

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Dominika Radostová

Animální modely obsedantně-kompulzivní poruchy

Animal models of obsessive-compulsive disorder

Bakalářská práce

Školitel: doc. RNDr. Aleš Stuchlík, Ph.D.

Praha 2013

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 23.8.2013

Podpis

Poděkování:

Tímto bych chtěla poděkovat svému školiteli doc. RNDr. Aleši Stuchlíkovi, Ph.D. za jeho trpělivost a vítanou pomoc při psaní této bakalářské práce a Mgr. Haně Hatalové za cenné rady a připomínky. Dále bych chtěla vyjádřit díky svým blízkým za jejich podporu a toleranci v době psaní.

Abstrakt

Obsedantně-kompulzivní porucha (OCD) je velmi časté chronické onemocnění, které má široké spektrum projevů. Tato heterogenita symptomů OCD ztěžuje samotný výzkum stejně jako interpretaci získaných výsledků. Klinické studie pacientů jsou doplňovány novými poznatky o nemoci získanými studiem zvířecích modelů OCD, které jsou dnes neodmyslitelnou součástí studia OCD. Za dlouhou dobu probíhajícího výzkumu se rozvinulo mnoho genetických, behaviorálních a farmakologických animálních modelů. Mnohé práce nebyly po své publikaci nikdy dále rozpracovávány, naopak některé jsou studovány dlouhodobě. Hodnocení jednotlivých modelů je závislé na mnoha faktorech, a proto se také liší jejich kvalita a míra uplatnění ve výzkumu.

Klíčová slova: animální model, chování, myši, obsedantně-kompulzivní porucha (OCD), potkani

Abstract

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is widespread chronic neuropsychiatric disorder, presenting itself with a wide range of symptoms. The heterogeneity of OCD manifestations hinders the research and the interpretation of acquired results. Clinical studies are complemented by new insights collected from studies of animal models of OCD, which are nowadays integral to the research of OCD. During the course of the research many genetic, behavioral and pharmacological animal models were developed. Number of works was not worked on further, however some models have been studied for a long time. Evaluation of individual models is dependent on many factors, and therefore the degree of validity and suitability for research differs between them.

Key words: animal model, behavior, mice, obsessive-compulsive disorder (OCD), rats

Obsah

Seznam zkratk	0
1. Úvod	1
2. Obsedantně-kompulzivní porucha	2
3. Animální modely obsedantně-kompulzivní poruchy	9
3.1. Genetické modely	10
3.1.1. D1CT-7 transgenní myši	10
3.1.2. Hoxb8 mutantní myši	11
3.1.3. 5-HT _{2C} knockout myši	12
3.1.4. DAT knockdown myši	13
3.1.5. Aromatáza knockout myši	14
3.1.6. Sapap3 knockout myši	15
3.1.7. Slitrk5 knockout myši	16
3.1.8. Stavění hnízda jako následek selektivního křížení	17
3.2. Behaviorální modely	17
3.2.1. Zahrabávání kuliček	18
3.2.2. Oslabení signálu	19
3.2.3. Spontánní stereotypní chování křečka dlouhoocasého	21
3.2.4. Plánování indukovaná polydipsie	23
3.3. Neurovývojový model	24
3.4. Farmakologické modely	25
3.4.1. 8-OHDPAT indukovaný pokles spontánní alternace	25
3.4.2. mCPP indukované setrvační chování	26
3.4.3. Quinpirolem indukovaná kompulzivní kontrola	27
4. Závěr	30
5. Seznam literatury	31

Seznam zkratek

ACC	Anterior cingulate cortex	Přední cingulární kůra
ADHD	Attention deficit hyperaktivity disorder	Hyperkinetická porucha
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4 - isoxazolepropionic acid	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4 - isoxazolpropionová kyselina
COMT	Catechol-O-methyl transferase	Katechol-O-methyl transferáza
CT	Cholera toxin	Cholera toxin
DAT	Dopamine transporter	Dopaminový transportér
DBS	Deep brain stimulation	Hlubková mozková stimulace
DHEAS		
DSM	Diagnostic and statistical manual of mental disorders	Diagnostický a statistický manuál mentálních poruch
GABHS	Group A β -haemolytic streptococcus	β -hemolytický streptokok skupiny A
GAD	Generalized anxiety disorder	Generalizovaná úzkostná porucha
GFP	Green fluorescent protein	Zelený fluorescenční protein
ICD	International statistical classification of diseases	Mezinárodní klasifikace nemocí
mCPP	meta-chlorophenylpiperazine	meta-chlorofenylpiperazin
MDD	Major depressive disorder	Deprese
NMDA	N-methyl-D-aspartic acid	N-methyl-D-asparagová kyselina
OCD	Obsessive-compulsive disorder	Obsedantně-kompulzivní porucha
PANDAS	Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal	Dětská autoimunní neuropsychiatrická porucha spojená se streptokokovou infekcí
rTMS	Repetitive transcranial magnetic stimulation	Repetitivní transkraniální magnetická stimulace
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor	Selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu
TCA	Tricyclic antidepressant	Tricyklické antidepresivum

1. Úvod

Obsedantní stavy a s nimi spojené nemoci nejsou v psychiatrii žádnou novinkou. Komplikovanost obsedantních problémů vyjadřuje práce Aubreyho Lewise (1936), odkud také pochází první myšlenka dědičnosti ve spojitosti s obsesí.

Dnešní konkrétnější podoba obsedantně kompulzivní (OCD) poruchy stále není plně pochopena. Onemocnění je charakterizováno výskytem obsesí a/nebo kompulzí. Obsesemi máme na mysli vtíravé a nevhodné myšlenky a představy, které vyvolávají u pacientů úzkostné stavy. Kompulzivním chováním se označuje snaha potlačit nebo ignorovat přetrvávající obsese ať například jinou myšlenkou nebo pohybovou aktivitou. Tyto oba rysy OCD mohou nabývat mnoha rozličných podob od strachu z kontaminace, opakované kontroly, uspořádanost předmětů až po sexuální a agresivní projevy (American Psychiatric Association, 1994). Kompulzivní jednání je čím dál více opakováno, u vážně nemocných pacientů mohou tyto úkony zaplnit skoro celý den. I když si většinou pacient uvědomuje nesmyslnost svého počínání, není v jeho silách ho řídit. Pro efektivní boj s touto vysoce heterogenní nemocí je zapotřebí rozsáhlý klinický výzkum ve spolupráci se studiem mnoha animálních modelů OCD.

Pro modelování obsedantně-kompulzivní poruchy existuje nepřehledné množství zvířecích modelů. Mnoho z nich ale nebylo od své originální publikace studováno. Tato práce je ale zaměřena na zbývající část modelů, které jsou i po dlouhé době od svého vzniku důkladně zkoumány, a na novinky v oblasti animálních modelů OCD, jenž mohou v budoucnu zapříčinit případný přínos pro studium OCD. Úkolem této práce je přinést ucelený přehled současných animálních modelů obsedantně-kompulzivní poruchy s ohledem na jejich validitu v různých ohledech výzkumu obsedantně-kompulzivní poruchy.

2. Obsedantně-kompulzivní porucha

Obsedantně-kompulzivní porucha (OCD) je neuropsychiatrické onemocnění rozšířené po celém světě. Vyskytuje se jak u dětí, tak u dospělých osob s přibližným výskytem 1-3 % (Ruscio et al., 2008). Reálné číslo může být ovšem různorodé, což lze vysvětlit širokou škálou projevů tohoto onemocnění a také jeho heterogenním původem.

Pro nepřesnosti při stanovování výskytu OCD hraje roli i fakt, že ani po dlouhé době, kdy tuto nemoc známe, nejsme jednotní při její diagnostice. V mnohých případech není onemocnění rozpoznáno ani v psychiatrických ordinacích a stává se tak, že pacienti odcházejí bez řádné léčby. Podle jihoněmecké studie, i více než 70% případů, které jsou identifikovány za pomoci kritérií DMS-IV (American Psychiatric Association, 1994), nemusí být rozpoznáno lékařem (Wahl et al., 2010).

Hlavním vodítkem lékařů při určování diagnózy OCD je již zmiňovaný manuál DSM-IV, dokument ICD-10 (World Health Organization, 1992) sestavovaný Světovou zdravotnickou organizací WHO, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale nebo Padua Inventory-Revised. Bohužel, ani v těchto dokumentech není OCD interpretována jednotně (Anholt et al., 2009; Hollander et al., 2008). Prvním rozporem je již samotná klasifikace nemoci na širokém poli psychiatrických poruch. V tomto ohledu, poslední dobou převládá názor, že by OCD měla z dosavadní skupiny úzkostných poruch patřit do skupiny obsedantně-kompulzivního spektra chorob (*obsessive compulsive spectrum*). Takováto změna klasifikace je již součástí nového letošního vydání DSM-V (American Psychiatric Association, 2013). Obsedantně-kompulzivní spektrum obsahuje kromě OCD také autismus, dysmorfofobickou poruchu, patologické gamblerství nebo některé z poruch příjmu potravy. Tato onemocnění mají společný základ v obsedantních a kompulzivních charakteristikách, i když se začleňují do několika odlišných diagnostických kategorií. Kromě obsedantních a kompulzivních příznaků sdílejí také podobnosti z oblasti charakterizace pacientů, komorbidit, neurobiologie nebo průběhu nemoci a odpovědi na léčbu (McElroy et al., 1994).

Obsedantně-kompulzivní porucha je velmi heterogenní onemocnění. U některých pacientů se projevují obsese i s kompulzemi, u jiných nemocných nalzáme jen jeden z těchto hlavních znaků. Jak obsese tak samozřejmě i kompulzivní chování mohou nabývat mnoha odlišných podob. Velkou rozmanitost klinických příznaků pomáhá uspořádat systém čtyř kategorií: (a) posedlost souměrností, opakováním a nutkání k počítání a organizaci; (b) agrese, sexuální a náboženské posedlosti; (c) znečištění a

úklid; (d) shromažďování (Bloch et al, 2008). Mezi všemi těmito skupinami objevujeme různé vztahy, souvislosti a vzájemné překrývání. Nejčastějšími symptomy bývají strach z kontaminace a opakované mytí (Prabhu et al, 2013). Docela rozšířená je posedlost kontrolou (*checking*), která se začleňuje do skupiny obsesí souměrnosti a opakování.

U pacientů s OCD zůstává většina symptomů značně stabilní i po dlouhou dobu sledování. Týká se to hlavně kategorií shromažďování a sexuálních/ náboženských obsesí. Oproti tomu se zdá, že například kategorie kontaminace/úklid, agrese/kontrola a posedlost souměrností/organizací se mohou časem měnit. I když jsou některé skupiny příznaků proměnlivější než jiné, jen velmi ojediněle dochází ke změnám mezi jednotlivými kategoriemi (Mataix-Cols et al, 2002; Rufer et al, 2005).

Na symptomy má určitý vliv mnoho faktorů, jako například pohlaví pacienta, věk při nástupu onemocnění nebo vyznávané náboženství. Pohlaví hraje velmi důležitou roli ve fenotypových projevech OCD. U mužů se častěji objevují příznaky z kategorie sexuálních a náboženských obsesí, u žen je častější skupina kontaminace/úklid i shromažďování a agresivní příznaky. Žádné rozdíly mezi pohlavími se neukázaly pro skupinu posedlostí souměrností a organizací (Torresan et al, 2013). Nižší věk nástupu onemocnění je spojován s dimenzemi sexuální/náboženské a symetrie (Prabhu et al, 2013). Docela silným faktorem v ovlivnění symptomů se zdá být také síla víry pacienta a to pro různá náboženství odlišným způsobem (Yorulmaz et al, 2009).

K jednotlivým kategoriím příznaků jsou často přidružena další mentální onemocnění, která bývají u pacientů diagnostikována společně s OCD. Bylo prokázáno, že u osob trpícími příznaky první skupiny ((a) posedlost souměrností) se častěji vyskytují deprese (MDD, *major depressive disorder*), sociální fobie nebo generalizovaná úzkostná porucha (GAD, *generalized anxiety disorder*). Vyhýbavá porucha osobnosti je často připojována k OCD se symptomy druhé skupiny ((b) agrese a sexuální posedlosti) (Prabhu et al, 2013).

Komorbidity diagnostikované u pacientů s OCD, jsou závislé také na pohlaví. U mužů se více vyskytuje sociální fobie, tiky, nebo alkoholismus, oproti tomu ženy jsou náchylnější k poruchám příjmu potravy a poruchám kontroly impulzivity (Assunção et al, 2012; de Mathis et al, 2008; Torresan et al, 2013). Ženy také uvádějí vyšší závažnost symptomů úzkosti a deprese, i když není jednoznačně prokázána vyšší prevalence MDD u OCD pacientek (Torresan et al, 2013). Doba nástupu nemoci se může také odrazit ve

specifických vzorech komorbidit. V nižším věku se objevují tiky, úzkostné poruchy, poruchy příjmu potravy nebo porucha kontroly impulzivity, na druhou stranu se tím ale ukazuje, že některé komorbidity jsou na věku nástupu OCD nezávislé, jako například MDD. Také se ukázalo, že delší trvání nemoci OCD znamená klesající šanci diagnostikování tiků (De Mathis et al, 2008).

Kromě hlavního studia OCD u dospělých osob se zkoumá průběh nemoci u pediatrických pacientů a dospívajících. Na rozdíl od studií dospělých pacientů, mezi dětmi je nemoc více vázána na chlapce (Geller et al, 2006). U dětí můžeme symptomy nemoci rozdělit na 4 dimenze stejně jako u dospělých. Zjištěna byla také podobnost s dospělými ve frekvenci hlavních symptomů, chlapci trpí nejčastěji sexuálními obsesemi, zatímco u dívek se nejvíce objevuje shromažďování. Obecně je tedy struktura OCD symptomů srovnatelná od dětského po dospělý věk pacienta (Delorme et al, 2006; Stewart et al, 2007; Mataix-Cols et al, 2008). Jiná studie ale naznačuje, že i přes podobnost rozřídění symptomů v jednotlivé skupiny, se tyto nedají adekvátně identifikovat, protože u dětí nejsou dobře vyvinuté konkrétní příznaky (McKay et al, 2006).

Původ vzniku OCD zatím neznáme, v současné době se hodně poukazuje na vysokou heterogenitu onemocnění, zřejmě způsobenou genetickými změnami v neuroprěnašečových systémech nebo dokonce patogenními vlivy infekce.

Stále vyšší důležitost přisuzujeme možné genetické podstatě alespoň některých forem OCD. Studium genetického pozadí nemoci prokázalo mnohem vyšší prevalenci OCD mezi příbuznými pacientů s diagnostikovanou OCD, než u příbuzných kontrolních osob (Goodman et al, 1995; Grabe et al, 2006). Také se ukazuje, že různé formy OCD disponují odlišnou měrou dědičnosti. Například se zdá, že OCD forma nastupující v dětském věku mnohem více zvyšuje riziko onemocnění mezi nejbližšími příbuznými (Do Rosario-Campos et al, 2005). Další studie ukázala, že pokud je u dětského pacienta diagnostikována posedlost souměrností nebo organizací, pak je mezi blízkými příbuznými mnohem vyšší riziko onemocnění OCD (Hanna et al, 2005).

