

**Ενισχυόμενη εναλλαγή κατεύθυνσης στο χώρο ως μοντέλο
ψυχαναγκασμού**

Ε.Τσάλτα, Δ. Κόντης, Σ. Χρυσικάκου, Χ. Γιάννου, Α. Μπίμπα,
Σ. Παλλίδη, Α.Χριστοδούλου, Α.Μαΐλλης, Γ. Χριστοδούλου

Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Ψυχιατρική 2002, 13:181-208

Ο σκοπός αυτής της σειράς πειραμάτων ήταν η παρουσίαση της συμπεριφοράς ενισχυόμενης εναλλαγής κατεύθυνσης (EEK) στον κλωβό T σε επίμηες ως μοντέλου ψυχαναγκαστικής συμπεριφοράς, η τεκμηρίωση της ισόμορφης με την κλινική συμπτωματολογία ανταπόκρισης του μοντέλου σε κλινικά αποτελεσματικές και μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις και, τελικά, η χρησιμοποίησή του ως διερευνητικού εργαλείου στην αξιολόγηση του ρόλου ειδικών υποτύπων 5-HT υποδοχέων στην αιτιοπαθογένεια της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής. Η δοκιμασία EEK περιλάμβανε 8 ευκαιρίες επιλογής, ημερησίως, δεξιάς ή αριστερής κατεύθυνσης (4 εκατέρωθεν) : κάθε ευκαιρίας προηγείτο μία ναγκαστική κατεύθυνση «δείγμα», απόρριψη της οποίας οδηγούσε σε ενίσχυση τροφής, επανάληψή της σε ματαίωση. Η απόλυτη τιμή της διαφοράς αριστερών και δεξιών λαθών χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης επιμονής ή ψυχαναγκαστικής τάσης (δΨ). Το πείραμα 1 περιέλαβε δύο εξομοιωμένες ομάδες (n =8)

πειραματοζώων υψηλού και δύο χαμηλού δΨ. Μία ομάδα κάθε τύπου έλαβε, για είκοσι μέρες, άπαξ ημερησίως, ενδοπεριτοναϊκή (ΕΠ) ένεση του SSRI φλουοξετίνης (ΦΛΞ, 10mg/kg), η άλλη φυσιολογικού ορού.

Ακολούθησαν 4 ημέρες ΕΠ χορήγησης 5 – HT αγωνιστή m – CPP (2 mg/kg). Το πείραμα 2 (φάση α') περιέλαβε πέντε ομάδες (m = 10) υψηλού δΨ, που έλαβαν αντιστοίχως 20 ημερήσιες χορηγήσεις ΦΛΞ, m – CPP, διαζεπάνης (ΔΖΠ), δεσιπραμίνης (ΔΣΠ) (10,2.5,2.5,10 mg/kg) ή ορού.

Ακολούθησε τετραήμερη φαρμακολογική πρόκληση με m – CPP σε όλες τις ομάδες – πλην της m – CPP, που έλαβε ΦΛΞ. Μετά από διήμερη φαρμακολογική κάθαρση, στη φάση β', τα ζώα υποβλήθηκαν σε διήμερη χορήγηση ναρατριπτάνης (NAP, ειδικός αγωνιστής 5 – HT_{1D} υποδοχέων, 1mg/kg) και σε (δεύτερη) διήμερη χορήγηση m – CPP – πλην της αρχικής ομάδας m – CPP, που έλαβε ΦΛΞ. Η δοκιμασία ΕΕΚ συνεχιζόταν κατά την χορήγηση ουσιών. Στο πείραμα 1, η οξεία χορήγηση ΦΛΞ ή m – CPP αύξησε τον δΨ. Η αύξηση ήταν στατιστικώς σημαντική μόνο στις ομάδες υψηλού αυθόρμητου ΔΨ, όπως ακριβώς η πρόκληση m – CPP δρά σε φυσιολογικούς μάρτυρες και διαγνωσμένους ασθενείς ΙΨΔ. Η χρόνια χορήγηση ΦΛΞ (>15 ημέρες) κατέληξε σε πλήρη ανάκαμψη του ΔΨ. Η εικοσαήμερη προθεραπεία με ΦΛΞ προσέφερε πλήρη προστασία του δΨ από την πρόκληση m – CPP, που προκάλεσε αύξηση του δΨ στις ομάδες ορού (σημαντική στην ομάδα υψηλού δΨ μόνο). Στο πείραμα 2, η οξεία χορήγηση ΦΛΞ και m – CPP (αλλ' όχι ΔΣΠ, ΔΖΠ ή ορού) επίσης προκάλεσε στατιστικώς σημαντική αύξηση του δΨ, ενώ η χρόνια χορήγησή τους οδήγησε σε επαναφορά του δΨ στο βασικό επίπεδο. Η εικοσαήμερη προθεραπεία με ΦΛΞ και m – CPP (αλλ' όχι ΔΣΠ, ΔΖΠ ή ορού) προσέφερε πλήρη προστασία από τη σημαντική αύξηση του δΨ που παρατηρήθηκε στην ομάδα ελέγχου ορού

λόγω οξείας πρόκλησης με $m - CPP$. Η πρόκληση με NAP δεν είχε καμία επίδραση στον $\delta\Psi$, παρότι η ομάδα ορού παρέμεινε ευαίσθητη στην πρόκληση $m - CPP$, όπως αποδεικνύεται από την αύξηση του $\delta\Psi$ κατά την ακόλουθη (δεύτερη) οξεία χορήγηση $m - CPP$. Συμπερασματικά, ο δείκτης $\delta\Psi$ του μοντέλου μας φαίνεται να αποτελεί μια συμπεριφοριστική διάσταση, τα υψηλά επίπεδα της οποίας επηρεάζονται από τη χορήγηση SSRI, $m - CPP$, μη σεροτονινεργικών αντικαταθλιπτικών και βενζοδιαζεπινών, με τον ίδιο ακριβώς τρόπο που επηρεάζεται η κλινική συμπτωματολογία ΙΨΔ. Επομένως, η ευαισθησία του $\delta\Psi$ στο $m - CPP$, αλλ' όχι στο NAP, αποτελεί σημαντική και αξιόπιστη ένδειξη ότι η σεροτονινεργική συμμετοχή στην αιτιοπαθογένεια της ΙΨΔ δεν φαίνεται να επιτελείται διαμέσου του 5-HT1D, αλλά, πιθανότερο, μέσω του υποδοχέα 5-HT2c.

