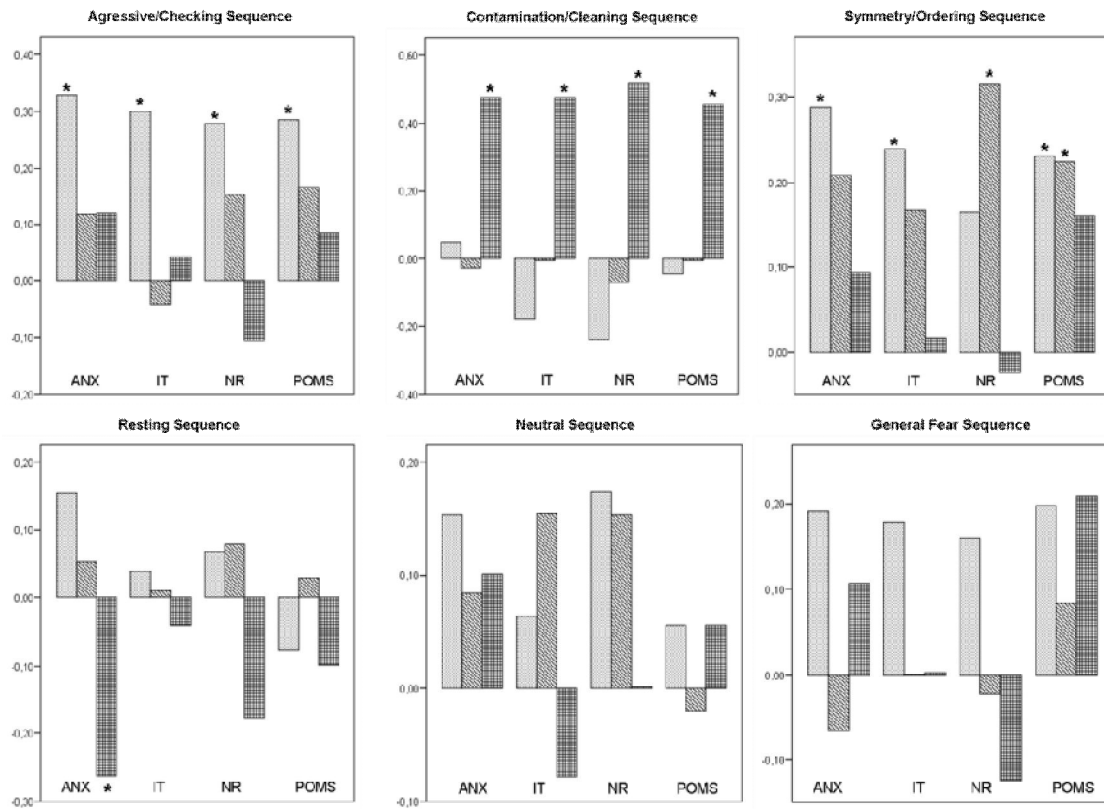


Figure 2. A. Connectivity between left DCP and left vmPFC correlated with contamination/cleaning severity at rest, and this connectivity further increased during symptom provocation. **B.** Bar plot shows the value of the connectivity between both regions during each sequence (Cont: contamination/cleaning, Rest: resting state, Neutr: neutral, Avers: general aversive, Aggress: aggressive/checking, Sym: symmetry/ordering). *indicates significant differences with contamination/cleaning sequence. Color bar indicates t value. L indicates left hemisphere.

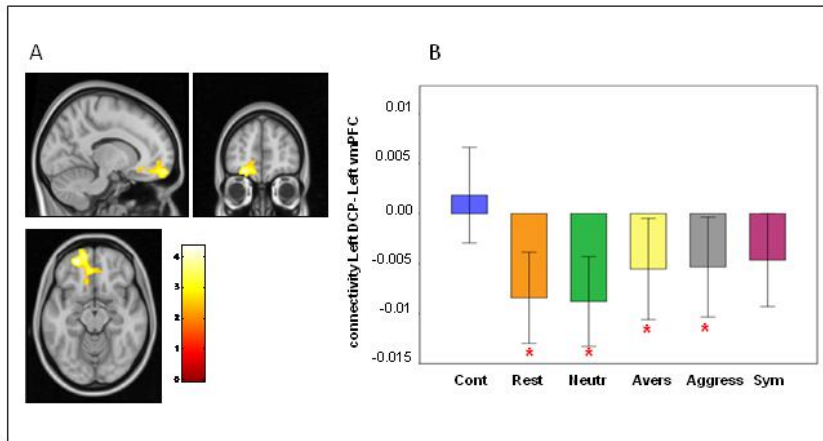


Figure 3. Correlations between the connectivity increase after contamination/cleaning symptom induction (contamination/cleaning-resting connectivity values) and the scores reported by subjects on anxiety level (**A**), intensity of intrusive thoughts (**B**) and intensity of urges to ritualize (**C**) after contamination/cleaning symptom induction. **D.** Box-plot shows the difference in the connectivity increase between OCD patients with and without contamination/cleaning symptoms.

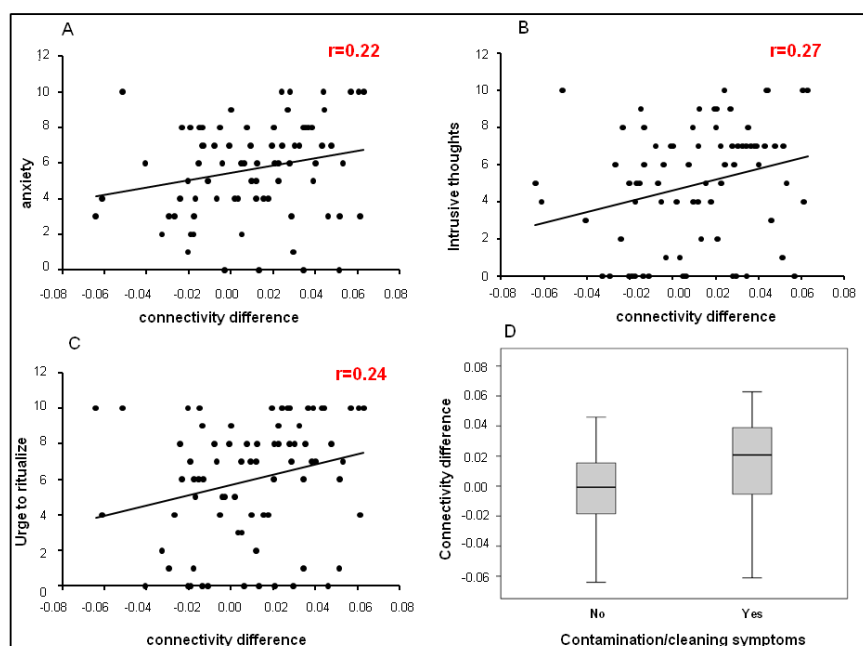


Figure 4. A. Connectivity between right DC and bilateral insulae negatively correlated with contamination/cleaning severity at rest. After symptom induction, right DC-left insula connectivity decreased, while right DC-right insula increased. Bar plots display connectivity values between right DC and right insula (**B**) and between right DC and left insula (**C**) for each sequence (Cont: contamination/cleaning, Rest: resting state, Neutr: neutral, Avers: general aversive, Aggress: aggressive/checking, Sym: symmetry/ordering). *indicates significant differences with contamination/cleaning sequence. Color bar indicates t value. L indicates left hemisphere.

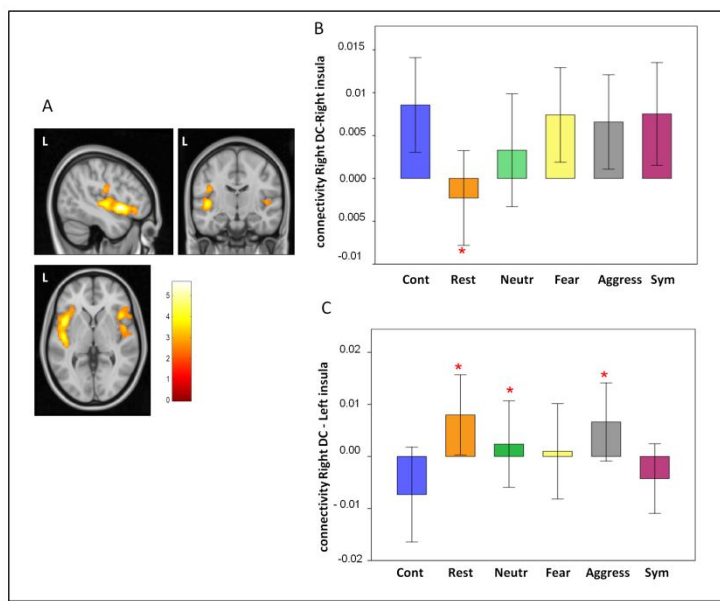


Figure 5. A. Connectivity between right DCP and left dIPFC correlated with aggressive/checking severity at rest. This connectivity increased during symptom provocation. **B.** Bar plot shows the value of the connectivity between both regions for each sequence (Aggress: aggressive/checking, Rest: resting state, Neutr: neutral, Avers: general aversive, Sym: symmetry/ordering, Cont: contamination/cleaning). *indicates significant differences with aggressive/checking sequence. Color bar indicates t value. L indicates left hemisphere.

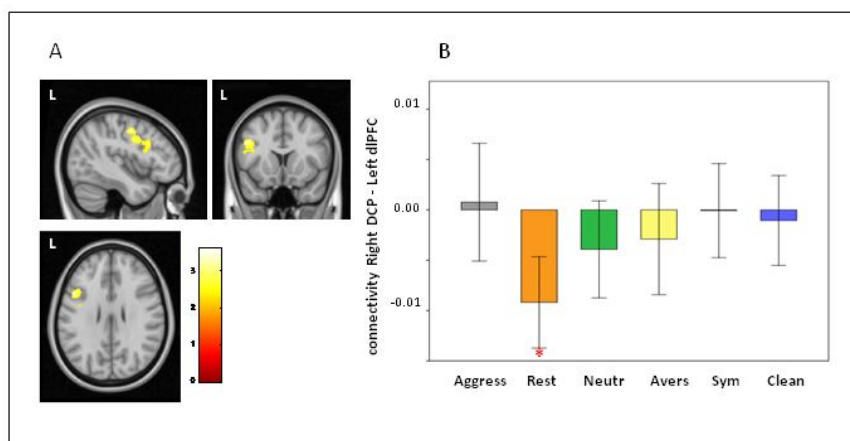
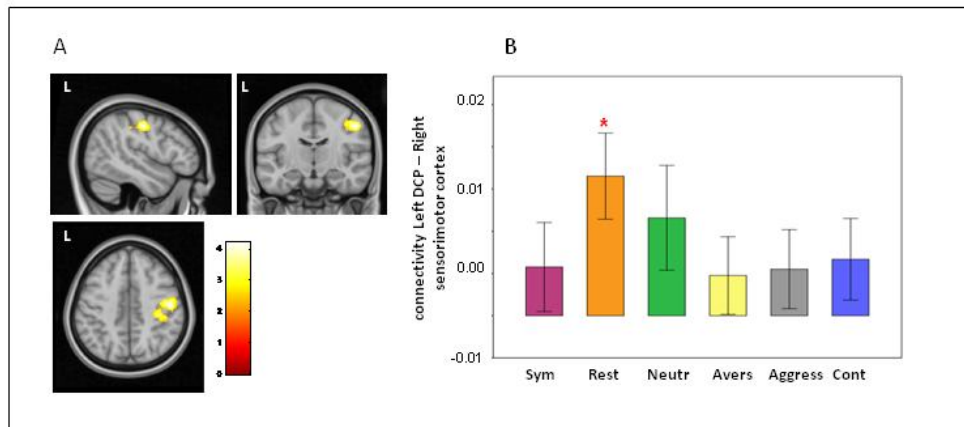


Figure 6. A. Connectivity between left DCP and right sensorimotor cortex inversely correlated with symmetry/ordering severity at rest. During symptom induction, this connectivity was further decreased. **B.** Bar plot shows the value of the connectivity between both regions for each sequence (Sym: symmetry/ordering, Rest: resting state, Neutr: neutral, Avers: general aversive, Aggress: aggressive/checking, Cont: contamination/cleaning). *indicates significant differences with contamination/cleaning sequence. Color bar indicates t value. L indicates left hemisphere.

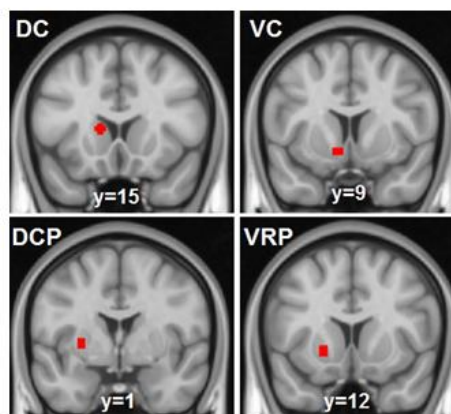


SUPPLEMENTARY MATERIAL

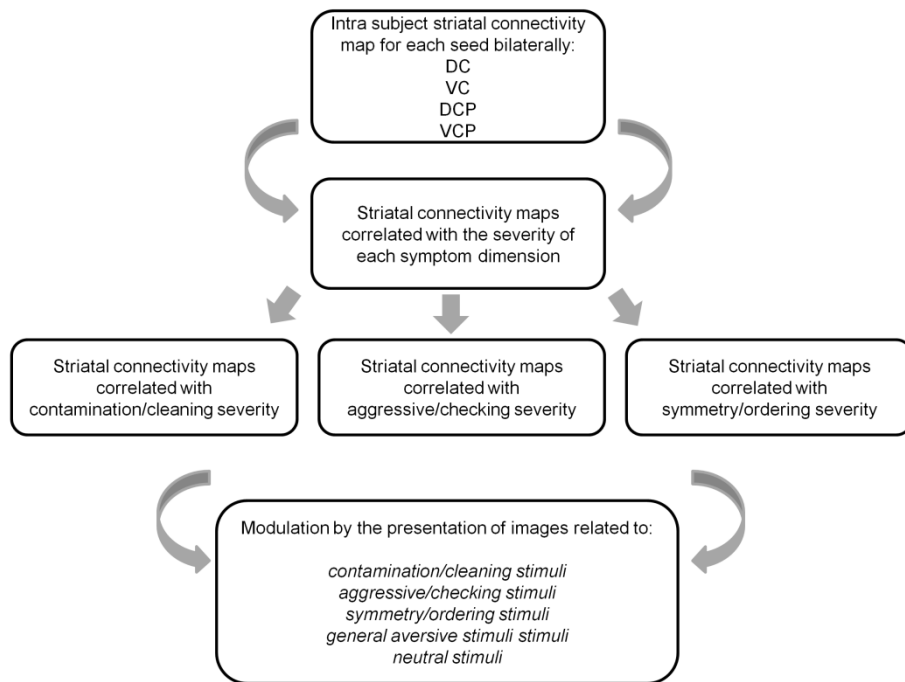
Supplementary Figure 1. Examples of the images used for each symptom induction sequence.



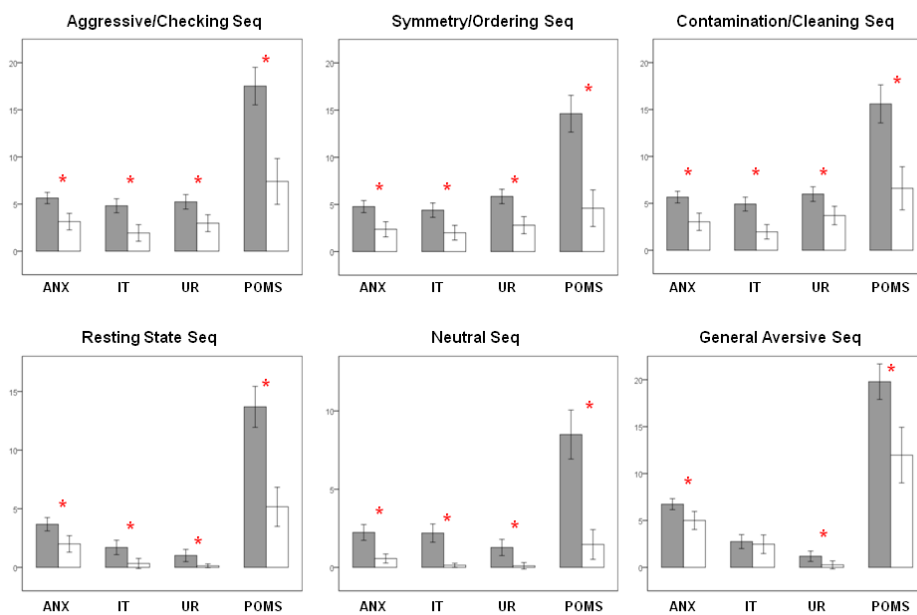
Supplementary Figure 2. Neostriatal seed placements (DC: dorsal caudate, VC: ventral caudate, DCP: dorsal-caudal putamen, VRP: ventral-rostral putamen) corresponding to left hemisphere, overlaid on high resolution coronal sections. y denotes the anterior-posterior coordinate in standard Montreal Neurological Institute (MNI) space.



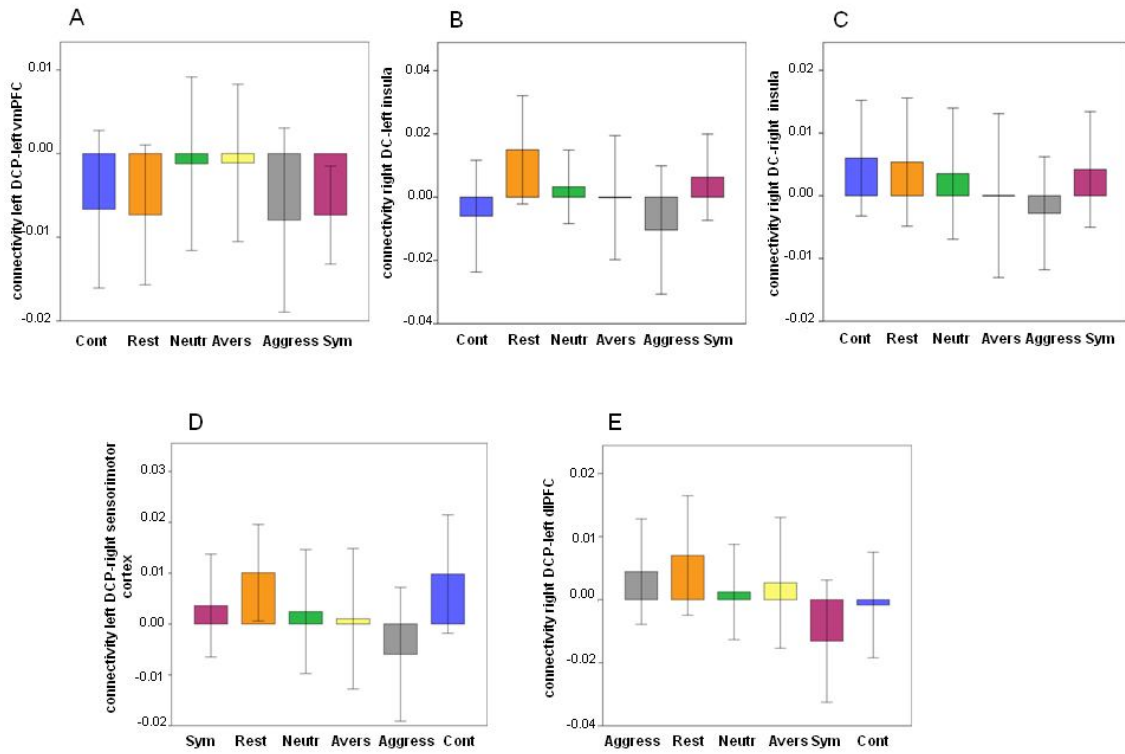
Supplementary Figure 3. Flowchart summarizing the analysis procedure.



Supplementary Figure 4. Behavioural variables referred by OCD patients (filled bars) and controls (white bars) after each fMRI sequence (ANX: anxiety, IT: intrusive thoughts, UR: urge to ritualize, POMS: tension/anxiety sub-scale of The Profile of Mood States Questionnaire). *indicates significant differences ($p < 0.05$).



Supplementary Figure 5. Bar plots show the value of the connectivity between left DCP and left vmPFC (A), right DC and left insula (B), right DC and right insula (C), left DCP and right sensorimotor cortex (D) and between right DCP and left dlPFC (E) for each sequence in healthy controls. No significant differences were observed in connectivity values among sequences.



Supplementary Table 1. Whole-brain connectivity maps of 4 neostriatal seeds that correlate with the severity of contamination/cleaning (Cont/Clean), aggressive/checking (Aggress/Check) and symmetry/ordering (Sym/Order) symptom dimensions at rest. Seeds are considered bilaterally and in case that no significant results were observed, each hemisphere was considered separately. Shaded data correspond to the results that have shown to be modulated by the symptom provocation paradigm.

	Coordinates (x,y,z)	Correlation sign	T	KE	Localization
DORSAL CAUDATE					
<i>Aggress/Check</i>	(-58, 8,20)	Pos	4.49	570	Left IFG, Rolandic operculum, precentral and postcentral gyri
<i>Cont/Clean</i>	(-44, 8, -4)	Neg	5.65	2225	Left insula, IFG, Rolandic operculum, STG, postcentral, postcentral gyrus
	(44, 22, -6)	Neg	4.89	1424	Right insula, IFG, STG, Rolandic operculum, putamen, pallidum, amygdala
<i>Sym/Order Right</i>	(-2, -60, 64)	Neg	4.05	475	Left and Right precuneus
VENTRAL CAUDATE					
<i>Aggress/Check</i>	(-28, 8, -10)	Pos	4.39	832	Left insula, putamen, hippocampus, pallidum, IFG, amygdala, STG
<i>Sym/Order</i>	(-58, -48, -14)	Pos	3.71	977	Left inf/mid temporal gyrus, inf/mid occipital gyrus, fusiform gyrus
<i>Cont/Clean Left</i>	(50, -6, -14)	Pos	3.60	443	Right superior/middle temporal gyrus, Rolandic operculum, insula
DORSO CAUDAL PUTAMEN					
<i>Aggress/Check</i>	(-32, 20, 16)	Pos	3.62	494	Left precentral and postcentral gyri, IFG, insula
<i>Sym/Order Left</i>	(50, -14, 42)	Neg	4.22	900	Right precentral, postcentral and supramarginal gyri
<i>Cont/Clean Bilat</i>	(-26, 52, -14)	Pos	4.35	809	Left superior/middle/medial frontal region, gyrus rectus, ACC
	(-46, -62, 24)	Pos	4.25	718	Left angular gyrus, middle temporal gyrus
<i>Cont/Clean Bilat</i>	(-2, -72, -2)	Neg	3.37	655	Left and Right lingual gyri, left cerebellum, calcarine and fusiform gyri, IOG
VENTRO ROSTRAL PUTAMEN					
<i>Cont/Clean Right</i>	(-42, -52, 62)	Pos	4.77	558	Left postcentral gyrus, superior and inferior parietal regions

Coordinates are reported in standard Montreal Neurological Institute (MNI) space. IFG, inferior frontal gyrus; STG, superior temporal gyrus; ACC, anterior cingulate cortex; IOG, inferior occipital gyrus.

DISCUSSIÓ GENERAL

5. DISCUSSIÓ GENERAL

En general, els resultats obtinguts dels treballs que conformen aquesta tesi contribueixen a augmentar la caracterització clínica i neurobiològica de l'heterogeneïtat simptomàtica del TOC.

En el cas dels subtipus clínics proposats a partir del model d'**obsessions autògenes i reactives** i els associats a la presència o absència de **fenòmens sensorials** o **esdeveniments vitals estressants** associats a l'inici del trastorn, els treballs presentats suposen la primera aproximació a la identificació de les possibles bases neurals estructurals subjacents. Per altra banda, en el cas del **model multidimensional** del TOC, àmpliament integrat a la pràctica clínica i més estudiat a nivell estructural i funcional, s'ha optat per intentar ampliar el coneixement des del punt de vista de la connectivitat funcional corticoestriatal i a través d'un experiment de provocació de símptomes amb l'objectiu de buscar la màxima especificitat dels resultats. En general, i d'acord al que alguns estudis previs ja suggerien (Menzies i cols., 2008; Milad i Rauch, 2012; Nakao i cols., 2014), els resultats obtinguts mostren la implicació de regions cerebrals més enllà de les que conformen estrictament els circuits frontoestriatals.

