

The Role of Serotonin and Dopamine Neurotransmitters in Obsessive-Compulsive Disorder

Mohammad Nabizadeh*

Faculty of Psychology, Isfahan University, Isfahan, Iran

Article Info:

Received: 12 Sep 2018

Revised: 11 Nov 2018

Accepted: 19 Dec 2018

ABSTRACT

Introduction: Therapeutic advances, brain imaging studies, and the results of drug-related research, have led to revising the etiology theories of obsessive-compulsive disorder (OCD) and establishing new research paradigms. OCD is considered as a psychiatric neuropathy with an essential biological nerve abnormality. In this context, the important determinant factor of the human quality of thinking is the processing of information in different neuronal networks. The microenvironment of the brain is important for the efficiency and accuracy of thought. In the present study, the neurochemical properties and the role of various neurotransmitters in OCD are discussed. **Conclusion:** Numerous studies have shown that the serotonergic 5-HT_{2C} receptor plays an important role in the pathophysiology of OCD. Furthermore, OCD is associated with changes in the striatal serotonergic system. The density of the serotonergic neurotransmitters markedly increases in the striatum. In addition to serotonin, dopaminergic D₃, D₂, D₁ receptors play a crucial role in the development of OCD. A significant enhancement of dopamine function is observed in the nucleus accumbens and right prefrontal cortex.

Key words:

1. Obsessive-Compulsive Disorder
2. Serotonin
3. Dopamine
4. Models, Animal

*Corresponding Author: Mohammad Nabizadeh

E-mail: Mo.nabizadeh26@gmail.com

نقش ناقلين عصبي سروتونين و دوپامين در اختلال وسواس فكري - عملی

محمد نبي زاده*

دانشکده روانشناسی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷ آبان ۲۸

اصلاحیه: ۱۳۹۷ آبان ۲۰

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷ شهریور ۲۱

چکیده

مقدمه: پیشرفت‌های درمانی، مطالعات تصویربرداری از مغز و نتایج تحقیقات داروشناختی موجب بازنگری نظریه‌های سبب‌شناسی اختلال وسواس فكري - عملی و ایجاد الگوهای پژوهشی جدید شده است. اختلال وسواس فكري - عملی به عنوان یک بیماری عصب روانپزشکی با ناهنجاری عصب زیست‌شناختی اساسی مطرح شده است. در این زمینه، عامل تعیین‌کننده مهم کیفیت تفکر در آدمی، پردازش اطلاعات در شبکه‌های نورونی مختلف است. محیط نورونی شیمیایی مغز برای کارابی و دقت تصور مهم است. در مطالعه حاضر خواص نوروشیمی و نقش ناقلين عصبي مختلف در اختلال وسواس فكري - عملی بحث می‌شود. **نتیجه‌گیری:** مطالعات بیشماری نشان داده‌اند که گیرنده 5-HT2C در پاتوفیزیولوژی اختلال وسواس فكري - عملی نقش مهمی دارد. علاوه بر این اختلال وسواس فكري - عملی با تغییرات در سیستم سروتونرژیک استریاتال همراه می‌باشد. غلظت ناقلين عصبي سروتونرژیک در استریاتوم به طور چشمگیری افزایش می‌بابد. علاوه بر سروتونین گیرنده‌های دوپامینرژیک D1، D2، D3 در توسعه اختلال وسواس فكري - عملی نقش مهمی دارند. افزایش قابل ملاحظه‌ای از عملکرد دوپامین در نوكلئوس اکومبنس و قشر پیش‌پیشانی راست مشاهده شده است.

کلید واژه‌ها:

۱. اختلال وسواس فكري - عملی
۲. سروتونين
۳. دوپامين
۴. مدل‌های حيواني

* نویسنده مسئول: محمد نبي زاده

آدرس الکترونیکی: Mo.nabizadeh26@gmail.com

مقدمه

علايم وسوس فكري - عملی (OCD)^۱ از قرن هدهم شناسايي شده است. اين اختلال در آن دوران به عنوان نشانه های از ماليخولیا مذهبی^۲ و افراد مبتلا به اين اختلال به عنوان جن زده^۳ به وسیله نوروهايی از خارج در نظر گرفته می شدند. بررسی علمی وسوس به نیمة اول قرن نوزدهم بر می گردد هنگامی که در سال ۱۸۳۸ روانپژشكی فرانسوی به نام ژان دومینیکوس اسکریول^۴ برای اولين بار، وسوس را به عنوان اختلالی پژشكی با عنوان شیدایی ویژه^۵ (نوعی از هذیان جزئی) روانی (نوراستنی)^۶ پایان قرن نوزدهم به عنوان خستگی روانی در OCD. در قرن بیستم زیگموند فروید^۷ و پی طبقه بندی شد. در قرن بیستم خستگی روانی جدا کردند. پی یرزانه در سال ۱۹۰۳ به توضیح درمان موفقیت آمیز تشریفات و رفتارهای وسوسی با استفاده از فنوئی شبیه به آنچه که امروزه در رفتار درمانی^۸ استفاده می شود، پرداخت. ژانه اولين توصیف بالینی اختلال وسوس فكري - عملی کودکان با گزارش موردي از پسر بچه پنج ساله ای که با افکار مزاحم و تکراری دچار ضعف روانی (پیسکاستنی)^۹ بود را مطرح کرد (۱).

