



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΕΣ»**

Ερευνητική Διπλωματική Εργασία

**«ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ mGLUR2/3 ΑΓΩΝΙΣΤΗ LY379268 ΣΕ  
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΑΓΧΟΥΣ ΚΑΙ ΙΔΕΟΨΥΧΑΝΑΓΚΑΣΤΙΚΗΣ  
ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ»**

**ΓΡΙΒΑΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ  
ΨΥΧΟΛΟΓΟΣ**

*ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:  
ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΠΙΤΣΙΚΑΣ  
ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ*

Θα ήθελα να ευχαριστήσω:

τον κ.Σακελλαρίδη Νικόλαο, Καθηγητή Φαρμακολογίας στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, διευθυντή του εργαστηρίου για την υποδοχή στο εργαστήριο.

τον κ.Πιτσικά Νικόλαο, Επίκουρο Καθηγητή Φαρμακολογίας στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και επιβλέπων καθηγητής της διπλωματικής μου εργασίας για την απεριόριστη επιστημονική συμβολή του και την ανεκτίμητη βοήθειά του στην εκπόνηση της διπλωματικής αυτής εργασίας.

την κ.Βασιλάκη Άννα, Επίκουρη Καθηγήτρια Φαρμακολογίας στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την αμέριστη βοήθεια και την επιστημονική της συμβολή καθ'όλη την διάρκεια της παραμονής μου στο εργαστήριο.

την κ.Αντωνίου Κατερίνα, Επίκουρη Καθηγήτρια Φαρμακολογίας στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για τις επιστημονικές της συμβουλές και την βοήθεια της.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</b>	<b>5</b>
<b>ΑΓΧΟΣ.....</b>	<b>5</b>
Ορισμός.....	5
<b>ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ ΤΟΥ ΑΓΧΟΥΣ.....</b>	<b>7</b>
Εγκεφαλικές δομές και άγχος.....	7
Αμυγδαλή και άγχος.....	7
Υπομέλανας τόπος και άγχος.....	8
Κορχομετωπιαίος φλοιός και άγχος.....	8
Ιππόκαμπος και άγχος.....	9
<b>Φαρμακολογία του άγχους.....</b>	<b>9</b>
Νορεπινεφρίνη και άγχος.....	9
Σεροτονίνη και άγχος.....	10
GABA και άγχος.....	11
Γλουταμινικό οξύ και άγχος.....	13
<b>ΙΔΕΟΨΥΧΑΝΑΓΚΑΣΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ (ΙΨΔ).....</b>	<b>14</b>
<b>Ορισμός.....</b>	<b>14</b>
<b>Χαρακτηριστικά συμπτώματα της ΙΨΔ.....</b>	<b>15</b>
<b>Γενετικοί παράγοντες.....</b>	<b>17</b>
<b>Εγκεφαλικές δομές και ΙΨΔ.....</b>	<b>17</b>
<b>Νευροχημικό υπόστρωμα της ΙΨΔ.....</b>	<b>23</b>
Σεροτονίνη και ΙΨΔ.....	23
Ντοπαμίνη και ΙΨΔ.....	25
Γλουταμινικό οξύ και ΙΨΔ.....	26
Νευροπεπτίδια και ΙΨΔ.....	27
<b>ΙΟΝΤΟΤΡΟΠΙΚΟΙ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΟΤΡΟΠΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΟΥ</b>	
<b>ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ.....</b>	<b>28</b>
<b>Ιοντοτροπικοί υποδοχείς του γλουταμινικού οξέος.....</b>	<b>28</b>
<b>Μεταβολοτροπικοί υποδοχείς του γλουταμινικού οξέος.....</b>	<b>29</b>

<b>ΜΕΤΑΒΟΛΟΤΡΟΠΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΟΥ ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ.....</b>	<b>31</b>
<b>LY379268.....</b>	<b>33</b>
LY379268 και σχιζοφρένεια.....	34
LY379268 και κατάχρηση ουσιών.....	35
LY379268 και πόνος.....	36
LY379268 και άγχος.....	36
<b>mCPP.....</b>	<b>37</b>
<b>ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ.....</b>	<b>37</b>
<b>ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....</b>	<b>38</b>
<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>41</b>
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....</b>	<b>52</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>55</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>72</b>

# A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

## A.1. ΑΓΧΟΣ

### A.1.1. Ορισμός

Είναι μια κοινή αντίδραση που σε κάποιο βαθμό απαντάται στους περισσότερους ανθρώπους με την μορφή υπερβολικής αντίδρασης σε ήπια στρεσογόνα γεγονότα. Αποτελεί κοινό σύμπτωμα για ευρύ φάσμα διαφορετικών ψυχικών παθήσεων, ενώ είναι το επικρατούν σύμπτωμα στις φοβίες, τις καταστάσεις πανικού, την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή και την γενικευμένη αγχώδη διαταραχή. Φοβία είναι επίμονος παράλογος φόβος για ένα συγκεκριμένο αντικείμενο, χώρο, δραστηριότητα. Η κατάσταση που έχει ως αποτέλεσμα ως αποτέλεσμα το άτομο να επιθυμεί έντονα την αποφυγή αυτού που φοβάται (κλειστοφοβία, αραχνοφοβία, αγοραφοβία). Ο πανικός εμφανίζεται ξαφνικά και απότομα και συνοδεύεται από ένα αίσθημα κινδύνου ή επικείμενης καταστροφής μαζί με μια εσωτερική παρόρμηση διαφυγής. Το άγχος συχνά περιγράφεται ως μια κατάσταση που εμπλέκει λειτουργίες γνωστικές, σωματικές, συναισθηματικές και συμπεριφορικές. Οι όροι στρες και άγχος συχνά συγχέονται ή χρησιμοποιούνται ως συνώνυμοι από πολλούς συγγραφείς και επιστήμονες.

Δεν υπάρχει άνθρωπος που να μην έχει νιώσει άγχος. Παρ' όλα αυτά ακριβής ορισμός του όρου είναι δύσκολος γιατί η έννοια αυτή χρησιμοποιείται για ένα ευρύ φάσμα αντιδράσεων του ατόμου. Όλοι οι άνθρωποι λέμε πολλές φορές ότι νιώθουμε άγχος, στρες, πίεση, ένταση κ.λ.π., και πολύ συχνά φορτώνουμε στο άγχος μας τις καθημερινές δυσκολίες που μπορεί να συναντάμε στην καθημερινότητα μας. Τι είναι όμως άγχος και ποιο κοινό θέμα βρίσκεται πίσω από τους απειράριθμους όρους που χρησιμοποιεί ο καθένας μας για να περιγράψει αυτή την πανανθρώπινη εμπειρία;

Αν επιχειρήσουμε να διακρίνουμε τους δύο όρους (άγχος-στρες), τότε ο όρος στρες αναφέρεται στη διαδικασία που περιλαμβάνει τόσο τα στρεσογόνα ερεθίσματα, όσο και τις ψυχικές, σωματικές και κοινωνικές αντιδράσεις του ατόμου. Ο όρος άγχος αναφέρεται στη σχετική ψυχική διάθεση και μόνο, στην αντίδραση του ατόμου σε εξωτερικούς ή εσωτερικούς στρεσογόνους παράγοντες (Καραδήμας, 2005). Το άγχος είναι μια κατάσταση ανησυχίας, έντασης και στεναχώριας. Για ορισμένους θεωρητικούς είναι συνώνυμο του φόβου, ενώ άλλοι πιστεύουν ότι διαφοροποιείται, γιατί το αντικείμενο του άγχους είναι λιγότερο συγκεκριμένο, όπως ένας αόριστος κίνδυνος ή ένα προαίσθημα. Αντίθετα το αντικείμενο του φόβου είναι συγκεκριμένο, όσο και ένα άγριο ζώο (Atkinson, Atkinson, Smith, Bem & Nolen-Hoeksema, 2003).

Το άγχος εμφανίζεται συχνά σε όλους μας. Δεν προκαλεί σωματικές ή ψυχολογικές βλάβες και στις περισσότερες περιπτώσεις θεωρείται ως ένα αίσθημα εύλογο και ζωτικό για την επιβίωση. Πρόκειται για μια φυσιολογική αντίδραση σε αγχογόνες ή επικίνδυνες καταστάσεις, και θεωρούνται παθολογικές μόνο στις περιπτώσεις που είναι υπερβολικές ή εμφανίζονται σε καταστάσεις που δεν τις δικαιολογούν (Kennerley, 1999). Ο Kelly όρισε το άγχος ως την αναγνώριση ότι τα γεγονότα που αντιμετωπίζει κανείς βρίσκονται έξω από το πεδίο καταλληλότητας του συστήματος των νοητικών του κατασκευών (Pervin & John, 1999). Δηλαδή το άτομο αντιλαμβάνεται ένα γεγονός ως αγχογόνο όταν “κρίνει” ότι αυτό ξεπερνά τις ψυχοσωματικές, κοινωνικές ή συναισθηματικές του ικανότητες. Μεγάλο μέρος του στρες προέρχεται από την αρνητική σκέψη και την εσφαλμένη λογική (Lazarus & Lazarus, 2003). Το άγχος περιλαμβάνει αισθήματα έντασης, φόβου ή ακόμη και τρόμου ως αντίδραση σε έναν κίνδυνο του οποίου η πηγή είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστη ή μη αναγνωρίσιμη. Το άγχος συνοδεύεται από διέγερση του αυτόνομου νευρικού συστήματος που εκδηλώνεται με ιδρώτα, ταχυκαρδία, τρόμο, επιτάχυνση της αναπνοής και γαστρεντερική δυσφορία (φυσιολογική διάσταση). Σε αντίθεση, όμως, με τον φόβο η πηγή του άγχους είτε είναι άγνωστη είτε έχει ελάχιστη ένταση σε σύγκριση με την ένταση της φυσιολογικής και της συναισθηματικής ψυχολογικής αντίδρασης που προκαλεί.

Το άγχος αποτελεί ένα γνώριμο και οικείο συναίσθημα για όλους τους ανθρώπους. Τόσο οι ενήλικες όσο και τα παιδιά βιώνουν άγχος, ανησυχία ή και φόβο σε ορισμένες καταστάσεις. Το άγχος είναι ένα λειτουργικό συναίσθημα το οποίο μας διευκολύνει συχνά στην αντιμετώπιση των δύσκολων καταστάσεων της ζωής, θέτοντας τον οργανισμό σε κατάσταση ετοιμότητας. Υπό αυτή την θεώρηση, το άγχος αποτελεί φυσιολογικό στοιχείο της αναπτυξιακής πορείας ενός οργανισμού. Όταν όμως το βίωμα του άγχους γίνεται υπερβολικό σε ένταση και δυσανάλογο σε σχέση με το ερέθισμα που το προκαλεί, τότε ενδέχεται να αποτελεί ένδειξη κάποιας αγχώδους διαταραχής. Το επίμονο χρονικά άγχος χάνει τον λειτουργικό του σκοπό και μετατρέπεται σε στοιχείο που παρεμποδίζει την ομαλή προσαρμογή του ατόμου. Αντί να προετοιμάζει τον οργανισμό για την αντιμετώπιση της δύσκολης κατάστασης, τον προτρέπει για την αποφυγή της (Κάκουρος & Μανιαδάκη, 2004). Το άγχος θεωρείται παθολογικό εάν δημιουργεί πρόβλημα ή έκπτωση στην καθημερινή λειτουργικότητα, στην επίτευξη επιθυμητών στόχων ή στη συναισθηματική ηρεμία του ατόμου. Σε αυτή την περίπτωση αναφερόμαστε σε κάποια *Αγχώδη Διαταραχή*.

## **A.2. ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ ΤΟΥ ΑΓΧΟΥΣ**

### **A.2.1. Εγκεφαλικές δομές και άγχος**

Οι κρίσιμες εγκεφαλικές δομές που εμπλέκονται στο άγχος και στις φοβικές συμπεριφορές είναι ο υπομέλανας τόπος (locus coeruleus), ο ιππόκαμπος, ο προμετωπιαίος φλοιός, ο θάλαμος, ο υποθάλαμος, η περιύδραγωγός φαιά περιοχή (PAG - periaqueductal gray area) και ιδιαίτερα η αμυγδαλή (Charney & Bremner, 1999).

Δύο νευρωνικά κυκλώματα επεξεργάζονται την αντιληπτική διάσταση του φόβου. Το ένα από αυτά εκτείνεται από τα περιφερικά αισθητηριακά όργανα ως το θάλαμο ο οποίος λειτουργεί ως σταθμός αναμετάδοσης των πληροφοριών. Από το θάλαμο υπάρχει άμεση προβολή προς την αμυγδαλή. Το άλλο κύκλωμα εκτείνεται από το θάλαμο προς το ανώτερο μέρος του εγκεφαλικού φλοιού (νεοφλοιός) ο οποίος εξειδικεύεται στην αντιληπτική επεξεργασία των ερεθισμάτων. Και οι νευρώνες του φλοιού προβάλλουν με τη σειρά τους στην αμυγδαλή (McClure & Pine, 2006).

Η μάθηση του φόβου και του συναισθήματος συμβαίνει ως αποτέλεσμα αλλαγών στην έκφραση των γονιδίων στους αμυγδαλικούς νευρώνες. Αυτές οι αλλαγές συνδέονται με τη σειρά τους με ανάλογες τροποποιήσεις της συμπεριφοράς, της πληροφοριακής επεξεργασίας των ερεθισμάτων και της φυσιολογίας (Meaney, 2001). Με τη χρήση νευροαπεικονιστικών τεχνικών του εγκεφάλου εν λειτουργία και με τη χρήση τεχνικών πρόκλησης εγκεφαλικών βλαβών πολλές έρευνες έχουν δείξει ότι τα νευρωνικά κυκλώματα που εμπλέκονται στη μάθηση του φόβου στους ανθρώπους είναι αντίστοιχα με αυτά των τρωκτικών και των πρωτευόντων θηλαστικών (Buchel & Dolan, 2000).

#### *A.2.1.1. Αμυγδαλή και άγχος*

Από πειραματικές μελέτες σε ζωικά πρότυπα άγχους προκύπτει ότι η είσοδος πληροφοριών στον βασικό-έξω αμυγδαλικό πυρήνα (basolateral nucleus) ενεργοποιεί τα νευρωνικά κυκλώματα που εμπλέκονται στο συναίσθημα και ειδικότερα τις συμπεριφορές προσανατολισμού και προσοχής, προσέγγισης, άμυνας και αποφυγής. Ο βασικός-έξω αμυγδαλικός πυρήνας προβάλλει με τη σειρά του στον κεντρικό αμυγδαλικό πυρήνα και επεξεργάζεται συναισθηματικά σημαντικά ερεθίσματα, ευχάριστα ή δυσάρεστα. Προβολές από τον κεντρικό αμυγδαλικό πυρήνα μαζί με προβολές από τον βασικό πυρήνα τελικής ταινίας (BNST - bed nucleus of the stria terminalis) ρυθμίζουν με τη σειρά τους πολλές από τις ακούσιες αντιδράσεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος κατά τη διάρκεια δράσης του. Άμεση νευρική σύνδεση από τον βασικό πυρήνα τελικής ταινίας προς το ραχιαίο ραβδωτό (dorsal striatum) ή έμμεση μέσω του κορχομετωπιαίου φλοιού φαίνεται να εμπλέκεται στην

συμπεριφορά αποφυγής. Επιπλέον, προβολές από τον κεντρικό αμυγδαλικό πυρήνα και τον βασικό πυρήνα τελικής ταινίας προς το κοιλιακό ραβδωτό (ventral striatum) και προς τον κογχομετωπιαίο φλοιό πιθανόν να συνεισφέρουν στην εκτέλεση συμπεριφορών προσέγγισης, αποφυγής και επιλογής (Davis & Lang, 2003). Επιπλέον, οι ηλεκτρολυτικές βλάβες της αμυγδαλής σε ζώα έχουν αγχολυτική δράση.

Η εμπλοκή της αμυγδαλής στο άγχος επιβεβαιώνεται και από τη φαρμακολογία των αγχολυτικών φαρμάκων. Τοπική έγχυση GABA, του GABAεργικού αγωνιστή μουσκιμόλη των βενζοδιαζεπινών και των μερικών αγωνιστών του σεροτονινεργικού 5-HT<sub>1A</sub> υποδοχέα στην αμυγδαλή μειώνει το άγχος. Παρ' όλα αυτά, επειδή οι βενζοδιαζεπίνες εμφανίζουν αγχολυτικές δράσεις και μετά την καταστροφή της αμυγδαλής, πρέπει να εμπλέκονται στη δράση τους και αρκετές άλλες εγκεφαλικές περιοχές (Damsa, Kosel & Moussally, 2008).

#### *A.2.1.2. Υπομέλανας τόπος και άγχος*

Ο υπομέλανας τόπος είναι εγκεφαλική δομή ιδιαίτερα πλούσια σε νοραδρενεργικούς νευρώνες που προβάλλουν σε περιοχές του φλοιού, του μεταιχμιακού συστήματος, του θαλάμου και του στελέχους (Παναγής, 2002). Η περιοχή αυτή αντιδρά στη παρουσία νέων περιβαλλοντικών ερεθισμάτων και θεωρείται ότι παίζει ρόλο σε μηχανισμούς εγρήγορσης και προσοχής.

#### *A.2.1.3. Κογχομετωπιαίος φλοιός και άγχος*

Η γνωστική εκτίμηση ενός δυνητικού κινδύνου η οποία περιλαμβάνει την χωροχρονική ταυτοποίηση της απειλής, συνιστά μια σημαντική διάσταση της αντίδρασης του στρες. Η πρόσθια έλικα του προσαγωγίου (anterior cingulate gyrus) εμπλέκεται τόσο σε συναισθηματικές αποκρίσεις όσο και σε αποκρίσεις δράσης. Αυτή η περιοχή όπως και η περιοχή 25 του Brodman και ο κογχομετωπιαίος φλοιός ρυθμίζουν τις συναισθηματικές και φυσιολογικές αντιδράσεις στο στρες. Ο κογχομετωπιαίος φλοιός θεωρείται μεταιχμιακή περιοχή με σημαντικό ρόλο σε διεργασίες εγρήγορσης και αγχογένεσης. Η γνωστική χωροχρονική εκτίμηση μιας πιθανής απειλής είναι εξαιρετικά χρήσιμη διαδικασία. Αν κάποιο άτομο προσεγγίζεται από ένα άλλο είναι σημαντικό να αναγνωρίσει αν είναι οικείο πρόσωπο ή κάποιος επικίνδυνος άγνωστος. Αν αυτή η συνάντηση λάβει χώρα σε ένα πολυσύχναστο εμπορικό κέντρο ή σε ένα έρημο σκοτεινό δρομάκι, αυτό σχετίζεται άμεσα με την εκτίμηση της δυνητικής απειλής. Η ανάμνηση μιας βίαιης επίθεσης σε ένα σκοτεινό στενό δρόμο μπορεί να αποβεί σωτήρια για το άτομο σε μια επόμενη παρόμοια περίσταση και θα πρέπει να ανακαλέσει τη σχετική πληροφορία από τη μνήμη. Αν όμως οι ανακλήσεις τέτοιων περιστατικών γίνονται επαναλαμβανόμενα σε μη απειλητικές καταστάσεις, αυτό συνιστά μια δυσπροσαρμοστική αντίδραση (Kent & Rauch, 2003).



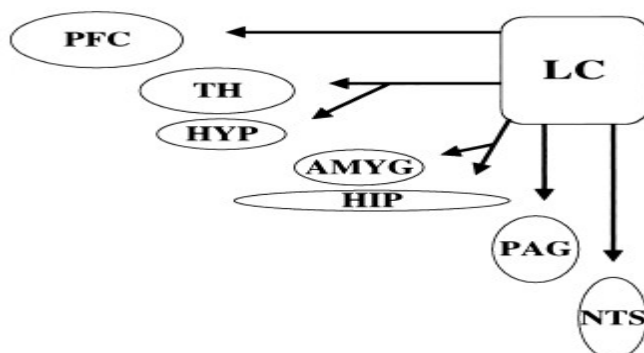
#### A.2.1.4. Ιππόκαμπος και άγχος

Είναι κρίσιμη η αποτελεσματική ανάκληση μνημών που σχετίζονται με πιθανές απειλές, προκειμένου το άτομο να υιοθετήσει συμπεριφορές πρόληψης, αποφυγής ή άμυνας στο μέλλον. Ο ιππόκαμπος παίζει ρόλο στη ρύθμιση της δηλωτικής μνήμης και στη σύνδεση των μνημών στο χώρο και στο χρόνο. Ο ιππόκαμπος ρυθμίζει επίσης και την νευρο-ενδοκρινική απάντηση στο στρες, μέσω του ρόλου του στην αρνητική ανατροφοδότηση των γλυκοκορτικοειδών. Η λειτουργία της αμυγδαλής στην περίπτωση του φόβου σχετίζεται με την μάθηση των φοβικών ερεθισμάτων και την προσθήκη συναισθηματικού βάρους.

### A.2.2. Φαρμακολογία του άγχους

#### A.2.2.1. Νορεπινεφρίνη και άγχος

Διάφορες μελέτες έχουν επιδείξει την εμπλοκή της νορεπινεφρίνης στο άγχος. Υπερβολική έκλυση νορεπινεφρίνης από τον υπομέλανα τόπο συνδέεται με διάφορα συμπτώματα σχετιζόμενα με το άγχος όπως είναι οι εφιάλτες, ο πανικός, η υπερεγρήγορη κ.λ.π. Υποθετικά αυτά τα συμπτώματα πιθανόν να επάγονται από υπερβολικές ποσότητες νορεπινεφρίνης που φθάνουν στους α1 και β1 αδρενεργικούς υποδοχείς της αμυγδαλής. Οι μεταχιαμακές περιοχές οι οποίες δέχονται εννεύρωση από τους νοραδρενεργικούς νευρώνες του υπομέλανα τόπου προκαλούν την απόκριση στην στρεσογόνο κατάσταση η οποία αρχικά προκαλεί πυροδότηση των νοραδρενεργικών νευρώνων του υπομέλανα τόπου και στη συνέχεια απελευθερώνει νορεπινεφρίνη στον ιππόκαμπο και στον έσω προμετωπιαίο φλοιό (Vermetten, Charney & Bremner, 2002).



LC: υπομέλανας τόπος, PFC: προμετωπιαίος φλοιός, HYP: υποθάλαμος, TH:θάλαμος, AMYG:αμυγδαλή, HIP:ιππόκαμπος, PAG:περιωδραγωγός φαιά ουσία, NTS: πυρήνας τελικής ταινίας,

Σχήμα 1. Προβολές του υπομέλανα τόπου σε εγκεφαλικές περιοχές οι οποίες σχετίζονται με τον φόβο, το άγχος και στρες.

Επιπλέον, στα άτομα με αγχώδεις διαταραχές έχουν βρεθεί υψηλά επίπεδα του MHPG ο οποίος είναι μεταβολίτης της νορεπινεφρίνης υποδηλώνοντας αυξημένη έκκριση νορεπινεφρίνης στα άτομα αυτά. Μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι η χορήγηση αγωνιστών των β νοραδρενεργικών υποδοχέων όπως είναι η ισοπροτερενόλη αυξάνουν τα επίπεδα του άγχους. Πολλά από τα προαναφερθέντα συμπτώματα οφειλόμενα στην υπερδραστηριότητα της νορεπινεφρίνης μπορούν να μειωθούν είτε με τη χορήγηση β-αδρενεργικών αναστολέων είτε με τη χορήγηση α δρενεργικών ανταγωνιστών (πράζοσιν). Επίσης οι επιλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης (βενλαφαξίνη, δουλοξετίνη) απευαισθητοποιώντας τους μετασυναπτικούς β και α1 αδρενεργικούς υποδοχείς προκαλούν μια μέτριας έντασης αγχώλυση (Stahl, 2008). Τελικά, εφόσον η υπερδραστηριοποιημένη νοραδρενεργική διαβίβαση είναι βασική αιτία του άγχους η πρόκληση βλάβης σε νοραδρενεργικούς νευρώνες θα είχε αγχολυτική δράση. Όμως, έρευνα έδειξε ότι η καταστροφή νοραδρενεργικών νευρώνων από την εκλεκτική νευροτοξίνη, DSP-4, εξαφανίζει τις αγχολυτικές δράσεις των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων και των αναστολέων της MAO αλλά όχι των βενζοδιαζεπινών και των βαρβιτουρικών υποδηλώνοντας ότι η νοραδρενεργική διαβίβαση είναι αναγκαία για την έκφραση αγχολυτικών δράσεων ορισμένων φαρμάκων (Fontana, Mc-Miller & Commissaris, 1999). Συμπεραίνουμε, από τα ευρήματα αυτά ότι ο ρόλος της νορεπινεφρίνης στην ρύθμιση του άγχους είναι περίπλοκος.

#### **A.2.2.2. Σεροτονίνη και άγχος**

Το σεροτονινεργικό σύστημα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο άγχος. Η σεροτονίνη είναι βασικός νευροδιαβιβαστής του Κ.Ν.Σ. Η σεροτονινεργική εννεύρωση της αμυγδαλής και του ιππόκαμπου από τον ραχιαίο πυρήνα της ραφής ο οποίος με τον έσω πυρήνα της ραφής αποτελούν την πηγή παραγωγής της σεροτονίνης στον πρόσθιο εγκέφαλο προκαλεί αγχογόνες καταστάσεις μέσω των 5-HT<sub>2</sub> υποδοχέων. Αντίθετα, ο έσω πυρήνας της ραφής που και αυτός προβάλλει σεροτονινεργικές ίνες στον ιππόκαμπο μειώνει το άγχος διαμέσου των 5-HT<sub>1A</sub> υποδοχέων (Fendt & Fanselow, 1999). Επιστημονικά ευρήματα προτείνουν ότι το παθολογικό άγχος μπορεί να προκληθεί από υπερδραστηριότητα νευρωνικών κυκλωμάτων της αμυγδαλής. Η εν λόγω μεταιχμιακή περιοχή δέχεται σεροτονινεργικές προβολές από τους πυρήνες της ραφής οι οποίες δύνανται να ασκούν μια ανασταλτική δράση επί της υπερδραστηριότητας της αμυγδαλής. Συνεπώς, χορήγηση ουσιών που ενισχύουν τη σεροτονινεργική δραστηριότητα στην αμυγδαλή μπορούν να προκαλέσουν την επιθυμητή αγχώλυση (Stahl, 2008).

Οι επιδράσεις του σεροτονινεργικού συστήματος στο άγχος είχαν ως αποτέλεσμα την δημιουργία φαρμάκων τα οποία ονομάζονται σεροτονινεργικά αγχολυτικά. Είναι γνωστό ότι τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα που αυξάνουν τη διαθέσιμη σεροτονίνη (επιλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης) αναστέλλοντας τον μεταφορέα της (SERT) είναι επίσης αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του άγχους και του φόβου. Επίσης, ο μερικός αγωνιστής των 5-HT<sub>1A</sub> υποδοχέων βουσπιρόνη έχει μια καλή αποτελεσματικότητα ιδιαίτερα κατά της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής. Δρα επί των προσυναπτικών και μετασυναπτικών 5-HT<sub>1A</sub> υποδοχέων. Έχει σημαντικά πλεονεκτήματα διότι επιφέρει αγχώλυση χωρίς σημαντική καταστολή ή υπνωτική δράση, δεν προκαλεί αμνησιακές διαταραχές, δεν έχει συνεργική δράση με τις βενζοδιαζεπίνες ή με άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ, έχει μικρή πιθανότητα πρόκλησης κατάχρησης. Το φάρμακο αυτό δεν παρουσιάζει διασταυρούμενη αντοχή ή εξάρτηση με τις βενζοδιαζεπίνες. Χρησιμοποιείται σε αρκετές ψυχικές διαταραχές όπως, η διαταραχή πανικού, η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, η σχιζοφρένεια, η κατάθλιψη καθώς και μειώνει την επιθετικότητα σε παιδιά με αναπτυξιακές διαταραχές. Επίσης, δύο ακόμη μερικοί αγωνιστές των 5-HT<sub>1A</sub> υποδοχέων χρησιμοποιούνται στις αγχώδεις διαταραχές, η γεπιρόνη και η αλνεσπιρόνη οι οποίες είναι εξίσου αποτελεσματικές με την βουσπιρόνη (Julien, 2003).