Al llarg dels treballs realitzats, s'observà una distribució naturalista de la proporció de pacients amb un predomini d'**obsessions autògenes i reactives** (Besiroglu i cols., 2007; Belloch i cols., 2010), d'aquells que presentaven **fenòmens sensorials** com a part de la seva simptomatologia obsessivocompulsiva (Ferrão i cols., 2012; Gomes de Alvarenga i cols., 2012; Lee i cols., 2009; Rosario i cols., 2009) i dels pacients que associaven l'inici del trastorn amb l'antecedent d'algun **esdeveniment vital estressant**, ja sigui de valència positiva, negativa o neutra. En aquest darrer cas, la freqüència observada en els diversos estudis publicats mostra una elevada variabilitat (Real i cols., 2011; Rosso i cols., 2012), suggerint l'existència de diferències metodològiques a l'hora d'avaluar aquesta variable clínica. A banda del possible biaix de record implícit en el fet de que es tracta d'informació obtinguda de forma retrospectiva, cal tenir en compte que l'escala de Paykel no és una escala d'*screening*, i que l'entrevista clínica és el mètode considerat com a *gold standard* per a avaluar la presència d'esdeveniments estressants (Monroe i cols., 2008). Així doncs, és l'entrevistador i no el pacient qui, en última instància, determina si un esdeveniment concret produí una interferència funcional significativa en el pacient i, per tant, podria ser considerat un esdeveniment estressant. En aquest sentit,

doncs, probablement seria útil enfocar part de la recerca al voltant del desenvolupament de protocols d'avaluació més concrets amb l'objectiu d'obtenir una estimació acurada i transversal sobre la prevalença d'aquesta variable clínica. En l'últim treball presentat, utilitzant el **model multidimensional**, l'avaluació de cada un dels símptomes es realitzà des d'un punt de vista dimensional, fet que va permetre obtenir, per a cada pacient, una puntuació corresponent a cada dimensió clínica, enlloc d'utilitzar una distribució dels pacients en funció de la dimensió clínica predominant.

A nivell clínic, els resultats obtinguts repliquen parcialment les dades reportades a la literatura per als diversos fenotips clínics avaluats. Així, s'observà una associació entre el predomini d'**obsessions autògenes** (que inclourien aquelles obsessions relacionades amb un contingut agressiu, de pensament màgic, sexual, religiós i moral) i una menor edat d'inici del trastorn. Les dades prèvies en relació a aquesta associació són poc consistents, possiblement per discrepàncies en la pròpia definició temporal de l'inici del trastorn, per exemple, tenint en compte, o no, els símptomes d'intensitat subclínica. L'absència d'**esdeveniments vitals estressants** coincidint amb l'inici del trastorn també s'associà amb una menor edat d'inici, tal i com ja s'havia observat en el treball previ portat a terme pel nostre grup (Real i cols., 2011). Aquesta relació s'emmarcaria en la hipòtesi, suggerida per alguns autors, sobre la possibilitat de que el TOC iniciat independentment de la presència de **factors vitals estressants** pugui constituir un subtipus de trastorn amb major influència genètica (Real i cols., 2011). Tanmateix, en aquest context i contràriament a allò esperat segons dades prèvies (Albert i cols., 2002; Real i cols., 2011), no observàrem diferències en el percentatge de pacients que presentaven antecedents familiars de TOC en funció de la presència o no d'**esdeveniments vitals estressants** associats a l'inici del TOC.

Així mateix, els nostres resultats suggereixen una associació entre el gènere femení i l'estrès com a factor desencadenant dels símptomes obsessivocompulsius, tal i com ja havien reportat estudis previs (Bogetto i cols., 1999; Real i cols., 2011; Rosso i cols., 2012) i estan d'acord també amb la major vulnerabilitat de les dones a desenvolupar trastorns d'ansietat o afectius en resposta a l'exposició a l'estrès (Piccinelli i Wilkinson, 2000). A diferència del que havíem hipotetitzat en base als estudis previs, però, no observàrem associacions entre el TOC independent de **factors vitals estressants** i una major freqüència d'antecedents familiars de TOC o de tics comòrbids, que reforçaria aquest component genètic.

En relació a un altre dels fenotips clínics avaluats, tampoc observarem associacions entre la comorbiditat amb tics i la presència de **fenòmens sensorials** precedint o acompanyant les compulsions, tal i com s'havia hipotetitzat per la similitud entre els **fenòmens sensorials** i la sensació d'urgència experimentada abans de l'aparició dels tics. Malgrat resulta impossible establir amb certesa una causa per a l'absència d'associacions entre aquestes dues variables, la impressió, des del punt de vista clínic, és que la nostra mostra d'estudi inclou un percentatge anormalment baix, segons xifres habitualment reportades en altres estudis (Gomes de Alvarenga i cols., 2012; Rosario-Campos i cols., 2005), de pacients amb comorbiditat amb tics, plantejant la possible existència de diferències en la valoració d'aquesta variable clínic entre diversos grups de recerca i la necessitat d'establir protocols d'avaluació més homogenis.

El perfil del contingut dels símptomes obsessivocompulsius, però, sí que fou diferent en els diversos subtipus clínics del trastorn proposats. Mentre que, coincidint amb diversos estudis previs, la presència de **fenòmens sensorials** s'associà a una major severitat del trastorn en general i de forma específica, dels símptomes d'**ordre/simetria** (Ferrão i cols., 2012; Rosario i cols., 2009), l'antecedent d'algun **factor vital estressant** associat a l'inici del trastorn es relacionà amb una freqüència major de símptomes de **contaminació/neteja** i una menor freqüència de símptomes d'**acumulació**. En aquest cas, els resultats coincideixen parcialment amb dades reportades prèviament, de manera que es replicà la relació entre els **esdeveniments estressants** i els símptomes de **contaminació/neteja**, més freqüents en dones (Labad i cols., 2008; Torresan i cols., 2013). En canvi, la relació amb altres dimensions simptomàtiques sembla menys clara ja que alguns treballs han reportat associacions entre la presència d'**esdeveniments vitals estressants** a l'inici del trastorn i els símptomes de contingut somàtic (Rosso i cols., 2012) i d'**agressivitat/comprovació** (Maina i cols., 1999; Uguz i cols., 2007), mentre que nosaltres observarem una relació negativa amb els símptomes d'**acumulació**. De tota manera, però, els resultats al voltant dels símptomes d'**acumulació** han de ser valorats amb cura, sobretot els d'aquells estudis més antics, ja que les mostres de pacients amb símptomes d'**acumulació** podrien incloure pacients amb diagnòstics diferents al TOC, com el de trastorn d'acumulació.

D'entre els resultats obtinguts de les anàlisis estructurals realitzades, en el primer estudi destaca la relació entre un major volum de SG a l'opercle Rolàndic dret amb extensió al còrtex insular posterior així com al putamen dorsal bilateral i el predomini d'**obsessions**

reactives. L'opercle Rolàndic, corresponent a l'àrea 43 de Brodmann i localitzat al còrtex somatosensorial secundari, ha estat prèviament relacionat amb la impulsivitat (Carmona i cols., 2005; Moreno-López i cols., 2012) i amb la generació de tics, més concretament, amb les sensacions d'urgència prèvies a l'aparició dels tics, similars als **fenòmens sensorials** que refereixen alguns dels pacients amb TOC precedint o acompanyant les compulsions. En base als resultats obtinguts, es podria suggerir que el menor volum de SG observat a l'opercle Rolàndic en el grup de pacients amb **obsessions autògenes** es podria relacionar, en part, amb la naturalesa impulsiva d'alguns dels símptomes que presentarien aquest subgrup de pacients, com ara les fòbies d'impulsió, i amb l'alteració en el control inhibitori que s'hi ha observat, que traduiria la dificultat per a filtrar aquelles distraccions irrellevants (Lee i cols., 2010). Per altra banda, el còrtex insular posterior es troba implicat en la integració d'experiències perceptives, especialment aquelles relacionades amb les percepcions esqueleto-motors i cenestèsiques (Augustine i cols., 1996), que podrien recordar, de nou, a aquelles experiències subjectives corresponents als **fenòmens sensorials**. Aquestes experiències han estat associades sobretot als símptomes d'**ordre/simetria** (Belloch i cols., 2016; Rosario i cols., 2009), que estarien inclosos dins del subgrup amb **obsessions reactives** en la proposta de classificació de Lee i Kwon (2003, 2005). En comparació amb el grup control, els pacients amb predomini d'**obsessions de tipus reactiu** mostraren també un augment de volum de SG al putamen dorsal bilateral, una estructura íntimament relacionada amb la formació d'hàbits i el desenvolupament de seqüències motores estereotipades i conductes compulsives (Balleine i O'Doherty, 2010; Hollander i cols., 2005; Ruge i Wolfensteller, 2013). En aquesta línia, és interessant recordar el concepte clínic d'obsessions pures (Baer, 1994), és a dir, aquelles obsessions que no s'acompanyen de compulsions motores obertes, encara que sí que poden fer-ho de compulsions mentals (Williams i cols., 2011), i que fan referència a obsessions principalment de contingut agressiu, sexual, religiós o moral, incloses al subtipus **autogen** en aquest model. Seguint aquesta mateixa línia de raonament, el major volum de SG al lòbul temporal anterior observat en aquells pacients amb un predomini d'**obsessions autògenes** podria relacionar-se amb processos cognitius implicats en judicis de contingut moral (Moll i cols., 2005; Zhan i cols., 2009).

En el segon treball, centrat en el subtipus de TOC amb **fenòmens sensorials**, les anàlisis de neuroimatge mostraren un major volum de SG al còrtex sensorimotor medial

bilateral, independentment de possibles factors de confusió com la comorbiditat amb tics, en el subgrup amb **fenòmens sensorials** en comparació amb aquells pacients que no en presentaven. En comparar els pacients amb **fenòmens sensorials** amb els controls, les diferències s'estengueren cap a altres àrees motores com el putamen, el tàlem i la regió motora mesencefàlica. Malgrat que la naturalesa transversal de les anàlisis no permeten obtenir una conclusió clara sobre l'origen dels increments de SG, aquests estan en concordança amb l'existència d'una hiperexcitabilitat i una alteració de la regulació de l'entrada de la informació sensorial (sensorial *gating*), fenòmens descrits a nivell electrofisiològic en pacients amb TOC (Ahmari i cols., 2012, Rossi i cols., 2005, Russo i cols., 2014). Tant si l'increment de volum deriva d'un augment en el processament d'informació somatosensorial (traduït a nivell clínic com a conductes motores repetitives) (Draganski i cols., 2010; May, 2011), com si es aquest volum augmentat ja era observable a l'inici del trastorn, de manera que conferís una vulnerabilitat específica a presentar una activitat sensorimotora incrementada, ambdues explicacions s'ajusten a la hipòtesi d'alteració en el *gating* sensorial. A més, la hiperactivitat del còrtex sensorimotor i la influència de la informació somatosensorial sobre l'activitat cortical motora s'han observat de manera consistent en associació amb les sensacions d'urgència prèvies a l'aparició de tics (Bohlhalter i cols., 2006; Hampson i cols., 2009; Neuner i cols., 2014; Wang i cols., 2011), mentre que l'activitat neural a l'àrea sensorimotora s'ha relacionat amb sensacions d'urgència experimentades en altres contextos, com la supressió voluntària del parpelleig o la urgència de tossir (Berman i cols., 2012; Farrell i cols., 2012). Igualment, les alteracions subcorticals esteses cap a la regió mesencefàlica, observades en comparar aquells pacients amb **fenòmens sensorials** i els controls a nivell de cervell sencer, també recolzen aquesta hipòtesi. El nucli pedunculopontí tegmental, que forma part d'aquesta regió mesencefàlica (Ryczko i Dubuc, 2013), està críticament implicat en el test d'inhibició per pre-pols (*prepulse inhibition test*) (Fendt i cols., 2001), que es considera una mesura de *gating* sensorimotor i que es troba alterada en el TOC (Ahmari i cols., 2012; Hoenig i cols., 2005; Steinman i cols., 2016; Swerdlow i cols., 1993).

Per altra banda, a més de presentar un diferent perfil clínic, els pacients amb i sense **factors vitals estressants** associats a l'inici del trastorn presenten, també, uns correlats neurals estructurals diferents. Específicament, observarem que el volum augmentat del putamen, una troballa típicament reportada en mostres generals de pacients amb TOC

(Pujol i cols., 2004; Radua i Mataix-Cols, 2009), fou més manifesta en els pacients sense **esdeveniments vitals estressants**, especialment a l'hemisferi dret. Tal i com ja s'ha mencionat anteriorment, en general, el putamen dorsal s'ha associat amb els processos de formació d'hàbits i el desenvolupament de seqüències motores estereotipades i conducta compulsiva (Balleine i O'Doherty, 2010; Hollander i cols., 2005; Ruge i Wolfensteller, 2013) i, de fet, l'augment de volum del putamen no és específic del TOC, essent observat també en altres trastorns que impliquen un component compulsiu, com l'autisme o la tricofil·lomania (Chamberlain i cols., 2008; Hollander i cols., 2005).

Igualment, la relació entre l'estrès i la simptomatologia obsessivocompulsiva sembla ben fonamentada a nivell clínic i neurobiològic. A banda de l'associació entre l'inici del trastorn i l'antecedent d'**esdeveniments vitals estressants**, s'ha descrit també un empitjorament de la simptomatologia obsessivocompulsiva amb l'estrès (Findley i cols., 2003) i l'associació entre la percepció de l'estrès i la severitat del TOC, especialment la severitat de les obsessions (Morgado i cols., 2013). Altrament, l'estrès crònic s'ha relacionat amb canvis volumètrics en regions sensorimotors corticals i subcorticals en models animals (Delgado y Palacios i cols., 2014; Dias-Ferreira i cols., 2009). En aquest context, pot suggerir-se la possibilitat de que l'estrès doni lloc a la simptomatologia obsessivocompulsiva actuant sobre els mateixos substrats neurals que s'han trobat alterats en pacients no exposats a l'estrès. De forma especulativa, mentre el major volum del putamen observat en els pacients sense **esdeveniments vitals estressants** no hauria d'interaccionar amb factors ambientals per donar lloc als símptomes obsessivocompulsius, els volums de putamen intermedis observats en el grup amb **esdeveniments vitals estressants** podrien interaccionar amb l'efecte desencadenant de l'estrès ambiental, resultant en el desenvolupament de símptomes obsessivocompulsius. En aquest cas, doncs, es podria suggerir que l'estrès actuaria com a desencadenant dels mecanismes neurobiològics associats al TOC. Alhora, però, resultaria interessant plantejar l'efecte de factors estressant de caràcter més crònic sobre l'evolució clínic i neurobiològica del trastorn.

De forma equivalent a la plantejada pels resultats descrits anteriorment, aquest augment de volum observat al putamen podria explicar-se des de la hipòtesi de la neuroplasticitat estructural, que suggeriria l'efecte d'un període mantingut de conducta compulsiva i d'hiperfuncionament d'aquesta estructura sobre l'augment de teixit neural. Per altra

banda, es podria interpretar aquest resultat des de l'associació entre el volum incrementat de SG i una vulnerabilitat diferent a desenvolupar el trastorn. Tanmateix, aquesta darrera hipòtesi implicaria que el volum augmentat del putamen hauria de ser present des de l'inici del trastorn i, contràriament, estudis previs del nostre grup han descrit un augment del putamen amb l'edat o la durada del trastorn (de Wit i cols., 2014; Pujol i cols., 2004). És interessant puntualitzar, però, que els estudis que reporten una associació positiva entre l'edat i el volum del putamen localitzen típicament aquestes troballes a les regions ventrorostrals del nucli, més relacionades amb aspectes motivacionals i afectius (de Wit i cols., 2014; Pujol i cols., 2004). En canvi, l'associació entre l'increment de volum de SG i el subgrup de pacients sense antecedents d'**esdeveniments vitals estressants** previs a l'inici del trastorn, de la mateixa manera que en el cas dels pacients amb un predomini d'**obsessions de tipus reactiu**, es localitza a la porció més dorsocaudal del nucli, de característiques sensorimotors. En aquest context, cal recordar que, tal i com s'ha descrit en diversos estudis, la plasticitat estructural resulta més fàcilment induïble en regions límbiques que sensorimotors (Butz i cols., 2009, Kolb, 2003; Neufeld i cols., 2009), fet que podria explicar, com a mínim en part, els efectes diferents de l'edat en regions específiques del putamen. Per altra banda, cal remarcar també que malgrat els dos subgrups de pacients estudiats, amb i sense **esdeveniments vitals estressants** associats a l'inici del trastorn, presentaren una diferència significativa en l'edat d'inici i la durada del trastorn, les anàlisis *post hoc* mostraren que el volum del putamen no depenia de cap d'aquestes dues variables.

L'observació d'un major volum de SG al cerebel anterior, més específicament al lòbul VI, en el grup de pacients amb algun **esdeveniment vital estressant** associat a l'inici del trastorn suggereix la possibilitat de que aquest subgrup de pacients pugui presentar més alteracions sensorimotors. Tanmateix, a banda de l'associació reportada entre la presència d'**esdeveniments vitals estressants** i la presència d'obsessions i compulsions de contingut somàtic (Rosso i cols. 2012), mai no s'ha avaluat, fins on nosaltres sabem, la relació entre aspectes clínics sensorimotors i l'estructura o funció del cerebel en mostres de pacients amb TOC. Alhora, els components hemisfèric i vermal del lòbul VI s'han observat actius tant durant el processament cognitiu com afectiu (Stoodley i Schmahmann, 2009) i alguns treballs previs han relacionat les alteracions cognitives del TOC amb alteracions en l'activitat del cerebel (Eng i cols., 2015, Nabeyama i cols., 2008, Nakao i cols., 2005). De nou, però, la possible associació entre aquestes

alteracions de tipus neurocognitiu i la presència d'**esdeveniments vitals estressants** previs a l'inici del trastorn no ha estat avaluada.

Així doncs, tenint en compte tots els resultats estructurals obtinguts, destaca l'associació d'àrees bàsicament relacionades amb funcions sensorimotors, principalment el putamen a la seva regió més dorsocaudal, el còrtex sensorimotor i l'opèrcul Rolàndic, com a part del còrtex somatosensorial secundari, amb aquells subgrups caracteritzats per presentar un predomini d'**obsessions de tipus reactiu** (que inclouen aquelles obsessions de contingut relacionat amb contaminació/neteja, comprovació, ordre/simetria i acumulació), **fenòmens sensorials** precedint o acompanyant les compulsions i amb absència d'**esdeveniments vitals estressants** associats a l'inici del TOC. Aquests subgrups presenten alhora un fenotip clínic concret, amb característiques que se solapen parcialment entre ells.

Aquest predomini d'estructures de caràcter sensorimotor suggereix la possibilitat de que els subgrups estudiats es diferenciïn entre ells per aquella part de la simptomatologia més observable, és a dir, les compulsions. En canvi, és remarcable l'absència de regions cerebrals íntimament relacionades amb el TOC des del punt de vista més cognitiu, com les regions corticals orbitofrontals i prefrontals dorsomedials, reportades en estudis portats a terme amb poblacions generals de pacients amb TOC (de Wit i cols., 2014; Pujol i cols., 2004; Soriano-Mas i cols., 2007). De fet, ja en estudis previs, s'ha relacionat alguna d'aquestes regions corticals amb altres característiques clíniques, com ara la depressió comòrbida (Cardoner i cols., 2007), que alhora, és una condició no significativament diferent entre cap dels subgrups comparats en els nostres treballs. De forma lògica, i des d'un altre punt de vista, podem pensar, també, que les regions que hem observat associades als diversos subtipus analitzats seran observades en les mostres generals de pacients en la mesura que aquestes tinguin una representació més o menys àmplia d'aquests subgrups clínics concrets.

Finalment, en el darrer treball, ens centrarem en el model clínic **multidimensional** proposat pel TOC (Mataix-Cols i cols., 2005) de manera que s'analitzà la modulació de la connectivitat en repòs associada a cada dimensió clínic mitjançant un protocol de provocació de símptomes. Ja en repòs, els *seeds* de l'estriat mostraren trobar-se connectats a nivell funcional amb les àrees corticals frontals, parietals i insulars, amb un patró diferenciat associat a cada dimensió clínic estudiada. Així, es recolzen, de nou, la

hipòtesi de l'extensió de la neurobiologia del TOC més enllà de les regions estrictament frontoestriatals (Menzies i cols., 2008; Milad i Rauch, 2012), i per altra banda, l'existència de característiques neurobiològiques diferents per a les diverses dimensions clíniques.

De forma interessant, però, observarem un grau d'especificitat variable entre els resultats del paradigma de provocació de símptomes, de manera que la modulació més específica es va observar sobre la connectivitat entre el putamen dorsocaudal esquerre i el còrtex prefrontal ventromedial durant l'exposició d'estímuls relacionats amb la dimensió **contaminació/neteja**. La relació entre el còrtex prefrontal ventromedial i els símptomes de **contaminació/neteja** ja ha estat descrita a diversos nivells. Per exemple, Mataix-Cols i cols. (2004) observaren una hiperactivació d'aquesta regió durant la provocació de símptomes de **contaminació/neteja**, i Olatunji i cols. (2013) associaren aquesta hiperactivació amb una bona resposta a la TCC en una mostra petita de pacients pediàtrics. Per altra banda, alguns estudis han implicat el còrtex prefrontal ventromedial en els processos d'extinció de la por (Kalisch i cols., 2006; Phelps i cols., 2004; Sotres-Bayon i cols., 2006), en el que es basa la teràpia d'exposició, àmpliament utilitzada en el TOC, i en la resposta a aquesta (Bryant i cols., 2008; Fullana i cols., 2013). Tanmateix, aquests estudis no avaluaren el rol de les diferents dimensions clíniques sobre els resultats.

Igualment, l'ínsula ha mostrat una associació significativa amb els sentiments de fàstic, que constitueixen un constructe nuclear en la majoria dels símptomes de **contaminació/neteja** (Phillips i cols., 2000), i l'augment de connectivitat entre aquesta estructura i l'estriat en els pacients amb TOC fou descrita per Harrison i cols. (2013), encara que implicant la part ventral de l'estriat enlloc de la part dorsal, observada en el nostre estudi. Igualment, es va reportar una relació significativa entre aquesta connectivitat i la dimensió clínica **sexual/religiosa**, però no amb els símptomes de **contaminació/neteja**. De forma interessant, i d'acord amb els resultats del nostre estudi, s'ha descrit un efecte de lateralització en l'especificitat de la provocació de símptomes sobre l'ínsula (Jhung i cols., 2014; Schienle i cols., 2005). Jhung i cols. (2014) descriviren una disminució de la connectivitat en repòs entre el putamen ventral i l'ínsula esquerra en pacients amb símptomes de **contaminació/neteja** en comparació amb pacients sense símptomes d'aquesta dimensió i controls sans i analitzaren els canvis durant la provocació de símptomes, observant un increment de connectivitat entre el

putamen ventral i l'ínsula, en aquest cas dreta. Per altra banda, Schienle i cols. (2005), anteriorment, ja havien reportat una hiperactivació de l'ínsula bilateral durant la presentació d'estímuls relacionats amb els símptomes obsessivocompulsius, específics per a cada pacient, en comparació amb estímuls neutres, observant també una correlació positiva entre l'activació de l'ínsula dreta i la severitat dels símptomes. Per altra banda, però, en comparar els efectes de la inducció sobre l'activitat cerebral regional entre pacients amb TOC i un grup control, fou l'ínsula esquerra la que mostrà diferències significatives. En aquest sentit, també, s'han descrit patrons de connectivitat diferenciats per a les regions anterior i posterior de l'ínsula. Mentre la porció més anterior s'ha relacionat sobretot amb regions límbiques i atencionals, participant en la detecció d'*inputs* rellevants o importants i altres aspectes emocionals, la regió mitja i més posterior de l'ínsula s'ha mostrat més connectada amb regions corticals implicades en la integració sensorimotora (Cauda i cols., 2011). Així mateix, el mateix grup (Cauda i cols., 2012) realitzà una anàlisi de clústers per intentar subdividir l'ínsula en dues parts, anterior i posterior, amb patrons homogenis de connectivitat i densitat de vòxels activats durant diverses tasques i descripiren una diferent distribució d'aquests clústers a cada hemisferi.

