

## Biologiczne uwarunkowania zespołu natręctw

*Biological determinants of the obsessive-compulsive syndrome*

EWA PILACZYŃSKA<sup>1</sup>, JANUSZ RYBAKOWSKI<sup>2</sup>

Z:1. Katedry i Kliniki Psychiatrii AM w Bydgoszczy

2. Kliniki Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu

**STRESZCZENIE.** *Na tle współczesnych ujęć diagnostycznych i ustaleń epidemiologicznych autorzy przedstawiają wyniki nowych badań nad biologicznym podłożem i próbami terapii zespołu natręctw. (red.)*

**SUMMARY.** *Contemporary diagnostic approaches and epidemiological findings are briefly presented, and new research results are reported concerning biological determinants of the obsessive-compulsive disorder as well as attempts at treatment of this condition (Ed.).*

**Słowa kluczowe:** zespół natręctw / czynniki biologiczne / patogenezą / leczenie

**Key words:** obsessive-compulsive syndrome / biological factors / pathogenesis / treatment

### ZESPÓŁ NATRĘCTW (OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER - OCD)

W myśl ostatniej definicji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób [ICD-10, 1992] głównymi objawami zespołu natręctw, zwanego też zaburzeniem obsesyjno-kompulsywnym (*obsessive-compulsive disorder* -OCD), są nawracające, uporczywe myśli natrętne (obsesje) lub czynności przymusowe (kompulsje). Myśli natrętne są to idee, wyobrażenia czy impulsy do działania, które pojawiają się w świadomości w sposób stereotypowy, nieomal zawsze przeżywane są w sposób przykry i pacjent często próbuje bezskutecznie się im przeciwstawiać. Chociaż pojawiają się wbrew woli i budzą wewnętrzny sprzeciw, są mimo wszystko uznawane za własne myśli. Czynności przymusowe czy rytuały są to stereotypowe i wielokrotnie powtarzane zachowania, które mają zapobiegać jakimś mało prawdopodobnym wydarzeniom, które według obaw pacjenta mogłyby nastąpić, gdyby zaniechał wykonania tych czynności. Te domniemane wydarzenia związane są z obawą wyrządzenia

przez pacjenta krzywdy sobie lub komuś. Zachowanie to pacjent zwykle postrzega jako bezsensowne lub niepotrzebne i często próbuje mu się opierać. Nieomal zawsze łączy się to z lękiem, który nasila się przy próbach zaniechania czynności przymusowej.

Ostatni amerykański podręcznik diagnostyki psychiatrycznej DSM-IV (1994) definiuje zespół natręctw (*obsessive-compulsive disorder*) podobnie - jako zaburzenie lękowe, charakteryzujące się nawracającym, niechcianym, stresującym myśleniem, wyobrażeniem i/lub powtarzającym się stereotypowym zachowaniem, które osoba chora czuje się zmuszona powtarzać. Obsesje są określane jako zaburzenia myślenia obce i niewłaściwe dla danej osoby, które jednocześnie są przyczyną znacznego lęku i stresu psychicznego. Kompulsje mogą przybierać formę aktów behawioralnych, albo myśli. Czas trwania objawów wymagany do rozpoznania zespołu natręctw musi wynosić minimum 2 tygodnie według ICD-10, natomiast co najmniej 1 godzinę dziennie wg DSM-IV. Przeprowadzone badania wykazały, że u około 80% chorych występują zarówno zaburzenia behawioralne, jak i

myśli, u około 20% wyłącznie zaburzenia behawioralne, natomiast tylko u 0.2% stwierdza się zaburzenia myśli bez zaburzeń behawioralnych [Foa i Kozak, 1994].

## EPIDEMIOLOGIA

Rzeczony OCD jest dość duży i dotyczy około 2.5% populacji, zajmując czwarte miejsce pod względem częstości występowania zaburzeń psychicznych - po zespołach depresyjnych, zespole zależności alkoholowej oraz zespołach fobii. Natomiast występuje dwukrotnie częściej niż schizofrenia i częściej niż pozostałe zespoły lękowe. W przeciwieństwie do zespołów depresyjnych (częściej chorują kobiety) lub zespołu zależności alkoholowej (częściej chorują mężczyźni), nie stwierdzono różnic ilościowych w rozpowszechnieniu OCD między kobietami a mężczyznami [Noshivani i wsp., 1991]. Klinicznie zespół natręctw jest schorzeniem przewlekłym, rozpoczynającym się zwykle w młodym wieku.

Objawy natręctw mogą też występować w różnych innych jednostkach chorobowych. Stwierdzono je u około 15% pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, u 35% osób z rozpoznaniem zespołu depresyjnego i u 12% pacjentów z zespołem zależności alkoholowej [Marazziti i wsp., 1992].

## ZMIANY STRUKTURALNE O.U.N. W ZESPOLE NATRĘCTW

Liczne dane kliniczne i neuroanatomiczne wskazują, że zespół natręctw jest schorzeniem neuropsychiatrycznym, w którego patogenezie istotną rolę odgrywa dysfunkcja pewnych struktur ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.). Stanowi to potwierdzenie dawniejszych sugestii, o możliwości zmian "organicznym" w tym zespole.