### **A.2.2.3. GABA και άγχος**

Ο GABA παίζει σημαντικό ρόλο στην ανασταλτική νευροδιαβίβαση στο Κ.Ν.Σ. Ασκει τις επιδράσεις του μέσω τουλάχιστον δύο υποδοχέων: τους GABA<sub>A</sub> και GABA<sub>B</sub> υποδοχείς. Οι GABA<sub>A</sub> αποτελούνται από πέντε υπομονάδες πρωτεϊνών, οι οποίες σχηματίζουν ένα σύμπλοκο. Το πενταμερές αυτό περικλείει ένα ιοντικό διάυλο, ο οποίος όταν είναι ανοιχτός επιτρέπει τη διέλευση ιόντων χλωρίου προς το μετασυναπτικό νευρώνα, γεγονός που προκαλεί ανασταλτικά μετασυναπτικά δυναμικά. Οι GABA<sub>A</sub> υποδοχείς είναι αρκετά περίπλοκοι καθώς περιέχουν τουλάχιστον πέντε θέσεις δέσμευσης. Η μία θέση δέσμευσης είναι αυτή που αντιστοιχεί στον ενδογενή νευροδιαβιβαστή, το GABA. Στις υπόλοιπες τέσσερις δεσμεύονται τα βαρβιτουρικά, οι βενζοδιαζεπίνες, η πικροτοξίνη και η αλκοόλη αντίστοιχα.

#### **A.2.2.3.1. Βενζοδιαζεπίνες**

Οι βενζοδιαζεπίνες είναι τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα από την δεκαετία του 1960 έως σήμερα στην θεραπεία ορισμένων από τις αγχώδεις διαταραχές. Επάγουν ηρεμιστικές, αντιεπιληπτικές και μυοχαλαρωτικές δράσεις. Απορροφώνται καλά από το στόμα και η μέγιστη συ-

γκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε μια ώρα. Όσον αφορά τον μεταβολισμό τους υφίστανται βιομετατροπή σε ενδιάμεσα φαρμακολογικά ενεργά προϊόντα τα οποία μετατρέπονται σε ανενεργά μέσω του μεταβολισμού πριν απεκκριθούν. Οι βενζοδιαζεπίνες είναι έμμεσα αγωνιστές του συμπλόκου του GABA υποδοχέα και ευοδώνουν την δέσμευση του GABA στον υποδοχέα του. Αυτό έχει ως συνέπεια την εισροή ιόντων χλωρίου τα οποία υπερπολώνουν τον μετασυναπτικό νευρώνα καταστέλλοντας την διεγερσιμότητα του. Η υπολειτουργία του GABA<sub>A</sub> υποδοχέα στην αμυγδαλή την καθιστά περισσότερο ευαίσθητη σε ερεθίσματα τα οποία σε φυσιολογικές συνθήκες θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν ως μη αγχογόνα και οι βενζοδιαζεπίνες επαναρυθμίζουν τον ουδό της αμυγδαλής σε φυσιολογικότερα επίπεδα αντίδρασης (Julien, 2003). Πειραματικά δεδομένα έδειξαν ότι φάρμακα τα οποία δρουν αγωνιστικά στην θέση βενζοδιαζεπινών και αιθανόλης στο σύμπλοκο του GABA<sub>A</sub> υποδοχέα μειώνουν την έκκριση του εκλυτικού παράγοντα της κορτικοτροπίνης και κατ' επέκταση της κορτιζόλης ως απόκριση σε στρεσογόνες συνθήκες (Lopez, Akil & Watson, 1999). Η δυσλειτουργία στις θέσεις δέσμευσης του GABA και των βενζοδιαζεπινών στο σύμπλοκο του GABA<sub>A</sub> υποδοχέα ενδέχεται να οδηγήσει σε νευροενδοκρινολογική διαταραχή η οποία μπορεί να προκαλέσει την παθογένεση αγχωδών καταστάσεων (Kalueff & Nutt, 2007). Οι βενζοδιαζεπίνες ωστόσο επάγουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως, καταστολή, υπνηλία, αταξία, λήθαργο, νοητική σύγχυση, κινητικές και γνωσιακές διαταραχές. Επίσης, ενδέχεται να προκληθεί εξάρτηση ακόμα και σε θεραπευτικές δόσεις και γι' αυτό τον λόγο η χρήση των βενζοδιαζεπινών έχει περιοριστεί σε μικρές χρονικές περιόδους.

Οι υποδοχείς των βενζοδιαζεπινών προσδιορίστηκαν στο GABAεργικό υποδοχειακό σύμπλοκο και βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στην αμυγδαλή και άλλες περιοχές που εμπλέκονται στο άγχος/φόβο όπως είναι ο προμετωπιαίος φλοιός. Σήμερα έχουν προσδιοριστεί ενδογενείς ουσίες που καλούνται αντίστροφοι αγωνιστές, οι οποίοι συνδέονται με τους υποδοχείς των βενζοδιαζεπινών και αυξάνουν το άγχος. Μια τέτοια κατηγορία είναι οι β-καρβολίνες, οι οποίες όταν χορηγηθούν στον άνθρωπο προκαλούν έντονο άγχος και αίσθηση πανικού. Μια δεύτερη κατηγορία ουσιών, οι ενδοζεπίνες φαίνεται να αποτελούν ενδογενείς αγχολυτικές ουσίες που δρουν στους υποδοχείς των βενζοδιαζεπινών. Μελέτες σε ζώα έχουν βρει συσχέτιση ανάμεσα στο άγχος και τον αριθμό των υποδοχέων βενζοδιαζεπινών. Σε ασθενείς με διαταραχή πανικού τομογραφίες εκπομπής ποζιτρονίων έχουν δείξει μειωμένη δέσμευση βενζοδιαζεπινών, ιδιαίτερα στο μετωπιαίο φλοιό (Παναγής, 2007).

#### A.2.2.3.2. Φλουμαζενίλη

Η φλουμαζενίλη είναι μια βενζοδιαζεπίνη η οποία δεσμεύεται στο σύμπλοκο του GABA<sub>A</sub> υποδο-

χέα. Δρα σαν αντίστροφος αγωνιστής. Έχει μικρό χρόνο ημιζωής (1 ώρα) και μεταβολίζεται στο ήπαρ. Χορηγείται ως αντίδοτο στη λήψη βενζοδιαζεπινών.

#### A.2.2.3.3. Ζολπιδέμη

Δεν ανήκει στις βενζοδιαζεπίνες αλλά δρα όπως αυτές δεσμευόμενη στο σύμπλοκο του GABA<sub>A</sub> υποδοχέα. Χορηγείται από το στόμα, έχει χρόνο ημιζωής περίπου 2 ώρες και μεταβολίζεται στο ήπαρ. Επιφέρει καταστολή παρά αγχώλυση και διαταράσσει κυρίως τις μνημονικές λειτουργίες. Χρησιμοποιείται κατά της αϋπνίας. Προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες όπως, υπνηλία, ίλιγγο, ναυτία και γνωσιακές διαταραχές.

#### A.2.2.3.4. Ζαλεπλόνη

Όπως και η ζολπιδέμη, δεν ανήκει στις βενζοδιαζεπίνες αλλά δρα στους GABA<sub>A</sub> υποδοχείς. Έχει χρόνο ημιζωής περίπου 1 ώρα και μεταβολίζεται στο ήπαρ. Χρησιμοποιείται ως υπναγωγό και λόγω του βραχέος χρόνου ημιζωής δεν αναπτύσσεται εξάρτηση.

#### 2.2.3.5. Γλουταμινικό οξύ και άγχος

Το γλουταμινεργικό σύστημα παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του άγχους. Η μείωση της διεγερσιμότητας των γλουταμινεργικών νευρώνων στον βασικό έξω πυρήνα της αμυγδαλής οφειλόμενη σε χορήγηση ανταγωνιστών των NMDA υποδοχέων έχει αγχολυτική δράση (Kim & McGaugh, 1992). Αυτή η μείωση της διεγερτικής γλουταμινεργικής δραστηριότητας στην αμυγδαλή μπορεί να επιτευχθεί με την αύξηση της GABAεργικής νευροδιαβίβασης. Οι βενζοδιαζεπίνες αυξάνουν την νευροδιαβίβαση του GABA και μειώνουν την διεγερτική νευροδιαβίβαση. Φαίνεται να υπάρχει μια ισορροπία μεταξύ της αναστολής από το GABA και της διέγερσης από το γλουταμινικό οξύ και επίσης οι δύο τύποι αυτοί νευροδιαβίβασης ενδέχεται να ρυθμίζονται από προσυναπτικούς μεταβολοτροπικούς υποδοχείς του γλουταμινικού οξέος. Διαπιστώνουμε λοιπόν, ότι η GABAεργική νευροδιαβίβαση παίζει ανασταλτικό ρόλο στην αμυγδαλή ενώ η γλουταμινεργική παίζει διεγερτικό ρόλο αλλά και ανασταλτικό (Bergink, van Megen & Westenberg, 2004). Η διπλή

αυτή δράση των υποδοχέων του γλουταμινικού οξέος στην αμυγδαλή και ο βαθμός ενεργοποίησης των ιοντοτροπικών και των μεταβολοτροπικών υποδοχέων καθορίζει σε σημαντικό βαθμό την διεγερσιμότητα του αμυγδαλοειδούς σώματος. Ένα ουδέτερο ερέθισμα αυξάνει την απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος στους νευρώνες της αμυγδαλής το οποίο προσδένεται στους NMDA και AMPA υποδοχείς αλλά δεν επάγει σημαντική συμπεριφορική απόκριση. Οι AMPA υποδοχείς ενεργοποιούνται σε μικρό βαθμό ενώ οι δίαυλοι των NMDA δεν είναι διαπερατοί εξαιτίας του μορίου του μαγνησίου το οποίο είναι προσδεμένο στον πόρο του διαύλου. Η εμφάνιση ενός δυνατού αποστροφικού ερεθίσματος σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά το ουδέτερο ερέθισμα μπορεί να εκπολώσει περαιτέρω τον νευρώνα και να μετατοπίσει το μόριο του μαγνησίου από τον δίαυλο παράγοντας συμπεριφορική απόκριση. Με αυτό τον τρόπο αυξάνεται η πιθανότητα του προηγούμενου ουδέτερου ερεθίσματος να ενεργοποιήσει τον νευρώνα προκαλώντας συμπεριφορικές αποκρίσεις οι οποίες παράγονταν μόνο από το αποστροφικό ερέθισμα (Davis, Rainnie & Cassel, 1994). Οι ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων οι οποίοι εγχύνονται στην αμυγδαλή αντιστρέφουν αυτή την διαδικασία (Miserandino, Sananes, Melia & Davis, 1990).

Παρόλα την αγχολυτική δράση των ανταγωνιστών των NMDA υποδοχέων υπάρχει ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών όπως γνωσιακά προβλήματα, διαταραχές αντίληψης και προσοκτικότητας, συμπτώματα που εμφανίζονται στην σχιζοφρένεια. Γι' αυτό τον λόγο η έρευνα οφείλει να στρέψει το ενδιαφέρον της και σε άλλους στόχους όπως οι AMPA υποδοχείς αλλά και οι μεταβολοτροπικοί υποδοχείς όπου τα στοιχεία των μελέτων είναι πολύ λίγα.

### **A.3. ΙΔΕΟΨΥΧΑΝΑΓΚΑΣΤΙΚΉ ΔΙΑΤΑΡΑΧΉ**

#### **A.3.1. Ορισμός**

Η Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (ΙΨΔ), η οποία ανήκει στις αγχώδεις διαταραχές, είναι μια κατάσταση που μερικές φορές μπορεί να είναι αρκετά σοβαρή και να επιμένει για χρόνια. Σύμφωνα με το DSM-IV εγχειρίδιο τα βασικά στοιχεία της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής είναι οι ιδεοληψίες και οι καταναγκασμοί οι οποίοι είναι σοβαροί, καταναλώνουν χρόνο, επηρεάζουν την λειτουργικότητα του ατόμου ενώ το ίδιο το άτομο αναγνωρίζει ότι οι ιδεοληψίες και οι καταναγκασμοί είναι παράλογοι. Το άτομο που πάσχει από ΙΨΔ παγιδεύεται από μία σειρά επαναληπτικών σκέψεων (ιδεοληψίες-obsessions) και συμπεριφορών (καταναγκασμοί-compulsions), που αν και δίχως νόημα ακόμη και για τον ίδιο τον πάσχοντα, προκαλούν μεγάλη δυσφορία και είναι πολύ δύσκολο να ξεπεραστούν. Η ΙΨΔ εμφανίζεται σε ένα φάσμα βαρύτητας

που εκτείνεται από το μέτριο έως το πολύ σοβαρό, εάν είναι όμως σοβαρή και παραμείνει χωρίς θεραπεία μπορεί να επηρεάσει την λειτουργικότητα του ατόμου (Mataix-Cols, Conceição do Rosario- Campos & Leckman, 2005).

Για πάρα πολλά χρόνια οι ειδικοί πίστευαν ότι η ΙΨΔ ήταν ένα σπάνιο πρόβλημα, διότι μόνο λίγοι από τους ασθενείς αναζητούσαν ιατρική βοήθεια. Αυτό γινόταν κυρίως λόγω του 'παράξενου' περιεχομένου των ιδεοληψιών, που οι ασθενείς προσπαθούσαν να αποκρύψουν από τους άλλους, όσο και λόγω της έλλειψης κατάλληλης θεραπείας. Το αποτέλεσμα ήταν η νόσος να υποεκτιμηθεί μέχρι την διενέργεια ειδικών επιδημιολογικών μελετών στον γενικό πληθυσμό, πρώτα στις ΗΠΑ και μετά και σε άλλες χώρες, που ξεκίνησαν στις αρχές της δεκαετίας του '80.

Οι έρευνες αυτές έδειξαν ότι ένα ποσοστό 2% του πληθυσμού πάσχει από ΙΨΔ. Το νούμερο αυτό περιλαμβάνει βεβαίως όλες τις μορφές από τις πιο ελαφριές που είναι και οι περισσότερες έως και τις πιο βαριές που είναι οι λιγότερες, ωστόσο ανεβάζει την ΙΨΔ ως την τέταρτη πιο συχνή ψυχική διαταραχή, μετά την κατάθλιψη, τις φοβίες και την γενικευμένη αγχώδη διαταραχή. Η ΙΨΔ σύμφωνα με αυτές τις έρευνες είναι 5 φορές πιο συχνή από την σχιζοφρένεια και την μανιοκατάθλιψη και δύο φορές πιο συχνή από την διαταραχή πανικού. Με βάση το νούμερο αυτό υπολογίζεται ότι στην Ελλάδα πάνω από 100.000 άνθρωποι πρέπει να πάσχουν αυτή την στιγμή από ΙΨΔ ποικίλης βαρύτητας. Οι γυναίκες φαίνεται να πάσχουν λίγο πιο συχνά αλλά όχι σε μεγάλο βαθμό, αν και το εύρημα αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί από άλλες έρευνες που έχουν δείξει ίδια αναλογία. Αν και τα συμπτώματα της ΙΨΔ τυπικά αρχίζουν κατά την διάρκεια της εφηβείας ή της νεαρής ενήλικης ζωής, η νόσος μπορεί να αρχίζει ακόμη και από την παιδική ηλικία (Hollander, Kim, Braun, Simeon & Zohar, 2009).

### **A.3.2. Χαρακτηριστικά Συμπτώματα της ΙΨΔ**

#### **A.3.2.1. Ιδεοληψίες (Obsessions)**

Οι ιδεοληψίες είναι ανεπιθύμητες σκέψεις, εικόνες ή παρορμήσεις οι οποίες 'εισβάλλουν' επαναληπτικά και επίμονα στο μυαλό του πάσχοντα από ΙΨΔ, χωρίς ο ίδιος να το θέλει. Οι σκέψεις αυτές είναι συνήθως ξένες προς την προσωπικότητα του πάσχοντα, έχουν δυσάρεστο περιεχόμενο, και πάντα προκαλούν δυσφορία. Ωστόσο το άτομο με ΙΨΔ πάντα τις αναγνωρίζει ως προϊόν της δικιάς του σκέψης, ακόμη και αν δεν συμφωνεί μαζί τους. Τέλος, το άτομο προσπαθεί να αντισταθεί σ' αυτές τις σκέψεις και να τις διώξει από το μυαλό του, χωρίς όμως επιτυχία πάντα.

Το πιο συχνό θέμα των ιδεοληψιών αφορά πιθανή μόλυνση. Στην περίπτωση αυτή, και η αμυδρά πιθανότητα για την ύπαρξη μικροβίων στο περιβάλλον ή ακόμη και απλώς η παρουσία βρώμας

δημιουργεί στο άτομο μια υπερβολική αίσθηση απειλής και μια ακατανίκητη τάση να μειώσει την παρουσία αυτών των μολυσματικών πηγών. Το άτομο μπορεί να φοβάται ότι θα κολλήσει από το πάτωμα του σπιτιού του, τα πόμολα, τα τραπέζια, ακόμη και από τις απλές κοινωνικές επαφές (Veale, 2002).

Άλλο συχνό θέμα είναι αυτό που αφορά σκέψεις 'αμφιβολίας' που φτάνει σε παθολογικά επίπεδα, π.χ. το άτομο μπορεί να αμφιβάλλει για το αν έκλεισε την βρύση, τον θερμοσίφωνα, το μάτι της κουζίνας και γενικά αμφιβολία για πράγματα που θα μπορούσαν δυνητικά να βλάψουν τον εαυτό ή τους άλλους. Άλλα συχνά θέματα ιδεοληψιών αποτελούν επίσης τα εξής: ανάγκη για συμμετρία και τάξη, επιθετικές και σεξουαλικές σκέψεις/παρορμήσεις, σκόρπιες λέξεις/φράσεις που επαναλαμβάνονται χωρίς λόγο, μεταφυσικά θέματα, η θεωρητική/ψευδοφιλοσοφική συζήτηση με τον εαυτό για διάφορα θέματα συνήθως άλυτα που ονομάζεται ιδεομηρυκασμός (Jenike, 2004).

#### **A.3.2.2. Καταναγκασμοί (Compulsions)**

Οι περισσότεροι άνθρωποι με ΙΨΔ προσπαθούν να εξουδετερώσουν το άγχος που συνδέεται με τις ιδεοληψίες τους με διάφορες επαναληπτικές και επίμονες πράξεις/συμπεριφορές που ονομάζονται καταναγκασμοί. Οι καταναγκασμοί ποτέ δεν προκαλούν από μόνοι τους ευχαρίστηση. Το άτομο όμως νιώθει αναγκασμένο να κάνει την καταναγκαστική πράξη γιατί έτσι θα του φύγει το άγχος που του έχει προκαλέσει η ιδεοληψία. Χαρακτηριστικά οι καταναγκασμοί απαιτούν πολύ χρόνο πράγμα που τους διαχωρίζει από φυσιολογικές επαναληπτικές συμπεριφορές (Chamberlain, Blackwell, Fineberg, Robbins & Sahakian, 2005).

Συνήθως, συγκεκριμένοι τύποι ιδεοληψιών ακολουθούνται από συγκεκριμένου τύπου καταναγκασμούς. Έτσι οι ιδεοληψίες μόλυνσης συνήθως συνοδεύονται από καταναγκαστικό πλύσιμο π.χ. των χεριών. Αυτό μπορεί να παίρνει τόση διάρκεια που το άτομο να παθαίνει τοξικές δερματίτιδες και τα χέρια του να είναι κόκκινα και ερεθισμένα. Οι ιδεοληψίες αμφιβολίας συνοδεύονται από καταναγκασμούς ελέγχου. Έτσι το άτομο ελέγχει εάν έκλεισε το μάτι, τον θερμοσίφωνα, σε αντίθεση όμως με τον φυσιολογικό έλεγχο, ο καταναγκαστικός έλεγχος παίρνει πολύ χρόνο. Άλλοι συχνοί ψυχαναγκασμοί είναι οι εξής: μέτρημα (που πολλές φορές συνοδεύει άλλους καταναγκασμούς όπως το πλύσιμο των χεριών), επανάληψη συγκεκριμένων λέξεων ή φράσεων, συχνές ερωτήσεις επιβεβαίωσης προς τους άλλους ή ανάγκη για εξομολόγηση, καταναγκασμοί τάξης και συμμετρίας, η καταναγκαστική φύλαξη άχρηστων αντικειμένων κ.λ.π. Κάποιοι πάσχοντες από ΙΨΔ έχουν έναν συγκεκριμένο τύπο καταναγκασμού. Άλλοι όμως έχουν πολλαπλούς καταναγκασμούς που μπορεί να εναλλάσσονται με την πάροδο του χρόνου. Κοινό στοιχείο όλων των καταναγκασμών είναι ότι η σύνδεσή τους με την ιδεοληψία που υποτίθεται ότι



προσπαθούν να εξουδετερώσουν είναι πολύ χαλαρή (Storch, Abramowitz & Goodman, 2008).

### **A.3.3. Γενετικοί παράγοντες**

Η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή είναι μια πολυγονιδιακή νόσος. Ένα από τα υποψήφια γονίδια είναι το γονίδιο που κωδικοποιεί την COMT (ένζυμο μεταβολισμού μονοαμινών) στην 22q11 περιοχή. Μελέτη (Gothelf, Presburger, Zohar, Burg, Nahmani, Frydman, Shohat, Inbar, Aviram-Goldring, Yeshaya, Steinberg, Finkelstein, Frisch, Weizman & Apter, 2004) συσχέτισε την απαισιοφύλη της 22q11 περιοχής με την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή ενώ ο πολυμορφισμός Val158met του γονιδίου της COMT έχει συσχετισθεί επίσης με την εμφάνιση ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής (Karayiorgou, Altemus, Galke, Goldman, Murphy, Ott & Gogos, 1997).

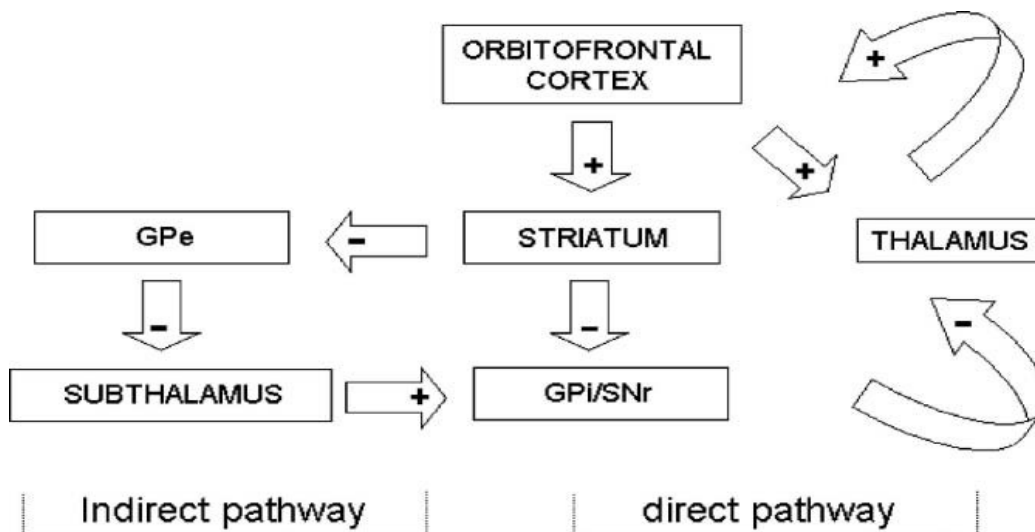
Επιπρόσθετα, πολυμορφισμοί στο ντοπαμινεργικό σύστημα έχουν συσχετισθεί με την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή. Συγκεκριμένα, πολυμορφισμοί στα γονίδια του μεταφορέα της ντοπαμίνης (DAT) (Pauls, 2008) και των D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> και D<sub>4</sub> υποδοχέων έχουν βρεθεί σε άτομα τα οποία πάσχουν από την συγκεκριμένη διαταραχή (Hemmings, Kinnear, Niehaus, Moolman-Smook, Lochner, Knowles, Corfield & Stein, 2003).

Πέραν του ντοπαμινεργικού συστήματος εμπλέκεται το σεροτονινεργικό και το γλουταμινεργικό σύστημα στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή. Πολυμορφισμοί γονιδίων στον μεταφορέα της σεροτονίνης (SERT) (Camarena, Rinetti, Cruz-Fuentes, Hernandez, de la Fuente & Nicolini, 2001; Zhang & Rudnick, 2005) και στους 5-HT<sub>2A</sub> καθώς και στους 5-HT<sub>1B</sub> υποδοχείς (Camarena, Aguilar, Loyzaga & Nicolini, 2004). Όσον αφορά το γλουταμινεργικό σύστημα πολυμορφισμοί στο γονίδιο της υπομονάδας του NMDA υποδοχέα έχουν συνδεθεί με την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (Nicolini, Arnold, Nestadt, Lanzagorta & Kennedy, 2009).

### **A.3.4. Εγκεφαλικές δομές και ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή**

Τα περισσότερα ευρήματα νευροαπεικονιστικών μελετών συγκλίνουν στην άποψη ότι δυσλειτουργία του κορχομετωπιαίου-υποφλοιικού κυκλώματος οδηγεί στην παθοφυσιολογία της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής (Cavedini, Gorini & Bellodi, 2006). Το κύκλωμα αυτό αποτελείται από μια άμεση και μια έμμεση οδό οι οποίες ξεκινούν από τον μετωπιαίο φλοιό και προβάλλουν στο ραβδωτό σώμα. Από το ραβδωτό σώμα η άμεση οδός προβάλλει στην έσω ωχρά σφαίρα και στην μέλαινα ουσία που είναι η κύρια παραγωγός οδός των βασικών γαγγλίων και πίσω στον μετωπιαίο φλοιό. Η προαναφερθείσα οδός ευοδώνει περίπλοκα κινητικά προγράμματα ενεργοποιώντας τον θάλαμο (van den Heuvel, van der Werf, Verhoef, de Wit, Berendse, Wolters, Veltman & Groenewegen, 2010).

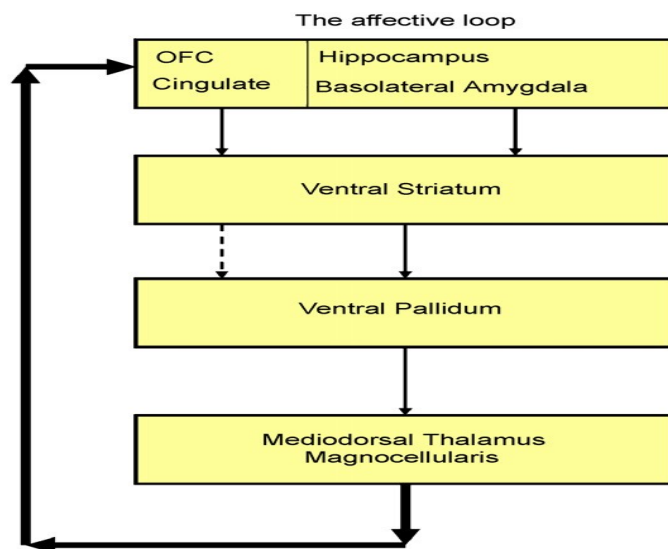
Η έμμεση οδός προβάλλει στην έξω ωχρά σφαίρα, στον υποθαλάμιο πυρήνα, στην δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας, στον θάλαμο και πίσω στον φλοιό. Η οδός αυτή αναστέλλει την πραγματοποίηση των κινητικών προγραμμάτων αναστέλλοντας τον θάλαμο (Friedlander & Desrocher, 2006). Στα υγιή άτομα υπάρχει ισορροπία μεταξύ των δύο οδών ενώ στα άτομα τα οποία πάσχουν από ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή υπάρχει ανισορροπία υπέρ της άμεσης οδού. Αυτό έχει ως συνέπεια την αυξημένη δραστηριότητα του κορχομετωπιαίου φλοιού, του κοιλιακού έσω κερκοφόρου πυρήνα και του ραχιαίου έσω θαλάμου οδηγώντας στις ιδεοληψίες και τους καταναγκασμούς (Bartz & Hollander, 2006).



Σχήμα 2. Διάγραμμα απεικόνισης των δύο νευρωνικών οδών που εμπλέκονται στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή.

Ο κορχομετωπιαίος φλοιός ευοδώνει γνωστικές, συναισθηματικές και συμπεριφορικές λειτουργίες και την μεταξύ τους αλληλεπίδραση αφού δέχεται ίνες από την αμυγδαλή και τον υποθάλαμο. Οι λειτουργίες αυτές περιλαμβάνουν την εκτίμηση της σημαντικότητας του κινήτρου ενός ερεθίσματος, την εκμάθηση κατάλληλων αποκρίσεων σε αποστροφικά και ερεθίσματα που προκαλούν ανταμοιβή, την ρύθμιση συναισθηματικών καταστάσεων και την αλλαγή αποκρίσεων σε μια κατάσταση όταν είναι ωφέλιμο (Bechara, Damasio, & Damasio, 2000). Ο έσω προμετωπιαίος φλοιός εμπλέκεται στην εκτίμηση του κινήτρου, σε αποκρίσεις στα ερεθίσματα (ευχάριστα ή δυσάρεστα) και συνδέεται με μεταχιακές και περιοχές του διεγκέφαλου όπως η νήσος του Reil, η αμυγδαλή και ο υποθάλαμος (Bokura, Yamaguchi & Kobayashi, 2001). Ο έξω προμετωπιαίος φλοιός συνδέεται με την αναστολή συμπεριφορικών αποκρίσεων και την επιλογή της καταλληλότερης απόκρισης ανάμεσα σε άλλες (Bradshaw & Sheppard, 2000) καθώς και με την πραγματοποίηση εκτελεστικών λειτουργιών όπως η λειτουργική μνήμη και ο σχεδιασμός πράξεων (Schultz, Evans & Wolf, 1999).