تحقیقات نشان می دهد که OCD دو تا سه درصد از جمعیت را مبتلا می کند (۲، ۳) و به نظر می رسد در همه گروههای سنی تشخیص داده و درمان می شود (۴). در اوایل دهه ۱۹۵۰ رودین^{۱۰} مطرح کرد ۰/۵ درصد جمعیت عمومی از این اختلال رنج می برند و تا بیش از دو دهه بعدی مطالعات چنین نشان می داد که این اختلال نسبتاً نادر است (۵). اما نتایج مطالعه بررسی همه گیرشناسی منطقه ای (ECA)^{۱۱} نشان داد OCD فراگیرتر از مقادیری است که گزارش های اولينه نشان داده بودند (۵). آچنان که OCD به عنوان چهارمین احتلال روانپژشكی شایع در جمعیت ایالات متحدة آمریکا شناخته شده شد (۶). گروه مطالعه بین المللی (CNCG) OCD^{۱۲} میزان شیوع OCD را در شش کشور کانادا، آلمان، کره، نیوزلند، پورتوریکو و تایوان^{۱۳}، ارزیابی و با یکدیگر مقایسه کرد (۷). نتایج این تحقیق با یافته های میزان شیوع OCD در مطالعه بررسی

همه گیرشناسی منطقه ای در ایالات متحده آمریکا، قابل مقایسه بود (۶). به طور کلی شروع OCD در دو دوره از زندگی می باشد، یکی نزدیک دوره بلوغ و دیگری اوایل بزرگسالی (۸، ۹). احتمالاً شروع OCD در این دوران به علت گذرهای تحولی^{۱۵} به سمت سبکهای زندگی مستقل رو به افزایش می باشد. هر چند موارد بسیار نادر از کودکانی با سنین ۳ تا ۴ ساله که مبتلا به OCD بوده اند نیز گزارش شده است (۱۰). پژوهش ها نشان می دهد ظهور این اختلال در پسرها در مقایسه با دخترها قبل از بلوغ دو برابر می باشد (۱۱، ۱۲). اما در سنین بزرگسالی OCD در مرد ها و زن ها به نسبت مساوی دیده می شود (۱۳)، هر چند در نوع علاييم وسوس، مردان و زنان تفاوت هایی با يكديگر دارند. زنان بيشتر وسوس شستشو و تميز کردن و ترس های مربوط به آلدگی و مردان بيشتر کندی وسوسی^{۱۶} يا وسوس های فكري جنسی^{۱۷} دارند (۱۴، ۱۵). OCD اغلب با اختلال های روان شناختی دیگری همچون افسردگی^{۱۸}، هراس^{۱۹}، حملات وحشت زدگی^{۲۰}، اضطراب فraigir (GAD)^{۲۱} همراه می باشد که درمان آن را پیچیده می کند (۱۶). مطالعات نشان می دهد که بیش از ۲۰ درصد کودکان مبتلا به وسوس فكري - عملی، اختلالی خلقی^{۲۲} نیز دارند (۱۰).

اختلال نقص توجه - بیش فعالی (ADHD)^{۲۳}، اختلال سلوک^{۲۴} یا اختلال بی اعتمایی مقابله ای^{۲۵} نیز در این کودکان مشاهده می گردد (۴، ۱۷، ۱۸). همچنین به گزارش لکمن^{۲۶}، پالس^{۲۷} و همکاران، تقریباً ۵۰ درصد کودکان مبتلا به سندروم توره (TS)^{۲۸} رفتارهای وسوسی از خود نشان داده و در خویشاوندان درجه اول افراد مبتلا به سندروم توره میزان بالاتری از OCD دیده شده است (۹، ۱۹). بر طبق مطالعه تورس^{۲۹} و همکاران، ۷۰ درصد افراد مبتلا به OCD افکار مبنی بر بی ارزش بودن زندگی و در حدود نیمی از افراد نمونه نیز افکار خودکشی یا آرزوی مردن داشتند (۲۰) و کامت^{۳۰} و همکاران، میزان تلاش های خودکشی در بیماران مبتلا به OCD را ۲۷ درصد گزارش کرده اند (۲۱). پژوهشگران متعددی گزارش کرده اند که یک