Λέξεις – κλειδιά : *επίμυς, ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, δεσιπραμίνη, διαζεπάμη, $m - CPP$, ναρατριπτάνη, πειραματικό μοντέλο, σεροτονίνη, φλουοξετίνη.*

Εισαγωγή

Η χρησιμοποίηση πειραματικών μοντέλων ψυχοπαθολογίας έχει έναν πολύ σημαντικό ρόλο στη διερεύνηση της αιτιοπαθογένειας και τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ψυχικών διαταραχών, αφού διευκολύνει πολλά είδη μελετών, που για ηθικούς ή πρακτικούς λόγους είναι αδύνατο να γίνουν σε ανθρώπους.¹ Χαρακτηριστικότερα παραδείγματα πειραματικών μοντέλων που μελετήθηκαν ευρύτατα αποτελούν τα επαγόμενα από ψευδαισθησιογόνα (LSD) ή ψυχοδιεγερτικά (αμφεταμίνη) μοντέλα της σχιζοφρένειας, των οποίων η αξιοπιστία και η εγκυρότητα έγιναν αντικείμενα έντονης κριτικής.²

Σύμφωνα με τις σύγχρονες απόψεις, για την αξιολόγηση ενός συμπεριφορικού μοντέλου ψυχοπαθολογίας η αποδοχή ή η απόρριψή του θα πρέπει να βασίζεται σε δύο μόνον κριτήρια, αυτά της αξιοπιστίας και της προβλεπτικής εγκυρότητας. Αυτό σημαίνει ότι το προτεινόμενο μοντέλο θα πρέπει να αφορά μια ειδική μετρήσιμη συμπεριφορά και να δείχνει φαρμακολογικό ισομορφισμό με την κλινική διαταραχή που μελετάται, δίνοντας τη δυνατότητα προβλέψεων για την απαντητικότητα της διαταραχής αυτής σε νέες φαρμακευτικές θεραπείες.³ Επιπροσθέτως, έχει γίνει αποδεκτό ότι είναι ρεαλιστικότερο να εξετάζουμε ορισμένα σημεία ή συμπτώματα μιάς διαταραχής από το να προσπαθούμε να την αναπαραγάγουμε στο σύνολό της μέσω μέσω ενός πειραματικού αναλόγου.

Με βάση αυτές τις αρχές, αναπτύχθηκαν πειραματικά ναάλογα για διάφορες ψυχικές παθήσεις, όπως η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (ΙΨΔ), η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία ιδεοληψιών ή/και ψυζαναγκασμών, που το άτομο, κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της διαταραχής έχει αναγνωρίσει ως υπερβολικούς ή παράλογους. Ταυτοχρόνως, τα συμπτώματα αυτά παρεμποδίζουν την καθημερινή λειτουργικότητά του.⁴ Τα μοντέλα που έχουν προταθεί για την ΙΨΔ (Πίνακας 1) διακρίνονται σε νευροθηολογικά^{5,6} και εργαστηριακά⁷⁻¹⁰ και, παρά την αξιοπιστία τους, παρουσιάζουν διάφορα μειονεκτήματα. Τα μειονεκτήματα αυτά αφορούν κυρίως την πρακτική αξία τους, τον φαρμακευτικό ισομορφισμό τους με την κλινική ΙΨΔ και το γεγονός ότι βασίζονται σε προκλητές και όχι αυθόρμητες συμπεριφορές. Τα νευροθηολογικά μοντέλα ειδικότερα, όπως είναι η αυτοπροκαλούμενη δερματίτιδα των άκρων σε σκύλους⁵ και η επαναλαμβανόμενη κίνηση της κεφαλής στα άλογα⁶, έχουν εξαιρετικά μικρή πρακτικότητα. Από τα εργαστηριακά μοντέλα, το θάψιμο βόλων από επίμυς δεν εμφανίζει ικανοποιητικό φαρμακολογικό ισομορφισμό με την ΙΨΔ, καθώς ανταποκρίνεται σε αγχολυτική αγωγή με βενζοδιαζεπίνες, πράγμα που δεν συμβαίνει με την κλινική ιδεοψυχαναγκαστική συμπτωματολογία. Αντιθέτως, τα μοντέλα της υπερενεργητικότητας λόγω περιορισμού τροφής⁸, της προκλητής πολυδιψίας⁹, και της μείωσης της αυθόρμητης τάσης εναλλαγής¹⁰ δεν έχουν αυτό το μειονέκτημα, αν και για την προκλητή πολυδιψία έχει επισημανθεί μια πιθανή συμμετοχή διεργασιών ματαίωσης στην υπο μελέτη συμπεριφορά. Τέλος, όλα αναιξεραιώς τα εργαστηριακά μοντέλα στηρίζονται σε προκλητές και όχι αυθόρμητες «ψυχαναγκαστικόμορφες» συμπεριφορές.

Εξασφαλίζοντας ότι ένα πειραματικό μοντέλο της ΙΨΔ εκπληρώνει τα κριτήρια της αξιοπιστίας και της προβλεπτικής εγκυρότητας, μπορούμε να το χρησιμοποιήσουμε στη διερεύνηση της νευροβιολογίας της διαταραχής, η οποία σε μεγάλο βαθμό παραμένει άγνωστη. Όλα σχεδόν τα νευροδιαβιβαστικά συστήματα έχουν κατά καιρούς συνδεθεί με την ΙΨΔ, βάσει περιορισμένων δεδομένων. Το νοραδρενεργικό, το χολινεργικό και το γλουταμινεργικό σύστημα φαίνεται, σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, ότι σχετίζονται με την ΙΨΔ.¹¹⁻¹³ Για δύο όμως νευρομεταβιβαστικά συστήματα, αυτά της ντοπαμίνης και της σεροτονίνης, τα δεδομένα είναι ισχυρότερα.

Για την ντοπαμίνη, τόσο κλινικές παρατηρήσεις που αφορούν στη σχέση μεταξύ του συνδρόμου Gilles de la Tourette¹⁴ και της ΙΨΔ, στη συννοσηρότητα σχιζοφρένειας – ΙΨΔ¹⁵ και στη σχέση άτυπων αντιψυχωτικών και ιδεοψυχαναγκαστικής συμπτωματολογίας,¹⁶ όσο και εργαστηριακά ευρήματα,¹⁷ επιβεβαιώνουν τον ρόλο της στην ΙΨΔ, στηρίζοντας την ντοπαμινεργική υπόθεση για την παθοφυσιολογία της ΙΨΔ.¹⁸