Pomocí genetických analýz se objevilo nepřeberné množství kandidátních genů nebo delších úseků DNA na různých chromozomech, které bývají v různých studiích spojovány s OCD (např. Willour et al, 2004; Dickel et al, 2006; Shugart et al, 2006). Největší množství projektů zaměřených na genetickou podstatu OCD se zabývá studiem genů serotoninového a dopaminového systému v mozku.

V posledních patnácti letech se mnoho výzkumných projektů zaměřilo na fenomén PANDAS (*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections*) v souvislosti s dětským nástupem OCD. Zdá se, že existuje skupina pacientů, u které se rozvinula choroba po infekci β -hemolytickým streptokokem skupiny A (GABHS). Protilátky vzniklé kvůli infekci GABHS mohou ovlivňovat neurony basálních ganglií, vyvolat zánět a tím je ohrozit. Děti, u kterých se rozvinula tato forma OCD, mají často příznaky zahrnující tiky a pohybovou hyperaktivitu (Snider et al, 2004; Swedo et al, 1998).

I když zatím neznáme přesné příčiny vzniku tohoto onemocnění, již dnes je jasné, že se na něm podílejí jak genetické tak také environmentální vlivy společně s možným patogenním účinkem infekce. Společně se všechny tyto faktory ovlivňují a ústí v abnormality centrálního nervového systému a neuropřenaškových systémů v něm.

Silný zájem o roli serotoninu se rozmohl poté, co byly popsány pozitivní účinky selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRIs), tedy běžně užívaných antidepressiv (Cartwright et al, 1998). Kromě serotoninu se ale do souvislosti s OCD dostávají i jiné neuropřenašeče jako například dopamin (Goodman et al, 1990), glutamát (Chakrabarty et al, 2005), nebo nemálo důležité ženské pohlavní hormony (Vulink et al, 2006). Další hormonální látkou s prokázaným vlivem u OCD pacientů je kortizol (hlavní efektorový hormon pomalé stresové odpovědi) a také melatonin (Catapano et al, 1992) nebo oxytocin (Leckman et al, 1994). U mnoha dalších neuropeptidů se prokázala neurčitá spojitost s onemocněním, jako arginin-vasopresin, adrenokortikotropní hormon a další (McDougle et al, 1999). Tyto hormony mohou být zapojeny i do jiných onemocnění, jejich specifická role u OCD nebyla prokázána. Na významnou roli serotoninu v patogenezi OCD poukazuje mimo účinnosti SSRIs i zhoršení OCD symptomů po podání serotoninových agonistů, jako je například mCPP (metachlorofenylpiperazin) (Zohar et al, 1987).

Doposud neznáme přesnou neurologickou příčinu, která stojí za rozvinutím této choroby. Hlavními adepty se zdají být často poukazované abnormality v orbitofrontální kůře, přední cingulární kůře (ACC, *anterior cingulate cortex*) a některých oblastech basálních ganglií či thalamu. V těchto částech kůry a podkorových strukturách byla ukázána zvýšená hladina metabolismu glukózy a toku krve u pacientů s OCD (Baxter et al, 1987; Baxter et al, 1988; Rauch et al, 1994). Společně tvoří kortiko-striato-thalamo-

kortikální dráhu, která se podílí na specializovaných motorických a kognitivních funkcích (Alexander et al, 1986). Dnes je orbitofronto-subkortikální dráha považována za hlavního činitele v neuropatologii OCD (Saxena et al, 1998).

Kromě toho se mnoho studií shoduje v tom, že se symptomy OCD je spojena nadměrná aktivace prefrontální kůry, která se s odpovědí na úspěšnou léčbu vrací k normálním hodnotám (Maltby et al, 2005; Nabeyama et al, 2008). Aktivací narušená rovnováha mezi přímou a nepřímou cestou frontálně-subkortikální dráhy (Saxena et al, 1998) může vést k neadekvátním či repetitivním kognitivním nebo motorickým sekvencím, které nejsou vědomě kontrolovány (Graybiel et al, 1998). Do patofyziologie OCD jsou zahrnuty i objemové změny v různých mozkových oblastech. Kromě již zmíněného orbitofrontálního kortexu (Menzies et al, 2007) byly takové změny zaznamenány také v dorsolaterální (Christian et al, 2008) a parietální kůře nebo strukturách limbického systému (Valente et al, 2005). Určité modifikace byly nalezeny také v mozečku, insule a temporálních oblastech (Menzies et al, 2007). Bohužel však, ani v této oblasti výzkumu neexistují jednotné výsledky. Předpokládá se, že nejednotnost výsledků má souvislost nejen s variací formy nemoci a závažností symptomů každého pacienta, ale i s dobou nástupu onemocnění a s její celkovou délkou. Navíc není zcela zřejmé, jakým způsobem pozorovaná funkční hyperaktivita (např. ACC) a relativně menší objem této oblasti, dokumentovaný volumetricky, souvisejí.

Prozatím neexistuje žádný standardizovaný způsob léčby OCD. Část diagnostikovaných pacientů odpovídá zmírněním příznaků již po podání standardních dávek SSRI, pro pacienty bez této kladné odezvy existují další léčebné postupy. V některých případech může pomoci jen zvýšení dávky léčiva, nebo k současnému léku připojení preparátu z řad antipsychotik. Obecně jsou k léčbě OCD využívány zpravidla vyšší dávky, než např. u pacientů s depresivní poruchou. Neméně efektivní je behaviorální terapie, která často svými výsledky konkuruje farmakologické léčbě. V případě, že pacient dosud na žádnou léčbu či jejich kombinaci nereaguje, je možné přejít k invazivní intervenci v podobě hluboké mozkové stimulace.

První volbou v léčbě je především podávání antidepresiv, konkrétně nejčastěji je to skupina selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Do této skupiny léčiv patří například fluvoxamin, fluoxetin, citalopram, nebo paroxetin. Další předepisovanou léčbou bývají tricyklická antidepresiva (TCAs) jako je klomipramin. Zdá

se, že pro účinnost léčby je potřeba právě inhibice zpětného vychytávání serotoninu z nervových synapsí; prokázala se totiž jejich vyšší účinnost oproti selektivním inhibitorům vychytávání noradrenalinu jako je desipramin (Hoehn-Saric et al, 2000).

Bohužel, i když u mnoha pacientů dojde k nějakému zlepšení, přibližně 40 % pacientů na předepisovanou medikaci neodpovídá (Skoog and Skoog, 1999), v takových případech někdy pomáhá zvýšená dávka léčiv (Ninan et al, 2006), změna ve způsobu podávání, například klomipraminu z orálního na intravenózní (Fallon et al, 1998), nebo se k dosavadnímu preparátu přidávají neuroleptika, například klasické antipsychotikum haloperidol (McDougle et al, 1994), "atypický" risperidon (Hollander and Rossi, 2003) a mnohé další. Fakt, že v tak velkém počtu případů nefunguje léčba pomocí SSRI nasvědčuje, že nemoc není vázána pouze na dysfunkci serotoninového systému, ale některé formy mohou být alespoň částečně způsobeny nefunkčností jiných neuropřenašečových systémů.

Úplně odlišnou možností léčby je kognitivně-behaviorální terapie, speciální typ psychoterapie, která se někdy ukazuje jako efektivnější než samotné užívání medikamentů. Taková terapie zahrnuje vystavení a prevenci rituálů (*exposure and ritual prevention*), kdy je pacient postupně více a více vystavován obávané situaci a objektům a pomocí terapeuta se snaží vyvarovat rituálního chování, které většinou následuje, obsedantní úzkosti s opakováním nakonec odeznívají (Franklin et al, 2000). Ovšem nejlepší výsledky mají klinické studie kombinující psychoterapii s užíváním léků (O'Connor et al, 2006).

Kromě toho existují i další méně časté možnosti pro pacienty resistantní na obvyklou léčbu jako jsou hluboká mozková stimulace (DBS), repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) nebo dokonce v opravdu těžkých případech invazivní léze jako například capsulotomie (Rück et al, 2008), které nejsou bez rizika vzniku jiných obtíží. DBS jako léčba pacientů s OCD byla již při první studii úspěšná (Nuttin et al, 1999) a dnes představuje efektivní možnost zlepšení OCD symptomů (Sturm et al, 2003; Greenberg et al, 2010). Méně známou možností je rTMS, ale u této metody není zaručen dobrý výsledek. Utlumení symptomů OCD se v jedné studii projevilo po rTMS motorické a premotorické kůry (Mantovani et al, 2006) ale dvě další neukázaly žádné zlepšení po aplikaci rTMS v oblasti dorsolaterální prefrontální kůry (Sachdev et al, 2007) ani obecněji v celé prefrontální kůře (Alonso et al, 2001).

Současná medicína zná množství způsobů léčby OCD. Bohužel, jsou dnes léčebné metody voleny metodou pokus omyl, aby se dostavilo zlepšení stavu pacienta. Zatímco u některých osob zabírají samotná SSRI nebo behaviorální terapie, u jiných je potřeba sáhnout po náročnějších a trvalejších metodách léčby. Samotný účinek léčby může být ovlivňován faktory jako pohlaví a závažnost symptomů. Nižší odpověď na medikamenty se předpokládá u mužského pohlaví nebo pacientů s připojenou komorbiditou (Belotto-Silva et al, 2012). Dnešní znalosti zatím neumožňují přesnou predikci efektivního způsobu léčby u konkrétního pacienta.

OCD může mnoha lidem velmi ztrpčovat život. Rozčleněné kategorie příznaků OCD hrají důležitou roli i v tomto ohledu. Jednotlivé podtypy se mohou podílet na zhoršení kvality života nemocných osob různými způsoby. Zatímco obsese a kontrola ohrožují hlavně životní styl, jako například jeho zdraví, životosprávu nebo volný čas, shromažďování je spojováno se zhoršením v oblastech sociálních vztahů, sebevyjádření nebo zapojení se do komunity. Kontaminace, uklízení, obsese souměrností či organizací zatím nebyly propojeny s žádným celkovým funkčním zhoršením (Vorstenbosch et al, 2012).

Obsedantně kompulzivní porucha je pro pacienta i jeho okolí velikou zátěží. V oblasti výzkumu této nemoci stále existuje mnoho pro nás neznámého, co je potřeba rozšifrovat, abychom byli schopni porozumět heterogenním symptomům poruchy stejně jako mechanismu jejího vzniku. S pokročilejšími znalostmi poruchy budeme moci efektivně léčit nemocné bez zbytečného dlouhodobého hledání správného léčebného postupu. V naší snaze vysvětlit si heterogenitu onemocnění a účinnost léčby, nám pomáhají studie zvířat, jejichž většinou behaviorální projevy považujeme za zvířecí obdobu symptomů OCD u člověka.

3. Animální modely obsedantně-kompulzivní poruchy

Animální modely představují ve světě vědy neocenitelný nástroj pro studium různých stránek onemocnění a vývoj účinné léčby na něj. V mnoha případech umožňují použití více invazivních, ale i informativních výzkumných technik, než by bylo možné u lidských pacientů. Pro modelování nemoci OCD se používá široké množství způsobů, ať jsou to genetické manipulace, nebo behaviorální a farmakologické navození symptomů.

Každý z modelů je pro naše studium přínosný díky odlišnému přístupu a získáváme různá data, která by nám jediný model nemohl poskytnout. Kriteria hodnotící platnost jednotlivých modelů se již dlouhou dobu diskutují a postupně mění. Míru fenomenologické podobnosti vyvolaného stavu u zvířete se symptomy nemoci vyjadřuje tzv. fenomenologická validita (*face validity*). Konstrukční validita nám sděluje podobnost v neurálním zapojení, či fyziologickém mechanismu a analogii v účinku léčebného přístupu (nejčastěji farmakoterapeutického). Obecně predikci klinické situace a efektivitu léčby odráží prediktivní validita. Každý z modelů disponuje odlišnou úrovní v těchto třech potřebných hlediscích, proto je zapotřebí před začátkem studie zvážit, jaký z modelů bude nejpřínosnější pro dané hypotézy (Ellenbroek and Cools, 1990).

Kvalitní animální model např. pro vývoj léku by měl disponovat silnou prediktivní validitou hlavně v oblasti odpovědi na dostupné léčebné prostředky. Důvodem pro toto tvrzení je, že odpověď na léčbu a doba trvání účinku jsou nejlépe charakterizované aspekty obsedantně-kompulzivní poruchy. I když doposud není známa jistá léčba pro všechny formy onemocnění, ve výzkumu abnormalit fronto-subkortikálních drah nebo epidemiologie OCD zůstává stále mnoho otazníků, než aby mohly být tyto faktory používány jako zásadní pro hodnocení platnosti animálních modelů.

Současné rozsáhlé množství literatury předkládá mimo ověřené platné modely také mnoho hypotetických, jejichž výzkum se kromě základní studie dále nerozvíjel. Na následujících stranách předkládám k ohodnocení soubor těch nejčastěji vzpomínaných nebo dodnes studovaných animálních modelů obsedantně-kompulzivní poruchy.

3.1. Genetické modely

Momentálně existuje mnoho geneticky modifikovaných kmenů zvířat, u kterých bylo prokázáno stereotypní chování podobné kompulzivnímu jako u pacientů s OCD. Tato skupina geneticky manipulovaných zvířat se progresivně rozrůstá s pokračujícím pochopením neurobiologie OCD a se zvětšující se potřebou dalších modelů. S přibývajícím množstvím technik je také čím dál snazší vysvětlit genetickou podstatu pozorovaného fenotypu. Často jsou modely založené na podobnosti OCD a behaviorálního fenotypu, který je genetickou manipulací u zvířat vyvolán. Některé z modelů jsou ale původně navrženy na základě dříve zjištěné souvislosti studovaného genu s projevy OCD v klinických testech. Mezi takové patří delece genu pro aromatázu nebo poškození genů rodin SAPAP a Slitrk. Unikátním modelem bez specifické genetické manipulace je stereotypní chování při stavbě hnízda myši vyvolané vysoce selektivním křížením.

3.1.1. *D1CT-7 transgenní myši*

Prvním genetickým modelem OCD se stala transgenní myš exprimující neuropotencující protein, enzymatickou A1 podjednotku cholera toxinu (CT), jehož syntéza je řízena promotorem D1 dopaminového receptoru (Campbell et al., 1999). Neurony exprimující D1 receptory (D1+) jsou v mozku široce rozšířené a tvoří relativně izolované skupiny (Levey et al., 1993). Neurony exprimující tento typ receptoru pod vlivem vloženého cholera toxinu chronicky aktivují vnitrobuněčnou dráhu stimulujícího G-proteinu (G_s) a tím tvorbu cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP), čímž jsou neurony dlouhodobě excitovány (Burton et al., 1991). Efekt zásahu do genetické informace buněk je ve výsledném fenotypu podobný jako u pokusů založených na podávání D1 receptorového agonisty, chronická aktivace D1+ neuronů.