^۱ Obsessive-compulsive disorder

^۲ Religious melancholy

^۳ Possessed

^۴ Jean Dominique Esquirol

^۵ Monomania

^۶ Neurasthenia

^۷ Sigmund Freud

^۸ Pierre Janet

^۹ Behavioral therapy

^{۱۰} Psychastenia

^{۱۱} Rudin

^{۱۲} The epidemiological catchment area (ECA) program

^{۱۳} The cross-national OCD collaborative group study

^{۱۴} Canada, Germany, Korea, New Zealand, Puerto Rico and Taiwan

^{۱۵} Developmental transitions

^{۱۶} Obsessional slowness

^{۱۷} Sexual obsessions

^{۱۸} Depression

^{۱۹} Phobia

^{۲۰} Panic attacks

^{۲۱} Generalized anxiety disorder

^{۲۲} Mood disorder

^{۲۳} Attention deficit hyperactivity disorder

^{۲۴} Conduct disorder

^{۲۵} Oppositional defiant disorder

^{۲۶} Leckman

^{۲۷} Pauls

^{۲۸} Tourette syndrome

^{۲۹} Torres

^{۳۰} Kamath

اکسیداز ^{۴۶}(MAO) و کاتکول - او متیل ترانسفراز ^{۴۷}(COMT) خاتمه بافت و به متابولیت‌های غیرفعال ^{۴۸} همچون ۵-هیدروکسی ایندول استیک اسید (5-HIAA) ^{۴۹} تبدیل می‌گردد. عمده سروتونین به وسیله آنزیم ^{۵۰} MAO نوع A خارج از نورون متابولیزه می‌گردد (نوع B تأثیر کمی بر سروتونین دارد و به میزان کمتری سروتونین را تجزیه می‌کند). سروتونین انواع گیرنده‌های مختلفی دارد. برخی پیش‌سیناپسی ^{۵۱} هستند (همچون: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/D}) و برخی پس‌سیناپسی ^{۵۲} می‌باشند (همچون: 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, HT₇). گیرنده‌های پیش‌سیناپسی 5-HT, گیرنده‌های خودکاری می‌باشند که پخش و آزاد شدن 5-HT را تنظیم می‌کنند، در حالی که گیرنده‌های پس‌سیناپسی سروتونین مدارهای عصبی گوناگونی را تنظیم می‌کنند (^{۲۵}). بنابراین سروتونین هم با فرایندهای تحریکی ^{۵۳} و هم با فرایندهای مهاری در ارتباط است. تأثیر سروتونین بر OCD به طرق مختلفی هم در بیماران و هم در الگوهای حیوانی ^{۵۴} مورد بررسی قرار گرفته است (^{۲۶}).

در آزمایش چاو-گرین ^{۵۵} و همکاران چنین گزارش شده است که بی اثر شدن گیرنده 5-HT_{2C} در موش الگویی برای رفتار وسوس اعمالی ایجاد می‌کند. به گزارش این پژوهشگران این موش آزمایشی که گیرنده 5-HT_{2C} آن از بین رفته و در ابتداء عنوان مدلی برای مرض چاقی توصیف شده بود، عمل جویدن بر روی خاکی که هیچ غذایی بر روی آن نبود با یک الگوی پاکیزگی متمایز را افزایش داده بود. یافته‌های این پژوهش بر نقش گیرنده 5-HT_{2C} در پاتوفیزیولوژی ^{۵۶} رفتار وسوس اعمالی اشاره دارد، هر چند اعتبار پیش‌بینی این مدل برای OCD به درستی ارزیابی نشده است (^{۲۷}). در پژوهش تسلتس ^{۵۷} و همکاران نیز که مدلی حیوانی برای OCD مبتنی بر پافشاری (تکرار) در زمینه تناوب فاصله‌ای دریافت پاداش شرح داده‌اند، به گیرنده‌های 5-HT_{2C} در مکانیسم اساسی رفتار وسوس اعمالی اشاره شده است. در این آزمایش مصرف حاد MCPP (متاکلروفنیل پیپرازین) ^{۵۸} یک آگونیست غیرانتخابی ^{۵۹} گیرنده 5-HT رفتار وسوس اعمالی را افزایش داد (^{۲۸}).