Η σεροτονινεργική υπόθεση¹⁹ αποτελεί την επικρατούσα θεωρία για την αιτιοπαθογένεια της ΙΨΔ, στηριχόμενη κυρίως στην απαντητικότητα της ΙΨΔ σε φάρμακα που επιδρούν στο σεροτονινεργικό σύστημα^{20,21} και στην έλλειψη αποτελεσματικότητας νοραδρενεργικών φαρμάκων στην ψυχαναγκαστική συμπτωματολογία.^{22,23} Στη διεξοδικότερη διερεύνηση των σεροτονινεργικών υποδοχέων που σχετίζονται με την παθοφυσιολογία της ΙΨΔ συνέβαλαν διάφορες κλινικές δοκιμές, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν αγωνιστές ή ανταγωνιστές υποτύπων των σεροτονινεργικών υποδοχέων και μελετήθηκε η απάντηση των ιδεοψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων στη χορήγησή τους. Ειδικότερα, η χορήγηση μετεργολίνης (μη ειδικός ανταγωνιστής της σεροτονίνης) σε ασθενείς που είχαν λάβει

χλωριμιπραμίνη ανέστρεψε το αντιδεδουχαναγκαστικό αποτέλεσμα της χλωριμιπραμίνης.²⁰ Η χορήγηση m – CPP (ανταγωνιστής 5-HT_{2c} [κυρίως], 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}-υποδοχέων σεροτονίνης), προκάλεσε παροδική έξαρση της ιδεδουχαναγκαστικής συμπτωματολογίας σε ασθενείς με ΙΨΔ που δεν ελάμβαναν αγωγή.^{23,24} Η έλλειψη συμπεριφερικώσημαντικού αποτελέσματος της ισαπιρόνης, που δρά στους 5-HT_{1A}-υποδοχείς, στα ιδεδουχαναγκαστικά συμπτώματα και η αποτυχία της βουσιρόνης (αγωνιστής 5-HT_{1A}-υποδοχέων) να αυξήσει το θεραπευτικό αποτέλεσμα, όταν προστεθεί σε αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, φαίνεται να αποκλείουν τον ρόλο αυτών των υποδοχέων στη νόσο.^{25,26} Επίσης, η χορήγηση MK-212 (αγωνιστής των 5-HT_{2c}, 5-HT_{1A}) δεν επέδρασε στη συμπεριφορά ασθενών με ΙΨΔ.²⁷ Στηριζόμενος στα παραπάνω αποτελέσματα, ο Zohar²⁸ χρησιμοποίησε έναν αγωνιστή 5-HT_{1D}-υποδοχέων, τη σουματριπτάνη, διαπιστώνοντας ότι προκαλεί έξαρση των ιδεδουχαναγκαστικών συμπτωμάτων. Μία μελέτη δεν επιβεβαίωσε αυτό το αποτέλεσμα,²⁹ ενώ η ζολμιτριπτάνη (αγωνιστής των 5-HT_{1D}-υποδοχέων που διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό) δεν φάνηκε να επιδρά στα ιδεδουχαναγκαστικά συμπτώματα.³⁰ Συμπερασματικά, οι 5-HT_{2c} υποδοχείς φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην ιδεδουχαναγκαστική συμπτωματολογία, ο ρόλος των 5-HT_{1D} είναι αμφιλεγόμενος, ενώ οι 5-HT_{1A} υποδοχείς μοιάζουν να μη σχετίζονται με τα συμπτώματα της ΙΨΔ.

Ο σκοπός της παρούσης μελέτης είναι (α) η παρουσίαση ενός εργαστηριακού πειραματικού αναλόγου της ΙΨΔ, που βασίζεται στην αυθορμήτως προκύπτουσα συμπεριφορική τάση επιμονής προς μία κατεύθυνση στο πλαίσιο της δοκιμασίας ενισχυόμενης εναλλαγής κατεύθυνσης στον κλωβό T, (β) η επιβεβαίωση του φαρμακολογικού ισοφορμισμού του με την κλινική συμπτωματολογία της ΙΨΔ και (γ) η

χρησιμοποιήσή του στη διερεύνηση του ρόλου των 5-HT υποδοχέων στην αιτιοπαθογένεια της διαταραχής.

Υλικό και μέθοδος

Πειραματόζωα : Χρησιμοποιήθηκαν άρρενες επίμυες τύπου Wistar που δεν είχαν προηγουμένως υποστεί κανενός είδους συμπεριφορική ή φαρμακολογική παρέμβαση. Όλα τα ζώα διατηρούνταν σε καθεστώς ad lib (διατροφή και πόση κατά βούληση). Τα πειραματόζωα του πειράματος 1 προήλθαν από αρχικό πληθυσμό 40 και του πειράματος 2 60 πειραματοζώων # όλα εκπαιδεύτηκαν στη συμπεριφορική δοκιμασία ενισχυόμενης εναλλαγής κατεύθυνσης (EEK, βλ. Μέθοδο) για να εξαιρεθούν κατόπιν ζώα που δεν πληρούσαν ένα προεπιλεγμένο κριτήριο επιτυχίας στην EEK ή που δεν επέδειξαν τα απαιτούμενα επίπεδα αυθόρμητης τάσης επιμονής για κάθε πείραμα. Στο εργαστήριο, τα πειραματόζωα εγκαταστάθηκαν σε ειδικούς κλωβούς ανά τριάδες και από την άφιξή τους και μετά διατηρήθηκαν σε σταθερές συνθήκες.

Συσκευή : Χρησιμοποιήθηκαν δύο όμοιοι λαβύρινθοι. Πρόκειται για απλές ξύλινες κατασκευές σχήματος T, γκρι χρώματος, υψωμένες ένα μέτρο από την επιφάνεια του δαπέδου. Σε απόσταση 20εκ. Από την αφετηρία στον κάθετο βραχίονα υπήρχε κινητό διαφανές χώρισμα από πλεξιγκλάς, το οποίο, ανασηκωνόμενο από τον ερευνητή, επέτρεπε στο ζώο να προχωρήσει στον κυρίως λαβύρινθο. Το τέλος κάθε οριζόντιου βραχίονα αποτελούσε περιοχή ενίσχυσης. Το σημείο συνάντησης των τριών σκελών αποτελούσε την περιοχή επιλογής κατεύθυνσης. Η τοποθέτηση των λαβυρίνθων εξασφάλιζε ότι σταθερές προτιμήσεις κατε΄υθυνσης δεν μπορούν να αποδοθούν σε συστηματική αποφυγή ή προσέγγιση προσανατολιστικών

ερεθισμών του εκτός λαβυρίνθων περιβάλλοντος χώρου, αλλά σε αυθόρμητη τάση των πειραματοζώων.

