

NEUROPSICOLOGIA DEL TRASTORN OBSESSIU-COMPULSIU
ESTUDI DE LA INFLUÈNCIA DE VARIABLES CLÍNiques I LA
MILLORIA SIMPTOMATOLÒGICA SOBRE EL
FUNCIONAMENT COGNITIU

TESI DOCTORAL
SUSANA ANDRÉS PERPIÑÁ



Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica
Universitat de Barcelona

2007



Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica
Universitat de Barcelona

**NEUROPSICOLOGIA DEL TRASTORN OBSESSIU-COMPULSIU
ESTUDI DE LA INFLUÈNCIA DE VARIABLES CLÍNQUES I LA MILLORIA
SIMPTOMATOLÒGICA SOBRE EL FUNCIONAMENT COGNITIU**

Tesi presentada per
Susana Andrés Perpiñá
per optar al grau de Doctora en Psicologia

Directores de tesi:
Dra. Teresa Boget i Llucià
Dra. Luisa Lázaro García

Barcelona 2007

AGRAÏMENTS

A la Dra. Fina Castro, per apostar per mi sense conèixer-me massa i donar-me l'oportunitat de fer la feina que més m'agrada. Moltes gràcies per encoratjar-me i recolzar-me per realitzar aquest treball. És la meva tercera directora de tesi.

A la Dra. Luisa Lázaro, per confiar plenament en mi i en el meu treball, que es va iniciar casualment d'una conversa en un taxi i des de llavors sempre he sentit pel seu recolzament i respecte sincers.

A la Dra. Teresa Boget, que va estimular encara més la meva curiositat pel cervell humà i es va dedicar a la meva formació en neuropsicologia amb una generositat que espero estar imitant el millor possible.

Al Dr. Manel Salamero, pel seu assessorament en tot allò que té a veure amb l'estadística i la recerca i la seva accessibilitat i disponibilitat.

Al Dr. Rafael Penadés, per les converses de cafè quan era resident, que van despertar el meu interès per la recerca i van ser el motor que ha fet possible la consecució d'aquesta tesi.

A l'Hospital Clínic de Barcelona, que em va concedir el Premi Fi de Residència Emili Letang, sense el qual no hagués estat possible l'inici d'aquest treball.

MOLTÍSSIMES GRÀCIES a tots els meus companys i amics del Servei de Psiquiatria i Psicologia Infantil i Juvenil de l'Hospital Clínic, pels seus exemples diaris d'afecte, respecte, professionalitat i saber fer. Al vostre costat he après tot el que sé dels nens i adolescents i una cosa encara més valuosa: a compartir el dia a dia amb entusiasme i esperit d'ajuda als demés. Un gràcies molt especial als meus mestres Eugenio i Glòria.

A mis amigas Susanna, Nuria, Ágata, Elena, Natalia i Maiki, fuente inagotable de entusiasmo y energía. Sin vosotras y vuestro apoyo en los momentos más difíciles de mi vida, ésta tendría menos color. Un gracias muy especial a Nuria, lo mejor del PIR.

A Oscar por la vitalidad y el buen humor que desprende y transmite en todo momento y, especialmente, cuando éstos escasean.

A mi familia, que siempre le ha parecido magnífico todo lo que hago, aunque en ocasiones no sepan que es. Gracias a mis padres por su amor incondicional y por darme lo más valioso que tengo: a mi padre, por transmitirme su persistencia y su interés por todo; a mi madre por su cariño y espontaneidad. Gracias a mi hermano David por estar siempre ahí, regalando estabilidad y ternura de forma discreta pero segura. Gracias a mi hermano Jose, por su espíritu de lucha y superación. Te admiro profundamente. Gracias a Cris por su dulzura y su amor a mi hermano Jose.

Finalment, vull agrair de tot cor la seva col·laboració a tots els pacients i les seves famílies que van acceptar formar part d'aquest estudi. Sense la seva generositat res de tot això hagués estat possible.

ÍNDEX

1- INTRODUCCIÓ TEÒRICA	7
1.1. El Trastorn Obsessiu-Compulsiu (TOC) com trastorn neurobiològic	9
1.2. Alteracions cognitives al TOC	14
1.2.1- Funcions Executives	14
1.2.2- Memòria	18
1.2.3- Model Neuropsicològic del TOC	23
1.3. Influència de variables clíniques sobre la funció cognitiva	27
1.3.1- Psicofàrmacs	27
1.3.2- Gravetat dels símptomes	28
1.3.3- Comorbilitat	29
1.3.4- Altres variables: edat, sexe i nivell intel.lectual	30
1.4. Alteracions cognitives del TOC en nens i adolescents	32
1.5. Evolució de les alteracions neuropsicològiques	34
1.6. Resum de la introducció teòrica	38
2- PLANTEJAMENT DEL TREBALL	41
3- OBJECTIUS	45
4- MÈTODE	49
5- RESULTATS	55
5.1. Compendi de publicacions	57
5.2. Resum dels resultats	59
6- DISCUSSIÓ	63
7- CONCLUSIONS	71
8- BIBLIOGRAFIA	75
9- ANEXES - Articles publicats	95

INTRODUCCIÓ TEÒRICA

1- INTRODUCCIÓ TEÒRICA

1.1- El Trastorn Obsessiu-Compulsiu com trastorn neurobiològic

El Trastorn Obsessiu-Compulsiu (TOC) es caracteritza per la presència d'obsessions recurrents i/o compulsions que causen una marcada interferència a la vida diària de la persona que ho pateix. Una obsessió és un pensament o imatge intrusiu i repetitiu que normalment es rebutjat pel pacient. Una compulsió és un acte o ritual, mental o motor, que el subjecte es veu obligat a realitzar per neutralitzar la obsessió i/o per sentir-se millor. Per establir un diagnòstic de TOC cal que les obsessions i/o compulsions interfereixin de forma significativa al funcionament general de la persona (American Psychiatry Association, 1994).

El TOC té una prevalença a la població general d'un 2-3%, essent el inici a la infància i a l'adolescència en un 80% dels casos (Pauls et al, 1995). A més de ser un trastorn amb una alta prevalença, es tracta d'un trastorn greu i, sovint, amb un curs crònic que comporta una important discapacitació pel pacient, essent considerat per la Organització Mundial de la Salut com una de les 20 malalties mèdiques més invalidants (Koran et al, 1996; Heyman et al, 2007).

Els pacients que pateixen aquest trastorn poden sentir la necessitat de comprovar si han fet diverses coses correctament, de rentar-se d'una forma determinada o de realitzar rituals repetitius, entre altres manifestacions. El TOC és un trastorn molt heterogeni, amb gran quantitat de símptomes, on les persones que el pateixen poden

mostrar una clínica molt diferent entre elles (Toro, 2001). Per aquest motiu, s'ha proposat un model multidimensional que entén el TOC com un trastorn on existirien 4 dimensions de símptomes: *cleaning*, o símptomes de contaminació i neteja; *checking*, símptomes de comprovació; *ordering*, necessitat de simetria i ordre; i *hoarding*, o símptomes d'acumulació (Mataix-Cols et al, 2005). Sembla que el tipus de símptomes podria estar relacionat amb l'eficàcia terapèutica, responent millor a la teràpia conductual aquells amb més compulsions i presentant un pitjor pronòstic aquells pacients amb obsessions religioses o sexuals (Alonso et al, 2001).

També s'han descrit diferents subgrups de TOC en funció de característiques clíniques com l'edat d'inici o la presència de tics (Scahill et al, 2003). Tot i que el TOC es considera com un únic trastorn, sigui quina sigui l'edat d'aparició, existeixen aspectes diferencials del TOC en menors i en adults, que han fet que alguns autors proposin l'existència d'un subtipus del trastorn, definint-lo com "TOC d'inici infantil". Aquest subtipus de TOC té unes característiques diferencials, com una major proporció de nens que de nenes (la distribució entre sexes s'equipara posteriorment), major comorbiditat amb altres trastorns psiquiàtrics, especialment amb trastorns per tics o trastorn per dèficit d'atenció, i més antecedents familiars (Geller, 2006; per una revisió del tema). Aquest subgrup de pacients també es caracteritzen per tenir més probabilitat d'haver patit amigdalitis de repetició i infeccions per estreptococs en la infància (Morer et al, 2006). Relacionat amb infeccions i des d'una vessant autoimmune, l'acrònim PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections) descriu a un subgrup de pacients amb TOC o tics, amb una aparició episòdica de la malaltia, que manifestaria el trastorn posteriorment a infeccions per aquest bacteri. Els anticossos generats contra ell reaccionarien de forma creuada contra els ganglis basals produint simptomatologia obsessiva o ticsa (Swedo et al, 1998).

Des de la neuroanatomia, la neuroquímica i la neuroimatge s'han intentat descriure els circuits cerebrals implicats en aquest trastorn. Diferents estudis han mostrat evidència sobre la implicació de circuits orbitofrontal-subcorticals en el TOC, amb implicació d'àrees com el còrtex orbitofrontal, el còrtex cingulat, els ganglis bassals i el tàlem (Saxena et al, 1998; Friedlander & Desrocher, 2006). Des d'un punt de vista neuroanatòmic s'han observat volums menors en estructures com el còrtex orbitofrontal o els ganglis bassals en pacients amb TOC, tant adults com nens, en comparació amb controls sans (Calabrese et al, 1993; Rosenberg et al, 1998; Szeszko et al, 1999 i 2004). Amb tècniques de neuroimatge funcional també s'han detectat anormalitats en algunes d'aquestes estructures, observant hiperactivitat funcional tant en repòs, com davant d'activació cognitiva o de provocació de símptomes (McGuire et al, 1994; Breiter & Rauch, 1996). Estudis longitudinals han comprovat que aquestes anormalitats volumètriques i funcionals milloren i s'apropen a la normalitat després d'un tractament efectiu amb Inhibidors Selectius de la Recaptació de Serotonina (ISRS) o Teràpia Cognitiu Conductual (TCC) (Baxter et al, 1992; Schwartz et al, 1996; Gilbert et al, 2000; Nakao et al, 2005).

Així doncs, des de diferents disciplines s'ha demostrat l'existència d'alteracions cerebrals implicades en el TOC que han servit per conceptualitzar-lo com un trastorn neurobiològic (Rapoport, 1989; Fitzgerald et al, 1999). Analitzant totes les dades s'han proposat diferents models neuroanatòmics que integren les diferents estructures i circuits cerebrals implicats en el TOC (Rauch et al, 1998). Així doncs, es podria esquematitzar el paper de les estructures més estudiades implicades en els fenòmens obsessius (còrtex prefrontal, ganglis bassals) i les seves relacions entre elles i amb l'amígdala, responsable dels símptomes afectius i ansiosos associats al TOC, i el tàlem, com a porta d'aferències i eferències del còrtex (veure figura 1).

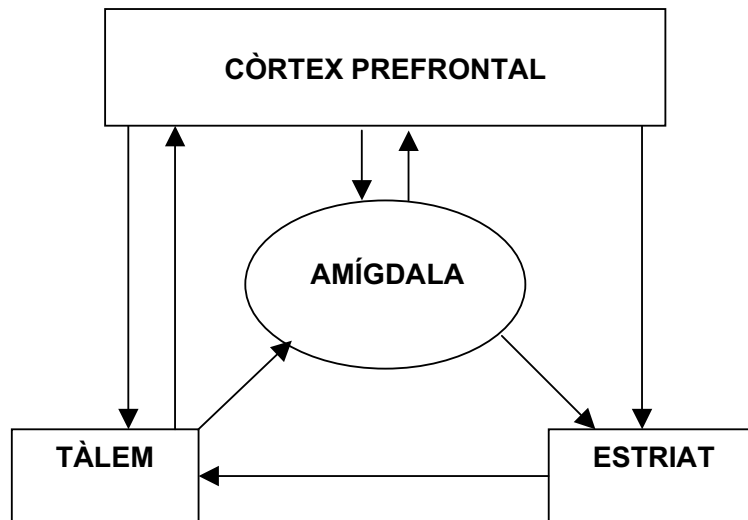


Figura 1. Diagrama esquemàtic d'algunes de les més importants estructures cerebrals implicades en el TOC. La informació entrant es transmet ràpidament del tàlem a l'amígdala, on es genera la valoració del perill. Per la seva directa connexió amb el còrtex, l'amígdala pot influir en l'activitat cortical i la producció de pensaments ansiosos i repetitius com les obsessions i mitjançant la connexió amb el nucli estriat influir en la producció de respostes estereotipades com les compulsions. Les projeccions descendents del còrtex tenen funció d'inhibició de l'activació amigdal·lar i estriatal. La hiperactivitat observada en aquest circuit còrtico-estriatal-talàmic en pacients amb TOC seria la responsable d'una dèbil inhibició del sistema i l'aparició de pensaments i conductes reverberants i paràsites.

La neuropsicologia ha estat una altra disciplina que ha estudiat les bases cerebrals del trastorn, des de la perspectiva de l'estudi de les funcions cognitives i les seves alteracions. Tot i que en els últims anys l'estudi de les funcions cognitives en el TOC ha manifestat un interès creixent i un major número de investigacions, les dades encara no són prou sòlides en diferents aspectes. De les funcions cognitives avaluades en adults amb TOC, s'ha trobat que les afectades amb major freqüència són les funcions executives, les aptituds visuo-espacials i la memòria no verbal (Savage et al, 1999; Greisberg et al, 2003), encara que altres autors troben també dèficits en la memòria verbal (Deckersbach et al, 2000; Cabrera et al, 2001); estant preservades la intel·ligència i el llenguatge. D'altra banda, alguns estudis no troben diferències entre el rendiment cognitiu de pacients i controls (Simpson et al, 2006) o les alteracions detectades són atribuïbles a variables clíniques com la simptomatologia depressiva dels pacients (Basso et al, 2001; Moritz et al, 2001a; Aycicegi et al, 2003). La presència de dèficits cognitius en el TOC és encara menys clara quan parlem de la població infantil, on la investigació sobre el funcionament neuropsicològic del trastorn està encara als seus inicis, amb un número de publicacions molt limitat. El mateix podem dir sobre l'evolució dels dèficits detectats. Hi ha molt pocs treballs (encara que en els últims 4 anys estan apareixen cada cop més) que estudiïn l'evolució del funcionament cognitiu quan, després d'un tractament eficaç, el trastorn millora.

Des d'aquest punt de vista farem una revisió centrada en quatre punts principals:

- 1- la descripció dels dèficits neuropsicològics detectats en el TOC,
- 2- la revisió d'estudis on s'analitza la influència de variables clíniques sobre la neuropsicologia del TOC,
- 3- la revisió dels estudis realitzats amb població infantil i juvenil i, per últim,
- 4- la revisió dels estudis longitudinals publicats fins l'actualitat.

1.2- Alteracions cognitives en el TOC

Després d'un període de grans inconsistències a la literatura sobre el paper de les funcions cognitives en el TOC, en els últims anys han sorgit dades més homogènies sobre les alteracions neuropsicològiques d'aquest trastorn, trobant-se trobat de forma més consistent alteracions en algunes funcions executives, les aptituds visuals i la memòria no verbal (Savage & Rauch, 2000a).

1.2.1- Funcions Executives

El terme "funcions executives" fa referència a un conjunt de funcions d'alt nivell cognitiu, relacionades amb la volició, la planificació i la auto-monitorització de la conducta. Les funcions executives serien responsables de la capacitat per captar els aspectes globals de les situacions o problemes i utilitzar aquesta informació per prioritzar objectius, planificar i portar a terme la conducta d'una forma estratègica. Aquestes funcions s'atribueixen, anatòmicament, a les àrees fronto-estriatals (Lezak, 1995). Donat que aquestes àrees cerebrals semblen estar implicades en el TOC, les funcions executives han estat àmpliament investigades.

Inhibició atencional

La inhibició atencional és un mecanisme de control de la informació que arriba al cervell per a ser processada. Selecciona la informació rellevant i minimitza el processament d'estimulació menys rellevant per l'individu. Dificultats en aquesta funció

estarien relacionades amb problemes pel control cognitiu i conductual de l'individu (Lezak, 1995). Els paradigmes utilitzats per mesurar aquesta funció en el TOC han estat tasques de inhibició oculomotora i els paradigmes "Go/No-Go" i "Stroop":

1- Rosenberg et al (1997 a i b) van descriure dificultats per inhibir una resposta automàtica mitjançant tasques d'inhibició de moviments oculars sacàdics en nens, adolescents i adults amb TOC. Els autors van fer un estudi on els pacients havien de no dirigir la mirada a un punt d'una pantalla on apareixia un estímul, intentant mantenint-la fixa en el centre d'aquesta. Aquesta és una tasca molt difícil de fer amb èxit, fins i tot pels controls sans, però tot i la dificultat pels dos grups, els pacients van mostrar més problemes per controlar voluntàriament els moviments oculars. Els autors conclouen que els pacients amb TOC mostren alteracions en el funcionament de circuits fronto-estriats, responsables de la inhibició d'una resposta automàtica.

2- En tasques Go/No-Go (Rubia et al, 2001), el subjecte ha de donar una resposta motora simple (prémer un botó) tan ràpidament com pugui quan l'estímul diana estigui present i inhibir-la quan no ho estigui. Alguns estudis han trobat un pitjor rendiment en aquestes tasques en pacients amb TOC que en subjectes sans (Bannon et al, 2002; Penadés et al, en premsa).

3- En el paradigma Stroop (Golden, 1978) el participant ha de nomenar el color amb el que està pintada una paraula (que és el nom d'un color). Quan el color i el nom són discrepants (per exemple, VERD pintat en vermell), el subjecte ha d'inhibir la resposta més automatitzada (la lectura de la paraula VERD) i respondre amb la resposta més controlada (dir el color: vermell, en aquest cas). També existeix evidència amb aquest

paradigma que recolza les dificultats dels pacients amb TOC en aquest tipus de tasques (Bannon et al, 2002; Penadés et al, en premsa).

Partint d'aquestes dades alguns autors proposen que els dèficits en els processos inhibitoris serien centrals en la neuropsicologia del TOC, proposant la seva disfunció com una característica endofenotípica del trastorn (Chamberlain et al, 2005). Les dificultats per inhibir els estímuls no desitjats i irrelevantes poden donar com a resultat que la persona es trobi assetjada per pensaments i imatges que no desitja (obsessions). A més, sembla que la solució intuïtiva de intentar apartar-se de la ment les obsessions produiria l'efecte paradoxal d'un augment de la seva freqüència, amb el que estratègies com la parada de pensament estarien contraindicades en el TOC, precisament per aquesta dificultat d'inhibició de pensaments (Penadés et al, en premsa).

Flexibilitat cognitiva

Una de les proves més utilitzades per avaluar les funcions cognitives relacionades amb el lòbul frontal és el Wisconsin Card Sorting Test (WCST; Heaton, 1981). Aquesta prova consisteix en classificar unes targetes segons la seva forma, color o nombre, sense que el subjecte tingui instruccions específiques sobre com fer-ho, sinó que ha de modificar el seu criteri en funció de la resposta obtinguda per l'avaluador. Alguns autors troben un pitjor rendiment en els pacients, especialment en la quantitat d'errors perseveratius i respostes incorrectes (Lucey et al, 1997). Aquests autors van considerar les dificultats de categorització relacionades amb el fet que els pacients amb TOC utilitzen un pensament sobreinclusiu, classificant excessivament la realitat i centrant-se en petits detalls, pel qual tenen problemes a l'hora de realitzar tasques que requereixen un raonament intuïtiu i una visió global. Resultats similars troben Bannon et al (2006) comparant dels funcions

executives de pacients amb TOC i pacients amb trastorn d'angoixa, ja que els primers mostraven un patró específic de disfunció frontal, especialment en tasques de flexibilitat cognitiva (WCST) i inhibició atencional (Stroop).

Però no tots els treballs troben dificultats en aquestes tasques, essent el rendiment de pacients i controls molt similar en alguns estudis (Deckersbach et al, 2000; Moritz et al, 2002). Tot i que resulta molt reduccionista atribuir a una àrea cerebral un tipus de funció, ja que les funcions cognitives complexes són el resultat de la interacció de diverses àrees i circuits cerebrals, el WCST s'ha considerat una tasca molt sensible a alteracions de zones dorso-laterals del lòbul frontal, i sembla que les alteracions del TOC s'ubicarien a zones més orbito-frontals, i podria ser que aquesta diferència de substrats expliqués les inconsistències en la investigació amb aquesta tasca.

Fluència

Els resultats en les proves de fluència verbal i no verbal són altament discrepants. Mentre alguns estudis troben diferències importants entre pacients i controls (Schmidtke et al, 1998; Kim et al, 2002) altres no mostren resultats que recolzin que sigui una funció afectada en aquest trastorn (Moritz et al, 2002; Spitznagel & Suhr, 2002; Bannon et al, 2006). Donada la gran variabilitat de resultats es difícil extreure una conclusió general sobre l'afectació d'aquestes funcions en el TOC.

1.2.2.- Memòria

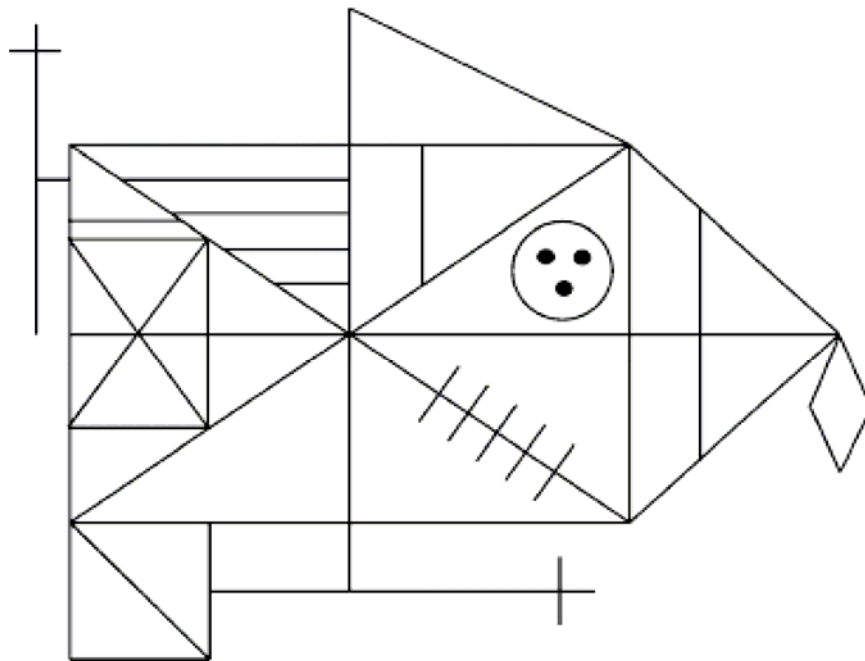
Des de la clínica és freqüent que els pacients amb TOC refereixin no recordar o no estar segurs d'haver fet alguna acció i degut a aquesta incertesa necessitin comprovar les seves accions (Muller & Roberts, 2005). Per tant, l'estudi de la memòria i dels seus possibles dèficits ha estat un dels objectius de la gran part d'estudis sobre la neuropsicologia del TOC.

Memòria no verbal i habilitats visuo-espacials

Molts estudis es refereixen a la memòria no verbal i les habilitats visuo-espacials com les més afectades en els pacients amb TOC. S'entén per habilitat visuo-espacial aquella capacitat del subjecte per percebre i manipular objectes a l'espai. Aquestes funcions han estat àmpliament estudiades mitjançant tasques com els cubs de Kohs (Weschler, 1974) o la còpia de la Figura Complexa de Rey (RCFT, Rey, 1964) (Kuelz et al, 2004).

Diversos estudis han observat l'afectació dels processos de recuperació de la informació no verbal. Savage et al (1996) van estudiar els processos de recuperació lliure i reconeixement de informació verbal i no verbal apresada prèviament. Els autors descriuen un dèficit en memòria no verbal, però només quan es requereix la seva evocació lliure, sense que existeixin problemes en les tasques de reconeixement. En un altre estudi, els mateixos autors (Savage et al, 1999) van comparar el rendiment d'un grup de pacients amb un grup de controls en l'execució de la RCFT. Van analitzar les estratègies que els subjectes utilitzaven per realitzar la còpia mitjançant un sistema de puntuació que

quantifica les diferents unitats organitzatives de les que està formada la RCFT (figura 2). Posteriorment, es valorava la quantitat de material recordat de la figura de forma immediata. Els autors van trobar un pitjor record de la figura en els pacients, així com dificultats en l'ús d'estratègies per a la organització de la informació visual durant la còpia de la figura. Aquests problemes durant la còpia eren altament predictors de la quantitat d'informació que es recordava de forma immediata. Els autors proposen un model neuropsicològic en el que la disfunció principal no afectaria la capacitat per memoritzar, sinó que la dificultat predominant seria que aquests pacients no utilitzen estratègies d'organització de la informació adequades i el resultat és una codificació defectuosa. Per tant els problemes de memòria serien secundaris a alteracions en funcions executives.



2 punts



1 punt



1 punt



1 punt



1 punt

TOTAL: 6 punts

Figura 2. Figura Complexa de Rey (RCFT)

i unitats organitzatives per les quals està formada l'estructura principal. La realització correcta de cada un dels elements és bonificat amb els punts corresponents. Totes les unitats valen un punt, excepte el quadre central, que val el doble, donada la importància que pren a l'hora de la organització global de la resta d'elements.

Memòria Verbal

Les dades sobre el funcionament de la memòria verbal no són tan consistents com els trobats en memòria visual. Mentre que un gran nombre d'estudis no troben afectació en aquesta funció (Christensen et al, 1992; Radomsky & Rachman, 1999), alguns altres troben alteracions en el seu funcionament (Deckersbach et al, 2000; Cabrera et al, 2001).

Respecte a aquest segon grup de treballs, estudis inicials (Sher et al, 1984) van trobar que subjectes amb símptomes de comprovació mostraven alteracions a la seva memòria verbal, especialment en proves de memòria lògica, on el subjecte ha de recordar una història que prèviament li han explicat. Estudis més actuals han trobat dificultats per recordar material verbal quan s'avalua mitjançant el record de frases (Cabrera et al, 2001). Els autors van considerar que la causa podria ser la mateixa que afecta al record de material visual: la dificultat per utilitzar estratègies de codificació adequades. Els pacients van mostrar una menor integració de les unitats semàntiques presentades, es van fixar més en detalls concrets que en el sentit general de la frase i això els va comportar una dificultat pel seu aprenentatge i posterior record. Altres treballs també han descrit alteracions en la memòria episòdica verbal relacionades amb alteracions en l'ús d'estratègies eficaces per l'aprenentatge (Savage et al, 2000b) que afectarien el record lliure de la informació de forma secundària, però no el seu reconeixement (Deckersbach et al, 2000). Aquestes dades recolzen la idea de que la afectació de la memòria verbal pot respondre a la mateixa causa que la alteració de la memòria visual, es a dir, la dificultat per utilitzar estratègies organitzatives adequades per codificar la informació, per tant a una funció executiva.

En resum, sembla que la memòria mostra una alteració del seu funcionament en pacients amb TOC. Mentre que sembla clara l'afectació de la memòria visual, els resultats són més discrepants quan revisem els estudis de memòria verbal. Una possible explicació d'aquestes dades és que la memòria visual sigui més susceptible que la memòria verbal a la disfunció executiva que, com sostenen models neuropsicològics actuals, seria la disfunció primària del TOC (Muller & Roberts, 2005).

Memòria implícita

Altres tipus de tasques on els pacients amb TOC han mostrat un pitjor rendiment són aquelles que impliquen l'aprenentatge implícit o incidental. Jurado et al (2001) mostren com pacients amb TOC presenten dificultats en l'aprenentatge d'informació implícita, mentre que en aquella informació que explícitament se'ls hi va demanar que recordessin no mostraven diferències amb els subjectes sans. Els pacients havien de recordar unes paraules que eren presentades de tres en tres. Les paraules podien aparèixer un número diferent de vegades, algunes ho feien una vegada, altres 2, així fins a 5 cops que era el màxim que una paraula podia ser presentada. Els pacients no van mostrar dificultats en recordar les paraules, però sí en recordar la freqüència amb la que cada una d'elles va aparèixer.

L'aprenentatge explícit, relacionat amb el record en memòria d'una informació nova, dependria d'estructures del lòbul temporal, en principi preservat en el TOC, mentre que l'aprenentatge implícit, més relacionat amb informació espacial i temporal, serien estructures prefrontals les responsables del seu funcionament (Fuster, 1985), i aquestes són les àrees que semblen més afectades en aquest trastorn (Jurado et al, 2001).

1.2.4- Model Neuropsicològic del TOC

Des dels estudis realitzats sobre les funcions cognitives en el TOC i els seus dèficits, Savage (1998) proposa un model neuropsicològic per entendre de forma global el trastorn. El model es basa en quatre conceptes generals:

- 1) la localització de la disfunció primària en el TOC és frontoestriatal,
- 2) la disfunció d'aquest sistema dóna lloc a un trastorn executiu primari i la disfunció de la memòria seria una conseqüència secundària,
- 3) la disfunció neuropsicològica suposa un problema entremig que influeix sobre els símptomes clínics,
- 4) els canvis als símptomes clínics produeixen una retroalimentació de la funció cerebral, creant un cercle viciós entre la disfunció cerebral i cognitiva i els símptomes clínics.

En aquest model, tal com mostra la figura 3, la disfunció frontoestriatal dóna lloc a una alteració de les funcions executives que secundàriament afectaria el funcionament de la memòria i que posteriorment contribuirien els símptomes clínics d'obsessions i compulsions. Els símptomes clínics retroalimentarien l'alteració frontoestriatal, tal com demostren els estudis de neuroimatge on s'observa una normalització del funcionament cerebral i les estructures implicades després d'un tractament farmacològic i/o psicològic eficaç (Baxter et al, 1992; Gilbert et al, 2000).