همچنین اثرات فعالسازی و انسداد 5-HT_{2A} و 5-HT_{2C} در

سوم بیماران مبتلا به اختلال دو قطبی ^{۳۰}، معیارهای تشخیصی OCD را نیز نشان می‌دهند. نکته جالب توجه این است که نشانه‌های وسوس فکری و عملی بهندرت در طی دوره شیدایی (مانیک) ^{۳۱} اتفاق می‌افتد (۲۲). پیشرفت‌های درمانی، مطالعات تصویربرداری از مغز ^{۳۲} و نتایج تحقیقات داروشناسی ^{۳۳} موجب بازنگری نظریه‌های سبب‌شناسی OCD و ایجاد الگوهای پژوهشی جدید شده است. آنچنان که به‌ویژه در دو دهه اخیر نظریه سبب‌شناسی OCD از تعارض روان‌پویشی ^{۳۴} در طول قرن بیستم به سمت در نظر گرفتن OCD به عنوان یک بیماری عصب روانپزشکی ^{۳۵} با ناهنجاری عصب زیست‌شناسی ^{۳۶} اساسی متامیل شده است (^{۲۳}). در واقع، روابط نوروشیمی بین نورون‌ها ^{۳۷} بدون تردید نقشی عمده در تعیین صفات شخصیتی و فرایندهای فکری دارد. معهذا، در یک سطح تحلیلی ظرفیتر، یک عامل معین‌کننده مهم دیگر کیفیت تفکر در آدمی، پردازش اطلاعات در نورون‌های مختلف است. نورون‌های واحد با تغییر دادن آنی نشانه‌های شیمیایی به فعالیت الکتریکی به منظور انتقال در آکسون‌ها ^{۳۸} و بالاخره با، تبدیل مؤثر داده‌های الکتریکی به ترشحات شیمیایی دقیقاً تنظیم می‌شوند و از این طریق بر سایر نورون‌ها یا سلول‌های غیرعصبی تأثیر می‌گذارند. لذا تکانه‌های الکتریکی پاسخ‌های آنی را تسهیل می‌کند و محیط شیمیایی اهمیت فوق العاده برای حفظ دقت و درستی تصور مغز از جهان دارد. مطالعه ارتباط بین نورونی شیمیایی، نوروشیمی ^{۳۹} نامیده می‌شود (^{۲۴}). با توجه به اهمیت موضوع در این پژوهش به بررسی OCD و نقش ناقلین عصبی ^{۴۰} در این رابطه پرداخته می‌شود. به دلیل اینکه دو انتقال‌دهنده عصبی سروتونین ^{۴۱} و دوپامین ^{۴۲} بیشترین تأثیر را در اختلال وسوس فکری - عملی داشته و پژوهش‌ها به‌ویژه بر این ناقلین عصبی متمرکز بوده است لذا در این پژوهش اهتمام بر این بوده است که به نقش این انتقال‌دهنده‌های عصبی در OCD پرداخته شود.

سروتونین

سروتونین (پنج هیدروکسی تریپتامین یا 5-HT) ^{۴۳} از اسیدآمینه تریپتوفان ^{۴۴} ساخته می‌شود. عملکرد سروتونین (5-HT) در اثر تحریب آن توسط مونوآمین

³¹ Bipolar disorder

³² Manic episode

³³ Brain imaging studies

³⁴ Pharmacology

³⁵ Psychodynamics

³⁶ Psychiatric nervous

³⁷ Biological nerve

³⁸ Neuron

³⁹ Axon

⁴⁰ Neurochemistry

⁴¹ Neurotransmitter

⁴² Serotonin

⁴³ Dopamine

⁴⁴ 5-hydroxytryptamine

⁴⁵ Amino acid tryptophan

⁴⁶ Monoamine oxidase

⁴⁷ Catechol-O-methyltransferase

⁴⁸ Inactive metabolite

⁴⁹ 5-hydroxyindoleacetic acid

⁵⁰ Enzyme

⁵¹ Presynaptic

⁵² Postsynaptic

⁵³ Excitatory processes

⁵⁴ Inhibitory processes

⁵⁵ Animal models

⁵⁶ Chou-Green

⁵⁷ Pathophysiology

⁵⁸ Tsaltas

⁵⁹ Meta-Chlorophenylpiperazine

⁶⁰ Non-selective agonist

نیاز دارد مشخص تر گردد. دوپامین

دوپامین از اسیدآمینهٔ تیروزین^{۷۸} سنتز می‌شود. حداقل پنج زیرگروه گیرنده‌های دوپامین، D₁ تا D₅ وجود دارند. گیرنده‌های D₁ و D₅ عضو خانواده شبه D₁ گیرنده‌های دوپامین^{۷۹} می‌باشند در حالی که گیرنده‌های D₂، D₃ و D₄ عضو خانواده شبه D₂^{۸۰} می‌باشند. متابولیت عمدهٔ تجزیهٔ دوپامین، هوموانیلیک اسید (HVA)^{۸۱} است (۲۵). جوئل و دولجانسکی^{۸۲} بر مبنای داده‌های الکتروفیزیولوژیک^{۸۳} گزارش کردند که وسوس عملی فشار دادن اهرم به کاهش موجله‌ای تحریک گیرنده‌های D₁ بستگی دارد و به کاربردن SCH23390 آنتاگونیست^{۸۴} تعداد فشار دادن اهرم به صورت وسوسی را کاهش می‌دهد (۳۹). پژوهش کمپل^{۸۵} و همکاران روی موش‌های مولّد سم و با (CT)^{۸۶} درون سلولی^{۸۷} که پیامدهای رفتاری تحریک تراژنی^{۸۸} زیر گروه نورون‌های دوپامین^{۸۹} که نشان‌دهندهٔ گیرنده D₁ در بخش قشر مغز و آمیگدال^{۹۰} می‌باشند را مورد بررسی قرار داده‌اند، نشان می‌دهد که تحریک مزمن این نورون‌های شامل D₁ رفتار وسوسی پیچیده‌ای که مشابه عالیم OCD در انسان می‌باشد را موجب می‌گردد (۴۰). همچنین کمپل و همکاران گزارش کردند که تحریک مزمن نورون‌های شامل D₁ بخش قشری مغز^{۹۱} و لیمبیک^{۹۲} ممکن است موجب رفتارهای وسوس فکری و عملی گردد (۴۱). در پژوهش‌های اینات و اسرزچتمن^{۹۳}، اسرزچتمن و همکاران مشاهده گردید که وقتی موش‌ها به طور مزمن با کینپیپرول (QNP)^{۹۴} آگونیست انتخابی گیرنده D_{2/3} مورد آزمایش قرار گرفتند مجموعه‌ای از اعمال رفتاری تشریفات مانند^{۹۵}، مشابه رفتار اختلال وسوس فکری - عملی چک کردن^{۹۶} از خود نشان می‌دهند (۴۳)، و هنگامی که استفاده از QNP متوقف می‌شود این رفتار وسوسی سریعاً به رفتار طبیعی بر می‌گردد (۴۴) و آزمایش‌های انجام شده بر روی این حیوانات پس از مرگ آن‌ها، افزایش سطح دوپامین بافت نوکلئوس اکومبنس^{۹۷} و قشر پیش‌پیشانی راست^{۹۸} مغز را نشان داد (۴۴). همسو با