Συμπεριφορική διαδικασία : Ήταν όμοια στα δύο πειράματα που αναφέρονται εδώ. Όλα τα ζώα υποβλήθηκαν σε πενθήμερη διαδικασία εξοικείωσης με το άγγιγμα του ερευνητή και ακολούθησε εξοικείωση μιάς εβδομάδας των πειραματοζώων με τον λαβύρινθο T και την τροφή που χρησιμοποιήθηκε ως θετικός ενισχυτής στα πειράματα. Κατόπιν, άρχισε η διαδικασία εκπαίδευσης στη δοκιμασία Ενισχυόμενης Εναλλαγής Κατεύθυνσης (EEK). Η EEK είναι μία διαδικασία παόρριψης δείγματος (non- matching to sample), η οποία χρησιμοποιείται ευρύτατα στη διερεύνηση γνωσιακών λειτουργιών, όπως η μνήμη αναφοράς και εργασίας, τόσο σε πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο.³¹ Κάθε δοκιμασία EEK αποτελείται από δύο μέρη : (α) την παρουσίαση ενός «δείγματος» και (β) την ανάκλησή του, που πρέπει να καταλήξει σε απόρριψη, για να επακολουθήσει ενίσχυση της αντίδρασης επιλογής (Πίνακας 2). Εν προκειμένω, στο στάδιο παροχής του «δείγματος», το πειραματόζωο τοποθετείται στην περιοχή εκκίνησης του λαβυρίνθου, με την πλάτη προς την κλειστή πόρτα. Ο ένας οριζόντιος βραχίονας του T είναι φραγμένος. Μόλις το ζώο γυρίσει και αντικρίσει την πόρτα, ο ερευνητής την ανοίγει, επιτρέποντάς του να διανύσει τον λαβύρινθο, χωρίς όμως τη δυνατότητα επιλογής κατεύθυνσης. Η ολοκλήρωση της αναγκαστικής διαδρομής καταλήγει σε ενίσχυση. Ακολουθεί άμεσα το δεύτερο μέρος της δοκιμασίας, με την επαναφορά του πειραματοζώου στο σημείο εκκίνησης. Υπάρχει τώρα πρόσβαση και στους δύο οριζόντιους βραχίονες και απαιτείται ανάκληση της προηγηθείσης διαδρομής και επιλογή της αντίθετης προς αυτήν κατεύθυνσης. Αυτή η «απόρριψη δείγματος» καταλήγει σε ενίσχυση, ενώ η επιμονή στην κατεύθυνση «δείγμα» καταλήγει σε ματαίωση, με

αναγκαστική παραμονή 10'' στην άδεια περιοχή ενίσχυσης. Η επιλογή της κατεύθυνσης «δεόγματος» σε κάθε δοκιμασία γίνεται από τον ερευνητή σύμφωνα με μια προκαθορισμένη σειρά ψευδοτυχαίας εναλλαγής δεξιών και αριστερών πορειών, αλλά με ίσο αριθμό ημερησίων δεξιών και αριστερών υποχρεωτικών διαδρομών. Η αλληλουχία είναι διαφορετική κάθε ημέρα και επομένως μη προβλέψιμη. Μετά την ολοκλήρωση κάθε δοκιμασίας, το πειραματόζωο τοποθετείται σε κλωβό αναμονής, όπου παραμένει για περίπου 4 λεπτά, έως την έναρξη της επόμενης δοκιμασίας, και καταγράφεται η σωστή ή η λανθασμένη επιλογή του.

Εκμάθηση της EEK : Κατά τις πρώτες 4 ημέρες της φάσης εκμάθησης EEK, κάθε πειραματόζωο υποβαλλόταν σε 2 δοκιμασίες ημερησίως. Σταδιακά, καθώς η ταχύτητα των πειραματοζώων αυξήθηκε με την εξάσκηση, οι δοκιμασίες αυξήθηκαν σε 4 ημερησίως για τις επόμενες 10 ημέρες. Στο επόμενο και τελικό στάδιο, οι δοκιμασίες αυξήθηκαν σε 8 ημερησίως και παρέμειναν στον αριθμό αυτόν για όλη τη διάρκεια των πειραμάτων. Στο πλαίσιο των πειραμάτων που παρουσιάζονται εδώ, χρησιμοποιήθηκε ένα αυστηρό κριτήριο εκμάθησης EEK, με απαίτηση τουλάχιστον 7 σωστών επιλογών από τις 8 ημερήσιες ευκαιρίες επιλογής που δίνονταν σε κάθε ζώο, και για τουλάχιστον 5 διαδοχικές ημέρες. Η φάση εκμάθησης συνεχίστηκε για όλα τα πειραματόζωα, ακόμη και γι' αυτά που ήδη είχαν φθάσει το παραπάνω κριτήριο, ώσπου να το φτάσουν όλα τα πειραματόζωα. Για να επιτευχθεί το κριτήριο αυτό από ικανό αριθμό πειραματοζώων, σε κάθε πείραμα απαιτήθηκαν συνολικά 368 δοκιμασίες, δηλαδή 46 ημέρες εκπαίδευσης Βασικού Επιπέδου (BE).

Φαρμακολογική διαδικασία : Μετά την ολοκλήρωση της φάσης BE, ξεκίνησε η χορήγηση ουσιών στα πειραματόζωα, ενώ η ημερήσια συμπεριφορική διαδικασία EEK συνεχίστηκε καθ' όλο το διάστημα της

φαρμακολογικής αγωγής. Η φαρμακολογική διαδικασία διήρκεσε συνολικά 24 και 30 ημέρες για τα πειράματα 1 και 2, αντιστοίχως. Οι ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν, οι συνάφειες αγωνιστών προς υποτύπους 5-HT υποδοχέων και ο τρόπος χορήγησης περιγράφονται στον πίνακα 3.