Zmiany anatomiczne w zespole natręctw dotyczą przede wszystkim płatów czołowych, szczególnie półkuli lewej, jąder podstawy: jądra ogoniastego, soczewkowatego i gałki bła-

dej oraz struktur układu limbicznego [Swedo i wsp., 1992, Cummings i wsp., 1992]. Zmiany w obrębie tych struktur zostały stwierdzone w badaniach obrazowych mózgu, takich jak tomografia komputerowa, pozytronowa tomografia emisyjna (PET) czy tomografia komputerowa emisyjna pojedynczych fotonów (SPECT). Informacje dotyczące neuroanatomii zespołu natręctw można też uzyskać śledząc zachowanie pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi powstałymi w następstwie zmian okolicy czołowej (np. oponiaka) oraz jąder podstawy mózgu (np. choroby Sydenhama).

W badaniach mózgu przeprowadzonych u chorych z zespołem natręctw przy zastosowaniu PET zaobserwowano zwiększony metabolizm glukozy w korze czołowej, w przedniej części zakrętu obręczy oraz w prążkowie [Baxter i wsp., 1987, 1990, Swedo i wsp., 1989]. W części badań stwierdzono również spadek przepływu krwi z lewej do prawej półkuli mózgu, co można interpretować jako zwiększoną aktywność lewej półkuli oraz wzrost metabolizmu glukozy w obu półkulach [Baxter, 1992, Pauls, 1992]. Zwraca się uwagę na różnorodność badanych grup chorych. Badani chorzy w poszczególnych grupach wykazywali różnice co do częstości występowania u nich dyskretnych, rozsianych objawów neurologicznych ("*soft*" *neurological signs*). Nie we wszystkich pracach określano nasilenie objawów natręctw w trakcie badań obrazowych.

Zohar i wsp. (1989) wykonali przy użyciu PET badania u chorych z zespołem natręctw w dwóch okresach - w okresie relaksacji oraz w trakcie prowokacji objawów za pomocą ekspozycji na bodziec wyzwalający natręctwa. Badanie wykonane w czasie ekspozycji na bodziec, wykazało w porównaniu z badaniem wykonanym w okresie relaksacji, większy przepływ krwi w korze czołowej obu półkul, w prawym jądrze ogoniastym i przedniej części lewego zakrętu obręczy.

Wykonano również badania przepływu mózgowego u chorych z zespołem natręctw po leczeniu farmakologicznym oraz psychochi-

rurgicznym. Wyniki wykazały, że zabieg psychochirurgiczny w postaci tzw. przedniej kapsulotomii, jak również leczenie klomipraminą lub fluoksetyną, w jednakowym stopniu doprowadzały do osłabienia przepływu krwi w korze przedczołowej [Hoehn-Saric i wsp., 1991, Mindus, 1992]. Bencelfat i wsp. (1990) zanotowali także spadek przepływu krwi w lewym jądrze ogoniastym po leczeniu klomipraminą.

Jak wspomniano wcześniej, objawy natręctw mogą towarzyszyć różnorodnym zaburzeniom neurologicznym, zwłaszcza związanym z uszkodzeniem jąder podstawy mózgu. Wykazano częste występowanie objawów natręctw u pacjentów z chorobą Sydenhama, płasawicą Huntingtona, czy chorobą Parkinsona. Przypuszcza się, że w płasawicy małej (Sydenhama) pojawienie się objawów natręctw jest związane z produkcją przeciwciał skierowanych przeciw jądru ogoniastemu, co stanowi odpowiedź na zakażenie paciorkowcami [Swedo i wsp., 1989]. Objawy natręctw stanowią również istotny element obrazu klinicznego choroby Tourette'a [Pauls, 1992]. Wielu badaczy wykazało związek pomiędzy objawami natręctw, a zmianami patologicznymi w obrębie płatów czołowych, głównie zanikami kory [Cambier, 1988, George, 1991, Khanna i wsp., 1985, Ward, 1988].

U chorych z zespołem natręctw bardzo często stwierdza się obecność dyskretnych, rozszaniowanych objawów neurologicznych. Pojawiają się one okresowo lub występują w sposób ciągły. Wg Schildera (1988), objawy te są obecne u około 1/3 pacjentów. Udokumentowali to Hollander i wsp. (1990) wskazując na istotnie częstsze występowanie u chorych z zespołem natręctw w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych takich objawów, jak zaburzenia koordynacji ruchowej, ruchy mimowolne oraz zaburzenia widzenia przestrzennego. Objawy te były tym bardziej nasilone, im większe były stwierdzane u tych chorych zmiany neuroanatomiczne, np. zwiększona objętość komórek mózgowych oraz im większe były deficyty neuropsychologiczne, jak np.

osłabienie pamięci wzrokowej mierzone testem Bentona, wskazujące na zaburzenia czynności jąder podstawy [Stein i wsp., 1994]. U chorych tych stwierdza się istotny statystycznie wzrost indeksu komory/mózgowia oraz zmniejszenie objętości jądra ogoniastego [Perros i wsp., 1992].

U części pacjentów z zespołem natręctw nie stwierdzono opisanych wyżej zmian neurologicznych.