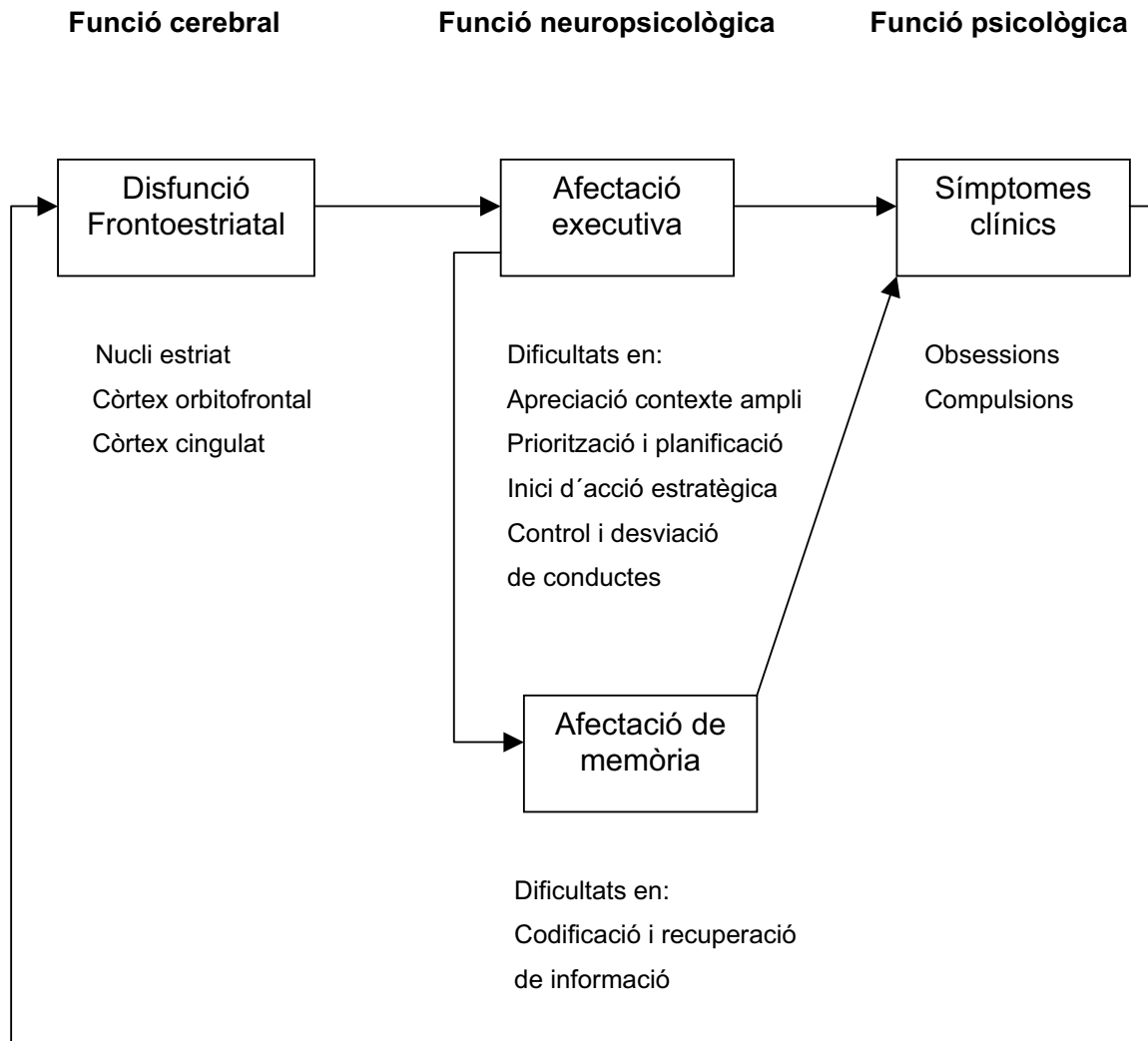


Figura 3. Model neuropsicològic del Trastorn Obsessiu-Compulsiu (Savage, 1998).

Un aspecte molt interessant d'aquest model és la relació entre la disfunció cognitiva i els símptomes clínics. Una alteració d'àrees frontals sembla estar relacionada amb les dificultats de categorització, i aquestes dificultats relacionades amb el fet de que persones amb TOC utilitzen un pensament sobreinclusiu, classificant la realitat en excés i centrant la seva atenció en petits detalls. Això comporta una dificultat per tasques que requereixen raonament intuïtiu i una visió global de les situacions, dificultat que comportaria que pacients amb TOC es fixessin en petits detalls o informació no rellevant d'una situació. Això explicaria que quan posteriorment s'intenta recordar la informació, aquesta no hagi estat ben codificada i sigui difícil recordar-la. És per aquest motiu que el model proposa que les alteracions en la memòria de pacients amb TOC són secundàries a una disfunció primària en les funcions executives. Aquestes dificultats en memòria s'han relacionat amb alguns símptomes clínics com el fenomen de dubte patològic i la posterior comprovació (per exemple, "Segur que he apagat el gas? No ho sé, ho comprovaré un altre cop...") (Tallis et al, 1999 a i b). A més, Tolin et al (2001) estudiant la memòria des d'una perspectiva meta-cognitiva, avaluant la confiança del subjecte cap a la seva memòria, van trobar que quan una persona amb TOC està repetidament exposada a un mateix estímul el seu nivell de confiança sobre la seva memòria, paradoxalment, disminueix. Aquests resultats són anàlegs a les situacions de comprovació, on s'incrementa el dubte a mesura que el pacient comprova una i una altra vegada.

Les funcions executives també s'encarreguen de la capacitat de flexibilitat cognitiva i d'inhibició d'una resposta automàtica, funcions possiblement alterades en el TOC. Aquesta dificultat d'inhibició de resposta sembla anàloga a alguns símptomes del TOC, com els pensaments intrusius i la incapacitat per inhibir les compulsions o els rituals (Rosenberg et al, 1997a; Moritz et al, 2001b).

La relació entre la disfunció cognitiva i els símptomes clínics ha estat la part del model provada amb menys èxit entre els diferents treballs publicats fins ara. Però últimament, i gràcies a un treball de rehabilitació cognitiva en el TOC, sembla més clara aquesta relació. Park et al (2006) apliquen un programa de rehabilitació cognitiva basat en l'entrenament en estratègies d'organització visuo-espacial en un grup de pacients adults amb TOC. Després de 5 setmanes de tractament, mantenint estable la medicació, i en comparació amb un grup control de persones amb TOC que no havien fet l'entrenament, s'observa un milloria significativa, tant de les seves funcions executives i memòria com dels símptomes clínics (obsessions i compulsions mesurades amb la Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS, Goodman et al, 1989 a i b). Aquest és el primer treball que mostra de forma tan clara la relació entre les alteracions cognitives i els símptomes clínics, i com la milloria de les primeres reporta una milloria del trastorn.

1.3- Influència de variables clíniques sobre la funció cognitiva

En les inconsistències trobades a la literatura de la neuropsicologia del TOC podrien estar influïnt errors metodològics, com la heterogeneïtat de les mostres de pacients utilitzades i el poc control de variables clíniques que poden influir en el rendiment cognitiu. Així, per exemple, en la gran majoria de treballs s'han barrejat pacients en diferents estats clínics, en un moment agut del trastorn o en un moment de remissió parcial i estabilització, pacients amb i sense tractament farmacològic i/o psicològic, amb comorbiditat amb altres trastorns psiquiàtrics o amb simptomatologia depressiva. A més, problemes metodològics com un inadequat aparellament del pacients i els controls segons edat, sexe, nivell educatiu o intel·ligència han limitat les conclusions que es poden extreure d'alguns estudis (Purcell et al, 1998). Aquests tipus d'errors han fet que alguns autors atribueixin les alteracions cognitives descrites en pacients amb TOC a factors com la influència de la medicació, la gravetat del trastorn o la presència de comorbiditat (Aycicegi et al, 2003; Kuelz et al, 2004). Seguidament revisarem els aspectes clínics més importants que poden estar influïnt en les funcions cognitives en pacients amb TOC, així com els resultats dels estudis més importants sobre cadascun d'ells.

1.3.1- Psicofàrmacs

En el TOC els fàrmacs més utilitzats són els ISRS i en segon terme els antidepressius tricíclics com la clorimipramina. Altres fàrmacs com les benzodiacepines o els antipsicòtics es poden utilitzar també com a tractament coadjuvant o potenciador en el TOC (Aouizerate et al, 2004).

Respecte a la influència que exerceixen els psicofàrmacs en el TOC, alguns estudis afirmen que pacients que prenen ISRS o benzodiacepines obtenien pitjor resultats en tasques de velocitat de processament que els que no ho feien (Basso et al, 2001; Moritz et al, 2002). Mataix-Cols et al (2002) comparen el rendiment cognitiu de pacients amb TOC medicats i no medicats amb ISRS, controlant variables de confusió com la gravetat dels símptomes depressius i la duració de la malaltia mitjançant l'aparellament dels subjectes. Els autors no troben diferències en el rendiment entre els dos grups, conclouent que els ISRS no exerceixen una important interferència sobre les funcions cognitives en aquests pacients. Aquests resultats són congruents amb els trobats en altres estudis, on pacients amb i sense medicació no presentaven rendiments neuropsicològics discrepants (Purcell et al, 1998; Kuelz et al, 2006).

1.3.2- Gravetat dels símptomes

La relació entre la gravetat dels símptomes obsessius i la gravetat de la disfunció cognitiva ha estat objecte d'anàlisi en la majoria de treballs sobre la neuropsicologia del TOC. Els resultats obtinguts són molt discrepants entre ells. Mentre alguns autors troben correlacions entre la gravetat de símptomes i les alteracions cognitives (Thienemann & Koran, 1995; Purcell et al, 1998), d'altres no obtenen cap mena de relació (Bolton et al, 2000; Jurado et al, 2002). Alguns autors afirmen que la dificultat per trobar associacions consistents entre les alteracions neuropsicològiques i la gravetat del trastorn en pacients amb TOC recolza la hipòtesi de que els dèficits cognitius en aquests pacients no són un epifenomen dels símptomes obsessiu-compulsius (Sieg et al, 1999).

1.3.3- Comorbilitat

La presència d'altres trastorns psiquiàtrics en pacients amb TOC és molt habitual, ja que més de la meitat de pacients tenen algun trastorn comòrbid en el moment del diagnòstic de TOC i la gran majoria (al voltant del 77%) el tindran al llarg de la seva vida (Rasmussen & Eisen, 1998). La comorbilitat es dona especialment amb trastorns d'ansietat, trastorns de la conducta alimentaria o depressió major (Tukel et al, 2002). Això també es dona en població infantil i juvenil, on el 77% dels pacients amb TOC pateixen o han patit un altre trastorn psiquiàtric, especialment trastorns d'ansietat i afectius (Toro et al, 1992).

Dels estudis realitzats fins ara sobre la neuropsicologia del TOC, pocs exclouen pacients amb altres diagnòstics de l'eix I de les seves mostres. Això és un greu error metodològic, donat que els trastorns afectius, d'ansietat o alimentaris poden mostrar alteracions neuropsicològiques per ells mateixos (Austin et al, 2001; Lena et al, 2004; Martínez-Arán et al, 2004).

Però no només els trastorns clarament diagnosticats afecten a les funcions cognitives. Persones que pateixen símptomes subclínic de diferents trastorns poden mostrar alteracions cognitives, com es el cas de persones amb símptomes obsessius que no arriben a complir criteris de TOC (Mataix-Cols et al, 1999). Els símptomes depressius subclínic també poden jugar un paper similar, afectant a les funcions executives del pacient (Basso et al, 2001) i fins i tot augmentant la gravetat i la duració del trastorn (Moritz et al, 2001a). Donada la influència d'aquestes variables, Kuelz et al (2004)

recomanen excloure de les mostres els pacients amb altres trastorns comòrbids i controlar els símptomes depressius.

1.3.4- Altres variables: edat, sexe i nivell intel·lectual

En l'estudi de les funcions cognitives hi ha factors socio-demogràfics i clínics que poden interferir en els resultats.

L'edat dels subjectes té una especial importància quan estudiem població infantil i juvenil, donat que el més gran desenvolupament de les funcions cognitives es dona en aquestes èpoques de la vida i cal tenir en compte el moment evolutiu en el que el subjecte es troba i comparar-lo amb altres que es trobin en la mateixa etapa (Baron, 2004).

Respecte al sexe, tradicionalment en la neuropsicologia clínica s'ha considerat una variable important a controlar, donades les diferències en les habilitats cognitives entre homes y dones que s'han descrit a la literatura (Torres et al, 2006). Tot i que no existeixen gaires treballs sobre la influència del sexe en el rendiment cognitiu de persones amb TOC, Mataix-Cols et al (2006) afirmen que aquesta no és una variable que determini de forma important el rendiment cognitiu en aquesta població.

Una altra variable que es necessària controlar quan estudiem rendiment cognitiu és el nivell intel·lectual dels subjectes. Si els grups no tenen un similar nivell intel·lectual es esperable que el rendiment en qualsevol tasca cognitiva sigui diferent, pel qual no podem atribuir les diferències a la variable independent, sinó que possiblement seran secundaries al propi nivell cognitiu general.

La importància del control de variables clíniques i socio-demogràfiques en el disseny d'un estudi sobre funcions cognitives en el TOC es veu reflectida en un treball de Geus et al (2007). Aquests autors volen estudiar algunes funcions executives (flexibilitat cognitiva, memòria de treball i fluència verbal) i la memòria verbal en un grup de pacients amb TOC. El punt fort d'aquest treball és el bon control de les variables clíniques: els pacients no presenten comorbiditat amb altres trastorns, no tenen elevada simptomatologia depressiva i durant l'estudi la medicació es manté estable, sense canvis. A més, el grup control de persones sanes amb el que es compara es aparellat amb els pacients pel seu nivell intel·lectual, el sexe i l'edat. Els resultats mostren poques diferències en el rendiment cognitiu entre els dos grups. Els pacients mostren únicament un aprenentatge més lent en la corba de memòria i més errors en el manteniment de l'atenció durant la realització del WCST. En contra del descrit en altres treballs, els autors no troben grans diferències en les funcions executives ni correlacions de les dificultats cognitives amb la simptomatologia obsessiva. El control de les variables clíniques, que s'ha tingut poc en compte en molts dels treballs sobre neuropsicologia del TOC, pot estar jugant un rol important en el funcionament cognitiu, pel qual un adequat disseny i control d'aquestes variables es necessari per un millor coneixement del trastorn.

1.4- Alteracions cognitives del TOC en nens i adolescents

La neuropsicologia del TOC en nens i adolescents ha estat menys estudiada i els resultats obtinguts són, en ocasions, contradictoris.

El primer estudi sobre el tema és de l'any 1984, quan Behar et al estudien a 16 adolescents amb TOC mitjançant Tomografia Axial Computeritzada (TAC) i una bateria de proves neuropsicològiques. Es troben dèficits en habilitats perceptuals i espacials, essent la memòria i el temps de reacció similar al grup control de subjectes sans amb els que els van comparar. Els autors conclouen que els adolescents amb TOC mostrarien una possible alteració a l'hemisferi dret, responsable de les alteracions visuo-espacials detectades.

Cox et al (1989) troben uns resultats molt similars amb una mostra més gran (42 pacients i 35 controls). Es van avaluar als subjectes amb una extensa bateria neuropsicològica, que pretenia obtenir informació sobre el funcionament dels lòbuls frontal, temporal i parietal. Tot i que es va intentar controlar el nivell intel·lectual, descartant els subjectes amb QI inferior a 85 i intentant que controls i pacients fossin similars en aquest aspecte, els resultats van mostrar que el grup de pacients tenia un rendiment inferior que els controls en el QI verbal i manipulatiu, mesurats amb les escales Weschler (Weschler, 1974). Els resultats mostren un pitjor rendiment en tasques com el Wisconsin Card Sorting Test (WCST), la figura complexa de Rey (RCFT) o tasques d'orientació espacial com el Money's Road Map (Money, 1965). El rendiment en tasques de percepció, atenció, aprenentatge i memòria verbal va ser similar al del grup control. Els

autors conclouen que el seu estudi confirma els previs, on s'afirma que els pacients amb TOC tenen alterades funcions que depenen del lòbul frontal i les seves connexions amb ganglis bassals.

L'últim dels estudis amb nens i adolescents (que nosaltres coneguem) és el de Beers et al (1999), on obtenen resultats molt diferents als trobats fins aquell moment. Els autors avaluen una mostra de 21 nens i adolescents (amb una edat mitjana de 12 anys) amb TOC i la comparen amb un grup de subjectes aparellats per edat, sexe, nivell socio-econòmic i intel·ligència. La mostra havia estat curosament seleccionada entre pacients que mai havien rebut tractament farmacològic i no complien criteris de trastorn depressiu. Comparant el grup de pacients i controls no es van trobar diferències en cap de les proves neuropsicològiques administrades. Els autors conclouen que pot ser que els dèficits cognitius detectats en altres estudis sorgeixin al llarg de l'evolució del trastorn i no en les seves etapes inicials.

1.5- Evolució de les alteracions neuropsicològiques

Diferents autors han estudiat l'evolució de les alteracions cerebrals detectades en els estudis de neuroimatge del TOC després de realitzar un tractament efectiu (Baxter et al, 1992; Gilbert et al, 2000; Kang et al, 2003; Choi et al, 2004; Szeszko et al, 2004). Tots ells troben un canvi a les estructures cerebrals implicades al trastorn, en el sentit d'una major normalització de la seva estructura i/o funcionalisme. Els canvis en les funcions cognitives han estat menys estudiades, i els pocs estudis realitzats s'han portat a terme en població adulta. Seguint el model neuropsicològic de Savage (1998), explicat anteriorment, seria previsible trobar millores al rendiment neuropsicològic de pacients amb TOC que han rebut tractament si les estructures cerebrals implicades s'apropen més a la normalitat.

Dels pocs estudis longitudinals existents tots han estat realitzats amb població adulta, no existint (que nosaltres coneguem) cap treball que estudiï l'evolució dels dèficits cognitius en nens i adolescents amb TOC. Dels treballs existents hem analitzat aquells que tenen grup control, ja que els que no el tenen (Bolton et al, 2000; Kang et al, 2003) no poden controlar els efectes de pràctica que es donen en un estudi longitudinal amb proves de rendiment i memòria, i per tant, els seus resultats són limitats i poc vàlids. Dels estudis que compleixen els criteris establerts podem diferenciar entre dos grans grups: aquells que mostren persistència dels dèficits després del tractament i aquells que mostren una milloria dels dèficits o, fins i tot, una normalització de les funcions.

Respecte al primer grup, existeixen quatre estudis que després del tractament la persistència de les alteracions és total (Nielen & den Boer, 2003; Kathman et al, 2005; Roh et al, 2005; Bannon et al, 2006). Al primer estudi (Nielen & Den Boer, 2003), 19

pacients amb TOC van mostrar alteracions a diferents aspectes de planificació i memòria espacial, que després de 12 setmanes de tractament amb fluoxetina a dosis adequades van persistir, tot i la milloria clínica mostrada. Similars resultats van obtenir Roh et al (2005) al estudiar una mostra de 21 pacients en comparació amb un grup control de subjectes sans. Aquests autors van trobar persistència de les alteracions en organització visuo-espacial i memòria visual (mesurat mitjançant el RCFT), fluència verbal (FAS; Lezak, 1995) i tasques de memòria de treball (Trail Making Test, TMT; Reitan & Wolfson, 1985) i categorització (WCST) després d'un any de tractament naturalístic. Aquest estudi és la segona part d'un estudi previ realitzat pels mateixos autors (Kim et al, 2002), on s'estudiava l'evolució dels dèficits cognitius després de 4 mesos de tractament. Curiosament a aquest primer estudi sí es van trobar algunes millories del grup de 39 pacients respecte a la primera exploració, encara que continuaven mostrant pitjors resultats que els controls en memòria visuo-espacial (RCFT) i fluència verbal (COWAT). Bannon et al (2006) analitzen les diferències entre dos grups de pacients diagnosticats de TOC: un en situació aguda de la malaltia i l'altre en remissió. A més, segueixen a un petit grup (n=10) de pacients del primer grup i els tornen a avaluar un any després, amb una milloria clínica significativa. En totes les anàlisi realitzades, els pacients no difereixen entre ells, obtenint similar perfil de dificultats en algunes funcions executives (flexibilitat cognitiva i inhibició) tant en situació aguda com en remissió. Per últim, Kathman et al (2005) avaluen l'aprenentatge implícit d'una seqüència motora mitjançant la Serial Reaction Time Task (SRTT, Nissen & Bullemer, 1987). Després de 4 a 8 setmanes de tractament conductual i milloria clínica, els pacients no van mostrar canvis en la seva execució, comparant-la amb la realitzada abans de iniciar el tractament, essent el seu rendiment menor a l'obtingut en el grup control.

Els autors d'aquests estudis conclouen que els dèficits cognitius no són secundaris a la simptomatologia present en un moment agut del trastorn, sinó que reflecteixen alteracions cognitives estables. Aquestes alteracions persistents després del tractament indicarien la presència d'una disfunció crònica del circuit orbito-frontal-estriatal en aquests pacients (Nielen & den Boer, 2003).

Pel contrari, existeixen uns altres estudis on sí que es troben millories en les funcions cognitives després del tractament (Moritz et al, 1999; Sieg et al, 1999; Fontenelle et al, 2001; Kuelz et al, 2006). Moritz et al (1999) van trobar que els pacients tenien pitjor rendiment que els controls sans en diferents tasques de classificació i atenció selectiva abans d'iniciar el tractament, però que després de fer tractament conductual només els pacients considerats "no responedors a la teràpia" mantenien els dèficits previs, mentre que aquells que van respondre positivament mostraven un rendiment cognitiu similar als controls. Similars resultats van trobar Sieg et al (1999), quan després de 9 setmanes de teràpia conductual els pacients que menys van millorar eren els que obtenien pitjor rendiment cognitiu en totes dues exploracions, abans i després del tractament. L'estudi més recent on els pacients eren tractats amb TCC (Kuelz et al, 2006) corrobora aquests resultats. 30 pacients, després de 12 setmanes de tractament conductual i mostrant importants alteracions en l'exploració pre-tractament, mostren una important milloria en el seu rendiment global. El 50% de pacients amb una millor resposta mostren un perfil igual al obtingut pels controls i els que mostren una pitjor resposta clínica també mostren una milloria cognitiva global, encara que persistint les diferències en una prova, de fluència no verbal. Els autors conclouen que l'ús de la teràpia conductual com a eina de tractament del TOC pot ajudar als pacients a utilitzar formes de pensar i actuar més flexibles i per tant desenvolupar estratègies cognitives més efectives. Per últim, Fontenelle et al (2001)

descriuen una milloria en dos subtests del WCST en els pacients que van mostrar més milloria clínica després de tractament amb ISRS.

Les dades d'aquest grup d'estudis recolzen la presència d'una disfunció metabòlica en el circuit orbito-frontal que pot tornar a la normalitat durant el curs d'un tractament efectiu. A més recolzarien la relació entre la disfunció metabòlica cerebral i la disfunció cognitiva en el TOC, ja que quan la primera es resol, la segona millora (Kuelz et al, 2006).

El fet que les alteracions cognitives es normalitzin o no després del tractament i en situació de remissió de la malaltia ens indica quina és la natura d'aquests dèficits. Així doncs, els dèficits cognitius poden ser un fenomen que depèn de l'estat psicopatològic, per tant, quan aquest remet les disfuncions milloren; o bé tractar-se d'un tret, es a dir, una característica estable de l'individu que persisteix tot i els canvis en la psicopatologia. Conèixer la natura dels dèficits cognitius pot generar implicacions teòriques i per la pràctica clínica. Per exemple, si els dèficits formen part estable de l'individu amb TOC, aquests es donaran abans de l'aparició dels símptomes i poden ajudar a identificar a individus amb vulnerabilitat pel TOC. Si pel contrari, els dèficits cognitius depenen de l'estat, aquests poden servir per monitoritzar el curs de la malaltia i la resposta al tractament (Bannon et al, 2006).

1.6- Resum de la introducció teòrica

Des de diferents perspectives s'ha conceptualitzat el TOC com un trastorn neurobiològic, on alteracions en els circuits fronto-subcorticals, amb implicació d'àrees com el còrtex orbitofrontal, els ganglis basals i el tàlem serien les responsables de les seves manifestacions clíniques (figura 1). És esperable que un mal funcionament d'aquestes àrees cerebrals comporti una alteració en les funcions cognitives de les que són responsables. Així, s'ha observat un perfil de disfunció cognitiva en diverses funcions executives i de memòria. Savage (1998) planteja un model teòric en el qual la disfunció executiva provocaria secundàriament problemes de memòria degut a una deficitària codificació i organització en el procés de fixació. Des d'aquest model teòric, les alteracions en el processament de la informació influïrien en la manifestació dels símptomes clínics, que retroalimentarien la disfunció frontoestriatal, tancant el cercle viciós (figura 3).

La majoria dels estudis sobre funcionament cognitiu en el TOC han estat realitzats en adults, essent la població infantil i adolescent molt poc estudiada, i els resultats que hi ha fins ara es mostren contradictoris. A més, en els estudis transversals, tant amb població adulta com infantil, la presència de variables clíniques no controlades poden estar esbiaixant els resultats i col.laborant a la confusió en els resultats. Diferents autors proposen el control de la comorbiditat, els psicofàrmacs, la simptomatologia depressiva, la gravetat del trastorn i el nivell intel.lectual per millorar el coneixement de la neuropsicologia del TOC.

Finalment, sorprèn l'escassetat d'articles longitudinals que estudien l'evolució dels dèficits cognitius descrits en el TOC. En els últims 4 anys han començat a aparèixer, encara que tots ells amb població adulta. Els resultats són contradictoris moltes vegades, ja que mentre que alguns estudis (la majoria) troben que els dèficits cognitius es mantenen al llarg del temps en els pacients, altres estudis apunten al contrari, mostrant la millora i inclús la remissió de la disfunció cognitiva després del tractament i la milloria simptomatològica. No existeix fins l'actualitat cap estudi longitudinal realitzat amb població infantil.

PLANTEJAMENT DEL TREBALL

2- PLANTEJAMENT DEL TREBALL

El TOC és un dels trastorns mentals greus que més es tracten als Centres de Salut Mental, donada la seva elevada prevalença. Com hem revisat a la introducció, aquest és un trastorn que causa una significativa interferència i un important grau de patiment en el pacient i les persones del seu voltant. Estudiar el funcionament cognitiu de persones amb aquest trastorn pot ajudar a conèixer-lo millor i ajudar més efectivament a qui el pateix, obrint noves perspectives pel seu tractament i recuperació. Aquest va ser el motiu principal que ens va portar a plantejar-nos fer un estudi sobre la neuropsicologia del TOC.

Fent una revisió sobre el tema (Andrés et al, 2002), que va ser el punt de partida d'aquest treball, ens van interessar els treballs de Savage i el seu equip, amb la proposta d'un model teòric sobre el qual basar les investigacions sobre la neuropsicologia del TOC. No sempre existeixen models teòrics a l'hora de investigar sobre un tema, i el fet que aquest fos tan clar va fer més atractiu el treball. Així doncs, el primer objectiu va ser provar part del model teòric proposat per aquests autors amb una mostra de pacients adults diagnosticats de TOC, en concret la relació entre les funcions executives i la memòria (Penadés et al, 2005).

Durant la revisió del tema el segon aspecte que ens va sorprendre va ser la existència gairebé nul·la d'estudis de la funció cognitiva en nens i adolescents amb TOC. Tot i que el TOC és un trastorn que debuta principalment a edats primerenques, la majoria dels estudis sobre la neuropsicologia del TOC estaven fets en pacients adults. La manca de coneixement en aquestes edats va fer que ens interesséssim pel tema, encetant un

estudi sobre neuropsicologia dins la línia d'investigació de TOC infantil del Servei de Psiquiatria i Psicologia Infantil i Juvenil del Hospital Clínic de Barcelona (HCB). Ens interessava conèixer les alteracions cognitives (si n'hi havien) dels nens i adolescents amb TOC, intentant controlar els errors metodològics d'altres estudis.

També volíem analitzar què passava amb aquests possibles dèficits si la malaltia millorava, ja que en el moment de plantejar el treball no hi havia cap estudi que ho hagués fet. Uns anys després han aparegut alguns articles estudiant les funcions cognitives després del tractament, però tots ells realitzats amb població adulta, no existint cap amb població infantil. Aquest va ser el tercer i últim objectiu d'aquest treball: conèixer l'evolució dels possibles dèficits cognitius dels nens i adolescents amb TOC després d'un temps de tractament i una esperable milloria clínica.

L'objectiu principal d'aquesta tesi és el coneixement del funcionament cognitiu en nens i adolescents amb TOC, en diferents moments de l'evolució de la malaltia: en un moment agut i després d'haver realitzat un tractament efectiu. La novetat principal d'aquest treball és, en primer lloc, el realitzar l'estudi de funcions cognitives globals del TOC amb nens i adolescents, tenint molta cura de variables clíniques i metodològiques que podrien estar interferint en la cognició dels pacients; i en segon lloc, l'estudi longitudinal de les possibles disfuncions després del tractament. Aquest és el primer estudi (segons el nostre coneixement) que analitza l'evolució dels dèficits en nens i adolescents amb TOC després del tractament.