Exprimovaný v kortiko-limbické oblasti mozku myši způsobil D1CT transgen psychomotorické abnormality v chování jako kompulzivní kousání, hledání mříží, zvýšenou lokomoci, opakované skákání, a další stereotypní chování. Současně byla zaznamenána zvýšená aktivita zasažených oblastí, konkrétně druhé neuronální vrstvy piriformní kůry, druhé a třetí vrstvy somatosenzorické kůry a amygdaly (Campbell et al., 1999). Již dříve se u lidských pacientů s OCD ukázala nadměrná aktivace orbitofrontální kůry, kortikostriálního glutamátového přenosu a posílení výstupních drah z amygdaly (Breiter et al., 1996). Podle analogie v chování transgenních myší s lidskou

symptomatologií OCD a podobných onemocnění jako *trichotillomania* nebo Touretteův syndrom, autoři navrhli tento model jako vhodný pro další studium takovýchto onemocnění.

Následné behaviorální testy ukázaly, že je k fenotypovým projevům přiřazena i zvýšená úroveň úzkosti. Noradrenergní agonista yohimbin indukující aktivaci amygdaly a úzkostné chování ještě více zhoršil abnormální stereotypní chování myši (McGrath et al, 1999). Hlavní stránka modelu a to podobnost odpovědí na léčbu zatím nebyla přímo studována.

I když v několika různých ohledech shledáváme tento model platným, existuje studie ukazující další projev tohoto modelu - záchvaty limbického systému (Campbell et al, 2000), které onemocněním OCD spojovány nejsou. Hlavním ukazatelem funkčnosti modelu OCD by byl především účinek SSRI, utlumení repetitivního chování, který zatím nebyl potvrzen.

3.1.2. *Hoxb8* mutantní myši

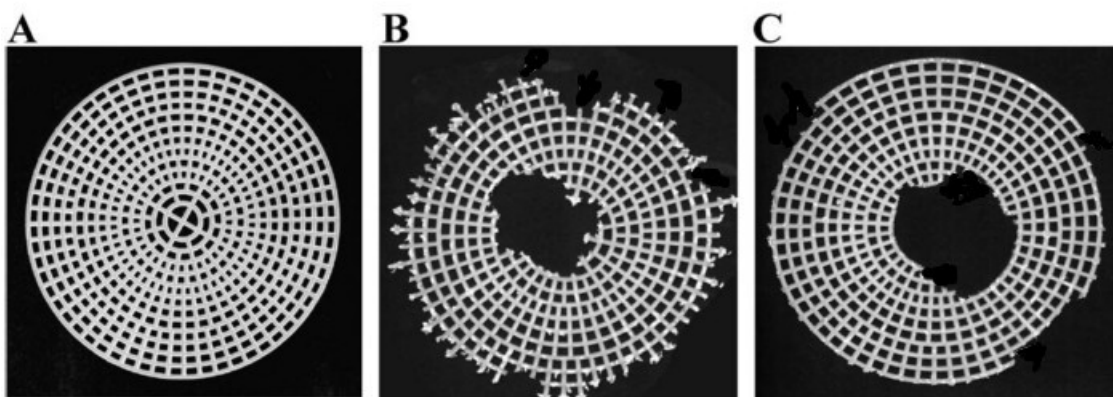
Péče o povrch těla (*grooming*) je běžná činnost většiny živých tvorů naší planety včetně člověka (Sachs et al, 1988). Hlodavci mají velmi stereotypní postup, při kterém se starají a svoji srst po celém těle. Pečlivou péčí začínají od hlavy a postupují přes tělo až k ocasu (Berridge et al, 1987). Sekvence pohybů a myšlenek, které se řídí určitými pravidly, můžeme pozorovat v nadměrné míře u OCD nebo Touretteova syndromu. Toto chování a jemu podobný *grooming* u zvířat a jiné sekvence chování jsou přednostně řízeny basálními ganglii a hypotalamem (Aldridge et al, 1980; Berntson et al, 1988).

Hoxb8 patří mezi savčí tzv. homeotické geny, které hrají významnou roli při vývoji, kdy se podílejí na vzniku předozadní osy těla. Kromě embryonálního vývoje mají některé z těchto genů svoji funkci i v dospělém organismu. V oblastech CNS, které zodpovídají za řízení péče o srst u hlodavců, se exprimuje právě gen *Hoxb8* (bazální ganglia, hipokampus, mozeček, mozkový kmen) (Greer et al, 2002). Myši s narušením v tomto genu *Hoxb8* vykazují až přehnanou péči o srst, která ústí až k odstraňování srsti, holým místům až závažným hlubokým zraněním. Dalším zjištěním bylo, že mutantní myši měly agresivní projevy *groomingu* také vůči ostatním jedincům v jejich kleci. Podle vyšetření nebyl fenotyp způsoben žádnou abnormalitou pokožky nebo periferního nervového systému (Greer et al, 2002).

Vysoká exprese Hoxb8 je pozorována i v oblastech mozku, které nejsou zahrnovány do neuropatologie OCD, proto zřejmě není vhodné mluvit o podobnosti v nervovém zapojení mezi nemocí a animálním modelem. Odpověď na SSRI nebo jiná léčiva a ani neurální podstata nebyly u mutantních myší dosud zkoumány. Platnost tohoto modelu byla brzy narušena, když se zjistilo, že lokální aplikací anestetika do poškozených míst pokožky se repetitivní chování oslabilo. Následná data dokazující zmenšení dorzálního rohu míšního a zúžení pole nocicepční a termocepční aferentace přispěla k závěru, že nadměrný grooming u Hoxb8 knockoutovaných myší je způsoben sensorickými abnormalitami periferního nervového systému a tudíž není tento model vhodný pro výzkum OCD (Holstege et al, 2008).

3.1.3. 5-HT_{2c} knockout myši

Myši s vyřazeným genem pro 5-HT_{2c} serotoninový receptor slouží ke studiu chuti k jídlu a roli serotoninu v ní. Mutantní myši jsou v důsledku abnormálního stravovacího chování obézní a trpí dalšími metabolickými problémy (Nonogaki et al, 1998; Tecott et al, 1995). Až později se studie zaměřily na projevy chování podobné OCD. Myši s inaktivním genem pro serotoninový receptor projevovaly zvýšené žvýkání, ale ne polykání destiček z kaolinového jílu, který nemá žádný nutritivní význam, takže toto chování nemá vliv na zvýšenou obezitu zvířat. Žvýkání se u mutantních myší projevovalo více metodicky a úhledně podélně s řadami na destičkách než nepravidelný okus kontrolních zvířat (Obr. 1).



Obr. 1: Vzorová ukázka kaolinové destičky v pokusu 5-HT_{2c} knockout myši. (A) původní nedotčená destička, (B) destička okousaná kontrolním zvířetem, (C) destička okousaná myší s delecí 5-HT_{2c} receptoru (upraveno podle Chou-Green et al, 2003).

Je možné, že toto chování představuje formu kompulzivního projevu směřujícího ke změně v okolním prostředí, podobnou s lidskými příznaky kontroly, čištění nebo uspořádávání. Dalším projevem změněného chování u knockoutovaných myší je pomalejší proces habituace a vytrvalejší sklánění hlavy, které bylo přirovnáno u lidských pacientů ke kompulzivní kontrole (Chou-Green et al., 2003). Již dříve však bylo ukázáno, že „*head-dipping*“ je spíše projevem prozkoumávání klece nebo úzkosti než symptomem společným s OCD a pomocí knockoutu genu pro 5-HT_{2C} receptor se zkoumá vliv serotoninového systému na úzkostné poruchy (Heisler et al., 2007). Proto je zapotřebí další studium kompulzivního žvýkání u 5-HT_{2C} knockoutovaných myší, abychom zjistili, jestli toto chování patří mezi podobné kompulzivnímu.

Negativním projevem delece genu pro serotoninový receptor byly u některých zvířat závažné záchvaty, které v některých případech skončily smrtí zvířete. Repetitivní grooming čumáku byl následován spontánním epileptickými záchvaty s neklidnými kinetickými pohyby, ze kterých se většina zvířat zotavila. Bohužel, u některých případů došlo k zástavě dýchání a smrti. Pomocí epileptogenního antagonisty GABA-A receptoru metrazolu (pentametylentetrazolu) bylo zjištěno, že tento fenotyp u 5-HT_{2C} receptor deficientních myší odráží funkci toho receptoru v potlačování vzrušivosti nervové tkáně (Tecott et al., 1995).

Existuje mnoho důkazů pro podporu tvrzení, že 5-HT_{2C} serotoninový receptor má důležitou úlohu ve vzniku některých forem OCD. Mnoho studií ukazuje, že 5-HT_{2B/C} agonista mCPP (1-(3-chlorofenyl)piperazin) zhoršuje symptomy OCD pacientů (Hollander et al., 1992; Zohar et al., 1987), ale najdou se také práce, kde takový vliv této látky nepotvrdili (Pian et al., 1998). Další výzkum 5-HT_{2C} serotoninového receptoru může být v budoucnu základem našeho pochopení patofyziologie OCD nebo jí podobných onemocnění.

3.1.4. *DAT knockdown myši*

Gen pro dopaminový transportér (DAT) kóduje transmembránový protein, který má za úkol recyklovat dopamin uvolněný do nervové synapse. Existují důkazy, že nesprávně fungující dopaminový nervový přenos podobně jako nefungující DAT hraje důležitou roli při vzniku hyperkinetické poruchy (ADHD) nebo schizofrenie (Creese et al., 1976; Gill et al., 1997). Zvířata s potlačenou expresí genu pro dopaminový transportér až

na 10 % normální účinnosti jsou používána právě pro vytvoření animálního modelu ADHD (Zhuang et al., 2001).

Hyperdopaminergní mutantní zvířata vykazují přílišně silné a přesné, fixované komplexy pohybových úkonů. Celá sekvence chování při čištění srsti je předvídatelná a má velmi stereotypní, syntaktní řetězec pohybů. Kromě toho, mutantní myši provozovaly grooming mnohem častěji, usilovněji a dlouhodoběji než kontroly (Berridge et al., 2005). Pozorované chování u DAT *knockdown* myši se podobá sekvenčním stereotypům u OCD. I když nebyl zatím předložen přímý důkaz, Berridge et al., (2005) předpokládají, že pozorovaný stereotypní řetězec groomingu vzniká dysfunkcí neostriata. Tato oblast společně s dalšími patří mezi basální ganglia, jejichž role při vzniku OCD je považována za velmi důležitou (Saxena et al., 1998).

3.1.5. Aromatáza knockout myši

Aromatáza je enzym, který v posledním kroku biosyntézy estrogenů katalyzuje přeměnu androgenu na estrogen. Bez funkční aromatázy je u člověka i zvířete postihnuto mnoho funkčních celků v těle, u obou pohlaví (Carani et al., 1997; Fisher et al., 1998). Avšak pouze u samců se po narušení genu *cyp19* pro aromatázu rozvinulo kompulzivní chování, které se projevovalo nadměrným běháním v kole a péčí o srst. Nasazením estrogenové léčby pozorované příznaky mizí (Hill et al., 2007).

Kromě behaviorálních projevů má nefunkčnost aromatázy vliv na katechol-O-methyltransferázu (COMT), jejíž exprese se v hypotalamu snižuje (Hill et al., 2007). COMT inaktivuje katecholaminové neuroprénašeče, jako jsou dopamin, noradrenalin a adrenalin. Snížená funkce COMT zvyšuje hladinu dopaminu společně se stupňováním groomingu a lokomoce (Hill et al., 2007). Nízká aktivita COMT je také spojována s vyšším rizikem onemocnění OCD u člověka, především mužů (Karayiorgou et al., 1997, 1999). Všechny tyto poznatky přispívají k našemu pochopení role estrogenů v OCD.

Klinické studie u pacientů s OCD uvedly, že se onemocnění vyskytuje s mírnou převahou u žen (Swedo et al., 1989) a asi 70 % případů se projeví ještě před 18 rokem života (Torresan et al., 2009). Ve srovnání s takovými daty se výsledky studie animálního modelu ve studii Hillové et al., (2007) neshodují. U zvířecího modelu se kompulzivní příznaky objevily pouze u samců ve věku šesti měsíců. Tato doba u potkana představuje počátek dospělosti, zatímco u člověka je velmi časný počátek onemocnění. Dalo by

se spekulovat o tom, že tento model představuje pouze určitou formu OCD specifickou pro muže. Kompulzivní podoba symptomů při nefunkčnosti aromátázy u člověka (Boon et al, 2011) a zvířecího modelu a částečně také změněná hladina COMT, detekovaná i u některých pacientů (Erdal et al, 2003; Pooley et al, 2007), svědčí o možnosti využití myši s deletovaným genem pro aromátázu jako hodnotného modelu OCD.

3.1.6. *Sapap3 knockout myši*

Sapap3 (*Sap60/Psd95-associated protein 3*) je jeden ze čtyř Sapap proteinů, které zprostředkovávají vazby cytoskeletu v postsynaptickém glutamátovém zakončení (Du et al, 1998). Komplex, který sestává z SAPAPs a dalších proteinů, nemá jen funkci lešení, ale pomáhá také regulovat dopravu a cílení neuropřenašečových receptorů a signálních molekul do postsynaptického zakončení (Funke et al, 2005). Různé Sapaps byly nalezeny v odlišných oblastech nerovového systému, což naznačuje jejich odlišné fyziologické funkce. Navíc kromě na glutamátových byly nalezeny také na cholinergních synapsích nerovového systému a na nervosvalovém spojení. SAPAP3 je jediný z rodiny, který je exprimován ve velké míře ve striatu. (Welch et al., 2004).

Myši s genetickou delecí SAPAP3 vykazují až ritualistický sebe zraňující grooming, kdy jim vznikají holá místa bez srsti, často dokonce až léze na hlavě a krku. Bylo vyloučeno, že by tento fenotyp byl způsoben agresivním střetem nebo péčí o srst jiného zvířete (Welch et al., 2008). Podobu takového fenotypu s kompulzivním chováním jako model OCD ještě více podpořily testy prokazující úzkostné projevy SAPAP4 mutantních zvířat. Jelikož se SAPAP3 nalézá hlavně ve striatu, autoři modelu se zaměřili na glutamátergní synapse s AMPA a NMDA receptory právě v kortiko-striatálním systému. Ukázalo se snížení synaptického přenosu a redukce vzrušivosti nervové tkáně u mutantních myši (Welch et al., 2008).