Οι δύο αυτές περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού συνδέονται όπως προαναφέραμε με τα βασικά γάγγλια συμπεριλαμβανομένου του ραβδωτού σώματος. Η έσω περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού συνδέεται με το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο και τον επικλινή πυρήνα ενώ η έξω περιοχή με τον κερκοφόρο πυρήνα. Οι νευρωνικές αυτές οδοί προβάλλουν στον θάλαμο και επιστρέφουν στο προμετωπιαίο φλοιικό σύστημα (Derue & Collins, 1999). Επίσης, περιοχές του κορχομετωπιαίου φλοιού συνδέονται με την έλικα του προσαγωγίου η οποία ελέγχει και αυτή τις εκτελεστικές λειτουργίες (Evans, Lewis & Iobst, 2004).



Σχήμα 3. Διάγραμμα του κορχομετωπιαίου-ραβδωτού κυκλώματος το οποίο εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής.

Κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή έδειξε αυξημένη δραστηριότητα στο προμετωπιαίο-ραβδωτό κύκλωμα, κυρίως στον ραχιαίο έξω προμετωπιαίο φλοιό και στον κερκοφόρο πυρήνα, κατά την διάρκεια εκτελεστικών λειτουργιών όπως ο σχεδιασμός πράξεων (van den Heuvel, Veltman, Groenewegen, Cath, van Balkom., van Hartkamp, Barkhof & van Dyck, 2005). Σε άλλη μελέτη με την χρήση μαγνητικής τομογραφίας (MRI) σε άτομα με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή βρέθηκε αυξημένος όγκος του κερκοφόρου πυρήνα σε σύγκριση με υγιή άτομα υποδηλώνοντας δυσλειτουργία του κερκοφόρου πυρήνα στα άτομα πάσχοντα από την εν λόγω διαταραχή (Scarone, Colombo, Livian, Abbruzzese, Ronchi, Locatelli, Scotti & Smeraldi, 1992).

Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνονται και από μελέτη στην οποία έγινε χρήση τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) και τομογραφίας εκπομπής μονήρους φωτονίου (SPECT) όπου βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στην ενεργοποίηση του κορχομετωπιαίου φλοιού και του

κερκοφόρου πυρήνα μεταξύ των ατόμων με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή και στα υγιή άτομα (Whiteside, Port & Abramowitz, 2004). Σε ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή παρατηρήθηκε αυξημένη δραστηριότητα στον έξω κογχομετωπιαίο φλοιό, στον κερκοφόρο πυρήνα και στην έλικα του προσαγωγίου περιοχές οι οποίες ελέγχουν την αναστολή και τον τερματισμό ακατάλληλων σχεδίων συμπεριφορών (Saxena, Brody, Maidment, Dunkin, Colgan, Alborzian, Phelps & Baxter, 1999). Επίσης, παρατηρήθηκε αυξημένη αιματική ροή στις περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού και του θαλάμου σε ασθενείς με την συγκεκριμένη διαταραχή (Lacerda, Dalgalarrondo, Caetano, Camargo, Etchebehere & Soares, 2003).

Ωστόσο είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι παρατηρείται μια υπερδραστηριότητα στα εγκεφαλικά αυτά κυκλώματα στα άτομα με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή ενώ θα περιμέναμε μια υπολειτουργία η οποία χαρακτηρίζει τα συμπτώματα που εμφανίζουν οι πάσχοντες από ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή. Μια πιθανή εξήγηση θα μπορούσε να είναι ότι η υπερδραστηριότητα του κογχομετωπιαίου-υποφλοιικού κυκλώματος αντανακλά μια ρυθμιστική δυσκολία στην οποία το άτομα πρέπει να καταβάλλει συνεχώς μια συνειδητή προσπάθεια με στόχο να αναστείλουν τα συμπεριφορικά πρότυπα τα οποία είναι δύσκολο να τερματιστούν (Roberts & Wallis, 2000).

Επιπρόσθετα, μελέτη σε άνδρες και γυναίκες με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή έδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ της λειτουργίας του κογχομετωπιαίου φλοιού και της σοβαρότητας των συμπτωμάτων της συγκεκριμένης διαταραχής στους άνδρες ενώ στις γυναίκες η συσχέτιση ήταν αρνητική δείχνοντας με αυτό τον τρόπο σεξουαλικό διμορφισμό στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (Zohar, Hermesh, Weizman, Voet & Isseroff, 1999).

Μελέτη σε αρουραίους έδειξε ότι η βλάβη στον κογχομετωπιαίο φλοιό αύξησε το καταναγκαστικό πάτημα του μοχλού υποδηλώνοντας σύνδεση μεταξύ της δυσλειτουργίας του κογχομετωπιαίου φλοιού και του σεροτονινεργικού συστήματος στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (Joel, Doljansky, Roz & Rehavi, 2005).

Η δυσλειτουργία στο κογχομετωπιαίο-υποφλοιικό κύκλωμα επηρεάζει τα συμπτώματα που εμφανίζονται στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή εφόσον τα βασικά γάγγλια επηρεάζουν τα κινητικά προγράμματα τα οποία ξεκινούν από τον νωτιαίο μυελό και το εγκεφαλικό στέλεχος καθώς και την δημιουργία γνωσιακών σχεδίων στον φλοιό. Η δραστηριότητα σε αυτό το κύκλωμα ενδέχεται να σχετίζεται με τον τρόπο που εγκαθιδρύονται οι κινητικές συνήθειες (Saxena, Bota & Brody, 2001). Για αυτόν τον λόγο η δυσλειτουργία στον κύκλωμα αυτό αντανακλά τις δύο λειτουργίες των βασικών γαγγλίων, τις κινητικές και τις γνωστικές, με αποτέλεσμα την εμφάνιση των επίμονων πράξεων (καταναγκασμών) και των επίμονων σκέψεων (ιδεοληψίες). Ο κογχομετωπιαίος φλοιός εμπλέκεται επίσης στην αναπαράσταση των ανταμοιβών και των τιμωριών

και στον ανασταλτικό έλεγχο. Οι καταναγκασμοί μειώνουν το άγχος και υποδηλώνουν ελλείμματα στον ανασταλτικό έλεγχο και για αυτό τον λόγο η δυσλειτουργία στον κογχομετωπιαίο φλοιό παίζει σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση των συμπτωμάτων της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής (Menzies, Chamberlain, Laird, Thelend, Sahakian & Bullmore, 2008).

Τα βασικά γάγγλια ακόμη κωδικοποιούν τις προσαγωγές ίνες του φλοιού σε μια μορφή που επιτρέπει ενέργειες να εκδηλωθούν ως αλληλουχίες συμπεριφορών. Η λειτουργία αυτή οδηγεί σε μια σειρά συντονισμένων διαδοχικών κινητικών πράξεων με συνέπεια την εκδήλωση σκέψεων και κινήτρων. Οι πάσχοντες από ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή παραμένουν προσκολλημένοι σε ένα πλαίσιο, αδύναμοι να μεταπηδήσουν από μια προτεραιότητα σε άλλη καθώς και να θέσουν νέες με συνέπεια να εγκλωβίζονται σε ένα συγκεκριμένο συμπεριφορικό πρότυπο ( Graybiel & Rauch, 2000).

Αυξημένη δραστηριότητα της πρόσθιας έλικας, μια περιοχής η οποία σχετίζεται με την προσοχή, την κινητοποίηση, την ανταμοιβή, την εντόπιση λαθών, την επίλυση προβλημάτων και την σχεδίαση πράξεων, έχει βρεθεί σε άτομα πάσχοντα από ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (Paus, 2001). Η έλικα του προσαγωγίου μπορεί να διαιρεθεί σε δύο περιοχές. Η μία είναι η ραχιαία η οποία είναι η γνωστική περιοχή που συνδέεται με τον ραχιαίο έξω προμετωπιαίο φλοιό και η άλλη είναι η κοιλιακή που ονομάζεται συναισθηματική και συνδέεται με την αμυγδαλή, τον επικλινή πυρήνα, τον υποθάλαμο, τον υπόκαμπο και τον κογχομετωπιαίο φλοιό (Bush, Luu & Posner, 2000). Η δυσλειτουργία στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή της συγκεκριμένης περιοχής οδηγεί στην μη αναγνώριση λαθών και στην λανθασμένη διαχείριση των συναισθηματικών συνεπειών των πράξεων (Devinsky, Morrell & Vogt, 1995).

Σημαντικός επίσης είναι ο ρόλος του κερκοφόρου πυρήνα στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή. Μια σημαντική λειτουργία της περιοχής αυτής είναι η επιλογή και η γένεση νέων συμπεριφορικών προτύπων ως απόκριση σε σημαντικές πληροφορίες, λειτουργία η οποία διαταράσσεται στην συγκεκριμένη διαταραχή (Schwartz, 1999). Η αμυγδαλή εκτός από την εμπλοκή της στην έκφραση του φόβου και του άγχους σχετίζεται επιπρόσθετα με την ανταμοιβή και την κινητοποίηση μέσω των συνδέσεων της με τον επικλινή πυρήνα, τον κογχομετωπιαίο φλοιό, την πρόσθια έλικα και το κοιλιακό ραβδωτό σώμα (Baxter & Murray, 2002). Οι πάσχοντες από την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή έχουν πρόβλημα σε αυτή την περιοχή με αποτέλεσμα να νιώθουν ένα απροσδιόριστο άγχος σχετικό με τις ιδεοληψίες τους .

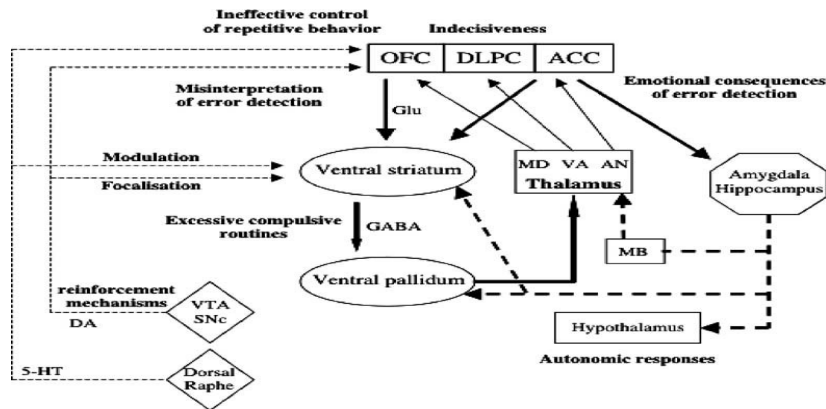
Έχουν προταθεί 3 μοντέλα για το νευροανατομικό υπόστρωμα της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής. Κοινό σημείο είναι η δυσλειτουργία των κυκλωμάτων που συνδέουν το μεταιχμιακό σύστημα με τον κογχομετωπιαίο φλοιό και την έλικα του προσαγωγίου καθώς και τα βασικά γάγγλια με τον φλοιό μέσω του θαλάμου.

Το μοντέλο που έχει προταθεί από τον Modell το 1989 αναφέρεται στην παθογένεια της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής ως αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας των κυκλωμάτων των βασικών γαγγλίων που συνδέονται με τον κογχομετωπιαίο φλοιό και τον ραχιαίο έσω πυρήνα του θαλάμου. Ο Modell υποστηρίζει ότι η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή οφείλεται σε ένα κύκλωμα θετικής ανατροφοδότησης μεταξύ του κογχομετωπιαίου φλοιού και του ραχιαίου έσω πυρήνα του θαλάμου το οποίο είναι συνέπεια των μειωμένων προσαγωγών ινών του ραβδωτού σώματος και της ωχράς σφαίρας με αποτέλεσμα την εκδήλωση των κλινικών συμπτωμάτων της διαταραχής (Modell, Mountz, Curtis & Greden, 1989). Ωστόσο το συγκεκριμένο πρότυπο δεν αποδίδει ένα συγκεκριμένο ρόλο στην έλικα του προσαγωγίου και στην αμυγδαλή στην παθογένεση της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής.

Ένα δεύτερο μοντέλο είναι αυτό του Baxter το οποίο προτείνει τον ανταγωνισμό της άμεσης και της έμμεσης οδού του ραβδωτού και της ωχράς σφαίρας ως αιτία της εκδήλωσης της εν λόγω διαταραχής. Η άμεση οδός πιστεύεται ότι διαμεσολαβεί στην εκτέλεση των ρουτινών και υπερλειτουργεί στα άτομα με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή ενώ αντίθετα η έμμεση οδός υπολειτουργεί. Τα συμπτώματα που εμφανίζονται στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή ίσως οφείλονται στην ανισορροπία μεταξύ αυτών των δύο οδών με συνέπεια να υπερδραστηριοποιείται ο κογχομετωπιαίος φλοιός και η έλικα του προσαγωγίου. Αυτή η υπερδραστηριότητα οδηγεί στην εμφάνιση των επίμονων σκέψεων και των καταναγκασμών (Baxter, 1999).

Επίσης, ο Schwartz πρότεινε ένα τρίτο μοντέλο το οποίο δίνει έμφαση στα βασικά γάγγλια και ειδικότερα στο ραβδωτό σώμα και στον κερκοφόρο πυρήνα. Οι χολινεργικοί ενδονευρώνες του ραβδωτού οι οποίοι ονομάζονται τονικοί ενεργοί νευρώνες (TANs) επιτρέπουν την επιλογή και την γένεση νέων πρότυπων συμπεριφοράς τα οποία αποτελούν απόκριση σε σημαντικές πληροφορίες. Η οποιαδήποτε διαταραχή σε αυτό το σύστημα τροποποιεί την φλοιική δραστηριότητα ιδιαίτερα του κογχομετωπιαίου φλοιού και της έλικας του προσαγωγίου, δύο περιοχών που παίζουν σημαντικό ρόλο στον εντοπισμό των λαθών με συνέπεια το άτομο να μην αντιλαμβάνεται τις περιβαλλοντικές αλλαγές και να επιμένει σε ένα καταναγκαστικό συμπεριφορικό πλαίσιο. Η υπερδραστηριότητα του κυκλώματος αυτού στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή ίσως αντανάκλα την αίσθηση ότι “κάτι δεν πάει καλά” μια εντύπωση η οποία έχει αναφερθεί από πολλά άτομα πάσχοντα από ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (Schwartz, 1998).

Τελευταία γίνεται προσπάθεια για μια σύνθεση των τριών αυτών μοντέλων εφόσον τα ευρήματα των μελετών συγκλίνουν στην δυσλειτουργία του κυκλώματος προμετωπιαίος φλοιό-βασικά γάγγλια-θάλαμος στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (Aouizerate, Guehl, Cuny, Rougier, Bioulac, Tignol & Burbaud, 2004).



Σχήμα 4 Διάγραμμα το οποίο απεικονίζει την βλάβη σε διάφορους τύπους επεξεργασίας πληροφοριών που εμπλέκονται στην παθογένεση στη ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής.

### A.3.5. Νευροχημικό υπόστρωμα της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής

#### A.3.5.1. Σεροτονίνη και ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή

Αν και δεν είναι πιθανό ένας μόνο νευροδιαβιβαστής να εξηγήσει τα περίπλοκα συμπτώματα της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής ωστόσο το ενδιαφέρον στράφηκε στην σεροτονίνη εφόσον οι εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης αντιμετωπίζουν αποτελεσματικά τα συμπτώματα της εν λόγω διαταραχής. Από μελέτες βρέθηκε ότι η κλομιπραμίνη η οποία είναι αναστολέας της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης ήταν αποτελεσματικότερη από τον αναστολέα επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης δεσιπραμίνη σε ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (Zohar & Insel, 1987) υποδηλώνοντας μια δυσλειτουργία του σεροτονινεργικού συστήματος σ' αυτή την παθολογία.

Ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή έχουν υψηλή διαθεσιμότητα του μεταφορέα της σεροτονίνης (SERT) (Pogarell, Hamann, Popperl, Juckel, Chouker, Zaudig, Riedel, Moller, Hegerl & Tatsch, 2003) και η χορήγηση κλομιπραμίνης μείωσε κατά 48% την διαθεσιμότητα του μεταφορέα της σεροτονίνης (SERT) στον θάλαμο και στον υποθάλαμο όπως έδειξε η μέθοδος της τομογραφίας εκπομπής μονήρους φωτονίου (Zitterl, Aigner, Stompe, Zitterl-Eglseer, Gutierrez-Lobos, Wenzell, Zettinig, Hornik, Pirker & Thau, 2008). Μελέτες σε ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή έδειξαν υψηλά επίπεδα 5-HIAA (μεταβολίτης της σεροτονίνης) τα οποία μειώθηκαν μετά την χορήγηση κλομιπραμίνης (Moret & Briley, 1991).

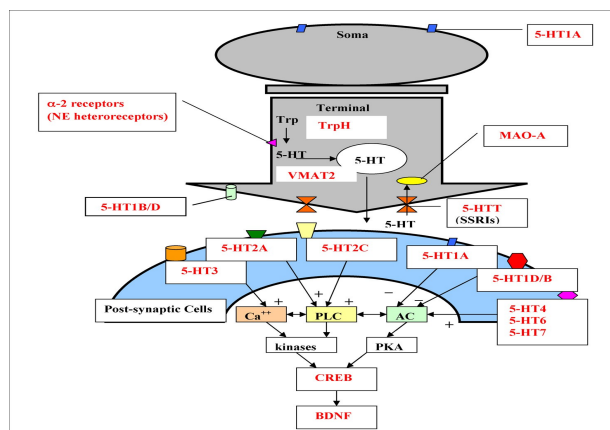
Η ενδοφλέβια χορήγηση του ανταγωνιστή των 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων, ονδασετρόνη, μείωσε τα συμπτώματα της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής (Broocks, Pigott, Hill, Canter, Grady, L'Heureux & Murphy, 1998). Ποντίκια στα οποία έγινε απαλοιφή του γονιδίου του 5-HT<sub>2c</sub> υποδοχέα επέδειξαν μη καταναγκαστική συμπεριφορά (Chou-Green, Holscher, Dallman & Akana, 2003).

Η χρήση των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης όπως η παροξετίνη σχετίζεται με την απευαισθητοποίηση των 5-HT<sub>1D</sub> αυτουποδοχέων με αποτέλεσμα την ενίσχυση της σεροτονινεργικής διαβίβασης στον κογχομετωπιαίο φλοιό (Blieer & de Montigny, 1998).

Ωστόσο, δεν σχετίζονται μόνο οι αλλαγές στους προσυναπτικούς υποδοχείς με την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών θεραπειών στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή αλλά και η απόκριση των μετασυναπτικών υποδοχέων της σεροτονίνης παίζει σημαντικό ρόλο. Η χρόνια χορήγηση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης μπορεί να απευαισθητοποιήσει τους μετασυναπτικούς σεροτονινεργικούς υποδοχείς στον κογχομετωπιαίο φλοιό (El Mansari & Blieer, 2006). Μελέτη έδειξε ότι η χρόνια χορήγηση παροξετίνης εξασθένησε την ανασταλτική επίδραση του αγωνιστή του 5-HT<sub>1A</sub> υποδοχέα 8-OH-DPAT στον κογχομετωπιαίο φλοιό (El Mansari & Blieer, 2005). Η πιθανή εμπλοκή των μετασυναπτικών 5-HT<sub>2</sub> υποδοχέων στους θεραπευτικούς μηχανισμούς της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής προτείνεται από κλινικά δεδομένα όπου οι ανταγωνιστές των συγκεκριμένων υποδοχέων μιρταζαπίνη και ρισπεριδόνη έχουν θετικές επιδράσεις στην αντιμετώπιση της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής (McDougle, 2000; Koran, 2005).

Η χορήγηση του mCPP ο οποίος είναι ένας μη εκλεκτικός αγωνιστής των 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> υποδοχέων με μεγαλύτερη συγγένεια για τους 5-HT<sub>2C</sub> υποδοχείς και με μικρότερη για τους υπόλοιπους έδειξε αύξηση των συμπτωμάτων της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής αφού μείωσε τα επίπεδα της σεροτονίνης στην σύναψη ενεργοποιώντας τους 5-HT<sub>1D</sub> αυτουποδοχείς και τους 5-HT<sub>2C</sub> μετασυναπτικούς υποδοχείς και ανταγωνίζονται τους 5-HT<sub>3</sub> υποδοχείς που ευοδώνουν την απελευθέρωση της σεροτονίνης (Goddard, Shekhar, Whiteman & McDougle, 2008).

Σχήμα 5. Διάγραμμα σεροτονινεργικής σύναψης και δράση των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή.





#### **A.3.5.2. Ντοπαμίνη και ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή**

Ευρήματα μελετών καταδεικνύουν ότι και η ντοπαμίνη εμπλέκεται στα συμπτώματα της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής. Η χορήγηση υψηλών δόσεων ντοπαμινεργικών αγωνιστών όπως η αμφεταμίνη, η βρωμοκρυπτίνη, η απομορφίνη και η L-dopa προκάλεσαν στερεοτυπικές κινήσεις σε ζώα οι οποίες ομοιάζουν με την καταναγκαστική συμπεριφορά που επιδεικνύουν άτομα με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή. Το εύρημα αυτό ενδέχεται να οφείλεται στην αυξημένη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση (Micallef & Blin, 2001). Η εμπλοκή της ντοπαμίνης στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή φαίνεται και από το γεγονός της σχέσης της συγκεκριμένης διαταραχής με νευρολογικές διαταραχές οι οποίες συνδέονται με δυσλειτουργία της ντοπαμινεργικής διαβίβασης στα βασικά γάγγλια. Άτομα τα οποία πάσχουν από σχιζοφρένεια και ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή εμφανίζουν αρνητικά συμπτώματα σε σημαντικά μικρότερο αριθμό και μια τάση για αυξημένα παρκισονικά συμπτώματα σε σύγκριση με άτομα τα οποία πάσχουν μόνο από σχιζοφρένεια (Tibbo, Kroetsch & Chue, 2000).

Η αυξημένη ντοπαμινεργική διαβίβαση στα βασικά γάγγλια και ιδιαίτερα στο ραβδωτό σώμα αποδεικνύεται και από μελέτη σε ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή όπου βρέθηκε μειωμένη δέσμευση του ανταγωνιστή των D<sub>1</sub> υποδοχέων [11C]-SCH23390 στην προαναφερθείσα εγκεφαλική περιοχή υποδεικνύοντας μια μειορύθμιση των D<sub>1</sub> υποδοχέων στο ραβδωτό σώμα εξαιτίας της αυξημένης ντοπαμινεργικής δραστηριότητας (Olver, O'Keefe, Jones, Burrows, Tochon-Danguy, Ackermann, Scott & Norman, 2009).

Παραφερής μελέτη έδειξε μειωμένη δέσμευση των D<sub>2</sub> υποδοχέων στον κερκοφόρο πυρήνα σε ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή επιβεβαιώνοντας την υπερδραστηριοποιημένη ντοπαμινεργική διαβίβαση στο ραβδωτό σώμα (Denys, van der Wee, Janssen, De Geus & Westenberg, 2004). Συνέπεια της αυξημένης ντοπαμινεργικής δραστηριότητας στα βασικά γάγγλια στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή μπορεί να θεωρηθεί το εύρημα μελέτης η οποία έδειξε αυξημένη πυκνότητα του μεταφορέα της ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα σε ασθενείς με την εν λόγω διαταραχή ως ομοιοστατικό αποτέλεσμα (van der Wee, Stevens, Hardeman, Mandl, Denys, van Megen, Kahn & Westenberg, 2004).

#### **A.3.5.3. Γλουταμινικό οξύ και ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή**

Η παθοφυσιολογία της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής σχετίζεται με τα κυκλώματα κορχομετωπιαίος φλοιός-ραβδωτό σώμα-ωχρά σφαίρα-θάλαμος-φλοιός κυκλώματα θετικής και αρνητικής ανατροφοδότησης. Οι νευρώνες του γλουταμινικού οξέος από τον φλοιό στο ραβδωτό

που αποτελούν την άμεση οδό περικλείουν δύο GABAεργικούς νευρώνες μέσω της ωχράς σφαίρας και της δικτυωτής μοίρας της μέλαινας ουσίας με σκοπό την ενεργοποίηση κινητικών προγραμμάτων ενώ οι γλουταμινεργικοί νευρώνες της έμμεσης οδού περικλείουν τρεις GABAεργικούς νευρώνες οι οποίοι αναστέλλουν τον θάλαμο και λειτουργούν ως φρένο στα κινητικά προγράμματα (Saxena, Brody, Schwartz & Baxter, 1998).

Η άμεση οδός αποτελεί το κύκλωμα θετικής ανατροφοδότησης ενώ η έμμεση αυτό της αρνητικής. Στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή οι γλουταμινεργικοί νευρώνες και των δύο οδών υπερδραστηριοποιούνται με συνέπεια την εμφάνιση των καταναγκασμών λόγω του κυκλώματος θετικής ανατροφοδότησης και την υπερπροστατευτική και ανασταλτική συμπεριφορά εξαιτίας του κυκλώματος αρνητικής ανατροφοδότησης (Ting & Feng, 2008).

Οι γλουταμινεργικοί νευρώνες από την έλικα του προσαγωγίου οι οποίοι αντιδρούν σε στρεσογόνες συνθήκες ενεργοποιούν τον κογχομετωπιαίο φλοιό με αποτέλεσμα την χρόνια υπερδιέγερση των γλουταμινεργικών νευρώνων σε αυτή την περιοχή. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την υπερδραστηριότητα του κυκλώματος αρνητικής ανατροφοδότησης και κατά συνέπεια την αναστολή μιας δραστηριότητας. Για αυτόν τον λόγο ο κογχομετωπιαίος φλοιός υπερδιεγείρει το κύκλωμα θετικής ανατροφοδότησης ως αντιστάθμιση με αποτέλεσμα την εμφάνιση των καταναγκασμών (Carlsson, 2000).

Ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή βρέθηκε σε μελέτη να έχουν αυξημένα επίπεδα γλουταμινικού οξέος σε σχέση με υγιή άτομα γεγονός που δείχνει την δυσλειτουργία του συγκεκριμένου νευροδιαβιβαστή στην εν λόγω διαταραχή (Chakrabarty, Bhattacharyya, Christopher & Khanna, 2005).

Ωστόσο, δεν είναι προφανές εάν η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή οφείλεται στην υπερδραστηριότητα του γλουταμινικού οξέος στον κογχομετωπιαίο φλοιό ή στα βασικά γάγγλια. Τα αυξημένα επίπεδα γλουταμινικού οξέος στο ραβδωτό σώμα ίσως οφείλονται στην αυξημένη πυροδότηση των προβολών από τον φλοιό στο ραβδωτό σώμα που είναι κυρίως γλουταμινεργικοί νευρώνες καθώς επίσης σε μια γενική δυσλειτουργία του συγκεκριμένου νευροδιαβιβαστή αφού τα επίπεδα του είναι αυξημένα και στον προμετωπιαίο φλοιό (Pittenger, Krystal & Coric, 2006).

#### **A.3.5.4. Νευροπεπτίδια και ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή**

Η βασοπρεσίνη ενδέχεται να παίζει κάποιο ρόλο στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή αφού έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα του συγκεκριμένου πεπτιδίου σε ασθενείς με αυτή την διαταραχή (Altemus, Pigott, Kalogeras, Demitrack, Dubbert, Murphy & Gold, 1992).

Η ενδοεγκεφαλοκοιλιακή και ενδοαμυγδαλική χορήγηση της βασοπρεσίνης έχει δειχθεί ότι αύξησε την συμπεριφορά αυτοπεριποίησης σε αρουραίους η οποία ομοιάζει με τα συμπτώματα

της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής στους ανθρώπους (Elkabir, Wyatt, Vellucci & Herbert, 1990). Ωστόσο μελέτη έδειξε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των συμπτωμάτων της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής και των επιπέδων της βασοπρεσσίνης (Swedo, Leonard, Kruesi, Rettew, Listwak, Berrettini, Stipetic, Hamburger, Gold, Potter & Rapoport, 1992) υποδεικνύοντας ότι ο ρόλος του συγκεκριμένου πεπτιδίου στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή δεν έχει εξακριβωθεί ακόμα.