L'associació dels símptomes d'**ordre/simetria** amb la connectivitat entre el putamen dorso-caudal i la regió cortical sensorimotora reforça, de nou, la relació entre aquesta dimensió clínica i regions motores, ja suggerida anteriorment en aquest text. A nivell estructural, van den Heuvel i cols. (2009) reportaren una correlació negativa entre els símptomes d'**ordre/simetria** i el volum augmentat de SG a la regió parietal dreta observada en els pacients amb TOC respecte els controls. Alhora, altres característiques clíniques relacionades amb els símptomes d'**ordre/simetria** s'han associat a diferències en el volum de SG o la funció d'aquesta regió cortical, com els tics (de Vries i cols., 2013) o els **fenòmens sensorials** que precedeixen o acompanyen les compulsions en alguns dels pacients amb TOC, com s'ha descrit en el segon treball presentat en aquesta tesi. Així doncs, aquest resultat recolza la hipòtesi ja plantejada d'una possible alteració en el *gating* sensorimotor com a procés neurobiològic subjacent, com a mínim en part, a alguns dels símptomes obsessivocompulsius. De tota manera, és interessant remarcar que aquesta connectivitat entre el putamen dorsocaudal i la regió sensorimotora, correlacionada amb la severitat dels símptomes d'**ordre/simetria** i que es troba disminuïda en repòs, augmenta amb la provocació de símptomes, però de forma

inespecífica al llarg de tots els estímuls presentats, tant els relacionats amb els símptomes d'**ordre/simetria**, com els relacionats amb les altres dimensions clíniques avaluades (**contaminació/neteja** i **agressivitat/comprovació**) i situacions aversives inespecífiques.

També s'observà un efecte inespecífic durant la modulació de la connectivitat entre l'estriat i el còrtex prefrontal dorsolateral, relacionada amb els símptomes d'**agressivitat/comprovació**. Aquesta connectivitat podria emmarcar-se en el circuit prefrontal d'Alexander implicat en funcions cognitives i executives però, malgrat alguns estudis han descrit una associació entre les alteracions en funcions executives i la dimensió d'**agressivitat/comprovació** (Hashimoto i cols., 2011), aquesta relació ha estat poc explorada.

A l'hora d'interpretar els resultats d'aquest estudi de connectivitat és interessant considerar el rol diferenciat dels patrons de connectivitat estriatal dorsal i ventral, corresponents als circuits corticoestriatals "cognitiu" i "afectiu". Malgrat aquest patró segregat de connectivitat és àmpliament acceptat en la neurobiologia dels trastorns psiquiàtrics, els circuits corticoestriatals podrien trobar-se més interconnectats del que clàssicament s'ha assumit. Aquesta visió s'ajustaria a l'evidència, ja mencionada en diverses ocasions al llarg d'aquest text, sobre la implicació d'altres estructures, més enllà de l'estriat, el tàlem i el còrtex frontal, en la neurobiologia del TOC. En aquesta línia, també, Kinnison i cols. (2012) mostraren que els processos emocionals i motivacionals tenen un efecte sobre la connectivitat global cerebral, de forma que porten a una major integració entre els diversos circuits neurals. Específicament, l'eficiència global, definida com una mesura de la integració de circuits, augmentaria durant la percepció de por, suggerint que la resposta cerebral produïda en una determinada regió podria afectar altres regions de forma més efectiva sota aquesta situació emocional, i que, per tant, en darrera instància contribuiria a la integració funcional entre regions cerebrals.

Així doncs, els resultats obtinguts de l'anàlisi de connectivitat funcional durant un protocol de provocació de símptomes suggereixen l'existència de patrons de connectivitat diferenciats per a cada dimensió clínica, amb un grau d'especificitat variable. Tanmateix, malgrat aquesta variabilitat en l'especificitat dels resultats obtinguts, l'anàlisi plantejat sembla facilitar una mesura més concreta dels factors neurobiològics subjacents al **model multidimensional**, més enllà de les dades

estructurals o funcionals obtingudes amb tasques diferents dels protocols de provocació de símptomes, que es poden veure interferides per la variabilitat associada de forma intrínseca a la realització de la tasca que es mesura.

➤ Limitacions generals

Els resultats obtinguts en els estudis que integren aquesta tesi doctoral han de ser avaluats en el context d'algunes limitacions metodològiques. A banda de les específiques per a cada estudi, detallades a cada una de les publicacions, existeixen algunes limitacions generals, aplicables a tots els resultats obtinguts i que se citen a continuació.

En primer lloc, els pacients inclosos en els diversos estudis han estat reclutats en centres de referència, la gran majoria a la Unitat Clínica i de Recerca en TOC del Servei de Psiquiatria de l'Hospital Universitari de Bellvitge, i en el cas del segon estudi, una part dels pacients foren reclutats a la Unitat de TOC del Departament i Institut de Psiquiatria de la Universitat de São Paulo, a Brasil. Això podria conferir un cert biaix a la mostra en el sentit d'una elevada gravetat dels casos inclosos, el que podria dificultar l'extrapolació dels resultats obtinguts als pacients de la comunitat en general.

En segon lloc, la majoria dels pacients es trobaven sota tractament psicofarmacològic en el moment de la seva inclusió en els diversos estudis. Malgrat les dosis de tractament foren estables durant els tres mesos previs a la realització de la ressonància magnètica i Radua i Mataix-Cols (2009) no observaren un efecte significatiu del tractament antidepressiu en la seva metanàlisi de RM estructural cerebral, en el cas de la connectivitat sí que s'ha suggerit el tractament psicofarmacològic com a una possible variable de confusió que explicaria determinades discrepàncies entre els resultats obtinguts en diferents estudis publicats (Posner i cols., 2014).

I en tercer lloc, el caràcter transversal dels diferents estudis d'aquesta tesi no permet discutir la possibilitat d'una relació de causalitat entre les variables estudiades i l'estructura cerebral.

CONCLUSIONS

6. CONCLUSIONS

Generals

- La classificació dels pacients segons les característiques de les seves obsessions, en **autògenes** i **reactives**, la presència de **fenòmens sensorials** precedint o acompanyant les compulsions, o la presència o absència d'algun **esdeveniment vital estressant** previ a l'inici del trastorn, s'associen a diferències específiques en la distribució regional de SG cerebral analitzada mitjançant RM estructural.
- L'expressió clínica del TOC és mediada per alteracions específiques en la connectivitat corticoestriatal, que pot ésser modulada amb un grau d'especificitat variable per la inducció de símptomes obsessivocompulsius.

Específiques:

- Els pacients amb obsessions **autògenes** i **reactives** difereixen en l'edat d'inici del trastorn i en el volum de SG a la regió de l'opercle Rolandic/ínsula posterior drets. Respecte els controls, ambdós subgrups presenten altres diferències implicant la distribució de SG al putamen dorsocaudal bilateral i al còrtex temporal dret.
- Els pacients que experimenten **fenòmens sensorials** com a part de la seva simptomatologia obsessivocompulsiva presenten una major severitat dels símptomes d'ordre/simetria. La severitat dels **fenòmens sensorials** s'associa amb una major severitat dels símptomes d'ordre/simetria i del trastorn en general. Aquest subgrup de pacients mostra un volum major de SG al còrtex sensorimotor medial bilateral, amb independència de la presència o severitat dels símptomes d'ordre/simetria i de la severitat global del trastorn.
- Els **esdeveniments vitals estressants** a l'inici del trastorn s'associen a una major freqüència del gènere femení, una major edat d'inici del trastorn, un major percentatge de símptomes de contaminació/neteja i un menor percentatge de símptomes d'acumulació. Els pacients amb i sense **esdeveniments vitals estressants** associats a l'inici del trastorn no mostren diferències significatives en la distribució regional de SG.

En comparació amb el grup de controls sans, els pacients sense **esdeveniments vitals estressants** presenten un major volum de SG al putamen dorsocaudal bilateral, correlacionat positivament amb els símptomes d'acumulació, i a la regió del tracte tegmental central. Els pacients amb **esdeveniments vitals estressants** presenten un major volum de SG al cerebel anterior dret.

➤ En els pacients amb TOC, els patrons de connectivitat estriatal en repòs difereixen en funció de la dimensió simptomàtica. La inducció de símptomes modula aquests patrons de connectivitat amb un grau d'especificitat variable, essent la connectivitat entre el putamen dorsocaudal i el còrtex prefrontal ventromedial, correlacionada amb la severitat dels símptomes de **contaminació/neteja**, la més específicament modulada mitjançant la inducció de símptomes específics.

PERSPECTIVES DE FUTUR

7. PERSPECTIVES DE FUTUR

En general, els resultats obtinguts reforcen la idea de que l'heterogeneïtat del TOC, observada en la pràctica clínica diària, té una traducció en les bases neurals del trastorn. Aquest accent en el caràcter biològic de la variabilitat fenotípica del TOC enllaça amb algunes qüestions i perspectives, a curt i mitjà termini, que han anat derivant del desenvolupament d'aquests treballs.

En primer lloc, els resultats suggereixen continuar caracteritzant, de forma més acurada encara, els fenotips clínics plantejats, tant a nivell neuropsicològic com des dels aspectes més cognitius i en termes de neuroimatge funcional. En termes pràctics, aquest punt es traduiria en la preparació de protocols d'avaluació que incloguin les variables clíniques que han anat essent proposades al llarg del text. El recull de la forma més objectiva i homogènia possible d'aquestes variables entre diferents grups de recerca permetria obtenir dades més comparables entre investigadors.

Alhora, el plantejament d'estudis de tipus longitudinal ajudaria a establir relacions més clares entre els resultats neuroanatòmics obtinguts i subgrups clínics concrets, valorant l'evolució d'una determinada característica estructural al llarg del trastorn. En aquest sentit, per exemple, en el cas específic de l'estrès, aquest tipus d'estudis resultarien útils també per avaluar de forma més acurada la influència d'aquesta variable al llarg del trastorn. Així, seria interessant tenir en compte, a banda de la relació temporal entre l'aparició dels factors estressants i l'inici del trastorn, la prolongació d'aquests factors estressants en el temps, l'efecte sobre variables clíniques concretes al llarg de l'evolució o bé possibles diferències en el rol dels factors estressants en funció de la valència d'aquests. A banda de l'aspecte clínic, però, i tenint en compte que diversos estudis han descrit la influència d'un estrès mantingut o crònic sobre l'estructura i funció cerebral (Morgado i cols., 2015; Pinto i cols., 2015; Savic, 2015), resultaria interessant avaluar aquests diferents escenaris d'estrès a través d'eines de neuroimatge estructural i funcional. Sembla plausible suggerir que l'estrès mantingut podria influir tant de forma directa com a través d'altres variables clíniques, com per exemple les comorbiditats afectives, sobre l'evolució del trastorn tant a nivell clínic com neurobiològic. I, en conseqüència, l'actuació des del procés terapèutic per millorar el maneig d'aquest estrès podria influir positivament sobre l'evolució clínica del trastorn i, possiblement, també sobre les alteracions neurobiològiques associades.

Igualment, la millor caracterització dels subgrups clínics proposats hauria de permetre aconseguir una major personalització dels tractaments. D'una banda, més enllà dels símptomes més visibles del trastorn, una caracterització més àmplia dels pacients, a nivell cognitiu i neuropsicològic, podria permetre abordar possibles dèficits o dificultats concretes en el procés terapèutic de determinats subgrups de pacients. I per altra banda, l'augment en el coneixement de les estructures i circuits cerebrals implicats en manifestacions clíniques concretes del trastorn permet plantejar, en possibles assaigs clínics futurs, l'actuació sobre aquestes determinades regions o circuits cerebrals a través de teràpies físiques com l'estimulació cerebral profunda, l'estimulació magnètica transcranial, l'estimulació per corrent elèctrica directa transcranial, o bé tècniques com la neuroretroalimentació en temps real mitjançant ressonància magnètica funcional. En aquest sentit, Mantovani i cols. (2013) ja han presentat dades on s'observa una normalització de la hiperactivitat del còrtex sensorimotor en associació a una millora simptomàtica significativa dels símptomes obsessivocompulsius després d'un tractament d'estimulació magnètica transcranial.

SUMMARY

INTRODUCTION

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a common mental disorder with a high impact on quality of life and a significant cost in public health (Andlin-Sobocki & Wittchen, 2005; Hollander et al., 1996; Lopez & Murray, 1998; Macy et al., 2013; Ruscio et al., 2010, Stengler-Wenzke et al., 2006). The disorder is characterized by the presence of obsessions, which are defined as intrusive and mostly egodystonic thoughts or images that cause great anxiety, often accompanied by an urge to complete repetitive behaviours even though these acts are perceived as excessive (Abramowitz et al., 2009; American Psychiatric Association, 2013).

During the last decades, neurobiological factors have gained relevance in etiopathological models of the disorder. Although the serotonergic hypothesis appears to be supported by biochemical and neuroendocrinological data, as well as treatment response studies, other neurotransmitters such as dopamine, gamma aminobutyric acid (GABA) or glutamate, or hormones such as vasopressin and somatostatin, are receiving an increasing interest in studies assessing the etiopathological mechanisms in OCD. Thus, for instance, the glutamatergic hypothesis has been related to neuroplasticity and has been supported by neuroimaging, genetic and treatment response studies (Nordstrom & Burton, 2002; Ting & Feng, 2008). Moreover, in a small subgroup of paediatric patients, obsessive-compulsive symptoms are related to infectious processes and their secondary damage to basal ganglia, suggesting a neuroimmunological hypothesis for this subgroup of patients (Swedo et al., 1998).

On the other hand, structural and functional neuroimaging studies have led to the development of a neuroanatomical model of OCD based on alterations in fronto-striato-thalamic circuits. These circuits contain two different loops: the direct loop, which results in activation of the thalamus through positive feedback, and the indirect loop, where negative feedback ultimately inhibits thalamic function. More specifically, in the context of OCD pathophysiology, Saxena & Rauch (2000) suggested the existence of hyperactivation of the direct circuit in OCD patients, as opposed to healthy subjects where the activity of the direct and indirect loops would be in balance. Hyperactivation of the direct circuit would lead to a net excitatory effect over the thalamus favouring the appearance of stereotyped behaviours in response to stimuli perceived as dangerous, with significant difficulties in inhibiting or flexibly adapting these response patterns to

more adaptive behaviours. In addition to supporting the cortico-striatal-thalamic model, neuroimaging and neurocognitive studies have also suggested a role for other brain regions in the etiopathogenesis and clinical presentation of the disorder (Menzies et al., 2008; Milad & Rauch, 2012; Nakao et al., 2014).

Clinical heterogeneity of OCD

Obsessive-compulsive disorder is a clinically heterogeneous disease, and this heterogeneity also has a significant impact on OCD research. In fact, during the last years, clinical variability has been suggested to explain some inconsistencies in the results of the studies describing the neural correlates of the disorder, therefore highlighting the need of defining more homogeneous OCD subgroups from a clinical and neurobiological perspective.

The multidimensional model proposed by Mataix-Cols et al. (2005), in which patients and their obsessive-compulsive symptoms are classified in several clinical dimensions based on the content of obsessions and compulsions, is the most widely used in clinical and research settings. However, alternative OCD subtypes have been suggested according to specific epidemiological and clinical characteristics. Among them, early-onset and tic-related OCD seem to be the most consistently identified subtypes (de Mathis et al., 2006; Leckman et al., 2009). Moreover, other clinical features such as the existence of sensory phenomena preceding or accompanying compulsions (Ferrão et al., 2012), the presence of stressful life events at the disorder's onset (Real et al., 2011; Rosso et al., 2012), or the classification of obsessions as autogenous or reactive according to the Lee & Kwon proposal (Lee & Kwon, 2003, 2005; Besiroglu et al., 2006; Moulding et al., 2007; Belloch et al., 2010) have been associated with different clinical patterns, although their neurobiological correlates have received less attention.

Multidimensional model

Regarding the multidimensional model, since the 3 factor model first proposed by Baer (1994), several factor analyses have been described, mainly comprising between 3 and 5 clinical dimensions (Bloch et al., 2008; Mataix-Cols et al., 2005). The main difference between the 4- and 5-factor proposals concerns the classification of symptoms with sexual/religious content, which are included in the aggressive/checking dimension in 4-factor models and constitute a separated dimension in 5-factor models. However, it is

worth noting that Rosario-Campos et al. (2006) emphasised the dimensional nature of the multidimensional model suggesting the use of a quantitative score for each clinical dimension, ranging from absence to an established maximum score, which implied that each patient would receive a score for each dimension. In their proposal, Rosario-Campos et al. (2006) obtained a six factor classification, with a miscellaneous dimension including those symptoms primarily related to somatic and superstitious content that did not correspond to any other dimension. Likewise, it is important to point out that in all the factor analyses described clinical dimensions are not mutually exclusive, and all the dimensions have been shown to be temporally stable, although longitudinal studies over more than 7 years have not been performed (Mataix-Cols et al., 2002b; Rufer et al., 2005).

The association between such OCD clinical dimensions and other clinical and cognitive, neuropsychological characteristics, as well as genetic factors, have been a topic of intensive research during the last years. Overall, apart from some robust associations between symmetry/ordering dimension and the comorbidity with tic disorders (Leckman et al., 1997; Miguel et al., 1997) or the association of sexual/religious and hoarding dimensions with a poorer treatment response (Alonso et al., 2001; Bloch et al., 2014; Rufer et al., 2006; Williams et al., 2014), most of the relationships reported appear to be quite heterogeneous and inconsistent.

Other OCD subtypes

As described above, other OCD subtypes revised in this text include early-onset OCD (Taylor et al., 2011), tic-related OCD (Gomes de Alvarenga et al., 2012; Rosario et al., 2009; Storch et al., 2008b), OCD with sensory phenomena (Ferrão et al., 2012), OCD with stressful life events at the disorder's onset (Real et al., 2011; Rosso et al., 2012) and the classification of the obsessions as autogenous and reactive according to the Lee & Kwon model (Belloch et al., 2010; Besiroglu et al., 2007; Lee & Kwon, 2003, 2005). This last proposal is based not only on the content of the obsessions but also on the egodistonicity of the intrusive thoughts, the induced emotional response as well as the cognitive appraisal and confrontation strategies evoked by the obsessions. Thus, according to this scheme, intrusive thoughts and images related to aggressive, sexual, religious and moral content would be classified in the autogenous group, while

obsessions related to contamination fears, the need of symmetry or arranging and hoarding would be considered in the reactive group.

General OCD neural correlates described by structural and functional MRI studies

Structural and functional magnetic resonance (MR) studies have been used to assess the neural correlates of OCD.

Structural MRI studies

Regional grey matter (GM) volume alterations in OCD patients have been mostly observed in fronto-subcortical regions such as the basal ganglia, the thalamus and the prefrontal, orbitofrontal and anterior cingulate cortices (de Wit et al., 2014; Eng et al., 2015; Piras et al., 2015; Radua et al., 2010; Radua & Mataix-Cols, 2009; Rotge et al., 2009). Additionally, other volume alterations have been described in the superior parietal cortex, corresponding to the somatosensorial cortex, in the middle frontal and cingulate cortices, the cerebellum and in the parahippocampal region (de Wit et al., 2014; Eng et al., 2015; Radua & Mataix-Cols, 2009; Tang et al., 2015).

Functional MRI studies

On the other hand, functional magnetic resonance studies, which are based on the analysis of the BOLD signal (*blood-oxygenation level dependent signal*) as a surrogate marker of neuronal activity in a particular brain region, have also provided relevant input to neurobiological models of the disorder. Thus, task-related neuroimaging studies have tried to identify differences in neural activity in those regions highlighted by neurobiological models of the disorder. Overall, there is a lack of consensus across the results of the multiple task-related studies trying to relate putative dysfunctions in the regions indicated by the neurobiological models of OCD with specific alterations observed in the neuropsychological domain. Among the factors suggested to explain such inconsistencies, there are intrinsic complexity of neuropsychological functions, the limited sensibility of some neuropsychological tests, and other methodological limitations associated with the evaluation of the disorder, such as the possible confounding effects of comorbidities and pharmacological treatments (Basso et al., 2001; Mataix-Cols et al., 2002a), in addition to the clinical heterogeneity of the disorder. The tasks mostly used in functional neuroimaging studies have largely been

related to response inhibition, interference, error monitoring and cognitive flexibility (Eng et al., 2015; Stern et al., 2014), although other tasks covering emotional aspects, executive functions, habit formation and reward circuits have also been assessed. Besides from task-related studies, there are other functional studies aimed at describing differences in the brain circuitry associated with the disorder, which, in general, are referred to as functional connectivity studies. In this context, although there is an increasing interest in the studies using a global approach for assessing alterations in functional connectivity, such as ICA (*independent component analysis*) or *graph theory analyses*, most of OCD functional connectivity studies have used a *seed-based* approach. This involves identifying specific seed locations of interest according to *a priori* neurofunctional considerations. Although some of these connectivity analyses have been performed under the influence of specific cognitive or emotional tasks (Fitzgerald et al., 2010; Fontenelle et al., 2012; Stern et al., 2011), most of them have been conducted in resting-state using seeds located in striatal regions (Bernstein et al., 2016; Harrison et al., 2009, 2013; Posner et al., 2014; Sakai et al., 2011) or regions of the *default mode network (DMN)* (Jang i cols., 2010; Peng i cols., 2014). Other locations related to cognitive control, emotional processing (Fitzgerald i cols., 2011; Stern i cols., 2012) or locations derived from previous structural or functional analysis (Fitzgerald i cols., 2010; Hou i cols., 2013; Kang i cols., 2013) have been comparatively explored less. In any case, it is important to note that results of these studies have been notably heterogeneous, with the confounding effects of disorder duration and pharmacological treatment probably accounting for a relevant part of such inconsistencies.

Neural correlates of OCD subtypes

The same neuroimaging tools used to assess the neural correlates of general OCD samples have allowed for analysing the assessment of the neural underpinnings of specific clinical features involved in the different classification proposals. Again, the multidimensional model has been broadly assessed, while the age at the disorder's onset or the comorbidity with tic disorders have been considered in comparatively less studies.

Structural MRI studies in the multidimensional model

Since the first studies describing structural alterations associated with specific OCD clinical dimensions (Pujol et al., 2004), neuroanatomical results related with clinical dimensions have been highly heterogeneous. Aggressive/checking symptoms have been associated with GM volumetric changes in the amygdala, or insular, frontal, parietal and temporal regions (Pujol et al., 2004; Song et al., 2011; Szesko et al., 2008; Yoo et al., 2008). However, most of these initial studies compared patients with aggressive/checking symptoms and a control group suggesting that results could reflect general morphological alterations in OCD samples that remained significant in the more prevalent OCD subgroups. In other studies, using a VBM approach, the association between specific OCD symptoms and the voxel-wise GM regional volumes was assessed by means of statistical correlations. Thus, Alvarenga et al. (2012), Okada et al. (2015), Valente et al. (2005) and van den Heuvel et al. (2009) described a broad pattern of positive and negative correlations with different symptom dimensions. Again, aggressive/checking symptoms were related with GM volume changes in the insular, parietal and temporal cortices, as well as in the putamen, orbitofrontal and posterior cingulate cortices. However, the largest VBM study published to date, including more than 400 patients and 300 healthy controls from six different centres, did not replicate any of the results previously reported, although positive and negative associations between aggressive/checking symptoms and GM volumes in the lingual gyrus and the superior parietal gyrus, respectively, were reported (de Wit et al., 2014).

Regarding contamination/cleaning symptoms, Szesko et al. (2008) and Yoo et al. (2008) described a GM volume increase in bilateral putamen, the orbitofrontal and left medial frontal cortices and the postcentral gyrus, as well as a GM volume decrease in the anterior cingulate cortex and the middle frontal gyrus. In correlation analyses, these symptoms showed to be related with GM volumes in the right premotor and insular cortices as well as the bilateral caudate nucleus (Gilbert et al., 2008; Okada et al., 2015; van den Heuvel et al., 2009). On the other hand, Nakamae et al. (2012) observed a negative correlation between contamination/cleaning symptoms and the cortical thickness of the left superior parietal and postcentral gyri.

Symmetry/ordering symptoms have been associated with regional GM volume alterations in orbitofrontal and anterior cingulate cortices, bilateral temporal and right

motor cortices, the left insula and the fusiform gyrus (de Wit et al., 2014; Valente et al., 2005; van den Heuvel et al., 2009). Likewise, regional GM volumes in the right orbitofrontal, dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortices (Alvarenga et al., 2012), as well as in the right angular and left middle temporal gyri, have been related to sexual/religious symptoms (de Wit et al., 2014; Okada et al., 2015). Finally, hoarding symptoms have been positively associated with GM volumes in the orbitofrontal cortex and the right precentral cortical region, and negatively associated with GM volumes in the left caudate nucleus and the right cerebellum (Alvarenga et al., 2012; de Wit et al., 2014; Okada et al., 2015; Valente et al., 2005).

Overall, it is important to highlight the heterogeneity in the results reported across the different studies attempting to associate clinical OCD dimensions with regional GM volumes. In order to try to understand this variability in the results, we should take into account some methodological differences among the studies, such as the statistical significance levels applied, the use of regional masks to limit the number of brain areas under study, and the heterogeneity in the instruments used for the description of the characteristics and severity of the obsessive-compulsive symptoms. Specifically, in the case of the results that involve sexual/religious symptoms, their interpretation and integration become quite complex because of the different distribution of these symptoms depending on the different classification schemes. Likewise, the reduced prevalence of these symptoms in general OCD samples hampers the interpretation of these analyses.