W badaniach neuropsychologicznych chorych z zespołem natręctw stosowano głównie test Wechslera, test Wisconsin, test Reitana oraz test Bentona. Deficyty neuropsychologiczne stwierdzane u tych chorych mają charakter zaburzeń uwagi, pamięci świeżej niewerbalnej oraz koordynacji wzrokowo-ruchowej. Flor-Henry i wsp. (1979) u 10 z 11 dorosłych pacjentów badanych testem Reitana wykazali zmiany czynności okolic czołowych, częściej półkuli lewej. Obserwacje te zostały potwierdzone przez wielu innych autorów [Insel i wsp., 1983, Rapoport i wsp., 1981, Behar i wsp., 1984, Boone i wsp., 1991, Christensen i wsp., 1992]. W badaniach tych nie stwierdzano zależności między nasileniem deficytów neuropsychologicznych a wskaźnikiem komorowo/mózgowym badanym przy użyciu tomografii komputerowej.

Badania elektroencefalograficzne (EEG) wykonane u chorych z zespołem natręctw wykazały częstsze, w porównaniu z grupą kontrolną, występowanie fal theta w lewej tylnej części czołowej oraz środkowej okolicy skroniowej [Flor-Henry i wsp., 1979]. W badaniach Jenike i Brotmana (1984) różnice dotyczyły tylko odprowadzeń skroniowych. Badania polisomnograficzne chorych z zespołem natręctw wykazały profil podobny do zapisu EEG snu chorych z zespołami depresyjnymi [Vogel, 1981].

W wyjątkowych przypadkach najczęściej przebiegających zespołów natręctw, tzw. "złośliwych" (*syndroma obsessivo-compulsiva maligna*), istnieją wskazania do leczenia operacyjnego (zabiegi psychochirurgiczne). Zabiegi takie polegają na przecięciu szlaków

neuralnych łączących płaty czołowe z układem limbicznym i wzgórzem. Najczęściej przeprowadza się kapsulotomię (przecięcie szlaków neuralnych torebki wewnętrznej) oraz cingulotomię (przecięcie szlaków neuralnych zakrętu obręczy). Zabiegi te u części chorych powodują poprawę stanu psychicznego - u 30% znaczną poprawę stanu psychicznego, u 40% remisję objawów [Jenike i wsp., 1991, Kelly, 1980, Mindus i wsp., 1991].

### Hipotezy patogenetyczne

Stwierdzone w zespole natręctw zmiany strukturalne o.u.n. dotyczące głównie kory czołowej i jąder podstawy, stały się podstawą hipotez wyjaśniających mechanizm powstawania objawów natręctw.

Większość autorów uważa, że pierwotne dla zespołu natręctw są zaburzenia czynności jąder podstawy. Pitman i Gray [Pitman, 1989] są twórcami tzw. *teorii BIS (behavioral inhibition system)*, w której dowodzą, iż w zespole natręctw dochodzi do wzmożonej aktywności układu zlokalizowanego w jądrach podstawy, a związanego z procesami lękowo-emocjonalnymi. W wyniku zwiększonej aktywności tego układu dochodzi do stereotypowych zachowań - kompulsji. Również Wise i Rapoport (1988), uważają, iż miejscem powstawania zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych są jądra podstawy, jako tzw. "wrota", które dają początek dalszym zmianom w postaci nadmiernej aktywacji programu ruchowego np. mycia rąk, bez czuciowego impulsu sygnalizującego "brud". Za uaktywnienie zachowań nawet bez właściwych bodźców odpowiedzialny jest prawdopodobnie zakręt obręczy. Baxter i wsp. (1992) widzą pierwotne zaburzenia zespołu natręctw w niewydolności funkcji jądra ogoniastego, jako filtru dla nieprawidłowych impulsów skierowanych do kory czołowej.

Inni badacze uważają natomiast, że pierwotnym źródłem zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych, jest *wzmożona aktywność kory czołowej* [Insel, 1992]. Wg Tuckera i Liotti (1989) stwierdzona w zespole natręctw wię-

ksza aktywność kory czołowej po stronie lewej, podobnie jak w zaburzeniach lękowych, świadczy o ścisłym związku zespołu natręctw z innymi zaburzeniami lękowymi. Flor-Henry (1990), uznał, iż natręctwa są związane z nieadekwatnym hamowaniem słownego programu ruchowego przebiegającego w płatach czołowych półkuli lewej.

Wysunięto też hipotezę o *dysfunkcji przebiegu informacji* na szlaku kora czołowa - jądra podstawy, która może być uwarunkowana genetycznie. Modell i wsp. (1989) za pierwotne zaburzenie w zespole natręctw uważają dysfunkcję czynności neuronów łączących korę czołową, jądra podstawy, układ limbiczny i wzgórze.

Nieliczni autorzy uważają natomiast, że u chorych z zespołem natręctw nie występują pierwotnie żadne zmiany neuroanatomiczne, a stwierdzone odchylenia w badaniach struktur o.u.n. mają charakter wtórny, być może wynikający z długotrwałego zażywania leków przeciwdepresyjnych [Hoehn Saric i Bencel-fat, 1994].

