

Obsedantně kompulzivní porucha (OCD) je závažné psychiatrické onemocnění, které se projevuje opakovanými nutkavými myšlenkami a následně stereotypním kompulzivním chováním. Do patofyziologie OCD jsou zapojeny změny kortiko-thalamo-striato-kortikálních obvodů. Mnoho studií však také zjistilo změněný objem, tvar a aktivitu hipokampu u pacientů s OCD. Tato práce byla zaměřena na aktivitu hipokampálních CA1 buněk během stereotypního kontrolního chování podobného kompulzivní kontrole a na kognitivní flexibilitu v potkaním modelu sensitizace dopaminovím D2 agonistem quinpirolem (QNP).

U sensitizovaných potkanů a kontrol byla hodnocena aktivita hipokampálních buněk v oblasti CA1 během stereotypní kontroly v otevřeném poli s vloženými objekty. Stanovili jsme profily exprese raného genu *Arc+* (aktivitou regulovaného cytoskeletálního proteinu neboli Arg 3.1) v koronálních hipokampálních řezech v oblasti CA1. Po ustavení stereotypního kontrolování (10 sezení) byli potkani vystaveni aréně a přesně po 5 minutách humánně usmrceni. Sensitizovaná zvířata navštěvovala konkrétní objekty v jednotlivých sezeních s konsistentní preferencí, zatímco kontrolní tuto preferenci měnila od jednoho sezení k druhému. Lokomoční aktivita byla v testovacím sezení mezi oběma skupinami srovnatelná. Po usmrcení byly mozky potkanů bleskově zmrazeny a nakrájeny na řezy o tloušťce 20 $\mu$ m. Řezy na sklíčkách byly inkubovány s anti-*Arc* probody a exprese byla vizualizována pomocí tyramidové amplifikace. Jak kontrolní skupina, tak potkani sensitizovaní QNP, kteří nebyli vystaveni prostředí, vykazovali bazální nízké počty *Arc+* buněk v CA1. Důležité je, že došlo k významné interakci mezi QNP a prostředím – potkani sensitizovaní pomocí QNP vykazovaly nižší počet *Arc+* jader v CA1 během explorační/kontroly otevřeného pole ve srovnání s kontrolními potkany při této exploraci.

Pro otestování kognitivní flexibility byla použita úloha aktivního vyhýbání se místu s přeúčením na rotující aréně (Kolotoči) závislá na hipokampu. Zvířata se měla za úkol vyhýbat sektoru na rotující aréně, který nebyl přímo viditelný, a jehož polohu šlo určit pouze prostorovými vztahy vůči vzdáleným orientačním bodům. Počet vstupů do tohoto sektoru byl použit jako měřítko učení a flexibility. Potkani vystavení QNP vykazovali významné, ale přechodné zvýšení počtu chyb při přeúčení. Léčba klomipraminem, léčivem běžně používaným k terapii OCD, zhoršila počáteční učení i přeúčení na rotující aréně. Na druhou stranu kombinace klomipraminu a risperidonu zachovala výkonnost potkanů na úrovni kontrol. Kromě toho výsledky z neprostorové úlohy aktivního obousměrného vyhýbání se (two-way active avoidance) také podpořily koncept narušení hipokampu u potkanů sensitizovaných QNP.

Ačkoli z dosavadních výsledků nelze odvodit přímou příčinnou souvislost, tato práce zdůrazňuje možnost klíčové role hipokampu při vytváření stereotypního chování podobného kompulzivním projevům u pacientů s OCD.