Functional MRI studies in the multidimensional model

Among the multiple functional neuroimaging tools, neuroimaging analysis conducted during task-performance facilitate the identification of regions and circuits involved in OCD in specific conditions. In this sense, the use of symptom provocation paradigms allow for evidencing those neuroimaging features related to the expression of OCD symptoms. Initial symptom provocation studies, with small samples and individually tailored paradigms, robustly reported alterations in the activation of the orbitofrontal and anterior cingulate cortices, as well as the caudate nucleus (Adler et al., 2000; Breiter & Rauch, 1996; Schienle et al., 2005). However, in agreement with the most recent theoretical accounts of the disorder, it seems obvious that symptom provocation studies should be approached from a multidimensional perspective. In this line, and because of

their high prevalence, aggressive/checking and contamination/cleaning symptom dimensions have been the most frequently assessed. Exposure to stimuli related to contamination/cleaning dimension have been associated with the activation of the insula, the caudate and thalamus, as well as the ventromedial prefrontal, middle frontal and temporal cortices (Chen et al., 2004; Mataix-Cols et al., 2004; Phillips et al., 2000; Shapira et al., 2003), while the induction of aggressive/checking symptoms showed a significant relationship with the activity in the anterior cingulate cortex, dorsal cortical regions and the basal ganglia (Baioui et al., 2013; Mataix-Cols et al., 2004; Murayama et al., 2013). Finally, the presentation of hoarding related stimuli has been shown to be related with hyperactivation of the ventromedial prefrontal cortex and the superior frontal and precentral gyri (An et al., 2009; Mataix-Cols et al., 2004).

Nevertheless, the effect of symptom provocation on brain connectivity and, more specifically, on cortico-striatal circuits has been hardly studied. Only one previous study (Jhung et al., 2014) reported specific alterations in the functional connectivity between the ventral striatum and the insula in response to a symptom provocation paradigm focused on contamination/cleaning symptoms.

MRI studies in other OCD subtypes

Neural correlates underlying other clinical OCD subtypes, such as early-onset OCD and OCD with comorbid tics have been assessed through a more indirect approach, that is, considering the age at onset and the comorbidity with tics as confounding factors or analysing their role in post-hoc analysis. At the same time, there is only one study assessing the neural correlates of the autogenous/reactive classification of obsessions defined by Lee & Kwon (2003, 2005). Specifically, in a magnetic resonance spectroscopy analysis, Besiroglu et al. (2011) reported significant differences between each OCD subgroup and a healthy control group in the NAA/Cr ratio in the amygdala and the hippocampus. Finally, as far as we are aware, the neurobiological characteristics underpinning the presence of sensory phenomena preceding or accompanying the compulsions or the association of stressful life events with the disorder's onset have not been assessed, although these variables have been proposed to identify different subgroups of OCD patients.

In sum, among all the OCD classification proposals described in this text, the multidimensional model has been the most extensively explored at the clinical and

neuroimaging level, although results seem to be quite heterogeneous and unspecific. Other proposals have received less attention from research groups, and even for some of these classifications, no neurobiological data are yet available.

Thus, within this context of knowledge, we proposed some general and specific aims, which are listed below.

General aims

1. To assess the brain regional GM volume alterations associated with different clinically characterized OCD subtypes, such as OCD patients with autogenous and reactive obsessions, OCD patients with and without sensory phenomena preceding or accompanying compulsions and OCD patients with and without stressful life events related with the onset of the disorder.
2. To assess whole-brain striatal functional connectivity correlates of symptom induction in an OCD sample clinically characterized by means of the multidimensional model.

Specific aims

STUDY 1

1. To compare the clinical profile of two subgroups of OCD patients, autogenous and reactive, classified according to the characteristics of the predominant obsessions.
2. To compare regional GM volumes between patients with autogenous and reactive obsessions.
3. To compare regional GM volumes between each OCD subgroup (i.e., autogenous or reactive), and a healthy control group.

STUDY 2

1. To compare the clinical profile between two OCD subgroups, classified according to the presence of sensory phenomena preceding or accompanying compulsions.

2. To compare the GM volume of a region of interest encompassing the sensorimotor and premotor areas, suggested from previous studies in patients with tic disorders who experience similar urge sensations, between the OCD subgroups with and without sensory phenomena and a healthy control group.

3. To correlate putative regional GM volume differences in sensorimotor and premotor areas between OCD patients with and without sensory phenomena and other clinical variables.

STUDY 3

1. To compare the clinical profile of two OCD subgroups classified according to the presence of stressful life events at the disorder's onset.

2. To compare regional GM volumes between OCD patients with and without stressful life events related to the disorder's onset, and between each of the OCD subgroups and a healthy control group.

3. To assess the association between regional GM volume differences derived from the comparison between the study groups and relevant clinical variables such as disorder severity, symptom subtype, age of onset, presence of comorbidities and family history of OCD.

STUDY 4

1. To assess striatal connectivity patterns during resting-state and during a symptom-specific provocation protocol in an OCD sample characterized according to the multidimensional model using the DY-BOCS.

2. To correlate the functional connectivity measures between the striatum and the rest of the brain with clinical and behavioural variables collected during the symptom provocation paradigm.

METHODS

To assess the aims of each study we used a 1.5T scan to perform a voxel-wise structural analysis and a functional connectivity analysis with a symptom provocation paradigm.

We used voxel-based morphometry analysis (VBM) to compare GM density between the study groups at a voxel-wise level. However, prior to statistical analyses, structural images were processed by using well-validated algorithms. More specifically, images were segmented, normalized, modulated and smoothed. Firstly, during image segmentation, each voxel was classified in one of three groups, corresponding to three brain tissues (grey matter, white matter and cerebrospinal fluid). This classification was based on the signal of each voxel in the original T1 sequence and the *a priori* probability for each of them to be considered as a particular brain tissue taking into account its localization and the classification of nearby voxels.

In a second step, the normalization algorithm corrected for shape and size differences across all the brains included in the analysis by warping them into a common stereotaxic space (Talairach or MNI). After normalization, images needed to be modulated, that is, each voxel was divided by a value representing the undergone deformation during spatial normalization. Consequently, after modulation, the value of each voxel contained information about the probability of belonging to a particular brain tissue (from the segmentation step) and the original size of the structure (from the modulation step). Finally, images were spatially smoothed with a Gaussian kernel to increase the signal-to-noise ratio. The consequence of smoothing was that the value of near voxels showing coherent values was increased in relation to those values appearing in a single voxel, which were likely to correspond to image acquisition artifacts. After this processing, images were included in a statistical model to identify, by means of the most suitable analysis, those brain regions significantly related with the study goal. At this point, it is important to remark the need to include total intracranial volume or total GM volume as confusion factors in all VBM analyses since these analyses aimed to identify regional volumetric differences independent from global volume alterations. Likewise, since VBM analysis involved multiple statistical tests, it was necessary to correct the significance of findings to account for the existence of multiple independent comparisons (Huettel et al., 2009).

In the fourth study of this thesis we used a seed-based functional connectivity analysis to assess the modulation of resting-state striatal connectivity patterns by the induction of specific symptoms. Resting-state functional connectivity studies measure spontaneous activity at rest so that regions with similar spontaneous oscillations are considered to be part of a connected network, with their activity being influenced by the same

sensorimotor, cognitive or emotional processes. Seed-based resting-state functional connectivity analyses extract the BOLD signal from a specific region across the whole time-series and this oscillation is correlated with the oscillation patterns from the remaining brain voxels. Thus, these connectivity analyses aim at defining the neural circuitries in which our region of interest should be included. Similar to structural analyses, previous to their inclusion in a statistical analysis, images need to be pre-processed, which included motion correction and realignment of all the scans included in the study, normalization to a common stereotaxic space and spatial smoothing.

For this connectivity study, we used four seeds located in the dorsal and ventral striatal regions, and six functional sequences were acquired. More specifically, after an initial resting-state acquisition, where patients were required to relax and stare at a white spot, we acquired five resting-state like sequences, where images related to obsessive-compulsive symptoms (i.e., aggressive/checking, contamination/cleaning and symmetry/ordering), general aversive and neutral stimuli were presented. Presentation order of the sequences was counterbalanced across subjects. After each sequence, patients were required to score the intensity of intrusive thoughts, need to ritualize and anxiety experienced.

SUMMARY OF RESULTS

STUDY 1: "Brain structural alterations in obsessive-compulsive disorder patients with autogenous and reactive obsessions"

1. Patients with autogenous obsessions, which represent 31.6% of the study patients, showed an earlier age of disorder onset in comparison with patients with reactive obsessions. No differences in gender distribution or other clinical variables were observed between OCD subgroups.
2. Patients with reactive obsessions showed greater GM volume in the Rolandic operculum/posterior insula region in comparison with patients with autogenous obsessions.
3. In comparison to controls, patients with reactive obsessions showed a greater GM volume in bilateral caudal putamen and smaller GM volume in the right middle

temporal gyrus. Patients with autogenous obsessions did not show significant differences in regional GM volumes in comparison to controls, although, under a more lenient significance threshold, patients with autogenous obsessions showed smaller GM volume in the left anterior temporal lobe.

STUDY 2: "Brain structural correlates of sensory phenomena in patients with obsessive-compulsive disorder"

1.1. The presence of sensory phenomena preceding or accompanying compulsions, observed in 67% of study patients, was associated with higher severity of symmetry/ordering symptoms. No differences were observed in the frequency of comorbid tics between OCD patients with and without sensory phenomena.

1.2. In OCD patients who referred sensory phenomena preceding or accompanying their compulsions, the severity of sensory phenomena was positively correlated with the severity of symmetry/ordering symptoms and the total severity of the disorder, as measured by means of the DY-BOCS and the Y-BOCS.

2.1. OCD patients with sensory phenomena showed greater regional GM volume in bilateral medial sensorimotor cortex in comparison to patients without sensory phenomena preceding or accompanying their compulsions.

2.2. A whole-brain exploratory analysis showed greater GM volume in a cluster encompassing the left posterior putamen, pallidum, thalamus and the mesencephalic motor region in OCD patients with sensory phenomena compared to a healthy control group.

3. No significant correlations between the GM volume of sensorimotor and premotor cortices and the severity of sensory phenomena were observed.

STUDY 3: "Brain structural correlates of obsessive-compulsive disorder with and without preceding stressful life events"

1. OCD patients with stressful life events at disorder onset, representing 45.16% of the study patients, were associated with female gender and contamination/cleaning symptoms, as well as an older age at disorder onset and a lower rate of hoarding symptoms in comparison to OCD patients without stressful life events. No differences in the frequency of comorbid tics were observed between the two OCD subgroups.

2.1. No significant differences in regional GM distribution were observed between OCD patients with and without stressful life events at disorder onset.

2.2. In comparison to the control group, OCD patients without stressful life events at disorder onset showed higher GM volume in the bilateral dorso-caudal putamen and the region around the central tegmental tract.

2.3. In comparison to the control group, OCD patients with stressful life events at disorder onset showed a higher GM volume in the right anterior cerebellum.

3. Regional GM volume of the dorso-caudal putamen, higher in patients without stressful life events at disorder onset in comparison to controls, was associated with the presence of hoarding symptoms. However, when patients with hoarding symptoms were excluded from the analysis, such between-group difference in regional GM content remained statistically significant.

STUDY 4: "Modulation of corticostriatal functional connectivity by specific symptom provocation in obsessive-compulsive disorder"

1. Resting-state striatal connectivity patterns correlated specifically with the severity of different OCD clinical dimensions. Contamination/cleaning symptoms were positively correlated with the connectivity between the left dorsal-caudal putamen and the ventromedial prefrontal cortex (vmPFC), and inversely correlated with the connectivity between the right dorsal caudate and bilateral insula. Aggressive/checking symptoms were positively correlated with connectivity between the right dorsal-caudal putamen and the dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC), and symmetry/ordering symptoms were inversely correlated with the connectivity between the left dorsal-caudal putamen and the left sensorimotor cortex.

2. Symptom induction modulated resting-state connectivity patterns with a variable degree of specificity in relation to general aversive stimuli.

- After the induction of contamination/cleaning symptoms, connectivity between the left dorsal-caudal putamen and the vmPFC, observed at resting-state, was increased.

- Connectivity between the right dorsal caudate and the bilateral insula was asymmetrically modulated by the induction of contamination/cleaning symptoms.

Connectivity with left insula, increased at rest, was specifically diminished during the presentation of stimuli related to the contamination/cleaning dimension. Otherwise, connectivity with right insula, diminished at rest, increased unspecifically after the induction of all the provoking stimuli.

- Connectivity between the right dorsal-caudal putamen and the left dlPFC, decreased at rest, increased unspecifically during the induction of aggressive/checking symptoms.

- Connectivity between the left dorsal-caudal putamen and the right sensorimotor cortex, increased at rest, diminished unspecifically during the induction of symmetry/ordering symptoms.

3. Connectivity between the left dorsal-caudal putamen and the vmPFC, increased during the specific provocation of contamination/cleaning symptoms in comparison with resting-state, correlated with the measures of anxiety, intrusive thoughts and need to ritualize referred by patients after the induction of contamination/cleaning symptoms. Such increase in functional connectivity was greater in patients with contamination/cleaning symptoms in comparison to patients without contamination/cleaning symptoms. Correlation with symptom severity was positive but not significant.

DISCUSSION

Overall, the results obtained from the studies included in this thesis contribute to the clinical and neurobiological characterization of OCD symptom heterogeneity. In the case of the OCD subtypes proposed from the model of autogenous/reactive obsessions and those related with the presence or absence of sensory phenomena as part of the obsessive-compulsive symptoms or the relation of stressful life events with the disorder's onset, the studies included in this thesis act as an initial approach to the identification of their possible neural underpinnings. On the other hand, since the multidimensional model is broadly used at clinical and research levels and their structural and functional neural correlates have already been assessed, we suggested a functional connectivity study under a symptom provocation paradigm.

In our studies, the frequency of OCD subtypes followed a naturalistic distribution (Belloch et al., 2010; Besiroglu et al., 2007; Ferrão et al., 2012; Gomes de Alvarenga et al., 2012; Lee et al., 2009; Rosario et al., 2009; Real et al., 2011; Rosso et al., 2012), with the highest variability in the case of patients who referred stressful life events related with the disorder onset, probably because of methodological differences across studies. This fact suggests the need to develop more accurate protocols of assessment to try to obtain transversal and objective data about this clinical trait. In the last study, using the multidimensional model, symptom dimensions were evaluated from a dimensional perspective, so we could obtain a score for each clinical dimension instead of using a distribution of patients according to their predominant symptom.

At a clinical level, we observed several associations between the OCD subgroups and some clinical variables, which are in partial agreement with the results from previous reports. Patients with autogenous obsessions, which included obsessions with aggressive, sexual, religious and moral content, showed an earlier age at the disorder's onset and the presence of stressful life events at the disorder's onset was associated with female gender (Bogetto et al., 1999; Real et al., 2011; Rosso et al., 2012). Indeed, it has been suggested that women are more vulnerable than men to develop affective and anxiety disorders under stressful conditions (Piccinelli & Wilkinson, 2000). OCD patients without stressful life events have been proposed to be under a stronger genetic influence (Real et al., 2011), and, in this line, our results replicated the association between the presence of stressful life events at the disorder's onset and an earlier age at onset, although we did not observe differences between both groups regarding family history of OCD or comorbidity with tics, as could be expected according to previous studies also advocating for a stronger genetic effect on non-stressed patients (Albert et al., 2002; Real et al., 2011). Likewise, no associations were observed between the comorbidity with tics and the presence of sensory phenomena preceding or accompanying compulsions in OCD patients, although we could speculate about the presence of an abnormally low frequency of tic comorbidity in our study sample in comparison to the rates described in the literature (Gomes de Alvarenga et al., 2012; Rosario-Campos et al., 2005). Such an association was expected based on the similarities between the sensory phenomena and the urge sensations referred to by patients immediately before tics.

Regarding obsessive-compulsive symptoms content, some differences were observed across the OCD study subgroups. Sensory phenomena were related with symmetry/ordering symptoms (Ferrão et al., 2012; Rosario et al., 2009), while stressful life events were positively associated with contamination/cleaning symptoms (Labad et al., 2008; Torresan et al., 2013) and negatively related to hoarding symptoms, although other previous studies reported associations with aggressive/checking and somatic symptoms (Maina et al., 1999; Rosso et al., 2012; Uguz et al., 2007), these were not replicated here.

Results from structural neuroimaging studies

In the first structural neuroimaging study we observed a significant association between the predominance of reactive obsessions and greater GM volume in the Rolandic operculum/posterior insula region and the bilateral dorsal putamen. The Rolandic operculum region, located in the secondary somatosensory cortex, has been previously related with impulsivity (Carmona et al., 2005; Moreno-López et al., 2012) and the urge sensations experienced before tic onset (Wang et al., 2011), which are similar to the sensory phenomena referred to by some OCD patients. Therefore, we could suggest that smaller GM volume in the Rolandic operculum in the OCD subgroup with autogenous obsessions could be related, at least in part, with the impulsive nature of some symptoms, such as the impulsive phobias and the alterations in inhibitory control described in these patients (Lee et al., 2010). Likewise, the posterior insular cortex has been involved in interoceptive and motor perceptions (Augustine et al., 1996), which could also be akin to sensory phenomena experiences, more frequent in patients with symmetry/ordering symptoms, included in the reactive obsessions subgroup according to the classification proposed by Lee & Kwon (2003, 2005). We also observed a significant relationship between reactive obsessions and GM volume in the bilateral dorsal putamen, intimately involved in habit formation and development of stereotyped motor sequences and compulsive behaviours (Balleine et al., 2010; Hollander et al., 2005; Ruge & Wolfensteller, 2013). Finally, the greater GM volume in the anterior temporal lobe observed in patients with predominant autogenous obsessions, including obsessions with aggressive, sexual, religious and moral content, may account for cognitive processes involved in moral judgements, typically observed in this subgroup of patients (Moll et al., 2005; Zhan et al., 2009).

In the second study we focused on those OCD patients that experience sensory phenomena preceding or accompanying their compulsions. Neuroimaging analysis showed greater GM volume in the bilateral medial sensorimotor cortex in this OCD patient subgroup in comparison to patients without sensory phenomena. Moreover, in the comparison between patients with sensory phenomena and the healthy control group, GM volume differences extended to other motor areas such as the putamen, the thalamus and the mesencephalic locomotor region. Although the transversal nature of the analysis does not allow for the discussion of the origin of such GM volume increases, these structural alterations are in agreement with the existence of cortical hyperexcitability and alterations in the regulation of sensory gating, phenomena previously described in OCD patients (Ahmari et al., 2012). In any case, the argument for altered sensory gating in OCD can be supported either by the existence of GM volume increases stemming from increased sensorimotor information processing (clinically reflected as repetitive motor behaviour) (Draganski et al., 2010; May, 2011), or, conversely, by the possibility that GM increases were indeed preceding the disorder's onset, thus conferring a specific vulnerability for an increased sensorimotor activity. Likewise, hyperactivity in the sensorimotor cortex and the influence of the sensorimotor information over the motor cortical activity have consistently been observed in relation to the urge sensations experienced before tic onset (Bohlhalter et al., 2006; Hampson et al., 2009; Neuner et al., 2014; Wang et al., 2011). Moreover, activity in the sensorimotor area has been related with urge sensations experienced in other contexts such as voluntary blink suppression (Berman et al., 2012). Similarly, alterations in subcortical regions, extending to the mesencephalic region and observed in the comparison between patients with sensory phenomena and the control group, also support the hypothesis of a sensory gating impairment. For example, the tegmental pedunculopontinum nucleus, which is part of this mesencephalic region (Ryczko et al., 2013), is critically involved in the prepulse inhibition test (Fendt et al., 2001). This test is considered as a measure of the sensorimotor gating, which is altered in OCD (Ahmari et al., 2012; Hoenig et al., 2005; Steinman et al., 2016; Swerdlow et al., 1993).

Apart from the differences regarding clinical profile, those patients that reported the presence of stressful life events in relation to the disorder's onset also showed particular structural neural correlates. Specifically, we observed a GM volume increase in the right dorsal putamen of OCD patients without stressful life events in comparison to controls.

As it has been described above, the putamen is involved in the development of compulsive behaviours, and, in fact, GM volume increases in this region are not specific of OCD, but are also observed in other disorders with a compulsive component, such as autism or trichotillomania (Chamberlain et al., 2008; Hollander et al., 2005).

The relationship between stress and obsessive-compulsive symptoms seems to be well supported from a clinical and neurobiological perspective. Besides the role of stressful life events at the disorder's onset, stress and stress perception have also been related with symptomatic increases and disorder severity, respectively (Findley et al., 2003; Morgado et al., 2013). Moreover, stress has been associated with volumetric changes in sensorimotor cortical and subcortical regions in animal models (Delgado y Palacios et al., 2014; Dias-Ferreira et al., 2009). Thus, in this context, it could be suggested that stress may trigger obsessive-compulsive symptoms by means of acting on the same neural substrates where structural alterations have been observed in patients not exposed to stress. Speculatively, while the large putamen volumes observed in OCD patients with stressful life events would not need to interact with any environmental factors to lead to obsessive-compulsive symptoms, the intermediate putamen volumes observed in OCD patients with stressful life events might interact with the triggering effect of environmental stress, resulting in the development of obsessive-compulsive symptoms. Thus, in this case, we could suggest that stress might act as a trigger for the neurobiological mechanisms related with OCD. However, it would be interesting to assess the effect of chronic stressful factors on the clinical and neurobiological evolution of the disorder.

Nevertheless, volume increases in the putamen region could be either explained as a consequence of the disorder, as some form of neuroplastic changes, or as preceding the disorder's onset and therefore conferring a certain degree of vulnerability to develop the disorder. This last hypothesis would imply that putamen volume increases should already be present at the disorder's onset, which, however, would be in disagreement with previous studies by our group showing a correlation between the GM volume in the putamen and the age of patients or the disorder duration (de Wit et al., 2014; Pujol et al., 2004). In any case, the association between putamen volumes and age or disorder duration were observed in ventral-rostral regions of the putamen, related with motivational and affective aspects of the behaviour (de Wit et al., 2014; Pujol et al., 2004), while our results were located in the dorsal-caudal region of the nucleus, more

related to sensorimotor processes. In this context, it is worth noting that the effect of age and disorder duration on our findings was excluded from posthoc analyses.

The regional GM volume increase observed in OCD patients with stressful life events in the anterior cerebellum, more specifically in the cerebellar lobule VI, suggests the possibility that this subgroup of patients could present more sensorimotor alterations. However, besides the association between the presence of stressful life events and somatic obsessions (Rosso et al., 2012), the relationship between sensorimotor clinical aspects and cerebellar structural or functional alterations has not been explored in patients with OCD. Moreover, activations of this part of the cerebellum have been observed during cognitive and emotional processing (Stoodley et al., 2009), and some previous studies have related the existence of cognitive alterations in OCD patients with activity in cerebellar regions (Eng et al., 2015, Nabeyama et al., 2008, Nakao et al., 2005). Nevertheless, the potential relationship between such neurocognitive alterations and the presence of stressful life events at the disorder's onset has not been investigated.

Taking into account all the structural neuroimaging results, we have highlighted an association between areas primarily related to sensorimotor functions, mostly the dorsal-caudal region of the putamen, the sensorimotor cortex and the Rolandic operculum as part of the secondary somatosensory cortex, with those clinical subgroups characterized by the presence of reactive obsessions (including those obsessions with contamination/cleaning, checking, symmetry/ordering and hoarding content), sensory phenomena, or with the absence of stressful life events at disorder onset. At the same time, these OCD subgroups showed partially overlapping clinical traits.

The predominance of sensorimotor structures in our results suggests the possibility that our patient subgroups could be differentiated by means of an analysis of the overt behavioural alterations, i.e., the compulsions. By contrast, it is important to remark our lack of findings regarding brain regions intimately related with the cognitive component of OCD, such could be the orbitofrontal and the dorsolateral prefrontal cortical regions, which have been however reported in studies with general OCD samples (de Wit et al., 2014; Pujol et al., 2004; Soriano-Mas et al., 2007). Interestingly, some of these regions have been associated with other clinical characteristics such as the presence of comorbid depression (Cardoner et al., 2007), which did not differ between any of the subgroups in our studies. Logically, and from a different perspective, we could also think that the

regions observed in our studies as associated with the different OCD subgroups assessed will also show up in studies with general OCD samples as long as that specific subtype was significantly represented in that specific general OCD sample.