Πειραματικός σχεδιασμός : Οι πειραματικές φάσεις των δύο πειραμάτων διαφοροποιούνται ως προς τις ουσίες που χορηγήθηκαν στις διάφορες πειραματικές ομάδες, αλλά, ήταν όμοιες από πλευράς συμπεριφορικής δοκιμασίας. Κατά την φάση βασικού επιπέδου καταγράφηκε για κάθε πειραματόζωο ο αριθμός δοκιμασιών που απαιτήθηκε για την πλήρωση του κριτηρίου εκμάθησης της ΕΕΚ και οι εξής εξαρτημένες μεταβλητές : (1) ο συνολικός αριθμός λαθών μέχρι την πλήρωση του κριτηρίου ΕΕΚ, (2) ο συνολικός αριθμός λαθών ασχέτως κατεύθυνσης ανά 8 ευκαιρίες ημερησίως, (3) ο αριθμός λαθών προς τα αριστερά ανά 4 ευκαιρίες ημερησίως και (4) ο αριθμός λαθών προς τα δεξιά, επίσης ανά 4 ευκαιρίες ημερησίως. Οι μεταβλητές (3) και (4) μετατρέπονταν σε ημερήσια ποσοστά επιτυχίας προς τα αριστερά και προς τα δεξιά. Μια τελευταία μεταβλητή ορίστηκε ως η απόλυτη τιμή της διαφοράς ποσοστού επιτυχίας προς τα αριστερά και ποσοστού επιτυχίας προς τα δεξιά. Η μεταβλητή αυτή επωνομάσθηκε δείκτης «Ψυχαναγκασμού» ($\delta\Psi$) και αντανakλά επιμονή προς μία κατεύθυνση : εφ' όσον η τιμή του $\delta\Psi$ απέχει του μηδενός, αντανakλά λάθη που οφείλονται στην προτίμηση ή επιμονή του πειραματοζώου προς μια ειδική κατεύθυνση, σε αντιδιαστολή με λάθη που οφείλονται απλώς σε μια μικρή μαθησιακή ή μνημονική ικανότητα και τα οποία θα έπρεπε να γίνονται ισομερώς προς τις δύο κατευθύνσεις του λαβυρίνθου, οπότε αλληλαναιρούμενα θα απέδιδαν τιμές $\delta\Psi$ προσεγγίζουσες το μηδέν. Αν και οι υψηλές τιμές του $\delta\Psi$ αντανakλούν έντονη επιμονή προς μία κατεύθυνση (δηλαδή υψηλό επίπεδο

«ψυχαναγκαστικής» τάσης) και παράλληλα υψηλό αριθμό συνολικών λαθών, οι χαμηλές τιμές αντανακλούν μεν χαμηλό επίπεδο ψυχαναγκαστικής τάσης, όμως όχι κατ' ανάγκην και μικρό αριθμό συνολικών λαθών, δηλαδή υψηλή μαθησιακή ικανότητα. Πέραν των προαναφερθεισών εξαρτημένων μεταβλητών που αφορούν σε ημερήσια επίδοση των πειραματοζώων, υπολογίσθηκαν επίσης αντίστοιχες μεταβλητές ανά πειραματική φάση, βάσει των συνολικών αριστερών και δεξιών ποσοστών επιτυχίας στο σύνολο των ημερών (ευκαιριών επιλογής) κάθε φάσης.

Πειραματικές φάσεις, Πείραμα 1: Το πείραμα αυτό περιέλαβε τρεις φάσεις φαρμακολογικού χειρισμού (Πίνακας 4).

❖ *Φάση βασικού επιπέδου (BE) και διαδικασία εξομοίωσης*

πειραματικών ομάδων : Στην αρχική αυτή φάση, 40 πειραματόζωα υποβλήθηκαν στη δοκιμασία EEK χωρίς χορήγηση φαρμακολογικής αγωγής και χρειάστηκαν 46 ημέρες (368 δοκιμασίες) για να επιτύχουν όλα το κριτήριο EEK. Ιεραρχήθηκαν κατόπιν με βάση τον $\delta\Psi$ και εξαιρέθηκαν τα 8 πειραματόζωα που επέδειξαν μέσες τιμές $\delta\Psi$, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός δείγματος υψηλού και ενός χαμηλού $\delta\Psi$ ($n=16$). Λόγω της εφαρμογής του αυστηρού κριτηρίου εκμάθησης EEK, οι ημερήσιες τιμές $\delta\Psi$ των πειραματοζώων είχαν περίπου εξισωθεί προς το τέλος της φάσης BE, προσεγγίζοντας το 0. επομένως, στην ιεράρχηση χρησιμοποιήθηκε ο $\delta\Psi$ του πρώτου μέρους της φBE (38 ημέρες, δοκιμασίες 1-304). Στο τέλος της φBE, κάθε δείγμα χωρίσθηκε σε δύο ομάδες, που εξομοιώθηκαν μεταξύ τους βάσει του $\delta\Psi$ και του αριθμού λαθών έως το κριτήριο εκάστου πειραματοζώου. Προέκυψαν έτσι 2 ομάδες υψηλής ($\Psi\delta\Psi$) και 2 χαμηλής ($X\delta\Psi$) αυθόρμητης τάσης επιμονής ($n=8$ εκάστη).

- ❖ *Φάση χρόνιας χορήγησης SSRI / ορού (προθεραπεία):* Για τις επόμενες 20 ημέρες, μία ομάδα ΨδΨ και μία ΧδΨ υποβλήθηκαν σε ημερήσια χορήγηση ΦΛΧ (10 mg/kg, ΕΠ). Οι άλλες δύο ομάδες υποβλήθηκαν σε χορήγηση ΦΟ αντιστοίχου όγκου.
- ❖ *Φάση οξείας πρόκλησης m-CPP (πρόκληση):* Για τις επόμενες τέσσερις ημέρες, όλες οι ομάδες υποβλήθηκαν σε ημερήσια χορήγηση m-CPP ΦΛΞ (2 mg/kg ΕΠ).

Πειραματικές φάσεις, Πείραμα 2 : Το πείραμα περιέλαβε δύο μέρη. Το πρώτο μέρος αποτελείτο από τρεις φάσεις, αντίστοιχες με τις φάσεις του Πειράματος 1. Το δεύτερο μέρος είχε εππλέον τρεις φάσεις φαρμακολογικού χειρισμού (Πίνακας 5).

ΜΕΡΟΣ 1

- ❖ *Φάση βασικού επιπέδου (BE) και διαδικασία εξομοίωσης πειραματικών ομάδων :* Στη φάση αυτή, που διήρκεσε 46 ημέρες (368 δοκιμασίες), 60 πειραματόζωα υποβλήθηκαν στην εκμάθηση της δοκιμασίας ΕΕΚ χωρίς φαρμακολογική αγωγή. Ιεραρχήθηκαν κατόπιν με βάση τον δΨ και εξαιρέθηκαν τα 15 πειραματόζωα που επέδειξαν τις χαμηλότερες τιμές δΨ κατά τις πρώτες 38 ημέρες (304 δοκιμασίες), με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός δείγματος σχετικά υψηλού δΨ (n=45). Στο τέλος της φΒΕ, το δείγμα χωρίστηκε σε πέντα ομάδες (n=9 εκάστη), εξομοιωμένες ως προς τον δΨ και τον αριθμό λαθών έως το κριτήριο ΕΕΚ εκάστου πειραματοζώου.
- ❖ *Φάση χρόνιας χορήγησης (προθεραπεία) :* Η φάση διήρκεσε 20 ημέρες, κατά τις οποίες οι 5 ομάδες ελάμβαναν αντιστοίχως ημερήσιες ΕΠ ενέσεις ΦΟ, ΦΛΞ, m-CPP, ΔΕΣ ή ΔΖΠ.