### ZMIANY NEUROCHEMICZNE W ZESPOLE NATRĘCTW

Wiele informacji wskazuje, że serotonina jest głównym neuroprzekaźnikiem związanym z patogenezą zespołu natręctw, jednak wydaje się mało prawdopodobne, aby choroba o tak złożonym mechanizmie i szerokiej gamie objawów, łączyła się z dysfunkcją tylko jednego neuroprzekaźnika. Ostatnie badania eksperymentalne i kliniczne wskazują na rolę innych neuroprzekaźników, głównie dopaminy. Jest to zrozumiałe, gdy weźmie się pod uwagę fakt istnienia ścisłego związku pomiędzy systemem przekazywania serotonergicznego i dopaminergicznego [Goodman i wsp., 1990].

W skład układu serotonergicznego wchodzi złożony system całej rodziny receptorów serotoninowych zlokalizowanych w znacznym stopniu w o.u.n. Różne rodzaje receptorów serotoninowych zlokalizowane są w różnych regionach o.u.n., np. 5-HT-1A, represen-

owane są głównie w hipokampie, korze przedczołowej oraz jądrze szwu, 5-HT-1B/1D przede wszystkim w gałce bladej i substancji czarnej, natomiast 5-HT-2C w podwzgórzu, gałce bladej i substancji czarnej. Wydaje się prawdopodobne, że wymienione trzy typy receptorów serotonergicznym mogą mieć znaczenie w patogenezie zespołu natręctw.

Jednym ze sposobów badania aktywności układu serotonergicznego jest badanie wydzielania niektórych hormonów, w którego mechanizmie znaczenie odgrywa układ serotonergiczny.

Podawanie fenfluraminy, agonisty serotoniny, u zdrowych ludzi wpływa na wzrost sekrecji prolaktyny i kortyzolu. U pacjentów z zespołem natręctw wydzielanie prolaktyny jest zmienione (osłabione, ale tylko w podgrupie kobiet) [Gross-Isseroff i wsp., 1994, Hollander i wsp., 1992]. Serotonina bierze również udział w regulacji temperatury ciała, dlatego pomiar temperatury po podaniu środków wpływających na układ serotonergiczny, może być wykorzystywany jako wskaźnik ośrodkowej funkcji serotoniny. Zarówno u zdrowych osób, jak również nieleczonych chorych z zespołem natręctw, podanie mcPP (meta-chloro-fenylpiperaziny), metabolitu trazodonu, powoduje podwyższenie temperatury ciała. Długoterminowe podawanie klomipraminy chorym z zespołem natręctw powoduje blokowanie takiego działania mcPP [Zohar i wsp., 1987].

Dowodem, iż receptory 5HT-2C mogą odgrywać rolę w patogenezie zespołu natręctw są wyniki badań z zastosowaniem metergoliny - niespecyficznego antagonisty tego receptora i wspomnianej wyżej metachlorofenylpiperaziny (mCPP) - agonisty 5-HT-2C. Podawanie metergoliny pacjentom z zespołem natręctw leczonych klomipraminą, wpłynęło na pogorszenie ich stanu psychicznego, podczas gdy podawanie metergoliny pacjentom nieleczonym, nie spowodowało żadnych zmian w stanie psychicznym [Insel, 1990, Zohar, 1987]. Prawdopodobnie klomipramina wywołuje zmiany w aktywności receptorów 5-HT-2C w

o.u.n., które mogą być antagonizowane przez metergolinę. Podawanie mcPP, bezpośrednio, postsynaptycznego agonisty receptora 5-HT-2C, może wywoływać objawy lękowe i obsesyjne u pacjentów nieleczonych, ale nie wywołuje tych objawów w grupie chorych leczonych przez okres co najmniej czterech miesięcy klomipraminą [Zohar i wsp., 1988].

Izolowane płytki krwi używane są do badania transportu błonowego serotoniny, co może stanowić model badania wychwytu serotoniny z przestrzeni synaptycznej. Nasilenie wychwytu serotoniny określane jest przy pomocy znakowanej imipraminy. Insel i wsp. (1985) nie stwierdzili różnic w wychwycie znakowanej imipraminy między pacjentami z zespołem natręctw a grupą kontrolną. Część badaczy wykazała jednak zwiększoną aktywność postsynaptyczną receptorów 5-HT, szczególnie typu 1 i prawdopodobnie zwiększenie liczby receptorów serotonergicznym oraz zmniejszenie liczby miejsc wiązania imipraminy w części presynaptycznej, podobnie jak w zespole depresyjnym endogennym [Zohar i wsp., 1988].

Badając poziom głównego metabolitu serotoniny, kwasu 5-hydroksyindoilooctowego (5-HIAA) w płynie mózgowo-rdzeniowym, dwie grupy badaczy wykazały istotnie wyższe stężenie tej substancji u chorych z zespołem natręctw w porównaniu z grupą kontrolną [Insel i wsp., 1985, Thorem i wsp., 1980]. Jest to wynik odmienny niż u chorych z zespołami depresyjnymi czy tendencjami samobójczymi, gdzie z reguły stwierdza się obniżenie poziomu tego metabolitu i może to wskazywać na odrębność patologii układu serotonergicznego u chorych z zespołem natręctw.