Results from the functional connectivity study

Finally, the last study was focused on the modulation of resting-state striatal connectivity by a symptom provocation paradigm based on the clinical multidimensional model proposed by Mataix-Cols et al. (2005). At rest, the striatal seeds showed significant functional connectivity with frontal, parietal and insular cortical regions, with a distinct pattern of connectivity as a function of the symptom dimension. These results support the hypothesis suggested by some authors indicating that functional alterations in OCD extend beyond the fronto-striatal regions (Menzies et al., 2008; Milad & Rauch, 2012; Nakao et al., 2014). They also support the notion of the existence of specific neurobiological features for each symptom dimension. In this line, interestingly, we observed a variable degree of specificity in the modulation of cortico-striatal connectivity observed at rest by symptom-specific and unspecific stimuli. In this sense, the most specific modulation was observed in connectivity between the left dorsal-caudal putamen and the vmPFC during the induction of contamination/cleaning symptoms. The association between the vmPFC and contamination/cleaning symptoms has been broadly described in terms of the hyperactivation of this region observed during symptom induction (Mataix-Cols et al., 2004), in response to CBT and exposure therapy (Bryant et al., 2008; Fullana et al., 2013; Olatunji et al., 2013) or during fear extinction (Kalisch et al., 2006; Phelps et al., 2004; Sotres-Bayon et al., 2006), although, typically, studies dealing with treatment response in OCD have not assessed the role of different symptom dimensions. Likewise, insula activity has been shown in association with disgust feelings, a nuclear feature of most patients with contamination/cleaning symptoms (Phillips et al., 2000). Its connectivity with the striatum was already described by Harrison et al. (2013), although in that study it involved the ventral part of the striatum and sexual/religious symptoms.

It's worth noting that a lateralization effect observed during symptom induction in the insular cortex has been already described in other reports (Jhung et al., 2014; Schienle et al., 2005), and, in this sense, different connectivity patterns have also been observed for anterior and posterior regions of the insula. Thus, while the anterior part has been

mostly related with limbic and attentional regions, the posterior and medium part of the insula has shown to be more connected with cortical regions involved in sensorimotor integration (Cauda et al., 2011). Likewise, a different distribution of both anterior and posterior regions of the insula has been described for each hemisphere (Cauda et al., 2012).

The association between the symmetry/ordering symptoms and connectivity between the dorsal-caudal putamen and the sensorimotor cortical region supports, again, the relationship between this clinical dimension and sensorimotor regions previously suggested from structural results. These symptoms have shown a negative correlation with the increased GM volume of the right parietal cortical region observed in OCD patients in comparison to controls (van den Heuvel et al., 2009), and other clinical characteristics related with symmetry/ordering symptoms have been associated with structural and functional differences in this cortical region, such as tics (de Vries et al., 2013) or the sensory phenomena that precede or accompany compulsions in some OCD patients, as it has been described in the second study of this thesis. Thus, this result supports the hypothesis, already mentioned, that upholds the existence of impairments in sensorimotor gating as a neurobiological underpinning for, at least, some of the obsessive-compulsive symptoms. However, it is fitting to remark that the increase in functional connectivity between the dorsal-caudal putamen and the sensorimotor region after symptom provocation was unspecifically observed in response to all the stimuli presented (related with symmetry/ordering, contamination/cleaning or aggressive/checking dimensions, as well as with general aversive stimuli). We also observed an unspecific modulation effect on connectivity between the striatum and the dlPFC, already associated with the aggressive/checking symptoms at rest. Such connectivity broadly corresponds to the cortico-striatal circuit of Alexander underpinning cognitive and executive functions. However, although some studies have described an association between the aggressive/checking dimension and the presence of alterations in executive functioning (Hashimoto et al., 2011), this relationship has been rarely investigated.

It is also worth considering the different roles of the dorsal and ventral striatal connectivity patterns, corresponding to the "cognitive" and "affective" cortico-striatal circuits. Although this segregated striatal connectivity pattern is broadly accepted by neurobiological theories of psychiatric disorders, cortico-striatal circuits are probably

more interconnected than initially assumed. This point of view may fit with other evidence suggesting an involvement of other structures beyond the striatum, the thalamus and the frontal cortex in the neurobiology of OCD. In this line, Kinnison et al. (2012) showed that emotional and motivational processes could have an effect on global brain connectivity in the sense of greater integration among the different neural circuits.

Therefore, results obtained from the functional connectivity analysis during a symptom provocation protocol suggest the existence of different connectivity patterns for each symptom dimension with a variable degree of specificity. However, despite this variability in the specificity of the results, this analysis approach seems to be suitable for obtaining a specific measure of the neurobiological factors underpinning the multidimensional model of OCD, besides the structural and task-related functional data obtained in other neuroimaging studies.

General limitations

Apart from the specific limitations detailed in each of the studies included in this thesis, some general limitations need to be considered in the interpretation of our results. Firstly, patients included in the studies were recruited from OCD referral units and may not be representative of community samples. Second, almost all the patients were under pharmacological treatment although the dose of the medication was stable during at least three months prior to the studies. Moreover, although Radua & Mataix-Cols (2009) did not observe a significant effect of antidepressant treatment on brain morphology in their metaanalysis of voxel-wise structural studies in OCD, pharmacological treatment has been suggested as a confounding factor accounting for part of the discrepancies observed across different functional connectivity studies (Posner et al., 2014). Finally, the transversal nature of the studies presented in this thesis does not allow for the discussion of causality relationships between the study variables and brain structure.

Future perspectives

The results obtained from the studies presented in this thesis, as well as the consideration of their limitations, have resulted in some proposals for the future. For example, we now are considering the feasibility of developing more transversal and accurate protocols of clinical assessment to continue characterizing OCD patients from a clinical, neurocognitive and neuroimaging perspective. A precise and homogenous recruitment of the variables related with the different OCD subgroups defined in this text would allow us to obtain more comparable data across research groups. At the same time, the implementation of longitudinal studies could help in the establishment of clearer relationships between neuroanatomical results and particular OCD subgroups. Finally, a better characterization of the OCD subgroups discussed in this thesis should lead to more accurate and personalized treatment strategies. On the one hand, besides the more evident symptoms of the disorder, a broader characterization of patients at a cognitive and neuropsychological level should allow clinicians to address particular deficits or difficulties during the treatment process. On the other hand, a greater knowledge about the structures and circuits involved in specific clinical features could lead to the design of future clinical trials involving the use of physical therapies such as deep brain stimulation, transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation or real-time neurofeedback through functional magnetic resonance on specific brain regions and circuits. In this sense, Mantovani et al. (2013) have already shown the normalization of sensorimotor cortical hyperactivity after a period of treatment with transcranial magnetic stimulation in association with an obsessive-compulsive symptom improvement in an OCD sample.

CONCLUSIONS

General conclusions

- Clinically well-characterised OCD patients subgroups, such as OCD patients with autogenous and reactive obsessions, OCD patients with and without sensory phenomena as part of the obsessive-compulsive symptoms and OCD patients with and without stressful life events related to disorder onset are associated with specific alterations in regional GM volumes.

- OCD clinical expression is mediated by specific alterations in cortico-striatal connectivity, which can be modulated by the induction of obsessive-compulsive symptoms with a variable degree of specificity.

Specific conclusions

- Patients with autogeneous and reactive obsessions differ in terms of age at disorder onset and regional GM volume in the right Rolandic operculum/posterior insula region. In comparison to controls, both OCD subgroups show differences in other regions involving GM distribution in the bilateral dorsal-caudal putamen and the right temporal cortex.

- OCD patients with sensory phenomena show larger GM volumes in the bilateral medial sensorimotor cortex in comparison to OCD patients without sensory phenomena, regardless of the presence and severity of symmetry/ordering symptoms, which are related to the presence and severity of sensory phenomena, and the global severity of the disorder.

- The presence of stressful life events at disorder onset is associated with a higher frequency of female gender, a higher age at disorder onset, as well as a greater frequency of contamination/cleaning symptoms and a lower frequency of hoarding symptoms. Both OCD subgroups, with and without stressful life events, do not show differences in the regional distribution of GM. However, in comparison to the healthy control group, patients without stressful life events show greater GM volume in the bilateral dorsal-caudal putamen, positively related to hoarding symptoms, and in the region around the central tegmental tract. In addition, patients with stressful life events show greater GM volume in the right anterior cerebellum.

- In OCD patients, resting-state striatal connectivity patterns differ depending on the symptom dimension. The induction of symptoms can modulate such connectivity patterns with a variable degree of specificity. Connectivity between dorsal-caudal putamen and vmPFC, which is correlated with the severity of contamination/cleaning symptoms, is specifically modulated by the induction of such symptoms.

REFERÈNCIES

REFERÈNCIES

- Abramowitz, J.S., Taylor, S., & McKay, D. (2009). Obsessive-compulsive disorder. *Lancet*, 8, 491-9.
- 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 Psychiatry Research*, 34(4-5), 317-24.
- Admon, R., Bleich-Cohen, M., Weizmant, R., Poyurovsky, M., Faragian, S., & Hendler, T. (2012). Functional and structural neural indices of risk aversion in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychiatry Research*, 203(2-3):207-13.
- Agarwal, S.M., Jose, D., Baruah, U., Shivakumar, V., Kalmady, S.V., Venkatasubramanian, G.,...Reddy, Y.C. (2013). Neurohemodynamic Correlates of Washing Symptoms in Obsessive-Compulsive Disorder. A Pilot fMRI Study Using Symptom Provocation Paradigm. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 35(1), 67-74.
- Ahmari, S.E., Risbrough, V., B., Geyer, M., A., Simpson, H., B. (2012). Impaired sensorimotor gating in unmedicated adults with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 37, 1216-23.
- Albert, U., Bogetto, F., Maina, G., Saracco, P., Brunatto, C., & Mataix-Cols, D. (2010). Family accommodation in obsessive-compulsive disorder: Relation to symptom dimensions, clinical and family characteristics. *Psychiatry Research*, 179, 204-11.
- Albert, U., Maina, G., Ravizza, L., & Bogetto, F. (2002). An exploratory study on obsessive-compulsive disorder with and without a familial component: are there any phenomenological differences? *Psychopathology*, 35, 8-16.
- Alonso, P., Gratacòs, M., Segalàs, C., Escaramís, G., Real, E., Bayés, M., & Menchón, J.M. (2011). Variants in estrogen receptor alpha gene are associated with phenotypical expression of obsessive-compulsivedisorder. *Psychoneuroendocrinology*, 36, 473-83.
- Alonso, P., Gratacòs, M., Segalàs, C., Escaramís, G., Real, E., Bayés, M.,...Menchón, J.M. (2012). Association between the NMDA glutamate receptor GRIN2B gene and obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 37, 273-81.
- Alonso, P., Menchón, J.M., Mataix-Cols, D., Pifarré, J., Urretavizcaya, M., Crespo, J.M.,...Vallejo, J. (2004). Perceived parental rearing style in obsessive-compulsive disorder: relation to symptom dimensions. *Psychiatry Research*, 127, 267-78.
- Alonso, P., Menchon, J.M., Pifarre, J., Mataix-Cols, D., Torres, L., Salgado, P., & Vallejo, J. (2001). Long-term follow-up and predictors of clinical outcome in obsessive-compulsive patients treated with serotonin reuptake inhibitors and behavioral therapy. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 535-40.
- Alsobrook II, J.P., Leckman, J.F., Goodman, W.K., Rasmussen, S.A., & Pauls, D.L. (1999). Segregation analysis of obsessive-compulsive disorder using symptom-based factor scores. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 88, 669-75.
- Alvarenga, P.G., do Rosário, M.C., Batistuzzo, M.C., Diniz, J.B., Shavitt, R.G., Duran, F.L.,...Hoexter, M.Q. (2012). Obsessive-compulsive symptom dimensions correlate to specific gray matter volumes in treatment-naïve patients. *Journal of Psychiatric Research*, 46(12), 1635-42.
- American Psychiatric Association (APA). (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. (5th ed). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association (APA). (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. (4th ed, Text Revision). Washington, DC: Author.

- An, S.K., Mataix-Cols, D., Lawrence, N.S., Wooderson, S., Giampietro, V., Speckens, A.,...Phillips, M.L. (2009). To discard or not to discard: the neural basis of hoarding symptoms in obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry*, *14*(3), 318-31.
- Andlin-Sobocki, P., & Wittchen, H.U. (2005). Cost of anxiety disorders in Europe. *European Journal of Neurology*, *12*, 39-44.
- Anticevic, A., Hu, S., Zhang, S., Savic, A., Billingslea, E., Wasyluk, S.,...Pittenger, C. (2014). Global resting-state functional magnetic resonance imaging analysis identifies frontal cortex, striatal, and cerebellar dysconnectivity in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *75*(8), 595-605.
- Aoki, Y., Aoki, A., & Suwa, H. (2012). Reduction of N-acetylaspartate in the medial prefrontal cortex correlated with symptom severity in obsessive-compulsive disorder: meta-analyses of (1) H-MRS studies. *Translational Psychiatry*, *14*;2:e153.
- Atmaca, M., Yildirim, H., Ozdemir, H., Tezcan, E., & Poyraz, A.K. (2007). Volumetric MRI study of key brain regions implicated in obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, *31*(1), 46-52.
- Augustine, J.R. (1996). Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Research Reviews*, *22*, 229-244.
- Aydin, P.C., Koybasi, G.P., Sert, E., Mete, L., & Oyekcin, D.G. (2014). Executive functions and memory in autogenous and reactive subtype of obsessive-compulsive disorder patients. *Comprehensive Psychiatry*, *55*, 904-11.
- Baer, L. (1994). Factor analysis of symptom subtypes of obsessive compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, *55*(Suppl), 18-23.
- Baioui, A., Pilgramm, J., Merz, C.J., Walter, B., Vaitl, D., & Stark, R. (2013). Neural response in obsessive-compulsive washers depends on individual fit of triggers. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*, 143.
- Balleine, B.W., & O'Doherty, J.P. (2010). Human and rodent homologies in action control: corticostriatal determinants of goal-directed and habitual action. *Neuropsychopharmacology*, *35*, 48-69.
- Banca, P., Voon, V., Vestergaard, M.D., Philippiak, G., Almeida, I., Pocinho, F.,...Castelo-Branco, M. (2015). Imbalance in habitual versus goal directed neural systems during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Brain*, *138*(Pt 3): 798-811.
- 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 Journal*, *14*(4), 241-5.
- Batmaz, S., Yildiz, M., & Songur, E. (2016). Psychopharmacological treatment differences in autogenous and reactive obsessions: A retrospective chartreview. *Nordic Journal of Psychiatry*, *70*, 31-7.
- Belloch, A., Cabedo, E., Carrió, C., & Larsson, C. (2010). Cognitive therapy for autogenous and reactive obsessions: clinical and cognitive outcomes at post-treatment and 1-year follow-up. *Journal of Anxiety Disorders*, *24*, 573-80.
- Belloch, A., Fornés, G., Carrasco, A., López-Solá, C., Alonso, P., & Menchón, J.M. (2016). Incompleteness and not just right experiences in the explanation of Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychiatry Research*, *28*, 236, 1-8.
- Berman, B.D., Horovitz, S.G., Morel, B., & Hallett, M. (2012). Neural correlates of blink suppression and the buildup of a natural bodily urge. *Neuroimage*, *59*, 1441-50.

- Bernstein, G.A., Mueller, B.A., Schreiner, M.W., Campbell, S.M., Regan, E.K., Nelson, P.M.,...Cullen, K.R. (2016). Abnormal striatal resting-state functional connectivity in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, *30*, 247, 49-56.
- Besiroglu, L., Agargun, M.Y., Ozbebit, O., & Aydin, A. (2006). A discrimination based on autogenous versus reactive obsessions in obsessive-compulsive disorder and related clinical manifestations. *CNS Spectrum*, *11*, 179-86.
- Besiroglu, L., Sozen, M., Ozbebit, O., Avcu, S., Selvi, Y., Bora, A.,...Bulut, M.D. (2011). The involvement of distinct neural systems in patients with obsessive-compulsive disorder with autogenous and reactive obsessions. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *124*(2), 141-51.
- Besiroglu, L., Uguz, F., Ozbebit, O., Guler, O., Cilli, A.S., & Askin, R. (2007). Longitudinal assessment of symptom and subtype categories in obsessive-compulsive disorder. *Depression and Anxiety*, *24*, 461-6.
- Beucke, J.C., Sepulcre, J., Talukdar, T., Linnman, C., Zschenderlein, K., Endrass, T.,...Kathmann, N. (2013). Abnormally high degree connectivity of the orbitofrontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *JAMA Psychiatry*, *70*(6), 619-29.
- Bienvenu, O.J., Samuels, J.F., Riddle, M.A., Hoehn-Saric, R., Liang, K.Y., Cullen, B.A.,...Nestadt, G. (2000). The relationship of obsessive-compulsive disorder to possible spectrum disorders: results from a family study. *Biological Psychiatry*, *48*, 287-93.
- Bienvenu, O.J., Samuels, J.F., Wuyek, L.A., Liang, K.Y., Wang, Y., Grados, M.A.,...Nestadt G. (2012). Is obsessive-compulsive disorder an anxiety disorder, and what, if any, are spectrum conditions? A family study perspective. *Psychological Medicine*, *Jan*, *42*(1): 1-13.
- Bloch, M.H., Landeros-Weisenberger, A., Rosario, M.C., Pittenger, C., & Leckman, J.F. (2008). Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *165*, 1532-42.
- Bloch, M.H., Bartley, C.A., Zipperer, L., Jakubovski, E., Landeros-Weisenberger, A., Pittenger, C., & Leckman, J.F. (2014). Meta-analysis: hoarding symptoms associated with poor treatment outcome in obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry*, *19*, 1025-30.
- Bloch, M.H., Craiglow, B.G., Landeros-Weisenberger, A., Dombrowski, P.A., Panza, K.E., Peterson, B.S., & Leckman, J.F. (2009). Predictors of early adult outcomes in pediatric-onset obsessive-compulsive disorder. *Pediatrics*, *124*, 1085-93.
- Bloch, M.H., Landeros-Weisenberger, A., Kelmendi, B., Coric, V., Bracken, M.B., & Leckman, J.F. (2006). A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry*, *11*, 622-32.
- Bogetto, F., Venturello, S., Albert, U., Maina, G., & Ravizza, L. (1999). Gender-related clinical differences in obsessive-compulsive disorder. *European Psychiatry*, *14*, 434-41.
- Bohlhalter, S., Goldfine, A., Matteson, S., Garraux, G., Hanakawa, T., Kansaku, K.,...Hallett, M. (2006). Neural correlates of tic generation in Tourette syndrome: an event-related functional MRI study. *Brain*, *129*(Pt 8), 2029-37.
- Brakoulias, V., Starcevic, V., Berle, D., Milicevic, D., Hannan, A., & Martin, A. (2014). The relationships between obsessive-compulsive symptom dimensions and cognitions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Quarterly*, *85*, 133-42.
- Breiter, H.C., & Rauch, S.L. (1996). Functional MRI and the study of OCD: from symptom provocation to cognitive-behavioral probes of cortico-striatal systems and the amygdala. *Neuroimage*, *4*(3 Pt 3), S127-38.
- Brennan, B.P., Rauch, S.L., Jensen, J.E., & Pope, H.G. Jr. (2013). A critical review of magnetic resonance spectroscopy studies of obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *73*(1), 24-31.

- Britton, J.C., Stewart, S.E., Killgore, W.D., Rosso, I.M., Price, L.M., Gold, A.L.,...Rauch, S.L. (2010). Amygdala activation in response to facial expressions in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Depression and Anxiety*, 27(7), 643-51.
- Bryant, R. A., Felmingham, K., Whitford, T. J., Kemp, A., Hughes, G., Peduto, A., & Williams, L. M. (2008). Rostral anterior cingulate volume predicts treatment response to cognitive-behavioural therapy for posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 33(2), 142–6.
- Bryer, J.B., Nelson, B.A., Miller, J.B., & Krol, P.A. (1987). Childhood sexual and physical abuse as factors in adult psychiatric illness. *The American Journal of Psychiatry*, 144(11), 1426-30.
- Butz, M., Worgotter, F., & van Ooyen, A. (2009). Activity-dependent structural plasticity. *Brain Research Reviews*, 60(2), 287-305.
- Cannistraro, P.A., Wright, C.I., Wedig, M.M., Martis, B., Shin, L.M., Wilhelm, S., & Rauch, S.L. (2004). Amygdala responses to human faces in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 56(12), 916-20.
- Cardoner, N., Harrison, B.J., Pujol, J., Soriano-Mas, C., Hernández-Ribas, R., López-Solá, M.,... Menchón, J.M. (2011). Enhanced brain responsiveness during active emotional face processing in obsessive-compulsive disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 12(5), 349-63.
- Cardoner, N., Soriano-Mas, C., Pujol, J., Alonso, P., Harrison, B.J., Deus, J.,...Vallejo, J. (2007). Brain structural correlates of depressive comorbidity in obsessive-compulsive disorder. *Neuroimage*, 38(3), 413-21.
- Carleton, R.N., Fetzner, M.G., Hackl, J.L., & McEvoy, P. (2013). Intolerance of Uncertainty as a Contributor to Fear and Avoidance Symptoms of Panic Attacks. *Cognitive Behaviour Therapy*, 42(4), 328-41.
- Carmona, S., Vilarroya, O., Bielsa, A., Trèmols, V., Soliva, J.C, Rovira, M.,...Bulbena, A. (2005). Global and regional gray matter reductions in ADHD: a voxel-based morphometric study. *Neuroscience Letters*, 389, 88-93.
- Cauda, F., Costa, T., Torta, D. M. E., Sacco, K., D'Agata, F., Duca, S., ...Vercelli, A. (2012). Meta-analytic clustering of the insular cortex: characterizing the meta-analytic connectivity of the insula when involved in active tasks. *NeuroImage*, 62(1), 343–55.
- Cauda, F., D'Agata, F., Sacco, K., Duca, S., Geminiani, G., & Vercelli, A. (2011). Functional connectivity of the insula in the resting brain. *NeuroImage*, 55(1), 8–23.
- Chacon, P., Rosario-Campos, M.C., Pauls, D.L., Hounie, A.G., Curi, M., Akkerman, F.,...Miguel, E.C. (2007). Obsessive-compulsive symptoms in sibling pairs concordant for obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 144B, 551-5.
- Chamberlain, S.R., Menzies, L.A., Fineberg, N.A., Del Campo, N., Suckling, J., Craig, K.,... Sahakian, B.J. (2008). Grey matter abnormalities in trichotillomania: morphometric magnetic resonance imaging study. *The British Journal of Psychiatry: the journal of medical science*, 193(3), 216-21.
- Chen, X.L., Xie, J.X., Han, H.B., Cui, Y.H., & Zhang, B.Q. (2004). MR perfusion-weighted imaging and quantitative analysis of cerebral hemodynamics with symptom provocation in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuroscience Letters*, 370(2-3),206-11.
- Cheng, Y., Xu, J., Nie, B., Luo, C., Yang, T., Li, H.,...Xu, X. (2013). Abnormal resting-state activities and functional connectivities of the anterior and the posterior cortexes in medication-naïve patients with obsessive-compulsive disorder. *PLoS One* 8(6):e67478.
- Cherian, A.V., Narayanaswamy, J.C., Srinivasaraju, R., Viswanath, B., Math, S.B., Kandavel, T., & Reddy, Y.C. (2012). Does insight have specific correlation with symptom dimensions in OCD? *Journal of Affective Disorders*, 138, 352-9.