- ❖ *Φάση οξείας πρόκλησης (πρόκληση)* : Για τις τέσσερις ημέρες, στις ομάδες ΦΟ, ΦΛΞ, ΔΕΣ και ΔΖΠ χορηγήθηκε m-CPP, ενώ στην ομάδα με χρόνια προθεραπεία με m-CPP δόθηκε ΦΛΞ ως πρόκληση.

ΜΕΡΟΣ 2

Το μέρος αυτό αποτελείτο από τέσσερις διήμερες φάσεις. Η φάση 1 αποτελείτο από τις δύο τελευταίες ημέρες πρόκλησης με m-CPP (ομάδες ΦΟ, ΦΛΞ, ΔΕΣ και ΔΖΠ) ή ΦΛΞ (ομάδα m-CPP) του μέρους 1. Η φάση 2 ήταν δύο ημέρες φαρμακολογικής κάθαρσης χωρίς ενέσεις για όλα τα ζώα. Η φάση 3 περιέλαβε διήμερη χορήγηση ναρατριπτάνης, ενώ η φάση 4 ήταν επανάληψη της φάσης 1, με διήμερη χορήγηση πρόκλησης m-CPP σε όλες τις ομάδες.

Στατιστική διαδικασία : Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα *Statistica*. Στο πείραμα 1 (Πίνακας 4) χρησιμοποιήθηκε ανάλυση διασποράς τριών παραγόντων με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (3-way ANOVA, repeated measures). Οι ανεξάρτητες μεταβλητές ήταν (1) αυθόρμητο επίπεδο τάσης επιμονής (ATE, δηλαδή επίπεδο δΨ κατά την αρχική φάση βασικού επιπέδου, με δύο επίπεδα, υψηλή/χαμηλή ATE), (2) φαρμακολογικός χειρισμός (ΦΧ, δηλαδή φαρμακολογικές συνθήκες κατά τη χρόνια φάση προθεραπείας, με δύο επίπεδα φλουοξετίνη / ορός) και (3) χρόνος (Χ, επαναλαμβανόμενες μετρήσεις είτε αλληλουχίας ημερών είτε αλληλουχίας φαρμακολογικών φάσεων). Στο πείραμα 2 (Πίνακας 5), αναλύθηκαν ξεχωριστά τα μέρη 1 και 2. σε κάθε περίπτωση χρησιμοποιήθηκε ανάλυση διασποράς δύο παραγόντων με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Οι ανεξάρτητες μεταβλητές ήταν (1)

φαρμακολογικός χειρισμός (ΦΧ=φαρμακολογικές συνθήκες κατά τη χρόνια φάση προθεραπείας με πέντε επίπεδα : ορός, φλουοξετίνη, m-CPP, δεσιπραμίνη και διαζεπάμη) και (2) χρόνος X, επαναλαμβανόμενες μετρήσεις είτε αλληλουχίας ημερών (σε ημερήσιες αναλύσεις, η μεταβλητή X αντιστοιχούσε σε ημέρες π.χ. πείραμα 1: BE = 20 επίπεδα, οξεία πρόκληση = 4 επίπεδα) είτε αλληλουχίας φαρμακολογικών φάσεων (σε συνολικές αναλύσεις φάσεων, η μεταβλητή X αντιστοιχούσε σε πειραματικές φάσεις, π.χ. μέρος 1, τρία επίπεδα : *βασικό επίπεδο, προθεραπεία, πρόκληση*). Οι σημαντικές ζπολλαπλές αλληλεπιδράσεις εξετάστηκαν με τη μέθοδο των πολλαπλών συγκρίσεων Newman-Keuls.

Η εξαρτημένη μεταβλητή που χρησιμοποιήθηκε στις στατιστικές αναλύσεις ήταν ο δΨ, σε δύο μορφές : α. Στις αναλύσεις, στις οποίες ο παράγων χρόνος αντιστοιχούσε σε αλληλουχία ημερών μιας πειραματικής φάσης, υπολογιζόταν ο ημερήσιος δείκτης επιμονής $\delta\Psi_{\text{ημέρας}} = \left| \% (\text{ημερήσιες αριστερές επιτυχίες}) - \% (\text{ημερήσιες δεξιές επιτυχίες}) \right|$

β. Στις αναλύσεις, στις οποίες ο χρόνος αντιστοιχούσε σε αλληλουχία φαρμακολογικών φάσεων ενός πειράματος, υπολογιζόταν ο δείκτης επιμονής φάσης

$$\delta\Psi_{\text{φάσης}} = \left| \% (\text{συνολικές αριστερές επιτυχίες φάσης}) - \% (\text{συνολικές δεξιές επιτυχίες φάσης}) \right|$$

Αποτελέσματα

Πείραμα 1 : Χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διασποράς τριών παραγόντων με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις στον παράγοντα *φάση*. Η κύρια επίδραση της ανεξάρτητης μεταβλητής ΦΧ, που αντανακλά τις πειραματικές συνθήκες τις ισχύουσες κατά τη χρόνια φάση προθεραπείας,

δεν ήταν σημαντική [$F(1,28)=0,26$, $p=0,61$], αλλά, όπως φαίνεται παρακάτω, η σημαντικότητά της αναδύθηκε σε αλληλεπίδραση με τους άλλους παράγοντες. Η κύρια επίδραση της ανεξάρτητης μεταβλητής ΑΤΕ ήταν στατιστικώς σημαντική [$F(1,28)=5,527$, $p=0,026$]. Όπως φαίνεται στο σχήμα 1α, οι ομάδες που περιείχαν πειραματόζωα απιλεγμένα για υψηλή ΑΤΕ (στα αρχικά στάδια εκμάθησης της δοκιμασίας ΕΕΚ) επέδειξαν υψηλότερες τιμές στο δείκτη $\delta\Psi_{\text{φάσης}}$ από εκείνες των ομάδων χαμηλής ΑΤΕ, στο σύνολο των φάσεων του πειράματος. Η κύρια επίδραση της ανεξάρτητης μεταβλητής ΦΑΣΗ επίσης ήταν στατιστικώς σημαντική [$F(2,56)=7,91$, $p=0,0009$, σχήμα 1β]. Η διαδικασία πολλαπλών συγκρίσεων Newman-Keuls κατάδειξε ότι η φάση ΒΕ διέφερε σημαντικά τόσο από τη φάση πρόκλησης ($p=0,007$) όσο και από τη φάση πρόκλησης ($p=0,00098$), ενώ οι δύο τελευταίες φάσεις δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους ($p=0,29$).