Επίσης, η χορήγηση ωκυτοκίνης έχει βρεθεί ότι αυξάνει την συμπεριφορά αυτοπεριποίησης στους αρουραίους (van Wimersma Greidanus, Kroodsmas, Pot, Stevens & Maigret, 1990) ενώ μεγάλος αριθμός υποδοχέων του συγκεκριμένου πεπτιδίου βρίσκονται στην έλικα του προσαγωγίου, στην ωχρά σφαίρα, στον υποθαλάμιο πυρήνα καθώς και σε προμετωπιαίες δομές περιοχές οι οποίες συνδέονται με την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (Insel, 1992). Επιπρόσθετα, η χορήγηση αδρενοκορτικοτροπίνης σχετίζεται με την αύξηση συμπεριφοράς αυτοπεριποίησης (McDougle, Barr, Goodman & Price, 1999) καθώς επίσης και η ενδοεγκεφαλοκοιλιακή έγχυση του εκλυτικού παράγοντα της κορτικοτροπίνης η οποία αύξησε στο τετραπλάσιο την συμπεριφορά αυτοπεριποίησης σύμφωνα με σχετική έρευνα (Monnikes, Heymann-Monnikes & Tache, 1992). Ακόμη μια μελέτη έδειξε ότι ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή έχουν αυξημένα επίπεδα του εκλυτικού παράγοντα της κορτικοτροπίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό που οφείλεται ίσως στο άγχος που βιώνουν αυτά τα άτομα καθώς και σωματοστατίνης (Chappell, Leckman, Goodman, Bisette, Pauls, Anderson, Riddle, Scahill, McDougle & Cohen, 1996; Roy, Benkelfat, Hill, Pierce, Dauphin, Kelly, Sunderland, Weinberger & Breslin, 1994)

#### **A.4. ΙΟΝΤΟΤΡΟΠΙΚΟΙ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΟΤΡΟΠΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΟΥ ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ**

##### **A.4.1. Ιοντοτροπικοί υποδοχείς του γλουταμινικού οξέος**

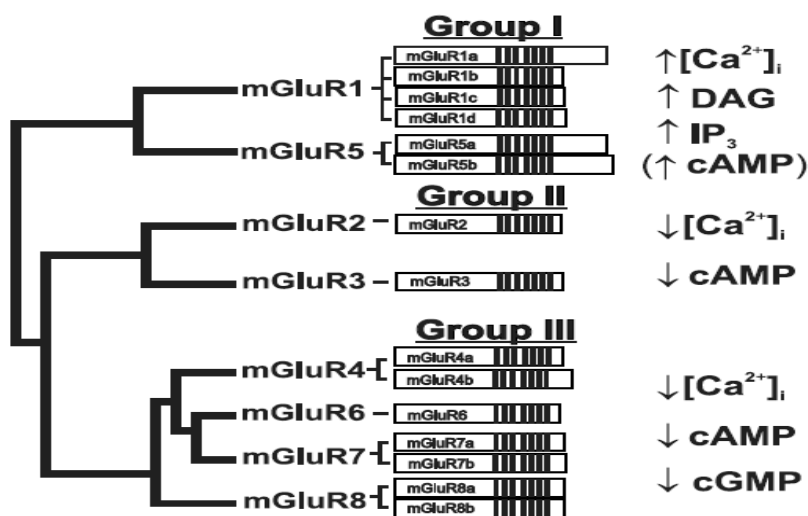
Το γλουταμινικό οξύ είναι ο κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής στον εγκέφαλο. Το γλουταμινικό οξύ απελευθερώνεται από τα συναπτικά κυστίδια στις προσυναπτικές απολήξεις με την μεσολάβηση ενός ασβεστοεξαρτώμενου μηχανισμού που περιλαμβάνει τους N και P/Q τασεοελεγχόμενους δίαυλους ασβεστίου (Meldrum, 2000). Το γλουταμινικό οξύ δρα σε τρία είδη ιοντοτροπικών υποδοχέων οι οποίοι ονομάστηκαν από τους αγωνιστές οι οποίοι ανακαλύφθηκαν πρώτοι και τους ενεργοποιούν εκλεκτικά: στους NMDA υποδοχείς, στους AMPA υποδοχείς και στους υποδοχείς του καινικού οξέος. Ο NMDA υποδοχέας αποτελεί ένα σύμπλοκο το οποίο έχει έξι

διαφορετικές θέσεις δέσμησης: για το γλουταμινικό οξύ, για την γλυκίνη, για τα ιόντα ψευδαργύρου, για την πολυαμίνη, για την φαινκυκλιδίνη (PCP) και για τα ιόντα μαγνησίου. Οι υποδοχείς αυτοί είναι τεταρτομερείς δομές οι οποίες αποτελούνται από πολλές υπομονάδες. Η οικογένεια των NMDA υποδοχέων περιλαμβάνει επτά υπομονάδες, τις NR1, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D, NR3A και NR3B οι οποίες επιτρέπουν την διέλευση ιόντων ασβεστίου και νατρίου. Όταν η μεμβράνη του κυττάρου βρίσκεται στο δυναμικό ηρεμίας, εξωκυττάριο μαγνήσιο δεσμεύεται στον πόρο του ανοιχτού διαύλου αποκλείοντας την ροή του ρεύματος ενώ κατά την εκπόλωση του κυττάρου το μαγνήσιο εκδιώκεται με ηλεκτροστατική απώθηση με συνέπεια την διέλευση του ασβεστίου και του νατρίου. Ο NMDA υποδοχέας είναι ο μοναδικός ιοντοτροπικός υποδοχέας ο οποίος απαιτεί υποχρεωτικά την δέσμηση δύο αγωνιστών στις θέσεις δέσμησης της γλυκίνης και του γλουταμινικού οξέος στην NR1 και NR2 υπομονάδες αντίστοιχα προκειμένου να ενεργοποιηθεί (Mayer & Armstrong, 2004).

Οι AMPA υποδοχείς αποτελούνται από τέσσερις υπομονάδες, τις GluR1, GluR2, GluR3 και GluR4. Η GluR2 υπομονάδα επιτρέπει την διέλευση των ιόντων ασβεστίου και υπεύθυνο μόριο για αυτή την λειτουργία είναι η αργινίνη. Οι υποδοχείς του καινικού οξέος περιλαμβάνουν δύο οικογένειες υπομονάδων: τις GluR5, GluR6, και GluR7 καθώς και τις KA-1 και KA-2. Οι KA-1 και οι KA-2 υπομονάδες δεν σχηματίζουν ομοιομερείς λειτουργικούς υποδοχείς αλλά θέσεις δέσμησης υψηλής συγγένειας για το καινικό οξύ και κατ' επέκταση θέσεις δέσμησης για τους αγωνιστές. Οι συγκεκριμένες υπομονάδες συνδυάζονται σε ετερομερείς δομές με τις GluR5, GluR6, GluR7 υπομονάδες για να σχηματίσουν λειτουργικούς υποδοχείς. Απουσία των GluR5, GluR6, GluR7 υπομονάδων οι KA-2 υπομονάδες δεν μπορούν να εκφραστούν στην επιφάνεια του κυττάρου και παραμένουν στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Αντίθετα, οι GluR5, GluR6, GluR7 υπομονάδες μπορούν να σχηματίσουν λειτουργικούς υποδοχείς με ή χωρίς συνδυασμό με τις KA-1 και KA-2 υπομονάδες (Kew & Kemp, 2005).

#### A.4.2. Μεταβολοτροπικοί υποδοχείς του γλουταμινικού οξέος

Οι μεταβολοτροπικοί υποδοχείς του γλουταμινικού οξέος είναι προϊόντα οκτώ γονιδίων (mGlu 1-8) και έχουν ταξινομηθεί σε τρεις ομάδες ανάλογα με την αλληλουχία των αμινοξέων τους. Διαφέρουν από τους ιοντοτροπικούς υποδοχείς στο ότι δεν σχηματίζουν διάυλους ιόντων αλλά επηρεάζουν ενδοκυττάρια μηνυματοφόρα συστήματα. Εκφράζονται στον νευρικό ιστό και επιδεικνύουν ποικίλες υποκυττάρια θέσεις καθώς και ειδική τοπική κατανομή και συνδέονται με τις πρωτεΐνες G (Schoerr, 2001). Συγκεκριμένα, οι υποδοχείς της ομάδας I (mGlu1 και mGlu5) κυρίως εντοπίζονται μετασυναπτικά, ενώ οι υποδοχείς της ομάδας II (mGlu2 και mGlu3) και III (mGlu4, mGlu7 και mGlu8) είναι προσυναπτικοί. Οι υποδοχείς της ομάδας II δρουν ως αντουποδοχείς αναστέλλοντας την απελευθέρωση του γλουταμινικού οξέος (Cartmell & Schoerr, 2000). Οι mGlu6 εντοπίζονται αποκλειστικά στον αμφιβληστροειδή (Fagni, Ango, Perroy & Bockaert, 2004). Οι mGlu1 και mGlu5 υποδοχείς της ομάδας I συνδέονται με Gq πρωτεΐνες οι οποίες ενεργοποιούν την φωσφολιπάση C (PLC) η οποία διεγείρει την 1,4,5-τριφωσφορική ινοσιτόλη (IP<sub>3</sub>) και την διακυλογλυκερόλη (DAG) οι οποίες με τη σειρά τους ενεργοποιούν την πρωτεϊνική κινάση C (PKC) με αποτέλεσμα την αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου (Pin & Duvoisin, 1995). Οι mGlu2 και mGlu3 υποδοχείς της ομάδας II καθώς και οι mGlu4, mGlu6, mGlu7 και mGlu8 υποδοχείς της ομάδας III συνδέονται με Gi και Go πρωτεΐνες που αναστέλλουν την αδενυλική κυκλάση με συνέπεια την αναστολή παραγωγής κυκλικού AMP (cAMP) και την μείωση των επιπέδων του ενδοκυττάριου ασβεστίου (Knopfel & Uusisaari, 2007)



Σχήμα 6 Διάγραμμα ταξινόμησης και των οδών μεταγωγής σήματος των μεταβολοτροπικών υποδοχέων του γλουταμινικού οξέος.

Οι μεταβολοτροπικοί υποδοχείς της ομάδας III μειώνουν την απελευθέρωση του γλουταμινικού οξέος μέσω της αναστολής των προσυναπτικών διαύλων του ασβεστίου που μεσολαβείτε από G πρωτεΐνες ενώ οι υποδοχείς της ομάδας II μέσω αναστολής διαύλων καλίου (Anwyl, 1999).

Επίσης, οι μεταβολοτροπικοί υποδοχείς της ομάδας I αν και βρίσκονται σε μετασυναπτικά κύτταρα μπορούν να επηρεάσουν την απελευθέρωση του γλουταμινικού οξέος μέσω υποδοχέων οι οποίοι έχουν εντοπιστεί στις προσυναπτικές απολήξεις και είναι κυρίως υποδοχείς κανναβινοειδών (Brown, Brenowitz & Regehr, 2003). Οι σωματοδενδριτικοί μετασυναπτικοί μεταβολοτροπικοί υποδοχείς μπορούν να συνδεθούν άμεσα με ιοντοτροπικούς υποδοχείς του γλουταμινικού και να τροποποιήσουν την ροή των ρευμάτων στις συνάψεις. Η δραστηριότητα του διαύλου του NMDA υποδοχέα μπορεί να ρυθμιστεί από την φωσφορυλίωση και την αποφωσφορυλίωση πρωτεϊνών μέσω πρωτεϊνικών κινασών και φωσφατασών οι οποίες ελέγχονται από δεύτερους αγγελιοφόρους (Grishin, Gee, Gerber & Benquet, 2004). Η ενεργοποίηση των υποδοχέων της ομάδας I μπορεί να αυξορυθμίσει ή να μειορυθμίσει την δραστηριότητα του NMDA υποδοχέα ανάλογα με τον υπότυπο του μεταβολοτροπικού υποδοχέα και τον τύπο του κυττάρου (Heidinger, Manzerra, Wang, Strasser, Yu, Choi & Behrens, 2002).

Οι μεταβολοτροπικοί υποδοχείς δεν διαφέρουν από τους ιοντοτροπικούς ωστόσο δεν ενεργοποιούνται κατά την γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση σε φυσιολογικές συνθήκες διότι εντοπίζονται περισυναπτικά και εξωσυναπτικά σε σύγκριση με τους ιοντοτροπικούς οι οποίοι βρίσκονται στην συναπτική σχισμή. Οι μεταβολοτροπικοί υποδοχείς ενεργοποιούνται από το γλουταμινικό οξύ το οποίο διαφεύγει της συναπτικής σχισμής ή απελευθερώνεται από τα γλοιακά κύτταρα. Επειδή, όπως προαναφέραμε οι μεταβολοτροπικοί υποδοχείς της ομάδας II και της ομάδας III βρίσκονται μακριά από την συναπτική σχισμή και ενεργοποιούνται από το περιβάλλον γλουταμινικό οξύ. Τα συναπτικά δυναμικά τα οποία παράγονται από τους μεταβολοτροπικούς υποδοχείς του γλουταμινικού οξέος είναι αργά σε σύγκριση με αυτά των ιοντοτροπικών υποδοχέων διότι το γλουταμινικό οξύ πρέπει να συσσωρευτεί στις περισυναπτικές θέσεις των μεταβολοτροπικών υποδοχέων (Batchelor, Knopfel, Gasparini & Garthwaite, 1997). Γι' αυτό τον λόγο τα παραγόμενα από τους μεταβολοτροπικούς υποδοχείς συναπτικά δυναμικά απαιτούν δραστηριότητα των γειτονικών συνάψεων σε υψηλή συχνότητα η οποία εξασφαλίζεται από την αποδυνάμωση της λειτουργίας των μεταφορέων του γλουταμινικού οξέος (Reichelt & Knopfel, 2002).

## **A.5. ΜΕΤΑΒΟΛΟΤΡΟΠΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ**

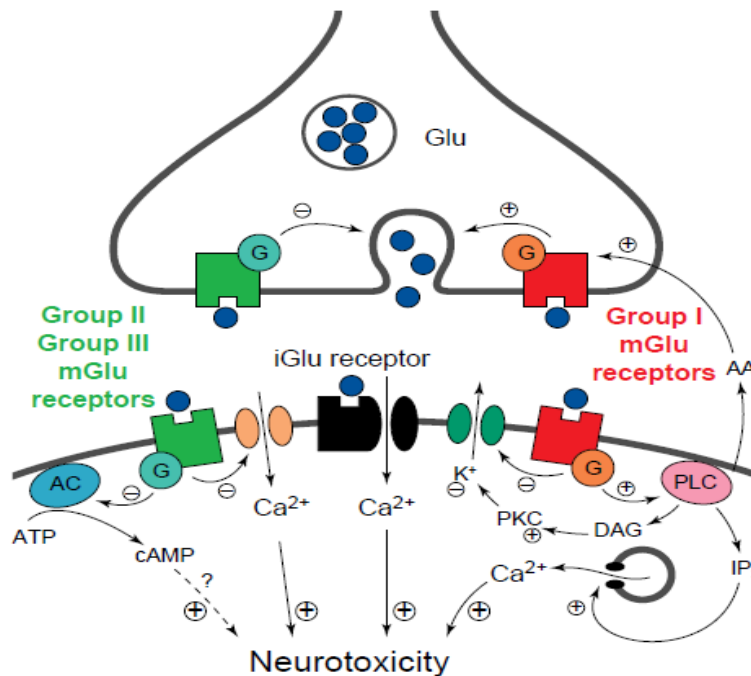
Οι μεταβολοτροπικοί υποδοχείς εμπλέκονται σε διάφορες ασθένειες όπως ο νευροπαθητικός πόνος, η επιληψία, η νόσος του Parkinson, το άγχος, οι διαταραχές διάθεσης και η σχιζοφρένεια. Σχετικά με την δράση των μεταβολοτροπικών υποδοχέων στον νευροπαθητικό πόνο ανταγωνιστές των υποδοχέων 1 και 5 της ομάδας I έχει βρεθεί ότι έχουν αναλγητική δράση καθώς επίσης και οι αγωνιστές των μεταβολοτροπικών υποδοχέων της ομάδας II (Varney & Gereau, 2002). Επίσης, οι μεταβολοτροπικοί υποδοχείς της ομάδας I, II και III πιθανότατα να έχουν ένα νευροπροστατευτικό ρόλο στην επιληψία εφόσον εντοπίζονται σε επιληπτογόνες περιοχές όπως ο φλοιός, ο θάλαμος, η αμυγδαλή, ο υπόκαμπος και τα βασικά γάγγλια. Αν και σε ότι αφορά την επιληψία ο ρόλος των μεταβολοτροπικών υποδοχέων δεν είναι ξεκάθαρος, μελέτες υποστηρίζουν ότι αγωνιστές των μεταβολοτροπικών υποδοχέων της ομάδας II και III οι οποίοι αναστέλλουν την γλουταμινεργική διαβίβαση θα μπορούσαν να αποτελέσουν νέο στόχο αντιεπιληπτικών φαρμάκων εφόσον κύριο χαρακτηριστικό στην επιληψία είναι η υπερδραστηριοποίηση των γλουταμινεργικών συνάψεων (Bruno, Battaglia, Copani, D'Onofrio, Di Iorio, De Blasi, Melchiorri, Flor & Nicoletti, 2001).

Οι αγωνιστές των μεταβολοτροπικών υποδοχέων της ομάδας I προκαλούν επιληπτικές κρίσεις διότι ενεργοποιούν τους L δίαυλους ασβεστίου και τους διεγερμένους από το ασβέστιο δίαυλους καλίου. Επίσης, οι συγκεκριμένοι αγωνιστές διευκολύνουν την ενεργοποίηση των NMDA και AMPA υποδοχέων μέσω της ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης C που απωθεί το μόριο του μαγνησίου από τον πόρο του NMDA υποδοχέα (Schoerp & Sacaan, 1994) ενώ οι αγωνιστές των μεταβολοτροπικών υποδοχέων της ομάδας II και III έχουν αντιεπιληπτική δράση (Moldrich, Chapman, De Sarro & Meldrum, 2003).

Επιπρόσθετα, οι μεταβολοτροπικοί υποδοχείς μπορούν να αποτελέσουν θεραπευτικό στόχο σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες παρέχοντας νευροπροστασία από την διεγερτοτοξικότητα του γλουταμινικού οξέος. Ιδιαίτερα, οι αγωνιστές της ομάδας II και III μπορούν να ενεργοποιήσουν ένα ειδικό ενδοκυττάριο μονοπάτι το οποίο να αντιτίθεται στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Αυτό το μονοπάτι περιλαμβάνει τις βγ υπομονάδες οι οποίες απελευθερώνονται από την πρωτεΐνη Gi και ενεργοποιούν την οδό της MAP κινάσης που οδηγεί στην έκφραση γονιδίων που παρέχουν νευροπροστασία (Nicoletti, Bruno, Copani, Casabona & Knöpfel, 1996).

Μελέτες σε ζωικά πρότυπα της νόσου του Parkinson έδειξαν ότι οι ανταγωνιστές των mGluR5, οι αγωνιστές των μεταβολοτροπικών υποδοχέων της ομάδας II καθώς και οι θετικοί νευροτροποποιητές mGluR4 μπορεί να έχουν θεραπευτική δράση επειδή μειώνουν την GABAεργική διαβίβαση στην νευρωνική οδό που συνδέει το ραβδωτό με την ωχρά σφαίρα και η

οποία ευθύνεται για τα παρκισονικά συμπτώματα (Kew, 2004).

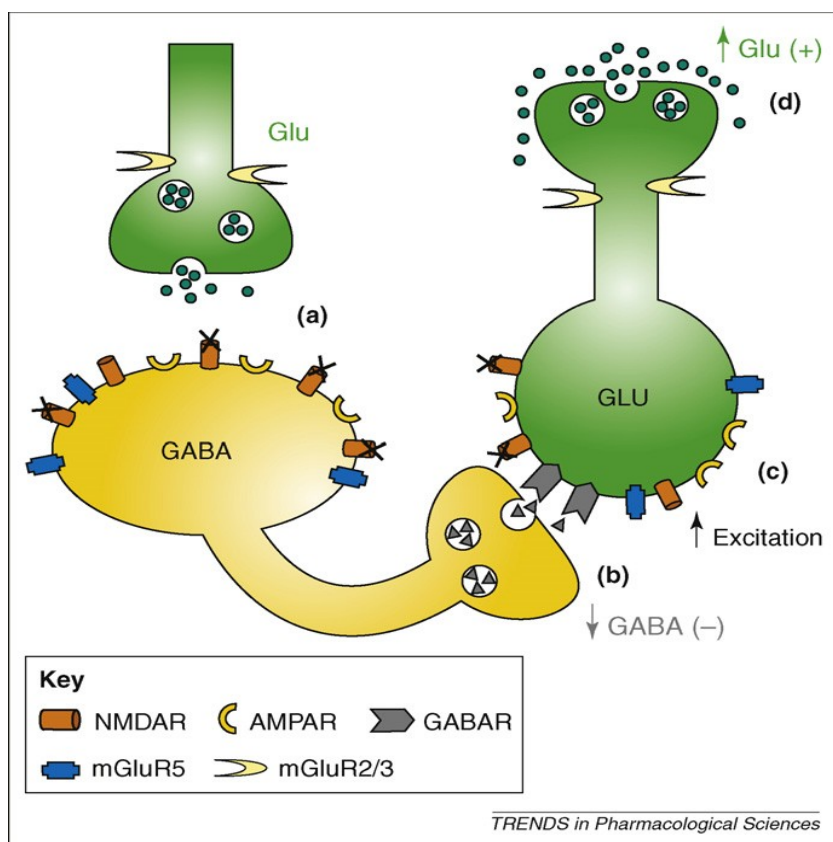


Σχήμα 7. Ο ρόλος των υποτύπων των μεταβολοτροπικών υποδοχέων του γλουταμινικού οξέος στην επαγωγή και πρόοδο της διεγερτοτοξικής βλάβης

Ακόμη, αγωνιστές της ομάδας II των μεταβολοτροπικών υποδοχέων του γλουταμινικού οξέος έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικοί στην θεραπευτική αντιμετώπιση του άγχους εφόσον μειώνουν την υπερδραστηριοποίηση της γλουταμινεργικής νευροδιαβίβασης στον φλοιό, στον θάλαμο, στο ραβδωτό σώμα, στην αμυγδαλή και στον ιππόκαμπο (Marino & Conn, 2006). Θεραπευτική χρήση εμφανίζουν οι αγωνιστές της ομάδας I των μεταβολοτροπικών υποδοχέων στην σχιζοφρένεια βασιζόμενοι στην θεωρία της υπολειτουργίας των NMDA υποδοχέων μέσω της ενεργοποίησης των συγκεκριμένων υποδοχέων από την PKC. Ειδικότερα, οι mGluR5 υποδοχείς ρυθμίζουν την λειτουργία των NMDA υποδοχέων αυξάνοντας τα ρεύματα των συγκεκριμένων υποδοχέων και οι υποδοχείς ανταποκρίνονται μέσω της πρωτεϊνικής φωσφατάσης, της καλσινευρίνης (Conn, Lindsley & Jones, 2008). Η χρήση των αγωνιστών της ομάδας II και III των μεταβολοτροπικών υποδοχέων μειώνει την απελευθέρωση του γλουταμινικού οξέος και μπορεί να δράσει θεραπευτικά στην σχιζοφρένεια σύμφωνα με το μοντέλο της υπερδραστηριότητας των γλουταμινεργικών συνάψεων του προμετωπιαίου φλοιού στην συγκεκριμένη διαταραχή αναστέλλοντας τις θαλαμοφλοιικές συνάψεις (Javitt,



2004; Krivoy, Fischel & Weizman, 2008).



Σχήμα 8. Μοντέλο της υπολειτουργίας του NMDA υποδοχέα στην σχιζοφρένεια.

Επίσης, ανταγωνιστές των mGlu5 υποδοχέων και των μεταβολοτροπικών υποδοχέων της ομάδας II έχουν αντικαταθλιπτική δράση αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των G πρωτεϊνών (Machado-Vieira, Salvadore, Ibrahim, Diaz, Granados & Zarate, 2009). Ωστόσο, μελέτη που έγινε σε καλλιέργεια προγονικών κυττάρων έδειξε ότι η χορήγηση φλουοξετίνης και LY379268 αύξησε τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων υποδηλώνοντας μια συνεργική δράση μεταξύ των 5-HT<sub>1A</sub> υποδοχέων και των mGlu3 υποδοχέων σε αυτό το in vitro μοντέλο νευρογένεσης από αντικαταθλιπτικά φάρμακα (Matrisciano, Zusso, Panaccione, Turriziani, Caruso, Iacovelli, Noviello, Togna, Melchiorri, Debetto, Tatarelli, Battaglia, Nicoletti, Giusti & Girardi, 2008).

#### A.6. LY379268

Το LY379268 είναι ένα ετεροδικυκλικό αμινοξύ. Είναι αγωνιστής της ομάδας II των μεταβολοτροπικών υποδοχέων του γλουταμινικού οξέος. Δεσμεύεται με υψηλή (IC<sub>50</sub> ~10 nM) συγγένεια στους mGlu2/3 υποδοχείς. Το LY379268 καταστέλλει την επαγόμενη από την

φορσκολίνη παραγωγή cAMP σε κύτταρα τα οποία εξέφραζαν τους mGlu2 (EC50 ~3 nM) και τους mGlu3 υποδοχείς (EC50 ~6 nM), ενδεικτική δραστηριότητα ενός αγωνιστή της ομάδας II των μεταβολοτροπικών υποδοχέων. Η ενεργοποίηση των μεταβολοτροπικών υποδοχέων της ομάδας II (mGlu2/3) μειώνει όπως προαναφέραμε την απελευθέρωση του γλουταμινικού οξέος η οποία σχετίζεται με μια σειρά από ψυχιατρικές διαταραχές. Οι mGlu2/3 ενεργοποιούνται όταν το γλουταμινικό οξύ “ξεφεύγει” από την συναπτική σχισμή λόγω του αποκλεισμού των μεταφορέων του ή της υψηλής συχνότητας απελευθέρωσής του. Σε συνθήκες όπου το γλουταμινικό οξύ διαχέεται από τις ενεργούς ζώνες, οι mGlu2/3 υποδοχείς δεν ενεργοποιούνται, λειτουργούν ως ένα είδος αρνητικής ανατροφοδότησης ώστε να συγκρατείται η γλουταμινεργική διαβίβαση σε φυσιολογικά επίπεδα (Imre, 2007).

#### **A.6.1. LY379268 ΚΑΙ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ**

Στη σχιζοφρένεια, έρευνα των Cartmell, Monn & Schoerp, 2000, έχει δείξει ότι ο συγκεκριμένος αγωνιστής ανταγωνίστηκε με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με τη κλοζαπίνη, την προκαλούμενη από την PCP υπερκινητικότητα και στερεοτυπική συμπεριφορά, καθώς και την επαγομένη από την αμφεταμίνη υπερκινητικότητα (Cartmell, Monn & Schoerp, 2000). Επίσης, το LY379268 μείωσε την υπερκινητική συμπεριφορά που προκλήθηκε από χρόνια χορήγηση της PCP (Clark, Johnson, Wright, Monn & Schoerp, 2002). Αντίθετα, άλλη μελέτη έδειξε ότι η χρόνια χορήγηση του LY379268 δεν προκάλεσε μείωση της επαγομένης από την PCP υπερκινητικότητας, ίσως εξαιτίας μιας πιθανής απευαισθητοποίησης των mGlu 2 υποδοχέων οφειλόμενη στην επαναλαμβανόμενη χορήγηση (Galici, Echemendia, Rodriguez & Conn, 2005).

Επιπρόσθετα, η χορήγηση του LY379268 αύξησε τα εξωκυττάρια επίπεδα της ντοπαμίνης και των μεταβολιτών της, DOPAC και HVA, στον έσω προμετωπιαίο φλοιό υποδηλώνοντας μια θετική δράση σε ότι αφορά το αρνητικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας (Cartmell, Perry, Salhoff, Monn & Schoerp, 2000). Σε άλλη μελέτη προχορήγηση του LY379268 ανέστρεψε την προκαλούμενη από την κεταμίνη υπερκινητικότητα η οποία συνδέεται με την αυξημένη απελευθέρωση του γλουταμινικού οξέος στον προμετωπιαίο φλοιό (Lorrain, Baccei, Bristow, Anderson & Varney, 2003). Ακόμη, ο συγκεκριμένος αγωνιστής εξασθένησε την κινητική υπερδραστηριότητα που προκλήθηκε από χορήγηση της PCP σε πειραματόζωα στα οποία είχαν μειωθεί τα επίπεδα των μονοαμινών εξαιτίας χορήγησης α-MPT (Swanson & Schoerp, 2002).