OBJECTIUS

3- OBJECTIUS

- 1- Estudiar part del model neuropsicològic establert pel grup de Savage (1998) sobre una mostra de pacients adults amb TOC, especialment la relació entre les funcions executives i la memòria.
- 2- Determinar l'existència d'alteracions cognitives en nens i adolescents diagnosticats de TOC, en comparació amb nens i adolescents sans.
- 3- Determinar la influència de variables clíniques com l'edat, la gravetat dels símptomes o els psicofàrmacs sobre el funcionament cognitiu de pacients amb TOC.
- 4- Valorar si existeixen canvis en el funcionament cognitiu dels nens i adolescents amb TOC després de 6 mesos de tractament.

MÈTODE

4- MÈTODE

Aquesta tesi està formada per tres articles originals, publicats a revistes indexades i amb factor d'impacte i una revisió bibliogràfica. Per realitzar-la van caldre dues mostres diferents de pacients amb TOC : adults i nens i adolescents.

Penadés R, Catalán R, Andrés S, Salamero M, Gastó C. Executive function and nonverbal memory in obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Research 2005, 133:81-90

Per aquest primer treball amb població major de 18 anys, es van reclutar 35 pacients del Centre de Salut Mental d'Adults de l'Esquerra de l'Eixample (CSMA-EE). Tots ells complien diagnòstic de TOC segons criteris DSM-IV (APA, 1994). Es van excloure de l'estudi aquells pacients que presentaven comorbiditat amb qualsevol altre diagnòstic psiquiàtric d'eix I o II, i aquells que tenien història d'abús de tòxics, o qualsevol malaltia neurològica, inclosos tics o Síndrome de Tourette. El fet d'estar en tractament farmacològic no va ser un criteri d'exclusió. Es van excloure aquells pacients que presentaven simptomatologia depressiva moderada, però no aquells que mostraven símptomes lleus, els quals van ser mesurats amb el Beck Depression Inventory (BDI; Beck, 1961). La simptomatologia obsessiva va ser mesurada amb la Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS; Goodman, 1989 a i b) i es van incloure a l'estudi aquells que mostraven puntuacions igual o superiors a 20, punt de tall a partir del qual es considera la simptomatologia com moderada.

Andrés S, Boget T, Lázaro L., Penadés R, Morer A, Salamero M, Castro-Fornieles J. Neuropsychological performance in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder and influence of clinical variables. *Biological Psychiatry*, 2007, 61:946-951.

Per a la realització d'aquest segon treball es van reclutar tots els nens i adolescents (entre 7 i 18 anys) amb símptomes obsessius que van sol·licitar consulta al Servei de Psiquiatria i Psicologia Infantil i Juvenil de l'HCB entre Febrer de 2002 i Febrer de 2005. En aquest període 59 pacients van ser avaluats i diagnosticats de TOC. Els criteris d'exclusió per l'estudi eren: comorbiditat amb qualsevol altre trastorn psiquiàtric, retard mental, història de malalties neurològiques, presència de simptomatologia obsessiva lleu o subclínica o remissió parcial del TOC per haver iniciat un tractament efectiu. El fet de prendre psicofàrmacs no era un criteri d'exclusió, sempre i quan el pacient estigués en un moment agut de la malaltia i no hagués presentat resposta al tractament instaurat. 24 pacients van estar afectats per algun criteri d'exclusió i per tant no admesos a l'estudi. Les principals causes van ser comorbiditat amb Trastorn per Dèficit d'Atenció (TDAH) (5 pacients), Síndrome de Tourette (2), trastorns d'ansietat (3), Trastorns de la Conducta Alimentària (2), trastorn de personalitat (1), Síndrome d'Asperger (1), trastorn psicòtic (1), retard mental (2), TOC subclínic (2) i TOC en remissió parcial (5). Finalment, la mostra de nens i adolescents amb TOC, en un moment agut de la malaltia i sense comorbiditat va ser de 35. El grup control de 35 subjectes va ser reclutat entre nens i adolescents voluntaris de similar edat i sexe que el grup de pacients. Es van avaluar 41 subjectes, excloent 6 d'ells per presència de TDAH (1), simptomatologia ansiosa (3) i simptomatologia obsessiva subclínica (2). Tots els pacients i controls van ser avaluats amb la mateixa bateria neuropsicològica i el Children Depression Inventory (CDI; Kovacs & Beck, 1977). Es va quantificar la simptomatologia obsessiva amb la Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (CY-BOCS; Scahill et al, 1997).

Andrés S, Lázaro L, Salamero M, Boget T, Penadés R, Castro-Fornieles J. Changes in cognitive dysfunction in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder after treatment. Journal of Psychiatry Research, acceptat per publicació.

Per realitzar aquest últim treball es van tornar a avaluar els nens i adolescents de l'anterior estudi després de 6 mesos. Els pacients havien realitzat durant aquest temps tractament naturalístic, segons la guia de tractament del Servei de Psiquiatria i Psicologia Infantil i Juvenil del HCB, estant tots amb tractament farmacològic (ISRS en el 90% dels casos) i alguns d'ells (65%) també teràpia cognitiu-conductual. Els controls no havien rebut cap tractament ni intervenció en aquest període. La mostra de pacients en aquest estudi va ser de 29 i la de subjectes controls de 22. Tots ells van ser tornats a explorar amb la mateixa bateria neuropsicologia utilitzada en la primera avaluació.

En tots els estudis es va aconseguir el consentiment informat dels pacients i dels seus tutors legals, en el cas dels menors d'edat.

Una descripció més detallada de les característiques de la mostra, els instruments psicomètrics i les bateries neuropsicològiques utilitzades, així com dels procediments i mètodes estadístics es troben a cadascun dels articles corresponents.

RESULTATS

5- RESULTATS

5.1- Compendi de publicacions

- 1- Andrés S, Lázaro L, Canalda G, Boget T. Aspectos neuropsicológicos del Trastorno Obsesivo-Compulsivo. Revista de Neurología, 2002, 35(10):959-63. IF: 0'270

- 2- Penadés R, Catalán R, Andrés S, Salamero M, Gastó C. Executive function and nonverbal memory in obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Research, 2005, 133:81-90. IF: 1'957

- 3- Andrés S, Boget T, Lázaro L, Penadés R, Morer A, Salamero M, Castro-Fornieles J. Neuropsychological performance in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder and influence of clinical variables. Biological Psychiatry, 2007, 61:946-951. IF: 6'779

- 4- Andrés S, Lázaro L, Salamero M, Boget T, Penadés R, Castro-Fornieles J. Changes in cognitive dysfunction in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder after treatment. Journal of Psychiatry Research, acceptat per publicació. IF: 3'301

Els articles publicats que es presenten en aquesta tesi sumen un IF total de 12'307.

5.2- Resum dels resultats

Penadés R, Catalán R, Andrés S, Salamero M, Gastó C. Executive function and nonverbal memory in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 2005, 133:81-90

Aquest primer treball mostra que els pacients adults amb TOC obtenen pitjor rendiment que els controls sans en memòria no verbal (record immediat RCFT) i en algunes funcions executives com la resistència a la interferència atencional (Stroop), la flexibilitat cognitiva (TMT) i la organització visuo-espacial (organització de RCFT). En tasques de memòria visual on la necessitat d'organització de la informació és mínima (test de Cares de WMS-III (Weschler, 1997)) els pacients i els controls presentaven un rendiment similar.

Es va realitzar un model de mediació que va demostrar que la organització de la figura complexa de Rey en el moment de la còpia podia predir la quantitat d'informació recordada en memòria de forma immediata (Figura 4). La resta de funcions executives mesurades no afegien més potència al model explicatiu.

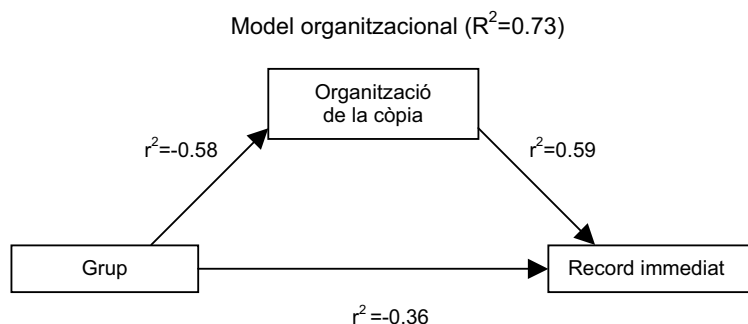


Figura 4. Model de mediació entre les estratègies d'organització visuo-espacial i el record immediat a la Figura de Rey en pacients amb TOC

Respecte a la relació entre funcions cognitives i les variables clíniques, no es van trobar correlacions entre la puntuació total de la Y-BOCS i les variables cognitives. No es va trobar influència de la simptomatologia depressiva subclínica sobre el funcionament cognitiu quan es va repetir l'anàlisi estadística posant com a covariable la puntuació de l'escala de depressió BDI. Finalment, no es va trobar diferència en el perfil cognitiu entre els pacients que prenen medicació i aquells que no en prenen.

Andrés S, Boget T, Lázaro L, Penadés R, Morer A, Salamero M, Castro-Fornieles J. Neuropsychological performance in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder and influence of clinical variables. *Biological Psychiatry*, 2007, 61:946-951

Els nens i adolescents diagnosticats de TOC, sense comorbiditat amb altres trastorns psiquiàtrics i en una situació aguda de la malaltia, mostren un pitjor rendiment cognitiu que subjectes sans de similar edat, sexe i nivell intel·lectual. El perfil cognitiu observat en els pacients es caracteritza per pitjor rendiment en memòria visual (immediata i demorada), memòria verbal (demorada), velocitat d'execució d'una tasca complexa (còpia de RCFT) i algunes funcions executives (organització visuo-espacial, resistència a la interferència atencional i flexibilitat cognitiva).

Per estudiar el possible efecte de la simptomatologia depressiva subclínica sobre la funció cognitiva del TOC es van tornar a repetir les anàlisi, amb la puntuació de l'escala de depressió CDI com a covariable. En aquesta segona anàlisi, els pacients amb TOC seguien mostrant pitjor rendiment cognitiu, especialment en aquelles proves que mesuraven funcions executives i memòria de tipus no verbal. Les diferències en memòria verbal trobades en la primera anàlisi desapareixien.

No es va trobar diferències en el rendiment entre els que prenen psicofàrmacs (ISRS) i els que no en prenen en el moment de l'avaluació. Els resultats van ser els mateixos que quan es va analitzar la població d'adolescents per separat, sense els menors de 12 anys. Tampoc es va trobar relació entre les disfuncions cognitives i la gravetat dels símptomes clínics.

Andrés S, Lázaro L, Salamero M, Boget T, Penadés R, Castro-Fornieles J. Changes in cognitive dysfunction in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder after treatment. Journal of Psychiatry Research, acceptat per publicació

Després de 6 mesos de tractament naturalístic, els pacients van mostrar una important milloria de la simptomatologia obsessiu-compulsiva prèvia. Respecte a les variables cognitives, es va observar una milloria global en el rendiment dels pacients. Totes les funcions van millorar significativament, encara que aquelles on la milloria va ser més important van ser la memòria visual immediata i la velocitat d'execució d'una tasca complexa (còpia de RCFT) (Figures 5 i 6). El rendiment dels nens i adolescents amb TOC, que mostrava alteracions en gairebé totes les àrees cognitives mesurades en un moment agut de la malaltia, es normalitza quan el trastorn millora, essent gairebé igual al dels controls, excepte en la memòria verbal demorada, on persisteix el pitjor rendiment dels pacients.

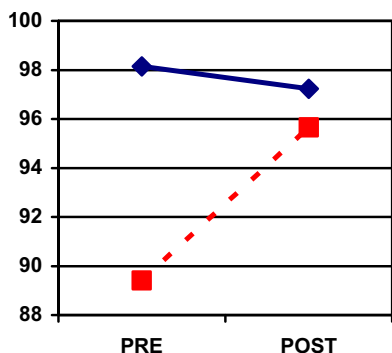


Figura 5. Augment de la quantitat de detalls recordats en memòria visual immediata en l'avaluació post-tractament al grup de pacients

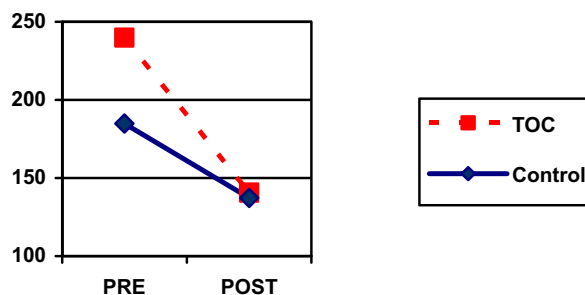


Figura 6. Disminució del temps de còpia (en segons) de la RCFT en l'avaluació post-tractament

DISCUSSIÓ

6- DISCUSSIÓ

L'objectiu principal d'aquest treball era estudiar el funcionament cognitiu del TOC. Partint del model proposat per Savage (1998) es va estudiar la relació entre les diferents funcions cognitives afectades en el TOC en adults. Posteriorment es va iniciar un estudi amb nens i adolescents on ens interessava conèixer el seu perfil cognitiu global i els canvis després del tractament. Finalment, en els diferents estudis es va investigar la relació de possibles variables de confusió com són els psicofàrmacs, la gravetat dels símptomes clínics o la presència de simptomatologia depressiva en els pacients, que altres treballs no havien controlat de forma específica (Greisberg & McKay, 2003; Kuelz et al, 2004).

En el nostre primer estudi (Penadés et al, 2005) observem que el sistema de puntuació per la organització de la figura de Rey proposada per Savage és una eina útil per l'estudi de les disfuncions cognitives en el TOC, donat que aquesta puntuació és un bon predictor del record en memòria visual immediata. Es demostra com les alteracions en memòria visual descrites en pacients amb TOC (Savage et al, 1996) són mediatitzades per la forma amb la que s'ha organitzat la informació en el moment de codificar-la, validant la relació entre les funcions executives i la memòria que proposa el model de Savage (1998) i la seva afectació en aquests pacients.

Respecte a la població infantil i juvenil, els estudis de neuropsicologia en el TOC són molt escassos i els seus resultats contradictoris. Mentre alguns estudis troben alteracions en funcions visuo-espacials, executives i memòria (Behar et al, 1984; Cox et

al, 1989); algun altre no troba diferències entre pacients i controls (Beers et al, 1999). En el nostre segon treball (Andrés et al, 2007) els nens i adolescents estudiats amb una àmplia bateria neuropsicològica van mostrar afectació en diferents dominis cognitius, similar a la descrita en diferents treballs amb població adulta. El nostre estudi recolzaria els resultats del primer grup de treballs, que descriuen que els nens i adolescents amb TOC no presenten perfils cognitius diferents als adults, mostrant alteracions en habilitats visuo-espacials, funcions executives i memòria visual.

La relació entre les funcions cognitives i la presència de psicofàrmacs ha estat un aspecte poc controlat en diferents estudis (Kuelz et al, 2004). Els resultats obtinguts en els nostres treballs, tant en adults (Penadés et al, 2005) com en nens i adolescents (Andrés et al, 2007) recolzarien els resultats inicials trobats per Mataix-Cols et al (2002), on la presència de tractament farmacològic en els pacients amb TOC no mostra una influència significativa sobre les disfuncions cognitives descrites i, per tant, aquestes no es poden atribuir al fet de prendre fàrmacs.

La relació entre neuropsicologia i simptomatologia clínica és un dels aspectes més polèmics i contradictoris en l'estudi del paper de les funcions cognitives en el TOC. En els nostres treballs no trobem correlacions entre les funcions cognitives i la gravetat en la simptomatologia obsessiu-compulsiva global. Tot i que alguns treballs han trobat relació entre variables cognitives i gravetat dels símptomes (Thienemann & Koran 1995; Purcell et al, 1998) altres no tenen èxit en fer-ho (Bolton et al, 2000; Jurado et al, 2002). Això mostra que la relació entre funcions cognitives i gravetat de la simptomatologia es poc clara, amb resultats inconsistents que podrien estar responenent a la àmplia heterogeneïtat del trastorn.

La presència de simptomatologia depressiva subclínica, tal com havien advertit alguns estudis (Basso et al, 2001; Moritz et al, 2001a) podria jugar un paper a les funcions cognitives. Podria ser que existeixi un perfil específic d'afectació cognitiva en el TOC, caracteritzat per alteracions en àrees visuo-espacials i que les dificultats en memòria verbal fossin intensificades pels símptomes depressius que presenten habitualment persones amb TOC (Andrés et al, acceptat per publicació).

En l'estudi longitudinal de les disfuncions cognitives del TOC, els nens i adolescents milloren el seu rendiment global després de la milloria clínica, normalitzant pràcticament tot el perfil cognitiu. Aquests resultats són congruents amb altres estudis, que descriuen una milloria i, fins i tot, una remissió de les alteracions cognitives després del tractament (Moritz et al, 1999; Sieg et al, 1999); però contraris als que la majoria d'estudis amb adults observen (Nielen & Den Boer, 2003; Kathman et al, 2005; Roh et al, 2005). Els resultats d'aquest article no recolzen els estudis que parlen de les alteracions cognitives del TOC com un tret estable del trastorn, inherent a la disfunció fronto-estriatal crònica que podrien patir els pacients (Chamberlain et al, 2005). Els nostres resultats anirien en la línia dels estudis que defensen les disfuncions neuropsicològiques com dependents de l'estat psicopatològic del pacient, i que es modifiquen igual que es modifica la fisiologia i l'anatomia cerebral després de la milloria clínica (Kuelz et al, 2006). Potser una variable explicativa de les discrepàncies en aquest aspecte és el percentatge de millora clínica que es dona. En els nostres pacients, nens i adolescents de poc temps d'evolució des de l'inici de la malaltia, la milloria clínica va ser considerada important i es va donar en tots els subjectes. Aquests pacients tindran cursos de la malaltia previsiblement diferents, des de la remissió total fins a la cronificació en l'edat adulta. Quan s'estudien pacients adults, normalment aquests tenen més anys d'evolució, amb

una major cronicitat dels símptomes i això pot marcar una diferència important en la resposta al tractament i els canvis esperables en la seva funció cognitiva.

En general, a la literatura sobre la neuropsicologia de TOC, la relació amb les variables clíniques i la seva evolució, ens trobem resultats encara poc clars i en ocasions contradictoris. Possiblement això sigui causat per la gran heterogeneïtat clínica dins del trastorn. Sembla que l'estudi de subgrups de pacients des d'una vessant dimensional obrirà una nova via d'estudi del TOC (Mataix-Cols et al, 2005). Pot ser que alguns pacients mostrin alteracions cognitives més cròniques i inalterables, i aquests podrien mostrar també símptomes clínics específics o més resistència al tractament. Per una altra banda, potser existeixen grups de pacients on les alteracions cognitives són més variables i reversibles després de la milloria clínica. Això té una rellevància especial quan parlem de nens i adolescents, una població molt heterogènia, on el cervell en desenvolupament i la seva elevada plasticitat fa que les manifestacions psicopatològiques siguin diverses i el curs de la malaltia molt variable.

Podríem concloure que existeix un perfil específic d'alteració cognitiva en pacients amb TOC en un moment agut de la malaltia, caracteritzat per problemes en funcions executives i memòria visual, tant en adults com en nens i adolescents. A mig termini, i després d'un tractament efectiu i important milloria clínica, aquestes alteracions remeten en la població infantil i juvenil.

Limitacions i plantejaments futurs

En tots els treballs presentats la limitació principal és la grandària de la mostra. Tot i que és una mostra adequada per fer les anàlisi estadístiques plantejades, aquesta és insuficient per analitzar subgrups de pacients. Els resultats discrepants i en ocasions contradictoris trobats entre els diferents treballs sobre la neuropsicologia del TOC podrien estar responent a la pròpia heterogeneïtat del trastorn. Tal com altres estudis han mostrat (Scahill et al, 2003; Mataix-Cols et al, 2004) dins d'aquest trastorn es poden diferenciar grups de pacients, segons dimensions de símptomes o característiques clíniques. Possiblement no tots els pacients amb TOC presentin disfuncions cognitives, i sigui només un subgrup de pacients els que es vegin afectats per aquestes. Per poder realitzar aquesta anàlisi és necessari tenir mostres extenses de pacients, amb diferents tipus de símptomes i característiques clíniques, objectiu que no permet la nostra mostra.

Una altra possible limitació d'aquest treball seria la pròpia bateria neuropsicològica utilitzada. Algunes de les proves (subtests del WISC-R) han estat baremades en pacients de 6 a 16 anys, i nosaltres les hem utilitzat en subjectes fins a 18. Altres pertanyen a bateries d'adults (subtests de la WMS-III), per les quals només hi ha barems a partir dels 16 anys. Per últim, no totes les proves de memòria tenien versions paral·leles (subtests de la WMS-III), per administrar en l'avaluació post tractament, per aquest motiu les mateixes proves van ser utilitzades com a retest, amb la subseqüent pèrdua de control de l'efecte d'aprenentatge. El principal motiu és que les proves neuropsicològiques dissenyades i baremades en població infantil i juvenil són més escasses que les existents per població adulta. A l'hora de dissenyar la bateria per aquest treball vam considerar totes aquestes limitacions i vam decidir resoldre-les mitjançant la comparació amb un grup control

curosament seleccionat per la seva edat, sexe i nivell intel·lectual. A més, vam utilitzar les puntuacions directes en l'anàlisi estadística, evitant la utilització de puntuacions estandaritzades.

Una tercera limitació és l'absència d'un estudi de neuroimatge. L'estudi de l'anatomia i el funcionalisme cerebral pot ajudar a entendre la relació entre les funcions cognitives i els símptomes clínics, i valorar si aquesta relació segueix l'estructura proposada pel model de Savage, en el qual ens hem guiat per realitzar aquesta investigació.

Sobre el plantejament d'aquestes limitacions estem treballant actualment, ampliant la mostra de pacients per estudiar subgrups diferents. Una primera línia és l'estudi mitjançant neuroimatge funcional i neuropsicologia dels nens i adolescents amb TOC més resistents al tractament, que no han presentat una remissió total després del tractament y que el trastorn segueix interferint a la seva vida quotidiana. En segon lloc s'està encetant al Servei de Psiquiatria i Psicologia Infantil i Juvenil un projecte per l'estudi del TOC en nens i adolescents des de l'aproximació dimensional. Una última línia d'investigació estaria adreçada a fer un seguiment longitudinal a més llarg termini dels pacients d'aquest estudi. Per últim i respecte a les aplicacions pràctiques de la neuropsicologia en els pacients amb TOC, la rehabilitació cognitiva és una nova via d'investigació molt atractiva, encara per desenvolupar, que podria suposar una nova estratègia de tractament amb la qual aportar major benefici terapèutic als pacients.

CONCLUSIONS

7- CONCLUSIONS

- 1- Els pacients amb TOC adults mostren una alteració en les funcions executives que afecta secundàriament el funcionament de la memòria visual, corroborant el que proposa el model de Savage (1998).
- 2- Els nens i adolescents amb TOC en un estat agut de la seva malaltia i sense trastorns comòrbids mostren un perfil de disfunció cognitiva similar a l'observat en estudis amb adults, i caracteritzat per afectació de funcions executives (flexibilitat cognitiva, organització visuo-espacial i inhibició atencional), memòria visual, memòria verbal i velocitat en l'execució d'una tasca complexa, estant preservades la fluència verbal, l'atenció selectiva i la velocitat davant de tasques simples.
- 3- Es important tenir en compte la simptomatologia depressiva, ja que pot influir sobre les funcions cognitives, especialment sobre les alteracions en memòria verbal.
- 4- Després de sis mesos de tractament efectiu i important milloria clínica, els nens i adolescents amb TOC mostren una milloria significativa en el seu rendiment cognitiu, normalitzant-se el perfil neuropsicològic i equiparant-se als subjectes controls sans. En aquesta població les dificultats cognitives detectades en un moment agut serien conseqüència de l'estat psicopatològic, i no una característica estable i endofenotípica del trastorn.

BIBLIOGRAFIA

8- BIBLIOGRAFIA

Alonso P, Menchón JM, Pifarré J, Mataix-Cols D, Torres L, Salgado P, Vallejo J. 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*, 2001, Jul;62(7):535-540

American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition (DSM-IV). Washington DC: American Psychiatric Press, 1994

Andrés S, Lázaro L, Canalda G, Boget T. Aspectos neuropsicológicos del Trastorno Obsesivo-Compulsivo. *Revista de Neurología*, 2002, 35(10):959-63

Andrés S, Boget T, Lázaro L, Penadés R, Morer A, Salamero M, Castro-Fornieles J. Neuropsychological performance in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder and influence of clinical variables. *Biological Psychiatry*, 2007, 61:946-951

Andrés S, Lázaro L, Salamero M, Boget T, Penadés R, Castro-Fornieles J. Changes in cognitive dysfunction in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder after treatment. *Journal of Psychiatry Research*, (acceptat per publicació)

Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, Burbaud P. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Progress in Neurobiology*, 2004, Feb;72(3):195-221

Austin M, Mitchell P, Goodwin GM. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *British Journal of Psychiatry*, 2001, 178:200-206

Aycicegi A, Dinn WM, Harris CL, Erken H. Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder: effects of comorbid conditions on task performance. *European Psychiatry*, 2003, 18(5): 241-248

Bannon S, Gonsalvez CJ, Croft RJ, Boyce PM. Response inhibition deficits in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 2002, Jun 1;110(2):165-174

Bannon S, Gonsalvez CJ, Croft RJ, Boyce PM. Executive functions in obsessive-compulsive disorder: state or trait deficits? *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 2006, Nov-Dec;40(11-12):1031-1038

Baron IS. *Neuropsychological evaluation of the Child*. Oxford: University Press, 2004

Basso MR, Bornstein RA, Carona F, Morton R. Depression accounts for executive function deficits in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 2001,14(4):241-245

Baxter LR Jr, Schwartz JM, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Mazziotta JC, Alazraki A, Selin CE, Ferng HK, Munford P. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 1992, Sep;49(9):681-689

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Archives of General Psychiatry, 1961, 4:561-571

Beers SR, Rosenberg DR, Dick EL, Williams T, O'Hearn KM, Birmaher B. Neuropsychological study of frontal lobe function in psychotropic-naive children with obsessive-compulsive disorder. American Journal of Psychiatry, 1999, 156:777-779

Behar D, Rapoport JL, Berg CJ, Denckla MB, Mann L, Cox C. Computerized tomography and neuropsychological test measures in adolescents with obsessive-compulsive disorder. American Journal of Psychiatry, 1984, 141:363-369

Bolton D, Raven P, Madronal-Luque R, Marks IM. Neurological and neuropsychological signs in obsessive compulsive disorder: interaction with behavioural treatment. Behaviour Research and Therapy, 2000, Jul;38(7):695-708

Breiter HC, Rauch SL. Functional MRI and the study of OCD: from symptom provocation to cognitive-behavioral probes of cortico-striatal systems and the amygdala. Neuroimage, 1996, Dec; 4(3 Pt 3):S127-138

Cabrera AR, McNally RJ, Savage CR. Missing the forest for the trees? Deficient memory for linguistic gist in obsessive-compulsive disorder. Psychological Medicine, 2001, 31:1089-1094

Calabrese G, Colombo C, Bonfanti A, Scotti G, Scarone S. Caudate nucleus abnormalities in obsessive-compulsive disorder: measurements of MRI signal intensity. *Psychiatry Research*, 1993, Jun;50(2):89-92

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

Christensen KJ, Kim SW, Dysken MW, Hoover KM. Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 1992, Jan 1;31(1):4-18

Choi JS, Kang DH, Kim JJ, Ha TH, Lee JM, Youn T, Kim IY, Kim SI, Kwon JS. Left anterior subregion of orbitofrontal cortex volume reduction and impaired organizational strategies in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 2004, 38:193-199

Cox CS, Fedio P, Rapoport JL. Neuropsychological testing of obsessive-compulsive adolescents. A: Rapoport JL (ed). *Obsessive-Compulsive Disorder in children and adolescents* (pp: 73-85). Washington: American Psychiatric Press, 1989

Deckersbach T, Otto MW, Savage CR, Baer L, Jenike MA. The relationship between semantic organization and memory in obsessive-compulsive disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 2000, 69:101-107

de Geus F, Denys DA, Sitskoorn MM, Westenberg HG. Attention and cognition in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2007, Feb;61(1):45-53

Fitzgerald KD, MacMaster FP, Paulson LD, Rosenberg DR. Neurobiology of childhood obsessive-compulsive disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 1999, Jul;8(3):533-575

Fontenelle L, Marques C, Engelhardt E, Versiani M. Impaired set-shifting ability and therapeutic response in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 2001, 13(4):508-510

Friedlander L & Desrocher M. Neuroimaging studies of obsessive-compulsive disorder in adults and children. *Clinical Psychology Review*, 2006, Jan;26(1):32-49

Fuster JM. The prefrontal cortex, mediator of cross-temporal contingences. *Human Neurobiology*, 1985, 4:169-179

Geller DA. Obsessive-compulsive and spectrum disorders in children and adolescents. *The Psychiatric Clinics of North America*, 2006, Jun;29(2):353-370

Gilbert AR, Moore GJ, Keshavan MS, Paulson LA, Narula V, Mac Master FP, Stewart CM, Rosenberg DR. Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with obsessive-compulsive disorder who are taking paroxetine. *Archives of General Psychiatry*, 2000, May;57(5):449-456

Golden CJ. Stroop Color and Word Test. Wood Dale: Stoelting, 1978

Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, Heninger GR, Charney DS. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. Archives of General Psychiatry, 1989a, Nov;46(11):1006-11

Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, Charney DS. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. Archives of General Psychiatry, 1989b, Nov;46(11):1012-6

Greisberg S & McKay D. Neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: a review and treatment implications. Clinical Psychology Review, 2003, 23: 95-117

Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test. Odessa: Psychological Assessment Resources, 1981

Heyman I, Mataix-Cols D, Fineberg NA. Obsessive-compulsive disorder. British Medical Journal, 2006, Aug 26;333:424-429