- Cocchi, L., Harrison, B.J., Pujol, J., Harding, I.H., Fornito, A., Pantelis, C., & Yücel, M. (2012). Functional alterations of large-scale brain networks related to cognitive control in obsessive-compulsive disorder. *Human Brain Mapping, 33*(5), 1089-106.
- Correia, S., Hubbard, E., Hassenstab, J., Yip, A., Vymazal, J., Herynek, V.,...Greenberg, B.D. (2010). Basal ganglia MR relaxometry in obsessive-compulsive disorder: T2 depends upon age of symptom onset. *Brain Imaging and Behavior, 4*(1), 35-45.
- Craig, A.D. (2003). Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Current Opinion in Neurobiology, 13*(4), 500-5.
- Cromer, K.R., Schmidt, N.B., & Murphy, D.L. (2007). Do traumatic events influence the clinical expression of compulsive hoarding? *Behaviour Research and Therapy, 45*, 2581-92.
- de Mathis, M.A., Diniz, J.B., do Rosário, M.C., Torres, A.R., Hoexter, M., Hasler, G., & Miguel, E.C. (2006). What is the optimal way to subdivide obsessive-compulsive disorder? *CNS Spectrums, 11*, 762-8.
- de Mathis, M.A., Diniz, J.B., Shavitt, R.G., Torres, A.R., Ferrão, Y.A., Fossaluza, V.,...do Rosario, M.C. (2009). Early onset obsessive-compulsive disorder with and without tics. *CNS Spectrums, 14*(7), 362-70.
- de Silva, P., & Marks, M.(1999). The role of traumatic experiences in the genesis of obsessive-compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy, 37*(10), 941-51.
- de Vries, F.E., de Wit, S.J., Cath, D.C., van der Werf, Y.D., van der Borden, V., van Rossum, T.B.,...van den Heuvel, O.A. (2014). Compensatory frontoparietal activity during working memory: an endophenotype of obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry, 76*(11), 878-87.
- de Vries, F. E., van den Heuvel, O. A., Cath, D. C., Groenewegen, H. J., van Balkom, A. J. L. M., Boellaard, R., ...Veltman, D. J. (2013). Limbic and motor circuits involved in symmetry behavior in Tourette's syndrome. *CNS Spectrums, 18*(1), 34-42.
- de Wit, S.J., de Vries, F.E., van der Werf, Y.D., Cath, D.C., Heslenfeld, D.J., Veltman, E.M.,...van den Heuvel, O.A. (2012). Presupplementary motor area hyperactivity during response inhibition: a candidate endophenotype of obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry, 169*(10), 1100-8.
- de Wit, S.J., van der Werf, Y.D., Mataix-Cols, D., Trujillo, J.P., van Oppen, P., Veltman, D.J., & van den Heuvel, O.A. (2015). Emotion regulation before and after transcranial magnetic stimulation in obsessive compulsive disorder. *Psychological Medicine, 45*(14), 3059-73.
- de Wit, S.J., Alonso, P., Schweren, L., Mataix-Cols, D., Lochner, C., Menchón, J.M.,...van den Heuvel, O.A. (2014). Multicenter voxel-based morphometry mega-analysis of structural brain scans in obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry, 171*(3), 340-9.
- Delgado y Palacios, R., Campo, A., Henningsen, K., Verhoye, M., Poot, D., Dijkstra, J.,...Van der Linden, A. (2011). Magnetic resonance imaging and spectroscopy reveal differential hippocampal changes in anhedonic and resilient subtypes of the chronic mild stress rat model. *Biological Psychiatry, 70*(5), 449-57.
- Dias-Ferreira, E., Sousa, J.C., Melo, I., Morgado, P., Mesquita, A.R., Cerqueira, J.J.,...Sousa, N. (2009). Chronic stress causes frontostriatal reorganization and affects decision-making. *Science, 325*(5940), 621-5.
- Dos Santos, I.M., Ciulla, L., Braga, D., Ceresér, K.M., Gama, C.S., Kapczinski, F., & Ferrão, Y.A. (2011). Symptom dimensional approach and BDNF in unmedicated obsessive-compulsive patients: an exploratory study. *CNS Spectrums, 16*, 179-89.
- Draganski, B., Martino, D., Cavanna, A.E., Hutton, C., Orth, M., Robertson, M.M.,...Frackowiak, R.S. (2010). Multispectral brain morphometry in Tourette syndrome persisting into adulthood. *Brain, 133*(Pt 12), 3661-75.

- Ecker, W., & Gönner, S. (2008). Incompleteness and harm avoidance in OCD symptom dimensions. *Behaviour and Research Therapy*, *46*, 895-904.
- Eisen, J.L., Sibrava, N.J., Boisseau, C.L., Mancebo, M.C., Stout, R.L., Pinto, A., & Rasmussen, S.A. (2013). Five-year course of obsessive-compulsive disorder: predictors of remission and relapse. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *74*, 233-9.
- Eng, G.K., Sim, K., & Chen, S.H. (2015). Meta-analytic investigations of structural grey matter, executive domain-related functional activations, and white matter diffusivity in obsessive-compulsive disorder: an integrative review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *52*, 233-57.
- Farrell, M.J., Cole, L.J., Chiapoco, D., Egan, G.F., & Mazzone, S.B. (2012). Neural correlates coding stimulus level and perception of capsaicin-evoked urge-to-cough in humans. *Neuroimage*, *61*, 1324-35.
- Fendt, M., Li, L., & Yeomans, J.S. (2001). Brain stem circuits mediating prepulse inhibition of the startle reflex. [Review]. *Psychopharmacology (Berl)*, *156*, 216-24.
- Ferrão, Y.A., Shavitt, R.G., Prado, H., Fontenelle, L.F., Malavazzi, D.M., de Mathis, M.A.,...do Rosário, M.C. (2012). Sensory phenomena associated with repetitive behaviors in obsessive-compulsive disorder: an exploratory study of 1001 patients. *Psychiatry Research*, *197*, 253-8.
- Figee, M., Vink, M., de Geus, F., Vulink, N., Veltman, D.J., Westenberg, H., & Denys, D. (2011). Dysfunctional reward circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *69*(9), 867-74.
- Findley, D.B., Leckman, J.F., Katsovich, L., Lin, H., Zhang, H., Grantz, H.,...King RA.(2003). Development of the Yale Children's Global Stress Index (YCGSI) and its application in children and adolescents with Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *42*(4):450-7.
- Fischl B. (2012). FreeSurfer. *Neuroimage*, *15*;62(2), 774-81
- Fitzgerald, K.D., Liu, Y., Stern, E.R., Welsh, R.C., Hanna, G.L., Monk, C.S.,...Taylor, S.F. (2013). Reduced error-related activation of dorsolateral prefrontal cortex across pediatric anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *52*(11), 1183-1191.
- Fitzgerald, K.D., Stern, E.R., Angstadt, M., Nicholson-Muth, K.C., Maynor, M.R., Welsh, R.C.,...Taylor, S.F. (2010). Altered function and connectivity of the medial frontal cortex in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *68*(11), 1039-47.
- Fitzgerald, K.D., Welsh, R.C., Stern, E.R., Angstadt, M., Hanna, G.L., Abelson, J.L., & Taylor, S.F. (2011). Developmental alterations of frontal-striatal-thalamic connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *50*(9), 938-948.
- Flament, M.F., Koby, E., Rapoport, J.L., Berg, C.J., Zahn, T., Cox, C.,...Lenane, M. (1990). Childhood obsessive-compulsive disorder: a prospective follow-up study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and allied disciplines* *31*(3), 363-80.
- Fontenelle, L.F., Cocchi, L., Harrison, B.J., Shavitt, R.G., do Rosário, M.C., Ferrão, Y.A.,...Torres, A.R. (2012). Towards a post-traumatic subtype of obsessive-compulsive disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, *26*(2), 377-83.
- Fontenelle, L.F., Harrison, B.J., Pujol, J., Davey, C.G., Fornito, A., Bora, E., & Yücel, M. (2012). Brain functional connectivity during induced sadness in patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, *37*(4), 231-40.
- Fontenelle, J.M., Harrison, B.J., Santana, L., Conceição do Rosário, M., Versiani, M., & Fontenelle, L.F. (2013). Correlates of insight into different symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Annals of Clinical Psychiatry*, *25*, 11-6.

- Fontenelle, L.F., Mendlowicz, M.V., & Versiani, M. (2006). The descriptive epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *Progress of Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30, 327-37.
- Fontenelle, L.F., Mendlowicz, M.V., Marques, C., & Versiani, M. (2004). Trans-cultural aspects of obsessive-compulsive disorder: a description of a Brazilian sample and a systematic review of international clinical studies. *Journal of Psychiatry Research*, 38, 403-11.
- Fontenelle, L.F., Mendlowicz, M.V., Soares, I.D., & Versiani, M. (2004). Patients with obsessive-compulsive disorder and hoarding symptoms: a distinctive clinical subtype? *Comprehensive Psychiatry*, 45(5), 375-83.
- Fouche, J.P., du Plessis, S., Hattingh, C., Roos, A., Lochner, C., Soriano-Mas, C.,...van den Heuvel, O.A. (2016). *The British Journal of Psychiatry: the journal of medical science, in press*.
- Fullana, M.A., Alonso, P., Gratacòs, M., Jaurrieta, N., Jiménez-Murcia, S., Segalàs, C.,...Menchón, J.M. (2012). Variation in the BDNF Val66Met polymorphism and response to cognitive-behavior therapy in obsessive-compulsive disorder. *European Psychiatry*, 27, 386-90.
- Fullana, M.A., Cardoner, N., Alonso, P., Subirà, M., López-Solà, C., Pujol, J., ... Soriano-Mas, C. (2013). Brain regions related to fear extinction in obsessive-compulsive disorder and its relation to exposure therapy outcome: a morphometric study. *Psychological Medicine*, 44(4):845-56.
- Fullana, M.A., Harrison, B.J., Soriano-Mas, C., Vervliet, B., Cardoner, N., Àvila-Parcet, A., Radua, J. (2015). Neural signatures of human fear conditioning: an updated and extended meta-analysis of fMRI studies. *Molecular Psychiatry*, 30 (in press).
- García-Soriano, G., & Belloch, A. (2013). Symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder: differences in distress, interference, appraisals and neutralizing strategies. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 44, 441-8.
- Geller, D.A. (2006). Obsessive-compulsive and spectrum disorders in children and adolescent. *The Psychiatric clinics of North America*, 29, 353-70.
- Geller, D.A., Biederman, J., Jones, J., Shapiro, S., Schwartz, S., & Park, K.S. (1998). Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a review. *Harvard Review Psychiatry*, 5, 260-73.
- Gershuny, B.S., Baer, L., Jenike, M.A., Minichiello, W.E., & Wilhelm, S. (2002). Comorbid posttraumatic stress disorder: impact on treatment outcome for obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 159(5), 852-4.
- Gershuny, B.S., Baer, L., Parker, H., Gentes, E.L., Infield, A.L., & Jenike, M.A. (2008). Trauma and posttraumatic stress disorder in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Depression and Anxiety*, 25(1), 69-71.
- Giedd, J.N., Blumenthal, J., Jeffries, N.O., Castellanos, F.X., Liu, H., Zijdenbos, A.,...Rapoport, J.L. (1999). Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*, 2(10), 861-3.
- Gilbert, A.R., Akkal, D., Almeida, J.R., Mataix-Cols, D., Kalas, C., Devlin, B.,...Phillips, M.L. (2009). Neural correlates of symptom dimensions in pediatric obsessive-compulsive disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48(9), 936-44.
- Gilbert, A.R., Mataix-Cols, D., Almeida, J.R., Lawrence, N., Nutche, J., Diwadkar, V.,...Phillips, M.L. (2008). Brain structure and symptom dimension relationships in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *Journal of Affective Disorders*, 109(1-2), 117-26.
- Goldman, B.L., Martin, E.D., Calamari, J.E., Woodard, J.L., Chik, H.M., Messina, M.G.,...Wiegartz, P.S. (2008). Implicit learning, thought-focused attention and obsessive-compulsive disorder: a replication and extension. *Behavior Research and Therapy*, 46, 48-61.

- Gomes de Alvarenga, P., de Mathis, M.A., Dominguez Alves, A.C., do Rosário, M.C., Fossaluza, V., Hounie, A.G.,...Rodrigues Torres, A. (2012). Clinical features of tic-related obsessive-compulsive disorder: results from a large multicenter study. *CNS Spectrums*, 17, 87-93.
- Goodman, W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., Mazure, C., Fleischmann, R.L., Hill, C.L.,...Charney, D.S. (1989). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Archives of General Psychiatry*, 46(11), 1006-11.
- Gothelf, D., Aharonovsky, O., Horesh, N., Carty, T., & Apter, A. (2004). Life events and personality factors in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder and other anxiety disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 45(3):192-8.
- Göttlich, M., Krämer, U.M., Kordon, A., Hohagen, F., & Zurowski, B. (2014). Decreased limbic and increased fronto-parietal connectivity in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Human Brain Mapping*, 35(11), 5617-32.
- Grabe, H.J., Ruhrmann, S., Spitzer, C., Josepeit, J., Ettelt, S., Buhtz, F.,...Freyberger HJ. (2008). Obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder. *Psychopathology*, 41(2):129-34.
- Grados, M.A. (2010). The genetics of obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome: an epidemiological and pathway-based approach for gene discovery. *Journal of the American Academy of the Child and Adolescent Psychiatry*, Aug;49(8), 810-9.
- Grisham, J.R., Fullana, M.A., Mataix-Cols, D., Moffitt, T.E., Caspi, A., & Poulton, R. (2011). Risk factors prospectively associated with adult obsessive-compulsive symptom dimensions and obsessive-compulsive disorder. *Psychological Medicine*, 41, 2495-506.
- Gruner, P., Vo, A., Argyelan, M., Ikuta, T., Degnan, A.J., John, M.,...Szeszko, P.R. (2014). Independent component analysis of resting state activity in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Human Brain Mapping*, 35(10), 5306-15.
- Grützmann, R., Endrass, T., Kaufmann, C., Allen, E., Eichele, T., & Kathmann, N. (2014). Presupplementary Motor Area Contributes to Altered Error Monitoring in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biological Psychiatry*, Dec 18 doi: 10.1016/j.biopsych.2014.12.010.
- Ha, T.H., Kang, D.H., Park, J.S., Jang, J.H., Jung, W.H., Choi, J.S.,...Kwon, J.S. (2009). White matter alterations in male patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuroreport*, 20(7), 735-9.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23, 56-62.
- Hampson, M., Tokoglu, F., King, R.A., Constable, R.T., & Leckman, J.F. (2009). Brain areas coactivating with motor cortex during chronic motor tics and intentional movements. *Biol Psychiatry*, 1, 65(7), 594-9.
- Han, H.J., Jung, W.H., Yun, J.Y., Park, J.W., Cho, K.K., Hur, J.W.,...Kwon, J.S. (2015). Disruption of effective connectivity from the dorsolateral prefrontal cortex to the orbitofrontal cortex by negative emotional distraction in obsessive-compulsive disorder. *Psychological Medicine*, 1, 1-12.
- Hanna, G.L., Fischer, D.J., Chadha, K.R., Himle, J.A., Van Etten, M. (2005a). Familial and sporadic subtypes of early-onset Obsessive-Compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 15(8), 895-900.
- Hanna, G.L., Himle, J.A., Curtis, G.C., & Gillespie, B.W. (2005b). A family study of obsessive-compulsive disorder with pediatric probands. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 5, 134B(1), 13-9.
- Harrison, B.J., Pujol, J., Cardoner, N., Deus, J., Alonso, P., López-Solà, M.,...Soriano-Mas, C. (2013). Brain corticostriatal systems and the major clinical symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 73(4), 321-8.

- Harrison, B.J., Pujol, J., Soriano-Mas, C., Hernández-Ribas, R., López-Solà, M., Ortiz, H.,...Cardoner, N. (2012). Neural correlates of moral sensitivity in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 69(7), 741-9.
- Harrison, B.J., Soriano-Mas, C., Pujol, J., Ortiz, H., López-Solà, M., Hernández-Ribas, R.,...Cardoner, N. (2009). Altered corticostriatal functional connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 66(11), 1189-200.
- Hashimoto, N., Nakaaki, S., Omori, I. M., Fujioi, J., Noguchi, Y., Murata, Y., ...Furukawa, T. A. (2011). Distinct neuropsychological profiles of three major symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 187(1-2), 166-73.
- Hasler, G., LaSalle-Ricci, V.H., Ronquillo, J.G., Crawley, S.A., Cochran, L.W., Kazuba, D.,...Murphy, D.L. (2005). Obsessive-compulsive disorder symptom dimensions show specific relationships to psychiatric comorbidity. *Psychiatry Research*, 135(2), 121-32.
- Hasler, G., Pinto, A., Greenberg, B.D., Samuels, J., Fyer, A.J., Pauls, D.,...OCD Collaborative Genetics Study. (2007). Familiality of factor analysis-derived YBOCS dimensions in OCD-affected sibling pairs from the OCD Collaborative Genetics Study. *Biological Psychiatry*, 61(5), 617-25.
- Hirosawa, R., Narumoto, J., Sakai, Y., Nishida, S., Ishida, T., Nakamae, T.,...Fukui, K. (2013). Reduced dorsolateral prefrontal cortical hemodynamic response in adult obsessive-compulsive disorder as measured by near-infrared spectroscopy during the verbal fluency task. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 955-62.
- Hoenig, K., Hochrein, A., Quednow, B.B., Maier, W., & Wagner, M. (2005). Impaired prepulse inhibition of acoustic startle in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 15, 57(10), 1153-8.
- Hollander, E., Anagnostou, E., Chaplin, W., Esposito, K., Haznedar, M.M., Licalzi, E.,...Buchsbaum, M. (2005). Striatal volume on magnetic resonance imaging and repetitive behaviors in autism. *Biological Psychiatry*, 58, 226-32.
- Hollander, E., Braun, A., & Simeon, D. (2008). Should OCD leave the anxiety disorders in DSM-V? The case for obsessive compulsive-related disorders. *Depression and Anxiety*, 25, 317-29.
- Hollander, E., Kwon, J.H., Stein, D.J., Broatch, J., Rowland, C.T., & Himelein, C.A. (1996). Obsessive-compulsive and spectrum disorders: overview and quality of life issues. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 57, 3-6.
- Hollander, E., & Wong, C.M. (1995). Obsessive-compulsive spectrum disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 56, 3-6; discussion 53-5.
- Horesh, N., Apter, A., Zalsman, G.(2011). Timing, quantity and quality of stressful life events in childhood and preceding the first episode of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 134(1-3), 434-7.
- Hou, J., Song, L., Zhang, W., Wu, W., Wang, J., Zhou, D.,...Li, H. (2013). Morphologic and functional connectivity alterations of corticostriatal and default mode network in treatment-naïve patients with obsessive-compulsive disorder. *PLoS One*, 8(12):e83931.
- Hou, J., Wu, W., Lin, Y., Wang, J., Zhou, D., Guo, J.,...Li H. (2012). Localization of cerebral functional deficits in patients with obsessive-compulsive disorder: a resting-state fMRI study. *Journal of Affective Disorder*, 138(3):313-21.
- Hou, J.M., Zhao, M., Zhang, W., Song, L.H., Wu, W.J., Wang, J.,...Li, H.T. (2014). Resting-state functional connectivity abnormalities in patients with obsessive-compulsive disorder and their healthy first-degree relatives. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 39(5), 304-11.

- Huettel, S.A., Song, A. W., McCarthy, G. (2008). *Functional Magnetic Resonance Imaging*. (2 ed.). Foundation/ArtistsRights Society (ARS), New York.
- Husted, D.S., Shapira, N.A., Murphy, T.K., Mann, G.D., Ward, H.E., & Goodman, W.K. (2007). Effect of comorbid tics on a clinically meaningful response to 8-week open-label trial of fluoxetine in obsessive compulsive disorder. *Journal of Psychiatry Research*, *41*, 332-7.
- Huysen, C., Veltman, D.J., Wolters, L.H., de Haan, E., & Boer, F. (2010). Functional magnetic resonance imaging during planning before and after cognitive-behavioral therapy in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *49*(12), 1238-48.
- Huysen, C., Veltman, D.J., Wolters, L.H., de Haan, E., & Boer, F. (2011). Developmental aspects of error and high-conflict-related brain activity in pediatric obsessive-compulsive disorder: a fMRI study with a Flanker task before and after CBT. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and allied disciplines*, *52*(12), 1251-60.
- Iervolino, A.C., Rijdsdijk, F.V., Cherkas, L., Fullana, M.A., & Mataix-Cols, D. (2011): A multivariate twin study of obsessive-compulsive symptom dimensions. *Archives of General Psychiatry*, *68*, 637-44.
- Inouye, E. (1965). Similar and dissimilar manifestations of obsessive-compulsive neuroses in monozygotic twins. *The American Journal of Psychiatry*, *121*, 1171-1175.
- Jakubovski, E., Pittenger, C., Torres, A.R., Fontenelle, L.F., do Rosario, M.C., Ferrão, Y.A.,...Bloch, M.H. (2011). Dimensional correlates of poor insight in obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, *35*, 1677-81.
- Jang, J.H., Kim, J.H., Jung, W.H., Choi, J.S., Jung, M.H., Lee, J.M.,...Kwon, J.S. (2010). Functional connectivity in fronto-subcortical circuitry during the resting state in obsessive-compulsive disorder. *Neuroscience Letters*, *474*(3), 158-62.
- Jang, J.H., Kwon, J.S., Jang, D.P., Moon, W.J., Lee, J.M., Ha, T.H.,...Kim SI. (2006). A proton MRSI study of brain N-acetylaspartate level after 12 weeks of citalopram treatment in drug-naïve patients with obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *163*(7), 1202-7.
- Jhung, K., Ku, J., Kim, S.J., Lee, H., Kim, K.R., An, S.K.,...Lee, E. (2014). Distinct functional connectivity of limbic network in the washing type obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, *53*, 149-55.
- Jung, W.H., Kang, D.H., Han, J.Y., Jang, J.H., Gu, B.M., Choi, J.S.,...Kwon, J.S. (2011). Aberrant ventral striatal responses during incentive processing in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *123*(5), 376-86.
- Kalisch, R., Korenfeld, E., Stephan, K. E., Weiskopf, N., Seymour, B., & Dolan, R. J. (2006). Context dependent human extinction memory is mediated by a ventromedial prefrontal and hippocampal network. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *26*(37), 9503-11.
- Kamali, A., Kramer, L.A., Butler, I.J., & Hasan, K.M. (2009). Diffusion tensor tractography of the somatosensory system in the human brainstem: initial findings using high isotropic spatial resolution at 3.0 T. *European Radiology*, *19*(6), 1480-8.
- Kang, D.H., Jang, J.H., Han, J.Y., Kim, J.H., Jung, W.H., Choi, J.S.,...Kwon, J.S. (2013). Neural correlates of altered response inhibition and dysfunctional connectivity at rest in obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, *40*, 340-6.
- Katerberg, H., Delucchi, K.L., Stewart, S.E., Lochner, C., Denys, D.A., Stack, D.E.,...Cath, D.C. (2010). Symptom dimensions in OCD: item-level factor analysis and heritability estimates. *Behavior Genetics*, *40*, 505-17.
- Kendler, K.S., Karkowski, L.M., & Prescott, C.A. (1999). Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *The American Journal of Psychiatry*, *156*(6), 837-41.

- Kessler, R.C., Davis, C.G., & Kendler, K.S. (1997). Childhood adversity and adult psychiatric disorder in the US National Comorbidity Survey. *Psychological Medicine*, 27(5), 1101-19.
- Kessler, R.C., McLaughlin, K.A., Green, J.G., Gruber, M.J., Sampson, N.A., Zaslavsky, A.M.,...Williams DR. (2010). Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *The British Journal of Psychiatry: the journal of medical science*, 197(5), 378-85.
- Khanna, S., Rajendra, P.N., & Channabasavanna, S.M. (1988). Life events and onset of obsessive compulsive disorder. *The International Journal of Social Psychiatry*, 34(4), 305-9.
- Kichuk, S.A., Torres, A.R., Fontenelle, L.F., Rosário, M.C., Shavitt, R.G., Miguel, E.C.,...Bloch, M.H. (2013). Symptom dimensions are associated with age of onset and clinical course of obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 44, 233-9.
- Kim, S.J., Lee, H.S., & Kim, C.H. (2005). Obsessive-compulsive disorder, factor-analyzed symptom dimensions and serotonin transporter polymorphism. *Neuropsychobiology*, 52, 176-82.
- Kinnison, J., Padmala, S., Choi, J. M., & Pessoa, L. (2012). Network analysis reveals increased integration during emotional and motivational processing. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(24), 8361-72.
- Koch, K., Wagner, G., Schachtzabel, C., Schultz, C.C., Straube, T., Güllmar, D.,...Schlösser, R.G. (2012). White matter structure and symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychiatry Research*, 46(2), 264-70.
- Kolb, B. (2003). Overview of cortical plasticity and recovery from brain injury. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 14(1 Suppl), S7-25.
- Koprivová, J., Horáček, J., Tintera, J., Prasko, J., Raszka, M., Ibrahim, I., Höschl, C. (2009). Medial frontal and dorsal cortical morphometric abnormalities are related to obsessive-compulsive disorder. *Neuroscience Letters*, 464(1), 62-6.
- Labad, J., Alonso, P., Segalas, C., Real, E., Jimenez, S., Bueno, B.,...Menchon, J.M. (2010). Distinct correlates of hoarding and cleaning symptom dimensions in relation to onset of obsessive-compulsive disorder at menarche or the perinatal period. *Archives of Women's Mental Health*, 13, 75-81.
- Labad, J., Menchon, J.M., Alonso, P., Segalas, C., Jimenez, S., Jaurrieta, N.,...Vallejo, J. (2008). Gender differences in obsessive-compulsive symptom dimensions. *Depression and Anxiety*, 25, 832-8.
- Lafleur, D.L., Petty, C., Mancuso, E., McCarthy, K., Biederman, J., Faro, A.,...Geller, D.A. (2011). Traumatic events and obsessive compulsive disorder in children and adolescents: is there a link? *Journal of Anxiety Disorders*, 25(4), 513-9.
- Landeros-Weisenberger, A., Bloch, M.H., Kelmendi, B., Wegner, R., Nudel, J., Dombrowski, P.,...Coric, V. (2010). Dimensional predictors of response to SRI pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 121, 175-9.
- Lang, S., Bradley, M.M., Cuthbert, B.N. (1999). *International Affective Picture System (IAPS): Technical manual and affective ratings*. University of Florida, Center for Research in Psychophysiology, Gainesville.
- Lawrence, N.S., An, S.K., Mataix-Cols, D., Ruths, F., Speckens, A., & Phillips, M.L. (2007). Neural responses to facial expressions of disgust but not fear are modulated by washing symptoms in OCD. *Biological Psychiatry*, 61(9), 1072-80.
- Lawrence, N.S., Wooderson, S., Mataix-Cols, D., David, R., Speckens, A., & Phillips, M.L. (2006). Decision making and set shifting impairments are associated with distinct symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychology*, 20, 409-19.