V tomto případě byl ihned ověřen vliv SSRI na kompulzivní fenotyp. 6 dávek fluoxetinu nemělo efekt na kontrolní zvířata, zato u mutantních myši redukovalo nadměrný grooming i úzkostné chování. Obnovená selektivní exprese SAPAP3 ve striatu pomocí antivirového vektoru s připojeným GFP (*green fluorescent protein*) vedla ke zmírnění groomingu, úzkostného chování i deficitu striatálního synaptického přenosu (Welch et al., 2008).

Patologický grooming se u lidí projevuje jako patologické kousání nehtů, poškozování kůže a vytrhávání vlasů (Bohne et al., 2005) a řadí se do onemocnění OC spektra. Běžně se vyskytuje u pacientů trpících OCD (Bienvenu et al., 2000). U tohoto modelu bylo prokázáno, že různé varianty SAPAP3 genu u člověka souvisí s patologickým groomingem. I když studie nedokázala spojitost SAPAP3 s OCD jako takovou, určitým vodítkem je, že samostatný grooming bez OCD není u člověka běžný (Bienvenu et al., 2009).

3.1.7. *Slitrk5 knockout myši*

Protein Slitrk5 patří do rodiny transmembránových proteinů Slitrk, jejichž exprese je striktně omezena na nervovou tkáň, kde proteiny kontrolují různorodé fáze axonálního růstu (Aruga et al., 2003). Tato rodina byla již propojena s onemocněním podobným OCD, konkrétně Slitrk1 byl prokázán u pacientů s Touretteovým syndromem (Abelson et al., 2005) Na základě toho studovali autoři tohoto modelu úlohu Slitrk5 na fenotypový projev (Shmelkov et al., 2010).

Ztráta neuron-specifického transmembránového proteinu Slitr5 vede ke kompulzivnímu chování podobnému OCD. Jeho hlavními rysy byly nadměrný grooming vedoucí až k závažným kožním lézím a zvýšená úzkost. Mezi sledované chování patří také zvýšená hladina zahrabávání kuliček (*marble burying*), které je jedním z nejstudovanějších behaviorálních modelů OCD (viz níže). Relevance těchto projevů jako možných příznaků podobných OCD je podpořena podáváním fluoxetinu, který byl v tomto případě účinný (Shmelkov et al., 2010).

I když je Slitrk5 exprimován v celém centrálním nervovém systému, u knockoutovaných zvířat byla specificky prokázána zvýšená aktivita orbitofrontální kůry a redukovaná velikost striata společně se sníženou dendritickou komplexitou a sníženým počtem glutamátových receptorů (Shmelkov et al., 2010). Tyto nervové abnormality a anomálie glutamátového systému podporují konstrukční validitu toho modelu OCD. Nicméně je potřeba získat více informací o účinku dalších látek na fenotyp pro stanovení skutečné validity tohoto modelu a samozřejmě hledat spojitost Slitrk5 genu s OCD lidských u pacientů.

3.1.8. Stavění hnízda jako následek selektivního křížení

Stavění hnízda se projevilo jako důležitá součást biologické zdatnosti myší. Selektivní chov myší v různých teplotách prostředí ukázal, že myši některých linií pro stavění svého hnízda používají větší množství bavlny (Bult et al., 2000, 1997). Chování při stavění hnízda je charakterizováno opakujícími se rychlými pohyby předních nohou a čumáku a vtahování bavlny na vrchol klece. Takovéto přirozené stereotypní chování bylo podnětem pro podrobnější studii, která ho sledovala jako možný model kompulzivního chování u lidské OCD (Greene-Schlosser et al., 2012).

Vysoce selektovaná linie myší projevovala přehnané chování při stavbě hnízda, které připomíná repetitivní úkony pacientů s OCD. V dalších testech se prokázalo u těchto zvířat také zvýšené zahrabávání skleněných kuliček (viz níže) a vyšší míra úzkostného chování. Platnost tohoto modelu byla navíc podložena dalšími testy, ve kterých se prokázal vliv antidepressivních léčiv, jako je fluoxetin a klomipramin, která toto nadměrné stereotypní chování redukovala. Bylo také prokázáno, že selektivní inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu desipramin nemá na projevy chování žádný vliv (Greene-Schlosser et al., 2012).

Tak jako většina fenotypových znaků, chování při stavění hnízda je ovlivněno genetickými vlohami jedince a faktory prostředí. U sledované linie myší bylo prokázáno přibližně 30% zastoupení genetiky ve variabilitě fenotypu a asi 70 % vlivu okolního prostředí (Bult et al., 2000). Genetická i environmentální složka je důležitá také pro vývoj OCD u lidských pacientů (Hettema et al., 2001). I když je stavění hnízda pozorováno u zvířat již řadu let, nová možnost studia OCD vznikla při selektivním křížení, které dalo vzniknout zatím nepozorovanému chování v několika směrech připomínající kompulzivitě OCD. Pro definitivní ustanovení nového animálního modelu OCD je zapotřebí dalších studií tohoto chování.

3.2. Behaviorální modely

Fenotypové behaviorální projevy chování podobné symptomům obsedantně-kompulzivní poruchy jsou prvotním impulsem pro navržení nového animálního modelu a další studie, bez ohledu na to, jakým způsobem byly zapříčiněny, jestli genetickou či behaviorální manipulací nebo farmakologicky. Pouze takové chování, které se u zvířete projevuje přirozeně, bez genetických nebo farmakologických vlivů pocházejících ze

strany experimentátora, může být předmětem behaviorálního animálního modelu OCD. Nejvíce studovanými z této kategorie jsou modely spontánního oslabení signálu a zahrabávání skleněných kuliček. Kromě zmíněných jsou v této práci představeny také modely plánovaného vyvolání polydipsie a relativně nový model spontánního stereotypního chování křečka dlouhoocasého.

3.2.1. *Zahrabávání kuliček*

U hlodavců můžeme běžně pozorovat zahrabávání cizích, jakožto nebezpečných, předmětů do podestýlky. Potlačení takového chování bylo původně navrhováno pro testování prostředků odstraňujících úzkosti. Při studiu vlivu širokého spektra různých léčiv byly kromě jiných účinné také SSRI, které redukovaly zahrabávání kuliček. Tudíž vstala otázka, jestli není toto chování spouštěno podobným mechanismem jako OCD (Broekkamp et al., 1986).

Zvířata se objektům nijak nevyhýbala, ani když měla možnost volného pohybu, což dokazuje, že nové objekty (skleněné kuličky) nevyvolávají ve zvířeti strach nebo odpor. Naopak se zdá, že je zvíře k předmětu spíše přitahováno, zahrabávání je prováděno úměrně s tendencí k prozkoumávání předmětu. Takové zjištění ještě více podporuje teorii tohoto chování jako model pro OCD spíše než způsobené úzkosti. Ani opakovanými testy nebo vystavení se nesnižuje počet zahrabaných kuliček. Žádná zaznamenaná habituace vede opět k názoru, že toto chování není spojováno se strachem nebo novotou předmětu v blízkosti zvířete, ale nutkáním kuličky zahrabat (Londei et al., 1998; Njung'e et al., 1991).

Bylo prokázáno, že společně s SSRI fluoxetinem je zahrabávání redukováno také tricyklickým antidepresivem klomipraminem, diazepamem, který funguje jako sedativum a anxiolytikum, ale ne desipraminem, inhibítorem zpětného vychytávání noradrenalinu, který není účinný ani v potlačení příznaků OCD (Egashira et al., 2007; Hoehn-Saric et al., 2000; Ichimaru et al., 1995; Schneider et al., 2007). Zahrabávání kuliček značně potlačil také anxiolyticky působící buspiron a 8-OHDPAT, agonista serotoninových 5-HT_{1A} receptorů, ale společně s diazepamem všechny tři látky také potlačily celkovou aktivitu zvířat v testech a efekt diazepamu úplně vymizel v případě opakovaného podávání (Ichimaru et al., 1995).

Schneider et al, (2007) provedli specifitější studii zahrnující behaviorální testy u skupiny samic a zjistili, že projevy zahrabávání kuliček kolísají během ovulačního cyklu. Nejnápadnější zahrabávání bylo zaznamenáno během metestru, zatímco během proestru, v době nejvyšší hladiny ovariálních hormonů, bylo toto chování potlačováno. Zvýšená úroveň zahrabávání nebyla pozorována u samic s odstraněnými vaječníky ani u starých zvířat s neměnnou hladinou ovariálních hormonů. Akutní podávání fluoxetinu, desipraminu, progesteronu a diazepamu oslabilo zahrabávání kuliček závislé na ovulačním cyklu. Neuroleptický chlorpromazin neměl žádný vliv (Schneider et al, 2007). Pohlavní hormony hrají roli také u samčího pohlaví, kdy zhoršení kompulzivních příznaků nastává po podání DHEAS (dehydroepiandrosteron 3-sulfát), jejich oslabení při léčbě neurosteroidním allopregnanolonem nebo leuprolidem, agonistou luteinizační hormon-uvolňujícího faktoru (Uday et al, 2007; Umathe et al, 2009a).

Kromě pohlavních hormonů se dostaly do souvislosti s fenotypem zahrabávání kuliček i mnohé další systémy, jejichž výzkum současně probíhá přímo u pacientů trpícími OCD. Samozřejmostí jsou studie serotoninových, dopaminových a glutamátových receptorů (Egashira et al, 2008a, 2008b), ale kromě toho byla provedena také práce zaměřená na vliv oxidu dusného na tento fenotyp (Umathe et al, 2009), jenž byl prokázán i u pacientů s OCD (Atmaca et al, 2005).

Fenotyp modelu zahrabávání skleněných kuliček reaguje na anxiolytická léčiva stejně jako na "anti-kompulzivní" SSRI. I přes připojené studium úzkostné poruchy, je tento model mezi zvířecími modely zřejmě nejstudovanější. Je vhodný pro prvotní stanovení kompulzivní aktivity, která může být následovným použitím jiného modelu odlišena od úzkostných stavů.

3.2.2. Oslabení signálu

V tomto modelu je chování podobné kompulzivnímu vyvoláno na základě domnívaného podkladu kompulzivního chování. Jestliže nějakým způsobem napodobíme poškození psychologického mechanismu tohoto chování, získáme plnohodnotný model OCD. V teoretické rovině se předpokládá, že kompulzivní chování je výsledkem nedostatečné zpětné vazby spojené s provedením normální cílené akce (Szechtman et al, 2006). Jestliže normálním chováním bude například stlačení páčky pro získání jídla a jeho získání je doprovázeno vnějším stimulem, pak zpětnou vazbou této činnosti je právě tento

stimul, signál. Signalizační význam toho stimulu je poté tlumen tím, že se stimul objevuje i bez přítomnosti potravy. Efekt oslabení signálu (*signal attenuation*) je hodnocen dle vymizení stlačování páky. Chování, které je zde sledováno a považováno za kompulzivní, je nadměrné stlačování páky po zeslabení signálu. Snížení počtu stlačování je projevem anti-kompulzivního efektu tohoto modelu (Joel et al., 2006).

Hlavním vodítkem při posuzování platnosti modelu OCD je účinnost léčby kompulzivních projevů chování zvířete jak SSRI a dalšími ověřenými medikamenty nebo i efekt látek, které u OCD pacientů nevyvolají žádnou reakci. Akutní podávání SSRI paroxetinu, fluvoxaminu a fluoxetinu prokázalo snížení kompulzivních symptomů u potkanů po oslabení signálu. Testovány byly také v léčbě OCD neúčinné desipramin (tricyklické antidepresivum), anxiolytický diazepam a antipsychotikum haloperidol, tyto látky neměly vliv na kompulzivní chování u zvířat stejně jako u lidských pacientů (Joel et al., 2001; Joel et al., 2006; Joel et al., 2001). Jak se prokázalo u některých z předešlých modelů, na kompulzivní chování mohou mít vliv také ovariální hormony. Mezi zvířaty dospělými a v prepubertálním věku, jak samci, tak samicemi, se neprokázal signifikantní rozdíl v kompulzivním mačkání páčky. Podobně jako u zahrabávání kuliček, kompulzivní chování je propojeno s ovulačním cyklem samic. Nejsilnější kompulzivní odpověď, tedy nejvyšší počet stlačení páčky, na oslabení signálu vykazovaly samice během pozdního diestru, naopak nejnižší při estrální fázi cyklu. Když autoři podávali samicím v prepubertálním věku estradiol, kompulzivní chování se zmírnilo, což poukazuje na anti-kompulzivní efekt estradiolu. Jestliže přerušili chronické podávání estradiolu u prepubertálních samic, pak se zvýšil počet kompulzivních stisků páčky v testu (Flaisher-Grinberg et al., 2008). Dohromady nám tato zjištění upevňují model útlumu signálu (*signal attenuation*) jako prostředek jak ke studiu léčebných látek tak fyziologických souvislostí OCD.

Platnost tohoto modelu byla kromě výzkumu účinku různorodé medikace na projevy kompulzivního chování zkoumána také v oblasti nervového zapojení a fyziologických mechanismů na úrovni hluboké mozkové stimulace (DBS) nebo spíše konkrétněji vysokofrekvenční stimulace (HFS). Jako u samotného onemocnění OCD, i u animálních modelů existuje snaha o důkladné prozkoumání jednotlivých mozkových oblastí, které by mohly s kompulzivním chováním souviset. Klavir et al. (2009) podpořili platnost tohoto animálního modelu s ohledem na farmakologickou inaktivaci (pomocí

muscimolu) a HFS subthalamického jádra, kdy obě tyto metody zapříčinily pokles hladiny kompulzivního chování. Dalšími studiemi se zjistilo, že HFS obou segmentů globus pallidus působí anti-kompulzivně (Klavir et al, 2011). Velmi sledovanými oblastmi jsou orbitální kortex a striatum, které jsou u tohoto modelu také ovlivněny. Léze orbitofrontální kůry způsobuje zvýšení kompulzivního mačkání páčky u potkanů stejně jako zvýšenou hustotu serotoninových transportérů ve striatu. Zhoršení fenotypu bylo zpětně potlačeno podáním SRI paroxetinu. Tato studie poukazuje na spojení poškození orbitofrontálního kortexu, který má za následek kompulzivní chování společně s deregulací serotoninového systému (Joel et al, 2005). Role striata v kompulzivním stlačování páčky společně s dysfunkcí serotoninového systému při kompulzivním chování byla dokázána i v jiné studii (Schilman et al, 2010). Ještě podrobnější výsledky podporující toto tvrzení pocházejí z projektů zaměřených na výzkum konkrétních serotoninových a dopaminových receptorů (Joel et al, 2005a; Flaisher-Grinberg et al, 2008; Albelda et al, 2010).

Model oslabeného signálu spojuje s OCD onemocněním mnoho neurálních a neurochemických podobností a efektivitu SSRI a HSF. Mezi animálními modely je tento relativně nový, ale obrovské množství dat dokazuje jeho nezastupitelnou úlohu ve výzkumu OCD.