Jurado MA, Junqué C, Vallejo J, Salgado P. Impairment of incidental memory for frequency in patients with obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Research, 2001, Nov 30;104(3):213-220

Jurado MA, Junqué C, Vallejo J, Salgado P, Grafman J. Obsessive-Compulsive disorder patients are impaired in remembering temporal order and in judging their own performance. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2002, May;24(3):261-269

Kang DH, Kwon JS, Kim JJ, Youn T, Park HJ, Kim MS, Lee DS, Lee MC. Brain glucose metabolic changes associated with neuropsychological improvements after 4 months of treatment in patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2003, Apr;107(4):291-297

Kathmann N, Rupertseder C, Hauke W, Zaudig M. Implicit sequence learning in obsessive-compulsive disorder: further support for the fronto-striatal dysfunction model. *Biological Psychiatry*, 2005, Aug 1;58(3):239-44

Kim MS, Park SJ, Shin MS, Kwon JS. Neuropsychological profile in patients with obsessive-compulsive disorder over a period of 4-month treatment. *Journal of Psychiatric Research*, 2002, Jul-Aug;36(4):257-265

Koran LM, Thienemann ML, Davenport R. Quality of life for patients with obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 1996, Jun;153(6):783-8

Kovacs M, Beck AT. An empirical-clinical approach toward a definition of childhood depression. A: Schulterbrand JG & Raskins A (eds). *Depression in childhood: diagnosis, treatment and conceptual models*. New York: Raven Press, 1977

Kuelz AK, Hohagen F, Voderholzer U. Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review. *Biological Psychology*, 2004, Feb;65(3):185-236

Kuelz AK, Riemann D, Halsband U, Vielhaber K, Unterrainer J, Kordon A, Voderholzer U. Neuropsychological impairment in obsessive-compulsive disorder - Improvement over the course of cognitive behavioral treatment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2006, 28:1273-1287

Lena SM, Fiocco AJ, Leyenaar JK. The role of cognitive deficits in the development of eating disorders. *Neuropsychology Review*, 2004, Jun;14(2):99-113

Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*, third ed. New York: Oxford University Press, 1995

Lucey JV, Burness CE, Costa DC, Gacinovic S, Pilowsky LS, Ell PJ. Wisconsin Card Sorting Task (WCST) errors and cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder (OCD). *British Journal of Medical Psychology*, 1997, Dec, 70:403-411

Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed and euthymic states in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 2004, Feb;161(2):262-270

Mataix-Cols D, Junqué C, Sánchez-Turet M, Vallejo J, Verger K, Barrios M. Neuropsychological functioning in a subclinical obsessive-compulsive sample. *Biological Psychiatry*, 1999, Apr 1;45(7):898-904

Mataix-Cols D, Alonso P, Pifarré J, Menchón JM, Vallejo J. Neuropsychological performance in medicated vs. unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 2002, Apr 15;109(3):255-264

Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML. Distinct neural correlates of washing, checking and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 2004, Jun;61(6):564-576

Mataix-Cols D, Rosario-Campos MC, Leckman JF. A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 2005, Feb;162(2):228-238

Mataix-Cols D, Rahman Q, Spiller M, Alonso MP, Pifarré J, Menchón JM, Vallejo J. Are there sex differences in neuropsychological functions among patients with obsessive-compulsive disorder? *Applied Neuropsychology*, 2006;13(1):42-50

McGuire PK, Bench CJ, Frith CD, Marks IM, Frackowiak RS, Dolan RJ. Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *British Journal of Psychiatry*, 1994, Apr;164(4):459-468

Money J, Alexander D, Walker HT. A Standardized Road Map Test of Direction Sense. Baltimore: John Hopkins University Press, 1965

Morer A, Viñas O, Lázaro L, Calvo R, Andrés S, Bosch J, Gastó C, Massana J, Castro J. Subtyping obsessive-compulsive disorder: Clinical and immunological findings in child and adult onset. *Journal of Psychiatric Research*, 2006, Apr;40(3):207-213

Moritz S, Kloss M, Katenkamp C, Birkner C, Hand I. Neurocognitive functioning in OCD before and after treatment. *CNS Spectrums*, 1999, 4:21-22

Moritz S, Birkner C, Kloss M, Jacobsen D, Fricke S, Bothern A. Impact of comorbid depressive symptoms on neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 2001a, 110(4):653-657

Moritz S, Fricke S, Wagner M, Hand I. Further evidence for delayed alternation deficits in obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 2001b, Aug;189(8):562-564

Moritz S, Birkner C, Kloss M, Jahn H, Hand I, Hanseen C, Krausz M. Executive functioning in obsessive-compulsive disorder, unipolar depression and schizophrenia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2002, 17:477-483

Muller J & Roberts JE. Memory and attention in Obsessive-Compulsive Disorder: a review. *Journal of Anxiety Disorders*, 2005,19(1):1-28

Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakatani E, Nabeyama M, Yoshizato C, Kudoh A, Tada K, Yoshioka K, Kawamoto M, Togao O, Kanba S. 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. *Biological Psychiatry*, 2005, Apr 15;57(8):901-910

Nielen MM & Den Boer JA. Neuropsychological performance of OCD patients before and after treatment with fluoxetine: evidence for persistent cognitive deficits. *Psychological Medicine*, 2003, Jul 33(5):917-925

Nissen MJ & Bullemer P. Attentional requirements of learning: evidence from performance measures. *Cognitive Psychology*, 1987, 19:1-32

Park HS, Shin YW, Ha TH, Shin MS, Kim YY, Lee YH, Kwon JS. Effect of cognitive training focusing on organizational strategies in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2006, Dec;60(6):718-726

Pauls DL, Alsobrook JP 2nd, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. A family study of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 1995, Jan;152(1):76-84

Penadés R, Catalán R, Andrés S, Salamero M, Gastó C. Executive function and nonverbal memory in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 2005, 133:81-90

Penadés R, Catalán R, Rubia K, Andrés S, Salamero M, Gastó C. Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. *European Psychiatry*, (en premsa)

Purcell R, Maruff P, Kyrios M, Pantelis C. Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of fronto-striatal function. *Biological Psychiatry*, 1998, May;55(5):415-423

Radomsky AS & Rachman S. Memory bias in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Behaviour Research and Therapy*, 1999, Jul;37(7):605-618

Rapoport JL. The biology of obsessions and compulsions. *Scientific American*, 1989, Mar;260(3):82-89

Rasmussen SA & Eisen JL. The epidemiology and clinical features of obsessive-compulsive disorder. A: Jenike MA, Baer L & Minichello WE (eds) *Obsessive Compulsive disorders: Practical Management* (pp.12-43). St Louis: Mosby, 1998

Rauch SL, Whalen PJ, Dougherty D, Jenike MA. Neurobiological models of obsessive-compulsive disorder. A: Jenike MA, Baer L & Minichello WE (eds) *Obsessive Compulsive disorders: Practical Management* (pp. 222-253). St Louis: Mosby, 1998

Reitan RM, Wolfson D. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*. Tucson, AZ: Neuropsychology Press, 1985

Rey A. *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France, 1964

Roh KS, Shin MS, Kim MS, Ha TH, Shin YW, Lee KJ, Kwon JS. Persistent cognitive dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder: a naturalistic study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2005, Oct;59(5):539-545

Rosenberg DR, Dick EL, O'Hearn KM, Sweeney JA. Response-inhibition deficits in obsessive-compulsive disorder: an indicator of dysfunction in frontostriatal circuits. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 1997a, Jan;22(1):29-38

Rosenberg DR, Averbach DH, O'Hearn KM, Seymour AB, Birmaher B, Sweeney JA. Oculomotor response inhibition abnormalities in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 1997b, Sep;54(9):831-838

Rosenberg DR, Keshavan MS. Toward a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 1998, May 1;43(9):623-640

Rubia K, Russell T, Overmeyer S, Brammer MJ, Bullmore ET, Sharma T. Mapping Motor Inhibition: conjunctive brain activations across different versions of Go/No-Go tasks. *Neuroimage*, 2001, 13:250-261

Savage CR, Keuther NJ, Jenike MA. Recall and recognition memory in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 1996, 8(1):99-103

Savage CR. Neuropsychology of Obsessive-Compulsive Disorder. A: Jenike MA, Baer L & Minichello WE (eds) *Obsessive Compulsive disorders: Practical Management* (pp. 255-275). St Louis: Mosby, 1998

Savage CR, Baer L, Keuthen NJ, Brown HD, Rauch SL, Jenike MA. Organizational strategies mediate nonverbal memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 1999, Apr 1;45(7):905-916

Savage CR, Rauch SL. Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 2000a, Jul, 157(7): 1182-1183

Savage CR, Deckersbach T, Wilhelm S, Rauch SL, Baer L, Reid T. Strategic processing and episodic memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychology*, 2000b, Jan;14(1):141-151

Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *British Journal of Psychiatry*, 1998, 173 (suppl. 35):24-37

Scahill L, Riddle MA, McSwiggin-Hardin M, Ort SL, King RA, Goodman WK, Cicchetti D. Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale: Reliability and validity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 1997, 36:844-852

Scahill L, Kano Y, King RA, Carlson A, Peller A, LeBrun U, Do Rosario-Campos MC, Leckman JF. Influence of age and tic disorders on obsessive-compulsive disorder in a pediatric sample. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2003;13 Suppl 1:S7-17

Schmidtke K, Schorb A, Winkelmann G, Hohagen F. Cognitive frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 1998, May 1;43(9):666-673

Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter LR Jr, Martin KM, Phelps ME. Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 1996, Feb;53(2):109-113

Sher KJ, Mann B, Frost RO. Cognitive dysfunction in compulsive checkers: further explorations. *Behaviour Research and Therapy*, 1984; 22(5):493-502

Sieg J, Leplow B, Hand I. Neuropsychologische Minderleistungen und Therapieerfolg bei der Zwangsstörung. *Verhaltenstherapie*, 1999, 9:7-14

Simpson HB, Rosen W, Huppert JD, Lin SH, Foa EB, Liebowitz MR. Are there reliable neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder? *Journal of Psychiatric Research*, 2006, 40(3): 247-257

Spitznagel MB & Suhr JA. Executive function deficits associated with symptoms of schizotypy and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 2002, 110: 151-163

Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, Lougee L, Dow S, Zamkoff J, Dubbert BK. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *American Journal of Psychiatry*, 1998, Feb;155(2):264-271

Szeszko PR, Robinson D, Alvir JM, Bilder RM, Lencz T, Ashtari M, Wu H, Bogerts B. Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 1999, Oct;56(10):913-919

Szeszko PR, MacMillan S, McMeniman M, Lorch E, Madden R, Ivey J, Banerjee SP, Moore GJ, Rosenberg DR. Amygdala volume reductions in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder treated with paroxetine: preliminary findings. *Neuropsychopharmacology*, 2004, Apr;29(4):826-832

Tallis F, Pratt P, Jamani N. Obsessive compulsive disorder, checking and non verbal memory: a neuropsychological investigation. *Behaviour Research and Therapy*, 1999a, Feb;37(2):161-166

Tallis F. Trastorno Obsesivo Compulsivo. Una perspectiva cognitiva y neuropsicológica. Bilbao: Ed. Desclée de Brouwer, 1999b

Thienemann M & Koran MK. Do soft signs predict treatment outcome in obsessive-compulsive disorder? *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 1995, 7(2):218-222

Tolin DF, Abramowitz JS, Brigidi BD, Amir N, Street GP, Foa EB. Memory and memory confidence in obsessive-compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 2001, Aug;39(8):913-927

Toro J, Cervera M, Osejo E, Salamero M. Obsessive-Compulsive disorder in childhood and adolescence: a clinical study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and allied disciplines*, 1992, Sep; 33(6):1025-1037

Toro J, Trastorno Obsesivo-Compulsivo en niños y adolescentes: psicopatología y tratamiento. Meeting & Congress, 2001

Torres A, Gómez-Gil E, Vidal A, Puig O, Boget T, Salamero M. Gender differences in cognitive functions and influence of sex hormones. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 2006, Nov-Dec;34(6):408-415

Tukel R, Polat A, Ozdemir O, Aksut D, Turksoy N. Comorbid conditions in obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 2002, May-Jun;43(3):204-209

Wechsler D. Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R). Madrid: TEA Ediciones, 1974

Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Third Edition (WMS-III). San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1997

ANEXES

el vídeo-EEG, aunque no está al alcance de todos los servicios de Neurología y es altamente costoso. 2. Antes de realizar el diagnóstico definitivo, hay que tener en cuenta las crisis de lóbulo frontal, frontomesial y temporal, que en ocasiones pueden manifestarse con clínica semejante a las CPNE. 3. Se ha demostrado suficientemente la asociación que existe con diversas patologías psiquiátricas. Puede implicarse más de un mecanismo psicopatogénico que media en la aparición de las CPNE. 4. El abordaje terapéutico comienza con la presentación del diagnóstico, que debe llevarse a cabo con el adecuado cuidado y atención, y se beneficia de un tratamiento multidisciplinario. [REV NEUROL 2002; 35: 954-9]

Palabras clave. Crisis psicógenas. Crisis pseudoepilépticas. Epilepsia. Epilepsia frontomesial. Epilepsia temporal. Pseudocrisis. Víde-EEG.

de stress. Pode ser de grande ajuda o vídeo-EEG, embora não esteja ao alcance de todos os serviços de Neurologia e seja altamente dispendioso. 2. Antes de realizar o diagnóstico definitivo, devem se ter em conta as crises do lobo frontal, frontomesial e temporal, que por vezes podem manifestar-se com sintomas semelhantes aos da CPNE. 3. Foi suficientemente demonstrada a associação que existe com diversas patologias psiquiátricas. Pode envolver mais de um mecanismo psicopatogénico que medeia o aparecimento das CPNE. 4. A abordagem terapêutica começa com a apresentação do diagnóstico, que deve realizar-se com o adequado cuidado e atenção, beneficiando de um tratamento multidisciplinar. [REV NEUROL 2002; 35: 954-9]

Palavras chave. Crises psicogénicas. Crises pseudo-epilépticas. Epilepsia. Epilepsia frontomesial. Epilepsia temporal. Pseudo-criises. Víde-EEG.

Aspectos neuropsicológicos del trastorno obsesivo-compulsivo

S. Andrés-Perpiñá^a, L. Lázaro-García^b, G. Canalda-Salhi^{b,c}, T. Boget-Llucí^{a,c}

NEUROPSYCHOLOGICAL ASPECTS OF OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER

Summary. Introduction and objective. *Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder (OCD) and its association with disfunctions in neuroanatomic structures and clinical symptoms of disorder has been reviewed.* Development. *OCD symptoms and different aspects between children and adult psychopathology are presented. Briefly neurobiologic studies related with the etiology and pathophysiology of OCD has been revised. This article summarizes some last studies about OCD cognitive functioning and its impairment.* Conclusion. *The more impaired cognitive functions in OCD are executive functions and visual abilities, specially non verbal memory. In addition, other studies have identified verbal memory deficits. These deficits are consistent with neurodevelopmental models, which hypothesizes that abnormalities of ventral prefrontal-striatal and thalamic circuits may be involved in the etiology and pathophysiology of OCD. The cognitive deficits could be functioning as a intermediate variable between neurobiological abnormalities and OCD symptoms. More studies are needed to analyze the OCD cognitive impairment.* [REV NEUROL 2002; 35: 959-63]

Key words. Cognitive function. Executive function. Memory. Neuropsychology. Obsessive-compulsive disorder.

INTRODUCCIÓN

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) se caracteriza por la aparición de pensamientos intrusivos y recurrentes, y por conductas o actos mentales repetitivos que el sujeto realiza con la finalidad de reducir un malestar o prevenir algún acontecimiento negativo, lo que provoca un deterioro funcional en la vida del individuo. El DSM-IV [1] establece como criterio que estas obsesiones y compulsiones resulten excesivas o irracionales para el paciente, aunque aclara que este criterio no es aplicable a los menores, ya que es frecuente que estos síntomas sean egosintónicos para los niños e incluso para algunos adolescentes. En la actualidad, el TOC es entendido como un único trastorno sea cual sea la edad en el que aparezca, aunque en el 80% de los casos el inicio del trastorno ocurre antes de los 18 años [2]. Existen aspec-

tos diferenciales del TOC en menores y en adultos, entre ellos una mayor proporción de niños que de niñas –cuya distribución es igual posteriormente–, el patrón diferente de comorbilidad, la asociación frecuente a déficit neuropsicológicos y más antecedentes familiares en los cuadros de inicio infantil [3].

Respecto a la etiopatogenia del trastorno, durante décadas se han aceptado explicaciones psicogenéticas, en especial a partir de modelos psicoanalíticos y conductistas. Actualmente, los datos disponibles, desde la neuroimagen, neuropsicología, neuroendocrinología, neurocirugía y neurología, sugieren la existencia de alteraciones cerebrales en el TOC [4,5], que han servido para conceptualizarlo como un trastorno neuropsiquiátrico.

En el ámbito neuroquímico, se produce una alteración en los niveles de serotonina, especialmente en la corteza orbitofrontal, el córtex cingulado anterior, los ganglios basales y el tálamo, que se consideran implicados en el TOC [6]. Existe una hipótesis inmunológica que explica la alteración del trastorno en un subgrupo de pacientes con unas características determinadas que han sufrido infecciones en la infancia. Desde el punto de vista neuropsicológico, se ha observado la presencia de un déficit en el procesamiento de la información, que afecta especialmente a funciones ejecutivas, aptitudes visuoespaciales y memoria no verbal.

El objetivo del presente artículo es revisar algunas de las últimas investigaciones acerca del funcionamiento neuropsicoló-

Recibido: 28.02.02. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 15.05.02.

^a Servicio de Psicología Clínica. ^b Servicio de Psiquiatría y Psicología Infantil. Institut de Psiquiatria i Psicologia. Corporació Sanitària Clínic. ^c Universitat de Barcelona. Barcelona, España.

Correspondencia: Dra. Susana Andrés Perpiñá. Institut Clínic de Psiquiatria i Psicologia. Villarroel, 170. E-08036 Barcelona. Fax: +34 932 275 477. E-mail: tboget@clinic.ub.es

© 2002, REVISTA DE NEUROLOGÍA

gico del TOC, en relación con las bases neurobiológicas alteradas y los síntomas clínicos del trastorno. Si bien la mayoría de los estudios revisados han sido realizados con población adulta, un apartado está dedicado a los trabajos con población infantil.

ETIOPATOGENIA DEL TRASTORNO OBSESIVOCOMPULSIVO

Las bases biológicas implicadas en la etiopatogenia del TOC se han llevado a cabo desde varias líneas de investigación. Desde los estudios de neuroquímica se observó que los pacientes respondían clínicamente a la clomipramina (antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina), y presentaban disfunciones en las regiones cerebrales moduladas por neuronas serotoninérgicas, particularmente en la corteza. Pero la hipótesis serotoninérgica no puede aceptarse como la única causa del trastorno, debido a que la respuesta a los fármacos no ocurre en todos los casos, mientras que en ocasiones la mejoría es parcial.

En 1995 se describieron diversos casos de varones que habían presentado un inicio brusco y grave de tics y TOC [7]. En estas fechas ya se conocía que en los TOC de inicio prepuberal existía un grupo de pacientes que presentaban un inicio súbito de los síntomas seguido de un período de desaparición progresivo a lo largo de varios meses. Al existir pacientes con TOC y trastorno por tics (TT) que habían padecido infecciones por estreptococo β -hemolítico del grupo A, se pensó que uno de los aspectos causantes del TOC podría estar constituido por factores autoinmunitarios concomitantes a la respuesta inmunitaria antiestreptococo. A partir de aquí se acuñó el término PANDAS (*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections*), cuyos criterios diagnósticos quedaron definidos por: la presencia de TOC o TT, inicio de los síntomas entre los 3 años y la pubertad, un curso episódico de la gravedad del trastorno caracterizado por un principio brusco de los síntomas o por sus exacerbaciones dramáticas, exacerbaciones de los síntomas asociadas a infecciones por estreptococo β -hemolítico del grupo A, y anomalías neurológicas como actividad motora o movimientos adventicios [8]. Lo ya referido, unido a la asociación de sintomatología obsesivocompulsiva con algunas enfermedades neurológicas, como la corea de Sydenham, apoyan la hipótesis etiopatogénica de base autoinmune.

Respecto a la neuroanatomía, estudios de neuroimagen han observado en los menores con diagnóstico de TOC que nunca han recibido tratamiento, anomalías volumétricas en la corteza prefrontal ventral y en las regiones estriatales, en el sentido de un aumento del tamaño del cíngulo anterior y una disminución del estriado respecto a la población sana. Además, los volúmenes alterados de estas áreas no se relacionan con la duración del tratamiento, pero sí con la gravedad de los síntomas, por lo que estas alteraciones no serían la consecuencia de la evolución del trastorno, sino que podrían formar parte de los factores etiológicos.

Diversos estudios han comprobado cómo esta anomalía tiende a normalizarse con un tratamiento farmacológico o cognitivo-conductual eficaz. Baxter et al [9] encontraron en una muestra de pacientes diagnosticados de TOC una disminución del metabolismo cerebral en el núcleo caudado derecho, medido con tomografía por emisión de positrones (PET), en los sujetos que respondieron al tratamiento con fluoxetina y también en los que lo hicieron al tratamiento cognitivo-conductual, estudio que se replicó más tarde y en el que se obtuvieron resultados similares [10]. En este sentido, Gilbert et al [11], tras estudiar una muestra de 10

pacientes con TOC, con edades comprendidas entre los 8 y los 17 años, que no habían recibido nunca tratamiento, descubrieron mediante resonancia magnética volumétrica (RMv) que el tálamo, después de 12 semanas de tratamiento con paroxetina, redujo su volumen, estando asociado a la disminución de la gravedad de los síntomas.

Basándose en todos estos datos, Rosenberg y Keshavan [12] concibieron un modelo etiológico del TOC relacionado con fallos en el neurodesarrollo, cuyo fenómeno central consistía en el desarrollo de una displasia de los circuitos corticales prefrontales ventrales de origen genético o adquirido (por una infección, por ejemplo). Durante la adolescencia se produce una reorganización de la anatomía y funcionamiento del cerebro, en especial de la corteza prefrontal, donde se produce un incremento inicial y una reducción posterior de la densidad sináptica [13]. La reducción del volumen del estriado sugiere una exageración de la poda o una reducción de los elementos neuronales en este trastorno, y el incremento del volumen del cíngulo anterior puede representar un retraso en esta reducción; es decir, la base anatomofisiológica del TOC estaría constituida por diferentes alteraciones madurativas.

NEUROPSICOLOGÍA DEL TRASTORNO OBSESIVOCOMPULSIVO

Desde el punto de vista clínico, se sospechaba que el TOC estaba asociado a un déficit en el procesamiento de la información. Después de un período de grandes incongruencias en la bibliografía neuropsicológica del TOC, con hallazgos no suficientemente corroborados, en los últimos años han surgido datos más homogéneos acerca de los déficit neuropsicológicos de este trastorno [14]. Se ha hallado que las funciones cognitivas afectadas con mayor frecuencia en el TOC son las ejecutivas y las aptitudes visuoespaciales, especialmente la memoria no verbal [15].

A pesar de una mayor cohesión en los hallazgos, continúa sin describirse un perfil concreto de las alteraciones neuropsicológicas en el TOC; incluso algunos estudios sugieren que dichos déficit sólo se hallarían en un subgrupo de pacientes. Una dificultad añadida en la investigación del funcionamiento cognitivo estriba en los instrumentos de evaluación empleados, que en ocasiones no son lo suficientemente sensibles para detectar déficit sutiles.

Esta revisión se centrará en las funciones más estudiadas y en las que existe una mayor coherencia en los hallazgos: las ejecutivas y la memoria visual.

Funciones ejecutivas

Diversos estudios han hallado en pacientes diagnosticados de TOC una afectación de las funciones ejecutivas responsables de la capacidad para captar los aspectos globales de situaciones o problemas, y de utilizar esta información para priorizar objetivos, planificar y llevar a cabo la conducta de una manera estratégica.

Lucey et al [4] compararon una muestra compuesta por 19 pacientes con TOC con un grupo de controles sanos, apareados por edad y sexo. Se evaluaron mediante el test de clasificación de cartas de Wisconsin (WCST), un instrumento sensible a las disfunciones en las áreas prefrontales, y una técnica de neuroimagen funcional (SPECT) para relacionar errores neuropsicológicos y actividad cerebral. Los autores encontraron un incremento en la cantidad de errores perseverativos y respuestas incorrectas. Además, el número de ensayos para completar la categoría fue mayor

y el total de categorías menor respecto al grupo control, déficit que fue igual tanto para los pacientes medicados como para los no medicados. Respecto a la neuroimagen, hallaron relación entre las respuestas incorrectas en el WCST y el flujo cerebral en la corteza frontal inferior derecha y el núcleo caudado en el grupo de pacientes. Estas dificultades de categorización se consideró que estaban relacionadas con el hecho de que los pacientes con TOC utilizan un pensamiento sobreinclusivo, de manera que clasifican la realidad en exceso, centran su atención en pequeños detalles y tienen dificultad para ejecutar tareas que requieran razonamiento intuitivo y una visión global.

Moritz et al [14] utilizaron el DAT (*Delayed Alternation Test*) para evaluar el funcionamiento de la corteza orbitofrontal en una muestra de TOC. Esta prueba consiste en acertar la mano en la cual está escondida una moneda. Si el paciente acierta, se cambia de mano, y si no lo hace, se mantiene la moneda en la misma mano. Concluyeron que los individuos con TOC mostraban una dificultad mayor para cambiar las respuestas cuando se enfrentaban a estímulos ambiguos, que explicaría por qué no se pueden distraer de sus pensamientos intrusivos.

Otro paradigma que permite la evaluación de las funciones prefrontales es la inhibición de una respuesta automática. Rosenberg et al [16] hallaron un porcentaje elevado de fracasos en la inhibición de respuestas oculomotoras, hecho que se asoció a la gravedad del TOC. Estos fracasos estarían relacionados con las dificultades para inhibir las conductas repetitivas que configuran uno de los síntomas clínicos del TOC.

En resumen, la alteración de las áreas orbitofrontales afecta a las funciones ejecutivas, responsables de la planificación de las acciones, resolución de problemas y adaptación [17]; si estas áreas resultan lesionadas, provocan inflexibilidad y disminución de la respuesta de inhibición [18]. Estos procesos de flexibilidad cognitiva e inhibición de respuesta, que se hallan disminuidos en los sujetos con TOC, podrían indicar una alteración de la corteza prefrontal, especialmente de las áreas orbitofrontales. Tales alteraciones cognitivas son análogas a algunos síntomas clínicos del TOC, como los pensamientos intrusivos y la dificultad para distraerse de ellos y para inhibir compulsiones u otras respuestas repetitivas o estereotipadas.

Aptitudes visuoespaciales y memoria

Respecto al funcionamiento de la memoria en el TOC, hay una considerable evidencia en la bibliografía de la presencia de déficit en la memoria no verbal, aunque últimamente han aparecido diversos estudios que hallan evidencias de alteraciones en el funcionamiento de la memoria verbal [19-21].

Diversos estudios iniciales observaron afectación de los procesos de recuperación de la información no verbal. Savage et al [22] estudiaron los procesos de recuperación libre y el recuerdo de la información verbal y no verbal aprendida previamente. Descubrieron déficit en la recuperación de la información visual, pero sólo cuando se pedía al sujeto que la evocase libremente, sin que existieran diferencias con el grupo control cuando la recuperación era mediante reconocimiento. Posteriormente se encontraron datos que indicaban que los problemas de memoria no verbal también estarían relacionados con alteraciones en la capacidad de codificación de la información. Savage et al [23] compararon un grupo afectado por TOC con sujetos sanos en la ejecución de la figura compleja de Rey-Osterrieth, y analizaron las estrategias que los sujetos utilizaron para realizar la copia y la reproducción inmediata de la figura. Detectaron un peor rendimiento en el

grupo de pacientes debido a problemas en el uso de estrategias para la organización de la información visuoespacial durante la copia de la figura. Estos problemas durante la copia fueron altamente predictores de la cantidad de información que se recuperaba durante el recuerdo inmediato.

Estudios relacionados con la memoria han encontrado que los pacientes diagnosticados de TOC muestran dificultad para recordar también material verbal cuando se evalúa mediante el recuerdo de frases, que los autores consideraron que eran debidos a la dificultad en el uso de las estrategias de codificación de la información. Los pacientes mostraron una menor integración de las unidades semánticas presentadas, se fijaron más en los detalles que en el contexto general de la frase y comportaron un déficit en el aprendizaje y en el posterior recuerdo de la información [21]. Otros trabajos también describen disfunciones en la memoria episódica verbal y no verbal relacionadas con alteraciones para el uso de estrategias eficaces de aprendizaje [19,20].

Estos resultados son coherentes con la hipótesis de que los déficit en la memoria serían secundarios a una afectación frontal, que impide un procesamiento global de la situación y por lo tanto una afectación en la codificación de la información y el posterior recuerdo [15].

En relación con esta dificultad para el aprendizaje de nueva información, el déficit en la memoria puede representar el sustrato cognitivo del fenómeno de la duda patológica y la posterior comprobación [24]. Tolin et al [25] han estudiado la memoria desde una perspectiva metacognitiva y han evaluado la confianza del sujeto hacia su propia memoria. Sus resultados sugieren que cuando un individuo con TOC está repetidamente expuesto al mismo estímulo, su nivel de confianza sobre su recuerdo, paradójicamente, disminuye. Estos resultados son análogos a las situaciones de comprobación, donde incrementa la duda a medida que el paciente comprueba y necesita repetir la comprobación una y otra vez.