Badania licznych autorów wykazały również, iż pewną rolę w patogenezie OCD odgrywa system przekaźnictwa dopaminergicznego. Antagoniści receptorów dopaminergicznym (neuroleptyki), stosowane w monoterapii, są zwykle nieskuteczne w leczeniu objawów zespołu natręctw [Goodman i wsp., 1990, McDougle, Goodman, 1991]. Natomiast jeżeli stosowane są one u chorych z towarzyszącymi tikami, wywierają działanie pozytywne [Go-

odman i wsp., 1990, McDougle i wsp., 1990]. Większość autorów [np. Leonard i Rapoport, 1987, Rapoport, 1989] stwierdziła też, iż agoniści receptora dopaminergicznego nasilają objawy zespołu natręctw. Yamaguchi i wsp. (1986). opisali wyraźne nasilenie zachowań kompulsywnych po metamfetaminie i apomorfynie, tj. środkach dopaminergicznych. Z kolei McDougle i wsp. (1989), zaobserwowali zwiększenie objawów natręctw po zastosowaniu agonistów receptora DA, ale tylko u chorych ze współistniejącymi tikami. Postawiono hipotezę, iż podwyższona aktywność receptorów DA w prążkowie (szczególnie w jego części brzusznej) może powodować zwiększoną aktywność połączeń korowo-wzgorzowych.

Biorąc pod uwagę rolę, jaką odgrywają receptory serotonergiczne i dopaminergiczne można próbować wyjaśnić pozytywny efekt terapeutyczny klomipraminy w zespole natręctw, silnie hamującej wychwyt zwrotny serotoniny, a jednocześnie działającej antagoniście na receptor dopaminergiczny. Należy również odnotować fakt, iż dodanie neuroleptyku do kuracji lekiem serotonergicznym potencjalizuje efekt terapeutyczny, poprzez oddziaływanie na przekąźnictwo dopaminergiczne.

Znacznie mniej jest danych określających rolę przekąźnictwa noradrenergicznego w zespole natręctw. Stwierdzono jednak, iż klonidyna, agonista receptora alfa-2 adrenergicznego, może zmniejszać objawy tego zespołu. Badanie wydzielania hormonu wzrostu (GH), przez układ podwzgórzowo-przysadkowy, po podaniu klonidyny, które pozwala ocenić reaktywność receptorów alfa-2, u większości pacjentów z zespołem natręctw wykazało osłabienie wydzielania GH, podobnie jak w zespole depresyjnym [Marazitti i wsp., 1994].

W badaniu przy użyciu testu deksametazonowego (DST), który może wskazać na wzmożoną aktywność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, patologiczny wynik testu (brak hamowania wydzielania kortyzolu) stwierdzono w jednym badaniu u 25% pacjen-

tów z zespołem natręctw [Insel i wsp., 1982], w innych u 38% [Noshivani i wsp., 1991], a nawet u 41% [Asberg i wsp., 1982]. Jest to nieco mniej niż u chorych z zespołem depresyjnym, natomiast istotnie więcej niż w grupie osób zdrowych i u osób z innymi zespołami lękowymi. U części osób z zespołem natręctw stwierdzono również, podobnie jak w depresji, osłabienie wydzielania tyreotropiny w odpowiedzi na stymulację tyreoliberyną [Marazitti i wsp., 1994].

W zapisie EEG snu u osób z zespołem natręctw, stwierdza się skrócenie czasu snu, większą liczbę wybudzeń oraz skrócenie latencji fazy REM [Noshivani i wsp., 1991]. Skrócenie latencji fazy REM występuje również u chorych z zespołem depresyjnym, co jak sądzą niektórzy, może świadczyć o nadczynności układu cholinergicznego. Hauri i wsp. (1974) zaobserwowali normalizację latencji REM w okresie remisji objawów natręctw. Działaniem na układ cholinergiczny można między innymi tłumaczyć pozytywny efekt terapeutyczny śpiączek atropinowych u chorych z zespołem natręctw [Bilikiewicz, Gałuszko, 1969].

Wyniki przedstawionych badań biologicznych wskazują, iż zaburzenia biochemiczne w zespole natręctw są bardziej zbliżone do zaburzeń spotykanych w zespole depresyjnym endogennym niż do zaburzeń spotykanych w lęku napadowym czy schizofrenii. Wskazują na to wyniki takich badań, jak: test DST, wydzielanie hormonu wzrostu po podaniu klonidyny, latencja fazy REM czy liczba receptorów serotoninowych na trombocytach. O odrębności zaburzeń układu serotonergicznego w zespole natręctw świadczyć może natomiast podwyższony poziom 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym.

## MODELE ZWIERZĘCE

Z neurofizjologią zespołu natręctw związane jest zagadnienie modeli zwierzęcych tego zaburzenia. Do dnia dzisiejszego nie opracowano zadowalających modeli zwierzęcych zespołu natręctw. Na związek pomiędzy objawa-

mi natręctw u ludzi, a pewnymi zachowaniami stereotypowymi u zwierząt kręgowych po raz pierwszy wskazał Holland (1974).