مدل تضعیف علامت موش^{۹۹} برای OCD (در این مدل در مراحل اولیه، فشار دادن اهرم توسط موش با دریافت پاداش و غذا و در مراحل بعدی فشار دادن اهرم بدون دریافت پاداش و غذا می‌باشد) نتایج این آنتاگونیست^{۹۰} 5-HT_{2C} وسوس عملی فشار دادن اهرم (MDL11,939) را کاهش می‌دهد، اما استفاده منظم از آنتاگونیست^{۹۱} 5-HT_{2A/2C} آگونیست^{۹۲} DOI یا اثربخشی^{۹۳} 5-HT_{2A} در مدل حیوانی انتخابی بر این رفتار نداشتند (۲۹). در مدل حیوانی جوئل و اویسر^{۹۴} مکانیسم بازخورد پاسخ ناکافی^{۹۵} (معیوب) زمینه‌ساز وسوس‌های فکری و عملی می‌باشد (۳۰) که با استفاده از این مدل، جوئل و همکاران دریافتند که آسیب‌های وارد بر قشر پیشانی حدقه‌ای (OFC)^{۹۶} مغز موش منجر به وسوس عملی فشار دادن اهرم می‌گردد. در این حالت غلظت انتقال دهنده 5-HT (سروتونین) هسته‌های مخطط^{۹۷} افزایش یافته و رفتار وسوس عملی با تغییرات در سیستم سروتونرژیک استریاتال^{۹۸} همراه بوده است. اعتبار پیش‌بینی این مدل با توجه به پاسخ آن به درمان حاد با (مهارکننده‌های اختصاصی جذب مجدد سروتونین) SSRI^{۹۹} مشخص گردیده است (۳۱). همچنین همسو با نتایج این مدل حیوانی برای OCD مطالعات مربوط به تصویربرداری عصبی و جراحی عصبی نشان می‌دهد که OCD با بیش‌فعالی مدارهای پیشانی - جسم مخطط مغز^{۱۰۰} که شامل قشر پیشانی حدقه‌ای، قشر کمربندي قدامی (ACC)^{۱۰۱}، هسته دمدار^{۱۰۲} و تalamous^{۱۰۳} می‌باشد، در ارتباط است (۳۲-۳۵). مطالعات تصویربرداری عصبی کارکردی^{۱۰۴} همچون FMRI^{۱۰۵} و PET^{۱۰۶} بیماران مبتلا به OCD تحت انگیختگی عالیم در حین اسکن شدن، بهویژه افزایش جریان خون مغزی منطقه‌ای و فعالسازی مغز در هسته دمی و قشر پیشانی حدقه‌ای را نشان داده است (۳۲، ۳۶-۳۸). به طور خلاصه، همراه با برخی چالش‌های داروشناسی و برخی یافته‌ها در مورد 5-HT₅ تعداد زیادی از مدل‌های حیوانی OCD در خط نقش خاص 5-HT در OCD می‌باشند، نقشی که

⁶¹ Signal attenuation rat model of OCD⁶² Flaisher-Grinberg⁶³ Antagonist⁶⁴ Agonist⁶⁵ Joel and Avisar⁶⁶ Deficient response feedback mechanism⁶⁷ Orbital frontal cortex⁶⁸ Striatal⁶⁹ Striatal serotonergic system⁷⁰ Serotonin reuptake inhibitors⁷¹ Frontal-striatal circuits of the brain⁷² Anterior cingulate cortex⁷³ Caudate nucleus⁷⁴ Thalamus⁷⁵ Functional imaging⁷⁶ Functional magnetic resonance imaging⁷⁷ Positron emission tomography⁷⁸ Amino acid tyrosine⁷⁹ D1-like family of dopamine receptors⁸⁰ D2-like family⁸¹ Homovanillic acid⁸² Doljansky⁸³ Electrophysiological data⁸⁴ Campbell⁸⁵ Cholera toxin⁸⁶ Intracellular⁸⁷ Transgenic stimulation⁸⁸ Dopamine neurons⁸⁹ Cortex and amygdala⁹⁰ Cortical⁹¹ Limbic⁹² Einat and Szechtman⁹³ Quinpirole⁹⁴ Selective agonist⁹⁵ Ritual-like⁹⁶ Checking behavior⁹⁷ Nucleus accumbens⁹⁸ Right prefrontal cortex