NEUROPSICOLOGÍA DEL TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO INFANTIL

La población infantil, sin embargo, ha sido menos estudiada. Una proporción significativa de niños y adolescentes con TOC presentan alteraciones neuropsicológicas, principalmente en la integración visuomotora, en la memoria visual y en el rendimiento manipulativo, circunstancia que indica una leve disfunción del hemisferio derecho, del lóbulo frontal y de los ganglios basales.

Cox et al [26] compararon adolescentes con TOC con un grupo de controles apareados. Todos tenían un cociente intelectual dentro de los límites de la normalidad, pero los rendimientos del grupo con trastorno fueron inferiores, especialmente en las tareas perceptivas espaciales.

Otros estudios han hallado en el TOC pediátrico un peor rendimiento en tareas de integración sensorial y de control motor [27], así como déficit en la memoria verbal y no verbal [28], sin estar asociados a la duración del trastorno, lo que se interpreta como indicador de una posible relación entre las anomalías en el desarrollo neuromotor y el establecimiento del cuadro psicopatológico. En cambio, Beers et al [29] descubrieron que los niños recién diagnosticados de TOC que nunca habían recibido medicación psicótropa no mostraban déficit en las funciones ejecutivas en comparación con los niños sanos. Una posible explicación que plantean los autores podría ser que los déficit emergen durante la progresión del trastorno.

CONCLUSIONES

Tanto en adultos como en niños y adolescentes se han hallado evidencias a favor de patrones de déficit en respuestas de inhibición, funciones visuoespaciales, memoria visual y posiblemente verbal, y han quedado preservadas funciones lingüísticas e inteligencia [30,31], hallazgos que son compatibles con los actuales modelos neuroanatómicos que implican circuitos corticoestriatal-talamocorticales [32,33].

En la afectación de las funciones ejecutivas, responsables de procesos cognitivos, como apreciar la globalidad de diferentes contextos, planificar la conducta y modificarla de manera flexible, estarían implicadas las áreas frontoestriales. Una anomalía en estos circuitos podría explicar los fenómenos intrusivos y las conductas ritualizadas que se llevan a cabo como respuesta a las obsesiones, síntomas clínicos del trastorno. Según los modelos neuropsicológicos actuales, esta disfunción frontoestriatal estaría implicada en la etiología del trastorno y sería la alteración primaria del TOC. Otras capacidades cognitivas, como la memoria no verbal, se verían afectadas secundariamente a través del déficit en las estrategias de codificación de la información y, consecuentemente, de su recuperación espontánea. El déficit de la memoria se ha relacionado con otros síntomas clínicos, como el fenómeno de la duda patológica y la posterior comprobación, que serviría de retroalimentación de esta duda, haciendo que se mantenga en el tiempo.

Por otra parte, las conexiones talamicoamigdalinas serían el sustrato neuroanatómico de los componentes afectivos y motivacionales del TOC, ya que es en la amígdala donde tiene lugar la valoración del peligro, la priorización de las demandas de procesamiento de la información y la asignación de significado

a los diferentes estímulos. La amígdala influye en la actividad cortical a través de vías ascendentes y sobre el estriado, y promueve las conductas automáticas como respuesta al peligro; tiene un protagonismo central en la neurobiología de los trastornos de ansiedad y afectivos, además de ser la estructura que ayuda a explicar la elevada comorbilidad del TOC con este tipo de trastornos.

Desde los actuales modelos neuropsicológicos, las disfunciones cognitivas (funciones ejecutivas y memoria) se entienden como un problema intermedio entre las alteraciones neurobiológicas (sistema frontoestriatal) y la fenomenología clínica del TOC, lo que tiene repercusiones sobre las opciones del tratamiento del trastorno, ya que sobre el tratamiento farmacológico y conductual que se lleva a cabo para la mejoría del paciente se han empezado a estudiar posibles programas de rehabilitación de funciones cognitivas alteradas, al igual que se ha propuesto con la esquizofrenia.

A pesar de que existe un incremento del interés en la neuropsicología del TOC durante los últimos años, los datos continúan siendo confusos, sin que se encuentre un patrón claro de déficit, sino más bien datos contradictorios. Así, hay estudios que hallan diferencias con la población sana y otros que no, el patrón de déficit descrito no es el mismo en los diferentes estudios y es posible que existan diferentes subgrupos de TOC que muestren alteraciones cognitivas distintas o incluso que sólo sea un grupo de ellos los que las presentan.

Todas estas ambigüedades que se encuentran en la bibliografía neuropsicológica actual muestran que el estudio de las funciones cognitivas en este trastorno está en sus inicios y que se requerirán más investigaciones para aclarar estas dudas.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4 ed. Washington: American Psychiatric Press; 1994.
2. Pauls DL, Alsobroock JP, Phil M, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 76-84.
3. Toro J. Trastorno obsesivo-compulsivo en niños y adolescentes. Psicopatología y tratamiento. Barcelona: Meeting & Congress; 2000.
4. Lucey JV, Burness CE, Costa DC, Gacinovic S, Pilowsky LS, Ell PJ, et al. Wisconsin Card Sorting Task (WCST) errors and cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Br J Med Psychol* 1997; 70: 403-11.
5. Berthier ML. Función cognitiva en el trastorno obsesivo-compulsivo asociado a lesiones cerebrales. *Rev Neurol* 2000; 30: 762-72.
6. Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1998; 173 (Suppl 35): S24-37.
7. Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE. Case study: a new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 307-11.
8. Swedo SE, Leonard, Mittleman BB. Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 110-2.
9. Baxter LR, Schwartz JM, Bergman KS. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavioural therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 681-9.
10. Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter LR. Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behaviour modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 109-13.
11. Gilbert AR, Moore GJ, Keshavan MS. Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with obsessive-compulsive disorder who are taking paroxetine. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 449-56.
12. Rosenberg DR, Keshavan MS. Toward a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 623-40.
13. Huttenlocher PR. Synaptic density of human frontal cortex: developmental changes and effects of aging. *Brain Res* 1979; 163: 195-205.
14. Moritz S, Fricke S, Wagner M, Hand I. Further evidence for delayed alternation deficits in obsessive compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis* 2001; 189: 562-4.
15. Savage CR. Neuropsicología del TOC: hallazgos científicos e implicaciones terapéuticas. In Jenike MA, Baer L, Minichello WE, eds. Trastorno obsesivo-compulsivo: manejo práctico. Madrid: Hartcourt; 2001.
16. Rosenberg DR, Averbach DH, O'Hearn KM. Oculomotor response inhibition abnormalities in paediatric obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 831-8.
17. Stuss DT, Benson DF. Neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychol Bull* 1984; 95: 3-28.
18. Milner B. Effects of brain lesions on card sorting. *Arch Neurol* 1963; 9: 9-10.
19. Savage CR, Deckersbach T, Wilhelm S, Rauch SL, Baer L, Reid T, et al. Strategic processing and episodic memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychology* 2000; 14: 141-51.
20. Deckersbach T, Otto MW, Savage CR, Baer L, Jenike MA. The relationship between semantic organization and memory in obsessive-compulsive disorder. *Psychother Psychosom* 2000; 69: 101-7.
21. Cabrera AR, McNally RJ, Savage CR. Missing the forest for the trees? Deficient memory for linguistic gist in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med* 2001; 31: 1089-94.
22. Savage CR, Keuthen NJ, Jenike MA. Recall and recognition memory in obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 1996; 8: 99-103.
23. Savage CR, Baer L, Keuthen NJ, Brown HD, Rauch SL, Jenike MS. Organizational strategies mediate nonverbal memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 905-16.
24. Tallis F, Pratt P, Jamani N. Obsessive-compulsive disorder, checking, and non-verbal memory: a neuropsychological investigation. *Behav Res Ther* 1999; 37: 161-6.
25. Tolin DF, Abramowitz JS, Brigidi BD, Amir N, Street GP, Foa EB. Memory and memory confidence in obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther* 2001; 39: 913-27.
26. Cox CS, Fedio P, Rapoport JL. Neuropsychological testing of obsessive-compulsive adolescents. In Rapoport JL, ed. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Washington: American Psychiatric Press; 1989.

27. Pierri JN, Keshavan MS, Rosenberg DR. Neurological soft signs: OCD and offspring at risk for schizophrenia. 43rd Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Philadelphia, 1996.
28. Henin A, Savage CR, Rauch SL, Deckersbach T, Wilhelm S, Baer L, et al. Is age at symptom onset associated with severity of memory impairment in adults with obsessive-compulsive disorder? *Am J Psychiatry* 2001; 158: 137-9.
29. Beers SR, Rosenberg DR, Dick EL, Williams T, O'Hearn KM, Birmaher B, et al. Neuropsychological study of frontal lobe function in psychotropic-naive children with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1182-3.
30. Schultz RT, Evans DW, Wolff M. Neuropsychological models of childhood obsessive-compulsive disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 1999; 8: 513-31.
31. Mataix-Cols D, Junqué C, Sánchez-Turet M, Vallejo J, Verger K, Barrios M. Neuropsychological functioning in a subclinical obsessive-compulsive disorder sample. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 898-904.
32. Fitzgerald KD, MacMaster FP, Paulson LD, Rosenberg DR. Neurobiology of childhood obsessive-compulsive disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 1999; 8: 533-75.
33. Stein DJ, Goodman WK, Rauch SL. The cognitive-affective neuroscience of obsessive-compulsive disorder. *Curr Psychiatr Rep* 2000; 2: 341-6.

ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS DEL TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

Resumen. Introducción y objetivo. *En este artículo se revisan algunas de las últimas investigaciones sobre el funcionamiento neuropsicológico del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), con relación a las estructuras neuroanatómicas alteradas y los síntomas clínicos del trastorno. Desarrollo. Se describen los síntomas clínicos del TOC, así como aspectos diferenciales de la psicopatología entre niños y adultos. A continuación se revisan brevemente las bases biológicas implicadas en la etiopatogenia del trastorno. El núcleo del trabajo consiste en la revisión de los últimos trabajos acerca de las funciones cognitivas y sus alteraciones en los pacientes diagnosticados de TOC. Conclusión. Se ha determinado que las funciones cognitivas afectadas con mayor frecuencia en el TOC son las ejecutivas y las aptitudes visuoespaciales, especialmente la memoria no verbal. Últimamente diversos estudios también han hallado evidencias de alteraciones en el funcionamiento de la memoria verbal. Estos déficits son compatibles con los actuales modelos del neurodesarrollo, que hipotetizan la existencia de alteraciones en circuitos frontoestriales y talámicos implicados en la etiología y patofisiología del trastorno, mientras que las alteraciones cognitivas actuarían como una variable intermedia entre las alteraciones neurobiológicas y la fenomenología del trastorno. A pesar de que los conocimientos de las funciones cognitivas en el TOC han aumentado en los últimos años, se requieren más estudios para aclarar las contradicciones y ambigüedades aún existentes. [REV NEUROL 2002; 35: 959-63]*

Palabras clave. *Función cognitiva. Función ejecutiva. Memoria. Neuropsicología. Trastorno obsesivo-compulsivo.*

ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS DA PERTURBAÇÃO OBSESSIVA-COMPULSIVA

Resumo. Introdução e objetivo. *Neste artigo são revistas algumas das últimas investigações sobre o funcionamento neuropsicológico da perturbação obsessiva-compulsiva (POC), relativamente às estruturas neuroanatómicas alteradas e aos sintomas clínicos da perturbação. Desenvolvimento. Descrevem-se os sintomas clínicos da POC, assim como aspectos diferenciais da psicopatologia entre crianças e adultos. De seguida revêem-se brevemente as bases biológicas envolvidas na etiopatogénese da doença. O núcleo do trabalho consiste na revisão dos últimos trabalhos referentes às funções cognitivas e suas alterações nos doentes diagnosticados com POC. Conclusão. Determinou-se que as funções cognitivas afectadas com maior frequência na POC são as executivas e as aptidões visuoespaciais, especialmente a memória não verbal. Ultimamente, diversos estudos também acharam evidências de alterações no funcionamento da memória verbal. Estes défices são compatíveis com os actuais modelos do desenvolvimento neurológico, que hipotetizam a existência de alterações em circuitos frontoestriados e talâmicos envolvidos na etiologia e fisiopatologia da doença, enquanto que as alterações cognitivas actuariam como uma variável intermédia entre as alterações neurobiológicas e a fenomenologia da doença. Apesar dos conhecimentos das funções cognitivas na POC terem aumentado nos últimos anos, são necessários mais estudos para esclarecer as contradições e ambigüedades ainda existentes. [REV NEUROL 2002; 35: 959-63]*

Palavras chave. *Função cognitiva. Função executiva. Memória. Neuropsicologia. Perturbação obsessiva-compulsiva.*



Executive function and nonverbal memory in obsessive-compulsive disorder

Rafael Penadés*, Rosa Catalán, Susana Andrés, Manel Salamero, Cristóbal Gastó

Clinical Institute of Psychiatry and Psychology, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

Received 14 October 2003; received in revised form 7 September 2004; accepted 14 September 2004

Abstract

It has been suggested that memory impairments found in obsessive-compulsive disorder (OCD) are mediated by organizational problems in encoding that are caused by primary executive dysfunction. Performance on different nonverbal memory and executive skills was tested in 68 subjects (35 non-depressed OCD sufferers and 33 healthy controls). Multiple regression models were performed to analyze the role of different cognitive variables, especially organizational encoding strategies in nonverbal memory. OCD patients performed significantly worse than controls in immediate nonverbal memory [Rey–Osterrieth Complex Figure Test (RCFT)] and on all the executive functions such as interference control (Stroop test), mental set shifting (Trail-Making Test), and organizational strategies (copy organization). As no differences were found in the memory of faces, where organizational strategies are minimal, it is possible to speculate that immediate nonverbal memory problems in OCD appear only when organizational strategies mediate the recalling process. Thus, memory deficits appear to have less to do with memory, per se, and more to do with the degree of organization necessary to effectively complete the task. Statistical analyses of mediation models showed the highest explanatory power for the organizational approach and demonstrated the mediation effect of organizational strategies in nonverbal impairment. © 2004 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Obsessive-compulsive disorder; Memory; Executive function; Organizational strategies

1. Introduction

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a psychiatric condition characterized by intrusive unwanted

thoughts and/or repetitive and stereotyped behaviours severe enough to interfere with a person's ability to function on a daily basis (American Psychiatric Association, 1994). In recent years, OCD, formerly classified under neuroses, has been reinterpreted as a neuropsychiatric disorder with an organic basis (Stein, 2002). Accumulated data from clinical, electrophysiological, psychosurgical, pharmacological, and neuroimaging investigations point to dysfunction within

* Corresponding author. Institut Clínic de Psiquiatria i Psicologia, CSMA, Hospital Clínic, C/ Villarroel 170 08036 Barcelona, Spain. Tel./fax: +34 93 227 54 77.

E-mail address: rpenades@clinic.ub.es (R. Penadés).

associative frontostriatal circuits, specifically those involving the caudate nucleus and mediobasal areas of the frontal cortex (Khanna, 1988; Baxter et al., 1992; Baxter, 1994; Kwon et al., 2003).

Globally, neuropsychological findings are consistent with the frontostriatal etiologic hypothesis of OCD and include impairments in a variety of domains. However, neuropsychological studies in OCD are still not definitive as there are some inconsistent results (Abruzzese et al., 1995; Boone et al., 1991). It is possible that such inconsistency could depend on factors including clinical state, medication effects, intelligence, or the heterogeneity of symptoms. Executive dysfunction and impairment in nonverbal memory have been the most frequent findings across the studies (for reviews, see Alarcón et al., 1994; Greisberg and McKay, 2003; Kuelz et al., 2004). Additionally, several impairments ranging from visuospatial skills (Hollander et al., 1993; Aronowitz et al., 1994; Cohen et al., 1996) to selective executive functions (Veale et al., 1996; Purcell et al., 1998a; Schmidtke et al., 1998) have been reported. Nevertheless, it has been suggested that memory impairment plays an important role in OCD as patients frequently express memory complaints, and one of the hallmark symptoms of the condition is a persistent doubt about the adequacy of previous actions despite their repetition (Tallis et al., 1999).

The pioneering work of Sher et al. (1983, 1984, 1989) showed memory impairments in clinical and nonclinical checkers. However, it is only recently that memory has been investigated using neuropsychological tests. Christensen et al. (1992) found that there was a difference with controls, specifically for delayed nonverbal recall but not for verbal memory, either short-term or delayed. Martinot et al. (1990) found deficits in all assessed areas of memory functioning, including visual, verbal, and numerical memory. Purcell et al. (1998b) showed impaired spatial working memory in OCD sufferers relative to other conditions such as panic or unipolar depression and to healthy controls. The accumulated empirical evidence of memory impairment in OCD has led to the formulation of different models in attempts to determine whether there is an underlying cognitive substratum of symptoms.

The most classical model is the ‘mnemonic hypothesis’ based on the assumption that memory

deficits would represent the cognitive substrate of doubt-related phenomena such as checking (Tallis, 1995). Unfortunately, the link between memory deficits and symptom severity has not been well established. Some studies reported a significant link (Gross-Isseroff et al., 1996, Tallis, 1997; Tallis et al., 1999), but others could not find any link (Flor-Henry et al., 1979; Okasha et al., 2000). Furthermore, mixed results have also been reported (Christensen et al., 1992; Boone et al., 1991). The absence of such correlations might suggest that memory deficits should not be considered causal with respect to compulsive checking or other related symptoms. In addition, selective memory deficits in OCD have been difficult to link to specific underlying brain systems (Martinot et al., 1990).

The ‘organizational approach’ formulated by Savage (1998) tries to explain memory impairment in OCD from a more comprehensive perspective. This approach is based on four general concepts: (1) the main cerebral dysfunction in OCD is in associative frontostriatal circuitry; (2) frontostriatal dysfunction produces a secondary nonverbal memory impairment as a consequence of primary executive dysfunction; (3) neuropsychological dysfunction influences clinical symptoms; and (4) symptoms interact with cognitive dysfunctions creating a vicious circle. According to the model, memory impairments found in OCD patients could be mediated by impaired strategic processing problems caused by a primary executive dysfunction (Savage et al., 1995, 1999).

To date, some empirical evidence supporting the organizational model has been found in neuroimaging (Savage et al., 2000b) and cognitive studies. Memory problems secondary to executive dysfunction as described in the model could potentially be related to frontostriatal system dysfunction (Baxter et al., 1987, 1988; Rauch et al., 1994; Savage et al., 2000b). However, the relationship between executive dysfunction and clinical symptoms has not been a consistent finding as some positive (Harvey, 1987; Mataix-Cols et al., 1999) and some negative results (Cox et al., 1989; Christensen et al., 1992) have been reported. From a neuropsychological point of view, there is increasing evidence linking executive dysfunction and secondary memory impairments. Thus, verbal and nonverbal memory impairments have been reported in a series of studies as being related to impairments in

organizational and semantic clustering strategies at the time of encoding (Savage et al., 1995, 1999, 2000a; Deckersbach et al., 2000a).

The aim of the present study is to test the direct model (primary memory impairment) against the organizational approach (memory impairment as secondary to executive dysfunction) through the comparison of performances on different nonverbal memory and executive tests. Both models will be tested using multiple regression models. The addition of different executive measures in the model will also be tested to find the simplest model with the highest explanatory power. Finally, the relationship between cognitive performance and symptom severity will be also analysed.

2. Methods

2.1. Subjects

Thirty-five patients admitted to the Mental Health Center at Hospital Clinic, Barcelona, for treatment of OCD were examined. All patients gave consent to participate in the research procedures. They all met criteria for OCD on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1994). A psychiatrist (R.C.) confirmed the diagnosis following the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) (First et al., 1997). None of the subjects presented severe depressive symptoms (Beck Depression Inventory: mean=8.91, S.D.=5.85, range=0–20). Severity of OCD symptomatology was assessed with the Yale–Brown Obsessive-compulsive Scale (mean=29.34, S.D.=4.56, range=20–39). Regarding medication, 23 were unmedicated for at least the 3 previous months. However, 12 subjects were taking fluvoxamine (mean dosage=175 mg/day, range=100–250), and three were also taking lorazepam (mean dosage=4 mg/day, range=2–5). We excluded subjects from the study who met criteria for depression or had undergone electroconvulsive therapy, subjects with any other comorbid current psychiatric diagnosis (Axis I or Axis II), and subjects who had histories of drug abuse, traumatic brain injury, and medical or neurological disorder, including tics and Tourette's disorder. Thirty-three volun-

teers were selected as healthy control subjects, and the sample was similar to the OCD group on demographic factors (Table 1). None of the healthy controls had a history of neuropsychiatric illness or were taking psychopharmacological medication.

2.2. Procedures

A battery of neuropsychological tests was administered to assess verbal IQ, nonverbal memory, and frontal executive functions. We also assessed OCD severity, depressive symptoms, and the presence of checking symptoms.

2.2.1. Neuropsychological assessment

2.2.1.1. Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III). Because it was not the objective of this study to assess the intelligence quotient (IQ) of OCD patients, only the vocabulary subtest of the Spanish version (Seisdedos et al., 1999) of the WAIS-III (Wechsler, 1988a,b) was used. This subtest is one of the most highly correlated with total IQ. The raw scores were corrected for age and transformed into *T* scores.

2.2.1.2. Wechsler Memory Scale (WMS-III) Faces. The Wechsler Memory Scale (WMS-III) Faces test from the WMS-III (Wechsler, 1998a,b) was administered to obtain a measure of visual memory without strategic encoding. The Faces test is a series of 24 photographs of faces that are presented visually; the examinee is told to remember each face. The examinee is then presented with a second series of

Table 1
Sample demographics

	OCD (<i>n</i> =35)	Controls (<i>n</i> =33)	<i>t</i>	Significance
	Mean (S.D.)	Mean (S.D.)		
Age, years	33.8 (9.4)	31.7 (5.7)	−1.10	0.274
Years of education	12.6 (3.6)	12.3 (3.9)	−0.39	0.701
Handedness	98% right-handed	94% right-handed	–	–
IQ verbal (<i>T</i> score)	56.7 (5.6)	56.6 (5.5)	0.01	0.994
Beck Depression Inventory (BDI)	8.91 (5.85)	7.45 (4.73)	1.13	0.264

48 faces immediately and again after a delay (25–30 min), and is asked to identify the faces he or she has been asked to identify the faces they were asked to remember. The raw scores were corrected for age and transformed into *T* scores.

2.2.1.3. Trail Making Test (TMT). The TMT from the Halstead–Reitan Neuropsychological Test Battery (see [Lezak, 1995](#)) is a measure of attention and executive function. Drawing on worksheets, individuals must first connect consecutively numbered circles (Part A) and then connect consecutively numbered and lettered circles by alternating the two sequences (Part B). Part A of the test measures psychomotor speed. The results in Part B reflect the ability to shift strategy and to assess executive function and visuospatial working memory. The raw scores were corrected for age and transformed into *T* scores.

2.2.1.4. Stroop Colour Word Interference Tests (SCWT). This measures selective attention and executive function. Part 1 of the test, which consists of reading colour names in black ink, measures verbal ability and attention. Part 2 requires the subject to say the colour (blue, green, or red) of a series of printed Xs. In Part 3, the colour words are printed in incongruent ink colours, and the subject is asked to name the colour instead of reading the name. This situation generates interference and measures the ability to change demands and suppress a habitual response in favour of an unusual one. The raw scores were corrected for age and transformed into *T* scores.

2.2.1.5. Rey–Osterrieth Complex Figure Test (RCFT). Subjects were instructed to copy the RCFT figure and then draw what they remembered immediately. Construction accuracy on the RCFT was quantified using a scoring system developed by [Denman \(1984\)](#). In this approach, 24 segments of the figure are identified and evaluated on the basis of criteria such as sector location, line angles (measured with a protractor), line length (measured with a ruler), and line number. There are three identified criteria for each segment; each was assigned one point, which results in a range of scores from 0 to 72. In addition, organizational strategy was evaluated following the rules elaborated by [Savage's group \(Deckersbach et al., 2000b\)](#). To evaluate organization, five configural elements of the figure

were identified (base rectangle, two diagonals, vertical midline, horizontal midline, and vertex of the triangle on right), and the subject received points for constructing each as an unfragmented unit. Scoring ranged from 0 to 6.

2.2.2. Assessment of symptomatology

2.2.2.1. Yale–Brown Obsessive-compulsive Scale (Y-BOCS). The Y-BOCS is an observational rating scale that measures OCD severity over the previous 7 days. Mild cases score 10–20 points, moderate cases score 21–30 points and severe cases score 31–40 points.

2.2.2.2. Beck Depression Inventory (BDI). The BDI ([Beck et al., 1961](#)) is a 21-item measure of depressive symptoms, including somatic, affective, and behavioural. Scores on the BDI range from 0 (no symptoms) to 63 (very severe symptoms).

2.3. Statistical analyses

Neuropsychological performance was evaluated in a one-way analysis of variance (ANOVA), with the diagnostic group as a between-subject factor with two levels (OCD and controls). We also tested the statistical mediation model in which organizational strategies used during copying in the RCFT would be mediating the differences in nonverbal memory between OCD and healthy controls. We applied the methodology used by [Savage et al. \(1999\)](#) to establish statistical mediation, which is based on the [Baron and Kenny \(1986\)](#) procedures. Additionally, we performed statistical tests to establish the mediation path (Sobel and Goodman I and II tests), as has been proposed for establishing statistical mediation models ([MacKinnon, 1994](#)).

[Baron and Kenny \(1986\)](#) established that, to support all linkages in a mediation model, a number of steps must be verified. Step 1: the independent variable (group) must be significantly related to the hypothesized mediator (copy strategies) when considered alone. Step 2: the independent variable (group) must be significantly related to the dependent variable (immediate recall) when considered alone. Step 3: the mediator (copy strategies) must affect the dependent variable (immediate recall) in the multiple regression equation, with the effect of the independent variable

(group) reduced in absolute size and significance from its level when considered alone.

Finally, a set of exploratory correlational analyses were performed separately for the OCD group to examine the relationship between neuropsychological scores and other cognitive and clinical measures. The effects of some confounding variables such as depression symptoms and pharmacotherapy were also analysed. All the statistical calculations were performed with the SPSS-PC.11 Windows package, and the syntax files for the SPSS package were provided by Dudley in a web-based method of computing the Sobel test and Goodman I and II tests (Dudley et al., 2004).

3. Results

3.1. Neuropsychological differences between OCD and healthy controls

The multiple one-way ANOVA analysis displayed in Table 2 showed significant differences in the RCFT, with poorer performance for the OCD group in immediate recall and organization scores. However, no differences were found in copy accuracy or memory of faces on the WMS-III. Additionally, the OCD group performed significantly worse on the executive tests (TMT and Stroop) when they were compared with the healthy normal group. These data might indicate an alteration for the OCD group in executive function and also for nonverbal memory. Nevertheless, the impairment in nonverbal memory is only present when organizational strategies are supposedly necessary but not in the memory of faces or copy accuracy on the RCFT.

3.2. Analyses of the mediation model

Table 3 summarizes regression analyses through the steps outlined in Baron and Kenny (1986) for establishing mediation and the statistical tests for the mediation path. In the first step, the group variable (OCD, control) was significantly related ($F=33.94$, $P<0.001$) to the copy organization when considered alone. In addition, the regression coefficient for copy organization was statistically different from zero (coefficient= -2.33 ; $P<0.001$). In the second step,

Table 2
Scores for the executive functions and nonverbal memory tests

	OCD (<i>n</i> =35)	Controls (<i>n</i> =33)	One-way ANOVA	
	Mean (S.D.)	Mean (S.D.)	<i>F</i>	Significance
<i>RCFT</i>				
Copy accuracy	54.46 (18.3)	57.09 (12.6)	0.47	0.495
Immediate recall	16.34 (20.0)	49.82 (13.0)	66.06	<0.001
Copy organization	1.4 (1.6)	3.8 (1.6)	33.95	<0.001
<i>WMS-III</i>				
Memory faces	53.7 (7.7)	54.8 (7.1)	0.41	0.522
<i>Trail Making Test</i>				
TMT-A	50.4 (8.3)	55.4 (6.6)	7.78	0.007
TMT-B	44.7 (10.2)	55.2 (5.4)	27.61	<0.001
<i>Stroop Colour Word Test</i>				
Stroop effect	44.62 (11.4)	55.2 (4.1)	25.65	<0.001

RCFT copy accuracy, RCFT immediate recall, and RCFT copy organization are expressed in raw scores. Memory faces, Trail Making Test, and Stroop Colour Word Test have been transformed into *T* scores standardized for age.

the group variable was significantly related to immediate recall when considered alone ($F=65.57$, $P<0.001$). Furthermore, the regression coefficient for copy organization was also statistically different from zero (coefficient= -46.49 , $P<0.001$). In the third step, copy organization affected immediate recall in the multiple regression equation, with the effect of the group variable reduced in absolute size and significance from its level when considered alone ($F=87.96$, $P<0.001$). The regression coefficient for copy organization is statistically different from zero (coefficient= 9.75 , $P<0.001$). Thus, all the requisites for considering the variable copy organization as a mediator were reached. Finally, the Sobel and Goodman tests were significant ($P<0.001$), indicating that the mediation pathway was statistically significant.

Fig. 1 shows these results as diagrams representing the model of direct and mediated models. The direct model represents group differences in immediate memory performance directly. The mediated model

Table 3
Summary of the steps to establishing mediation within the method of Baron and Kenny (1986)

	β	t	P
<i>Step 1: regression of group on copy organization</i>			
Group on copy organization	-0.58	-5.83	<0.001
<i>Step 2: regression of group on immediate recall</i>			
Group on immediate recall	-0.71	-8.1	<0.001
<i>Step 3: multiple regression on immediate recall</i>			
Group	-0.36	-4.55	<0.001
Copy organization	-0.59	7.47	<0.001
Tests of mediation analysis			
Sobel test	-4.595		
P value	<0.001		
Goodman test	-4.569		
P value	<0.001		
Goodman II test	-4.621		
P value	<0.001		

indicates that group differences in immediate memory are expressed indirectly through copy-organization strategies. All variables were correlated and reached statistical significance ($P < 0.001$), as can be seen in Fig. 1. The mediated model ($R^2 = 0.73$)

showed significantly more variance than the direct model ($R^2 = 0.50$), representing an increment of 23% of explained variance. These results support the validity of Savage's organizational model, in which group differences in immediate memory are expressed along an indirect path through copy-organizational strategies.