Η αλληλεπίδραση σεροτονίνης και γλουταμινικού οξέος φαίνεται από μελέτη όπου η χορήγηση του LY379268 μείωσε τις παραισθησιογόνες δράσεις του LSD που είναι αγωνιστής των 5-HT<sub>2A</sub> υποδοχέων οι οποίοι αυξάνουν την απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος στον προμετωπιαίο φλοιό

δείχνοντας μια αναστολή των 5-HT<sub>2A</sub> υποδοχέων οφειλόμενη στην ενεργοποίηση των mGlu2/3 υποδοχέων (Winter, Eckler & Rabin, 2004). Επίσης μια άλλη έρευνα έδειξε ότι η ενεργοποίηση των mGlu2/3 υποδοχέων μείωσε τα διεγερτικά μετασυναπτικά δυναμικά (EPSCs) της σεροτονίνης σε θαλαμοφλοιικές συνδέσεις επιβεβαιώνοντας έτσι τη λειτουργική αλληλεπίδραση σεροτονίνης και γλουταμινικού οξέος (Zhang & Marek, 2007).

Επιπρόσθετα, η ενεργοποίηση των mGlu2/3 υποδοχέων μειώνει την επαγόμενη από την κεταμίνη απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης καθώς οι υποδοχείς αυτοί αναστέλλουν την απελευθέρωση του γλουταμινικού οξέος στον προμετωπιαίο φλοιό, δεδομένου ότι υπάρχει νευρωνική οδός η οποία συνδέει τον προμετωπιαίο φλοιό με τον υπομέλανα τόπο και η οποία ενεργοποιεί δραστηριοποιεί την απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης (Lorrain, Schaffhauser, Campbel, Baccei, Correa, Rowe, Rodriguez, Anderson, Varney, Pinkerton, Vernier & Bristow, 2003).

Μελέτη σε GLAST knockout ποντίκια τα οποία εμφανίζουν υπερκινητική συμπεριφορά έδειξε ότι η χορήγηση του LY379268 μείωσε τη κινητικότητα (Karlsson, Tanaka, Heilig & Holmes, 2008). Επιπρόσθετα, χορήγηση του LY379268 μείωσε την έκλυση της ντοπαμίνης στο κέλυφος του επικλινούς πυρήνα υποδηλώνοντας μια ακόμη πιθανή αντιψυχωσική δράση (Greenslade & Mitchell, 2004) ενώ αύξησε τα εξωκυττάρια επίπεδα της ντοπαμίνης στον έσω προμετωπιαίο φλοιό (Cartmell, Perry, Salhoff, Monn & Schoepp, 2001).

#### **A.6.2. LY379268 ΚΑΙ ΚΑΤΑΧΡΗΣΗ ΟΥΣΙΩΝ**

Οι μεταβολοτροπικοί υποδοχείς 2/3 του γλουταμινικού οξέος παρουσιάζουν θετικά αποτελέσματα κατά της κατάχρησης ουσιών. Έρευνα έδειξε ότι η χορήγηση του LY379268 εξασθένησε την συμπεριφορά αναζήτησης αιθανόλης μειώνοντας την επίδραση της συμπεριφοράς κινητοποίησης καθώς και το άγχος που δημιουργεί αυτή η συμπεριφορά αναζήτησης της ουσίας (Zhao, Dayas, Aujla, Baptista, Martin-Fardon & Weiss, 2006). Έγχυση του ίδιου αγωνιστή στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο και στο κέλυφος του επικλινούς πυρήνα, δύο περιοχές που εμπλέκονται στην ανταμοιβή και στην συμπεριφορά αναζήτησης εξαρτησιογόνων ουσιών, μείωσε την αυτοχορήγηση της νικοτίνης και την συμπεριφορά αναζήτησης λόγω της επανέκθεσης σε περιβαλλοντικά στοιχεία σχετιζόμενα με την λήψη της συγκεκριμένης ουσίας (Liechti, Lhuillier, Kaupmann & Markou, 2007).

Ακόμη, η χορήγηση του LY379268 ανέστρεψε την προκαλούμενη από την κοκαΐνη (Baptista, Martin-Fardon & Weiss, 2004· Peters & Kalivas, 2006) και από τη σουκρόζη (Bossert, Poles, Sheffler-Collins & Ghitza, 2006) συμπεριφορά αναζήτησης. Το LY379268 μείωσε το άγχος το οποία προκαλείται από την αποχή από την κοκαΐνη σε αρουραίους οι οποίοι αυτοχορηγούσαν την

συγκεκριμένη ουσία για μικρό (1 ώρα) ή για μεγάλο χρονικό διάστημα (6 ώρες) κάθε ημέρα όπως έδειξαν τα ευρήματα σχετικής μελέτης (Aujla, Martin-Fardon & Weiss, 2008).

### **A.6.3. LY379268 ΚΑΙ ΠΟΝΟΣ**

Σχετικά με τον ρόλο των υποδοχέων της ομάδας II των μεταβολοτροπικών υποδοχέων στην ρύθμιση του πόνου λίγα στοιχεία είναι γνωστά. Το LY379268 εξασθένησε την επαγόμενη από την καψαικίνη κεντρική ευαισθητοποίηση των νευρώνων των νωτιαίων θαλαμικών δεματίων ενώ δεν είχε επίδραση υπό φυσιολογικές συνθήκες (Neugebauer, Chen & Willis, 2000). Σε άλλη μελέτη το LY379268 δεν επέδρασε στον λανθάνοντα χρόνο απόσυρσης από μηχανικά και θερμικά επώδυνα ερεθίσματα αλλά καθυστέρησε την επαγόμενη από την καψαικίνη υπεραλγησία στην δοκιμασία απόσυρσης της ουράς από θερμό νερό (Sharpe, Kingston, Lodge, Monn & Headley, 2002). Επιπρόσθετα, η χορήγηση του LY379268 μείωσε την συμπεριφορά γλειψίματος πατούσας στο μοντέλο επίπνου πόνου επαγόμενου από την φορμαλίνη καθώς και την μηχανική αλλοδυνία (Simmons, Webster, Kalra & Iyengar, 2002). Τα ευρήματα αυτά μας πληροφορούν ότι το LY379268 είναι αποτελεσματικό σε μοντέλα επίπνου πόνου όπως το επαγόμενο από την φορμαλίνη μοντέλο, της θερμικής υπεραλγησίας και της επαγόμενης από την καψαικίνη μηχανικής αλλοδυνίας.

### **A.6.4. LY379268 ΚΑΙ ΑΓΧΟΣ**

Έρευνες έδειξαν ότι η χορήγηση του αγωνιστή του mGlu2/3 υποδοχέα LY354740, προκάλεσε αγχολυτική συμπεριφορά σε πειραματόζωα στη δοκιμασία του ανυψωμένου σταυρωτού λαβύρινθου (Helton, Tizzano, Monn, Schoepp & Kallman, 1998; Tatarczynska, Kłodzinska, Krocza, Chojnacka-Wójcik & Pile, 2001; Linden, Greene, Bergeron & Schoepp, 2004). Αυτή η αγχολυτική δράση του LY354740 δεν παρατηρήθηκε σε knock-out των mGlu2/3 υποδοχέων ποντίκια (Linden, Shannon, Baez, Yu, Koester & Schoepp, 2005).

Επιπλέον, έγχυση του LY354740 και του LY379268 στον βασικό έξω πυρήνα της αμυγδαλής και στον πυρήνα της τελικής ταινίας μείωσε την διεγερτική νευροδιαβίβαση, είτε προσυναπτικά αναστέλλοντας την απελευθέρωση του γλουταμινικού οξέος, είτε μετασυναπτικά υπερπολώνοντας την κυτταρική μεμβράνη και ενεργοποιώντας διαλύτες καλίου (Muly, Mania, Guo & Rainnie, 2007).

Επιπρόσθετα, οξεία και χρόνια χορήγηση του LY379268 (1-3 mg/kg) παρεμπόδισε την αύξηση της απελευθέρωσης νορεπινεφρίνης στον προμετωπιαίο φλοιό λόγω έκθεσης σε στρεσογόνες

συνθήκες, αλλά στην δόση των 10 mg/kg παρατηρήθηκε αύξηση των εξωκυττάρων επιπέδων της νορεπινεφρίνης ίσως εξαιτίας της αναστολής της GABAεργικής διαβίβασης από τους μετασυναπτικούς mGlu3 υποδοχείς οι οποίοι υπερπολώνουν τους GABAεργικούς νευρώνες υποδεικνύοντας μια περίπλοκη επίδραση των συγκεκριμένων υποδοχέων (Lorrain, Baccei, Correa & Bristow, 2005).

Οι μεταβολοτροπικοί υποδοχείς της ομάδας II και III βρέθηκε επίσης ότι αναστέλλουν εν μέρει την διεγερτική διαβίβαση στον ραχιαίο έξω πυρήνα της τελικής ταινίας, μιας περιοχής η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην απόκριση σε στρεσογόνες καταστάσεις και η οποία προβάλλει γλουταμινεργικούς νευρώνες στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου αναστέλλοντας με αυτό τον τρόπο την απελευθέρωση του εκλυτικού παράγοντα της κορτικοτροπίνης (CRF) (Grueter & Winder, 2005). Αντίθετα, ο αποκλεισμός των mGlu2/3 υποδοχέων αύξησε τα επίπεδα της κορτικοστερόνης και του εκλυτικού παράγοντα της κορτικοτροπίνης (Scaccianoce, Matrisciano, Del Bianco, Caricasole, Gerevini, Cappuccio, Melchiorri, Battaglia & Nicoletti, 2003).

Παρ' όλα αυτά τα δεδομένα οι αγχολυτικές ιδιότητες του LY379268 δεν έχουν ελεγχθεί σε ένα επαρκές ζωικό πρότυπο μελέτης του άγχους. Μελέτη (Imre, Salomons, Jongma, Fokkema, Den Boer & Ter Horst, 2006) έδειξε ότι το LY379268 μπορεί να εμπλέκεται στο άγχος.

#### **A.7. mCPP**

Το mCPP είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για την μελέτη των φαρμακολογικών μηχανισμών στο άγχος και σε άλλες ψυχιατρικές διαταραχές. Είναι ο ενεργός μεταβολίτης των ψυχοτρόπων φαρμάκων, τραζοδόνης, ιτοπεριδόνης και μεμιπραζόλης και είναι συνυπεύθυνος για τις ψυχοτρόπες επιδράσεις αυτών των ουσιών. Δεσμεύεται με μεγαλύτερη συγγένεια στους 5-HT<sub>2C</sub> υποδοχείς και δρα ως αγωνιστής. Εμπλέκεται σε μια σειρά από συμπεριφορικές επιδράσεις και διαταραχές όπως άγχος, κατάθλιψη, σχιζοφρένεια (Gatch, 2003). Στους αρουραίους επιδεικνύει μια σειρά από επιδράσεις. Αυξάνει το άγχος, μειώνει την κινητική δραστηριότητα αλλά τα στοιχεία για αυτή την συμπεριφορά είναι αντικρουόμενα. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι το mCPP μειώνει την πρόσληψη τροφής, επιφέρει αύξηση της στυτικής λειτουργίας, αυξάνει το άσκοπο μάσημα, το χάσημα, προκαλεί υπερθερμία, αυξάνει τον καρδιακό ρυθμό, την πίεση του αίματος και την γλυκόζη στο πλάσμα του αίματος, τον εκλυτικό παράγοντα της κορτικοτροπίνης, την κορτικοστερόνη και την προλακτίνη (Broocks, Meyer, Gleiter, Hillmer-Vogel, George, Bartmann & Bandelow, 2001). Το mCPP έχει βρεθεί επίσης ότι αυξάνει την αυτοπεριποίηση και τις στερεοτυπίες σε αρουραίους (Bagdy, Kalogeras & Szemerédi, 1992; Graf, Kantor, Anheuer, Modos & Bagdy, 2003; Tsaltas, Kontis, Chrysikakou, Giannou, Biba, Pallidi, Christodoulou, Maillis & Rabavilas, 2005) καθώς και τα συμπτώματα της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής στους ανθρώπους

(Erzegovesi, Martucci, Henin & Bellodi, 2001; de Leeuw & Westenberg, 2008).

## **B. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ:**

Το αντικείμενο της παρούσας ερευνητικής εργασίας ήταν:

- α) η μελέτη της δράσης του αγωνιστή των μεταβολοτροπικών υποδοχέων 2/3 του γλουταμινικού οξέος LY379268 σε ένα ζωικό πρότυπο άγχους (τεστ φωτός/σκότους -light/dark test).
- β) η μελέτη των ψυχοκινητικών ιδιοτήτων του LY379268 στην διαδικασία ανοικτού πεδίου
- γ) η μελέτη της επίδρασης του LY379268 επί του επαγόμενου από το mCPP ζωικό πρότυπο της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής (στερεοτυπίες, υπερβολική αυτοπεριποίηση).

## **Γ. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

### **Γ.1. Πειραματόζωα**

Αρσενικοί, 3 μηνών Wistar επίμυες (Ίδρυμα Pasteur, Αθήνα, Ελλάδα) τα οποία ζύγιζαν 250-300 gr χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή την μελέτη. Τα ζώα στεγάζονταν σε κλωβούς ανά τρία, σε ρυθμισμένο περιβάλλον (21C; 50–55% υγρασία, 12/12 h κύκλος φωτός/σκότους, φως στις 07:00 ) με ελεύθερη πρόσβαση σε τροφή και νερό. Τα πειράματα πραγματοποιούνταν σε δωμάτιο όπου τοποθετούνταν μόνο τα ζώα στα οποία θα διεξάγονταν τα πειράματα μεταξύ των ωρών 10:00 και 14:00. Η συμπεριφορά των επίμυων βιντεοσκοπήθηκε και αξιολογήθηκε μετά από πειραματιστές οι οποίοι δεν γνώριζαν την φαρμακολογική χορήγηση.

Οι σχετικές με τα ζώα διαδικασίες και η φροντίδα τους έγιναν σύμφωνα με εθνικούς και διεθνείς νόμους (EEC Council Directive 86/609, JL 358, 1, December 12, 1987; NIH Guide for Care and Use of Laboratory Animals, NIH publication no. 85-23, 1985).

### **Γ.2. Συμπεριφορά**

#### **Γ.2.1. Διαδικασία φωτός/σκότους (Light/Dark Test)**

Η συσκευή του τεστ αποτελείται από ένα ξύλινο κουτί (48 cm μήκους, 24 cm ύψους, 27 cm πλάτους) το οποίο χωρίζεται σε δύο ισάριθμα διαμερίσματα με μια ξύλινη πλάκα η οποία έχει μια πόρτα. Το ένα διαμέρισμα είναι βαμμένο μαύρο και καλύπτεται από ένα σκέπασμα, ενώ το άλλο είναι βαμμένο λευκό και φωτίζεται με μια λάμπα των 60 Watt τοποθετημένη 40 cm πάνω από το κουτί. Την ημέρα του πειράματος οι αρουραίοι μεταφέρονται στο σκοτεινό δωμάτιο του πειράματος όπου παρέμειναν στους κλωβούς τους για 1 ώρα. Αμέσως μετά αρχίζει η πειραματική διαδικασία. Τα ζώα τοποθετούνταν στην μέση του φωτισμένου διαμερίσματος με την όψη στο σκοτεινό διαμέρισμα. Τα ζώα ήταν ελεύθερα να εξερευνήσουν το κουτί για 5 λεπτά. Ο λανθάνων χρόνος εισόδου στο σκοτεινό διαμέρισμα (και με τα τέσσερα πόδια), ο αριθμός των μεταβάσεων

(transitions) και οι χρόνοι παραμονής των πειραματόζωων στο φωτισμένο και στο σκοτεινό διαμέρισμα κατεγράφησαν.

### **Γ.2.2. Μέτρηση και καταγραφή της συμπεριφοράς ανοικτού πεδίου**

Τα ζώα τοποθετούνταν ατομικά σε κλωβό κινητικότητας για 30 λεπτά (Ugo Basile, Varese, Italy). Η επίδειξη συμπεριφοράς αυτοπεριποίησης (grooming behaviour) αξιολογούνταν κάθε 15 sec. Η αξιολόγηση της συμπεριφοράς αυτοπεριποίησης γίνεται α) με το συνολικό αριθμό επεισοδίων (episodes); β) με τον ολική διάρκεια των επεισοδίων (duration) και γ) με το κλάσμα (points) του ολικού χρόνου (sec)/του αριθμού των επεισοδίων ανά 15 sec. Το γλείψιμο του προσώπου και του κεφαλιού, η αυτοπεριποίηση του σώματος, το ξύσιμο, το γλείψιμο των πατούσων, το κούνημα του κεφαλιού και η αυτοπεριποίηση των γεννητικών οργάνων περιλήφθηκαν στα στοιχεία της συμπεριφοράς αυτοπεριποίησης. Επίσης, καταγράφηκαν και αξιολογήθηκαν τρεις επιπλέον παράμετροι: η κινητική δραστηριότητα (motor activity), η κάθετη κινητική δραστηριότητα (rearing) και η όσμιση (sniffing). Τα ζώα εξοικειώθηκαν (habituation) με το περιβάλλον του κλωβού για 10 λεπτά την προηγούμενη ημέρα.

### **Γ.3. Φαρμακευτικές ουσίες**

Το LY379268 (2-oxa-4-aminobicyclo [3.1.0] hexane-4,6-dicarboxylate) διαλύθηκε σε απεσταγμένο νερό. Το mCPP (1-[3-chlorophenyl]piperazine hydrochloride) διαλύθηκε σε φυσιολογικό ορό. Οι δύο ουσίες χορηγήθηκαν ενδοπεριτοναικά (i.p).

### **Γ.4. Πειραματικό πρωτόκολλο**

#### **Γ.4.1. Μελέτη της δράσης του LY379268 (0.3, 1 και 3 mg/kg) στο τεστ φωτός/σκότους.**

Οι αρουραίοι διαιρέθηκαν τυχαία στις εξής πειραματικές ομάδες (10 αρουραίοι σε κάθε ομάδα): vehicle, LY379268 0.3 mg/kg, LY379268 1 mg/kg και LY379268 3 mg/kg. Το έκδοχο (απεσταγμένο νερό) και το LY379268 χορηγήθηκαν 30 λεπτά πριν το τεστ.

#### **Γ.4.2. Μελέτη των ψυχοκινητικών ιδιοτήτων του LY379268 (0.3, 1 και 3 mg/kg) στην διαδικασία ανοικτού πεδίου.**

Οι αρουραίοι διαιρέθηκαν τυχαία στις εξής πειραματικές ομάδες (8 αρουραίοι σε κάθε ομάδα): vehicle, LY379268 0.3 mg/kg, LY379268 1 mg/kg και LY379268 3 mg/kg. Το έκδοχο (απεσταγμένο νερό) και το LY379268 χορηγήθηκαν 30 λεπτά πριν το τεστ.

#### **Γ.4.3. Μελέτη της επίδρασης του LY379268 επί του επαγόμενου από το mCPP ζωικό πρότυπο**

### **της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής.**

Οι αρουραίοι διαιρέθηκαν τυχαία στις εξής πειραματικές ομάδες (10 αρουραίοι σε κάθε ομάδα): vehicle+vehicle, vehicle+LY379268 0.3 mg/kg, vehicle+mCPP 0.6 mg/kg και mCPP 0.6 mg/kg+LY379268 0.3 mg/kg. Το LY379268 και το mCPP χορηγήθηκαν 30 λεπτά πριν το τεστ. Η δόση του LY379268 (0.3 mg/kg) επιλέχθηκε με βάση τα αποτελέσματα της δεύτερης μελέτης του παρόντος πειραματικού πρωτοκόλλου. Η δόση αυτή δεν μετέβαλλε τις ψυχοκινητικές λειτουργίες των επίμυων. Το mCPP χορηγήθηκε στην δόση των 0.6 mg/kg διότι έχει βρεθεί ότι στην δόση αυτή προκαλεί το μέγιστο αποτέλεσμα στην αύξηση της συμπεριφοράς αυτοπεριποίησης και των στερεοτυπιών (Graf, Kantor, Anheuer, Modos & Bagdy, 2003).

### **Γ.5. Στατιστική επεξεργασία**

Τα δεδομένα εκφράστηκαν ως μέσοι όροι και τυπικά σφάλματα. Τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας αναλύσεις μεταβλητότητας με ένα ή δυο παράγοντες. Αν επιτεύχθηκε στατιστική σημαντικότητα μετά από κάθε ανάλυση μεταβλητότητας πραγματοποιήθηκαν διάφορα Student's t-tests για να εκτιμηθούν οι διαφορές μεταξύ των τιμών των διαφόρων πειραματικών ομάδων.

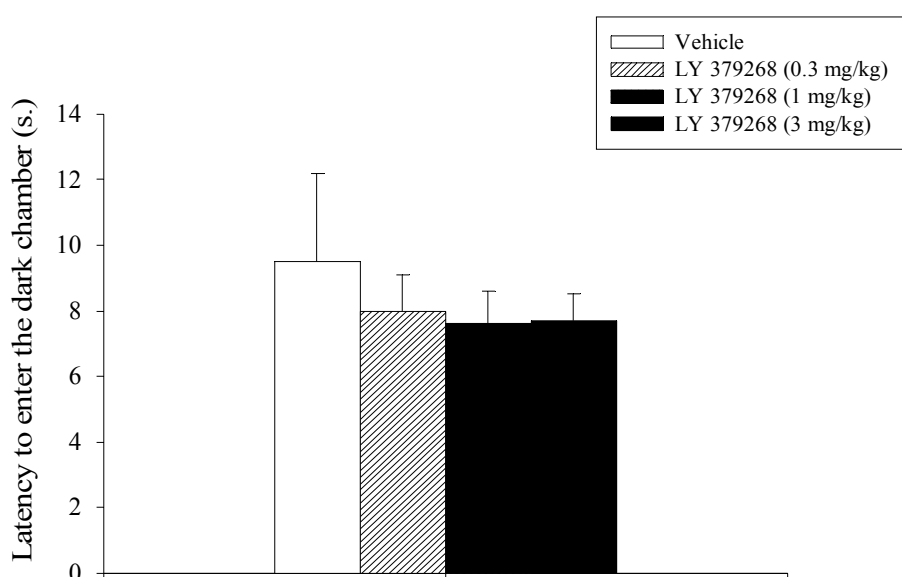


## Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Δ.1. Μελέτη της δράσης του LY379268 (0.3, 1 και 3 mg/kg) στο τεστ φωτός/σκότους.

#### Δ.1.1. Επίδραση του LY379268 στον λανθάνοντα χρόνο εισόδου στο σκοτεινό διαμέρισμα στο τεστ φωτός/σκότους.

Η στατιστική ανάλυση του λανθάνοντα χρόνου εισόδου στο σκοτεινό διαμέρισμα δεν έδειξε επίδραση των δόσεων του φαρμάκου σ αυτή τη παράμετρο (**σχήμα 1**).

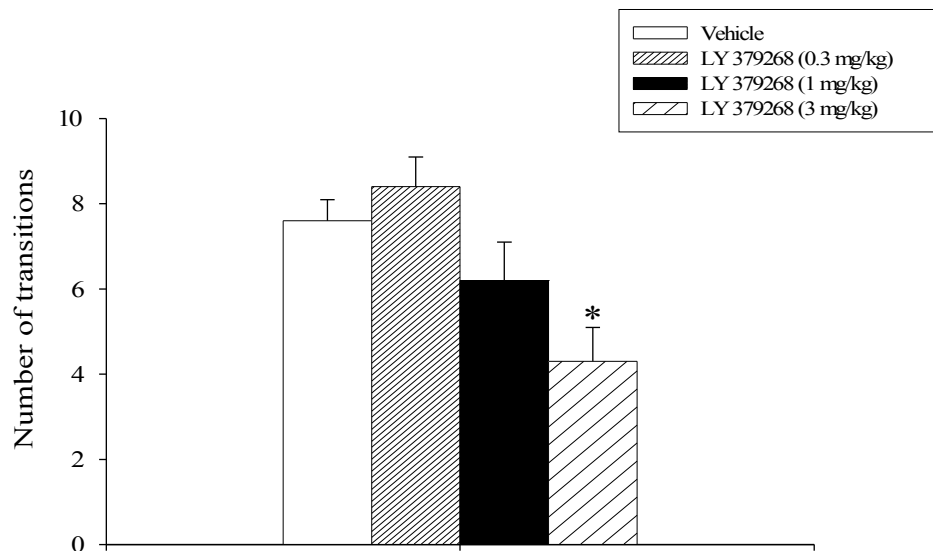


**σχήμα 1**

#### Δ.1.2. Επίδραση του LY379268 στον αριθμό μεταβάσεων από το φωτεινό στο σκοτεινό διαμέρισμα στο τεστ φωτός/σκότους.

Τα ευρήματα για τον αριθμό των μεταβάσεων από το φωτεινό στο σκοτεινό διαμέρισμα μας δείχνουν μια στατιστικά σημαντική επίδραση του LY379268 στην παράμετρο αυτή [ $F(3,36)=5.685$ ,  $p<0.05$ ]. Οι post hoc συγκρίσεις έδειξαν ότι ο αριθμός των μεταβάσεων από το φωτεινό στο σκοτεινό διαμέρισμα των ζώων στα οποία χορηγήθηκε η δόση των 3mg/kg ήταν σημαντικά μειωμένος σε σύγκριση με τα ζώα στα οποία χορηγήθηκε φυσιολογικός ορός (vehicle) ( $p<0.05$ )

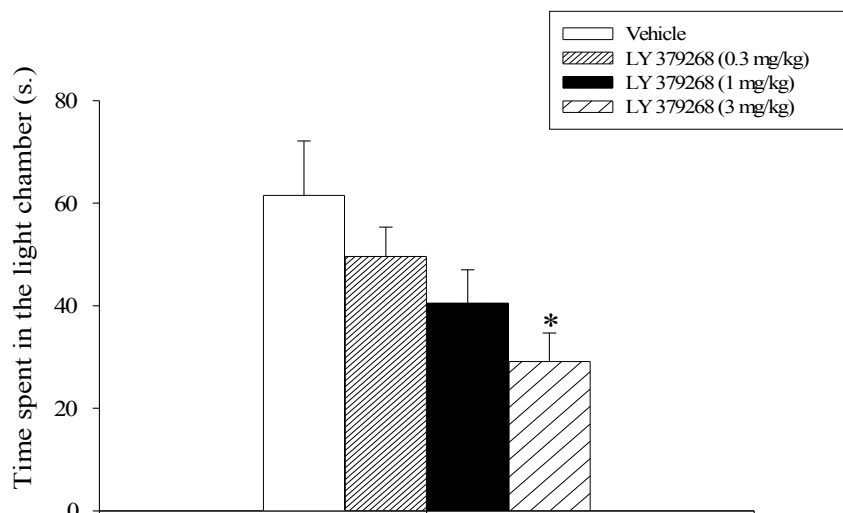
καθώς και με τα ζώα στα οποία χορηγήθηκε η δόση του 0.3mg/kg ( $p < 0.05$ ) (σχήμα 2).



σχήμα 2

#### 4.1.3. Επίδραση του LY379268 στον χρόνο παραμονής στο φωτεινό διαμέρισμα στο τεστ φωτός/σκότους

Η ανάλυση αυτής της παραμέτρου κατέδειξε μια σημαντική επίδραση του LY379268 στον χρόνο διαμονής στο φωτεινό διαμέρισμα [ $F(3,36)=3.462$ ,  $p < 0.05$ ]. Επιπρόσθετα, οι πολλαπλές συγκρίσεις έδειξαν ότι οι αρουραίοι στους οποίους χορηγήθηκε η δόση των 3 mg/kg παρέμειναν για σημαντικά λιγότερο χρόνο στο φωτεινό δωμάτιο σε σύγκριση με τα ζώα στα οποία χορηγήθηκε φυσιολογικός ορός ( $p < 0.05$ ) (σχήμα 3).