شناخت

و همکاران نشان داد که استفاده منظم از (RS102221) آنتاگونیست_{2C}-5-HT و سواس عملی فشار دادن اهرم توسط موش را کاهش می‌دهد. همچنین جوئل و همکاران در تحقیقات خود دریافتند که آسیب‌های وارد بر قشر پیشانی حدقه‌ای مغز موش منجر به سواس عملی فشار دادن اهرم می‌گردد. در این حالت غلظت انتقال دهنده 5-HT (سروتونین) هسته‌های مخطط افزایش‌بافته و رفتار سواس عملی با تغییرات در سیستم سروتونرژیک استریاتال همراه بوده است. همسو با نتایج این پژوهش، مطالعات مربوط به تصویربرداری عصبی و جراحی عصبی نشان می‌دهد که OCD با بیش‌فعالی مدارهای پیشانی جسم مخطط مغز که شامل قشر پیشانی حدقه‌ای، قشر کمریندی قدامی، هسته دمدار و تalamوس می‌باشد، در ارتباط است (۳۲-۳۵). در مورد ناقل عصبی دوبامین، تحقیقات نقش گیرنده D₁, D₂, D₃ در ایجاد اختلال سواس فکری - عملی را نشان می‌دهد. در این رابطه نتایج آزمایش جوئل و دولجانسکی نشان داد که به کاربردن SCH23390 آنتاگونیست₁ تعداد فشار دادن اهرم به صورت سواسی را کاهش می‌دهد. پژوهش کمپیل و همکاران نشان می‌دهد که تحریک مزمن نورون‌های شامل D₁ در بخش قشر مغز و آمیگدال OCD موش رفتار سواسی پیچیده‌ای که مشابه علایم در انسان می‌باشد را موجب می‌گردد. همچنین کمپیل و همکاران گزارش کردند که تحریک مزمن نورون‌های شامل D₁ بخش قشری مغز و لیمبیک ممکن است موجب رفتارهای سواس فکری و عملی گردد. نتایج پژوهش‌های اینات و اسزچتمن (۱۹۹۵) و اسزچتمن و همکاران (۲۰۰۱) نشان داد که وقتی موش‌ها به طور مزمن با کینپیپرول آگونیست انتخابی گیرنده D_{2/3} مورد آزمایش قرار گرفتند مجموعه‌ای از اعمال رفتاری تشریفات مانند، مشابه رفتار اختلال سواس فکری - عملی چک کردن از خود نشان می‌دهند و آزمایش‌های انجام شده بر روی این حیوانات پس از مرگ آن‌ها، افزایش سطوح دوبامین بافت نوکلئوس اکومبنس و قشر پیش‌پیشانی راست مغز را نشان داد. همسو با این یافته‌ها و نتایج، زر و همکاران نیز دریافتند که رفتار افزایش عملکرد دوبامین در نوکلئوس اکومبنس و قشر پیش‌پیشانی راست مغز در ارتباط است (۴۵). به طور خلاصه، اطلاعات به دست آمده از مدل‌های حیوانی OCD که مورد بررسی قرار گرفته‌اند، نقشی برای دوبامین به‌ویژه در مورد گیرنده‌های D₁, D₂ در مکانیزم اساسی رفتار شبه سواس عملی، گزارش می‌دهند (۲۶).

این یافته‌ها و نتایج، زر^{۹۹} و همکاران نیز دریافتند که رفتار تشریفاتی^{۱۰۰} OCD با افزایش عملکرد دوبامین در نوکلئوس اکومبنس و قشر پیش‌پیشانی راست مغز در ارتباط است (۴۵). به طور خلاصه، اطلاعات به دست آمده از مدل‌های حیوانی OCD که مورد بررسی قرار گرفته‌اند، نقشی برای دوبامین به‌ویژه در مورد گیرنده‌های D₁, D₂ در مکانیزم اساسی رفتار شبه سواس عملی، گزارش می‌دهند (۲۶).