We evaluated the potential impact of different executive measures by adding them to the model with group and copy organization. Any of the executive measures such as the TMT-A ($t = 0.80$, $P = 0.426$), the TMT-B ($t = 0.12$, $P = 0.901$), or the Stroop test ($t = -2.11$, $P = 0.08$) add significant explanatory power to the group plus organization equation.

3.3. Severity of OCD, depressive symptoms, and neuropsychological performances

The Pearson correlations of the Y-BOCS total score were not significant in any case with neuropsychological scores. However, when Pearson coefficients were separately calculated for obsessions and compulsions, subscores, and different cognitive performance scores, some significant correlations were found. Thus, the severity of obsessions was statisti-

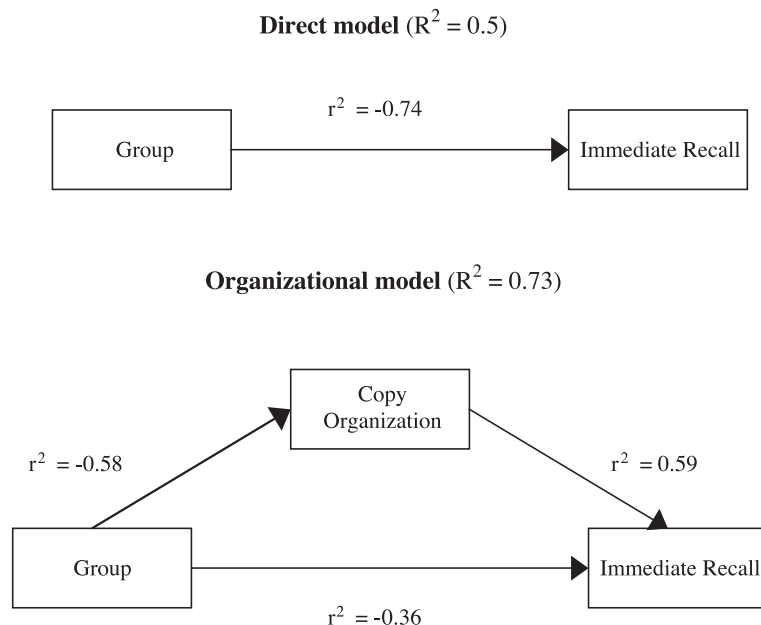


Fig. 1. Diagrams of direct and mediated models. Note: all Pearson correlations (r^2) between the score of each variables are statistically significant ($P < 0.001$), and they are represented in the different paths of the two models.

cally correlated with copy organization ($r^2=-0.76$, $P>0.001$) and RCFT immediate recall ($r^2=-0.68$, $P>0.001$). Moreover, the severity of compulsions was correlated with the same variables, copy organization ($r^2=0.53$, $P=0.001$), and RCFT immediate recall ($r^2=0.57$, $P<0.001$).

Finally, to investigate the influence of depressive symptoms on task performance, we conducted analyses of covariance (ANCOVAs), with BDI score used as a covariate, and it was not possible to establish the effect of depressive symptoms for any of the neuropsychological variables. Differences between groups remained statistically significant after controlling the effect of BDI score: RCFT immediate recall ($F=64.3$, $P<0.001$), copy organization ($F=32.6$, $P<0.001$), TMT-A ($F=8.64$, $P<0.005$), TMT-B ($F=29.7$, $P<0.001$), and Stroop effect ($F=24.1$, $P<0.001$). Other variables showed the same nonsignificant differences: RCFT copy accuracy ($F=0.51$, $P=0.51$) and Faces ($F=55.6$, $P<0.467$).

3.4. Effects of pharmacotherapy on test performance

To control for the effects of medication, non-parametric tests were conducted to test for group differences, but no differences were found between medicated ($n=12$) and nonmedicated ($n=23$) OCD subjects on any of the cognitive variables: RCFT copy accuracy (Mann–Whitney $U=123.0$; $P=0.597$); RCFT immediate recall (Mann–Whitney $U=133.0$, $P<0.858$), copy organization (Mann–Whitney $U=125.0$, $P<0.631$), TMT-A (Mann–Whitney $U=133.0$, $P<0.860$), TMT-B (Mann–Whitney $U=95.5$, $P<0.136$), and Stroop effect (Mann–Whitney $U=130.0$, $P<0.780$).

4. Discussion

The present study shows that OCD patients performed significantly worse than controls in immediate nonverbal memory (RCFT) and in all executive functions such as interference control (Stroop), mental set shifting (TMT), and organizational strategies (copy organization). As no differences were found in memory of faces where organizational strategies are minimal, it is possible to speculate that immediate nonverbal memory problems in OCD appear only

when organizational strategies mediate the recall process as it occurred during the initial copy of the RCFT figure. Thus, memory deficits appear to have less to do with memory per se and more to do with the degree of organization necessary to complete the task.

The statistical comparison of the regression models showed the organizational approach as having the highest explanatory power and demonstrated the involvement of organizational strategies in nonverbal impairment. Following the procedures of Baron and Kenny (1986) for testing mediation models, it has been possible to replicate the organizational-mediating model with our data. Furthermore, our data also demonstrated that the addition of different executive measures to the organizational model did not result in an enhancement of explanatory power. Therefore, the copy-organization scoring system of the RCFT (Savage et al., 1999) can be considered as a useful tool for assessing memory impairment in OCD, and copy organization is a strong predictor of subsequent free recall from memory, as has been previously suggested (Deckersbach et al., 2000a,b).

Moreover, we found significant correlations between nonverbal memory performances and the severity of obsessions. The more severe the obsessive symptomatology, the more impaired the organizational strategies and immediate recall. Thus, following Savage's model, a similar pathway can be proposed underlying both neuropsychological performance and cognitive activity. In both, attention to detail could be excessive and could prevent correct appreciation of the contextual information as a whole. In neuropsychological performance, excessive attention to detail might impede attention to more general information, resulting in impaired recall. In cognitive activity, the origin of obsessions could partially be explained as a result of excessive attention paid to some irrelevant information. Neuropsychological function would be an intermediate step between cerebral function and clinical symptomatology as formulated in Savage's model (Savage et al., 1995, 1999). However, the severity of compulsions was inversely correlated with nonverbal memory performances—as if severe compulsions could be weakening the effect of neuropsychological impairment. This relationship is more difficult to explain and does not seem to fit as well into Savage's model.

From a clinical point of view, the use of effective encoding strategies has been proposed as a way of ‘cognitive retraining’ (Savage, 1998), although the potential impact of cognitive retraining on clinical symptoms is still an open question. On the other hand, some interesting neuroimaging studies have shown that the effects of successful treatment with behaviour therapy (Baxter et al., 1992; Schwartz et al., 1996) are the same as with serotonin re-uptake inhibitors (Baxter et al., 1992; Swedo et al., 1992) and are located in the orbitofrontal cortex. The orbitofrontal cortex has also been identified as the neural system that underlies the organizational strategies during encoding (Savage et al., 2000b), and it will be interesting to test whether an improvement in neuropsychological functioning also leads to a normalization of metabolic abnormalities in the orbitofrontal cortex.

Finally, it has to be stressed that the conclusions of the present study are limited by a number of caveats such as small sample size or the fact that the experimental groups were not matched by age and sex. Further studies are needed to clarify the relationship between neuropsychological performance and symptomatology. For these purposes, analyses of comparable samples of OCD subtypes (e.g., washers, checkers) could well be relevant because the heterogeneity of the disorder can lead to different results for each subtype. It should be emphasised that neuropsychological models such as the ‘mnemonic hypothesis’ or the ‘organizational model’ provide no explanation for a number of OC phenomena such as contamination fears, exaggerated threat appraisal, inflated sense of personal responsibility, or superstitious rituals. Thus, our data concerning severity of compulsions do not fit in either of the two models.

In conclusion, memory impairments in OCD seem to be mediated by impaired strategic processing problems caused by the primary executive dysfunction. This impairment is positively correlated with severity of obsessive symptomatology and negatively with severity of compulsions. Finally, it can be concluded that Savage’s scoring system for measuring organizational approach in the RCFT represents a very simple and reliable approach that might be useful in research and also in a clinical setting.

References

- Abbruzzese, M., Ferr, S., Scarone, S., 1995. Wisconsin Card Sorting Test performance in obsessive compulsive disorder: no evidence for involvement of dorsolateral prefrontal cortex. *Psychiatry Research* 58 (1), 37–43.
- Alarcón, R.D., Libb, J.W., Boll, T.J., 1994. Neuropsychological testing in obsessive-compulsive disorder: a clinical review. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 6, 217–228.
- American Psychiatric Association, 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (Fourth ed.) Author, Washington, DC.
- Aronowitz, B.R., Hollander, E., DeCaria, C., Cohen, L., Saoud, J.B., Stein, D., Liebowitz, M.R., Rosen, W.G., 1994. Neuropsychology of obsessive compulsive disorder: preliminary findings. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology* 7, 81–86.
- Baron, R.M., Kenny, D.A., 1986. The moderator–mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of Personality and Social Psychology* 51, 1173–1182.
- Baxter, L.R., 1994. Positron emission tomography studies of cerebral glucose metabolism in obsessive compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 55 (Suppl. 10), 54–59.
- Baxter, L.R., Phelps, M.E., Mazziotta, J.C., Guze, B.H., Schwartz, J.M., Selin, C.E., 1987. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder: a comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Archives of General Psychiatry* 44, 211–218.
- Baxter, L.R., Schwartz, J.M., Mazziotta, J.C., Phelps, M.E., Pahl, J.J., Guze, B.H., Fairbanks, L., 1988. Cerebral glucose metabolic rates in non-depressed obsessive-compulsives. *American Journal of Psychiatry* 145, 1560–1563.
- Baxter, L.R., Schwartz, J.M., Bergmann, K.S., Szuba, M.P., Guze, B.H., Mazziotta, J.C., Alazraki, A., Selin, C.E., Ferng, H.K., Mundford, P., Phelps, M.E., 1992. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry* 49, 681–689.
- Beck, A.T., Ward, C.D., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J., 1961. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry* 4, 561–571.
- Boone, K., Ananth, J., Philpott, L., Kaur, A., Djenderedjan, A., 1991. Neuropsychological characteristics of non-depressed adults with obsessive compulsive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology* 4, 96–109.
- Christensen, K.L., Kim, S.W., Dysken, W., Hoover, K.M., 1992. Neuropsychological performance in obsessive compulsive disorder. *Biological Psychiatry* 31, 4–18.
- Cohen, L.J., Hollander, E., DeCaria, C.M., Stein, D.J., Simeon, D., Liebowitz, M.R., Aronowitz, B.R., 1996. Specificity of neuropsychological impairment in obsessive-compulsive disorder: a comparison with social phobic and normal controls subjects. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 8, 82–85.
- Cox, C.S., Fedio, P., Rapoport, J., 1989. Neuropsychological testing of obsessive-compulsive disorder adolescents. In:

- Rapoport, J. (Ed.), *Obsessive-Compulsive Disorder in Childhood and Adolescents*. American Psychiatric Press, Washington, DC.
- Deckersbach, T., Otto, M.W., Savage, C.R., Baer, L., Jenike, M.A., 2000a. The relationship between semantic organization and memory in obsessive-compulsive disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics* 69 (2), 101–107.
- Deckersbach, T., Savage, C.R., Henin, A., Mataix-Cols, D., Otto, M.W., Wilhelm, S., Rauch, S.L., Baer, L., Jenike, M.A., 2000b. Reliability and validity of a scoring system approach in the Complex Figure Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 22 (5), 640–648.
- Denman, S.B., 1984. *Denman Neuropsychology Memory Scale*. University of South Carolina, Charleston, SC.
- Dudley, W.N., Benuzillo, J.G., Carrico, M.S., 2004. SPSS and SAS programming for the testing of mediation models. *Nursing Research* 53 (1), 59–62.
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B., 1997. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders—Clinician Version (SCID-CV)*. American Psychiatric Press, Washington, DC. (Spanish Edition: Masson SA, 2001).
- Flor-Henry, P., Yeudell, L.T., Koles, Z.J., Howarth, B.G., 1979. Neuropsychological and power spectral EEG investigations of the obsessive-compulsive syndrome. *Biological Psychiatry* 14, 119–130.
- Greisberg, S., McKay, D., 2003. Neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: a review and treatment implications. *Clinical Psychology Review* 23, 95–117.
- Gross-Isseroff, R., Sasson, Y., Voet, H., Hendler, T., Luca-Haimovici, K., Kandel-Sussman, H., Zohar, J., 1996. Alternation learning in obsessive compulsive disorder. *Biological Psychiatry* 39, 733–738.
- Harvey, N.S., 1987. Neurological factors in obsessive-compulsive disorder. *British Journal of Psychiatry* 150, 567–568.
- Hollander, E., Cohen, L., Richards, M., Mullen, L., DeCaria, C., Stern, Y., 1993. A pilot study of the neuropsychology of obsessive-compulsive disorder and Parkinson's disease: basal ganglia disorders. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 5, 104–106.
- Khanna, S., 1988. Obsessive-compulsive disorder: is there a frontal lobe dysfunction? *Biological Psychiatry* 24, 602–613.
- Kuelz, K., Hohagen, F., Voderholzer, U., 2004. Neuropsychological performance in obsessive compulsive disorder: a critical review. *Biological Psychology* 65, 185–236.
- Kwon, J.S., Kim, J.J., Lee, D.W., Lee, J.S., Lee, D.S., Kim, M.S., Lyoo, I.K., Cho, M.J., Lee, M.C., 2003. Neural correlates of clinical symptoms and cognitive dysfunctions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 122, 37–47.
- Lezak, M.D., 1995. *Neuropsychological Assessment*. (Third ed) Oxford University Press, New York.
- MacKinnon, D.P., 1994. Analysis of mediating variables in prevention and intervention research. *NIDA Research Monograph* 139, 127–153.
- Martinot, J.L., Allilaire, J.F., Mazoyer, B.M., Hantouche, E., Huret, J.D., Legaut-Demare, F., Deslauries, A.G., Pappata, S., Baron, J.C., Syrota, A., 1990. Obsessive-compulsive disorder: a clinical, neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 82, 233–242.
- Mataix-Cols, D., Junqué, C., Sánchez-Turet, M., 1999. Neuropsychological functioning in a subclinical obsessive-compulsive sample. *Biological Psychiatry* 45, 898–904.
- Okasha, A., Raafat, M., Mahallawy, N., El Nahas, G., Seif El Dawla, A., Sayed, M., El Kholi, S., 2000. Cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 101, 281–285.
- Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M., Pantelis, C., 1998a. Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of fronto-striatal function. *Biological Psychiatry* 43, 348–357.
- Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M., Pantelis, C., 1998b. Neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder: a comparison with unipolar depression, panic disorder, and normal controls. *Archives of General Psychiatry* 55, 415–423.
- Rauch, S.L., Jenike, M.A., Alpert, N.M., Baer, L., Breiter, H.C., Savage, C.R., Fischman, A.J., 1994. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using ^{15}O -labeled CO_2 and positron emission tomography. *Archives of General Psychiatry* 51, 62–70.
- Savage, C.R., 1998. Neuropsychology of OCD: research findings and treatment implications. In: Jenike, M.A., Baer, L., Minichinello, W.E. (Eds.), *Obsessive-Compulsive Disorders: Practical Management*, (Third ed.) Mosby, St. Louis, MO, pp. 254–275.
- Savage, C.R., Baer, L., Keuthen, N.J., Brown, H.D., Scott, L.R., Jenike, M.A., 1995. Organizational strategies and nonverbal memory in obsessive-compulsive disorder. *Clinical Neuropsychology* 9, 293–294.
- Savage, C.R., Baer, L., Keuthen, N.J., Brown, H.D., Rauch, S.L., Jenike, M.A., 1999. Organizational strategies mediate nonverbal memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry* 45, 905–916.
- Savage, C.R., Deckersbach, T., Wilhelm, A.D., Rauch, S.L., Baer, L., Reid, T., Jenike, M.A., 2000a. Strategic processing and episodic memory impairment in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychology* 14 (1), 141–151.
- Savage, C.R., Deckersbach, T., Heckers, S., Wilhelm, A.D., Wagner, A.D., Schacter, D.L., Baer, L., Jenike, M.A., Rauch, S.L., 2000b. The contribution of orbitofrontal cortex to episodic memory impairment in OCD. *Biological Psychiatry* 47 (8, Suppl. 1), 13.
- Schmidtke, K., Schorb, A., Winkelmann, G., Hohagen, F., 1998. Cognitive frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry* 43, 666–673.
- Schwartz, J.M., Stoessel, P.W., Baxter, L.R., Martin, K.M., Phelps, M.E., 1996. Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification. *Archives of General Psychiatry* 53, 109.
- Seisdedos, N., Corral, S., Cordero, A., de la Cruz, M.V., Pereña, J., 1999. *Escala de Inteligencia Wechsler para adultos-III*. TEA Ediciones, Madrid.
- Sher, K., Frost, R., Otto, R., 1983. Cognitive deficits in compulsive checkers: an exploratory study. *Behaviour Research and Therapy* 21, 357–363.

- Sher, K., Man, B., Frost, R., 1984. Cognitive deficits in compulsive checkers: further exploration. *Behaviour Research and Therapy* 22, 493–502.
- Sher, K., Frost, R., Kushner, M., Crews, T., Alexander, J., 1989. Cognitive deficits in compulsive checkers: replication and extension in a clinical sample. *Behaviour Research and Therapy* 27, 65–69.
- Stein, D.J., 2002. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 360, 397–405.
- Swedo, S.E., Pietrini, P., Leonard, H.L., Schapiro, M.B., Rettew, D.C., Golberger, E.L., Rapoport, S.I., Rapoport, J.L., Grady, C.L., 1992. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. Revisualisation during pharmacotherapy. *Archives of General Psychiatry* 49, 690–695.
- Tallis, F., 1995. Memory functioning. In: Tallis, F. (Ed.), *Obsessive-Compulsive Disorder: A Cognitive and Neuropsychological Perspective*. John Wiley and Sons, New York.
- Tallis, F., 1997. The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: a review and consideration of clinical implications. *British Journal of Clinical Psychology* 36, 3–20.
- Tallis, F., Pratt, P., Jamani, N., 1999. Obsessive compulsive disorder, checking, and nonverbal memory: a neuropsychological investigation. *Behaviour Research and Therapy* 37, 161–166.
- Veale, D.M., Sahakian, B.J., Owen, A.M., Marks, I.M., 1996. Specific cognitive deficits in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychological Medicine* 26, 1261–1269.
- Wechsler, D., 1998. *The Wechsler Adult Intelligence Scale. (Third Edition)* The Psychological, San Antonio, TX.
- Wechsler, D., 1998. *The Wechsler Memory Scale. (Third Edition)* The Psychological, London.

Neuropsychological Performance in Children and Adolescents with Obsessive-Compulsive Disorder and Influence of Clinical Variables

Susana Andrés, Teresa Boget, Luisa Lázaro, Rafael Penadés, Astrid Morer, Manel Salamero, and Josefina Castro-Fornieles

Background: Several studies have found impairment in visual memory and visual organization in adults with obsessive-compulsive disorder (OCD), but little is known about the neuropsychological profile of children and adolescents with this disorder. The influence of clinical variables such as age, severity of obsessive-compulsive symptomatology, depressive symptomatology, and pharmacological treatment on cognitive performance in these patients has not been thoroughly studied.

Methods: A neuropsychological battery designed for this study was administered to 35 patients with DSM-IV-TR diagnosis of OCD without psychiatric comorbidity aged between 7 and 18 years and 35 gender- and age-matched healthy subjects.

Results: Children and adolescents with OCD performed significantly worse on verbal and visual memory and velocity. When depressive symptomatology was controlled, impairment in visual memory, visual organization, and velocity again was found, but impairment in verbal memory was not. Neuropsychological impairment was not related to age, obsessive-compulsive severity, and pharmacological treatment.

Conclusions: Children and adolescents with OCD without psychiatric comorbidity with acute illness show impairment in visual memory, visual organization, and velocity, similar to adults. The influence of depressive symptomatology is important in cognitive performance. No relation was found between neuropsychology and age, severity of obsessive-compulsive symptomatology, or pharmacological treatment in this study.

Key Words: Adolescents, children, executive functions, memory, neuropsychological tests, obsessive-compulsive disorder

Recently, obsessive-compulsive disorder (OCD) has been interpreted as a neuropsychiatric disorder with an organic basis (Stein 2002). Neuroimaging and neurosurgery studies of OCD have emphasized abnormalities in cortical-striatal-thalamic circuits. Specifically, it has been hypothesized that the orbital frontal and anterior cingulate regions play an important role in producing the disorder's symptoms (Baxter 1994; Bethier 2000; Choi *et al.* 2004; Kwon *et al.* 2003; Rauch *et al.* 1998; Saxena *et al.* 1998). By using this biological model as a starting point, Savage (1998) proposed that the neuropsychological impairment is an intermediate step between brain dysfunctions and clinical symptomatology. According to this view, the frontostriatal dysfunction causes an impairment in executive functions. Studies of these functions have identified difficulties in planning and organization, inflexibility, and impaired response inhibition in adults with OCD (Cassey *et al.* 1997; Fontenelle *et al.* 2004; Lucey *et al.* 1997; Muller *et al.* 2003; Rosenberg and Keshavan 1998; Rubia *et al.* 2001; Spitznagel and Suhr 2002). This primary dysfunction may affect other secondary functions such as nonverbal memory (Penades *et al.* 2005; Savage *et al.* 1996). Recent studies with adults have reported impaired recall of verbal information (Cabrera *et al.* 2001; Deckersbach *et al.* 2000; Savage *et al.* 2000b).

From the Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology (SA, LL, AM, JC-F) and Department of Clinical Psychology (TB, RP, MS), Hospital Clinic of Barcelona; and Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, University of Barcelona, Barcelona, Spain (TB, MS).

Address reprint requests to Susana Andrés, Ph.D., Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, Institute Clinic of Neurosciences, Hospital Clinic of Barcelona, C/Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Spain; e-mail: sandres@clinic.ub.es.

Received September 22, 2005; revised July 6, 2006; accepted July 13, 2006.

In the pediatric population, neuropsychological impairment has not been widely studied, and the results have been rather contradictory (Andres *et al.* 2002). An initial study (Behar *et al.* 1984) showed spatial-perceptual deficits suggestive of frontal dysfunction in a sample of 16 adolescents with OCD compared with normal adolescents. Patients with OCD showed deficits in mentally rotating themselves in space and in learning rules and patterns when solving mazes. No differences were found in memory and reaction time. Cox *et al.* (1989) replicated the Behar *et al.* (1984) study with 42 children and adolescents (mean age, 14 years) and 35 normal subjects and concluded that subjects with OCD have impaired executive functions and nonverbal memory. However, in that study only a verbal memory test (Rey's Auditory Verbal Test) and a visual memory test (Rey's Complex Figure Test) were used. Finally, Beers *et al.* (1999) compared frontal-lobe function in 21 children and adolescents with OCD who were approximately 12 years of age and in matched healthy subjects. Those investigators found no cognitive impairment on the basis of performance on frontal tests and concluded that OCD symptoms may not interfere with cognitive abilities at early stages in the illness.

Research into cognitive function in children and adolescents with OCD is limited, and the relative inconsistencies in the results mean that further studies of the topic are required. Differences in the age of patients, severity of disorder, pharmacological treatment, or differences in the tests used could explain the divergences in the results. Moreover, depressive symptomatology in patients has not been controlled in studies, despite its potential importance as a confounding variable (Basso *et al.* 2001; Moritz *et al.* 2001). Other confounding variables for the neuropsychological study of OCD are psychiatric comorbidity, very common in this disorder (Kuelz *et al.* 2004), and subclinical OC symptomatology in control patients (Mataix-Cols *et al.* 1999). Both variables should be controlled.

The main aim of this study was to describe the neuropsychological profile of children and adolescents with OCD without

psychiatric comorbidity during acute illness and to compare it with that of healthy subjects. Second, we aimed to establish the relation between neuropsychological performance and clinical variables such as age of patients, presence of subclinical depressive symptomatology, severity of OC symptomatology, and pharmacological treatment.

Methods and Materials

Subjects

Subjects were patients who met the DSM-IV-TR diagnostic criteria for OCD and were treated at the Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology at the Hospital Clinic in Barcelona between February 2002 and February 2005. In this period, 59 children and adolescents were assessed and diagnosed with OCD in our service. Exclusion criteria were comorbidity with any other psychiatric disorder, mental retardation, history of neurological impairment, or slight OC symptomatology. Twenty-seven (46%) patients who presented exclusion criteria were removed from the study: comorbidity with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD; 5 patients), ADHD and Tourette's syndrome (2), anxiety disorders (3), eating disorders (2), personality disorder (1), Asperger's syndrome (1), psychotic disorder (1), mental retardation (2), subclinical OCD (2), and OCD in partial remission (5). The final sample with acute OCD and without comorbidity included 35 subjects.

Subjects and their parents were interviewed by the same child-clinical psychologist (SA) and child psychiatrist (LL) to assess current psychopathology and developmental history, by using a semi-structured interview used in our service for clinical practice. Neuropsychological tests were administered and corrected by the same clinician (SA) on all subjects. Investigators were not blind to clinical status of subjects.

The control group included 35 volunteers who were group-matched by gender and age. Control subjects were recruited in schools. Children and adolescent volunteers were assessed by the same clinician (SA) with the same diagnostic interview. Six (14%) volunteer subjects were excluded and referred to their mental health center, because they presented with ADHD (1 subject), anxious symptomatology (3 subjects), and subclinical OC symptomatology (2 subjects). Thirty-five (86%) subjects included in the control group had no psychiatric history, and none presented psychiatric symptomatology at the time of assessment.

All subjects were from middle-class backgrounds, and all were in regular educational classes in school. All patients, controls, and parents gave written informed consent to participate in the study. The procedures were approved by the ethical committee of the hospital.

Nineteen patients (54%) first were diagnosed at our service and were treatment naïve. The rest of the sample had been diagnosed and treated at other centers and were referred to our hospital as a result of poor response to treatment. They were taking selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs; fluoxetine, 20 mg/d, or fluvoxamine, between 200 and 300 mg/d, or sertraline, 200 mg/d) at the time of assessment. None were responding to these treatments, and all of them were at the acute stage of the disorder. After the neuropsychological assessment, doses were increased or the medication was changed according to the clinical guidelines for treatment of OCD.

Clinical Measures

Depressive and OC symptomatology was assessed in all subjects by using a set of validated instruments with proven reliability, including the following.

The Children's Depression Inventory (CDI; Kovacs and Beck 1981) is a 21-item self-report used to assess presence and severity of depressive symptomatology in patients between 7 and 17 years-of-age. Scores range from 0 to 63 points.

The Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (CY-BOCS) (Scahill *et al.* 1997) is a semi-structured interview that measures symptom severity in childhood OCD. Maximum score is 40 points. Scores between 10 and 20 indicate slight impairment; between 21 and 30, moderate impairment; and between 31 and 40, severe impairment.

Cognitive Measures

Neuropsychological assessment in children and adolescents is difficult, because these patients present different developmental levels. A neuropsychological battery of tests was designed with internationally validated tests for use in this population (Lezak 1995), but some of them are not appropriate at particular ages. To minimize this error, we worked with raw scores in the data analyses and selected an age-matched control group. These measures were the following.

From the Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R; Wechsler 1974), we used the Vocabulary subtest to estimate level of intelligence, as Lezak (1995) proposes, and to control this confounding variable. Block Design was used to measure visual organization, and Digit Span and Coding were used to measure attention. The WISC-R was used because later versions of Wechsler's scale for children had not been validated in our country when our battery of tests was designed.

In the Wechsler Memory Scale-III (WMS-III; Wechsler 1997), the Logical Memory (LM) test assesses the number of details from two stories told by a psychologist that patients remember immediately (immediate recall; LM1) and 1 hour later (delayed recall; LM2). The Visual Reproduction (VR) test measures the number of details from five geometric figures that patients remember in immediate (VR1) and delayed (VR2) recall.

The Rey Complex Figure Test (RCFT; Rey 1964) evaluates perceptual organization and visual memory. We assessed the organizational strategy used to copy the RCFT (Savage *et al.* 1999). Subjects can obtain six points for different structural elements (central square, vertical and horizontal lines, central cross, and final angle) drawn during the copying task (Org RCFT). We assessed immediate (Rey1) and delayed (Rey2) recall of the figure. Time taken to copy the figure was recorded (RCFT time). The RCFT time was taken as a speed-of-processing-information variable, although it is hard to interpret because velocity in RCFT copy may be influenced by several factors such as visual organization or perfectionism.

The Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT; Rey 1964) measures immediate memory span, providing a learning curve of 15 words. We obtained the immediate recall score by adding all words correctly recalled in the five trials (Sum AVL). The percentage of words recalled after 1 hour in comparison to the last trial is taken as the measure of delayed recall (% AVL).

The Trail Making Tests A and B (TMT; Reitan and Wolfson 1985) assesses speed of processing information, attention, and cognitive flexibility. A Working Memory score was obtained on the basis of the differences between TMT A and B times.