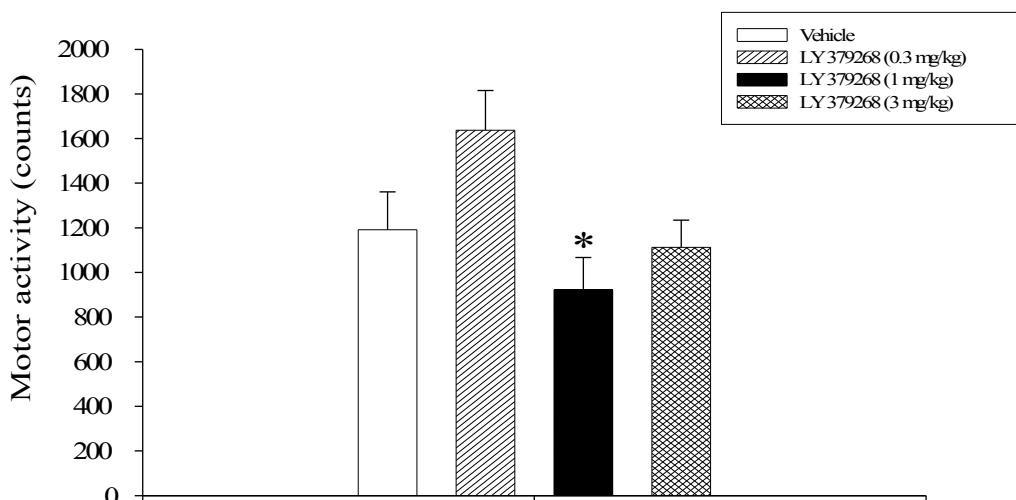


**σχήμα 3**

**Δ.2. Μελέτη των ψυχοκινητικών ιδιοτήτων του LY379268 (0.3, 1 και 3 mg/kg) στην διαδικασία ανοικτού πεδίου.**

*Δ.2.1. Επίδραση του LY379268 στην κινητική δραστηριότητα των αρουραίων*

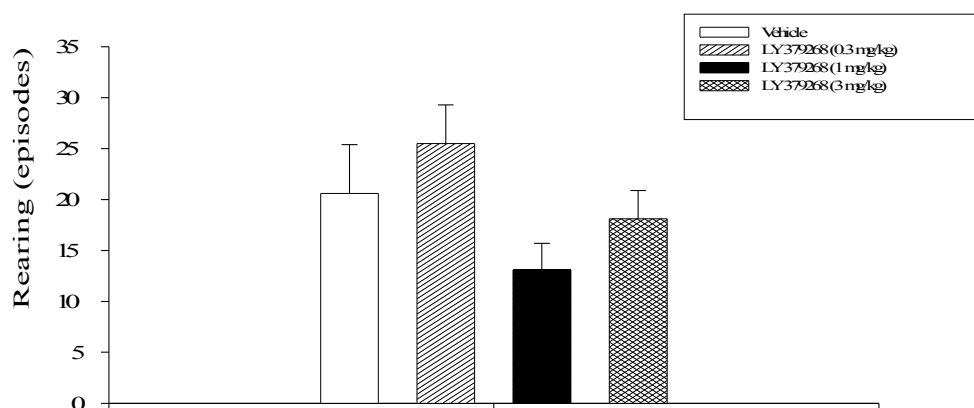
Τα αναλυμένα δεδομένα έδειξαν μια σημαντική επίδραση του LY379268 στην κινητική δραστηριότητα των αρουραίων [ $F(3,28)=3.803$ ,  $p<0.05$ ]. Συγκεκριμένα, η δόση του 1 mg/kg μείωσε σημαντικά την κινητική δραστηριότητα σε σύγκριση με την δόση του 0.3 mg/kg ( $p<0.05$ ) ενώ μεταξύ των υπολοίπων δεν βρέθηκε κάποια σημαντική διαφορά (**σχήμα 4**)



**σχήμα 4**

#### Δ.2.2. Επίδραση του LY379268 στην κάθετη κινητική δραστηριότητα (rearing) των αρουραίων

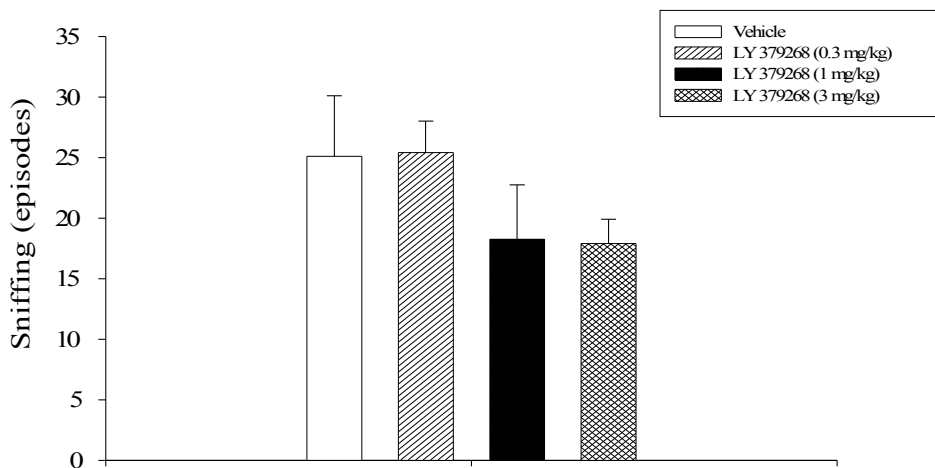
Όσον αφορά την κάθετη κινητική δραστηριότητα δεν βρέθηκε καμία σημαντική επίδραση του LY379268 [ $F(3,28)=2.620$ ,  $p=0.070$ , μη σημαντικό (μ.σ.)] σε αυτή την παράμετρο (σχήμα 5).



σχήμα 5

#### Δ.2.3. Επίδραση του LY379268 στην συμπεριφορά όσμησης (sniffing) των αρουραίων

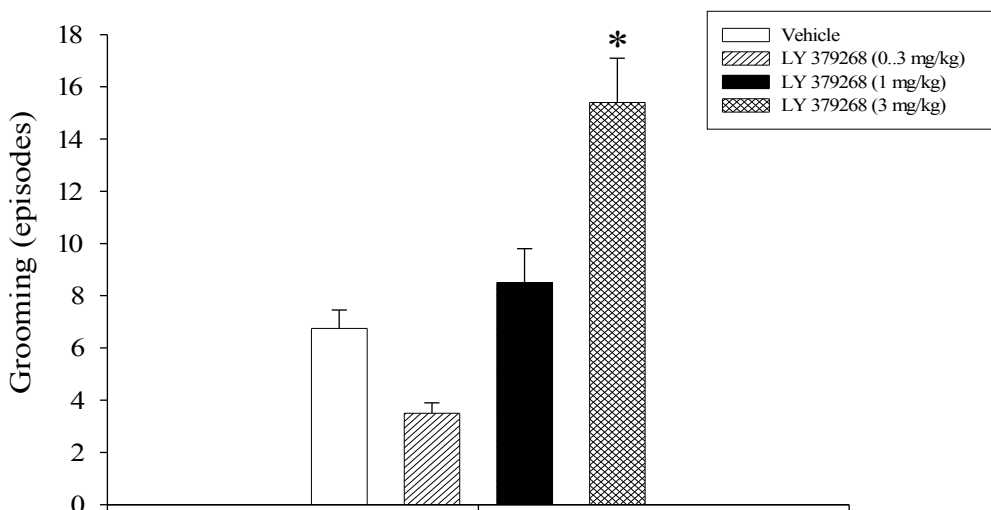
Τα επεισόδια της συμπεριφοράς όσμησης δεν διέφεραν ανάμεσα στις ομάδες των ζώων [ $F(3,28)=1.221$ ,  $p=0.320$ μη σημαντικό (μ.σ.)] όπως κατέγραψε η στατιστική επεξεργασία(σχήμα 6).



**σχήμα 6**

*Δ.2.4. Επίδραση του LY379268 επί της συμπεριφοράς αυτοπεριποίησης (grooming/αριθμός επεισοδίων) των αρουραίων.*

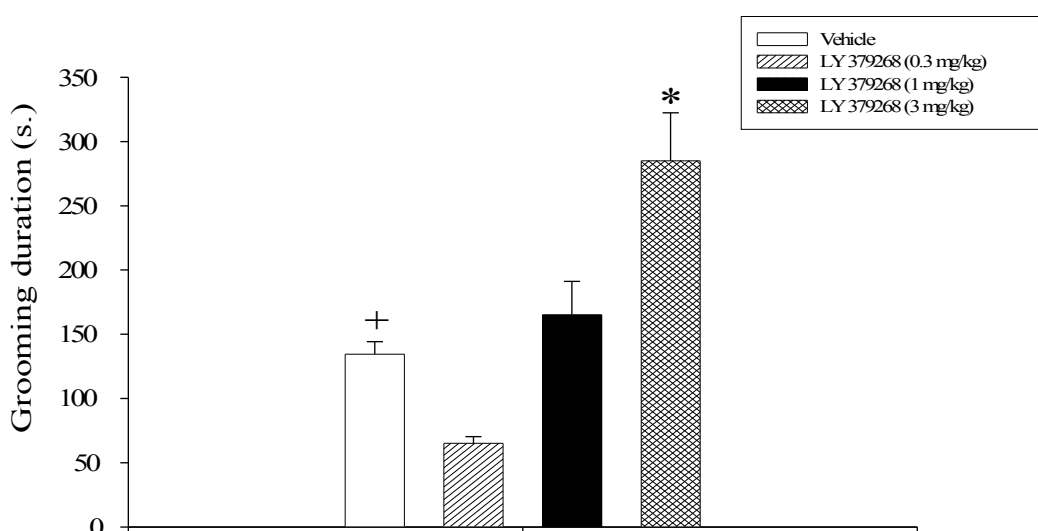
Η στατιστική επεξεργασία κατέδειξε τη σημαντική επίδραση του LY379268 στα επεισόδια της συμπεριφοράς αυτοπεριποίησης των αρουραίων. [ $F(3,28)=8.131$ ,  $p<0.05$ ]. Στα ζώα που χορηγήθηκε η δόση των 3 mg/kg παρατηρήθηκε αυξημένος αριθμός επεισοδίων σε σύγκριση με τα ζώα που έλαβαν φυσιολογικό ορό και τις υπόλοιπες δόσεις ( $p<.05$ ) (**σχήμα 7**).



**σχήμα 7**

#### Δ.2.5. Επίδραση του LY379268 επί της συμπεριφοράς αυτοπεριποίησης (grooming/διάρκεια) των αρουραίων.

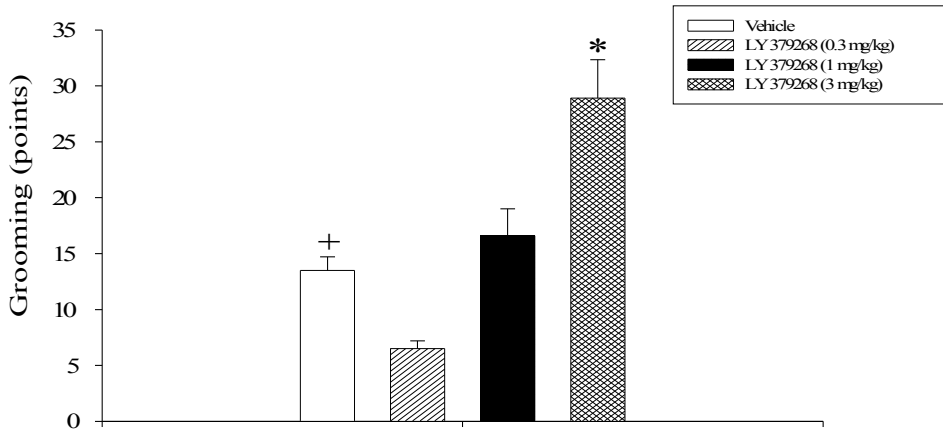
Σχετικά με την διάρκεια της συμπεριφοράς αυτοπεριποίησης ο LY379268 επέδρασε σημαντικά σε αυτή την παράμετρο [ $F(3,28)=15.292$ ,  $p<0.05$ ]. Οι πολλαπλές συγκρίσεις έδειξαν μια σημαντική αύξηση της διάρκειας της συμπεριφοράς αυτοπεριποίησης στη δόση των 3 mg/kg σε σύγκριση με το έκδοχο και με τις δόσεις των 0.3 και 1 mg/kg ( $p<0.05$ ). Η δόση του 0.3 mg/kg μείωσε σημαντικά τον χρόνο της συμπεριφοράς αυτοπεριποίησης σε σύγκριση με το έκδοχο ( $p<.005$ ) (σχήμα 8).



σχήμα 8

#### Δ.2.6. Επίδραση του LY379268 επί της συμπεριφοράς αυτοπεριποίησης (grooming/points) των αρουραίων.

Το LY379268 επέδρασε σημαντικά και σε αυτή την παράμετρο αξιολόγησης (points) [ $F(3,28)=17.974$ ,  $p<0.05$ ]. Οι πολλαπλές συγκρίσεις έδειξαν μια σημαντική αύξηση στον αριθμό των points της συμπεριφοράς αυτοπεριποίησης στη δόση των 3 mg/kg σε σύγκριση με το έκδοχο και με τις δόσεις των 0.3 και 1 mg/kg ( $p<0.05$ ) ενώ η δόση του 0.3 mg/kg μείωσε σημαντικά τον αριθμό των points της συμπεριφοράς αυτοπεριποίησης σε σύγκριση με το έκδοχο ( $p<0.05$ ) (σχήμα 9).

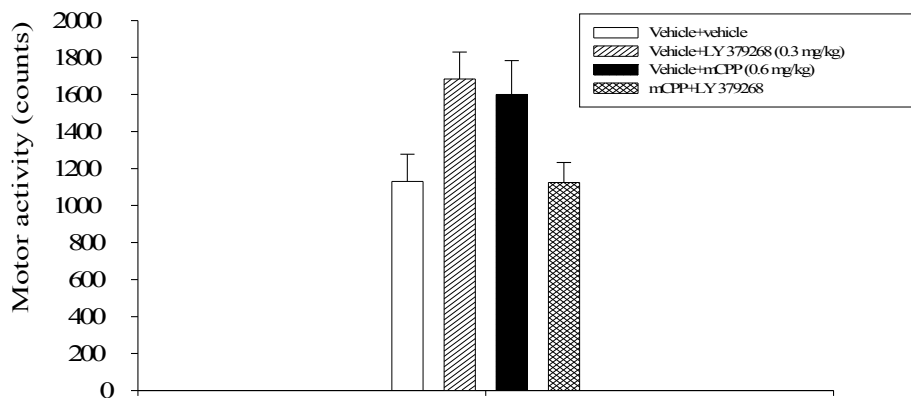


**σχήμα 9**

**Δ.3. Μελέτη της επίδρασης του LY379268 επί του επαγόμενου από το mCPP ζωικό πρότυπο της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής.**

*Δ.3.1. Επίδραση του LY379268 (0.3 mg/kg) και του mCPP (0.6 mg/kg) στην κινητική δραστηριότητα των επίμυων*

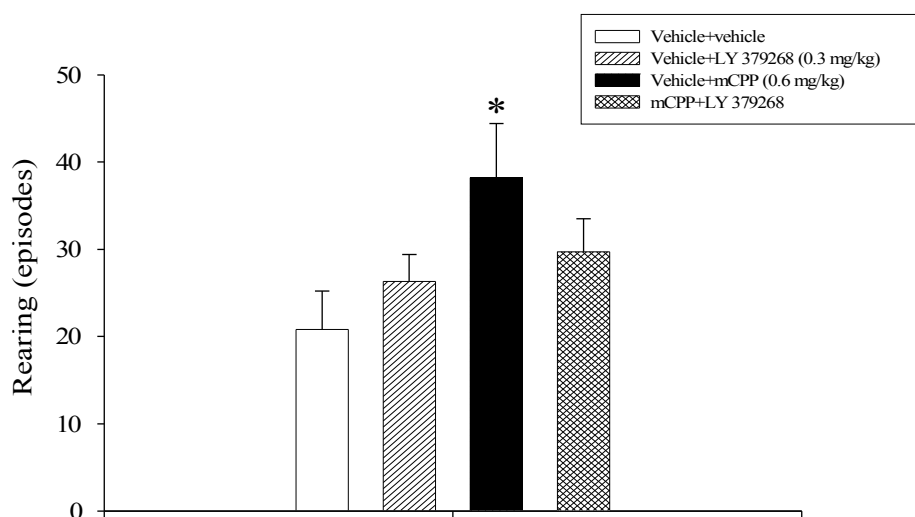
Το LY379268 και το mCPP δεν επέδρασαν επί της κινητικής δραστηριότητας των επίμυων [F(1,36)=15.681, p=0.791 μη σημαντικό (μ.σ)](σχήμα 10).



**σχήμα 10**

#### Δ.3.2. Επίδραση του LY379268 (0.3 mg/kg) και του mCPP (0.6 mg/kg) στην κάθετη κινητική δραστηριότητα (rearing) των αρουραίων.

Όσον αφορά την κάθετη κινητική δραστηριότητα η χορήγηση της δόσης 0.6 mg/kg του mCPP αύξησε σημαντικά την παράμετρο αυτή [ $F(1,36)=5.292$ ,  $p<0.05$ ] σε σύγκριση με τα ζώα που έλαβαν το έκδοχο. Η δόση 0.3 mg/kg του LY379268 καθώς και η συγχορήγηση του LY379268 με το mCPP δεν επέδρασαν σημαντικά σε αυτή την συμπεριφορά (σχήμα 11).

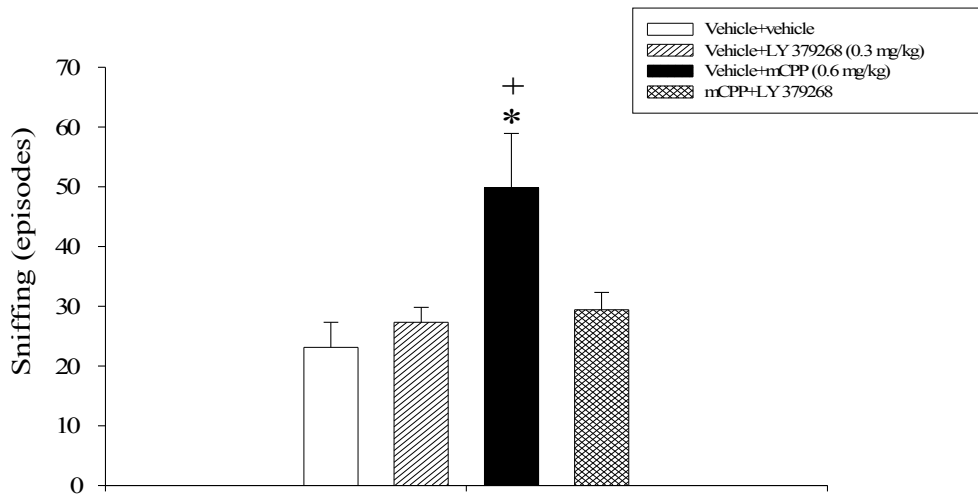


σχήμα 11

#### Δ.3.3. Επίδραση του LY379268 (0.3 mg/kg) και του mCPP (0.6 mg/kg) στην συμπεριφορά όσμησης (sniffing) των αρουραίων.

Η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι το mCPP αύξησε σημαντικά την όσμηση σε σύγκριση με τα ζώα μάρτυρες [ $F(1,36)=7.162$ ,  $p<0.05$ ]. Η χορήγηση του LY379268 μείωσε σημαντικά την επαγόμενη αύξηση της συμπεριφοράς όσμησης από το mCPP ([ $F(1,36)=5.225$ ,  $p<0.05$ ] (σχήμα 12).

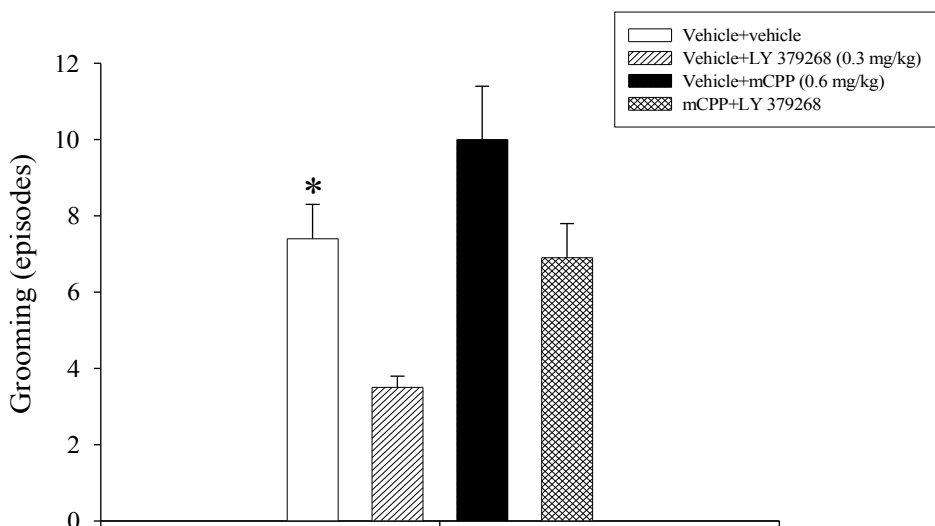




## σχήμα 12

Δ.3.4. Επίδραση του LY379268 (0.3 mg/kg) και του mCPP (0.6 mg/kg) επί της συμπεριφοράς αυτοπεριποίησης (grooming/επεισόδια) των αρουραίων.

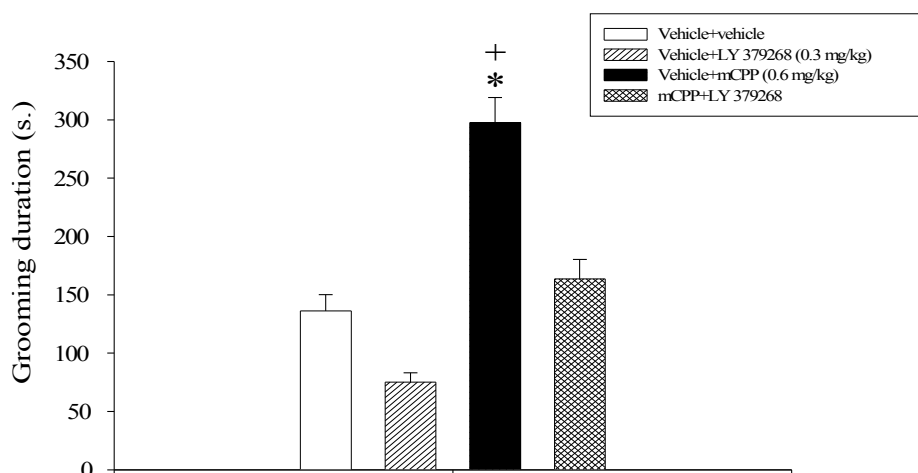
Η δόση 0.3 mg/kg του LY379268 μείωσε σημαντικά τον αριθμό των επεισοδίων της αυτοπεριποίησης σε σύγκριση με το έκδοχο [ $F(1,36)=9.765$ ,  $p<0.05$ ] ενώ το mCPP αύξησε τον αριθμό των επεισοδίων [ $F(1,36)=13.291$ ,  $p<0.05$ ]. Δεν έχουμε αλληλεπίδραση μεταξύ του LY379268 και του mCPP (σχήμα 13).



### σχήμα 13

Δ.3.5. Επίδραση του LY379268 (0.3 mg/kg) και του mCPP (0.6 mg/kg) επί της συμπεριφοράς αυτοπεριποίησης (grooming/διάρκεια) των αρουραίων.

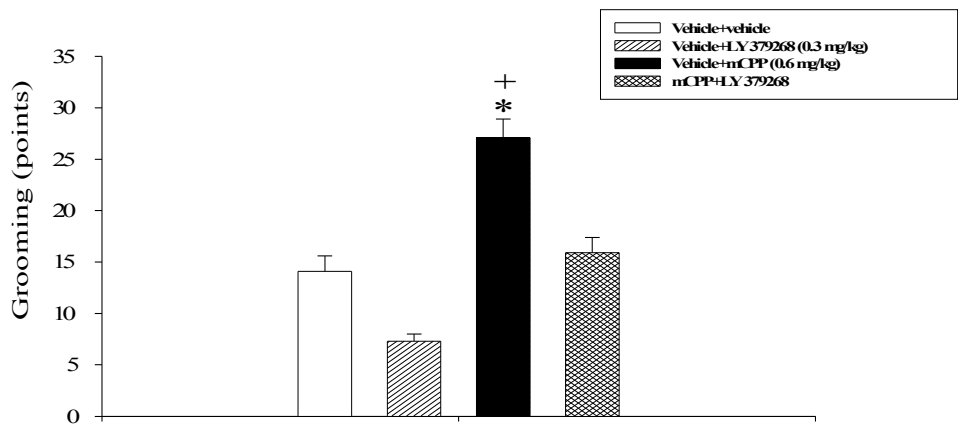
Η στατιστική ανάλυση μας έδειξε ότι η χορήγηση του mCPP αύξησε σε σημαντικό βαθμό την διάρκεια της συμπεριφοράς αυτοπεριποίησης σε σύγκριση με τα ζώα μάρτυρες [ $F(1,36)=38.120$ ,  $p<0.05$ ] και ότι το LY379268 ανταγωνίστηκε αυτή την αύξηση [ $F(1,36)=5.322$ ,  $p<0.05$ ] (σχήμα 14).



### σχήμα 14

Δ.3.6. Επίδραση του LY379268 (0.3 mg/kg) και του mCPP (0.6 mg/kg) επί της συμπεριφοράς αυτοπεριποίησης (grooming/points) των αρουραίων

Στατιστική επεξεργασία των δεδομένων πιστοποιεί ότι η χορήγηση του mCPP αύξησε σε σημαντικό βαθμό αυτή τη παράμετρο σε σύγκριση με τα ζώα μάρτυρες [ $F(1,36)=38.735$ ,  $p<0.05$ ]. Η αύξηση αυτή αντιστράφηκε με την χορήγηση του LY379268 [ $F(1,36)=55.779$ ,  $p<0.05$ ] (σχήμα15).



σχήμα 15

## **E. ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

### **E.1. LY379268 και άγχος**

Χορήγηση του LY379268 (3 mg/kg) προκάλεσε μείωση του χρόνου παραμονής στο φωτεινό διαμέρισμα και μείωση του αριθμού των μεταβάσεων μεταξύ των διαμερισμάτων της πειραματικής διάταξης σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων. Αυτό καταδεικνύει την αγχογόνο δράση αυτής της δόσης του φαρμάκου. Επιπλέον, η δόση των 3 mg/kg δεν επηρέασε τον λανθάνοντα χρόνο εισόδου στο σκοτεινό διαμέρισμα. Οι άλλες δόσεις του LY379268 (0.3 και 1 mg/kg) δεν επηρέασαν την συμπεριφορά των επίμυων σε αυτή τη πειραματική διαδικασία.

Έχει δειχθεί από μελέτες ότι ο χρόνος παραμονής στο φωτεινό διαμέρισμα είναι η πιο ευαίσθητη παράμετρος η οποία αναδεικνύει την αγχολυτική δράση ενός φαρμάκου σε σύγκριση με τις άλλες δύο παραμέτρους (αριθμό μεταβάσεων από το φωτεινό στο σκοτεινό διαμέρισμα της πειραματικής συσκευής και λανθάνοντα χρόνο εισόδου στο σκοτεινό διαμέρισμα) (Young & Johnson, 1991). Επιπρόσθετα, μπορούμε να αποκλείσουμε μια υποτιθεμένη ψευδή θετική δράση (false positive action) αυτής της δόσης του LY379268 επειδή από ότι προκύπτει δεν επέδρασε επί της κινητικής δραστηριότητα των επίμυων. Αυτά τα ευρήματα έρχονται σε συμφωνία με την μελέτη των Imre et al, (2006) οι οποίοι έδειξαν ότι η ενδοπεριτοναϊκή (i.p) χορήγηση της δόσης των 3 mg/kg του LY379268 30 λεπτά πριν από το συμπεριφορικό τεστ όπως ακριβώς στην δική μας μελέτη αύξησε τα επίπεδα άγχους το οποίο φάνηκε από την επίδειξη συμπεριφοράς παγώματος (freezing behaviour) η οποία ακολουθήθηκε από συχνή αφόδευση και ούρηση. Στην ίδια μελέτη, η δόση των 3 mg/kg του LY379268 αύξησε πέντε φορές το εύρος του παλμικού αντανακλαστικού στην προπαλμική αναστολή (PPI) το οποίο είναι μία έμμεση ένδειξη άγχους.

Η δράση αυτή της δόσης του LY379268 είναι ασαφές που μπορεί να οφείλεται. Μια πιθανή εξήγηση θα μπορούσε να είναι ότι το άγχος που προκαλεί αυτή η δόση ίσως σχετίζεται με την υπερπόλωση GABAεργικών νευρώνων από τους μετασυναπτικούς mGlu3 υποδοχείς με αποτέλεσμα την έκκριση γλουταμινικού οξέος και κατά συνέπεια νορεπινεφρίνης αφού γνωρίζουμε ότι οι mGlu3 υποδοχείς υπερπολώνουν τους GABAεργικούς νευρώνες (Cox & Sherman, 1999) και συγκεκριμένα αυτούς οι οποίοι εντοπίζονται στον ιππόκαμπο (Smolders, Lindekens, Clinckers, Meurs, O'Neill, Lodge, Ebinger & Michotte, 2004). Επιπρόσθετα, η αγχογόνος αυτή δράση μπορεί να οφείλεται επίσης και στην αναστολή των GABAεργικών νευρώνων από τους mGlu3 υποδοχείς στον κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής με αποτέλεσμα την εμφάνιση άγχους εφόσον μελέτες έχουν δείξει ότι τα αγχολυτικά φάρμακα δρουν ενεργοποιώντας αυτούς τους νευρώνες (Swanson, Bures, Johnson, Linden, Monn & Schoepp, 2005).