Stereotypowe zachowania zwierząt w eksperymencie MacLeana (1988) wywoływano w sposób następujący. Samcom małp z gatunku *Saimiri sciureus*, przedstawiano codziennie, przez wiele miesięcy jej lustrzane odbicie. Po pewnym czasie zwierzęta zaczęły zachowywać się stereotypowo - wydając określone dźwięki, wykonując określone ruchy drapania, występowała erekcja członka. Zastosowanie środków farmakologicznych (inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny - SSRI) w sposób istotny zmniejszyło nasilenie tych zachowań. U psów, kotów i małp, w warunkach długotrwałego przebywania w klatkach dochodzi do nasilenia zachowań stereotypowych o charakterze ciągłego drapania i gryzienia określonych części ciała, w wyniku którego powstają wtórne infekcje skóry. Również w tym eksperymencie podanie SSRI spowodowało znaczne zmniejszenie wymienionych zachowań [Katz i wsp., 1990]. Inny model opracowany przez Winslowa i Inselę (1991), polegał na oddzieleniu młodych 14-dniowych szczurów od matki, co w tej stresowej sytuacji powodowało, iż zwierzęta wydawały stereotypowe dźwięki. Zastosowanie SSRI (klomipraminy, paroksetyny i fluoksaminy), istotnie zmniejszyło nasilenie takich zachowań. W doświadczeniu Inselę i wsp. (1994) liczono liczbę powtarzanych prób docierania do pożywienia przez szczury umieszczone w labiryncie. Podawanie zwierzętom środków farmakologicznych - agonistów receptora serotonergicznego, powodowało istotne zwiększenie liczby powtarzanych prób docierania do pożywienia w porównaniu ze szczurami, którym tych środków farmakologicznych nie podano. W tym przypadku liczba powtarzanych prób może być odpowiednikiem zachowań kompulsywnych u chorych.

## PODSUMOWANIE

Przedstawiony przegląd danych epidemiologicznych oraz zagadnień anatomicznych i neurochemicznych zespołu natręctw wskazuje na dynamicznie rozwijającą się w ostatnich latach wiedzę na temat tego zespołu. Wydaje się, że istnieją przekonujące dowody wynikające z badań różnych dziedzin, że strukturami mózgu odpowiedzialnymi za natręctwa są płaty czołowe półkuli lewej i jądra podstawy. W zakresie neuroprzebieżników w patogenezie zespołu, szczególną rolę odgrywa układ serotonergiczny, a w mniejszym stopniu dopaminergiczny. Znajduje to odzwierciedlenie w stosowaniu skutecznych metod terapeutycznych za pomocą leków oddziałujących na wymienione układy neuroprzebieżników. Możliwość skutecznego leczenia zespołu natręctw, są niewątpliwym czynnikiem przyspieszającym rozwój badań nad tym zespołem.

## PIŚMIENNICTWO

1. Asberg M., Thoren P., Bertilsson L.: Clomipramine treatment of obsessive compulsive disorder - biochemical and clinical aspect. *Psychopharmacol. Bull.* 1982, 18, 13-21.
2. Baxter L.R.: Neuroimaging studies of obsessive compulsive disorder. *Psychiatr. Clin. North Am.* 1992, 15, 871-884.
3. Baxter L.R., Phelps M.E., Mazziotta J.C., Fuze B.H., Schwartz J.M., Selm C.E.: Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder: a comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Arch. Gen. Psychiatry* 1987, 44, 211-218.
4. Baxter L.R., Schwartz J.M., Fuze B.H., Bergman K., Szuba M.P.: PET imaging in obsessive-compulsive disorder with and without depression. *J. Clin. Psychiatry* 1990, 51, 61-69.
5. Behar B., Rapoport J., Berg C.: Computerized tomography and neuropsychological test measures in adolescents with obsessive compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry* 1984, 141, 363-369.
6. Bencelfat C., Nordhal T.E., Semple W.E., King C., Murphy D.L., Cohen R.M.: Local cerebral glucose metabolism rates in obsessive compulsive disorder. Patients treated with clomipramine. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990, 47, 840-848.
7. Bilikiewicz T., Galuszko P.: Śpiączki atropinowe i ich wartość terapeutyczna. *Pamiętnik I Gdańskich Dni Lecznictwa Psychiatr.*, 1969, 9-19.
8. Boone K.B., Ancineth J., Philpott L., Kaur A.: Neuropsychological characteristics of nondepressed