3.2.3. Spontánní stereotypní chování křečka dlouhoocasého

Tento model OCD je založen na přirozeném chování křečka dlouhoocasého (*Peromyscus maniculatus bairdii*) neboli „deer mouse“. U tohoto druhu se spontánně vyvinulo repetitivní chování, které se vyznačuje opakovaným skákáním, zpětnými kotrmelci nebo specifickým vzorem běhu. Množství opakování a typ stereotypního chování je závislý na bohatosti okolního prostředí-méně stereotypů bylo pozorováno u zvířat chovaných v prostorných klecích s komplexním vybavením (Powell et al, 1999).

V tomto modelu byl zkoumán vliv serotoninového a dopaminového neuropřenašecového systému včetně efektu enkefalinu, dynorfinu a hladiny cAMP. Výsledky, i když v mnoha případech protichůdné, naznačují anomálie v serotoninovém i dopaminovém systému hlavně v kortikostriálních drahách mozku.

Podobně jako u pacientů s OCD, existuje i u zvířat variabilita v závažnosti symptomů. Zvířata vyvinula značné stereotypní chování. Potlačení takového chování bylo

prokázané u zvířat léčených fluoxetinem oproti kontrolní skupině nebo skupině dostávající SNRI desipramin (Korff et al., 2008). Tato data potvrzují, že spontánní stereotypní chování není zabženo na noradrenergím systému. Účinek SSRIs se přisuzuje jejich schopnosti desenzitizovat serotoninové receptory a tím zvýšené serotonergní aktivitě (Blier et al., 1994). Jestliže je křečkovi podáván mCPP, agonista 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptorů, jeho stereotypní chování je rovněž redukováno (Korff et al., 2008). Podobně jako u některých forem OCD tak i vznik spontánního stereotypního chování je tedy pravděpodobně ovlivňován serotoninovým systémem.

Dalším aktivním systémem v kortiko-striato-thalamo-kortikálním okruhu je dopaminová signalizace a předchozí práce považují tento systém za velmi důležitou složku pro vznik stereotypního chování (Dantzer, 1986). Původně v tomto modelu OCD neobjevily žádné odlišnosti v koncentraci dopaminu, jeho metabolitů nebo hustotě receptorů v CNS (Powell et al., 1999). Nevyváženost dopaminové aktivity v kortiko-striato-thalamo-kortikálních obvodech u křečků popsali (Presti et al., 2005) společně s potlačením stereotypního chování zvířat zablokováním dopaminových D1 receptorů (Presti et al., 2003), tito autoři také navrhli, že potlačení spontánního stereotypního chování u křečků může být dosaženo pomocí blokády D1 receptorů nebo stimulací D2 receptorů (Presti et al., 2003). Právě stimulace D2 receptorů pomocí agonisty quinpirolu a tím potlačení stereotypního chování bylo prokázáno ve studii Korffa et al. (2008). Dohromady to napovídá, že spontánní stereotypní chování u tohoto druhu může být závislé spíše na nevyváženosti v dopaminem zprostředkovaných drahách, než na změnách samotného uvolňování dopaminu. Studium hladiny enkefalinu a dynorfinu ve striatu ukázalo, že vysoce stereotypní chování může být zprostředkováno také zvýšenou aktivitou přímé dráhy v zapojení bazální ganglia-thalamus-kortex (Presti et al., 2005). Na stereotypní chování může mít vliv také frontální kůra, kdy byla zjištěna zvýšená hladina cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP), ve striatu změny hladiny nebyly detekovány. Opakované podání fluoxetinu způsobilo pokles stereotypního chování stejně jako snížení hladiny cAMP (Korff et al., 2009).

Hlavní výhodou tohoto modelu je spontánní vznik stereotypního chování bez potřebných zásahů experimentátora. Do budoucna by mohl být předmětem pro studium genetických predispozic a environmentálních vlivů na tento typ chování. Bohužel, i když

prvotní studie zjišťující podobu stereotypů byla prováděna se samci i samicemi, ve svém rukopise autoři neuvádějí, jestli se prokázaly signifikantní rozdíly mezi pohlavími.

3.2.4. Plánováním indukovaná polydipsie

Potravně deprivovaní potkani, kteří jsou vystaveni přerušovanému příjmu potravy, začnou trpět vysokou žíznivostí (polydipsie) (Falk et al., 1966). Hladoví potkani se cvičili na odměnu v podobě potravy v pravidelných intervalech s přístupem k vodě. Po 3-5 týdnech takového tréninku se u nich až desetkrát zvýšila spotřeba vody (Woods et al., 1993). Polydipsie se tak stává přehnaným projevem normálního chování, což svědčí o podobnosti se symptomy OCD. Návrh toho typu chování jako animálního modelu OCD byl podložen výzkumem účinku léčiv. Nápadná polydipsie byla redukována chronickým podáváním hned několika medikamentů, klomipraminem, fluoxetinem a fluvoxaminem. A stejně jako u jiných modelů, ani zde podávání tricyklického antidepresiva desipraminu, antipsychotického haloperidolu ani anxiolytického diazepamu nemělo žádný účinek (Woods et al., 1993). Tento model by tak mohl být užitečný při studiu anti-kompulzivních látek při léčbě OCD.

Dalším důkazem pro spojení kompulzivního chování s funkcí serotoninového systému je účinek 5-HT_{2C} agonisty (WAY 163909), který zapříčinil snížení kompulzivity polydipsie. Tento efekt byl zpětně potlačen 5-HT_{2C/2B} antagonistou (SB 206553) a 5-HT_{2C} antagonistou (SB 242084) (Rosenzweig-Lipson et al., 2007). Využitím antagonistů serotoninových receptorů (WAY 100635 a GR 127935) se dokázal urychlit nástup účinku SSRI fluoxetinu a redukce symptomů polydipsie (Hogg et al., 2004). Proto by tento model mohl být využíván k predikci nástupu léčebného účinku antidepresiv.

Pro získání poznatků z oblasti nervových funkcí a případně data pro další možnost inhibovat toto chování kromě farmakologické, byla provedena hloubková mozková stimulace v oblastech *nucleus accumbens*, mediodorzálního thalamického jádra a *stria terminalis*. V této studii způsobila vysokofrekvenční stimulace snížení závažnosti polydipsie. I když se DBS těchto oblastí zdá být efektivní i při zmírnění symptomů OCD u pacientů (Sturm et al., 2003; Tass et al., 2003), výsledky studie zahrnující tyto oblasti do modelu plánováním vyvolané polydipsie nejsou průkazné. Získaná data z této studie jsou ale sporná, neboť autoři do pokusu nezařadili kontrolní skupiny zvířat ani nesledovali žádné jiné projevy chování, takže není zaručeno, že jsou získaná data specifická právě pro

tento model. Není zaručeno, že obdobná stimulace jiných mozkových oblastí by neměla stejný efekt na projev polydipsie (Van Kuyck et al., 2008).

Model vyvolané polydipsie se zdá být funkčním modelem OCD jak v ohledu farmakologické terapie tak neurálního zapojení. Bohužel, výsledná data mohou být považována za nespolehlivá. Před dalším výzkumem tohoto fenoménu, by bylo vhodné porovnat získané výsledky s kontrolní skupinou zvířat.

3.3. Neurovývojový model

Relativně nově navrženým modelem OCD je neonatální podávání klomipraminu potkanům, který se jako jediný řadí do skupiny neurovývojových modelů. Avšak, sem by mohly patřit také modely genetické - díky časně genetické manipulaci. V tomto případě časně postnatální podávání klomipraminu, tricyklického antidepresiva, vyvolá v dospělosti symptomatologické projevy choroby společně s obdobnými biochemickými modifikacemi kortiko-thalamo-striálních drah, které můžeme pozorovat u OCD pacientů (Andersen et al., 2010). Právě klomipramin je častou volbou při léčbě OCD, ale zde je použit v citlivé fázi vývoje, kdy se jeho vliv zdá být protikladný s podáváním až při léčbě OCD (Andersen, 2003). V testech již dospělých zvířat se prokázala řada behaviorálních změn podobných těm, které nastávají jako symptomy OCD, jako je zvýšená úzkost, zhoršení pracovní paměti a schopnosti přeučování, setrvačné chování nebo shromažďování (Andersen et al., 2010).

Kromě behaviorálních testů byla u zvířat s kompulzivním fenotypem věnována pozornost také expresi serotoninových receptorů 5-HT1A, 5-HT1D, 5-HT2C a dopaminových D2 receptorů ve striatu, orbitofrontální kůře a dalších oblastech. Vyšší úroveň byla zaznamenána jen pro 5-HT2C v orbitofrontální kůře a pro D2 receptory ve striatu zvířat, která dostávala klomipramin v časně fázi svého vývoje. Neobjevily se žádné rozdíly v expresi 5-HT1A nebo 5-HT1D (Andersen et al., 2010).

Přes mnoho studovaných možností příčin OCD je relativně novým poznatkem možnost vývoje choroby nebo jejích příznaků po nějaké životní události v dětství (Mathews et al., 2008). V tomto směru by modelování neonatálního vývoje nervové soustavy u OCD mohlo vést k novým poznatkům.

3.4. Farmakologické modely

Hlavním principem farmakologického modelování je pomocí chemické látky, léčiva, vyvolat určité chování, jehož prvky budou podobné specifickým charakteristikám daného onemocnění u lidských pacientů. Konkrétně v případě OCD se uvádí tři hlavní farmakologické modely a to 8-OH-DPAT indukovaný pokles spontánní alternace, setrvačné chování vyvolané mCPP a quinpirolem vyvolaná kompulzivní kontrola.

3.4.1. 8-OH-DPAT indukovaný pokles spontánní alternace

Spontánní alternace se projevuje u zvířat v testech T-bludiště, kde v případě, že si potkan při prvním pokusu vybere levé rameno, bude při příští volbě následovat s nejvyšší pravděpodobností výběr pravého (Walker et al, 1955; cit. dle Dember et al, 1958). Postupně tak zvíře prozkoumává nová místa. Snížení této schopnosti souvisí s perseverací a nerozhodností, dvěma specifickými aspekty OCD. Za jeden ze zvířecích modelů je považován útlum takového střídavého chování farmakologickými prostředky, jako je 8-OH-DPAT (8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tetralin hydrobromid, 5-HT_{1A} agonista) nebo také 5-MeODMT (5-methoxy-N,N-dimethyl-tryptamine, neselektivní 5-HT agonista) (Yadin et al, 1991). Zpočátku vyrovnaný výběr mezi oběma rameny T-bludiště se po aplikaci léčiva mění v opakovanou volbu jednoho z ramen.

Tento model pomáhá také při mapování efektivních léčebných prostředků z řad antidepressiv. Bylo prokázáno zlepšení spontánního chování po přeléčení SSRI fluoxetinem (Fernández-Guasti et al, 2006; Yadin et al, 1991), a SRI klomipraminem, oproti tomu kladný účinek desipraminu nebyl potvrzen (Fernández-Guasti et al, 2003). Při hledání podobností mezi ověřenými způsoby léčby OCD a možnostmi zmírnění snížené spontánní alternace se ukázalo, že u tohoto modelu snižuje příznaky léze thalamického retikulárního jádra, což by poukazovalo na určité podobnosti v neurálním propojení s OCD. Na rozdíl od léze orbitofrontální kůry, která žádný efekt na alternaci (Andrade et al, 2009). Nejen léze ale také nízkofrekvenční stimulace thalamického retikulárního jádra zmírňují účinky 8-OH-DPAT (Andrade et al, 2010). V celkovém obrazu se zdá, že se 8-OH-DPAT-indukovaná redukce spontánní alternace hodí více pro studium medikamentů pro OCD, než neurálních souvislostí, kde současné znalosti předkládají složitěji interpretovatelné výsledky.

Studie naznačují vliv pohlaví a pohlavních hormonů na míru redukce spontánní alternace u tohoto modelu OCD (Ulloa et al., 2004). U samčího i samičího pohlaví 8-OH-DPAT vyvolal perseveraci (opakovanou volbu jednoho ramene) bez rozdílu, avšak vznik takového chování je u samic podmíněno fází cyklu. Během estru je kompulzivní chování redukováno, v ostatních fázích estrálního cyklu je perseverace přítomna. Podobné změny nastávají i během gestace. V jejím průběhu je perseverativní chování vyvoláváno, ale na jejím konci je snižováno. Během laktace je perseverace úplně blokována (Agrati et al., 2005). Mnohem silnější efekt podávaného 8-OH-DPAT byl prokázán u mladých prepubertálních jedinců samčího pohlaví (Ulloa et al., 2004). Rozdíly mohou souviset s vyšší hladinou testosteronu (a tedy i estrogenů), který podporuje vývoj hipokampu, struktury zodpovědné za spontánní alternace, a dalších mozkových oblastí (Isgor et al., 1998). Obdobné výsledky přispívají k rozpoznání úlohy pohlavních hormonů v OCD. V souvislosti s hormonálním systémem existují práce zjišťující vliv neurosteroidních látek na spontánní alternaci. Zjištění, že u pacientů s OCD se projevuje určitá deregulace neurosteroidů (Bigos et al., 2009), přivedlo výzkumné týmy ke studiu tohoto fenoménu u modelu 8-OH-DPAT indukovaného snížení alternace, ale i u modelu zahrabávání kuliček (viz výše). Allopregnanolon, metabolit progesteronu, ve studii zmírňoval účinky 8-OH-DPAT, opačný účinek se projevil u dehydroisoandrosteronu (DHAS) (Umathe et al., 2009).

Tento model však není vhodný pro studium všech stránek OCD, hlavním důvodem je to, že psychiatrické okolnosti tohoto modelu nejsou běžné jen u OCD, ale také například u schizofrenie, Parkinsonovy choroby nebo deprese a bipolární poruchy (Hozumi et al., 2000; Waford et al., 2010). Dalším důvodem je také to, že snížená alternace byla prokázána u narušení mnoha neuropřenaškových systémů, kromě serotoninového také glutamátový, GABA, acetylcholinový, dopaminový a noradrenalinový (Myhrer, 2003).

3.4.2. *mCPP indukované setrvační chování*

Stejně jako u modelu vyvolaného pomocí 8-OHDPAT, i u tohoto modelu je podstatou aktivace serotonergního systému, která zapříčiní zvýšení persistence. Projevem takového setrvačního chování jsou „*side bias*“ (předsudky, vychýlení). Pomocí látky mCPP, agonista serotoninových receptorů 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C} a 5-HT_{1D}, je po tréninku v T-bludišti vyvoláno znovuobjevené (zvýšené) setrvační chování. Pokud autoři předléčili zvířata fluoxetinem a teprve poté podávali mCPP, pak k žádnému signifikantnímu zvýšení persistence

nedocházelo. Takové předlčení ale nefungovalo při použití desipraminu nebo diazepamu (Tsaltas et al., 2005).

I když se tento model podobá OCD v účinku léčebných medikamentů, není pro praktické využití příliš vhodný kvůli obzvláště vysoké časové náročnosti.