Μια άλλη μελέτη κατέδειξε ότι το LY379268 (1 mg/kg) μείωσε την εξερεύνηση και τη κάθετη κινητική δραστηριότητα των επίμυων στη διαδικασία του ανοικτού πεδίου προτείνοντας μια

πιθανή αγχολυτική δράση για τη δόση αυτή του LY379268 (Imre, Salomons, Jongasma, Fokkema, Den Boer & Ter Horst, 2006). Η δική μας μελέτη που έγινε χρησιμοποιώντας μια ειδική διαδικασία αξιολόγησης του άγχους (τεστ φωτός-σκότους) δεν τεκμηρίωσε μια αγχολυτική δράση αυτής της δόσης του LY379268.

## **E.2. LY379268 και ψυχοκινητική συμπεριφορά**

Το LY379268 δεν επηρέασε τη κινητικότητα των τρωκτικών η οποία δεν ήταν διαφορετική από αυτή που καταγράφηκε για την ομάδα των μαρτύρων. Αυτό συνηγορεί ότι η αγχογόνος δράση της υψηλότερης δόσης του LY379268 (3 mg/kg) που εκφράστηκε με τον μειωμένο χρόνο παραμονής στο φωτεινό διαμέρισμα στο τεστ φωτός/σκότους δεν ήταν αποτέλεσμα μειωμένης κινητικής δραστηριότητας.

Σχετικά με την συμπεριφορά όσμησης δεν παρατηρήσαμε κάποια σημαντική επίδραση του LY379268. Σε ότι αφορά την συμπεριφορά αυτοπεριποίησης τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν ότι στην δόση των 3 mg/kg του LY379268 οι επίμυες εμφάνισαν αυξημένη συμπεριφορά αυτοπεριποίησης σε σύγκριση με τους επίμυες μάρτυρες πιθανολογώντας αύξηση επιπέδων άγχους. Αντίθετα, η μικρότερη δόση του LY379268 (0.3 mg/kg) μείωσε σε σημαντικό βαθμό αυτή την συμπεριφορά στους επίμυες που έλαβαν το έκδοχο όπως φαίνεται και από τις παραμέτρους αξιολόγησης (επεισόδια, διάρκεια). Τα αποτελέσματα αυτά μας πληροφορούν ότι το LY379268 έχει διφασική δράση σε ότι αφορά την έκφραση της συμπεριφοράς αυτοπεριποίησης. Αυτή η διφασική δράση του LY379268 έχει παρατηρηθεί και σε προηγούμενη μελέτη όπου η δόση των 3 mg/kg του LY379268 προτάθηκε σαν αγχογόνος ενώ αυτή του 1 mg/kg σαν αγχολυτική (Imre, Salomons, Jongasma, Fokkema, Den Boer & Ter Horst, 2006).

Η επαγόμενη μείωση της συμπεριφοράς αυτοπεριποίησης από την δόση των 0.3 mg/kg του LY379268 πιθανώς να οφείλεται στην μείωση της διέγερσης των γλουταμινεργικών νευρώνων εξαιτίας των mGlu2/3 υποδοχέων της έλικας του προσαγωγίου. Είναι δεδομένο ότι η έλικα του προσαγωγίου μέσω αυτών των νευρώνων ενεργοποιεί τον κογχομετωπιαίο φλοιό, με αποτέλεσμα την αναστολή του κογχομετωπιαίου φλοιού και την μη εμφάνιση καταναγκαστικής συμπεριφοράς. Όσον αφορά στην αύξηση της συμπεριφοράς αυτοπεριποίησης των επίμυων οφειλόμενη στη δόση των 3 mg/kg του LY379268 ίσως αυτή η αύξηση να προκαλείται από την ενεργοποίηση των mGlu3 υποδοχέων οι οποίοι πιθανώς υπερπολώνουν τους GABAεργικούς νευρώνες της άμεσης οδού με αποτέλεσμα την μείωση της ανασταλτικής επιρροής του θαλάμου προς τον κογχομετωπιαίο φλοιό και την εμφάνιση των καταναγκασμών.

## **E.3. LY379268 και ΙΨΔ**

Η μελέτη μας επιπρόσθετα έδειξε μια τάση για αύξηση της κινητικής δραστηριότητας των επίμυων μετά την χορήγηση της δόσης του LY379268 και του mCPP σε σύγκριση με τα ζώα μάρτυρες, ενώ η συγχορήγηση LY379268 και mCPP παραδόξως μείωσε στα φυσιολογικά επίπεδα την κινητικότητα. Η τάση αύξησης της κινητικής συμπεριφοράς απο την χορήγηση του mCPP έρχεται σε συμφωνία και με άλλες μελέτες και ίσως είναι αποτέλεσμα της αύξησης ντοπαμίνης στην μελαινοραβδωτή οδό απο τους 5-HT<sub>2A</sub> υποδοχείς (Simansky, Dave, Inemer, Nicklous, Padron, Aloyo & Romano, 2004; Halberstadt, van der Heijden, Ruderman, Risbrough, Gingrich, Geyer & Powell, 2009). Ακόμη, η χορήγηση του mCPP αύξησε σημαντικά την κάθετη κινητική δραστηριότητα σε σύγκριση με τους επίμυες μάρτυρες, γεγονός το οποίο ενδέχεται να οφείλεται στην αυξημένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα στην μελαινοραβδωτή οδό όπως προαναφέραμε.

Επιπρόσθετα, το mCPP αύξησε σε σημαντικό βαθμό την συμπεριφορά όσμησης των αρουραίων σε σύγκριση με τα ζώα μάρτυρες ενώ το LY379268 μείωσε σημαντικά την επαγόμενη απο το mCPP αύξηση. Η όσμηση θεωρείται σαν στερεοτυπική συμπεριφορά. Η αύξηση αυτής της στερεοτυπικής συμπεριφοράς από το mCPP έχει διαπιστωθεί και σε προηγούμενες μελέτες (Marek, 2009; Canal, da Silva, Gresch, Watt, Sanders-Bush & Airey, 2010) και πιθανολογείται οτι εξαρτάται απο την ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων στον έσω προμετωπιαίο φλοιό. Ο ανταγωνισμός της δράσης του mCPP απο το LY379268 διαπιστώνεται και στην μελέτη των Marek et al, (2000) στην οποία η ενεργοποίηση των mGlu2/3 υποδοχέων μείωσε την επαγόμενη απο την ενεργοποίηση των φλοιικών 5-HT<sub>2C</sub> υποδοχέων και 5-HT<sub>2A</sub> υποδοχέων αύξηση της απελευθέρωσης του γλουταμινικού οξέος στον έσω προμετωπιαίο φλοιό.

Υψηλά επίπεδα συμπεριφορά αυτοπεριποίησης οφειλόμενα σε χορήγηση του mCPP αποτελούν ζωικό πρότυπο καταναγκασμών της ΨΔ (Bagdy, Kalogeras & Szemerédi, 1992; Graf, Kantor, Anheuer, Modos & Bagdy, 2003; Tsaltas, Kontis, Chrysikakou, Giannou, Biba, Pallidi, Christodoulou, Maillis & Rabavilas, 2005). Τα ευρήματά μας αυτά έρχονται σε συμφωνία με αποτελέσματα προηγούμενης μελέτης όπου η χορήγηση της δόσης 0.6 mg/kg του mCPP αύξησε σημαντικά την συμπεριφορά αυτοπεριποίησης σε σύγκριση με τα ζώα μάρτυρες (Bagdy, Kalogeras & Szemerédi, 1992). Το LY379268 μείωσε σημαντικά την επαγόμενη απο το mCPP αύξηση της συμπεριφορά αυτοπεριποίησης. Η μείωση της επαγόμενης καταναγκαστικής συμπεριφοράς απο το LY379268 ίσως να οφείλεται στην μείωση των γλουταμινεργικών συνδέσεων του θαλάμου με τον κογχομετωπιαίο φλοιό, καθότι μελέτη (Scruggs, Patel, Bubser & Deutch, 2000) έδειξε οτι οι 5-HT<sub>2C</sub> υποδοχείς εντοπίζονται ως ετερουποδοχείς σε γλουταμινεργικούς νευρώνες σε θαλαμοφλοιικές συνδέσεις και ευοδώνουν την απελευθέρωση του γλουταμινικού οξέος

Συμπερασματικά, τα ευρήματά δείχνουν μια αγχογόνο δράση του LY379268 στο πειραματικό πρότυπο άγχους ενώ στο πειραματικό πρότυπο ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής διαπιστώνουμε

μια μείωση της συμπεριφοράς αυτοπεριποίησης από το LY379268 υποδηλώνοντας ένα πιθανό θεραπευτικό εργαλείο στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή.

## ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ

- Altemus. M., Pigott. T., Kalogeras.K.T., Demitrack..M., Dubbert. B., Murphy.D.L &Gold. P.W. (1992).. Abnormalities in the regulation of vasopressin and corticotropin releasing factor secretion in obsessive–compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry* ,49, 9–20.
- Anwyl.R.(1999).Metabotropic glutamate receptors: electrophysiological properties and role in plasticity.*Brain Research Reviews* ,29, 83–120.
- Aouizerate.B, Guehl.D, Cuny.E .Rougier. Bioulac.B, Tignol.J & Burbaud.(2004).Pathophysiology of obsessive–compulsive disorder A necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology.*Progress in Neurobiology* ,72,195–221.
- Atkinson .R.L., Atkinson. R.C., Smith. E.E., Bem D.J.& Nolen-Hoeksema. S. (2003). Εισαγωγή στην Ψυχολογία του Hilgard. 13η Αμερικανική έκδοση. Τόμος Α+Β. Αθήνα: Εκδόσεις Παπαζήση.
- Aujla.H, Martin-Fardon.R &Weiss.F.( 2008).Rats with Extended Access to Cocaine Exhibit Increased Stress Reactivity and Sensitivity to the Anxiolytic-Like Effects of the mGluR 2/3 Agonist LY379268 during Abstinence.*Neuropsychopharmacology*,33, 1818–1826.
- Bagdy.G, Kalogeras.K &Szemerédi.K.(1992).Effect of 5-HT<sub>1c</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptor stimulation on excessive grooming, penile erection and plasma oxytocin concentrations.*European Journal of Pharmacology*, 229, 9-14.
- Bagdy.G&Makara.G.B.(1995).Paraventricular nucleus controls 5-HT<sub>2C</sub> receptor-mediated corticosterone and prolactin but not oxytocin and penile erection responses. *European Journal of Pharmacology*, 275, 301–305.
- Baptista. MA,Martin-Fardon. R &Weiss. .F (2004) Preferential effects of the metabotropic glutamate 2/3 receptor agonist LY379268 on conditioned reinstatement versus primary reinforcement: Comparison between cocaine and a potent conventional reinforcer. *Journal of Neuroscience*, 24,4723-4727.
- Bartz.J & Hollander.E. (2006). Is obsessive–compulsive disorder an anxiety disorder? *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* ,30,338 – 352.
- Batchelor. AM, Knopfel.T, Gasparini. F, Garthwaite. J.(1997). Pharmacological characterization of synaptic transmission through mGluRs in rat cerebellar slices. *Neuropharmacology* ,36,401–403.
- Baxter, L.R. (1999). Functional imaging of brain systems mediating obsessive–compulsive disorder: clinical studies. In: Charney, D.S., Nestler, E.J., Bunney, B.S. (Eds.), *Neurobiology of*

- Mental Illness. Oxford University Press, New York, 534–47.
- Baxter, M.G., Murray, E.A.(2002). The amygdala and reward. *Nature Review Neuroscience*, 3, 563–573.
- Bechara, A., Damasio, H., & Damasio, A. R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex.. *Cerebral Cortex*, 10, 295–307.
- Bergink.V vanMegen.H &Westenberg.H.(2004). Glutamate and anxiety.*European Neuropsychopharmacology* ,14,175– 183.
- Blier.P & de Montigny.C.(1998).Possible Serotonergic Mechanisms Underlying the Antidepressant and Anti-Obsessive–Compulsive Disorder Responses. *Biological Psychiatry*,44,313–323.
- Bokura, H., Yamaguchi, S., & Kobayashi, S. (2001). Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go/No-Go task. *Clinical Neurophysiology*, 112, 2224–2232.
- Bossert.J, Poles.G, Sheffler-Collins.S & Ghitza.U.(2006).The mGluR2/3 agonist LY379268 attenuates context- and discrete cue-induced reinstatement of sucrose seeking but not sucrose self-administration in rats.*Behavioural Brain Research* ,173, 148–152.
- Bradshaw, J. L & Sheppard, D. M. (2000). The neurodevelopmental frontostriatal disorders: Evolutionary adaptiveness and anomalous lateralization. *Brain and Language*, 73, 297–320.
- Broocks.A., Meyer.T., Gleiter.C.H., Hillmer-Vogel.U., George.A., BartmannU & Bandelow.B. (2001). Effect of aerobic exercise on behavioral and neuroendocrine responses to meta chlorophenylpiperazine and to ipsapirone in untrained healthy subjects. *Psychopharmacology*, 155, 234–241,
- Broocks.A, Pigott.T, Hill.J, Canter.S, Grady.T, L’Heureux.F & Murphy.D.( 1998). Acute intravenous administration of ondansetron and m-CPP, alone and in combination, in patients with obsessive compulsive disorder OCD. : behavioral and biological results.*Psychiatry Research* ,79, 11-20.
- Brown .SP, Brenowitz. SD &Regehr. WG. (2003) Brief presynaptic bursts evoke synapse specific retrograde inhibition mediated by endogenous cannabinoids. *Nature Neuroscience*, 6,1048–1057.
- Buchel.C.& Dolan.R.J. (2000). Classical fear conditioning in functional neuroimaging. *Current Opinions in Neurobiology*, 10, 219–223.
- Bruno.V, Battaglia.G, Copani.A, D’Onofrio.M, Di Iorio.P, De Blasi.G, Melchiorri.D, Flor.P & Nicoletti.F.(2001). Metabotropic Glutamate Receptor Subtypes as Targets for Neuroprotective Drugs.*Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* ,21,1013–1033.
- Bueno. C.H, Zangrossi. H. Jr & Viana. M.B. (2005). The inactivation of the basolateral nucleus of the rat amygdala has an anxiolytic effect in the elevated T-maze and light/dark transition tests. *Brazilian Journal of Medical Biological Research*, 38, 1697–1701.



- Bush, G., Luu, P., Posner, M.I.(2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex.. *Trends in Cognitive Scienc.*, 4, 215–222.
- Camarena, B., Rinetti, G., Cruz-Fuentes, C., Hernandez, S., de la Fuente, J.R & Nicolini, H.(2001) Association study of the serotonin transporter gene polymorphism in obsessive–compulsive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 4, 269–272.
- Camarena, B., Aguilar, A., Loyzaga, C & Nicolini, H. (2004). A family-based association study of the 5-HT-1B receptor gene in obsessive compulsive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 49–5.
- Campbell.B & Merchant,.K.(2003).Serotonin 2C receptors within the basolateral amygdala induce acute fear-like responses in an open-field environment.*Brain Research* ,993,1– 9.
- Canal.C,da Silva.U,Gresch.P,Watt.E, Sanders-Bush.E & Airey.D.(2010).The serotonin 2C receptor potently modulates the head-twitch response in mice induced by a phenethylamine hallucinogen.*Psychopharmacology*, 209,163–174.
- Carlson .N.R. (2005). Foundations of Physiological Psychology -6th edition. USA: Pearson.
- Carlsson.M.(2000). On the role of cortical glutamate in obsessive-compulsive disorder and attention-deficit hyperactivity disorder, two phenomenologically antithetical conditions.*Acta Psychiatrica Scandinavica*,102,401-413.
- Cartmell.J, Monn.J & Schoepp.D.(2000).Attenuation of specific PCP-evoked behaviors by the potent mGlu2/3 receptor agonist, LY379268 and comparison with the atypical antipsychotic, clozapine. *Psychopharmacology*,148,423–429.
- Cartmell.J, Monn.J & Schoepp.D.(2000).The mGlu 2/3 receptor agonist LY379268 selectively blocks amphetamine ambulations and rearing.*European Journal of Pharmacology*, 400,221–224.
- Cartmell.J, Perry.K, Salhoff.C, Monn.J & Schoepp.D.(2000).The Potent, Selective mGlu2/3 Receptor Agonist LY379268 Increases Extracellular Levels of Dopamine, 3,4-Dihydroxyphenylacetic Acid, Homovanillic Acid, and 5-Hydroxyindole-3-Acetic Acid in the Medial Prefrontal Cortex of the Freely Moving Rat. *Journal of Neurochemistry*, 75, 1147–1154.
- Cartmell.J, Perry.K, Salhoff.C, Monn.J & Schoepp.D.(2001).Acute increases in monoamine release in the rat prefrontal cortex by the mGlu2/3 agonist LY379268 are similar in profile to risperidone, not locally mediated, and can be elicited in the presence of uptake blockade.*Neuropharmacology* ,40,847–855.
- Cartmell.J & Schoepp.D.(2000). Regulation of Neurotransmitter Release by Metabotropic Glutamate Receptors.*Journal of Neurochemistry*,75, 889–907.
- Cavedini.P, Gorin.A & Bellodi.L (2006). Understanding Obsessive–Compulsive Disorder: Focus on Decision Making. *Neuropsychology Review*,16, 3-15.

- Chakrabarty. K, Bhattacharyya. S, Christopher. R & Khanna.S.(2005). Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology* ,30, 1735–1740.
- Chamberlain.S, Blackwell.A, Fineberg.N, Robbins.T & Sahakian.B. (2005).The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers.*Neuroscience and Biobehavioral Reviews* ,29,399–419.
- Chappell, P.B., Leckman, J.F., Goodman, W.K., Bissette, G., Pauls, D.L., Anderson, G.M., Riddle, M.A., Scahill, L.D., McDougle, C.J., Cohen, D.J.(1996). Elevated CSF corticotropin-releasing factorin Tourette syndrome: comparison to obsessive compulsive disorder and normal controls. *Biological Psychiatry*, 39, 776–783.
- Charney.D.S & Bremner.J.D.(1999). Psychobiology of posttraumatic stress disorder. In: *Bunney S, Nestler E, Charney DS, editors. Neurobiology of psychiatric disorders. New York: Oxford University Press. P 494–517.*
- Charney, D. S., Deutch, A. Y., Krystal, J. H & Southwick, S. M.(1993). Psychobiological mechanisms of posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 50, 294–305.
- Charney, D. S., Heninger, G. R. and Breier, A.(1984). Noradrenergic function in panic anxiety. Effects of yohimbine in healthy subjects and patientswith agoraphobia and panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 41, 751–763.
- Chou-Green.J, Holscher.T, Dallman.M & Akana.S. (2003).Compulsive behavior in the 5-HT<sub>2C</sub> receptor knockout mouse.*Physiology & Behavior* ,78, 641– 649.
- Clark.M, Johnson.B, Wright.R, Monn.J & Schoepp.D.(2002).Effects of the mGlu<sub>2/3</sub> receptor agonist LY379268 on motor activity in phencyclidine-sensitized rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 73,339–346.
- Cox.C.L &Sherman.S.M.(1999). Glutamate inhibits thalamic reticular neurons. *Journal of Neuroscience*, 19, 6694-6699.
- Damsa.C.,Kosel.M & Moussally.J. (2008). Current status of brain imaging in anxiety disorders.*Current Opinion in Psychiatry*,22,96–110.
- Davis. M.& Lang .P.J. (2003). *Emotion. in: Gallagher M., Nelson R.J., volume editors, Weiner I.B., chief editor, Handbook of Psychology. Volume 3: Biological Psychology.* USA: John Wiley & Sons Inc.
- Davis.M., Rainnie.D & Cassel.M. (1994). Neurotransmission in the rat amygdala related to fear and anxiety. *Trends in Neuroscience*, 17, 208– 214.
- de Leeuw.A & Westenberg.H.(2008).Hypersensitivity of 5-HT<sub>2</sub> receptors in OCD patients An increased prolactin response after a challenge with meta-chlorophenylpiperazine and pre-treatment with ritanserin and placebo. *Journal of Psychiatric Research*, 42,894–901.

- Denys,D, van der Wee.N, Janssen.J, De Geus.F & Westenberg.H.(2004)Low Level of Dopaminergic D2 Receptor Binding in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biological Psychiatry* , 55,1041–1045.
- Depue, R. A., & Collins, P. F. (1999). Neurobiology of the structure of personality: Dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. *Behavioral and Brain Sciences*, 22, 491–569.
- Devinsky, O., Morrell, M.J., Vogt, B.A.(1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* ,118, 279–306.
- Elkabir.D.R., Wyatt.M.E., Vellucci.S.V &Herbert, J.(1990). The effects of separate or combined infusions of corticotrophin-releasing factor and vasopressin either intraventricularly or into the amygdala on aggressive and investigative behaviour in the rat. *Regulatory Peptides* ,28, 199–214.
- El Mansari.M & Blier.P.(2005). Responsiveness of postsynaptic 5-HT1A and 5-HT2 receptors in rat OFC following long-term serotonin reuptake inhibition. *Journal of Psychiatry Neuroscience* , 30,268– 274.
- El Mansari.M & Blier.P.(2006).Mechanisms of action of current and potential pharmacotherapies of obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30, 362 – 373.
- Erzegovesi.S, Martucci.L, Henin.M & Bellodi.L.(2001).Low versus Standard Dose mCPP Challenge inObsessive-Compulsive Patients. *Neuropsychopharmacology*,24,31-36.
- Evans,D, Lewis,M & Iobst.E. (2004). The role of the orbitofrontal cortex in normally developing compulsive-like behaviors and obsessive–compulsive disorder.*Brain and Cognition* ,55, 220–234.
- Fagni.L, Ango.F. Perroy.J & Bockaert.J.(2004).Identification and functional roles of metabotropic glutamatereceptor-interacting proteins.*Seminars in Cell & Developmental Biology* ,15,289–298.
- Fendt, M. Fanselow, M. S. (1999). The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neuroscience Biobehavioural Reviews*, 23, 743–760.
- Fontana.D, McMiller.L & Commissaris.R.(1999). Depletion of brain norepinephrine:differential influenceon anxiolytic treatment effects.*Psychopharmacology*,143,197-208.
- Friedlander.L & Desrocher.M.(2006).Neuroimaging studies of obsessive–compulsive disorder in adults and children. *Clinical Psychology Review* ,26, 32– 49.
- Galici.R, Echemendia.N, Rodriguez.A&Conn.P.(2005).A Selective Allosteric Potentiator of Metabotropic Glutamate (mGlu) 2 Receptors Has Effects Similar to an Orthosteric mGlu2/3 Receptor Agonist in Mouse Models Predictive of Antipsychotic Activity.*THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS*,315,1181–1187.
- Gatch.M.(2003). Discriminative stimulus effects of m-chlorophenylpiperazine as a model of the role of serotonin receptors in anxiety. *Life Sciences*,73,1347–1367.

- Goddard.A, Shekhar.A, Whiteman.A & McDougle.C.(2008).Serotonergic mechanisms in the treatment of obsessive–compulsive disorder.*Drug Discovery Today* ,13,325-334.
- Conn.J. Lindsley.C &Jones.C(2008).Activation of metabotropic glutamate receptors as a novel approach for the treatment of schizophrenia.*Trends in Pharmacological Sciences*,30,25-31.
- Gothelf, D., Presburger, G., Zohar, A.H., Burg, M., Nahmani, A., Frydman, M., Shohat, M., Inbar, D., Aviram-Goldring, A., Yeshaya, J., Steinberg, T., Finkelstein, Y., Frisch, A., Weizman, A., Apter, A. (2004). Obsessive–compulsive disorder in patients with velocardiofacial (22q11 deletion) syndrome. *American Journal of Medical Genetics B (Neuropsychiatric Genetics)*, 126, 99–105.
- Graeff.F.G.(1993). Role of 5-HT in defensive behavior and anxiety. *Review in Neuroscience*, 4, 181–211.
- Graf.M, Kantor.S, Anheuer.Z, Modos.E & Bagdy.G.(2003).m-CPP-induced self-grooming is mediated by 5-HT<sub>2C</sub> receptors.*Behavioural Brain Research* ,142,175–179.
- Graybiel.A & Rauch. (2000).Toward a Neurobiology of Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuron*, 28, 343–347.
- Greenslade.R & Mitchell.S.(2004). Selective action of (–)-2-oxa-4-aminobicyclo[3.1.0] hexane-4,6-dicarboxylate (LY379268), a group II metabotropic glutamate receptor agonist, on basal and phencyclidine-induced dopamine release in the nucleus accumbens shell.*Neuropharmacology*, 47 , 1–8.
- Grishin. AA, Gee. CE, Gerber. U & Benquet. P. (2004). Differential calcium-dependent modulation of NMDA currents in CA1 and CA3 hippocampal pyramidal cells. *Journal of Neuroscience*,24,350–355.
- Grueter.B&Winder.D.(2005).Group II and III Metabotropic Glutamate Receptors Suppress Excitatory Synaptic Transmission in the Dorsolateral Bed Nucleus of the Stria Terminalis. *Neuropsychopharmacology*, 30, 1302–1311.
- Gur, R. C., Gur, R. E., Resnick, S. M.(1987). The effect of anxiety on cortical cerebral blood flow and metabolism. *Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism*, 7,173–137.
- Hackler.E,Turner.G,Gresch.P,Sengupta.S,Deutch.A,Avison.M,Gore.J&Sanders-Bush.E.(2007).5-Hydroxytryptamine<sub>2C</sub> Receptor Contribution to m- Chlorophenylpiperazine and N-Methyl-carboline-3- carboxamide-Induced Anxiety-Like Behavior and Limbic Brain Activation.*THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS*,320,1023–1029.
- Halberstadt.A, van der Heijden.I, Ruderman.M, Risbrough.V, Gingrich.J, Geyer.M & Powell.S. (2009).5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> Receptors Exert Opposing Effects on Locomotor Activity in Mice.*Neuropsychopharmacology*,34, 1958–1967.
- Heidinger. V, Manzerra. P, Wang. XQ, Strasser. U, Yu. SP, Choi .DW & Behrens. MM .(2002).

Metabotropic glutamate receptor 1-induced upregulation of NMDA receptor current: mediation through the Pyk2/Src-family kinase pathway in cortical neurons. *Journal of Neuroscience*, 22, 5452–5461.

Heisler.L.Pronchuk.N,Nonogaki.K,Zhou.L,Raber.J,Tung.L,Yeo.GO’Rahilly.S,Colmers.W,Elmqvist. J & Tecott.L.(2007).Serotonin Activates the Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis via Serotonin 2C Receptor Stimulation. *The Journal of Neuroscience*,,27,6956–6964.

Helton.D, Tizzano.J, Monn.J. Schoepp.D & Kallman.M.(1998).Anxiolytic and Side-Effect Profile of LY354740: A Potent,Highly Selective, Orally Active Agonist for Group IIMetabotropic Glutamate Receptors.*THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS*,284,651–660.

Hemmings, S.M., Kinnear, C.J., Niehaus, D.J., Moolman-Smook, J.C., Lochner, C., Knowles, J.A., Corfield, V.A., Stein, D.J.(2003). Investigating the role of dopaminergic and serotonergic candidate genes in obsessive–compulsive disorder. *European Neuropsychopharmacology* ,13,93–98.

Hollander.E, Kim.S, Braun.A, Simeon.D & Zohar.J (2009).Cross-cutting issues and future directions for the OCD spectrum. *Psychiatry Research*, 170, 3–6.

Homayoun.H, Jackson.E & Moghaddam.B.(2005).Activation of Metabotropic Glutamate 2/3 Receptors Reverses the Effects of NMDA Receptor Hypofunction on Prefrontal Cortex Unit Activity inAwake Rats.*Journal of Neurophysiology*, 93,1989–2001.

Imre. G.(2007).The Preclinical Properties of a Novel Group II Metabotropic Glutamate Receptor Agonist LY379268.*CNS Drug Reviews*, 13, 444–464.

Imre. G, Salomons. A, Jongsma. M, Fokkema. DS, Den Boer. JA & Ter Horst.GJ. (2006). Effects of the mGluR2/3 agonist LY379268 on ketamine evoked behaviours and neurochemical changes in the dentate gyrus of the rat. *Pharmacology Biochemistry Behaviour*,84,392-399.

Insel. T.R.. (1992) Oxytocin—a neuropeptide for affiliation: evidence from behavioral, receptor autoradiographic, and comparative studies. *Psychoneuroendocrinology*, 17,3–35.

Jacobs.B & Azmitia.E.(1992). Structure and function of the brain serotonin system. *Pharmacological Reviews*,72,165-229.

Javitt.D.(2004).Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders.*Molecular Psychiatry*, 9, 984–997.

Jenike. M. (2004). Obsessive–Compulsive Disorder. *The New England Journal of Medicine*, 350, 259-265.

Joel.D, Doljansky.J, Roz.N & Rehavi.M (2005).ROLE OF THE ORBITAL CORTEX AND OF THE SEROTONERGIC SYSTEM IN A RAT MODEL OF OBSESSIVE COMPULSIVE

DISORDER. *Neuroscience*, 130, 25–36.