The Wisconsin Card Sorting Test (WCST; Heaton *et al.* 1993) measures sorting and set-shifting ability. It assesses categories

achieved (number of correct runs of 10 sorts; WCST-cat), nonperseverative errors (WCST-no per err), and perseverative errors (i.e., the subject persists in sorting on the basis of an initial erroneous guess; WCST-per err). The WCST-per err measure is related to problems in forming concepts and conceptual flexibility.

The Controlled Oral Word Association Test (FAS; Ozak 1995) assesses the oral production of spoken words, beginning with a designated letter, in 90 seconds. The letters used were “F”, “A”, and “S”. The score is the sum of three trials.

The Stroop Test (Golden 1978) is based on the finding that it takes longer to name colors than to read words and takes even longer to read the name of a color when it is printed in some other color. Patients who fail this test tend to have difficulty in concentrating and in warding off distractions.

Data Analysis

For the first objective, neuropsychological differences between OCD patients and controls were compared by using a multiple analysis of variance (MANOVA). Because children and adolescents were mixed, a second analysis was made with only adolescents (12–18 years) to study the effect of age in neuropsychological performances. For the second objective, neuropsychological performance in both groups was compared with a multiple analysis of covariance, by using the CDI score as a covariate for controlling subclinical depressive symptomatology. Pearson correlations were used only in the OCD group between CY-BOCS scores and neuropsychological tests. Finally, to study the effect of medication on neuropsychological performance, a MANOVA was performed between patients with and without medication at the time of assessment. Statistical analysis was performed by using the SPSS 10.0 package. Values of *p* were set conservatively at *p* < .01.

Results

General Characteristics

Each group included 17 (49%) girls and 18 (51%) boys, with a mean age of 13 years and 8 months (OCD group: mean, 13.84; SD, 2.78 and control group: mean, 13.81; SD, 2.74; *t* = .046, *p* < .963).

Subjects with OCD scored significantly higher on the CDI than controls, though the mean score was below the cutoff point (19) for moderate depression (OCD: mean, 13.33; SD, 7.43; control group: mean, 6.92, SD, 2.78; *t* = 5.250, *p* < .000). In the OCD group, CY-BOCS total mean was 27.66 (SD, 5.34), with similar scores in obsessions (mean, 14.6; SD, 2.7) and compulsions (mean, 13.1; SD, 3.7).

Neuropsychological Differences Between OCD and Control Group and Relation to Age

Intelligence was estimated by standard score on the Vocabulary subtest of the WISC-R. No differences were found between the two groups (OCD: mean, 12.4; SD, 7.1 and control: mean, 11.5; SD, 2.6; *t* = .717, *p* < .476). Intelligence levels were within the average range.

Table 1 shows differences between both groups in neuropsychological tests. Both groups showed a global difference in their cognitive performance [MANOVA: $F(1,68) = 1.946$, *p* < .044, effect size < .443].

In memory tests, the OCD group obtained lower scores on delayed recall of logical memory, but not on immediate recall. No differences were found on the RAVLT. The OCD group performed worse on immediate VR (VR1) but did not forget more

Table 1. Differences in Neuropsychological Tests between Obsessive–Compulsive Disorder (OCD) Group and Control Group

	OCD, Mean (SD)	Control, Mean (SD)	<i>F</i> (1, 68)	<i>p</i>	Effect Size
LM1	40.46 (10.5)	44.46 (8.6)	2.984	.089	.042
LM2	24.51 (7.57)	29.06 (6.31)	7.441	.008	.099
Sum AVL	53.06 (10.85)	53.94 (6.88)	.166	.685	.002
% AVL	86.83 (14.25)	89.19 (12.5)	.576	.451	.008
VR1	89.34 (12.21)	98.94 (6.08)	17.348	.000	.203
VR2	67.60 (19.17)	73.26 (22.79)	1.048	.310	.015
Rey1	17.62 (9.42)	23.12 (5.76)	8.683	.004	.113
Rey2	16.42 (9.29)	22.47 (5.9)	10.550	.002	.134
Digit Span	13.54 (3.31)	13.17 (4.03)	.177	.675	.003
Coding	58.77 (16.67)	62.17 (16.78)	.823	.368	.012
RCFT Time	257.65 (135.1)	175.14 (60.78)	10.868	.002	.138
Blocks	40.97 (13.01)	45.69 (11.27)	2.975	.089	.042
Org RCFT	2.43 (1.80)	3.37 (1.91)	4.507	.037	.062
Copy RCFT	31.87 (5.86)	33.91 (2.52)	3.581	.063	.050
TMT	52.91 (31.05)	45.49 (26.48)	1.123	.293	.016
Stroop	47.97 (7.35)	51.57 (6.96)	4.422	.039	.061
FAS	45.71 (20.95)	44.26 (17.42)	.055	.815	.001
WCST Cat	4.97 (1.47)	5.66 (.97)	5.548	.021	.075
WCST No Per Err	20.09 (11.07)	13.26 (7.68)	8.994	.004	.117
WCST Per Err	12.26 (8.72)	8.14 (7.99)	4.723	.033	.065

% AVL, percentage of recalled words in delayed recall; LM1, Logical Memory, immediate recall; LM2, Logical Memory, delayed recall; Org RCFT, organization of copy of RCFT; RCFT time, seconds for copy of RCFT; Rey1, Rey Complex Figure test (RCFT), immediate recall; Rey2, RCFT, delayed recall; Sum AVL, sum of 5 trials of Rey Auditory Verbal Learning test; TMT, Trail Making Tests A and B; VR1, visual reproduction, immediate recall (WMS); VR2, visual reproduction, delayed recall; WCST, Wisconsin Card Sorting Test (Cat, categories; No Per Err, nonperseverative errors; Per Err, perseverative errors).

information in delayed recall. In the RCFT, the two groups' results on the figure-copying task and their organization (according to Savage's system) were similar, but the OCD group recalled fewer details in immediate and delayed recall. The OCD group took significantly longer on the RCFT copying task. No differences between the groups were found in Digit Span, Digit Symbol, or Block Design. In the executive tests, no differences were found on the FAS, Stroop, or TMT. The OCD group showed highly significant nonperseverative errors on the WCST.

The statistical analyses were repeated without younger children (7–11 years). There were 43 subjects aged between 12–18 years (OCD group, *n* = 27; control group, *n* = 26). The same differences between the groups were found for global analyses [MANOVA: $F(1,53) = 2.070$, *p* < .032, effect size < .584]. The OCD group performed worse in VR1 [$F(1,53) = 19.779$, *p* > .000], immediate recall of the RCFT [$F(1,53) = 10.314$, *p* > .002], delayed recall of the RCFT [$F(1,53) = 12.606$, *p* < .001], RCFT copying time [$F(1,53) = 9.580$, *p* < .003], and nonperseverative errors of the WCST [$F(1,53) = 7.160$, *p* < .010].

Neuropsychological Performance, Subclinical Depressive Symptomatology, and Severity of OC Symptomatology

Even though patients with comorbid depressive disorders were excluded by a clinical interview, in our sample, OCD patients and controls presented differences in depressive symptomatology (measured by CDI). To control these confounding variables, the statistical analyses were repeated with the raw CDI score as a covariate (Table 2).

Results were very similar to the first comparison. Again, no differences were shown in verbal memory (RAVLT), digit span,

Table 2. Differences in Neuropsychological Tests between Obsessive–Compulsive Disorder (OCD) Group and Control Group with Children's Depression Inventory as a Covariate

	OCD, Mean (SD)	Control, Mean (SD)	<i>F</i> (1, 67)	<i>p</i>	Effect Size
LM1	40.46 (10.5)	44.46 (8.6)	1.004	.320	.015
LM2	24.51 (7.57)	29.06 (6.31)	5.172	.026	.072
Sum AVL	53.06 (10.85)	53.94 (6.88)	.002	.965	.000
% AVL	86.83 (14.25)	89.19 (12.5)	.744	.391	.011
VR1	89.34 (12.21)	98.94 (6.08)	20.259	.000	.232
VR2	67.60 (19.17)	73.26 (22.79)	2.002	.162	.029
Rey1	17.62 (9.42)	23.12 (5.76)	11.337	.001	.145
Rey2	16.42 (9.29)	22.47 (5.9)	14.383	.000	.177
Digit Span	13.54 (3.31)	13.17 (4.03)	.069	.793	.001
Coding	58.77 (16.67)	62.17 (16.78)	6.690	.012	.091
RCFT Time	257.65 (135.1)	175.14 (60.78)	16.633	.000	.199
Blocks	40.97 (13.01)	45.69 (11.27)	8.485	.005	.112
Org RCFT	2.43 (1.80)	3.37 (1.91)	7.790	.007	.104
Copy RCFT	31.87 (5.86)	33.91 (2.52)	9.514	.003	.124
TMT	52.91 (31.05)	45.49 (26.48)	.874	.353	.013
Stroop	47.97 (7.35)	51.57 (6.96)	5.326	.024	.074
FAS	45.71 (20.95)	44.26 (17.42)	.055	.816	.001
WCST Cat	4.97 (1.47)	5.66 (.97)	5.718	.020	.079
WCST No Per Err	20.09 (11.07)	13.26 (7.68)	13.512	.000	.168
WCST Per Err	12.26 (8.72)	8.14 (7.99)	5.961	.017	.082

% AVL, percentage of recalled words in delayed recall; LM1, Logical Memory, immediate recall; LM2, Logical Memory, delayed recall; Org RCFT, organization of copy of RCFT; RCFT time, seconds for copy of RCFT; Rey1, Rey Complex Figure test (RCFT), immediate recall; Rey2, RCFT, delayed recall; Sum AVL, sum of 5 trials of Rey Auditory Verbal Learning test; TMT, Trail Making Tests A and B; VR1, visual reproduction, immediate recall (WMS); VR2, visual reproduction, delayed recall; WCST, Wisconsin Card Sorting Test (Cat, categories; No Per Err, nonperseverative errors; Per Err, perseverative errors).

coding, FAS, Stroop, TMT, and some variables of WCST (categories and perseverative errors). Significant differences were found in VR1, immediate and delayed recall on the RCFT, copying time on the RCFT, and nonperseverative errors of the WCST. Three tests showed significant differences between the groups: Block Design as well as RCFT organization and copy, all related to visuospatial organization. Differences in delayed recall of logical memory were not found in this analysis.

Pearson correlations between CY-BOCS (obsessions, compulsions, and total score) and neuropsychological tests were not significant for any of the variables.

Effects of Pharmacological Treatment on Test Performance

The condition for inclusion in the study was acute stage of the disorder, with substantial impairment. Sixteen patients who were taking medication were included because they presented severe symptomatology at the time of assessment. Clinical variables were compared with Student *t* tests. Patients with medication were older than those without (with medication: mean, 14.9; SD, 2.2; without medication: mean, 12.9; SD, 2.9; $t = -2.203$; $p < .035$), and they had longer time of OCD evolution (in months; with medication: mean, 57.19; SD, 32.15; without medication: mean, 19.26; SD, 16.8; $t = -4.284$; $p < .000$). The mean of CY-BOCS scores was slightly higher in patients with medication (mean, CY-BOCS = 29.05, SD = 4.6) than in treatment-naïve patients (mean = 26.05, SD = 5.4; $t = -2.023$; $p < .051$). No differences in CDI score were found (with medication: mean, 13.46; SD, 8.78; without medication: mean, 13.06; SD, 8.7; $t = -1.50$; $p < .882$). A statistical analysis of neuropsychological

performance between patients with and without medication was performed with a MANOVA; no differences were found between the groups ($F = 0.329$, $p < .03$; Table 3).

Discussion

The present study shows that, like adults, children and adolescents with OCD without psychiatric comorbidity during acute illness show impairment in neuropsychological functions such as visual memory, velocity, and visual organization. Depressive symptomatology was a confounding variable in neuropsychological performance, altering verbal memory and visual organization. Age, severity of OCD symptomatology, pharmacological treatment, or time since onset of disorder were not related to neuropsychological impairment in children and adolescents with OCD in this study.

Comparing children and adolescents with OCD with a matched group of healthy subjects, the OCD group exhibited cognitive impairment on a selected subset of neuropsychological tests, performing worse on immediate and delayed visual memory, delayed logical memory, and a complex copy task and making more errors in a sorting task. Similar findings have been reported in studies with adult patients, who have shown a neuropsychological profile characterized by impairment in visual memory and executive functions (Greisberg and McKay 2003; Kuelz *et al.* 2004). Some studies with OCD adults suggest impairment in verbal memory (Cabrera *et al.* 2001; Deckersbach *et al.* 2000; Savage *et al.* 2000b); this also was found in our study.

Table 3. Differences in Neuropsychological Tests between Patients with Medication at Time of Assessment and without Pharmacological Treatment Patients

	With Medication, Mean (SD)	Without Medication, Mean (SD)	<i>F</i> (1, 35)	<i>p</i>	Effect Size
LM1	41.06 (11.9)	39.9 (9.6)	.094	.761	.003
LM2	24.81 (7.7)	24.26 (7.6)	.044	.834	.001
Sum AVL	55.31 (9.92)	51.16 (11.49)	1.284	.265	.037
% AVL	85.28 (12.28)	88.24 (15.59)	.329	.570	.010
VR1	91.50 (8.92)	88.32 (14.18)	.604	.443	.018
VR2	72.06 (14.81)	64.68 (22.72)	1.240	.273	.036
Rey1	14.7 (9.05)	20.07 (9.24)	2.975	.094	.083
Rey2	14.09 (8.65)	18.39 (9.57)	1.912	.176	.055
Digit Span	13.44 (2.76)	13.74 (3.78)	.069	.794	.002
Coding	59.56 (12.94)	58.11 (19.60)	.065	.801	.002
RCFT time	275.3 (160.1)	232.3 (98.1)	.950	.337	.028
Blocks	39.44 (9.57)	42.26 (15.47)	.403	.530	.012
Org RCFT	1.81 (1.42)	2.95 (1.96)	3.714	.063	.101
Copy RCFT	32.68 (4.48)	31.18 (6.86)	.563	.458	.017
TMT	49.5 (32.17)	55.58 (30.71)	.326	.572	.010
Stroop	48.75 (7.51)	47.32 (7.36)	.324	.573	.010
FAS	50.63 (17.02)	42.11 (23.55)	1.453	.237	.042
WCST Cat	4.87 (1.51)	5.06 (1.47)	.132	.719	.004
WCST No Per Err	19.56 (11.38)	20.42 (11.11)	.051	.823	.002
WCST Per Err	12.56 (8.27)	11.89 (9.31)	.049	.825	.001

% AVL, percentage of recalled words in delayed recall; LM1, Logical Memory, immediate recall; LM2, Logical Memory, delayed recall; Org RCFT, organization of copy of RCFT; RCFT time, seconds for copy of RCFT; Rey1, Rey Complex Figure test (RCFT), immediate recall; Rey2, RCFT, delayed recall; Sum AVL, sum of 5 trials of Rey Auditory Verbal Learning test; TMT, Trail Making Tests A and B; VR1, visual reproduction, immediate recall (WMS); VR2, visual reproduction, delayed recall; WCST, Wisconsin Card Sorting Test (Cat, categories; No Per Err, nonperseverative errors; Per Err, perseverative errors).

However, unlike adult patients, children and adolescents did not show impairment in some of the executive functions assessed, such as verbal fluency or cognitive flexibility, and were less definitive than adults in others such as sorting or response inhibition. This finding may corroborate those of other studies with children and adolescents (Beers *et al.* 1999) that do not find alterations in executive functions in this population. There are two possible explanations for this. The first is that after some years of evolution, some executive functions may show impairment. The other is that certain neuropsychological symptoms of OCD may not emerge until critical prefrontal systems mature, during adolescence or later (Beers *et al.* 1999; Savage and Rauch 2000).

Comorbid depression is a common concurrent symptomatology in patients with OCD, and previous studies have suggested that it may play an important role in neuropsychological impairment (Moritz *et al.* 2001; Basso *et al.* 2001). To study the influence of subclinical depression in our sample, analyses were repeated by using the CDI score as a covariate. When depressive psychopathology was controlled, the profile of the OCD group in visual memory and velocity again was impaired, but not in delayed recall of logical memory. Moreover, patients performed worse on three tests related to visual organization: block design as well as organization and copying of the RCFT. These results show that depressive symptomatology plays a role in neuropsychological performance, influencing executive functions, especially in visual organization, a function that typically is associated with OCD cognitive impairment. However, verbal-memory deficit may be a nonspecific impairment that is secondary to depressive symptomatology but is not specific to OCD impairment. Visual organization, visual memory, and velocity may be functions that are impaired in children and adolescents with OCD, independently of depressive symptomatology. This proposal is supported by neuroimaging studies, in which alterations in orbitofrontal-striatal circuits have been suggested, and related to impairment in organizational strategies and visual memory (Greisberg *et al.* 2003; Savage *et al.* 2000a).

However, in the present study, children and adolescents did not show any correlation between OC symptom severity and neuropsychological performance. Little is known on the relation between these variables; some investigators do not find a correlation (Deckersbach *et al.* 2000), but others do (Penades *et al.* 2005). The failure to find consistent associations between neuropsychological impairment and symptom severity in OCD patients supports the hypothesis that cognitive deficits in patients are not simply epiphenomena of their OC symptoms (Kuelz *et al.* 2004). It is possible that samples of OCD subtypes such as washers or checkers are related more directly to neuropsychological functioning than severity, but our sample was not large enough to create subgroups.

Finally, medication was not a confounding variable of cognitive impairment, because child and adolescent patients medicated with SSRIs did not differ from treatment-naïve patients on any cognitive function. These results are similar to those of studies in adult patients (Mataix-Cols *et al.* 2002). However, time since onset of disorder showed no relation to cognitive impairment, possibly because our patients are very young.

In summary, children and adolescents with OCD show impairment in visual memory, velocity, and visual organization when they are acutely ill and do not develop psychiatric comorbidity. A limitation of this study is the small sample size, which precludes the study of subgroups. Subgroup type may be related to neuropsychological deficit and disorder severity. To our

knowledge, this is the first study of the influence of clinical variables such as comorbidity, depressive subclinical symptomatology, medication, or severity of OC symptomatology in neuropsychological dysfunction of children and adolescents with OCD. Neuropsychological research in children and adolescents with OCD is still developing, and more studies with subgroups of patients classified by age or type of symptoms are necessary. Establishing the cognitive function of psychiatric disorders may further our understanding of these conditions. This is especially important in the pediatric population because children and adolescents are in the process of developing their cognitive functions, and deficits in these areas can affect their academic and social adaptation. Longitudinal studies are necessary to clarify how OCD alters the child's developmental course. Comprehensive treatment must take these impairments into consideration, because some children may need specific treatment.

This work was supported by an End of Residency Training Award (SA) from the Hospital Clinic of Barcelona.

- Andres S, Lazaro L, Canalda G, Boget T (2002): Aspectos neuropsicologicos del trastorno obsesivo compulsivo. *Rev Neurol* 35:959–963.
- Basso MR, Bornstein RA, Carona F, Morton R (2001): Depression accounts for executive function deficits in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 14:241–245.
- Baxter LE (1994): Positron emission tomography studies of cerebral glucose metabolism in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 55(10 suppl):54–59.
- Beers SR, Rosenberg DR, Dick EL, Williams T, O'Hearn KM, Birmaher B, *et al.* (1999): Neuropsychological study of frontal lobe function in psychotropic-naïve children with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 156:777–779.
- Behar D, Rapoport JL, Berg CJ, Denckla MB, Mann L, Cox C, *et al.* (1984): Computerized tomography and neuropsychological test measures in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 141:363–369.
- Bethier ML (2000): Cognitive function in the obsessive-compulsive disorder associated with cerebral lesions. *Rev Neurol* 30:762–772.
- Cabrera AR, McNally RJ, Savage CR (2001): Missing the forest for the trees? Deficient memory for linguistic gist in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med* 31:1089–1094.
- Cassey B, Trainor R, Orendi JL, Schubert AB, Nystrom LE, Giedd JN, *et al.* (1997): A developmental functional MRI study of prefrontal activation during performance of a go/no-go task. *J Cogn Neurosci* 9:835–847.
- Choi JS, Kang DH, Kim JJ, Ha TH, Lee JM, Youn T, *et al.* (2004): Left anterior subregion of orbitofrontal cortex volume reduction and impaired organizational strategies in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res* 38:193–199.
- Cox CS, Fedio P, Rapoport JL (1989): Neuropsychological testing of obsessive-compulsive adolescents. In: Rapoport JL, editor. *Obsessive-Compulsive Disorder in Children and Adolescents*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Deckersbach T, Otto MW, Savage CR, Baer L, Jenike MA (2000): The relationship between semantic organization and memory in obsessive-compulsive disorder. *Psychother Psychosom* 69:101–107.
- Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Versiani M (2004): Patients with obsessive-compulsive disorder (OCD) displayed cognitive deficits consistent with a dorsolateral-striatal circuit. *Psychol Med* 34:181–183.
- Golden CJ (1978): *Stroop Color and Word Test*. Wood Dale, IL: Stoelting.
- Greisberg S, McKay D (2003): Neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: A review and treatment implications. *Clin Psychol Rev* 23:95–117.
- Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay G, Curtiss G (1993): *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Kovacs M, Beck AT. An empirical-clinical approach toward a definition of childhood depression. In: JG Schultebrand, A Raskins, editors. *Depression in Childhood: Diagnosis, Treatment and Conceptual Models*. New York: Raven Press, 1977, p 1.

- Kuelz AK, Hohagen F, Voderholzer U (2004): Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: A critical review. *Biol Psychol* 65:185–236.
- Kwon JS, Kim JJ, Lee DW, Lee JS, Lee DS, Kim MS, *et al.* (2003): Neural correlates of clinical symptoms and cognitive dysfunctions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 122:37–47.
- Lezak MD (1995): *Neuropsychological Assessment*, 3rd ed. New York: Oxford University Press: 333–686.
- Lucey JV, Burness CE, Costa DC, Gacinovic S, Pilowsky LS, Ell PJ, *et al.* (1997): Wisconsin Card Sorting Task (WCST) errors and cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Br J Med Psychol* 70: 403–411.
- Mataix-Cols D, Alonso P, Pifarré J, Menchón JM, Vallejo J (2002): Neuropsychological performance in medicated vs. unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 109:255–264.
- Mataix-Cols D, Junque C, Sanchez-Turet M (1999): Neuropsychological functioning in a subclinical obsessive-compulsive sample. *Biol Psychiatry* 45:898–904.
- Moritz S, Birkner C, Kloss M, Jacobsen D, Fricke S, Bothern A, *et al.* (2001): Impact of comorbid depressive symptoms on neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. *J Abnorm Psychol* 110:653–657.
- Muller SV, Johannes S, Wieringa B, Weber A, Muller-Vahl K, Matzke M, *et al.* (2003): Disturbed monitoring and response inhibition in patients with Gilles de la Tourette syndrome and co-morbid obsessive-compulsive disorder. *Behav Neurol* 14:29–37.
- Penades R, Catalan R, Andres S, Salamero M, Gasto C (2005): Executive function and nonverbal memory on obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 133:81–90.
- Rauch SL, Whalen PJ, Dougherty D, Jenike MA (1998): Neurobiological models of obsessive-compulsive disorder. In: MA Jenike, L Baer, WE Minichello, eds. *Obsessive Compulsive Disorders: Practical Management*. St Louis, MO: Mosby, 222–253.
- Reitan RM, Wolfson D (1985): *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*. Tucson, AZ: Neuropsychology Press.
- Rey A (1964): *L'Examen Clinique en Psychologie*. Paris, France: Presses Universitaires de France.
- Rosenberg DR, Keshavan MS (1998): Toward a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 43:623–640.
- Rubia K, Russell T, Overmeyer S, Brammer MJ, Bullmore ET, Sharma T, *et al.* (2001): Mapping motor inhibition: Conjunctive brain activations across different versions of go/no-go tasks. *Neuroimage* 13: 250–261.
- Savage CR (1998): Neuropsychology of OCD. In: MA Jenike, L Baer, WE Minichello, eds. *Obsessive Compulsive Disorders: Practical Management* St Louis, MO: Mosby, 1998:255–275.
- Savage CR, Baer L, Keuthen NJ, Brown HD, Rauch SL, Jenike MS (1999): Organizational strategies mediate nonverbal memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 45:905–916.
- Savage CR, Deckersbach T, Heckers S, Wilhelm AD, Wagner AD, Schacter DL, *et al.* (2000a): The contribution of orbitofrontal cortex to episodic memory impairment in OCD. *Biol Psychiatry* 47(8 suppl 1):S13.
- Savage CR, Deckersbach T, Wilhelm S, Rauch SL, Baer L, Reid T, *et al.* (2000b): Strategic processing and episodic memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychology* 14:141–151.
- Savage CR, Keuthen NJ, Jenike MA (1996): Recall and recognition memory in obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 8:99–103.
- Savage CR, Rauch SL (2000): Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 157:1182–1183.
- Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR (1998): Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 173(suppl 35):24–37.
- Scahill L, Riddle MA, McSwiggan-Hardin M, Ort SI, King RA, Goodman WK, Cicchetti D, *et al.* (1997): Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale: Reliability and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:844–852.
- Spitznagel MB, Suhr JA (2002): Executive function deficits associated with symptoms of schizotypy and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 110:151–163.
- Stein DJ (2002): Obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 360:397–405.
- Wechsler D (1974): *Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R)*. New York, NY: The Psychological Corporation.
- Wechsler D (1997): *Wechsler Memory Scale*, 3rd ed. San Antonio, TX: Psychological Corporation.



Changes in cognitive dysfunction in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder after treatment

Susana Andrés ^{a,*}, Luisa Lázaro ^a, Manel Salamero ^{b,c}, Teresa Boget ^{b,c}, Rafael Penadés ^b, Josefina Castro-Fornieles ^a

^a *Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, Institute Clinic of Neurosciences, Hospital Clinic, C/ Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Spain*

^b *Department of Clinical Psychology, Hospital Clinic, Barcelona, Spain*

^c *Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, University of Barcelona, Spain*

Received 13 October 2006; received in revised form 18 March 2007; accepted 18 April 2007

Abstract

The majority of follow-up studies show stability of deficits after treatment in adults with obsessive-compulsive disorder (OCD), regardless of improvement in symptomatology, and this suggests a possibly chronic dysfunction of the dorsolateral-striatal circuit. To our knowledge, this is the first study to explore the evolution of cognitive dysfunction in children and adolescents with OCD after treatment. A neuropsychological battery designed for this study was administered to 29 OCD patients aged between 7 and 18 years before and after 6 months of naturalistic treatment, and to 22 healthy subjects of similar age, sex and intellectual level. In the first assessment, the OCD group performed worse on some tests of memory, speed of information processing and executive functions, this being similar to the cognitive dysfunction described in adult patients. After treatment the cognitive profile of the OCD group was normalized, and many of the significant differences present in the first assessment disappeared. Children and adolescents did not show the stability in cognitive dysfunction described in studies with adults. Six months of effective treatment normalized cognitive performance in young patients, who showed an important response to treatment.

© 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: Neuropsychological tests; Adolescents; Children; Obsessive-compulsive disorder; Follow-up; Cognitive disorders

1. Introduction

Cognitive dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD) has been studied by various authors (Andres et al., 2002; Greisberg and McKay, 2003). The majority of studies in adult OCD patients mainly describe impairment in executive functions and non-verbal memory (Fontenelle et al., 2004; Penades et al., 2005; Savage and Rauch, 2000; Savage et al., 2000), and similar deficits have also been found in the paediatric population (Behar et al., 1984; Cox et al., 1989; Andres et al., 2007). However, other studies have

not reported dysfunctions in either children (Beers et al., 1999) or adults (Simpson et al., 2006) with OCD, and describe a similar performance to control subjects.

The nature of cognitive dysfunction in patients with OCD has recently been the subject of debate. One explanation is that these dysfunctions are related to state factors such as medication, severity of disorder or comorbidity (Aycicegi et al., 2003; Kuelz et al., 2004). In contrast, some authors argue that cognitive dysfunctions, especially in inhibitory processes, are not secondary to state factors and therefore form a trait feature of the disorder (Chamberlain et al., 2005). These studies suggest that the stability of deficits, regardless of improvements in symptomatology, is indicative of chronic dysfunction

* Corresponding author. Tel./fax: +34 93 227 99 74.

E-mail address: sandres@clinic.ub.es (S. Andrés).

of the brain structures involved in OCD, for example, the dorsolateral-striatal circuit (Nielen and Den Boer, 2003). However, follow-up studies are necessary to increase our knowledge about the stability of cognitive dysfunctions at different ages.

Several authors have studied brain changes in different structures and functional neuroimaging after treatment in patients with OCD (Choi et al., 2004; Kang et al., 2003; Baxter et al., 1992; Szeszko et al., 2004; Gilbert et al., 2000). However, changes in neuropsychological performance among these patients have been less widely studied, and the research conducted has been restricted to adult patients. Some reports describe a persistence of cognitive dysfunction after different periods of treatment. Nielen and Den Boer (2003) found that after 12 weeks of treatment with fluoxetine OCD patients showed persistence of their cognitive impairments. Similar results were reported by Kim et al. (2002) after 4 months of treatment. Patients in this study improved their performance, but still performed worse than controls, despite clinical improvement. This team found similar results one year after beginning naturalistic treatment in patients (Roh et al., 2005). These studies suggest that cognitive impairments in OCD are not secondary to symptoms and therefore form a trait feature of the disorder. Moreover, these authors suggest that the nature of the deficits refers to a chronic dysfunction of the dorso-striatal circuit.

In contrast, some studies have observed an improvement in neuropsychological performance to normal levels after treatment. Moritz et al. (1999) found that patients with the best response to behavioural therapy improved their cognitive performance after therapy, and their profile showed normal scores. Non-responders showed stability in their impaired profile after treatment. The two groups were similar at first assessment.

Sieg et al. (1999) found similar results to Moritz. Minor responders produced lower scores for some functions in comparison to controls, and these differences were found before and after treatment.