- adults with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.* 1991, 4, 96-109.
9. Christensen K.J., Kim S.W., Dysken M.W., Hoover K.M.: Neuropsychological performance in obsessive compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 1992, 31, 4-18.
  10. Cambier J., Masson C., Benamou S.: La graphomanie, activité graphique compulsive manifestation d'un gliome fronto-calleux. *Rev. Neurol.* 1988, 144, 158-164.
  11. Cummings J.L., Cunningham K.: Obsessive compulsive disorder in Huntington's disease. *Biol. Psychiatry* 1992, 31, 263-270.
  12. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. American Psychiatric Association, Washington DC 1994.
  13. Flor-Henry P., Yendall L.T., Koles Z.J., Howarth B.G.: Neuropsychological and power spectral EEG investigations of the obsessive compulsive syndrome. *Biol. Psychiatry* 1979, 14, 119-330.
  14. Flor-Henry P.: The obsessive-compulsive syndrome: reflection of fronto-caudate dysregulation of the left hemisphere. *Encephale* 1990, 16, 325-329.
  15. Foa E.B., Kozak M.J.: DSM-IV and ICD-10 diagnostic criteria for obsessive-compulsive disorder: similarities and differences. W: Hollander E., Zohar J., Marazziti D., Olivier B. (red.): *Current Insights in Obsessive-Compulsive Disorder*. Wiley, New York 1994, 67-75.
  16. George M.S.: OCD. *Clin. Psychopharmacol.* 1991, 3, 57-66.
  17. Goodman W., McDougle Ch.J., Price L.H., Riddle M.A., Pauls D.L., Leckman J.F.: Beyond the serotonin hypothesis: A role for dopamine in some forms of obsessive compulsive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1990, 51, 36-43.
  18. Gross-Isseroff R., Kindler S., Kotler M., Sasson Y., Dolber O., Hendlar T., Zohar J.: Pharmacological challenges. W: Hollander E., Zohar J., Marazziti D., Olivier B. (red.): *Current Insights in Obsessive-Compulsive Disorder*. Wiley, New York 1994, 137-147.
  19. Hauri P., Chernik D., Hawkins D., Mendels J.: Sleep of depressed patients in remission. *Arch. Gen. Psychiatry* 1974, 31, 386-391.
  20. Hoehn-Saric R., Benkelfat Ch.: Structural and functional brain imaging in obsessive compulsive disorder. W: Hollander E., Zohar J., Marazziti D., Olivier B. (red.): *Current Insights in Obsessive-Compulsive Disorder*. Wiley, New York 1994, 183-211.
  21. Holland H.C.: Displacement activity as a form of abnormal behavior in animals: obsessional states. Methuen Press, London 1974, 161-174.
  22. Hollander E., Schiffman E., Cohen B.: Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990, 47, 27-32.
  23. Hollander E., DeCaria C.M., Niteanu A.: Serotonergic function in obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 1992, 49, 21-28.
  24. ICD-10: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. World Health Organization, Geneva 1992.
  25. Insel T.: Toward a neuroanatomy of obsessive compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 1992, 49, 739-744.
  26. Insel T., Kalin H.N., Gutmacher L.B., Cohen R.M., Murphy D.L.: The dexamethasone suppression test in patients with primary obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 1982, 6, 153-158.
  27. Insel T.R., Mos J., Olivier B.: Animal models of obsessive compulsive disorder: A review. W: Hollander E., Zohar J., Marazziti D., Olivier B. (red.): *Current Insights in Obsessive-Compulsive Disorder*. Wiley, New York 1994, 117-135.
  28. Insel T., Zohar J., Benkelfat C., Murphy D.L.: Serotonin in obsessions, compulsions, and the control of aggressive impulses. *Ann. NY Acad. Sci.* 1990, 600, 574-586.
  29. Insel T., Mueller E.A., Alterman I., Linnoila M., Murphy D.L.: Obsessive-compulsive disorder and serotonin: is there a connection? *Biol. Psychiatry* 1985, 20, 1174-1188.
  30. Insel T., Hamilton J.A., Gutmacher L.B., Murphy D.L.: D-amphetamine in obsessive compulsive disorder. *Psychopharmacology* 1983, 80, 231-235.
  31. Jenike M.A., Brotman A.W.: The EEG in obsessive compulsive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1984, 45, 122-124.
  32. Jenike M.A., Baer L., Ballantine H.T. Jr: Cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder. A long term follow-up of 33 patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 1991, 48, 548-555.
  33. Katz R.J., Landau P., de Veugh-Geiss J., Hakkarainen H.: Pharmacological responsiveness of dermatitis secondary to compulsive washing. *Psychiatry Res.* 1990, 34, 223-226.
  34. Kelly D.: Anxiety and emotions. Physiological basis and treatment. Charles C. Thomas, Springfield, III, 1980.
  35. Khanna S., Narayanan H.S., Sharma S.D., Mukundan C.R.: Post-traumatic obsessive-compulsive disorder. A single report. *Ind. J. Psychiatry* 1985, 27, 337-340.
  36. Leonard H.L., Rapoport J.L.: Relief of obsessive compulsive symptoms by LSD and psilocin. *Am. J. Psychiatry* 1987, 144, 1239-1240.
  37. Marazziti D., Lensi P., Ravali A.: Peripheral CNS markers in OCD. *J. of the European College of Neuropsychopharmacology* 1992, 2, 3, 202-203.
  38. Marazziti D., Zohar J., Cassano G.B.: W: Hollander E., Zohar J., Marazziti D., Olivier B. (red.): *Current Insights in Obsessive-Compulsive Disorder*. Wiley, New York 1994, 149-165.
  39. McDougle Ch.J., Goodman W.K., Price L.H., Delgado P.L., Krystal J.R., Charney D.S., Heninger G.R.: Neuroleptic addiction in fluvoxamine refractory obsessive compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry* 1990, 147, 652-654.
  40. McDougle Ch.J., Goodman W.K.: Obsessive compulsive disorders: pharmacotherapy and pathophysiology. *Curr. Opin. Psychiatry* 1991, 4, 267-272.
  41. McDougle Ch.J., Goodman W.K., Delgado P.L., Price L.H.: Pathophysiology of obsessive compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry* 1989, 146, 1350-1351.