نتیجه‌گیری

پیشرفت‌های درمانی، مطالعات تصویربرداری از مغز و نتایج تحقیقات داروشناختی موجب بازنگری نظریه‌های سبب‌شناختی (OCD) و ایجاد الگوهای پژوهشی جدید شده است. آنچنان که به‌ویژه در دو دهه اخیر نظریه سبب‌شناختی OCD از تعارض روان‌پویشی در طول قرن بیستم به سمت در نظر گرفتن OCD به عنوان یک بیماری عصب روانپزشکی با ناهنجاری عصب زیست‌شناختی اساسی متمایل شده است (۲۳). با توجه به اهمیت موضوع در این پژوهش به بررسی نوروشیمی OCD و نقش ناقل‌های عصبی در این رابطه پرداخته می‌شود. به دلیل اینکه دو انتقال دهنده عصبی سروتونین و دوبامین بیشترین تأثیر را در اختلال سواس فکری - عملی (OCD) داشته و پژوهش‌ها به‌ویژه بر این ناقل‌های عصبی متمرکز بوده است لذا در این پژوهش اهتمام بر این بوده است به نقش این انتقال دهنده‌های عصبی در OCD پرداخته شود. تأثیر سروتونین بر OCD به طرق مختلفی هم در بیماران و هم در الگوهای حیوانی مورد بررسی قرار گرفته است (۲۶). در این رابطه پژوهش‌ها بر نقش گیرنده 5-HT_{2C} در این رفتار یولوژی رفتار سواس عملی اشاره دارد اما نتایج پژوهش‌ها در رابطه با اثرات فعالسازی و انسداد گیرنده 5-HT_{2C} در ایجاد اختلال سواس با یکدیگر همسو نمی‌باشد، به عنوان مثال چاو-گرین و همکاران بر طبق آزمایش خود گزارش داده‌اند که بی‌اثر شدن گیرنده 5-HT_{2C} در موش الگویی برای رفتار سواس عملی ایجاد می‌کند. اما در پژوهش تسلتس و همکاران فعالسازی گیرنده 5-HT_{2C} توسط MCPP (متاکلروفنیل پیپرازین) یک آگونیست غیرانتخابی گیرنده 5-HT رفتار سواس عملی را افزایش داد و نتایج پژوهش فلاشر-گرینبرگ

⁹⁹ Zor

¹⁰⁰ Ritual behavior

1. de Alvarenga PG, Mastrorosa RS, do Rosário MC. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. IACAPAP Textbook of Child and Adolescent Mental Health. 2012.
2. Zepf B. Management strategies for obsessive-compulsive disorder. Am Fam Physician. 2004; 70(7): 1379-80.
3. Gournay K. Assessment and management of obsessive compulsive disorder. Nursing Standard. 2006; 20(33): 59-65.
4. Heyman I, Fombonne E, Simmons H, Ford T, Meltzer H, Goodman R. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in the British nationwide survey of child mental health. Br J Psychiatry. 2001; 179: 324-9.
5. de Silva P, Menzies RG. The classification and diagnosis of obsessive-compulsive disorder. Obsessive-compulsive disorder. theory, research and treatment. John Wiley & Sons Ltd, England. 2003.
6. Pigott TA. Obsessive-compulsive disorder: symptom overview and epidemiology. B Menninger Clin. 1998; 62: A4-A32.
7. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S. The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder: the cross national collaborative group. J Clin Psychiatr. 1994; 55(3): 5-10.
8. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and clinical features of obsessive-compulsive disorder. Psychiatr Clin North Am. 1992; 15: 743-58.
9. Pauls DL, Alsobrook JP, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. A family study of obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry. 1995; 152(1): 76-84.
10. Williams T, Waite P. Obsessive compulsive disorder, cognitive behaviour therapy with children and young people. 1st ed. Taylor & Francis Group, London and New York. 2009.
11. Geller DA, Biederman J, Jones J, Shapiro S, Schwartz S, Park KS. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a review. Harv Rev Psychiatry. 1998; 5(5): 260-73.
12. Zohar AH. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 1999; 8(3): 445-60.
13. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burman MA. The epidemiology of obsessive compulsive disorder in five US Communities. Arch Gen Psychiatry. 1988; 45(12): 1094-9.
14. Marks I. Fears, phobias and rituals: panic, anxiety and their disorders. 1st ed. Oxford: Oxford University Press. 1987. p. 704.
15. Lensi P, Cassano GB, Correddu G, Ravagli S, Kunovac JL, Akiskal HS. Obsessive-compulsive disorder: familial-developmental history, symptomatology, comorbidity and course with special reference to gender-related differences. Br J Psychiatry. 1996; 169(1): 101-7.
16. Keeley ML, Storch EA, Merlo LJ, Geffken GR. Clinical predictors of response to cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder. Clin Psychol Rev. 2008; 28(1): 118-30.
17. Swedo SE, Rapoport JL. Phenomenology and differential diagnosis of obsessive-compulsive disorder. Rapoport JL. Obsessive compulsive disorder in children and adolescents. Washington, DC: American Psychiatric Press. 1989.
18. Thomsen PH. From thoughts to obsessions: obsessive compulsive disorders in children and adolescents, D. Christoffersen, trans. London: Jessica Kingsley Publishers. 1999.
19. Leckman JF. Tourette's syndrome. Hollander E. Obsessive compulsive related disorders. Washington, DC: American Psychiatric Press. 1993; p. 113-38.
20. Torres AR, de Abreu Ramos-Cerqueira AT, Torresan RC, de Souza Domingues M, Hercos AC, Guimarães AB. Prevalence and associated factors for suicidal ideation and behaviors in obsessive-compulsive disorder. CNS Spectr. 2007; 12(10): 711-8.
21. Kamath P, Janardhan Reddy YC, Kandavel T. Suicidal behavior in obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry. 2007; 68(11): 1741-50.
22. Hudak R. Clinical obsessive-compulsive disorders in adults and children. Cambridge University Press. 2011.
23. Eapen V. Obsessive compulsive disorder, current understanding and future directions. Genetics of OCD: current understanding and future directions. National Institute of Mental Health and Neuro Sciences, Bangalore, India. 2007.
24. Sadock B, Sadock V. Synopsis of psychiatry: behavioral sciences - clinical psychiatry. Tehran: Shahrab, AyandehSazan. 2005; p. 127.