Johnson.M&Chamberlain.M.(2002).Modulation of stress-induced and stimulated hyperprolactinemia with the group II metabotropic glutamate receptor selective agonist, LY379268. *Neuropharmacology*, 43,799–808.

Kalueff.A & Nutt.D.(2007). Role of GABA in anxiety and depression. *DEPRESSION AND ANXIETY*, 24,495–517.

Karayiorou. M. Altemus. M.Galke. B.L. Goldman. D. Murphy. D.L Ott. J & Gogos, J.A., (1997). Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive–compulsive disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94, 4572–4575.

Karlsson.R, Tanaka.K, Heilig.M &Holmes.A.(2008).Loss of Glial Glutamate and Aspartate Transporter (Excitatory Amino Acid Transporter 1) Causes Locomotor Hyperactivity and Exaggerated Responses to Psychotomimetics: Rescue by Haloperidol and Metabotropic Glutamate 2/3 Agonist.*Biological Psychiatry*,64,810–814.

Kask.A, Harro.J & von Horsten.S.(2002).The neurocircuitry and the receptor subtypes mediating anxiolytic-like effects of neuropeptide Y. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews*,26,259-283.

Kennerley H. (1999). *Ξεπερνώντας το άγχος*. Αθήνα: Ελληνικά γράμματα-Ινστιτούτο έρευνας και θεραπείας της συμπεριφοράς.

Kent.M & Rauch.S (2003). Neurocircuitry of Anxiety Disorders. *Current Psychiatry Reports*, 5,266–273.

Kew.J.(2004).Positive and negative allosteric modulation of metabotropic glutamate receptors: emerging therapeutic potential. *Pharmacology & Therapeutics*, 104, 233– 244.

Kew.J & Kemp.J.(2005).Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology.*Psychopharmacology*,179,4–29.

Kim. M. & McGaugh. J.L., (1992). Effects of intra-amygdala injections of NMDA receptor antagonists on acquisition and retention of inhibitory avoidance. *Brain Research*, 58, 35– 48.

Knopfel.T&Uusisaari.M.(2007).Modulation of Excitation by Metabotropic Glutamate Receptors.*Journal of Medical Chemistry*,44,163-175.

Koran, L.M.(2005) Mirtazapine for obsessive–compulsive disorder: an open trial followed by double-blind discontinuation. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 515–520.

Krivoy.A, Fischel.T & Weizman.A.(2008).The possible involvement of metabotropic glutamate receptors in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 18, 395–405.

La Marca.S & Dunn.R.(1994). The  $\alpha_2$ -antagonists idazoxan and rauwolscine but not yohimbine or piperoxan are anxiolytic in the Vogel lick-shock conflict paradigm following intravenous administration. *Life Sciences*, 54,179-184.

- Lacerda.A, Dalgarrondo.P, Caetano.D, Camargo.E, Etchebehere.E & Soares.J.(2003).Elevated thalamic and prefrontal regional cerebral blood flow in obsessive–compulsive disorder: a SPECT study.*Psychiatry Research: Neuroimaging*, 123, 125–134.
- Lazarus.A & Lazarus.C.(2003). Άμεσες λύσεις στην τρέλα της καθημερινότητας: 101 στρατηγικές για ψυχική υγεία και αρμονία. Αθήνα: Έσοπτρον.
- Libet.B & Gleason.C.(1994). The human locus coeruleus and anxiogenesis.*Brain Research*,634,178-180.
- Liechti.M, Lhuillier.L, Kaupmann.K & Markou.A.(2007).Metabotropic Glutamate 2/3 Receptors in the Ventral Tegmental Area and the Nucleus Accumbens Shell Are Involved in Behaviors Relating to Nicotine Dependence. *The Journal of Neuroscience*, 27,9077–9085.
- Linden.A,Green.S.Bergeron.M & Schoepp.D.(2004).Anxiolytic Activity of the MGLU2/3 Receptor Agonist LY354740 on the Elevated Plus Maze is Associated with the Suppression of Stress-Induced c-Fos in the Hippocampus and Increases in c-Fos Induction in Several Other Stress-Sensitive Brain Regions. *Neuropsychopharmacology*, 29, 502–513.
- Linden.A, Shannon.H, Baez.M, Yu.J, Koester.A & Schoepp.D.(2005).Anxiolytic-like activity of the mGLU2/3 receptor agonist LY354740 in the elevated plus maze test is disrupted in metabotropic glutamate receptor 2 and 3 knock-out mice.*Psychopharmacology*,179,284–291.
- Lofberg. C, Agren. H, Harro. J &Oreland. L. (1998). Cholecystokinin in CSF from depressed patients: possible relations to severity of depression and suicidal behavior. *European Neuropsychopharmacology*, 8, 153–157.
- Lopez .J.F, Akil. H & Watson .S.J(1999). Neural circuits mediating stress. *Biological Psychiatry*, 46,1461–1471.
- Lorrain.D, Baccei.C, Bristow. L,Anderson.J &. Varney.M(2003).Effects of ketamine and n-methyl-d-aspartate on glutamate and dopamine release in the rat prefrontal cortex: modulation by a group ii selective metabotropic glutamate receptor agonist LY379268. *Neuroscience* ,117,697–706.
- Lorrain.D, Baccei.C,Correa.L & Bristow.L.(2005).Comparison of the effects of diazepam, the CRF1 antagonist CP-154,526 and the group II mGlu receptor agonist LY379268 on stress-evoked extracellular norepinephrine levels. *Neuropharmacology* ,48,927-935.
- Lorrain.D, Schaffhauser.H, Campbel.U, Baccei.C, Correa.,L, Rowe.B, Rodriguez,D, Anderson.G, Varney.M, Pinkerton.A, Vernier.J &Bristow.L.(2003).Group II mGlu Receptor Activation Suppresses Norepinephrine Release in the Ventral Hippocampus and Locomotor Responses to Acute Ketamine Challenge. *Neuropsychopharmacology*, 28, 1622–1632.
- Machado-Vieira.R, Salvatore.G, Ibrahim.L, DiazGranados.N &Zarate.C.(2009).Targeting Glutamatergic Signaling for the Development of Novel Therapeutics for Mood Disorders. *Current*

*Pharmacology*,15,1595–1611.

Marek.G.(2009). Activation of adenosine1 (A1) receptors suppresses head shakes induced by a serotonergic hallucinogen in rats.*Neuropharmacology*,56,1082–1087.

Marek.G.J.,Wright.R.A.,Schoepp.D.D.,Monn.J.A&Aghajanian.G.K(2000).Physiological antagonism between 5-hydroxytryptamine2A and group II metabotropic glutamate receptors in prefrontal cortex. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*,292, 76–87.

Marino.M & Conn.J.(2006).Glutamate-based therapeutic approaches: allosteric modulators of metabotropic glutamate receptors. *Current Opinion in Pharmacology*,6,98–102.

Martin, F.P. (1990). Stress. Gale Encyclopedia of Alternative Medicine. New York: Hills.David Mataix-Cols.D, Conceição do Rosario- Campos, M & Leckman,J (2005). A Multidimensional Model of Obsessive-Compulsive Disorder. *American Journal of Psychiatry*,162,228–238.

Mason.K, Heal.D & Stanford.S.(1998).The anxiogenic agents,yohimbine and FG 7142 disrupt the noradrenergic response to novelty.*Pharmacology, Biochemistry and Behaviour*,60,321-327.

Matrisciano.F, Zusso.M, Panaccione.I, Turriziani.B, Caruso.A, Iacovelli.L, Noviello.L, Togna.G, Melchiorri.D, Debetto.P, Tatarelli.R, Battaglia.G, Nicoletti.F, Giusti.P & Girardi.P. (2008).Synergism between fluoxetine and the mGlu2/3 receptor agonist, LY379268, in an in vitro model for antidepressant drug-induced neurogenesis. *Neuropharmacology* ,54, 428-437.

Mayer. M.L & Armstrong. N. (2004). Structure and function of glutamate receptor ion channels. *Annual Review Physiology*, 66,161–181.

McDougle, C.J.(2000) A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry* ,57, 794–801.

McDougle.C, Barr.L, Goodman.W & Price.L.(1999). Possible role of neuropeptides in obsessive compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology* ,24, 1–24.

Meaney.M.J.(2001).Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 1161–1192.

Meldrum.B.(2000).Glutamate as a Neurotransmitter in the Brain: Review of Physiology and Pathology. *Journal of Nutrition*,130, 1007-1015.

Menzies.L,Chamberlain.S,Laird.A,Thelend.S,Sahakian.B&Bullmore.E. (2008).Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder:The orbitofronto-striatal model revisited. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* ,32,525–549.

Micallef.J & Blin.O.(2001).Neurobiology and Clinical Pharmacology of Obsessive-Compulsive Disorder. *Clinical Neuropharmacology*, 24,191–207.

Miserandino.M.J.D., Sananes.C.B., Melia.K.R & Davis.M.(1990). Blocking of acquisition but not



expression of conditioned fearpotentiated startle by NMDA antagonists in the amygdala. *Nature*, 345, 716– 718.

Modell, J.G., Mountz, J.M., Curtis, G.C., Greden, J.F.(1989). Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive–compulsive disorder. *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience*, 1, 27–36.

Moldrich.R, Chapman.A, De Sarro.G & Meldrum.B.(2003).Glutamate metabotropic receptors as targets for drug therapy in epilepsy. *European Journal of Pharmacology*, 476,3– 16.

Monnikes.H., Heymann-Monnikes. I & Tache. Y.(1992). CRF in the paraventricular nucleus of the hypothalamus induces dose-related behavioral profile in rats. *Brain Research* ,574, 70–76.

Moret C, &Briley M.(1991). Platelet [3H]paroxetine binding to the 5HT transporter is insensitive to changes in central serotonergic innervation in the rat. *Psychiatry Research*,38,97–104.

Muly.C, Mania.I, Guo.J & Rainnie.D.(2007).Group II Metabotropic Glutamate Receptors in Anxiety Circuitry: Correspondence of Physiological Response and Subcellular Distribution.*THE JOURNAL OF COMPARATIVE NEUROLOGY* ,505,682–700.

Neugebauer. V, Chen. PS & Willis. WD .(2000). Groups II and III metabotropic glutamate receptors differentially modulate brief and prolonged nociception in primate STT cells. *Journal of Neurophysiology*, 84,2998-3009.

Nicoletti.F, Bruno.V, Copani.A, Casabona.G & Knöpfel.T.(1996). Metabotropic glutamate receptors: a new target for the therapy of neurodegenerative disorders?*Trends in Neuroscience*, 19, 267–271.

Nicolini.H, Arnold. P. Nestadt. G. Lanzagorta.N & Kennedy,J.(2009). Overview of genetics and obsessive–compulsive disorder. *Psychiatry Research* ,170,7–14.

Olivier.B,Herremans.A,Mos.J,VanDrimmelen.M,Tulp.M,VanOorschot.R&Hijzen.T.(1999). Discriminative stimulus properties of eltoprazine in the pigeon. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 64,421–427.

Olver.J, O'Keefe.G, Jones.G, Burrows.G, Tochon-Danguy.H, Ackermann.U, Scott.A & Norman.T.(2009).Dopamine D1 receptor binding in the striatum of patients with obsessive–compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 114,321–326.

Pande.A, Greiner.M & Adams.J.(1999). Placebo-controlled trialof the CCK-B antagonist, CI-988, in panic disorder. *Biological Psychiatry*,46,860-862.

Pauls.D. (2008). The Genetics of Obsessive Compulsive Disorder: A Review of the Evidence. *American Journal of Medical Genetics (Seminars in Medical Genetics)*, 148,133–139.

Paus, T.(2001). Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nature Review Neuroscience*, 2, 417–424.

- Pervin.L.A& John.O.P.(1999).Θεωρίες προσωπικότητας: έρευνα και εφαρμογές. Αθήνα: Τυπωθήτω-Γιώργος Δάρδανος.
- Peters.J & Kalivas.P.(2006).The group II metabotropic glutamate receptor agonist, LY379268, inhibits both cocaine- and food-seeking behavior in rats.*Psychopharmacology*, 186, 143–149.
- Pin.J & Duvoisin.R.(1995). The Metabotropic Glutamate Receptors: Structure and Functions.*Neuropharmacology*,34,1-26.
- Pittenger.C, Krystal.G & Coric.V.(2006).Glutamate-Modulating Drugs as Novel Pharmacotherapeutic Agents in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder.*The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 3, 69–81.
- Pogarell.O, Hamann.C,Popperl.G, Juckel.G,Chouker.M, Zaudig.M, Riedel.M, Moller.H, Hegerl.U & Tatsch.K.(2003).Elevated Brain Serotonin Transporter Availability in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder.*Biological Psychiatry*,54,1406–1413.
- Raghavendra.V, Kaur. G & Kulkarni. S.K.(2000). Anti-depressant action of melatonin in chronic forced swimming-induced behavioral despair in mice, role of peripheral benzodiazepine receptor modulation. *European Neuropsychopharmacology*, 10, 473–481.
- Rajkowska. G, Miguel-Hidalgo. J.J, Wei. J, Dilley. G, Pittman. S.D, Meltzer. H.Y, Overholser. J.C, Roth. B.L & Stockmeier. C.A. (1999). Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biological Psychiatry*, 45 1085–1098.
- Reichelt.W & Knopfel.T.(2002).Glutamate uptake controls expression of a slow postsynaptic current mediated by mGluRs in cerebellar Purkinje cells. *Journal of Neurophysiology*, 87,1974–1980.
- Riegel.A, Ali.S &French.E.(2003).Toluene-Induced Locomotor Activity is Blocked by 6-Hydroxydopamine Lesions of the Nucleus Accumbens and the mGluR2/3 Agonist LY379268.*Neuropsychopharmacology*, 28, 1440–1447.
- Roberts, A. C., & Wallis, J. D. (2000). Inhibitory control and affective processing in the prefrontal cortex: Neuropsychological studies in the common marmoset. *Cerebral Cortex*, 10, 252–262.
- Rodriguez, G., Cogorno, P., Gris, A.(1989). Regional cerebral blood flow and anxiety: a correlation study in neurologically normal patients. *Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism*, 9,410–416.
- Rotge. J, Aouizerate.B, Tignol.J, Bioulac.B, Burbaud.P & Guehl.D.(2010).The glutamate-based genetic immune hypothesis in obsessive-compulsive disorder. an integrative approach from genes to symptoms. *Neuroscience* ,165, 408–417.
- Roy, B.F., Benkelfat, C., Hill, J.L., Pierce, P.F., Dauphin, M.M., Kelly, T.M., Sunderland, T., Weinberger, D., Breslin, N.(1994). Serum antibody for somatostatin-14 and prodynorphin 209–240 in patients with obsessive–compulsive disorder, schizophrenia, Alzheimer’s disease, multiple sclerosis, and advanced HIV infection. *Biological Psychiatry* ,35, 335–344.

Saxena, S., Bota, R.G., Brody, A.L.(2001) Brain–behavior relationships in obsessive-compulsive disorder. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry* ,6, 82–101.

Saxena, S., Brody, A. L., Maidment, K. M., Dunkin, J. J., Colgan, M., Alborzian, S., Phelps, M. E., & Baxter, L. R. (1999). Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive–compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 21, 683–693.

Saxena.S, Brody.A, Schwartz.J & Baxter.I.(1998). Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive- compulsive disorder. *British Journal of Psychiatry*,173,26-37.

Scarone.S, Colombo,C, Livian.S, Abbruzzese.M, Ronchi.P, Locatelli.M, Scotti.G & Smeraldi.E. (1992). Increased Right Caudate Nucleus Size in Obsessive- Compulsive Disorder: Detection With Magnetic Resonance Imaging. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 45,15-12.

Schoepp.D.(2001).Unveiling the Functions of Presynaptic Metabotropic Glutamate Receptors in the Central Nervous System. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*,299,12-20.

Schoepp.D & Sacaan.A.(1994). Metabotropic Glutamate Receptors and Neuronal Degenerative Disorders. *Neurobiology of Aging*, 15,261-263.

Schultz, R. T., Evans, D. W., & Wolf, M. (1999). Neuropsychological models of childhood obsessive–compulsive disorder. *Child and Psychiatric Clinics of North America*, 8, 513–531.

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

Schwartz, J.M..(1999). A role of volition and attention in the generation of new brain circuitry. Toward a neurobiology of mental force. *Journal of Consciousness Studies*, 6, 115–142.

Scruggs.J, Patel.S, Bubser.M&Deutch.A.(2000).DOI-Induced Activation of the Cortex: Dependence on 5-HT<sub>2A</sub> Heteroceptors on Thalamocortical Glutamatergic Neurons.*The Journal of Neuroscience*, ,20,8846–8852.

Sharpe. EF, Kingston .AE, Lodge. D, Monn. JA &Headley. PM. (2002). Systemic pre-treatment with a group II mGlu agonist, LY379268, reduces hyperalgesia in vivo. *British Journal of Pharmacology*, 135,1255-1262.

Silverstone.P, Rue.J, Franklin.M, Hallis.K, Camplin.G, Laver.D & Cowen.P.(1994). The effectsof administration of mCPP on psychological, cognitive, cardiovascular, hormonal and MHPG measurements in human volunteers. *International Clinical Psychopharmacology*, 9, 173-178.

Simansky.K, Dave.K, Inemer.B, Nicklous.D, Padron. J,Aloyo.V & Romano.A.(2004).A 5-HT<sub>2C</sub> agonist elicits hyperactivity and oral dyskinesia with hypophagia in rabbits.*Physiology & Behavior* ,82,97– 107.

- Simmons. RMA, Webster. AA, Kalra. AB & Iyengar. S. (2002). Group II mGluR receptor agonists are effective in persistent and neuropathic pain models in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 73,419-427 .
- Smolders.I., Lindekens.H., Clinckers.R., Meurs.A., O'Neill.M.J., Lodge.D., Ebinger.G & Michotte, Y.(2004). In vivo modulation of extracellular hippocampal glutamate and GABA levels and limbic seizures by group I and II metabotropic glutamate receptor ligands. *Journal of Neurochemistry*, 88, 1068-1077.
- Soderpalm.B, Blomqvist.O & Soderpalm.B.(1995). The yohimbine-induced anticonflict effect in the rat. *Journal of Neural Transmission*,100,175-189.
- Stahl.S.(2008). *Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Applications*, Third Edition,Cambridge Press.
- Stein.D & Bouwer.C.(1997). A Neuro-Evolutionary Approach to the Anxiety Disorders.*Journal of Anxiety Disorders*,11,409-429.
- Stein.M.B., Yehuda.R., Koverola. C. & Hanna.C. (1997). Enhanced dexamethasone suppression of plasma cortisol in adult women traumatized by childhood sexual abuse. *Biological Psychiatry*, 42, 680–686.
- Storch.E, Abramowitz.J & Goodman.W. (2008). Where does obsessive–compulsive disorder belong in dsm-v? *Depression and Anxiety*, 25, 336–347.
- Stout.S, Owens.M & Nemeroff.C.(2001).Neurokinin (1) receptor antagonists as potential antidepressants.*Annual Review of Pharmacology and Toxicology*,41,877-906.
- Sullivan.G., Coplan.J., Kent.J & Gorman,J.(1999). The Noradrenergic System in Pathological Anxiety: A Focus on Panic with Relevance to Generalized Anxiety and Phobias. *Biological Psychiatry*,46,1205–1218.
- Swanson.C.J.,Bures.M.,Johnson.M.P.,Linden.A.-M.,Monn.J.A&Schoepp.D.D.(2005). Metabotropic glutamate receptors as novel targets for anxiety and stress disorders. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4, 131-144.
- Swanson.C & Schoepp.D.(2002).The Group II Metabotropic Glutamate Receptor Agonist (-)-2-Oxa-4-aminobicyclo[3.1.0.]hexane-4,6-dicarboxylate (LY379268) and Clozapine Reverse Phencyclidine-Induced Behaviors in Monoamine-Depleted Rats.*THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS*, 303,919–927.
- Swedo.S.E., Leonard.H.L., Kruesi.M.J., Rettew.D.C., Listwak.S.J., Berrettini.W., Stipetic.M., Hamburger. S., Gold.P.W., Potter.W.Z & Rapoport. J.L.(1992). Cerebrospinal fluid neurochemistry in children and adolescents with obsessive–compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 49,29–36.

- Tatarczynska.E,Kłodzinska.A, Krocza.B, Chojnacka-Wójcik.E & Pilc.A.(2001).The antianxiety-like effects of antagonists of group I and agonists of group II and III metabotropic glutamate receptors after intrahippocampal administration.*Psychopharmacology* ,158,94–99.
- van den Heuvel.O, Veltman.D, Groenewegen.H, Cath.D, van Balkom.A, van Hartkamp.J, Barkhof.F, van Dyck.R.(2005). Frontal-Striatal Dysfunction During Planning in Obsessive-Compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry*,62,301-310.
- Tibbo.P, Kroetsch.M & Chue.P(2000).Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 34,139–146.
- Ting.J & Feng.G.(2008).Glutamatergic Synaptic Dysfunction and Obsessive-Compulsive Disorder. *Current Chemical Genomics*, 2, 62-75.
- Tsaltas.E, Kontis.D, Chrysikakou.S, Giannou.H, Biba.A, Pallidi.S, Christodoulou.A, Maillis.A& Rabavilas.A.(2005).Reinforced Spatial Alternation as an Animal Model of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD): Investigation of 5-HT<sub>2C</sub> and 5-HT<sub>1D</sub> Receptor Involvement in OCD Pathophysiology. *Biological Psychiatry*,57,1176–1185.
- Uhde, T. W., Boulenger, J. P., Post, R. M. (1984). Fear and anxiety: relationship to noradrenergic function. *Psychopathology*,17, 8–23.
- van den Heuvel.O, van der Werf.Y, Verhoef. K, de Wit.S, Berendse.H, Wolters.E, Veltman.D & Groenewegen.H(2010). Frontal–striatal abnormalities underlying behaviours in the compulsive–impulsive spectrum.*Journal of the Neurological Sciences*, 289,55–59
- van der Wee.N, Stevens.H, Hardeman.J, Mandl.R, Denys.D, van Megen.H, Kahn.R & Westenberg.H.(2004).Enhanced Dopamine Transporter Density in Psychotropic-Naive Patients With Obsessive- Compulsive Disorder Shown by [123I]β-CIT SPECT. *American Journal of Psychiatry*,161,2201–2206.
- van Wimersma Greidanus. T.B., Kroodsma. J.M., Pot.M.L.H., Stevens. M & Maigret, C.(1990). Neurohypophyseal hormones and excessive grooming behavior. *European Journal of Pharmacology*, 187, 1–8.
- Varney, M. A., & Gereau, R. W. (2002). Metabotropic glutamate receptor involvement in models of acute and persistent pain: prospects for the development of novel analgesics. *Current Drug Target CNS Neurological Disorders*, 1, 283– 296.
- Veale.D. (2002). Psychopathology of obsessive–compulsive disorder. *Psychiatry*, 1,86–90.
- Vermetten.E.&Bremner.J.D.(2002). Circuits and systems in stress. II Applications to neurobiology and treatment in PostTraumatic Stress Disorder. *Depression and Anxiety*, 16, 14–38.
- Whiteside.S, Port.J & Abramowitz.J.(2004).A meta–analysis of functional neuroimaging in obsessive– compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 132, 69– 79.

- Winter.J Eckler.J &Rabin.R.(2004).Serotonergic/glutamatergic interactions: the effects of mGlu2/3 receptor ligands in rats trained with LSD and PCP as discriminative stimuli.*Psychopharmacology* , 172,233–240.
- Young.R & Johnson. D.N.(1991). A fully automated light/dark apparatus useful for comparing anxiolytic agents. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 40, 739–743.
- Young E.A., & Liberzon I. (2002). *Stress and Anxiety Disorders*. In: Pfaff D.W., Arnold A.P., Fahrbach S.A., Etgen A.M., Rubin R.T., Editor(s), *Hormones, Brain and Behavior*. USA: Academic Press, San Diego, 443-465.
- Zhang,C & Marek.G.(2007).Group III Metabotropic Glutamate Receptor Agonists Selectively Suppress Excitatory Synaptic Currents in the Rat Prefrontal Cortex Induced by 5-Hydroxytryptamine<sub>2A</sub> Receptor Activation. *THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS*,320,437–447.
- Zhang.Y & Rudnick.Γ.(2005). Serotonin transporter mutations associated with obsessive compulsive disorder and phosphorylation alter binding affinity for inhibitors.*Neuropharmacology* , 49, 791-797.
- Zhao.Y, Dayas.C, Aujla.H, Baptista.M, Martin-Fardon.R & Weiss.F.(2006).Activation of Group II Metabotropic Glutamate Receptors Attenuates Both Stress and Cue-Induced Ethanol-Seeking and Modulates c-fos Expression in the Hippocampus and Amygdala.*The Journal of Neuroscience*, 26,9967–9974.
- Zitterl,W. Aigner.M, Stompe1.T, Zitterl-Eglseer.K, Gutierrez-Lobos.K, Wenzel1.T,Zettinig.G, Hornik.K, Pirker.W & Thau.K.(2008).Changes in Thalamus–Hypothalamus Serotonin Transporter Availability during Clomipramine Administration in Patients with Obsessive–Compulsive Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 33, 3126–3134.
- Zohar, J, Hermesh. H, Weizman.A, Voet.H & Isseroff, R.(1999).Orbitofrontal cortex dysfunction in obsessive–compulsive disorder? I. Alternation learning in obsessive–compulsive disorder: male–female comparisons. *European Neuropsychopharmacology*, 9,407–413.
- Zohar J& Insel TR (1987). Obsessive-compulsive disorder: Psychobiological approaches to diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Biological Psychiatry* ,22,667– 687.

## **Z. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΕΛΛΗΝΟΓΛΩΣΣΗ**

- Κάκουρος Ε., & Μανιαδάκη Κ. (2004). *Ψυχοπαθολογία παιδιών και εφήβων. Αναπτυξιακή προσέγγιση*. Αθήνα: Εκδόσεις Τυπωθήτω – Δαρδανός.
- Καραδήμας Ε. (2005). *Ψυχολογία της υγείας: Θεωρία και κλινική πράξη*. Αθήνα: Εκδόσεις

Τυπωθήτω – Δαρδανός.

Παναγής Γ. (2002). *Νευροεπιστήμη της Συμπεριφοράς*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ.

Πασχαλίδης.

Παναγής Γ. (2007). *Σημειώσεις μαθήματος: Βιοψυχολογία ψυχικών διαταραχών*. Ρέθυμνο:

Τμήμα Ψυχολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης.

Julien.R.M. (2003). *Βασικές Αρχές Ψυχοφαρμακολογίας*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ.

Πασχαλίδης.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το LY379268 είναι αγωνιστής της ομάδας II των μεταβολοτροπικών υποδοχέων του γλουταμινικού οξέος. Οι συγκεκριμένοι υποδοχείς (mGLUR2/3) είναι προσυναπτικοί αυτουποδοχείς οι οποίοι μειώνουν την νευροδιαβίβαση του γλουταμινικού οξέος. Η μείωση αυτή συμβαίνει όταν η γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση υπερδραστηριοποιείται σε παθολογικές καταστάσεις. Σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας ήταν η επίδραση της ουσίας αυτής σε πειραματικά πρότυπα άγχους και ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής. Στο πειραματικό πρότυπο του άγχους τα αποτελέσματα έδειξαν μια αγχογόνο δράση της δόσης των 3 mg/kg. Σε ότι αφορά τις υπόλοιπες δόσεις (0.3 και 1 mg/kg) δεν τεκμηριώθηκε αγχολυτική δράση της ουσίας.

Επίσης, σε ότι αφορά το πειραματικό πρότυπο ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής είναι γνωστό από μελέτες ότι η χορήγηση mCPP αυξάνει σημαντικά την συμπεριφορά αυτοπεριποίησης η οποία ομοιάζει με τα συμπτώματα της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής στους ανθρώπους. Το LY379268 μείωσε σε σημαντικό βαθμό την συμπεριφορά αυτοπεριποίησης, εύρημα το οποίο καθιστά την συγκεκριμένη ουσία ως πιθανό θεραπευτικό εργαλείο.

## SUMMARY

LY379268 is agonist of group II metabolotropic receptors of glutamate. These receptors are presynaptic autoreceptors and decrease glutamate neurotransmission. This decrease occurs in cases that glutamate neurotransmission is overactivated, especially in pathological conditions. Aim of present study was the effect of LY379268 in animal models of anxiety and obsessive compulsive disorder. Results in animal model of anxiety indicated an anxiogenic effect of 3 mg/kg dose. As it concerns the doses (0.3 and 1 mg/kg), we did not reveal any anxiolytic effect of LY379268.

Additionally, as far as it concerns animal model of obsessive compulsive disorder it has been established from studies that mCPP exacerbates grooming behaviour which resembles with human obsessive compulsive disorder symptoms. LY379268 decreased significantly grooming behaviour and this finding renders it as a possible therapeutic tool in this specific disorder.