- Lázaro, L., Caldú, X., Junqué, C., Bargalló, N., Andrés, S., Morer, A., & Castro-Fornieles, J. (2008). Cerebral activation in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder before and after treatment: a functional MRI study. *Journal of Psychiatry Research*, *42*(13), 1051-9.
- Lázaro, L., Calvo, A., Ortiz, A.G., Ortiz, A.E., Morer, A., Moreno, E.,...Bargallo, N. (2014a). Microstructural brain abnormalities and symptom dimensions in child and adolescent patients with obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Depression and Anxiety*, *31*(12), 1007-17.
- Lázaro, L., Castro-Fornieles, J., Cullell, C., Andrés, S., Falcón, C., Calvo, R., & Bargalló, N. (2011). A voxel-based morphometric MRI study of stabilized obsessive-compulsive adolescent patients. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, *35*(8), 1863-9.
- Lázaro, L., Ortiz, A.G., Calvo, A., Ortiz, A.E., Moreno, E., Morer, A.,...Bargallo, N. (2014b). White matter structural alterations in pediatric obsessive-compulsive disorder: relation to symptom dimensions. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, *54*, 249-58.
- Leckman, J.F., Bloch, M.H., King, R.A. (2009). Symptom dimensions and subtypes of obsessive-compulsive disorder: a developmental perspective. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *11*, 21-33.
- Leckman, J.F., Denys, D., Simpson, H.B., Mataix-Cols, D., Hollander, E., Saxena, S.,...Stein, D.J. (2010). Obsessive-compulsive disorder: a review of the diagnostic criteria and possible subtypes and dimensional specifiers for DSM-V. *Depression and Anxiety*, *27*, 507-27.
- Leckman, J.F., Grice, D.E., Boardman, J., Zhang, H., Vitale, A., Bondi, C.,...Pauls, D.L. (1997). Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *154*, 911-917.
- Leckman, J.F., Walker, D.E., Goodman, W.K., Pauls, D.L., & Cohen, D.J. (1994). "Just right" perceptions associated with compulsive behavior in Tourette's syndrome. *The American Journal of Psychiatry*, *151*, 675-80.
- Lee, H.J., & Kwon, S.M. (2003). Two different types of obsession: autogenous obsessions and reactive obsessions. *Behaviour Research and Therapy*, *41*, 11-29.
- Lee, H.J., Kwon, S.M., Kwon, J.S., & Telch, M.J. (2005a). Testing the autogenous-reactive model of obsessions. *Depression and Anxiety*, *21*, 118-29.
- Lee, H.J., Lee, S.H., Kim, H.S., Kwon, S.M., & Telch, M.J. (2005b). A comparison of autogenous/reactive obsessions and worry in a non clinical population: a test of the continuum hypothesis. *Behaviour Research and Therapy*, *43*(8), 999-1010.
- Lee, H.J., & Telch, M.J. (2010). Differences in latent inhibition as a function of the autogenous-reactive OCD subtype. *Behaviour Research and Therapy*, *48*, 571-9.
- Lee, H.J., Yost, B.P., & Telch, M.J. (2009). Differential performance on the go/no-go task as a function of the autogenous-reactive taxonomy of obsessions: findings from a non-treatment seeking sample. *Behaviour Research and Therapy*, *47*(4), 294-300.
- Lee, J.C., Prado, H.S., Diniz, J.B., Borcato, S., da Silva, C.B., Hounie, A.G.,...do Rosário, M.C. (2009). Perfectionism and sensory phenomena: phenotypic components of obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, *50*, 431-6.
- Lensi, P., Cassano, G.B., Correddu, G., Ravagli, S., Kunovac, J.L., & Akiskal HS. (1996). Obsessive-compulsive disorder. Familial-developmental history, symptomatology, comorbidity and course with special reference to gender-related differences. *The British Journal of Psychiatry: the journal of mental sciences*, *169*(1), 101-7.
- Leopold, R., & Backenstrass, M. (2015). Neuropsychological differences between obsessive-compulsive washers and checkers: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Anxiety Disorders*, *30*, 48-58.

- Lewin, A.B., Chang, S., McCracken, J., McQueen, M., & Piacentini, J. (2010). Comparison of clinical features among youth with tic disorders, obsessive-compulsive disorder (OCD), and both conditions. *Psychiatry Research*, *178*, 317-22.
- Lobo, A., Chamorro, L., Luque, A., Dal-Ré, R., Badia, X., Baró, E., & Grupo de Validación en Español de Escalas Psicométricas (GVEEP). (2002). Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg depression and Hamilton anxiety rating scales. *Medicina Clínica (Barcelona)*, *13*, 118(13), 493-9.
- Lochner, C., du Toit, P.L., Zungu-Dirwayi, N., Marais, A., van Kradenburg, J., Seedat, S.,...Stein DJ. (2002). Childhood trauma in obsessive-compulsive disorder, trichotillomania, and controls. *Depression and Anxiety*, *15*(2), 66-8.
- Lomax C.L., Oldfield, V.B., & Salkovskis, P.M. (2009). Clinical and treatment comparisons between adults with early- and late-onset obsessive-compulsive disorder. *Behaviour research and therapy*, *47*(2), 99-104.
- Lopez, A.D., & Murray, C.C. (1998). The global burden of disease, 1990-2020. *Nature Medicine*, *4*, 1241-3.
- López-Solà, C., Fontenelle, L.F., Bui, M., Hopper, J.L., Pantelis, C., Yücel, M.,...Harrison, B.J. (2016). Aetiological overlap between obsessive-compulsive related and anxiety disorder symptoms: multivariate twin study. *The British Journal of Psychiatry: the journal of mental sciences*, *208*(1), 26-33.
- López-Solà, C., Fontenelle, L.F., Verhulst, B., Neale, M.C., Menchón, J.M., Alonso, P., & Harrison, B.J. (2016). Distinct etiological influences on obsessive-compulsive symptom dimensions: a multivariate twin study. *Depression and Anxiety*, *33*(3), 179-91.
- Macy, A.S., Theo, J.N., Kaufmann, S.C.V., Ghazzaoui, R.B., Pawlowski, P.A., Fakhry, H.I.,...IsHak, W.W. (2013). Quality of life in obsessive compulsive disorder. *CNS Spectrums*, *18*, 21-33.
- Maina, G., Albert, U., Bogetto, F., Vaschetto, P., & Ravizza, L. (1999). Recent life events and obsessive-compulsive disorder (OCD): the role of pregnancy/delivery. *Psychiatry Research*, *89*, 49-58.
- Maltby, N., Tolin, D.F., Worhunsky, P., O'Keefe, T.M., & Kiehl, K.A. (2005). Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: an event-related fMRI study. *Neuroimage*, *24*(2), 495-503.
- Mantovani, A., Rossi, S., Bassi, B.D., Simpson, H.B., Fallon, B.A., & Lisanby, S.H. (2013). Modulation of motor cortex excitability in obsessive-compulsive disorder: an exploratory study on the relations of neurophysiology measures with clinical outcome. *Psychiatry Research*, *210*, 1026-32.
- March, J.S., Franklin, M.E., Leonard, H., Garcia, A., Moore, P., Freeman, J., & Foa, E. (2007). Tics moderate treatment outcome with sertraline but not cognitive-behavior therapy in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *61*, 344-7.
- Marsh, R., Horga, G., Parashar, N., Wang, Z., Peterson, B.S., & Simpson, H.B. (2014). Altered activation in fronto-striatal circuits during sequential processing of conflict in unmedicated adults with obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *75*(8), 615-22.
- Marsh, R., Maia, T.V., & Peterson, B.S. (2009). Functional disturbances within frontostriatal circuits across multiple childhood psychopathologies. *The American Journal of Psychiatry*, *166*(6), 664-74.
- Marsh, R., Tau, G.Z., Wang, Z., Huo, Y., Liu, G., Hao, X.,...Simpson, H.B. (2015). Reward-based spatial learning in unmedicated adults with obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *172*(4), 383-92.
- Mas, S., Pagerols, M., Gassó, P., Ortiz, A., Rodríguez, N., Morer, A.,...Lazaro, L. (2014). Role of GAD2 and HTR1B genes in early-onset obsessive-compulsive disorder: results from transmission disequilibrium study. *Genes, Brain and Behavior*, *13*, 409-417.

- Mataix-Cols, D., Alonso, P., Pifarré, J., Menchón, J.M., Vallejo, J. (2002a). Neuropsychological performance in medicated vs. unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, *15*, 109(3), 255-64.
- Mataix-Cols, D., Baer, L., Rauch, S.L., & Jenike, M.A. (2000). Relation of factor-analyzed symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder to personality disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *102*(3), 199-202.
- Mataix-Cols, D., Cullen, S., Lange, K., Zelaya, F., Andrew, C., Amaro, E.,...Phillips, M.L. (2003). Neural correlates of anxiety associated with obsessive-compulsive symptom dimensions in normal volunteers. *Biological Psychiatry*, *15*, 53(6), 482-93.
- Mataix-Cols, D., Lawrence, N. S., Wooderson, S., Speckens, A. & Phillips, M. L. (2009). The Maudsley Obsessive-Compulsive Stimuli Set: validation of a standardized paradigm for symptom-specific provocation in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, *168*, 238-41.
- Mataix-Cols, D., Rauch, S.L., Baer, L., Eisen, J.L., Shera, D.M., Goodman, W.K.,...Jenike, M.A. (2002b). Symptom stability in adult obsessive-compulsive disorder: data from a naturalistic two-year follow-up study. *The American Journal of Psychiatry*, *159*, 263-8.
- Mataix-Cols, D., Rauch, S.L., Manzo, P.A., Jenike, M.A., & Baer, L. (1999). Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *156*(9), 1409-16.
- Mataix-Cols, D., Rosario-Campos, M.C., & Leckman, J.F. (2005). A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *162*, 228-38.
- 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*(6), 564-76.
- Matsunaga, H., Hayashida, K., Kiriike, N., Maebayashi, K., & Stein, D.J. (2010). The clinical utility of symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, *180*, 25-9.
- May, A. (2011). Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain. *Trends in cognitive sciences*, *15*(10), 475-82.
- McGuire, J.F., Crawford, E.A., Park, J.M., Storch, E.A., Murphy, T.K., Larson, M.J., & Lewin, A.B. (2014). Neuropsychological performance across symptom dimensions in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Depression and Anxiety*, *31*, 988-96.
- McKeon, J., Roa, B., & Mann, A. (1984). Life events and personality traits in obsessive-compulsive neurosis. *The British Journal of Psychiatry: the journal of mental sciences*, *144*, 185-9.
- Menzies, L., Chamberlain, S.R., Laird, A.R., Thelen, S.M., Sahakian, B.J., & Bullmore, E.T. (2008). Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofrontostriatal model revisited. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *32*, 525-549.
- Miguel, E.C., Baer, L., Coffey, B.J., Rauch, S.L., Savage, C.R., O'Sullivan, R.L.,...Jenike, M.A. (1997). Phenomenological differences appearing with repetitive behaviours in obsessive-compulsive disorder and Gilles de la Tourette's syndrome. *The British Journal of Psychiatry: the journal of medical science*, *170*, 140-5.
- Miguel, E.C., do Rosário-Campos, M.C., Prado, H.S., do Valle, R., Rauch, S.L., Coffey, B.J.,...Leckman, J.F. (2000). Sensory phenomena in obsessive-compulsive disorder and Tourette's disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *61*, 150-6.
- Miguel, E.C., Leckman, J.F., Rauch, S., do Rosario-Campos, M.C., Hounie, A.G., Mercadante, M.T.,...Pauls, D.L. (2005). Obsessive-compulsive disorder phenotypes: implications for genetic studies. *Molecular Psychiatry*, *10*, 258-75.

- Milad, M.R., Furtak, S.C., Greenberg, J.L., Keshaviah, A., Im, J.J., Falkenstein, M.J.,...Wilhelm, S. (2013). Deficits in conditioned fear extinction in obsessive-compulsive disorder and neurobiological changes in the fear circuit. *JAMA Psychiatry*, 70(6), 608-18.
- Milad, M.R., & Rauch, S.L. (2012). Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways. *Trends in Cognitive Sciences*, 16, 43-51.
- Moll, J., Zahn, R., de Oliveira-Souza, R., Krueger, F., & Grafman, J. (2005). Opinion: the neural basis of human moral cognition. *Nature reviews. Neuroscience*, 6, 799-809.
- Monroe, S.M. (2008). Modern approaches to conceptualizing and measuring human life stress. *Annual review of clinical psychology*, 4, 33-52.
- Morein-Zamir, S., Voon, V., Dodds, C.M., Sule, A., van Niekerk, J., Sahakian, B.J., & Robbins, T.W. (2015). Divergent subcortical activity for distinct executive functions: stopping and shifting in obsessive-compulsive disorder. *Psychological Medicine*, 6, 1-12.
- Moreno-López, L., Soriano-Mas, C., Delgado-Rico, E., Río-Valle, J.S., Verdejo-García, A. (2012). Brain structural correlates of reward sensitivity and impulsivity in adolescents with normal and excess weight. *PLoS One* 7:e49185.
- Morgado, P., Freitas, D., Bessa, J.M., Sousa, N., & Cerqueira, J.J. (2013). Perceived stress in obsessive-compulsive disorder is related with obsessive but not compulsive symptoms. *Frontiers in psychiatry*, 2, 4-21.
- Morgado, P., Sousa, N., & Cerqueira, J.J. (2015). The Impact of Stress in Decision Making in the Context of Uncertainty. *Journal of Neuroscience Research*, 93, 839-847.
- Morgan, C., & Fisher, H. (2007). Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma - a critical review. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1):3-10.
- Moulding, R., Kyrios, M., Doron, G., & Nedeljkovic, M. (2007). Autogenous and reactive obsessions: further evidence for a two-factor model of obsessions. *Journal of Anxiety Disorders*, 21, 677-90.
- Mulder, R.T., Beautrais, A.L., Joyce, P.R., & Fergusson, D.M. (1998). Relationship between dissociation, childhood sexual abuse, childhood physical abuse, and mental illness in a general population sample. *The American Journal of Psychiatry*, 155(6), 806-11.
- Murayama, K., Nakao, T., Sanematsu, H., Okada, K., Yoshiura, T., Tomita, M.,...Kanba, S. (2013). Differential neural network of checking versus washing symptoms in obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 40, 160-6.
- Murphy, D.L., Timpano, K.R., Wheaton, M.G., Greenberg, B.D., & Miguel, E.C. (2010). Obsessive-compulsive disorder and its related disorders: a reappraisal of obsessive-compulsive spectrum concepts. *Dialogues in Clinical Neurosciences*, 12(2), 131-48.
- Nabeyama, M., Nakagawa, A., Yoshiura, T., Nakao, T., Nakatani, E., Togao, O.,...Kanba, S. (2008). Functional MRI study of brain activation alterations in patients with obsessive-compulsive disorder after symptom improvement. *Psychiatry Research*, 163(3), 236-47.
- Nakamae, T., Narumoto, J., Sakai, Y., Nishida, S., Yamada, K., Kubota, M.,...Fukui, K. (2012). Reduced cortical thickness in non-medicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 37(1), 90-5.
- Nakao, T., Nakagawa, A., Nakatani, E., Nabeyama, M., Sanematsu, H., Yoshiura, T.,...Kanba, S. (2009a). Working memory dysfunction in obsessive-compulsive disorder: a neuropsychological and functional MRI study. *Journal of Psychiatry Research*, 43(8), 784-91.
- Nakao, T., Nakagawa, A., Yoshiura, T., Nakatani, E., Nabeyama, M., Sanematsu, H.,...Kanba, S. (2009b). Duration effect of obsessive-compulsive disorder on cognitive function: a functional MRI study.

Depression and Anxiety, 26(9), 814-23.

Nakao, T., Nakagawa, A., Yoshiura, T., Nakatani, E., Nabeyama, M., Yoshizato, C.,... Kawamoto M. (2005). A functional MRI comparison of patients with obsessive-compulsive disorder and normal controls during a Chinese character Stroop task. *Psychiatry Research*, 30, 139(2), 101-14.

Nakao, T., Okada, K., & Kanba, S. (2014). Neurobiological model of obsessive-compulsive disorder: Evidence from recent neuropsychological and neuroimaging findings. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 68(8), 587-605.

Nakatani, E., Krebs, G., Micali, N., Turner, C., Heyman, I., & Mataix-Cols, D. (2011). Children with very early onset obsessive-compulsive disorder: clinical features and treatment outcome. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 52(12), 1261-8.

Nestadt, G., Samuels, J., Riddle, M., Bienvenu, O.J. III, Liang, K.Y., LaBuda, M.,...Hoehn-Saric, R. (2000). A family study of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 57, 358-363.

Nestadt, G., Samuels, J., Riddle, M.A., Liang, K.Y., Bienvenu, O.J., Hoehn-Saric, R.,...Cullen, B. (2001). The relationship between obsessive-compulsive disorder and anxiety and affective disorders: results from the Johns Hopkins OCD Family Study. *Psychological Medicine*, 31, 481-7.

Neufeld, J., Teuchert-Noodt, G., Grafen, K., Winter, Y. & Witte, A.V. (2009). Synapse plasticity in motor, sensory, and limbo-prefrontal cortex areas as measured by degrading axon terminals in an environment model of gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Neural Plasticity*, 281561.

Neuner, I., Werner, C.J., Arrubla, J., Stöcker, T., Ehlen, C., Wegener, H.P.,...Shah, N.J. (2014). Imaging the where and when of tic generation and resting state networks in adult Tourette patients. *Frontiers in Human Neuroscience*, 28, 8:362.

Nordstrom, E.J., & Burton, F.H. (2002). A transgenic model of comorbid Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder circuitry. *Molecular Psychiatry*, 7, 617-625.

Obsessive Compulsive Cognitions Working Group. (2005). Psychometric validation of the obsessive belief questionnaire and interpretation of intrusions inventory-Part 2: Factor analyses and testing of a brief version. *Behaviour Research and Therapy*, Nov, 43(11), 1527-42.

Okada, K., Nakao, T., Sanematsu, H., Murayama, K., Honda, S., Tomita, M.,...Kanba, S. (2015). Biological heterogeneity of obsessive-compulsive disorder: A voxel-based morphometric study based on dimensional assessment. *Psychiatry & Clinical Neurosciences*, 69(7):411-21.

Okada, K., Ota, T., Iida, J., Kishimoto, N., & Kishimoto, T. (2013). Lower prefrontal activity in adults with obsessive-compulsive disorder as measured by near-infrared spectroscopy. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 43, 7-13.

Olatunji, B.O., Ferreira-Garcia, R., Caseras, X., Fullana, M.A., Wooderson, S., Speckens, A.,...Mataix-Cols, D. (2013). Predicting response to cognitive behavioral therapy in contamination-based obsessive-compulsive disorder from functional magnetic resonance imaging. *Psychological Medicine*, 44(10), 2125-37.

Ota, T., Iida, J., Sawada, M., Suehiro, Y., Yamamuro, K., Matsuura, H.,...Kishimoto, T. (2013). Reduced prefrontal hemodynamic response in pediatric obsessive-compulsive disorder as measured by near-infrared spectroscopy. *Child Psychiatry & Human Development*, 44(2), 265-77.

Page, L.A., Rubia, K., Deeley, Q., Daly, E., Toal, F., Mataix-Cols, D.,...Murphy, D.G. (2009). A functional magnetic resonance imaging study of inhibitory control in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 174(3), 202-9.

Pallanti, S. (2008). Transcultural observations of obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 165, 169-70.

- Park, S.E., Yang, J.C., & Jeong, G., W.(2016). Neuroanatomical assessment of the impact of negative emotion on implicit memory in patients with obsessive compulsive disorder. *Acta Neuropsychiatrica*, *15*, 1-8.
- Pauls, D.L., Alsobrook, J.P. 2nd, Goodman, W., Rasmussen, S., & Leckman, J.F. (1995). *A family study of obsessive-compulsive disorder*, *Jan*;152(1), 76-84.
- Paykel, E.S., Prusoff, B.A. & Uhlenhuth, E.H. (1971). Scaling of life events. *Archives of General Psychiatry*, *25*(4), 340-7.
- Peng, Z.W., Xu, T., He, Q.H., Shi, C.Z., Wei, Z., Miao, G.D.,...Chan, R.C. (2014). Default network connectivity as a vulnerability marker for obsessive-compulsive disorder. *Psychological Medicine*, *44*(7), 1475-84.
- Pertusa, A., Frost, R.O., & Mataix-Cols, D. (2010a). When hoarding is a symptom of OCD: a case series and implications for DSM-V. *Behaviour Research and Therapy*, *48*, 1012-20.
- Pertusa, A., Jaurrieta, N., Real, E., Alonso, P., Bueno, B., Segalàs, C.,...Menchón, J.M. (2010b). Spanish adaptation of the Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale. *Comprehensive Psychiatry*, *51*(6), 641-8.
- Phelps, E.A., Delgado, M.R., Nearing, K.I., & LeDoux, J.E. (2004). Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron*, *43*(6), 897-905.
- Phillips, K.A., Stein, D.J., Rauch, S.L., Hollander, E., Fallon, B.A., Barsky, A.,...Leckman, J. (2010). Should an obsessive-compulsive spectrum grouping of disorders be included in DSM-V? *Depression and Anxiety*, *27*(6), 528-55.
- Phillips, M.L., Marks, I.M., Senior, C., Lythgoe, D., O'Dwyer, A.M., Meehan, O.,...McGuire, P.K. (2000). A differential neural response in obsessive-compulsive disorder patients with washing compared with checking symptoms to disgust. *Psychological Medicine*, *30*(5), 1037-50.
- Piccinelli, M., & Wilkinson, G. (2000). Gender differences in depression. Critical review. *The British Journal of Psychiatry: the journal of mental sciences*, *177*, 486-92.
- Pinto, V., Costa, J.C., Morgado, P., Mota, C., Miranda, A., Bravo, F.V.,...Sousa, N. (2015). Differential impact of chronic stress along the hippocampal dorsal-ventral axis. *Brain Structure and Function*, *220*, 1205-1212.
- Piras, F., Piras, F., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2013). Brain circuitries of obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis of diffusion tensor imaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(10 Pt 2), 2856-77.
- Piras, F., Piras, F., Chiapponi, C., Girardi, P., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2015). Widespread structural brain changes in OCD: a systematic review of voxel-based morphometry studies. *Cortex*, *62*, 89-108.
- Pitman, R.K. (1993). Posttraumatic obsessive-compulsive disorder: a case study. *Comprehensive Psychiatry*, *34*(2):102-7.
- Posner, J., Marsh, R., Maia, T.V., Peterson, B.S., Gruber, A., & Simpson, H.B. (2014). Reduced functional connectivity within the limbic cortico-striato-thalamo-cortical loop in unmedicated adults with obsessive-compulsive disorder. *Human Brain Mapping*, *35*(6), 2852-60.
- Prado, H.S., Rosário, M.C., Lee, J., Hounie, A.G., Shavitt, R.G., & Miguel, E.C. (2008). Sensory phenomena in obsessive-compulsive disorder and tic disorders: a review of the literature. *CNS Spectrums*, *13*, 425-32.