Οι διπλές αλληλεπιδράσεις ΑΤΕ-ΦΧ και ΑΤΕ-ΦΑΣΗΣ δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές [$F(1,28)=0,214$, $p=0,646$ και $F(2,56)=0,764$, $p=0,47$, αντιστοίχως]. Αντιθέτως, σημαντική ήταν η διπλή αλληλεπίδραση μεταξύ ΦΧ-ΦΑΣΗΣ ($F(2,56)=17,456$, $p=0,000001$, σχήμα 2^α). Σύμφωνα με τις συγκρίσεις Newman-Keuls, ακτά τη διάρκεια της φάσης ΒΕ δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στον $\delta\Psi$ μεταξύ των ομάδων ελέγχου ΦΟ και των ομάδων ΦΛΞ ($p=0,94$). Αντίθετα, κατά τη φάση προθεραπείας, οι ομάδες ΦΛΞ έδειξαν σημαντική αύξηση των λαθών επιμονής σε σχέση με τις ομάδες ΦΟ ($p=0,0023$). Τέλος, κατά τη διάρκεια της φάσης της πρόκλησης με m-CPP, διαπιστώθηκε πάλι στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0,0002$), όμως στην αντίθετη κατεύθυνση : οι ομάδες ελέγχου ΦΟ έκαναν τώρα πολύ περισσότερα λάθη επιμονής σε σχέση με τις ομάδες ΦΛΞ. Συγκεκριμένα, ο $\delta\Psi_{\text{φάσης}}$ των ομάδων ΦΛΞ κατά τη διάρκεια

της προθεραπείας ήταν σημαντικά υψηλότερος από τον $\delta\Psi_{\text{φάσης}}$ τους κατά τη διάρκεια της φάσης BE ($p=0,033$), ενώ στη φάση της πρόκλησης με m-CPP ο $\delta\Psi_{\text{φάσης}}$ επέστρεψε στο αρχικό επίπεδο, μη διαφέροντας σημαντικά από τη φάση BE ($p=0,9823$). Οι συσχετίσεις των φάσεων αναστράφηκαν στις ομάδες ελέγχου ΦΟ, των οποίων ο $\delta\Psi_{\text{φάσης}}$ δεν διαφοροποιήθηκε μεταξύ BE και προθεραπείας ($p=0,872$), ενώ στη φάση της πρόκλησης m-CPP τα λάθη επιμονής αυξήθηκαν σημαντικά, με αποτέλεσμα να διαφέρει ο $\delta\Psi_{\text{φάσης}}$ τόσο από τη φάση BE ($p=0,00017$) όσο και από τη φάση προθεραπείας ($p=0,0002$).

Η τριπλή αλληλεπίδραση ATE x ΦΧ x Φάση επίσης ήταν στατιστικώς σημαντική $F(2,56)=3,246$, $p=0,046$]. Στο σχήμα 2 απεικονίζονται οι μέσες τιμές των πειραματικών ομάδων για τις τρεις πειραματικές φάσεις (Σχήματα 2β και 2γ για τις ομάδες χαμηλής και υψηλής ATE, αντιστοίχως). Η περαιτέρω ανάλυση με διαδικασία Newman-Keuls έδειξε τις εξής επιμέρους συσχετίσεις : Οι πειραματικές ομάδες σε καμία περίπτωση δεν διέφεραν μεταξύ τους στη φάση BE. Όλες επέδειξαν πολύ χαμηλές τιμές $\delta\Psi_{\text{φάσης}}$. Αυτό οφείλεται στο αυστηρό κριτήριο απόδοσης που απαιτήθηκε στην εκμάθηση της ΕΕΚ έτσι, ώστε ακόμα και πειραματόζωα με πολύ υψηλό αυθόρμητο $\delta\Psi$ να έχουν την ευκαιρία να εξομοιωθούν με τα υπόλοιπα. Στο σημείο αυτό η επίδραση της μεταβλητής ATE φάνηκε να έχει εξαλειφθεί, αν και, όπως φαίνεται παρακάτω, απλώς παρέμενε λανθάνουσα. Στη φάση προθεραπείας, οι δύο ομάδες ορού (χαμηλής και υψηλής ATE) δεν είχαν σημαντική διαφορά ($p=0,93$) και η επίδοσή τους δεν διέφερε από αυτή της φάσης BE (μεταξύ ομάδων ΦΟ με χαμηλή ATE, $p=0,88$, και ομάδων ΦΟ υψηλής ATE, $p=0,92$). Το ίδιο παρατηρήθηκε στην ομάδα ΦΛΞ χαμηλής ATE, που δεν διέφερε σημαντικά από την αντίστοιχη ομάδα ορού ($p=0,63$) ούτε από την ίδια την επίδοσή της κατά τη φάση BE ($p=0,65$).

Αντίθετα, η ομάδα ΦΛΞ υψηλής ΑΤΕ διέφερε σημαντικά, τόσο από την αντίστοιχη ομάδα ΦΟ ($p=0,01$) όσο και από την ίδια την επίδοσή της κατά τη φάση ΒΕ ($p=0,01$). Οι διαφορές αυτές οφείλονταν σε σημαντική αύξηση των λαθών επιμονής ($\delta\Psi_{\text{φάσης}}$) στην ομάδα ΦΛΞ υψηλής ΑΤΕ επίσης παρουσίασε αύξηση του $\delta\Psi_{\text{φάσης}}$ κατά την προθεραπεία. Ωστόσο, η αύξηση δεν ήταν σημαντική σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου ΦΟ, ενώ η διαφορά της από την ομάδα ΦΛΞ υψηλής ΑΤΕ ήταν σημαντική ($p=0,04$).

Στην οξεία φάση πρόκλησης με m-CPP, παρατηρήθηκε ακριβής αντιστροφή της εικόνας της φάσης προθεραπείας. Συγκεκριμένα, οι δύο ομάδες ΦΛΞ (υψηλής και χαμηλής ΑΤΕ) δεν είχαν σημαντική διαφορά μεταξύ τους ($p=1,00$): η επίδοσή τους είχε επιστρέψει και παρέμεινε στα επίπεδα ΒΕ (χαμηλή ΑΤΕ, $p=0,90$ και υψηλή ΑΤΕ, $p=0,99$) σε όλη τη διάρκεια της πρόκλησης. Η εικόνα της ομάδας ορού χαμηλής ΑΤΕ ήταν παρόμοια: η επίδοσή της δεν διέφερε σημαντικά από εκείνη της φάσης ΒΕ ($p=0,40$). Αντίθετα, η ομάδα ορού υψηλής ΑΤΕ διέφερε σημαντικά από την ομάδα ορού χαμηλής ΑΤΕ ($p=0,00$), καθώς και από την ίδια την επίδοσή της κατά τη φάση ΒΕ ($p=0,00$). Οι διαφορές αυτές οφείλονταν στη σημαντική αύξηση των λαθών επιμονής $\delta\Psi_{\text{φάσης}}$ στην ομάδα ορού υψηλής ΑΤΕ κατά τη φάση της χορήγησης m-CPP. Η προηγούμενη χορήγηση ΦΛΞ προσέφερε απόλυτη προφύλαξη (ακόμα και στα πειραματόζωα υψηλής ΑΤΕ) από την επίδραση του m-CPP, η οποία εμφανίσθηκε ως σημαντικότερη αύξηση του δείκτη $\delta\Psi$ στην ομάδα ορού με υψηλή ΑΤΕ. Η ομάδα ορού με χαμηλή ΑΤΕ δεν εμφάνισε στατιστικώς σημαντική αύξηση του δείκτη $\Delta\Psi$.