3.4.3. Quinpirolem indukovaná kompulzivní kontrola

Agonista D2/D3 dopaminových receptorů, quinpirol, byl navržen pro modelování OCD v roce 1998 výzkumnou skupinou prof. Szechtmana (1998) pro konkrétní formu symptomů a to kompulzivní kontrolu. Mezi ostatními je tento model výjimečný pro svoji jedinečnou nápodobou jedné konkrétní formy kompulzivního jednání u OCD pacientů.

Kompulzivní kontrola u pacienta s OCD je specificky charakterizován podle DMS-IV a diagnostikován pomocí sebezpozorování pacienta, což bohužel nemůže být použito u zvířete. Bylo sestaveno 5 etologických kritérií pro hodnocení a popis chování u OCD, které nejsou závislé na verbálním popisu testovaného subjektu. Taková kritéria tak mohou sloužit k hodnocení chování podobného tomu u OCD pacientů, a proto je možné aplikovat takový behaviorální test také u dalších živočišných druhů. 1. V prostoru (místnost u pacienta, experimentální aréna u potkanů), kde se subjekt pohybuje je několik objektů, ke kterým se vrací mnohem častěji než k jiným. 2. K těmto preferovaným objektům se vrací po mnohem kratší době než k jiným objektům v prostoru a (3.) mezi jednotlivými návštěvami preferovaných objektů nenavštíví příliš mnoho ostatních. 4. Na preferovaných místech je prováděna specifická sada úkonů, která bude odlišná od těch, které jsou prováděny na jiných místech místnosti. 5. Pokud se změní rozložení nebo obsazení arény, změní se i aktivita subjektu (Szechtman et al., 1998).

V takovémto pozorovaném chování se odráží neochota opustit daný objekt až posedlost jím, znaky chování podobné rituálnímu a v neposlední řadě také vztah mezi rituály a vnějším prostředím. U všech sledovaných charakteristik chování byly pozorovány ostré rozdíly mezi zvířaty, kterým byl podáván quinpirol a kontrolními zvířaty. I když u prvních třech charakteristik je ještě zapotřebí porovnat výsledky s obdobnými klinickými testy, ritualistické chování (Leckman et al., 1997) a ovlivnění prostředím (Zadicario et al., 2007) bylo u pacientů již potvrzeno.

Dalším rysem quinpirolového animálního modelu je pohybová senzitivizace (Szechtman et al., 1998), která nemusí být způsobena jednoduše opakovaným podáváním látky, ale

může být ovlivňována i faktory okolního prostředí. Studie senzitivace bromokriptinem, D2 agonistou, prokázala pohybovou senzitivaci pouze v prostředí mimo domácí klec (Hoffman et al., 1992). Také opakované podávání quinpirolu způsobuje pohybovou senzitivaci jak v ohledu zvýšené lokomoce, tak také prostorovém rozložení (Szechtman, 1993).

Autoři vyzkoušeli vliv klomipraminu na zvířata, která po léčbě quinpirolem vykazovala kompulzivní chování. Ukázalo se, že u prvních dvou aspektů očekávaného kompulzivního chování prokázala zvířata výrazné zlepšení symptomů (Szechtman et al., 1998). I když je tento model citlivý na léčbu používanou i v klinických testech, vypadá to, že OCD symptomy může modelovat jen částečně. Jak ukazují klinické studie, účinnost léčby klomipraminem u pacientů s OCD je přibližně 50 % a je vysoká pravděpodobnost recidivy onemocnění (Leonard et al., 1989). Je tedy možné, že podávání quinpirolu a vznik kompulzivního chování odráží jen určitý typ OCD, který je vůči klomipraminu citlivý.

Dvorkinová et al., (2010) testovali funkční roli *nucleus accumbens*, orbitofrontální kůry a basolaterální amygdaly ve vzniku kompulzivní kontroly u zvířat, kterým byl podáván quinpirol. Inaktivace basolaterální amygdaly pomocí léze se nijak neprojevila, na rozdíl od lézí *nucleus accumbens* a orbitofrontální kůry, které způsobily značné změny v kompulzivní kontrole. Inaktivace *nucleus accumbens* se projevila zvýšením kontroly objektů a redukcí délky jednotlivých kontrol objektů, což ukazuje na razantnější průběh kompulzivní kontroly (Dvorkin et al., 2010). *Nucleus accumbens* má tedy v kompulzivním chování vliv na řízení intenzity a razantnosti kontrolování (*vigor*), což je potvrzováno dalšími studii o vlivu *nucleus accumbens* na tvorbu motivovaného pohybového chování (Niv et al., 2007). V případě lézí orbitofrontální kůry došlo k prodloužení doby mezi kontrolami preferovaných objektů v prostoru a zvýšení počtu návštěv okolních oblastí při návratu k těmto objektům (Dvorkin et al., 2010). Tento výsledek poukazuje na roli mozkové kůry v řízení koncentrace (*focus*) kompulzivního chování. Takový projev je v souladu s funkcí orbitofrontální kůry stanovení potenciální hodnoty odměny a zaměření pozornosti na dosažení cíle (Wallis et al., 2007). Výsledky ukazují nejen na účast *nucleus accumbens* a orbitofrontální kůry v tomto chování, ale také na zřetelnou rozličnost jejich rolí.

Studie založené na hluboké mozkové stimulaci (DBS) v *nucleus accumbens* u lidské OCD (viz výše) stejně jako u quinpirolem indukované kompulzivní kontroly objevily

reverzibilní zmírnění kompulzivního chování. Elektrickou modulací aktivity *nucleus accumbens* se docílilo redukce symptomů kompulzivní kontroly (Mundt et al, 2009).

Kompulzivní kontrola zvířat je tedy výsledkem propojení aktivit několika dílčích separovaných neurálních mechanismů (Dvorkin et al, 2010). Toto poznání umožňuje vytvoření účinnější léčby OCD, jestliže ji zaměříme na více než jednu mozkovou oblast.

4. Závěr

Obsedantně-kompulzivní porucha je velmi rozšířenou a závažnou komplikací lidského života. V jakékoli formě je toto onemocnění velmi náročné na psychický stav pacienta. Z mnoha důvodů nemohou být všechny potřebné studie prováděny přímo na pacientech trpících touto poruchou, a proto je většina výzkumných hypotéz testována na zvířecích modelech. Animální modely obsedantně-kompulzivní poruchy jsou založeny na podobnosti behaviorálního projevu zvířete se symptomy nemoci. U všech platí, že nikdy nepoznáme pravý psychologický stav zvířete, ale jsme odkázáni jen na nějakým způsobem sledovatelné a měřitelné funkce. Takové hodnocení chování není lehké ani u klinických testů pacientů s OCD, ti často svůj stav hodnotí samostatně v dotazníku, nebo ho popisují příbuzní pacienta. Klinická praxe navazuje na výsledky studií animálních modelů jen velmi obtížně a to i přes velké množství dat, které tyto studie produkují. V dnešní době, kdy neznáme pravou podstatu tohoto heterogenního onemocnění, není snadné odlišit hodnotná data od méně podstatných výsledků. Proto je velmi důležitý správný výběr animálního modelu obsedantně-kompulzivní poruchy. Každý z výše diskutovaných modelů má své přednosti ale také hranice, které vymezují možnosti jejich použití.

5. Seznam literatury

- Abelson JF, Kwan KY, O’Roak BJ, Baek DY, Stillman A a, Morgan TM, Mathews C a, Pauls DL, Rašin M-R, Gunel M, Davis NR, Ercan-Sencicek a G, Guez DH, Spertus J a, Leckman JF, Dure LS, Kurlan R, Singer HS, Gilbert DL, Farhi A, Louvi A, Lifton RP, Šestan N, State MW.** Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette’s syndrome. *Science (New York, N.Y.)* 310: 317–320, 2005.
- Agrati D, Fernández-Guasti A, Zuluaga MJ, Uriarte N, Pereira M, Ferreira A.** Compulsive-like behaviour according to the sex and the reproductive stage of female rats. *Behavioural brain research* 161: 313–319, 2005.
- Albelda N, Bar-On N, Joel D.** The role of NMDA receptors in the signal attenuation rat model of obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology* 210: 13–24, 2010.
- Aldridge JW, Anderson RJ, Murphy JT.** The role of the basal ganglia in controlling a movement initiated by a visually presented cue. *Brain Research* 192: 3–16, 1980.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL.** Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annual Review of Neuroscience* 9: 357–381, 1986.
- Alonso P, Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, Deus J, Menchón JM, Capdevila A, Vallejo J.** Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *The American Journal of Psychiatry* 158: 1143–1145, 2001.
- American Psychiatric Association.** *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- American Psychiatric Association.** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
- Andersen SL, Greene-Colozzi E a, Sonntag KC.** A novel, multiple symptom model of obsessive-compulsive-like behaviors in animals. *Biological psychiatry* 68: 741–747, 2010.
- Andersen SL.** Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 27: 3–18, 2003.
- Andrade P, Carrillo-Ruiz JD, Ramírez Y, Jiménez F.** Effects of Thalamic Reticular Nucleus Electrical Stimulation in Rats in a T-maze Perseverative Behavior Model Induced by 8-OH-DPAT. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society* 13: 2–9, 2010.
- Andrade P, Fernández-Guasti A, Carrillo-Ruiz JD, Ulloa RE, Ramírez Y, Reyes R, Jiménez F.** Effects of bilateral lesions in thalamic reticular nucleus and orbitofrontal cortex in a T-maze perseverative model produced by 8-OH-DPAT in rats. *Behavioural brain research* 203: 108–112, 2009.
- Anholt GE, Van Oppen P, Emmelkamp PMG, Cath DC, Smit JH, Van Dyck R, Van Balkom AJLM.** Measuring obsessive-compulsive symptoms: Padua Inventory-Revised vs. Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. *Journal of anxiety disorders* 23: 830–835, 2009.
- Aruga J, Mikoshiba K.** Identification and characterization of Slitrk, a novel neuronal transmembrane protein family controlling neurite outgrowth. *Molecular and Cellular Neuroscience* 24: 117–129, 2003.
- Assunção MC, Lucas da Conceição Costa D, Mathis MA De, Gedanke Shavitt R, Arzeno Ferrão Y, Rosário MC Do, Constantino Miguel E, Rodrigues Torres A.** Social phobia in obsessive-compulsive disorder: Prevalence and correlates. *Journal of affective disorders* 143: 138–147, 2012.
- Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B.** Plasma nitrate values in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences* 59: 621–3, 2005.
- Baxter L, Phelps M, Mazziotta J, Guze B, Schwartz J, Selin C.** Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder: A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Archives of General Psychiatry* 44: 211–218, 1987.
- Baxter LR, Schwartz JM, Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl JJ, Guze BH, Fairbanks L.** Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *The American journal of psychiatry* 145: 1560–1563, 1988.
- Belotto-Silva C, Diniz JB, Malavazzi DM, Valério C, Fossaluzza V, Borcato S, Seixas A a, Morelli D, Miguel EC, Shavitt RG.** Group cognitive-behavioral therapy versus selective serotonin reuptake

inhibitors for obsessive-compulsive disorder: a practical clinical trial. *Journal of anxiety disorders* 26: 25–31, 2012.

Berntson GG, Jang JF, Ronca a E. Brainstem systems and grooming behaviors. *Annals of the New York Academy of Sciences* 525: 350–362, 1988.

Berridge KC, Aldridge JW, Houchard KR, Zhuang X. Sequential super-stereotypy of an instinctive fixed action pattern in hyper-dopaminergic mutant mice: a model of obsessive compulsive disorder and Tourette's. *BMC biology* 3: 4, 2005.

Berridge KC, Fentress JC, Parr H. Natural syntax rules control action sequence of rats. *Behavioural Brain Research* 23: 59–68, 1987.

Bienvenu OJ, Samuels JF, Riddle M a, Hoehn-Saric R, Liang KY, Cullen B a, Grados M a, Nestadt G. The relationship of obsessive-compulsive disorder to possible spectrum disorders: results from a family study. *Biological psychiatry* 48: 287–293, 2000.

Bienvenu OJ, Wang Y, Shugart YY, Welch JM, Grados M a, Fyer a J, Rauch SL, McCracken JT, Rasmussen S a, Murphy DL, Cullen B, Valle D, Hoehn-Saric R, Greenberg BD, Pinto A, Knowles J a, Piacentini J, Pauls DL, Liang KY, Willour VL, Riddle M, Samuels JF, Feng G, Nestadt G. Sapap3 and pathological grooming in humans: Results from the OCD collaborative genetics study. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 150B: 710–720, 2009.

Bigos K, Folan M, Jones M, Haas G, Kroboth F, Kroboth P. Dysregulation of neurosteroids in obsessive compulsive disorder. *Journal of psychiatric ...* 43: 442–445, 2009.

Blier P, Bouchard C. Modulation of 5-HT release in the guinea-pig brain following long-term administration of antidepressant drugs. [Online]. *British journal of pharmacology* 113: 485–95, 1994.

Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Rosario MC, Pittenger C, Leckman JF. Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *The American journal of psychiatry* 165: 1532–1542, 2008.

Bohne A, Keuthen N, Wilhelm S. Pathologic hairpulling, skin picking, and nail biting. *Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists* 17: 227, 2005.

Boon WC, Horne MK. Aromatase and its inhibition in behaviour, obsessive compulsive disorder and parkinsonism. *Steroids* 76: 816–9, 2011.

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* 4: 127–138, 1996.

Broekkamp CL, Rijk HW, Joly-Gelouin D, Lloyd KL. Major tranquilizers can be distinguished from minor tranquilizers on the basis of effects on marble burying and swim-induced grooming in mice. *European Journal of Pharmacology* 126: 223–229, 1986.

Bult a, Lynch CB. Nesting and fitness: lifetime reproductive success in house mice bidirectionally selected for thermoregulatory nest-building behavior. *Behavior genetics* 27: 231–240, 1997.

Bult a, Lynch CB. Breaking through artificial selection limits of an adaptive behavior in mice and the consequences for correlated responses. *Behavior genetics* 30: 193–206, 2000.

Burton FH, Hasel KW, Bloom FE, Sutcliffe JG. Pituitary hyperplasia and gigantism in mice caused by a cholera toxin transgene. *Nature* 350: 74–77, 1991.

Campbell KM, De Lecea L, Severynse DM, Caron MG, McGrath MJ, Sparber SB, Sun LY, Burton FH. OCD-Like behaviors caused by a neuropotentiating transgene targeted to cortical and limbic D1+ neurons. [Online]. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19: 5044–53, 1999. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10366637>.

Campbell KM, Veldman MB, McGrath MJ, Burton FH. TS+OCD-like neuropotentiating mice are supersensitive to seizure induction [Online]. *NeuroReport* 11, 2000. http://journals.lww.com/neuroreport/Fulltext/2000/07140/TS_OCD_like_neuropotentiating_mice_are.53.aspx.

Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Fustini M, Serpente S, Boyd J, Korach KS, Simpson ER. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *The New England Journal of Medicine* 337: 91–95, 1997.

Cartwright C, Hollander E. SSRIs in the treatment of obsessive-compulsive disorder. [Online]. *Depression and anxiety* 8 Suppl 1: 105–13, 1998. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9809222>.