- Pujol, J., Soriano-Mas, C., Alonso, P., Cardoner, N., Menchón, J.M., Deus, J., & Vallejo, J. (2004). Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *61*(7), 720-30.
- Purdon, C., & Clark, D.A. (1993). Obsessive intrusive thoughts in nonclinical subjects. Part I. Content and relation with depressive, anxious and obsessional symptoms. *Behaviour Research and Therapy*, *31*, 713-20.
- Purdon, C., & Clark, D.A. (1994). Obsessive intrusive thoughts in nonclinical subjects. Part II. Cognitive appraisal, emotional response and thought control strategies. *Behaviour Research and Therapy*, *32*, 403-10.
- Radua, J., & Mataix-Cols, D. (2009). Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry: the journal of mental sciences*, *195*(5), 393-402.
- Radua, J., van den Heuvel, O.A., Surguladze, S., & Mataix-Cols, D. (2010). Meta-analytical comparison of voxel-based morphometry studies in obsessive-compulsive disorder vs other anxiety disorders. *Archives of General Psychiatry*, *67*(7), 701-11.
- Ramos-Brieva, J.A., & Cordero Villafáfila, A. (1986). Validation of the Castilian version of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*, *14*(4), 324-34.
- Rasmussen, J., Siev, J., Abramovitch, A., & Wilhelm, S. (2016). Scrupulosity and contamination OCD are not associated with deficits in response inhibition. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, *50*, 120-6.
- Rasmussen, S.A., & Eisen, J.L. (1992). The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorder. *The Psychiatric clinics of North America*, *15*, 743-58.
- Rasmussen, S.A., & Tsuang, M.T. (1984). The epidemiology of obsessive compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *45*(11), 450-7.
- Rauch, S.L., Wedig, M.M., Wright, C.I., Martis, B., McMullin, K.G., Shin, L.M.,... Wilhelm, S. (2007). Functional magnetic resonance imaging study of regional brain activation during implicit sequence learning in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *61*(3), 330-6.
- Real, E., Gratacòs, M., Labad, J., Alonso, P., Escaramís, G., Segalàs, C.,...Menchón, J.M. (2013). Interaction of SLC1A1 gene variants and life stress on pharmacological resistance in obsessive-compulsive disorder. *Pharmacogenomics Journal*, *13*, 470-5.
- Real, E., Labad, J., Alonso, P., Segalàs, C., Jiménez-Murcia, S., Bueno, B.,...Menchón, J.M. (2011). Stressful life events at onset of obsessive-compulsive disorder are associated with a distinct clinical pattern. *Depression and Anxiety*, *28*, 367-76.
- Remijnse, P.L., Nielen, M.M., van Balkom, A.J., Cath, D.C., van Oppen, P., Uylings, H.B., & Veltman, D.J. (2006). Reduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *63*(11), 1225-36.
- Remijnse, P.L., Nielen, M.M., van Balkom, A.J., Hendriks, G.J., Hoogendijk, W.J., Uylings, H.B., & Veltman, D.J. (2009). Differential frontal-striatal and paralimbic activity during reversal learning in major depressive disorder and obsessive-compulsive disorder. *Psychological Medicine*, *39*(9), 1503-18.
- Remijnse, P.L., van den Heuvel, O.A., Nielen, M.M., Vriend, C., Hendriks, G.J., Hoogendijk, W.J.,...Veltman, D.J. (2013). Cognitive inflexibility in obsessive-compulsive disorder and major depression is associated with distinct neural correlates. *PloSOne*, *24*, 8(4):e59600.

- do Rosario-Campos, M.C., Leckman, J.F., Curi, M., Quatrano, S., Katsovitch, L., Miguel, E.C., & Pauls, D.L. (2005). A family study of early-onset obsessive-compulsive disorder. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric genetics*, 5, 136B(1), 92-7.
- Rosario-Campos, M.C., Leckman, J.F., Mercadante, M.T., Shavitt, R.G., Prado, H.S., Sada, P.,...Miguel, E.C. (2001). Adults with early-onset obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 158, 1899-903.
- Rosario-Campos, M.C., Miguel, E.C., Quatrano, S., Chacon, P., Ferrao, Y., Findley, D.,...Leckman, J.F. (2006). The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS): an instrument for assessing obsessive-compulsive symptom dimensions. *Molecular Psychiatry*, 11, 495-504.
- Rosario, M.C., Prado, H.S., Borcato, S., Diniz, J.B., Shavitt, R.G., Hounie, A.G.,...Miguel, E. (2009). Validation of the University of São Paulo Sensory Phenomena Scale: initial psychometric properties. *CNS Spectrums*, 14, 315-23.
- Rossi, S., Bartalini, S., Olivelli, M., Mantovani, A., Di Muro, A., Goracci, A.,...Passero, S. (2005). Hypofunctioning of sensory gating mechanisms in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 16-20.
- Rosso, G., Albert, U., Asinari, G.F., Bogetto, F., & Maina, G. (2012). Stressful life events and obsessive-compulsive disorder: clinical features and symptom dimensions. *Psychiatry Research*, 197, 259-64.
- Rotge, J.Y., Guehl, D., Dilharreguy, B., Tignol, J., Bioulac, B., Allard, M.,...Aouizerate, B. (2009). Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 65(1), 75-83.
- Rotge, J.Y., Langbour, N., Dilharreguy, B., Bordessoulles, M., Guehl, D., Bioulac, B.,...Burbaud, P. (2015). Contextual and behavioral influences on uncertainty in obsessive-compulsive disorder. *Cortex*, 62, 1-10.
- 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(8), 901-9.
- Rufer, M., Fricke, S., Moritz, S., Kloss, M., & Hand, I. (2006). Symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder: prediction of cognitive-behavior therapy outcome. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 113, 440-6.
- Rufer, M., Grothusen, A., Mass, R., Peter, H., & Hand, I. (2005). Temporal stability of symptom dimensions in adult patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 88, 99-102.
- Ruge, H., & Wolfensteller, U. (2013). Functional integration processes underlying the instruction-based learning of novel goal-directed behaviors. *Neuroimage*, 68, 162-72.
- Ruscio, A.M., Stein, D.J., Chiu, W.T., & Kessler, R.C. (2010). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Molecular Psychiatry*, 15, 53-63.
- Russo, M., Naro, A., Mastroeni, C., Morgante, F., Terranova, C., Muscatello, M.R.,...Quartarone, A. (2014). Obsessive-compulsive disorder: a "sensory-motor" problem? *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 92, 74-8.
- Ryczko, D., & Dubuc, R. (2013). The multifunctional mesencephalic locomotor region. [Review]. *Current pharmaceutical design*, 19, 4448-70.

- Sakai, Y., Narumoto, J., Nishida, S., Nakamae, T., Yamada, K., Nishimura, T., & Fukui, K. (2011). Corticostriatal functional connectivity in non-medicated patients with obsessive-compulsive disorder. *European Psychiatry*, 26(7), 463-9.
- Sanematsu, H., Nakao, T., Yoshiura, T., Nabeyama, M., Togao, O., Tomita, M.,...Kanba, S. (2010). Predictors of treatment response to fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: an fMRI study. *Journal of Psychiatry Research*, 44(4), 193-200.
- Sarkhel, S., Praharaj, S.K., & Sinha, V.K. (2011). Role of life events in obsessive compulsive disorder. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 48(3), 182-5.
- Savic I. (2015). Structural changes of the brain in relation to occupational stress. *Cerebral Cortex*, 25(6):1554-64.
- Saxena, S., & Rauch, S.L. (2000). Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, 23, 563-86.
- Schienle, A., Schäfer, A., Stark, R., Walter, B., & Vaitl, D. (2005). Neural responses of OCD patients towards disorder-relevant, generally disgust-inducing and fear-inducing pictures. *International Journal of Psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 57(1), 69-77.
- Schlösser, R.G., Wagner, G., Schachtzabel, C., Peikert, G., Koch, K., Reichenbach, J.R., & Sauer, H. (2010). Fronto-cingulate effective connectivity in obsessive compulsive disorder: a study with fMRI and dynamic causal modeling. *Human Brain Mapping*, 31(12), 1834-50.
- Shapira, N.A., Liu, Y., He, A.G., Bradley, M.M., Lessig, M.C., James, G.A.,...Goodman, W.K. (2003). Brain activation by disgust-inducing pictures in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 54(7), 751-6.
- Shavitt, R.G., Belotto, C., Curi, M., Hounie, A.G., Rosário-Campos, M.C., Diniz, J.B.,...Miguel, E.C. (2006). Clinical features associated with treatment response in obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 47, 276-81.
- Simon, D., Adler, N., Kaufmann, C., & Kathmann, N. (2014). Amygdala hyperactivation during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder and its modulation by distraction. *Neuroimage Clinical*, 4549-57.
- Simon, D., Kaufmann, C., Kniesche, R., Kischkel, E., & Kathmann, N. (2013). Autonomic responses and neural-cardiac coupling during individually tailored symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, 27(7), 635-44.
- Simon, D., Kaufmann, C., Müsch, K., Kischkel, E., & Kathmann, N. (2010). Fronto-striato-limbic hyperactivation in obsessive-compulsive disorder during individually tailored symptom provocation. *Psychophysiology*, 47(4), 728-38.
- Simpson, H.B., Kegeles, L.S., Hunter, L., Mao, X., Van Meter, P., Xu, X.,...Shungu, D.C. (2015). Assessment of glutamate in striatal subregions in obsessive-compulsive disorder with proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Research*, 232(1), 65-70.
- Simpson, H.B., Shungu, D.C., Bender, J. Jr., Mao, X., Xu, X., Slifstein, M., & Kegeles, L.S. (2012). Investigation of cortical glutamate-glutamine and γ -aminobutyric acid in obsessive-compulsive disorder by proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuropsychopharmacology*, 37(12), 2684-92.
- Song, A., Jung, W.H., Jang, J.H., Kim, E., Shim, G., Park, H.Y.,...Kwon, J.S. (2011). Disproportionate alterations in the anterior and posterior insular cortices in obsessive-compulsive disorder. *PLoS One*, 6(7):e22361.
- Soriano-Mas, C., Pujol, J., Alonso, P., Cardoner, N., Menchon, J.M., Harrison, B.J.,...Gaser, C. (2007). Identifying patients with obsessive-compulsive disorder using whole-brain anatomy. *Neuroimage*, 35(3), 1028-37.

- Sotres-Bayon, F., Cain, C. K., & LeDoux, J. E. (2006). Brain mechanisms of fear extinction: historical perspectives on the contribution of prefrontal cortex. *Biological Psychiatry*, *60*(4), 329–36.
- Stankiewicz, J.M., & Brass, S.D. (2009). Role of iron in neurotoxicity: a cause for concern in the elderly? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, *12*(1), 22-9.
- Stein, D. (2000). Advances in the neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, *23*, 545-62.
- Stein, D.J., Fineberg, N.A., Bienvenu, O.J., Denys, D., Lochner, C., Nestadt, G.,...Phillips, K.A. (2010). Should OCD be classified as an anxiety disorder in DSM-V? *Depression and Anxiety*, *27*, 495-506.
- Stengler-Wenzke, K., Kroll, M., Matschinger, H., & Angermeyer, M.C. (2006). Quality of life of relatives of patients with obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, *47*, 523-7.
- Stern, E.R., Fitzgerald, K.D., Welsh, R.C., Abelson, J.L., & Taylor, S.F. (2012). Resting-state functional connectivity between fronto-parietal and default mode networks in obsessive-compulsive disorder. *PLoS One*, *7*(5):e36356.
- Stern, E.R., & Taylor, S.F. (2014). Cognitive Neuroscience of Obsessive-Compulsive Disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, *37*(3):337-52.
- Stern, E.R., Welsh, R.C., Gonzalez, R., Fitzgerald, K.D., Abelson, J.L., & Taylor, S.F. (2013). Subjective uncertainty and limbic hyperactivation in obsessive-compulsive disorder. *Human Brain Mapping*, *34*(8), 1956-70.
- Stern, E.R., Welsh, R.C., Fitzgerald, K.D., Gehring, W.J., Lister, J.J., Himle, J.A.,...Taylor, S.F. (2011). Hyperactive error responses and altered connectivity in ventromedial and fronto-insular cortices in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *69*(6), 583-91.
- Stewart, S.E., Rosario, M.C., Baer, L., Carter, A.S., Brown, T.A., Scharf, J.M.,...Pauls, D.L. (2008). Four-factor structure of obsessive-compulsive disorder symptoms in children, adolescents, and adults. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *47*, 763-72.
- Stewart, S.E., Yu, D., Scharf, J.M., Neale, B.M., Fagerness, J.A., Mathews, C.A.,...Pauls, D.L. (2013). Genome-wide Association Study of Obsessive-Compulsive Disorder. *Molecular Psychiatry*, *18*(7), 788-798.
- Stoodley, C.J., & Schmahmann, J.D. (2009). Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*, *44*(2), 489-501.
- Stoodley, C.J., & Schmahmann, J.D. (2010). Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex*, *46*(7), 831-44.
- Storch, E.A., Merlo, L.J., Larson, M.J., Bloss, C.S., Geffken, G.R., Jacob, M.L.,...Goodman, W.K. (2008a). Symptom dimensions and cognitive-behavioural therapy outcome for pediatric obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *117*, 67-75.
- Storch, E.A., Stigge-Kaufman, D., Marien, W.E., Sajid, M., Jacob, M.L., Geffken, G.R.,...Murphy, T.K. (2008b). Obsessive-compulsive disorder in youth with and without a chronic tic disorder. *Depression and Anxiety*, *25*, 761-7.
- Suda, M., Brooks, S.J., Giampietro, V., Uher, R., Mataix-Cols, D., Brammer, M.J.,...Campbell, I.C. (2014). Provocation of symmetry/ordering symptoms in Anorexia nervosa. A functional neuroimaging study. *PLoS One*, *9*(5), e97998.
- Summerfeldt, L.J. (2004). Understanding and treating incompleteness in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychology*, *60*(11), 1155-68.

- Swedo, S.E., Leonard, H.L., Garvey, M., Mittleman, B., Allen, A.J., Perlmutter, S.,...Dubbert, B.K. (1998). Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *The American Journal of Psychiatry*, *155*, 264-71.
- Swerdlow, N.R., Benbow, C.H., Zisook, S., Geyer, M.A., & Braff, D.L. (1993). A preliminary assessment of sensorimotor gating in patients with obsessive compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *15*, 33(4), 298-301.
- Szeszko, P.R., Christian, C., Macmaster, F., Lencz, T., Mirza, Y., Taormina, S.P.,...Rosenberg, D.R. (2008). Gray matter structural alterations in psychotropic drug-naïve pediatric obsessive-compulsive disorder: an optimized voxel-based morphometry study. *The American Journal of Psychiatry*, *165*(10), 1299-307.
- Szeszko, P.R., Robinson, D., Alvir, J.M., Bilder, R.M., Lencz, T., Ashtari, M.,...Bogerts, B. (1999). Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *56*(10), 913-9.
- Taj, M. J. R.J., Viswanath, B., Purushottam, M., Kandavel, T., Janardhan Reddy, Y.C., & Jain, S. (2013). DRD4 gene and obsessive compulsive disorder: do symptom dimensions have specific genetic correlates? *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, *41*, 18-23.
- Tang, W., Huang, X., Li, B., Jiang, X., Li, F., Xu, J.,...Gong, Q. (2015). Structural brain abnormalities correlate with clinical features in patients with drug-naïve OCD. A DARTEL-enhanced voxel-based morphometry study. *Behavioural Brain Research*, *294*, 72-80.
- Taylor, S. (2011). Early versus late onset obsessive-compulsive disorder: evidence for distinct subtypes. *Clinical Psychology Review*, *31*, 1083-100.
- Taylor, S. (2013). Molecular genetics of obsessive-compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies. *Molecular Psychiatry*, *18*, 799-805.
- Ting, J.T., & Feng, G. (2008). Glutamatergic Synaptic Dysfunction and Obsessive-Compulsive Disorder. *Current Chemical Genomics*, *2*, 62-75.
- Tobe, R.H., Bansal, R., Xu, D., Hao, X., Liu, J., Sanchez, J., & Peterson, B.S. (2010). Cerebellar morphology in Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Annals of Neurology*, *67*(4), 479-87.
- Tolin, D.F., Witt, S.T., & Stevens, M.C. (2014). Hoarding disorder and obsessive-compulsive disorder show different patterns of neural activity during response inhibition. *Psychiatry Research*, *221*(2), 142-8.
- Toro, J., Cervera, M., Osejo, E., & Salamero, M. (1992). Obsessive-compulsive disorder in childhood and adolescence: a clinical study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and allied disciplines*, *33*(6), 1025-37.
- Torres, A.R., Fontenelle, L.F., Shavitt, R.G., Ferrão, Y.A., do Rosário, M.C., Storch, E.A., & Miguel, E.C. (2016). Comorbidity variation in patients with obsessive-compulsive disorder according to symptom dimensions: Results from a large multicentre clinical sample. *Journal of Affective Disorders*, *190*, 508-16.
- Torres, A.R., Ramos-Cerqueira, A.T., Ferrão, Y.A., Fontenelle, L.F., do Rosário, M.C., & Miguel, E.C. (2011). Suicidality in obsessive-compulsive disorder: prevalence and relation to symptom dimensions and comorbid conditions. *Journal of Clinical Psychiatry*, *72*, 17-26.
- Torresan, R.C., Ramos-Cerqueira, A.T., Shavitt, R.G., do Rosário, M.C., de Mathis, M.A., Miguel, E.C., & Torres, A.R. (2013). Symptom dimensions, clinical course and comorbidity in men and women with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, *209*, 186-95.
- Uguz, F., Akman, C., Kaya, N., & Cilli, A.S. (2007). Postpartum-onset obsessive-compulsive disorder: incidence, clinical features, and related factors. *Journal of Clinical Psychiatry*, *68*, 132-8.

- Uguz, F., Askin, R., Cilli, A.S., & Besiroglu, L. (2006). Comparison of treatment responses and clinical characteristics of early-onset and late-onset obsessive-compulsive disorder. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, *10*, 291-6.
- Ursu, S., Stenger, V.A., Shear, M.K., Jones, M.R., & Carter, C.S. (2003). Overactive action monitoring in obsessive-compulsive disorder: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Psychological Science*, *14*(4), 347-53.
- Valente, A.A. Jr., Miguel, E.C., Castro, C.C., Amaro, E. Jr., Duran, F.L., Buchpiguel, C.A.,...Busatto, G.F. (2005). Regional gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *Biological Psychiatry*, *15*, 58(6), 479-87.
- Vallejo, J., & Berrios, G. (1995). Biología de los trastornos obsesivos. In: Vallejo, J., Berrios, G. Estados obsesivos (3a ed). Masson, S.A. Barcelona.
- van den Heuvel, O.A., Mataix-Cols, D., Zwitser, G., Cath, D.C., van der Werf, Y.D., Groenewegen, H.J.,...Veltman, D.J. (2011). Common limbic and frontal-striatal disturbances in patients with obsessive-compulsive disorder, panic disorder and hypochondriasis. *Psychological Medicine*, *41*(11), 2399-410.
- van den Heuvel, O.A., Remijnse, P.L., Mataix-Cols, D., Vrenken, H., Groenewegen, H.J., Uylings, H.B.,...Veltman, D.J. (2009). The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain*, *132*(Pt 4), 853-68.
- van den Heuvel, O.A., Veltman, D.J., Groenewegen, H.J., Witter, M.P., Merkelbach, J., Cath, D.C.,...van Dyck, R. (2005). Disorder specific neuroanatomical correlates of attentional bias in obsessive-compulsive disorder, panic disorder, and hypochondriasis. *Archives of General Psychiatry*, *62*(8), 922-33.
- van der Wee, N.J., Ramsey, N.F., van Megen, H.J., Denys, D., Westenberg, H.G., & Kahn, R.S. (2007). Spatial working memory in obsessive-compulsive disorder improves with clinical response: A functional MRI study. *European Neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *17*(1):16-23.
- Vanni-Mercier, G., Mauguier, F., Isnard, J., Dreher, J.C. (2009). The hippocampus codes the uncertainty of cue-outcome associations: an intracranial electrophysiological study in humans. *Journal of Neuroscience*, *29*(16), 5287-94.
- Vega-Dienstmaier, J.M., Sal Y Rosas, H.J., Mazzotti Suárez, G., Vidal. H., Guimas, B., Adrianzén, C., & Vivar, R. (2002). Validation of a version in Spanish of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale. *Actas Españolas de Psiquiatría*, *30*(1): 30-5.
- Via, E., Cardoner, N., Pujol, J., Alonso, P., López-Solà, M., Real, E.,...Harrison, B.J. (2014). Amygdala activation and symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry: the journal of mental science*, *204*(1), 61-8.
- Viard, A., Flament, M.F., Artiges, E., Dehaene, S., Naccache, L., Cohen, D.,...Martinot, J.L. (2005). Cognitive control in childhood-onset obsessive-compulsive disorder: a functional MRI study. *Psychological Medicine*, *35*(7), 1007-17.
- Vriend, C., de Wit, S.J., Remijnse, P.L., van Balkom, A.J., Veltman, D.J., & van den Heuvel, O.A. (2013). Switch the itch: a naturalistic follow-up study on the neural correlates of cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, *213*(1), 31-8.
- Wang, Z., Maia, T.V., Marsh, R., Colibazzi, T., Gerber, A., & Peterson, B.S. (2011). The neural circuits that generate tics in Tourette's syndrome. *The American Journal of Psychiatry*, *168*(12), 1326-37.
- Weidt, S., Lutz, J., Rufer, M., Delsignore, A., Jakob, N.J., ...Bruehl, A.B. (2016). Common and differential alterations of general emotion processing in obsessive-compulsive and social anxiety disorder. *Psychological Medicine*, *25*, 1-10.

- Wheaton, M., Timpano, K.R., Lasalle-Ricci, V.H., & Murphy, D. (2008). Characterizing the hoarding phenotype in individuals with OCD: associations with comorbidity, severity and gender. *Journal of Anxiety Disorders*, 22(2), 243-52.
- Wheaton, M.G., Abramowitz, J.S., Berman, N.C., Riemann, B.C., & Hale, L.R. (2010). The relationship between obsessive beliefs and symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 48, 949-54.
- 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(2), 137-47.
- Williams, M.T., Farris, S.G., Turkheimer, E.N., Franklin, M.E., Simpson, H.B., Liebowitz, M., & Foa, E.B. (2014). The impact of symptom dimensions on outcome for exposure and ritual prevention therapy in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, 28, 553-8.
- Williams, M.T., Farris, S.G., Turkheimer, E., Pinto, A., Ozanick, K., Franklin, M.E.,...Foa, E.B. (2011). Myth of the pure obsessional type in obsessive-compulsive disorder. *Depression and Anxiety*, 28, 495-500.
- Wittfoth, M., Bornmann, S., Peschel, T., Grosskreutz, J., Glahn, A., Buddensiek, N.,...Müller-Vahl, K.R. (2012). Lateral frontal cortex volume reduction in Tourette syndrome revealed by VBM. *BMC Neuroscience*, 13, 17.
- 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(1), 25-31.
- Yap, K., Mogan, C., & Kyrios, M. (2012). Obsessive-compulsive disorder and comorbid depression: the role of OCD-related and non-specific factors. *Journal of Anxiety Disorders*, 26, 565-73.
- Yoo, S.Y., Roh, M.S., Choi, J.S., Kang, D.H., Ha, T.H., Lee, J.M.,...Kwon, J.S. (2008). Voxel-based morphometry study of gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Korean Medical Science*, 23(1), 24-30.
- Yücel, M., Harrison, B.J., Wood, S.J., Fornito, A., Wellard, R.M., Pujol, J.,...Pantelis, C. (2007). Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 64(8), 946-55.
- Zahn, R., Moll, J., Paiva, M., Garrido, G., Krueger, F., Huey, E.D., & Grafman, J. (2009). The neural basis of human social values: evidence from functional MRI. *Cerebral cortex*, 19(2), 276-83.
- Zhang, T., Wang, J., Yang, Y., Wu, Q., Li, B., Chen, L.,...Gong, Q. (2011). Abnormal small-world architecture of top-down control networks in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 36(1), 23-31.
- Zhu, Y., Fan, Q., Zhang, Z., Zhang, H., Tong, S., & Li, Y. (2015). Spontaneous neuronal activity in insula predicts symptom severity of unmedicated obsessive compulsive disorder adults. *Conference Proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference*, 5445-8.
- Züchner, S., Wendland, J.R., Ashley-Koch, A.E., Collins, A.L., Tran-Viet, K.N., Quinn, K.,...Murphy, D.L. (2009). Multiple rare SAPAP3 missense variants in trichotillomania and OCD. *Molecular Psychiatry*, 14(1), 6-9.