25. Nabi Zadeh M. Brain and obsession. Isfahan: Academic Jihad. 2017; 83: 84-7.
26. Abudy A, Juven-Wetzler A, Sonnino R, Zohar J. Obsessive-compulsive disorder, current science and clinical practice. Serotonin and beyond: a neurotransmitter perspective of OCD. Wiley-Blackwell, A John Wiley & Sons, Ltd. 2012.
27. Chou-Green JM, Holscher TD, Dallman MF, Akana SF. Compulsive behavior in the 5-HT2C receptor knockout mouse. *Physiol Behav*. 2003; 78(4-5): 641-9.
28. Tsaltas E, Kontis D, Chrysikakou S, Giannoua H, Bibac A, Pallidiet S, et al. Reinforced spatial alternation as an animal model of obsessive-compulsive disorder (OCD): investigation of 5-HT2C and 5-HT1D receptor involvement in OCD pathophysiology. *Biol Psychiatry*. 2005; 57(10): 1176-85.
29. Flaisher-Grinberg S, Klavir O, Joel D. The role of 5-HT2A and 5-HT2C receptors in the signal attenuation rat model of obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008; 11(6): 811-25.
30. Joel D, Avisar A. Excessive lever pressing following post-training signal attenuation in rats: a possible animal model of obsessive compulsive disorder? *Behav Brain Res*. 2001; 123(1): 77-87.
31. Joel D, Doljansky J, Schiller D. 'Compulsive' lever pressing in rats is enhanced following lesions to the orbital cortex, but not to the basolateral nucleus of the amygdala or to the dorsal medial prefrontal cortex. *Eur J Neurosci*. 2005; 21(8): 2252-62.
32. Baxter LR Jr, Schwartz JM, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Mazziotta JC, et al. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1992; 49(9): 681-9.
33. Breiter HC, Rauch SL. Functional MRI and the study of OCD: from symptom provocation to cognitive-behavioral probes of cortico-striatal systems and the amygdala. *NeuroImage*. 1996; 4(3): S127-138.
34. Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*. 2000; 23(3): 563-86.
35. Maltby N, Tolin DE, Worhunsky E, O'Keefe TM, Kiehl KA. Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: an event-related fMRI study. *NeuroImage*. 2005; 24(2): 495-503.
36. Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, et al. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15 labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51(1): 62-70.
37. McGuire PK, Bench CJ, Frith CD, Marks IM. Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *Br J Psychiatry*. 1994; 164: 459-68.
38. Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, Baker JR, Weisskoff RM, Kennedy DN, et al. Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1996; 53(7): 595-606.
39. Joel D, Doljansky J. Selective alleviation of compulsive lever-pressing in rats by D1, but not D2, blockade: possible implications for the involvement of D1 receptors in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28(1): 77-85.
40. Campbell KM, de Lecea L, Severynse DM, Caron MG, McGrath MJ, Sparber SB, et al. OCD-like behaviors caused by a neuropotentiating transgene targeted to cortical and limbic D1+neurons. *J Neurosci*. 1999; 19(12): 5044-53.
41. Campbell KM, Veldman MB, McGrath MJ, Burton FH. TS+OCD-like neuropotentiated mice are supersensitive to seizure induction. *Neuroreport*. 2000; 11(10): 2335-8.
42. Einat H, Szechtman H. Perseveration without hyperlocomotion in a spontaneous alternation task in rats sensitized to the dopamine agonist quinpirole. *Physiol Behav*. 1995; 57(1): 55-9.
43. Szechtman H, Eckert MJ, Tse WS, Boersma JT, Bonura CA, McClelland JZ, et al. Compulsive checking behavior of quinpirole sensitized rats as an animal model of obsessive-compulsive disorder (OCD): form and control. *BMC Neurosci*. 2001; 2: 4.
44. Sullivan RM, Talangbayan H, Einat H, Szechtman H. Effects of quinpirole on central dopamine systems in sensitized and non-sensitized rats. *Neuroscience*. 1998; 83(3): 781-9.
45. Zor R, Keren H, Hermesh H, Szechtman H, Mort J, Eilam D. Obsessive-compulsive disorder: a disorder of pessimal (non-functional) motor behavior. *Acta Psychiatr Scand*. 2009; 120(4): 288-98.