Catapano F, Monteleone P, Fuschino A, Maj M, Kemali D. Melatonin and cortisol secretion in patients with primary obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research* 44: 217–225, 1992.

Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine Receptor Binding Predicts Clinical and Pharmacological Potencies of Antischizophrenic Drugs. *Science* 192: 481–483, 1976.

Dantzer R. Behavioral, Physiological and Functional Aspects of Stereotyped Behavior: A Review and a Re-Interpretation. *Journal of animal science*. .

Delorme R, Bille A, Betancur C, Mathieu F, Chabane N, Mouren-Simeoni MC, Leboyer M. Exploratory analysis of obsessive compulsive symptom dimensions in children and adolescents: a prospective follow-up study. *BMC psychiatry* 6: 1, 2006.

Dember WN, Fowler H. Spontaneous alternation behavior. *Psychological Bulletin* 55: 412–428, 1958.

Dickel D, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ, Wu X, Fischer DJ, Van Etten-Lee M, Himle JA, Leventhal BL, Cook EH, Hanna GL. Association testing of the positional and functional candidate gene SLC1A1/EAAC1 in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry* 63: 778–785, 2006.

Du Y, Weed SA, Xiong W, Trudy D, Parsons JT, Marshall TD. Identification of a Novel Cortactin SH3 Domain-Binding Protein and Its Localization to Growth Cones of Cultured Neurons Identification of a Novel Cortactin SH3 Domain-Binding Protein and Its Localization to Growth Cones of Cultured Neurons. .

Dvorkin A, Silva C, McMurrin T, Bisnaire L, Foster J, Szechtman H. Features of compulsive checking behavior mediated by nucleus accumbens and orbital frontal cortex. *The European journal of neuroscience* 32: 1552–63, 2010.

Egashira N, Harada S, Okuno R, Matsushita M, Nishimura R, Mishima K, Iwasaki K, Orito K, Fujiwara M. Involvement of the sigma1 receptor in inhibiting activity of fluvoxamine on marble-burying behavior: comparison with paroxetine. *European journal of pharmacology* 563: 149–54, 2007.

Egashira N, Okuno R, Harada S, Matsushita M, Mishima K, Iwasaki K, Nishimura R, Oishi R, Fujiwara M. Effects of glutamate-related drugs on marble-burying behavior in mice: implications for obsessive-compulsive disorder. *European journal of pharmacology* 586: 164–70, 2008a.

Egashira N, Okuno R, Matsushita M, Abe M, Mishima K, Iwasaki K, Nishimura R, Oishi R, Fujiwara M. Aripiprazole inhibits marble-burying behavior via 5-hydroxytryptamine (5-HT)_{1A} receptor-independent mechanisms. *European journal of pharmacology* 592: 103–8, 2008b.

Ellenbroek B, Cools A. Animal models with construct validity for schizophrenia. *Behavioural pharmacology* 1: 469–490, 1990.

Erdal ME, Tot S, Yazici K, Yazici A, Herken H, Erdem P, Derici E, Camdeviren H. Lack of association of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in obsessive-compulsive disorder. *Depression and anxiety* 18: 41–5, 2003.

Falk JL. Schedule-induced polydipsia as a function of fixed interval length. *Journal of the experimental analysis of behavior* 9: 37–39, 1966.

Fallon B, Liebowitz M, Campeas R, Schneier F, Marshall R, Davies S, Goetz D, Klein D. Intravenous Clomipramine for Obsessive-Compulsive Disorder Refractory to Oral Clomipramine. *archi* 55: 918–924, 1998.

Fernández-Guasti a, Ulloa RE, Nicolini H. Age differences in the sensitivity to clomipramine in an animal model of obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology* 166: 195–201, 2003.

Fernández-Guasti A, Agrati D, Reyes R, Ferreira A. Ovarian steroids counteract serotonergic drugs actions in an animal model of obsessive-compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 31: 924–34, 2006.

Fisher CR, Graves KH, Parlow a F, Simpson ER. Characterization of mice deficient in aromatase (ArKO) because of targeted disruption of the *cyp19* gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95: 6965–70, 1998.

Flaisher-Grinberg S, Klavir O, Joel D. The role of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors in the signal attenuation rat model of obsessive-compulsive disorder. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* 11: 811–25, 2008.

Franklin ME, Abramowitz JS, Kozak MJ, Levitt JT, Foa EB. Effectiveness of exposure and ritual prevention for obsessive-compulsive disorder: randomized compared with nonrandomized samples. *Journal of consulting and clinical psychology* 68: 594–602, 2000.

Funke L, Dakoji S, Brecht DS. Membrane-associated guanylate kinases regulate adhesion and plasticity at cell junctions. *Annual review of biochemistry* 74: 219–45, 2005.

Geller DA. Obsessive-Compulsive and Spectrum Disorders in Children and Adolescents. *Psychiatric Clinics of North America* 29: 353–370, 2006.

Gill M, Daly G, Heron S, Hawi Z, Fitzgerald M. Confirmation of association between attention deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism. 4: 311–313, 1997.

Goodman W, Rasmussen S, Leckman J. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 152: 76–84, 1995.

Goodman WK, Mcdougle CJ, Prince LH, Riddle MA, Pauls D, Leckman J. Beyond the serotonin hypothesis: A role for dopamine in some forms of obsessive compulsive disorder? *Journal of Clinical Psychiatry* 51 (Suppl): 36–43, 1990.

Grabe HJ, Ruhrmann S, Ettelt S, Buhtz F, Hochrein A, Schulze-Rauschenbach S, Meyer K, Kraft S, Reck C, Pukrop R, Freyberger HJ, Klosterkötter J, Falkai P, John U, Maier W, Wagner M. Familiality of obsessive-compulsive disorder in nonclinical and clinical subjects. *The American journal of psychiatry* 163: 1986–92, 2006.

Graybiel A. The basal ganglia and chunking of action repertoires. *Neurobiology of learning and memory* 70: 119–36, 1998.

Greenberg BD, Gabriels L a, Malone D a, Rezai a R, Friehs GM, Okun MS, Shapira N a, Foote KD, Cosyns PR, Kubu CS, Malloy PF, Salloway SP, Giftakis JE, Rise MT, Machado a G, Baker KB, Stypulkowski PH, Goodman WK, Rasmussen S a, Nuttin BJ. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Molecular psychiatry* 15: 64–79, 2010.

Greene-Schloesser D, Van der Zee E, Sheppard D, Castillo M, Gregg K, Burrow T, Foltz H, Slater M, Bult-Ito A. Predictive validity of a non-induced mouse model of compulsive-like behavior. *Behavioural brain research* 221: 55–62, 2012.

Greer JM, Capecchi MR. Hoxb8 is required for normal grooming behavior in mice. *Neuron* 33: 23–34, 2002.

Hanna GL, Himle J a, Curtis GC, Gillespie BW. A family study of obsessive-compulsive disorder with pediatric probands. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 134B: 13–9, 2005.

Heisler LK, Zhou L, Bajwa P, Hsu J, Tecott LH. Serotonin 5-HT_{2C} receptors regulate anxiety-like behavior. *Genes, brain, and behavior* 6: 491–496, 2007.

Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. Reviews and Overviews A Review and Meta-Analysis of the Genetic Epidemiology of Anxiety Disorders. *American Journal of Psychiatry* 158: 1568–1578, 2001.

Hill RA, McInnes KJ, Gong ECH, Jones MEE, Simpson ER, Boon WC. Estrogen deficient male mice develop compulsive behavior. *Biological psychiatry* 61: 359–366, 2007.

Hoehn-Saric R, Ninan P, Black D. Multicenter double-blind comparison of sertraline and desipramine for concurrent obsessive-compulsive and major depressive disorders. *Archives of General Psychiatry* 57: 76–82, 2000.

Hoffman D, Wise R. Locomotor-activating effects of the D2 agonist bromocriptine show environment-specific sensitization following repeated injections. *Psychopharmacology* 107: 277–284, 1992.

Hogg S, Dalvi A. Acceleration of onset of action in schedule-induced polydipsia: combinations of SSRI and 5-HT1A and 5-HT1B receptor antagonists. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 77: 69–75, 2004.

Hollander E, Braun A, Simeon D. Should OCD leave the anxiety disorders in DSM-V? The case for obsessive compulsive-related disorders. *Depression and anxiety* 25: 317–329, 2008.

Hollander E, CM D, Nitescu A, AI E. Serotonergic function in obsessive-compulsive disorder: Behavioral and neuroendocrine responses to oral m-chlorophenylpiperazine and fenfluramine in patients and healthy volunteers. *Archives of General Psychiatry* 49: 21–28, 1992.

Hollander E, Rossi N. Risperidone augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 6: 397–401, 2003.

Holstege JC, De Graaff W, Hossaini M, Cardona Cano S, Jaarsma D, Van den Akker E, Deschamps J. Loss of Hoxb8 alters spinal dorsal laminae and sensory responses in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105: 6338–6343, 2008.

Hozumi A, Hirata K, Tanaka H. Perseveration for Novel Stimuli in Parkinson ' s Disease : An Evaluation Based on Event-Related Potentials Topography. 15: 835–842, 2000.

Chakrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R, Khanna S. Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 30: 1735–40, 2005.

Chou-Green JM, Holscher TD, Dallman MF, Akana SF. Compulsive behavior in the 5-HT2C receptor knockout mouse. *Physiology & Behavior* 78: 641–649, 2003.

Christian CJ, Lencz T, Robinson DG, Burdick KE, Ashtari M, Malhotra AK. Gray matter structural alterations in obsessive – compulsive disorder : Relationship to neuropsychological functions. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 164: 123–131, 2008.

Ichimaru Y, Egawa T, Sawa A. 5-HT1A-receptor subtype mediates the effect of fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor, on marble-burying behavior in mice. *Japanese journal of ...* 68: 65–70, 1995.

Isgor C, Sengelaub DR. Prenatal gonadal steroids affect adult spatial behavior, CA1 and CA3 pyramidal cell morphology in rats. *Hormones and behavior* 34: 183–198, 1998.

Joel D, Avisar A, Doljansky J. Enhancement of excessive lever-pressing after post-training signal attenuation in rats by repeated administration of the D-sub-1 antagonist SCH 23390 or the D-sub-2 agonist quinpirole, but not the D-sub-1 agonist SKF 38393 or the D-sub-2 antagonist haloperidol. *Behavioral Neuroscience* 115: 1291–1300, 2001.

Joel D, Avisar A. Excessive lever pressing following post-training signal attenuation in rats: a possible animal model of obsessive compulsive disorder? *Behavioural brain research* 123: 77–87, 2001.

Joel D, Doljansky J, Roz N, Rehavi M. Role of the orbital cortex and of the serotonergic system in a rat model of obsessive compulsive disorder. *Neuroscience* 130: 25–36, 2005a.

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. *The European journal of neuroscience* 21: 2252–2262, 2005b.

Joel D. The signal attenuation rat model of obsessive-compulsive disorder: a review. *Psychopharmacology* 186: 487–503, 2006.

Karayorgou M, Altemus M, Galke BL, Goldman D, Murphy DL, Ott J, Gogos J a. Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94: 4572–5, 1997.

Karayiorgou M, Sobin C, Blundell ML, Galke BL, Malinova L, Goldberg P, Ott J, Gogos J a. Family-based association studies support a sexually dimorphic effect of COMT and MAOA on genetic susceptibility to obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry* 45: 1178–1189, 1999.

Klavir O, Flash S, Winter C, Joel D. High frequency stimulation and pharmacological inactivation of the subthalamic nucleus reduces “compulsive” lever-pressing in rats. *Experimental neurology* 215: 101–109, 2009.

Klavir O, Winter C, Joel D. High but not low frequency stimulation of both the globus pallidus and the entopeduncular nucleus reduces “compulsive” lever-pressing in rats. *Behavioural brain research* 216: 84–93, 2011.

Korff S, Stein DJ, Harvey BH. Stereotypic behaviour in the deer mouse: pharmacological validation and relevance for obsessive compulsive disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 32: 348–355, 2008.

Korff S, Stein DJ, Harvey BH. Cortico-striatal cyclic AMP-phosphodiesterase-4 signalling and stereotypy in the deer mouse: attenuation after chronic fluoxetine treatment. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 92: 514–220, 2009.

Van Kuyck K, Brak K, Das J, Rizopoulos D, Nuttin B. Comparative study of the effects of electrical stimulation in the nucleus accumbens, the mediodorsal thalamic nucleus and the bed nucleus of the stria terminalis in rats with schedule-induced polydipsia. *Brain research* 1201: 93–99, 2008.

Leckman J, GoodmanWK, North W, Chappell P, Prince L, Pauls D, Anderson G, Riddle M, McSwiggan-Hardin M, McDougle C, Barr L, Cohen D. Elevated cerebrospinal fluid levels of oxytocin in obsessive-compulsive disorder: Comparison with tourette’s syndrome and healthy controls. *Archives of General Psychiatry* 51: 782–792, 1994.

Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Ph D, Vitale A, Bondi C, Alsobrook J, Peterson BS, Cohen DJ, Rasmussen SA, Goodman WK, Mcdougle CJ, Pauls DL. Symptoms of Obsessive-Compulsive Disorder. *American Journal of Psychiatry* : 911–917, 1997.

Leonard H, Swedo S, Rapoport J. Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine and desipramine in children and adolescents: A double-blind crossover comparison [Online]. *Archives of General Psychiatry* 46: 1088–1092, 1989.
<http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810120030006>.

Levey a I, Hersch SM, Rye DB, Sunahara RK, Niznik HB, Kitt C a, Price DL, Maggio R, Brann MR, Ciliax BJ. Localization of D1 and D2 dopamine receptors in brain with subtype-specific antibodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90: 8861–5, 1993.

Lewis A. Problems of Obsessional illness. *Proceedings of the Royal Society of medicine* 29: 325–336, 1936.

Londei T, Valentini a M, Leone VG. Investigative burying by laboratory mice may involve non-functional, compulsive, behaviour. *Behavioural brain research* 94: 249–54, 1998.

Maltby N, Tolin DF, Worhunsky P, O’Keefe TM, Kiehl K a. Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: an event-related fMRI study. *NeuroImage* 24: 495–503, 2005.

Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, Olivelli M, Castrogiovanni P, Rossi S. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette’s syndrome (TS). *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* 9: 95–100, 2006.

Mataix-Cols D, Nakatani E, Micali N, Heyman I. Structure of Obsessive-Compulsive Symptoms in Pediatric OCD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 47: 773–778, 2008.

Mataix-Cols D, Rauch SL, Baer L, Eisen JL, Shera DM, Goodman WK, Rasmussen S a, Jenike M a. Symptom stability in adult obsessive-compulsive disorder: data from a naturalistic two-year follow-up study. *The American journal of psychiatry* 159: 263–8, 2002.

Mathews C a, Kaur N, Stein MB. Childhood trauma and obsessive-compulsive symptoms. *Depression and anxiety* 25: 742–751, 2008.