Kuelz et al. (2006) have recently reported similar results. After treatment OCD patients showed improvement in their cognitive performance, and the performance of major responders was comparable to that of controls on all cognitive measures. Minor responders improved to a significantly lesser extent on some tests (visual memory) and remained impaired on nonverbal fluency at follow-up.

To our knowledge there is no follow-up study of neuropsychological performance in children and adolescents with OCD before and after treatment. Thus, the main aim of the present research was to study possible changes in cognitive performance in children and adolescents with OCD after 6 months of treatment in comparison with healthy controls. Due to high brain plasticity in children and adolescents in comparison to adults, we expected that our patients would show changes in their cognitive performance after treatment if this was successful.

2. Method

2.1. Subjects and procedures

Subjects were 29 patients meeting DSM-IV-TR diagnostic criteria for OCD and who were consecutively seen in the Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology at the Hospital Clinic in Barcelona between February 2002 and February 2005. They formed part of a larger sample of patients included in a previous cross-sectional study of cognitive dysfunction before treatment in comparison with a group of sex- and age-matched healthy subjects (Andrés et al., 2007). All of them were children and adolescents between 7 and 18 years old. The inclusion criteria was that the patients showed a OCD with important interference in their daily activity and a score as high as 20 on the Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (CY-BOCS) (Scahill et al., 1997). Disorder is considered "moderate" with this score. Patients with a CY-BOCS lower than this score were excluded.

Exclusion criteria were comorbidity with any other current psychiatric disorder following DSM-IV-TR criteria (APA, 2000) estimated low intellectual level (Standard Score less than 6 on the Vocabulary sub-test of the WISC-R), or history of neurological injury.

The control group comprised 22 healthy volunteers of similar age and sex. They were recruited from schools in Barcelona. None of the control subjects had a psychiatric history or presented psychiatric symptomatology at the time of assessment. As with patients, intellectual level was an exclusion criterion, and subjects with a Standard Score less than 6 on the Vocabulary sub-test of the WISC-R were excluded.

Parents of all subjects gave written informed consent regarding participation in the study. The procedures were approved by the Ethics Committee of the hospital.

Subjects (patients and controls) and their parents were interviewed about current psychopathology and developmental history by an experienced child clinical psychologist (S.A.) and an experienced child psychiatrist (L.L.) with the usual interview used in our department. This is a semi-structured interview for clinical administration to parents and subjects separately. We assess all past and present DSM-IV-TR diagnoses of subjects and their developmental history.

Patients and control subjects were assessed with a comprehensive neuropsychological battery at the beginning. The tests were administered by the same psychologist (S.A.). At the time of the first assessment, all patients were in an acute stage of the disorder (CY-BOCS higher than 20 points). Patients received a naturalistic pharmacological treatment (with SSRIs (90%) or clomipramine (10%)), together with individual and parental counselling. Nineteen patients (65.5%) received structured cognitive-behavioural treatment following March's manual (March and Mulle, 1998) in addition to pharmacotherapy. Control subjects

and patients were assessed with the same battery 6 months after the first evaluation.

2.2. Clinical assessment

To assess obsessive symptomatology the CY-BOCS was administered to patients at both assessment times. The CY-BOCS is a semi-structured interview that measures symptom severity in childhood OCD. This interview has a graduated rating scale to measure the severity of OCD symptoms, with a maximum of 40 points. The CY-BOCS Scores between 10 and 20 indicate slight impairment, 21–30 moderate impairment, and 31–40 severe symptomatology. Total score is the sum of score in two subscales: obsessions and compulsions, that measures the severity in each kind of symptoms. The range of this subscales is from 0 to 20 points.

2.3. Neuropsychological tests

Neuropsychological assessment in children and adolescents is difficult because these patients present different developmental levels. We designed a battery based on internationally validated tests for use in this population (all tests cited in [Lezak, 1995](#)), although some of them are not appropriate at certain ages (for example, the WISC-R in subjects over 16 years old). To minimize this error we worked with raw scores in the data analyses. Range of the values of each instrument is included in the brackets.

Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R) ([Wechsler, 1974](#)): We used the Vocabulary subtest (0–64 points) to estimate level of intelligence and to control for this confounding variable. Block Design (0–62) was used as a visual organization measure. Digit Span (0–28) and Coding (0–93) were also used. We used the WISC-R because later versions have not been validated in our country.

Wechsler Memory Scale III (WMS-III) ([Wechsler, 1997](#)): The Logical Memory (LM) (0–73) test assesses the number of details from two stories told by a psychologist and which patients remember immediately (immediate recall, LM1) and one hour later (delayed recall, LM2). The Visual Reproduction (VR) (0–104) test measures the number of details from five geometric figures that patients remember in immediate (VR1) and delayed (VR2) recall.

Complex Figure Test (CFT): This evaluates perceptual organization and visual memory. In the first assessment, the Rey Complex Figure Test (RCFT) ([Rey, 1964](#)) (0–36 points in all conditions) was used. To avoid a learning effect, we used an alternative complex figure made by Taylor at retesting ([Taylor, 1979](#)). We assessed immediate (3 min) (CFT1) and delayed recall (60 min) (CFT2) of the figure. Time taken to copy the CFT was recorded (CFT Time) and we also assessed the organizational strategy used to copy the RCFT ([Savage et al., 1999](#)). Subjects can obtain six points for different structural elements (central

square, vertical and horizontal lines, central cross and final angle) drawn during the copying task (CFT Org). The structural elements of Taylor's figure were the same as the Rey figure, but the central cross was substituted by the other horizontal line.

Rey's Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) ([Rey, 1964](#)): This measures immediate memory span, providing a learning curve of 15 words. We obtained the immediate recall score by adding all words correctly recalled in the five trials (Sum AVL) (0–75). The percentage of words recalled after 1 h in comparison to the last trial is taken as the measure of delayed recall (% AVL) (0–100). List B of the RAVLT was used at the second assessment to avoid a learning effect.

Trail Making Tests A and B (TMT) ([Reitan and Wolfson, 1985](#)): These assess speed in processing information, attention and cognitive flexibility. A working memory score was obtained on the basis of the differences between TMT-A and B times (TMT B–A). Score is the number of seconds for completing the task.

Wisconsin Card Sorting Test (WCST) ([Heaton et al., 1997](#)): This measures sorting and set shifting ability. It assesses categories achieved (number of correct runs of 10 sorts) (WCST-categories) (0–6), number of sorting errors (WCST-errors), perseverations in a response (WCST-perseverations) and perseverative errors (i.e. the subject persists in sorting on the basis of an initial erroneous guess) (WCST-perseverative errors). Scores do not have limits.

Controlled Oral Word Association Test (FAS) ([Lezak, 1995](#)): This assesses the oral production of spoken words beginning with a designated letter over a period of 90 s. The letters used were F, A and S. The score is the sum of three trials. Score does not have limit.

Stroop Test (Stroop) ([Golden, 1978](#)) (20–80 points): This is an inhibition-of-response test. It is based on the finding that it takes longer to name colours than to read words, and even longer to read the name of a colour printed in some other colour. Patients must inhibit an automatic response (read the word) and make a controlled response (to say the colour of the word). Subjects who fail this test tend to have difficulty in concentrating and in warding off distractions. This problem has been related to the difficulty experienced by OCD patients in controlling automatic responses like repetitive behaviours ([Jenike et al., 2001](#)).

2.4. Statistical analysis

The differences on the neuropsychological tests administered at the first and second assessment times for each group were analysed by the Student's *t*-test. Changes between the first and second assessment were analysed using a multivariate repeated measures analysis of variance (MANOVA) with time of testing (first *vs.* follow-up) as the within-subject factor and diagnostic group (OCD *vs.* control) as the between-subject factor.

The demographic characteristics for the OCD and control groups were compared by *t*-test for quantitative variables and with the χ^2 test for dichotomous variables (sex).

3. Results

3.1. Demographic characteristics

There was no significant difference in the ages of the OCD group (mean: 13.46; SD: 2.83) and control group (mean: 13.06; SD: 2.84) (age: $t = 0.49$, $df = 49$, $p = 0.620$). In terms of sex, the OCD group comprised 13 (44.8%) girls and 16 (55.2%) boys, while the control group had 10 (45.5%) girls and 12 (54.5%) boys. These differences were also not significant ($\chi^2 = 0.490$; $df = 1$; $p = 0.484$). Intellectual level estimated by the Vocabulary sub-test of the WISC-R (Standard Score) showed a performance in the normal range (OCD mean: 11.5 (SD: 2.7); control mean: 11.9 (SD: 2.8)), there being no significant differences between the groups ($t = 0.098$, $df = 49$, $p = 0.923$).

3.2. Clinical variables

Mean age of OCD onset in patients was 10.32 (SD: 2.9) years, with a mean of 35.59 (SD: 28.8) months of evolution.

The OCD group produced higher CY-BOCS scores on the first assessment (mean total: 27.50; SD: 5.42) than at follow-up (mean total: 11.96; SD: 8.37; $t = 11.72$, $df = 27$, $p < 0.0001$). These differences were significant on obsessions (first assessment = 13(3.9); follow-up = 5.8(4.1); $t = 9.56$, $df = 27$, $p < 0.0001$) and compulsions (first assessment = 14.5(2.6); follow-up = 6.1(4.3); $t = 11.25$, $df = 27$, $p < 0.0001$). Differences in the CY-BOCS score before and after treatment showed that patients decreased by a mean of 58.7% (SD: 28.9) on this test between the two assessments. This percentage has been considered “from moderate to important” in studies about therapeutic response (Jenike et al., 2001).

3.3. Neuropsychological performance

Table 1 shows the performances on the neuropsychological tests for the OCD and control groups at the first assessment and at follow-up.

At the first assessment, the OCD group performed worse on verbal and visual memory, speed of information processing and some executive functions as compared to the control group. On verbal memory, patients showed worse recall of a logical story in delayed evocation (LM2, $t = -2.2$, $df = 49$, $p = 0.028$) when compared to controls. On visual memory the OCD group presented worse immediate recall on Visual Reproduction (VR1, $t = -2.83$, $df = 49$, $p = 0.007$). They also showed a slower copying performance on the CFT than did the control group ($t = 2.25$, $df = 49$, $p = 0.028$). Inhibition of an automatic response (Stroop, $t = -2.40$, $df = 49$, $p = 0.020$) and some variables of the WCST (categories, errors, perseverations)

also showed a worse performance in the OCD group (categories: $t = -2.17$, $df = 49$, $p = 0.036$; errors: $t = 2.15$, $df = 49$, $p = 0.036$; perseverations: $t = 2.03$, $df = 49$, $p = 0.048$).

After 6 months of treatment and improvement of disorder in the OCD group, differences in neuropsychological performance were found. The OCD group, in comparison with control group, showed a more significant global improvement (MANOVA (interaction time and group): $F = 2.056$, $df = 27$, $p = 0.037$).

In the univariate analysis, two tests showed the most significant improvement: immediate recall of Visual Reproduction (VR1) and copying time on the CFT (CFT Time). Statistical analysis of VR1 showed no effect for time of testing. However, there was an interaction effect ($F = 6.51$, $df = 1$, $p = 0.014$). The patient group showed greater improved performance than did the control group. As a result, the difference observed between the two groups at the first assessment disappeared at the follow-up test (Fig. 1a).

Similar results were found for copying time on the CFT (CFT Time). This test showed an effect for time of testing in both groups ($F = 41.98$, $df = 1$, $p = 0.001$), as well as an interaction effect ($F = 0.218$, $df = 1$, $p = 0.027$). These results illustrate that both groups had improved by the second assessment time in comparison to the first, but the OCD group showed the most important change (Fig. 1b).

When neuropsychological profiles of both groups are compared at follow-up, the majority of differences from the first assessment disappear. At the second assessment, differences with respect to the control group were only found on verbal memory. The OCD group recalled fewer details for immediate (LM1, $t = -2.6$, $df = 49$, $p = 0.012$) and delayed (LM2, $t = -2.2$, $df = 49$, $p = 0.032$) reproduction of the story. Differences in the other cognitive variables were not found (Table 1).

4. Discussion

To our knowledge, this is the first study to assess the evolution of neuropsychological dysfunction in children and adolescents with OCD after clinical improvement. The main finding was that children and adolescents did not show stability in cognitive dysfunction, and after 6 months of effective treatment their cognitive performance was in the normal range.

In the first assessment, patients performed worse on delayed verbal memory, immediate visual memory, speed of information processing, inhibition of an automatic response and categorization compared with healthy controls. Our results reveal that children and adolescents with OCD in an acute moment of the disorder show similar cognitive impairments to adults with the same disorder (Kuelz et al., 2004). These results are consistent with those of other studies with a paediatric population (Behar et al., 1984; Cox et al., 1989).

Table 1
Neuropsychological test performance for the OCD and control groups at first assessment and follow-up

	First assessment				Follow-up			
	OCD (n = 29)	Control (n = 22)	t	P pre	OCD (n = 29)	Control (N = 22)	t	P post
LM								
Immediate	40.5 (10.8)	44.5 (7.5)	-1.49	0.142	42.4 (8.8)	48.7 (8.1)	-2.6	0.012*
Delayed	24.6 (7.7)	29.1 (6.3)	-2.2	0.028*	26.8 (7.6)	31.3 (6.5)	-2.2	0.032*
AVL-Sum	52.6 (10.7)	53.8 (7.6)	-0.13	0.663	53.5 (9.8)	51 (6.8)	1.05	0.321
% Recall	88.1 (13.6)	88.6 (13)	-0.41	0.896	87.2 (12.5)	88.9 (10)	-5.2	0.603
VR -immediate	89.4 (14.4)	98.1 (7)	-2.83	0.007*	95.6 (8.9)	97.2 (7.4)	-0.66	0.509
Delayed	67.3 (24.5)	72 (25)	-0.66	0.508	74.8 (24.6)	79.3 (18.8)	-0.73	0.481
CFT								
Copy	32 (5.7)	33.6 (2.7)	-1.17	0.244	34 (2.2)	34.6 (2)	-1.12	0.266
Immediate recall	18.7 (9.2)	22.4 (5.7)	-1.64	0.086	26.6 (6.6)	30 (5.8)	-1.89	0.064
Delayed recall	17.7 (9.1)	21.7 (5.5)	-1.95	0.057	25.7 (6.2)	28.5 (5.9)	-1.62	0.112
Time (s)	239.7 (101.6)	184.8 (59.1)	2.25	0.028*	140.6 (53.6)	137.3 (64.1)	0.20	0.839
Organization	2.7 (1.7)	3 (1.7)	-0.48	0.631	3.8 (1.8)	3.8 (2)	0.17	0.986
Digit Span	13.6 (3.6)	13.5 (4.5)	0.26	0.979	14 (3.6)	13.7 (4.6)	0.19	0.846
Coding	58.6 (17.3)	59.2 (17.1)	-0.12	0.9	62.5 (16.3)	62.4 (18.3)	0.27	0.979
Block Design	42.2 (13.4)	44 (11.7)	-0.05	0.619	45 (12)	47.7 (11.2)	-0.81	0.418
TMT (s)								
A	39.9 (14.5)	37.5 (15.8)	0.56	0.577	35.4 (10.3)	30.1 (11.6)	1.69	0.096
B	91.8 (39.6)	86.8 (43.7)	0.42	0.672	84.4 (27.9)	68.9 (30)	1.90	0.063
B-A	51.9 (32)	49.3 (32.1)	0.28	0.775	49 (22.8)	38.7 (21.7)	1.62	0.110
Stroop	47.9 (7.7)	52.9 (6.8)	-2.40	0.020*	53.2 (7.4)	54.2 (8.6)	-0.47	0.639
FAS	44.2 (23.8)	44 (19.7)	0.04	0.965	47.5 (18.8)	44.9 (22)	0.45	0.651
WCST								
Categories	4.9 (1.6)	5.6 (0.6)	-2.17	0.036*	5.4 (1.4)	5.8 (0.6)	-1.21	0.232
Errors	31.6 (17.9)	22.4 (12.4)	2.15	0.036*	24.3 (17.8)	17.7 (13.3)	1.44	0.154
Perseverations	13.9 (11)	8.3 (7.9)	2.03	0.048*	8.5 (10.4)	5.2 (8)	1.22	0.226
Perseverative errors	12 (9.1)	7.3 (7)	1.99	0.052	8 (11.3)	4.2 (6.6)	1.38	0.174

'P pre' = significance level at first assessment between OCD and control groups. 'P post' = significance level at follow-up assessment.

LM = Logical Memory (WMS); AVL = Rey Auditory Verbal Learning test; Sum = sum of five trials of AVL; % = percentage of recalled words in delayed recall of AVL; VR = Visual Reproduction (WMS); CFT = Complex Figure Test, time = seconds for copy of RCFT; organization = organization of copy of CFT; TMT = Trail Making Test; FAS = verbal fluency; WCST = Wisconsin Card Sorting Test.

* $p < 0.05$.

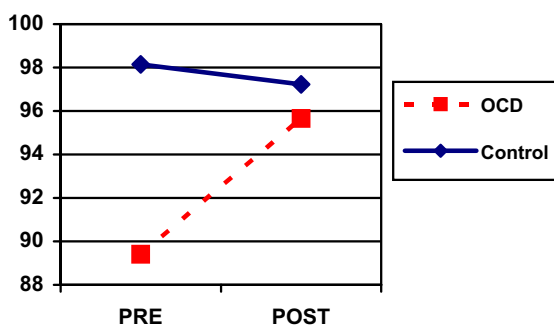


Fig. 1a. Changes in immediate Visual Reproduction (VR1) between first assessment and follow-up in OCD and control group (maxim score 104).

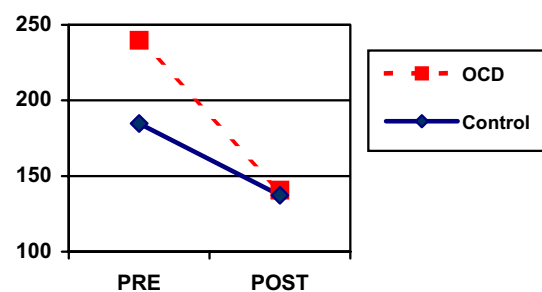


Fig. 1b. Changes in copying time of Complex Figure Test (CFT) (in seconds) between first assessment and follow-up in OCD and control group.

After 6 months of naturalistic treatment, patients showed a significant improvement in obsessive-compulsive symptomatology. A general improvement was also found on cognitive variables. Although both groups scored better at the second assessment than at the first, they did not show the same improvement. Children and adolescents with OCD showed a more significant change in overall performance of neuropsychological tests. Dysfunction on the

immediate visual memory test and speed of information processing improved particularly in the group of patients in comparison to the control group. By the second assessment these variables reached the same level as for controls, and most of the initially observed differences disappeared. Overall improvement in both groups can be explained by a learning effect at the second assessment, but the greater improvement in the OCD group can be attributed to

changes in clinical state between the two assessment times. After 6 months of treatment the OCD group only performed worse on immediate and delayed recall of verbal memory. A possible explanation for this is related to learning ability at the time of the first assessment. It may be that control subjects learn more than patients at the first assessment, as the latter experience important interference from their psychopathology. As the stories used were the same in both assessments subjects with greater learning abilities at the first assessment recalled the story better the second time. This is a limitation of our study. Longitudinal studies need to use parallel forms of all memory tests to avoid learning effects at second assessments.

The results of this study do not support the findings reported in some longitudinal studies with OCD adults, where cognitive dysfunction persisted completely after clinical improvement (Kim et al., 2002; Roh et al., 2005). These studies suggest that neuropsychological impairment is stable over time because it reflects a chronic dorso-lateral dysfunction (Nielen and Den Boer, 2003). Other authors (Chamberlain et al., 2005) argue that stability of dysfunction may be a neurocognitive marker in a sub-group of patients with OCD. It may be that as the disorder evolves, patients with OCD stabilize their deficits. The normalization of cognitive performance after treatment does not support this endophenotypic hypothesis in children and adolescents. Time of evolution could be an explanatory variable with respect to the differences found between adults and children and adolescents. Time of evolution in our sample was around three years and it may be that this is a shorter time of evolution than among adult patients, as well as being one which occurs at a developmental age where changes are possible.

An alternative explanation could be that only a sub-group of patients show cognitive dysfunction as a stable trait, and would consequently have a worse evolution, with the disorder persisting into adulthood. Neurocognitive impairment could be an endophenotypic marker for a sub-group of patients, who would show maintained dysfunction after treatment.

Our results do, however, agree with studies that found improvement in cognitive performance after treatment in adults with OCD (Kuelz et al., 2006; Moritz et al., 1999; Sieg et al., 1999). In these studies patients were only treated with cognitive-behaviour therapy (CBT) and the authors attribute improvement to the ability of CBT strategies to improve flexibility in cognitive processes. In our study the treatment was naturalistic: all patients were taking medication and some of them also received CBT. Thus, in our study it is not possible to attribute the cognitive improvement to the strategies learned in CBT, because not all patients received this treatment. Change in cognitive performance may, however, be attributable to improvement in clinical state, because all patients improved their obsessive symptomatology by the second assessment.

Although there are no longitudinal studies of neuropsychological performance in OCD children these results are consistent with other findings for children and adolescents.

Beers et al. (1999) assessed executive functions in children and adolescents with OCD and found no cognitive dysfunction among them. They concluded that these patients would still not show dysfunction in cognitive performance early in their illness. It should be noted that their sample was younger than ours (mean age: 12 years old). Cognitive dysfunction could show instability in the early stages of a disorder and yet become more stable and severe as the disorder evolves. Due to the instability of cognitive performance, it is very important to control for severity of illness and time of evolution at the point of assessment. This variable is also important in studies with adult patients. State of disorder (acute stage or partial remission) is not controlled for in cross-sectional research, and discrepancies between studies may be caused by this variable. Therefore, cognitive performance in OCD patients would vary as the disorder evolves, at least in younger patients.

In summary, the present study has demonstrated that children and adolescents with OCD do not show persistent cognitive dysfunction after treatment and partial remission of the disorder. In an acute stage of the disorder, and before treatment, children and adolescents with OCD have specific cognitive impairments very similar to those in adult patients. However, after 6 months of effective treatment the OCD group achieved similar scores to the control group on functions that were previously impaired. As regards the endophenotypic hypothesis, stability of dysfunction as a neurocognitive marker in OCD patients remains unclear in children and adolescents with a shorter time of evolution of disorder and an important response to treatment.

The stability of the dysfunction may primarily affect a sub-group of patients, and be related to severity or another clinical aspect of the disorder. A limitation of the present study is the small sample size, which precludes the study of sub-groups. The other important limitation is the selection of tests. Neuropsychological tests are limited in children and adolescents and some of them have not been validated in the Spanish population.

Further studies about the evolution of cognitive dysfunction in children, adolescents and adults with OCD are necessary. Knowledge of cognitive performance at different ages and stages of disorder would help in studying sub-groups of OCD patients, and in finding endophenotypic markers among clinical and neurocognitive variables.

Conflict of interest

The authors do not have any conflict of interests.

Role of funding sources

This study was made possible thanks to the End of Residency Training Award granted to the first author by the Hospital Clinic of Barcelona and from the Spanish Ministry of Health, Instituto de Salud Carlos III, REM-TAP

Network (Red de Enfermedades Mentales) (Ref. RD06/0011/0006).

Contributors

The authors of this paper are the contributors of this study.

Acknowledgements

This study was made possible thanks to the End of Residency Training Award granted to the first author by the Hospital Clinic of Barcelona and from the Spanish Ministry of Health, Instituto de Salud Carlos III, REM-TAP Network (Red de Enfermedades Mentales) (Ref. RD06/0011/0006).

References

- American Psychiatric Association. In: Masson, editor. DSM-IV-TR: diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed., text revision (Spanish edition); 2000.
- Andrés S, Lazaro L, Canalda G, Boget T. Aspectos neuropsicológicos del Trastorno Obsesivo-Compulsivo. *Revista de Neurología* 2002;35(10):959–63.
- Andrés S, Boget T, Lazaro L, Penades R, Morer A, Salamero M, et al. Neuropsychological performance in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder and influence of clinical variables. *Biological Psychiatry* 2007;61:946–51.
- Aycicegi A, Dinn WM, Harris CL, Erken H. Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder: effects of comorbid conditions on task performance. *European Psychiatry* 2003;18(5):241–8.
- Baxter LR, Schwartz JM, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Mazziotta JC, et al. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry* 1992;49(9):681–9.
- Behar D, Rapoport JL, Berg CJ, Denckla MB, Mann L, Cox C, et al. Computerized tomography and neuropsychological test measures in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* 1984;141:363–9.
- Beers SR, Rosenberg DR, Dick EL, Williams T, O'Hearn KM, Birmaher B, et al. Neuropsychological study of frontal lobe function in psychotropic-naive children with obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* 1999;157:1182–3.
- Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA, Robbins TW, Sahakian BJ. The neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neuroscience and Behavioural Reviews* 2005;29:399–419.
- Choi JS, Kang DH, Kim JJ, Ha TH, Lee JM, Youn T, et al. Left anterior subregion of orbitofrontal cortex volume reduction and impaired organizational strategies in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research* 2004;38:193–9.
- Cox CS, Fedio P, Rapoport JL. Neuropsychological testing of obsessive-compulsive adolescents. In: Rapoport JL, editor. *Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents*. Washington (DC): American Psychiatric Press; 1989. p. 73–85.
- Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Versiani M. Patients with obsessive-compulsive disorder (OCD) displayed cognitive deficits consistent with a dorsolateral-striatal circuit. *Psychological Medicine* 2004;34(1):181–3.
- Gilbert AR, Moore GJ, Gregory J, Keshavan MS, Paulson LA, Narula V, et al. Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with obsessive-compulsive disorder who are taking paroxetine. *Archives of General Psychiatry* 2000;57(5):449–56.
- Golden CJ. Stroop color and word test. Wood Dale (IL): Stoelting Co.; 1978.
- Greisberg S, McKay D. Neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: a review and treatment implications. *Clinical Psychology Review* 2003;23:95–117.
- Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay G, Curtiss G. Wisconsin Card Sorting Test (WCST). TEA Ediciones; 1997.
- Jenike MA, Baer L, Minichello E. Visión general del trastorno obsesivo-compulsivo. In: *Trastornos Obsesivo-Compulsivos*. 3rd ed. Boston: Harcourt; 2001. p. 3–11.
- Kang DH, Kwon JS, Kim JJ, Youn T, Park HJ, Kim MS, et al. Brain glucose metabolic changes associated with neuropsychological improvements after 4 month of treatment in patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2003;107:291–7.
- Kim MS, Park SJ, Shin MS, Kwon JS. Neuropsychological profile in patients with obsessive-compulsive disorder over a period of 4-month treatment. *Journal of Psychiatric Research* 2002;36:257–65.
- Kuelz AK, Hohagen F, Voderholzer U. Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review. *Biological Psychology* 2004;65:185–236.
- Kuelz AK, Riemann D, Halsband U, Vielhaber K, Unterrainer J, Kordon A, et al. Neuropsychological impairment in obsessive-compulsive disorder – improvement over the course of cognitive behavioral treatment. *Journal of clinical and experimental Neuropsychology* 2006;28:1273–87.
- Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1995, p. 333–686.
- March JS, Mulle K. *OCD in children and adolescents. A cognitive-behavioral treatment manual*. New York: The Guilford Press; 1998.
- Moritz S, Kloss M, Katenkamp C, Birkner C, Hand I. Neurocognitive functioning in OCD before and after treatment. *CNS Spectrums* 1999;4:21–2.
- Nielen MM, Den Boer JA. Neuropsychological performance of OCD patients before and after treatment with fluoxetine: evidence for persistent cognitive deficits. *Psychological Medicine* 2003;33(5):917–25.
- Penades R, Catalan R, Andrés S, Salamero M, Gasto C. Executive function and nonverbal memory on obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research* 2005;133:81–90.
- Rey A. *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France; 1964.
- Reitan RM, Wolfson D. *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery*. Tucson: Neuropsychology Press; 1985.
- Roh KS, Shin MS, Kim MS, Ha TH, Shin YW, Lee KJ, et al. Persistent cognitive dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder: a naturalistic study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2005;59:539–45.
- Savage CR, Rauch SL. Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* 2000;157:7.
- Savage CR, Baer L, Keuthen NJ, Brown HD, Rauch SL, Jenike MS. Organizational strategies mediate nonverbal memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry* 1999;45:905–16.
- Savage CR, Deckersbach T, Wilhelm S, Rauch SL, Baer L, Reid T, et al. Strategic processing and episodic memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychology* 2000;14:141–51.
- Seahill L, Riddle MA, McSwiggin-Hardin M, Ort SI, King RA, Goodman WK, et al. Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: reliability and validity. *Journal of American Academy Children and Adolescents Psychiatry* 1997;36(6):844–52.
- Sieg J, Leplow B, Hand I. Neuropsychologische Minderleistungen und Therapieerfolg bei der Zwangsstörung. *Verhaltenstherapie* 1999;9:7–14.
- Simpson HB, Rosen W, Huppert JD, Lin SH, Foa EB, Liebowitz MR. Are there reliable neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder? *Journal of Psychiatric Research* 2006;40(3):247–57.
- Szeszko PR, MacMillan S, McMeniman M, Lorch E, Madden R, Ivey J, et al. Amygdala volume reductions in pediatric patients with obses-

- sive-compulsive disorder treated with paroxetine: preliminary findings. *Neuropsychopharmacology* 1974;29(4):826–32.
- Taylor LB. Psychological assessment of neurosurgical patients. In: Rasmussen T, Marino R, editors. *Functional surgery*. New York: - Raven Press; 1979.
- Wechsler D. Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R). Madrid: TEA Ediciones; 1974.
- Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Third Edition (WMS-III). San Antonio: The Psychological Corporation; 1997.