42. Mindus P., Jenike M.A.: Neurosurgical treatment of malignant obsessive compulsive disorder. *Psychiatr. Clin. North Am.* 1992, 15/4/, 921-938.
43. Mindus P., Nyman H.: Normalization of personality characteristics in patients with incapacitating anxiety disorder after capsulotomy. *Acta Psychiatr. Scand.* 1991, 83/4/, 283-291.
44. Modell J.G., Mountz J.M., Curtis G.C., Greden J.F.: Neurophysiological dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as pathogenic mechanism of obsessive compulsive disorder. *J. Neuropsychiatry* 1989, 1, 27-36.
45. Noshivani H.F., Kasvikis Y., Marks I.M., Tsakivis F., Monteiro N.O.: Gender divergent aetiological factors in OCD. *Br. J. Psychiatry* 1991, 158, 260-263.
46. Pauls D.L.: The genetics of OCD and Gilles de la Tourette's syndrome. *Psychiatr. Clin. North Am.* 1992, 15, 759-766.
47. Pervos P., Young E.S., Ritson J.J., Price G.W., Mann P.: Power spectral EEG analysis and EEG variability in obsessive compulsive disorder. *Brain Topogr.* 1992, 4/3/, 187-192.
48. Pitman R.K.: Animal models for compulsive behaviour. *Biol. Psychiatry* 1989, 26, 189-198.
49. Rapoport J.L.: The boy who couldn't stop washing. Dutton, New York 1989.
50. Rapoport J., Elkins R., Langer D.: Childhood obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry* 1981, 138, 1545-1554.
51. Schilder P.: The organic background of obsessions and compulsions. *Am. J. Psychiatry* 1988, 94, 1397-1414.
52. Stein D.J., Hollander E., Cohen L.: *Neuropsychiatry of obsessive-compulsive disorder.* W: Hollander E., Zohar J., Marazziti D., Olivier B. (red.): *Current Insights in Obsessive-Compulsive Disorder.* Wiley, New York 1994, 167-182.
53. Swedo S.E., Pietrini P., Leonard H.L., Schapiro M.B., Rettew D.C.: Cerebral glucose metabolism in childhood onset obsessive-compulsive disorder. Re-visualization during pharmacotherapy. *Arch. Gen. Psychiatry* 1992, 49, 690-694.
54. Swedo S.E., Shapiro M.B., Grady C.: Cerebral glucose metabolism in childhood onset obsessive compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 1989, 46, 518-523.
55. Swedo S.E., Rapoport J.L., Cheslow D.L.: High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's Chorea. *Am. J. Psychiatry* 1989, 146, 246-249.
56. Thoren P., Asberg M., Bertilsson L., Mellstrom B., Sjoqvist F., Traskmah L.: Clomipramine treatment of obsessive compulsive disorder, II. biochemical aspects. *Arch. Gen. Psychiatry* 1980, 37, 1289-1294.
57. Tucker D.M., Liotti M.: Neuropsychological mechanisms of anxiety and depression. *Handbook of Neuropsychology* 1989, 3, 16-25.
58. Ward C.D.: Transient feelings of compulsion caused by hemispheric lesions: Three cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1988, 51, 266-268.
59. Winslow J., Insel T.: Serotonergic and catecholaminergic reuptake inhibitors have opposite effects on the ultrasonic isolation calls of rat pups. *Neuropsychopharmacology* 1991, 3, 51-59.
60. Wise S.P., Rapoport J.L.: Obsessive compulsive disorder. Is it basal ganglia dysfunction? in obsessive compulsive disorder in children and adolescents. *Am. Psychiatric Press., Washington DC* 1988, 327-344.
61. Vogel E.W.: The relationship between endogenous depression and REM sleep. *Psychiatry Ann.* 1981, 11, 423-428.
62. Yamaguchi K., Nabeshima T., Kameyama T.: Potentiation of the phencyclidine induced dopamine behaviours in rats after pretreatment with serotonin depleters. *J. Pharmacobiodyn.* 1986, 9, 479-489.
63. Zohar J., Insel T., Berman K. F., Foa E.B., Hill J.L., Weinberger D.R.: Anxiety and cerebral blood flow during behavioral challenge. Dissociation of central from peripheral and subjective measures. *Arch. Gen. Psychiatry* 1989, 46, 505-510.
64. Zohar J., Mueller E.A., Insel T.: Serotonin responsivity in obsessive compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 1987, 44, 946-951.
65. Zohar J., Mueller E.A., Insel T., Zohar-Kadouch R.C., Murphy D.L.: Serotonergic responsiveness in obsessive-compulsive disorder: comparison of patients and healthy controls. *Arch. Gen. Psychiatry* 1987, 44, 946-951.
66. Zohar J., Insel T., Zohar-Kadouch R.C., Hill J.L., Murphy D.L.: Serotonergic responsiveness in obsessive compulsive disorder: Effects of chronic clomipramine treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 1988, 45, 167-172.

*Adres: Dr Ewa Pilaczyńska, Katedra i Klinika Psychiatrii AM,  
ul. Kurpińskiego 19, 85-096 Bydgoszcz*