De Mathis MA, Do Rosario MC, Diniz JB, Torres AR, Shavitt RG, Ferrão YA, Fossaluza V, De Bragança Pereira CA, Miguel EC. Obsessive-compulsive disorder: influence of age at onset on comorbidity patterns. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 23: 187–194, 2008.

McDougle C, Goodman W, Leckman J, Lee N, Heninger G, Price L. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: A double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Archives of General Psychiatry* 51: 302–308, 1994.

McDougle CJ, Barr LC, Goodman WK, Price LH. Possible role of neuropeptides in obsessive compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 24: 1–24, 1999.

McElroy SL, Phillips KA, Keck PE. Obsessive compulsive spectrum disorder. *The Journal of clinical psychiatry* 55 Suppl: 33, 1994.

McGrath MJ, Campbell KM, Veldman MB, Burton FH. Anxiety in a transgenic mouse model of cortical-limbic neuropotentiated compulsive behavior. *Behavioural Pharmacology* 10, 1999.

McKay D, Piacentini J, Greisberg S, Graae F, Jaffer M, Miller J. The structure of childhood obsessions and compulsions: dimensions in an outpatient sample. *Behaviour research and therapy* 44: 137–46, 2006.

Menzies L, Achard S, Chamberlain SR, Fineberg N, Chen C, Sahakian BJ, Robbins TW, Bullmore E. Neurocognitive endophenotypes of obsessive-compulsive disorder. *Brain* 130: 3223–3236, 2007.

Mundt A, Klein J, Joel D, Heinz A, Djodari-Irani A, Harnack D, Kupsch A, Orawa H, Juckel G, Morgenstern R, Winter C. High-frequency stimulation of the nucleus accumbens core and shell reduces quinpirole-induced compulsive checking in rats. *The European journal of neuroscience* 29: 2401–12, 2009.

Myhrer T. Neurotransmitter systems involved in learning and memory in the rat: a meta-analysis based on studies of four behavioral tasks. *Brain Research Reviews* 41: 268–287, 2003.

Nabeyama M, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakao T, Nakatani E, Togao O, Yoshizato C, Yoshioka K, Tomita M, Kanba S. Functional MRI study of brain activation alterations in patients with obsessive-compulsive disorder after symptom improvement. *Psychiatry research* 163: 236–247, 2008.

Ninan PT, Koran LM, Kiev A, Davidson JR, Rasmussen SA, Zajecka JM, Robinson DG, Crits-Christoph P, Mandel FS, Austin C. High-dose sertraline strategy for nonresponders to acute treatment for obsessive-compulsive disorder: a multicenter double-blind trial. *The Journal of clinical psychiatry* 67: 15–22, 2006.

Niv Y, Daw ND, Joel D, Dayan P. Tonic dopamine: opportunity costs and the control of response vigor. *Psychopharmacology* 191: 507–520, 2007.

Njung'e K, Handley SL. Evaluation of marble-burying behavior as a model of anxiety. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 38: 63–67, 1991.

Nonogaki K, Strack A, Dallman M, Tecott L. Leptin-independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5-HT_{2C} receptor gene. *Nature medicine* 4, 1998.

Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder Separating in-utero and postnatal influences on later disease. 354: 13353, 1999.

O'Connor KP, Aardema F, Robillard S, Guay S, Pélissier M-C, Todorov C, Borgeat F, Leblanc V, Grenier S, Doucet P. Cognitive behaviour therapy and medication in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica* 113: 408–419, 2006.

Pian KLH, Westenberg HGM, Boer JA Den. Chapter 2 Effects of meta-Chlorophenylpiperazine on Cerebral Blood Flow in Obsessive- compulsive Disorder and Controls. .

Pooley EC, Fineberg N, Harrison PJ. The met(158) allele of catechol-O-methyltransferase (COMT) is associated with obsessive-compulsive disorder in men: case-control study and meta-analysis. *Molecular psychiatry* 12: 556–61, 2007.

Powell SB, Newman H a, Pendergast JF, Lewis MH. A rodent model of spontaneous stereotypy: initial characterization of developmental, environmental, and neurobiological factors. *Physiology & behavior* 66: 355–63, 1999.

Prabhu L, Cherian A V., Viswanath B, Kandavel T, Bada Math S, Janardhan Reddy YC. Symptom dimensions in OCD and their association with clinical characteristics and comorbid disorders. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders* 2: 14–21, 2013.

Presti MF, Lewis MH. Striatal opioid peptide content in an animal model of spontaneous stereotypic behavior. *Behavioural brain research* 157: 363–8, 2005.

Presti MF, Mikes HM, Lewis MH. Selective blockade of spontaneous motor stereotypy via intrastriatal pharmacological manipulation. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 74: 833–839, 2003.

Rauch S, Jenike M, Alpert N, Baer L, Breiter H, Savage C, Fischman A. REgional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15—labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Archives of General Psychiatry* 51: 62–70, 1994.

Do Rosario-Campos MC, Leckman JF, Curi M, Quatrano S, Katsovitch L, Miguel EC, Pauls DL. A family study of early-onset obsessive-compulsive disorder. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 136B: 92–7, 2005.

Rosenzweig-Lipson S, Sabb A, Stack G, Mitchell P, Lucki I, Malberg JE, Grauer S, Brennan J, Cryan JF, Sukoff Rizzo SJ, Dunlop J, Barrett JE, Marquis KL. Antidepressant-like effects of the novel, selective, 5-HT_{2C} receptor agonist WAY-163909 in rodents. *Psychopharmacology* 192: 159–170, 2007.

Rück C, Karlsson A, Steele JD, Edman G, Ericson K. Capsulotomy for Obsessive-Compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry* 65: 914–922, 2008.

Rufer M, Grothusen A, Mass R, Peter H, Hand I. Temporal stability of symptom dimensions in adult patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of affective disorders* 88: 99–102, 2005.

Ruscio A, Stein D, Chiu W, Kessler R. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Molecular psychiatry* 15: 53–63, 2008.

Sachdev PS, Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation. *Psychological medicine* 37: 1645–9, 2007.

Sachs BD. The development of grooming and its expression in adult animals. *Annals of the New York Academy of Sciences* 525: 1–17, 1988.

Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR, Hohagen F. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *British journal of psychiatry. Supplement* 173: 26–37, 1998.

Shmelkov S V, Hormigo A, Jing D, Proenca CC, Bath G, Milde T, Shmelkov E, Kushner JS, Baljevic M, Murphy AJ, Valenzuela DM, Gale NW, George D. slitr5 deficiency impairs corticostriatal circuitry and leads to obsessive-compulsive-like behaviors in mice. *Nature medicine* 16: 598–602, 2010.

Shugart YY, Samuels J, Willour VL, Grados M a, Greenberg BD, Knowles J a, McCracken JT, Rauch SL, Murphy DL, Wang Y, Pinto a, Fyer a J, Piacentini J, Pauls DL, Cullen B, Page J, Rasmussen S a, Bienvenu OJ, Hoehn-Saric R, Valle D, Liang K-Y, Riddle M a, Nestadt G. Genomewide linkage scan for obsessive-compulsive disorder: evidence for susceptibility loci on chromosomes 3q, 7p, 1q, 15q, and 6q. *Molecular psychiatry* 11: 763–70, 2006.

Schilman E a, Klavir O, Winter C, Sohr R, Joel D. The role of the striatum in compulsive behavior in intact and orbitofrontal-cortex-lesioned rats: possible involvement of the serotonergic system. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 35: 1026–39, 2010.

Schneider T, Popik P. Attenuation of estrous cycle-dependent marble burying in female rats by acute treatment with progesterone and antidepressants. *Psychoneuroendocrinology* 32: 651–9, 2007.

Skoog G, Skoog I. A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry* 56: 121–127, 1999.

Snider L, Swedo SE. PANDAS: current status and directions for research. *Molecular psychiatry* 9: 900–7, 2004.

Stewart SE, Rosario MC, Brown T a, Carter AS, Leckman JF, Sukhodolsky D, Katsovitch L, King R, Geller D, Pauls DL. Principal components analysis of obsessive-compulsive disorder symptoms in children and adolescents. *Biological psychiatry* 61: 285–91, 2007.

Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, Treuer H, Herholz K, Klein JC, Klosterkötter J. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive–compulsive- and anxiety-disorders. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 26: 293–299, 2003.

Swedo S, JL R, Leonard H, Lenane M, Cheslow D. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: Clinical phenomenology of 70 consecutive cases. *Archives of General Psychiatry* 46: 335–341, 1989.

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

Szechtman H, Sulis W, Eilam D. Quinpirole induces compulsive checking behavior in rats: a potential animal model of obsessive-compulsive disorder (OCD). *Behavioral neuroscience* 112: 1475–85, 1998.

Szechtman H, Talangbayan H, Eilam D. Environmental and behavioral components of sensitization induced by the dopamine agonist quinpirole. *Behavioural Pharmacology* 4: 405–410, 1993.

Szechtman H, Woody EZ. Obsessive-compulsive disorder as a disturbance of security motivation: constraints on comorbidity. *Neurotoxicity research* 10: 103–12, 2006.

Tass P a, Klosterkötter J, Schneider F, Lenartz D, Koulousakis A, Sturm V. Obsessive-compulsive disorder: development of demand-controlled deep brain stimulation with methods from stochastic phase resetting. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 28 Suppl 1: S27–34, 2003.

Tecott LH, Sun LM, Akana SF, Strack a M, Lowenstein DH, Dallman MF, Julius D. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2c} serotonin receptors. *Nature* 374: 542–6, 1995.

Torresan RC, Ramos-Cerqueira AT a, Shavitt RG, Do Rosário MC, De Mathis MA, Miguel EC, Torres AR. Symptom dimensions, clinical course and comorbidity in men and women with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research* .

Torresan RC, Ramos-Cerqueira ATDA, De Mathis MA, Diniz JB, Ferrão YA, Miguel EC, Torres AR. Sex differences in the phenotypic expression of obsessive-compulsive disorder: an exploratory study from Brazil. *Comprehensive psychiatry* 50: 63–9, 2009.

Tsaltas E, Kontis D, Chrysikakou S, Giannou H, Biba A, Pallidi S, Christodoulou A, Maillis A, Rabavilas A. Reinforced spatial alternation as an animal model of obsessive-compulsive disorder (OCD): investigation of 5-HT_{2C} and 5-HT_{1D} receptor involvement in OCD pathophysiology. *Biological psychiatry* 57: 1176–85, 2005.

Uday G, Pravinkumar B, Manish W, Sudhir U. LHRH antagonist attenuates the effect of fluoxetine on marble-burying behavior in mice. *European journal of pharmacology* 563: 155–9, 2007.

Ulloa R-E, Nicolini H, Fernández-Guasti A. Sex differences on spontaneous alternation in prepubertal rats: implications for an animal model of obsessive-compulsive disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 28: 687–92, 2004.

Umathe S, Vaghasiya J, Jain N, Dixit P. Neurosteroids modulate compulsive and persistent behavior in rodents: implications for obsessive-compulsive disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 33: 1161–6, 2009a.

Umathe SN, Bhutada PS, Jain NS, Mundhada YR, Borkar SS, Dhumal B. Role of nitric oxide in obsessive-compulsive behavior and its involvement in the anti-compulsive effect of paroxetine in

mice. *Nitric oxide : biology and chemistry / official journal of the Nitric Oxide Society* 21: 140–7, 2009b.

Valente AA, Miguel EC, Castro CC, Amaro E, Duran FLS, Buchpiguel CA, Chitnis X, McGuire PK, Busatto GF. Regional Gray Matter Abnormalities in Obsessive-Compulsive Disorder : A Voxel-Based Morphometry Study. *Biological psychiatry* 58: 479–487, 2005.

Vorstenbosch V, Hood HK, Rogojanski J, Antony MM, Summerfeldt LJ, McCabe RE. Exploring the relationship between OCD symptom subtypes and domains of functional impairment. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders* 1: 33–40, 2012.

Vulink NCC, Denys D, Bus L, Westenberg HGM. Female hormones affect symptom severity in obsessive-compulsive disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 21: 171–175, 2006.

Waford RN, Lewine R. Is perseveration uniquely characteristic of schizophrenia? *Schizophrenia research* 118: 128–33, 2010.

Wahl K, Kordon a, Kuelz K a, Voderholzer U, Hohagen F, Zurowski B. Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) is still an unrecognised disorder: a study on the recognition of OCD in psychiatric outpatients. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 25: 374–7, 2010.

Walker EL, Dember WN, Earl RW, Karoly AJ. Choice alternation: I. Stimulus vs. place vs. response. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 48: 19, 1955.

Wallis JD. Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annual review of neuroscience* 30: 31–56, 2007.

Welch JM, Lu J, Rodriguiz RM, Trotta NC, Peca J, Ding J, Feliciano C, Chen M, Adams JP, Luo J, Dudek M, Weinberg RJ, Calakos N, Wetsel WC. Cortico-striatal synaptic defects and OCD-like behaviors in SAPAPs mutant mice. *Nature* 448: 894–900, 2008.

Welch JM, Wang D, Feng G. Differential mRNA expression and protein localization of the SAP90/PSD-95-associated proteins (SAPAPs) in the nervous system of the mouse. *The Journal of comparative neurology* 472: 24–39, 2004.

Willour VL, Yao Shugart Y, Samuels J, Grados M, Cullen B, Bienvenu OJ, Wang Y, Liang K-Y, Valle D, Hoehn-Saric R, Riddle M, Nestadt G. Replication study supports evidence for linkage to 9p24 in obsessive-compulsive disorder. *American journal of human genetics* 75: 508–13, 2004.

Woods A, Smith C, Szewczak M, Dunn RW, Cornfeldt M, Corbett R. Selective serotonin re-uptake inhibitors decrease schedule-induced polydipsia in rats: a potential model for obsessive compulsive disorder. *Psychopharmacology* 112: 195–198, 1993.

World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*. 10th ed. Geneva: World Health Organization, 1992.

Yadin E, Friedman E, Bridger WH. Spontaneous alternation behavior: An animal model for obsessive-compulsive disorder? *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 40: 311–315, 1991.

Yorulmaz O, Gençöz T, Woody S. OCD cognitions and symptoms in different religious contexts. *Journal of anxiety disorders* 23: 401–6, 2009.

Zadicario P, Ronen S, Eilam D. Modulation of quinpirole-induced compulsive-like behavior in rats by environmental changes: implications for OCD rituals and for exploration and navigation. *BMC neuroscience* 8: 23, 2007.

Zhuang X, Oosting RS, Jones SR, Gainetdinov RR, Miller GW, Caron MG. Hyperactivity and impaired response habituation in hyperdopaminergic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98: 1982–1987, 2001.

Zohar J, Mueller E, Insel T, Zohar-Kadouch R, Murphy D. Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder: Comparison of patients and healthy controls. *Archives of General Psychiatry* 44: 946–951, 1987.