Εκτός της συνολικής ανάλυσης των τριών πειραματικών φάσεων του πειράματος 1, έγινε ξεχωριστή τριπαραγοντική ANOVA της φάσης προθεραπείας με ΦΛΞ ή ΦΟ. Η ανάλυση αυτή εξέτασε την ημερήσια

εξέλιξη του $\delta\Psi$ ($\delta\Psi_{\text{ημέρας}}$) ως αποτέλεσμα της χρόνιας χορήγησης ΦΛΞ. Στην ανάλυση αυτή, η μεταβλητή ΑΤΕ δεν εκφράσθηκε συμπεριφορικός ούτε ως κύρια επίδραση [$F(1,28)=2,64$, $p<0,11$] ούτε σε αλληλεπίδραση με τους άλλους παράγοντες. Οι σημαντικές κύριες επιδράσεις των παραγόντων φαρμακολογικός χειρισμός και ημέρες [$F(1,28)=9,56$, και $F(19,532)=4,19$, $p<0,004$] φαίνονται στο σχήμα 3α ως αύξηση της τάσης επιμονής στην ομάδα ΦΛΞ, η οποία (Σχήμα 3β) βαίνει μειωμένη στην πορεία των ημερών χορήγησης ΦΛΞ. Η σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμακολογικού χειρισμού και ημερών χορήγησης ΦΛΞ [$F(19,532)=2,097$, $p<0,004$, σχήμα 4] δείχνει την παραμονή του $\delta\Psi$ της ομάδας ελέγχου ΦΟ σε βασικό επίπεδο καθ' όλη τη διάρκεια της προθεραπείας, ενώ, όπως δείχνουν οι συγκρίσεις Newman-Keuls, ο $\delta\Psi_{\text{ημέρας}}$ της ομάδας ΦΛΞ ήταν σημαντικά αυξημένος σε σχέση με την ομάδα ΦΟ ήδη από τη δεύτερη μέρα χορήγησης ($p<0,00$) και παρέμεινε έτσι μέχρι την ημέρα 13, οπότε η διαφορά $\delta\Psi_{\text{ημέρας}}$ των δύο ομάδων έπαυσε να είναι σημαντική ($p<0,15$).

Πείραμα 2, μέρος α : Χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διασποράς δύο παραγόντων, με ανεξάρτητες μεταβλητές τον φαρμακολογικό χειρισμό στη φάση προθεραπείας (ΦΧ) και την πειραματική φάση (ΦΑΣΗ). Η κύρια επίδραση και των δύο παραγόντων ήταν στατιστικώς σημαντική [$F(4,39)=3,169$, $p=0,0238$, και $F(2,78)=38,02$, $p=0,000$, για ΦΧ και ΦΑΣΗ, αντιστοίχως]. Όπως φαίνεται στο σχήμα 5^α, η διαφορά συνίσταται σε σχετική αύξηση των τιμών $\delta\Psi_{\text{φάσης}}$ στις ομάδες ορού (ΦΟ), διαζεπάμης (ΔΖΠ) και δεσιπραμίνης (ΔΕΣ) για το σύνολο των φάσεων του πειράματος. Ωστόσο, η διαδικασία Newman-Keuls δεν κατέδειξε ειδικές διαφορές μεταξύ φαρμακολογικών ομάδων. Η επίδραση της ΦΑΣΗΣ (Σχήμα 5β) ανάγεται στο ότι οι φάσεις ΒΕ και προθεραπείας δεν διέφεραν μεταξύ τους ($p=0,82$), αλλά διέφεραν σημαντικά από τη φάση της πρόκλησης ($p=0,0001$

για αμφότερες τις συγκρίσεις), κατά την οποία το σύνολο των ομάδων έδειξε αυξημένες τις τιμές του $\delta\Psi_{\text{φάσης}}$. Η διπλή αλληλεπίδραση ΦΧ – ΦΑΣΗΣ ήταν επίσης σημαντική [$F(8,78)=10,24, p=0,000$, σχήμα 6]. Οι συγκρίσεις Newman-Keuls δεν ανέδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων κατά τη διάρκεια των φάσεων ΒΕ και προθεραπείας. Ωστόσο, οι διαφορές αυτές αναδείχθηκαν στην ξεχωριστή ανάλυση της φάσης προθεραπείας σε συνάρτηση με ημέρες, που παρουσιάζεται παρακάτω. Κατά τη φάση πρόκλησης, οι διαφορές μεταξύ των φαρμακολογικών ομάδων ήταν σημαντικές. Κατ' αρχάς, η ομάδα ελέγχου ΦΟ έδειξε σημαντική αύξηση του $\delta\Psi_{\text{φάσης}}$ κατά τη φάση πρόκλησης, σε σύγκριση με την απόδοσή της στις φάσεις ΒΕ και ΠΘ. Αυτό επιβεβαιώνει την απίτευξη του βασικού φαινομένου πρόκλησης αυξημένης επιμονής από το m-CPP. Η ομάδα της ΦΛΞ (που υπέστη πρόκληση με m-CPP) είχε σημαντικά χαμηλότερο $\delta\Psi_{\text{φάσης}}$ από την ομάδα ελέγχου ΦΟ ($p=0,01$), καθώς και από την ομάδα ΔΖΠ ($p=0,00$) και ΔΕΣ ($p=0,00$), ενώ δεν διέφερε από την ομάδα του m-CPP ($p=0,97$). Η ομάδα του m-CPP (που υπέστη πρόκληση με ΦΛΞ) συμπεριφέρθηκε ακριβώς όπως η ομάδα ΦΛΞ στη φάση ΠΚ : είχε σημαντικά χαμηλότερο $\delta\Psi_{\text{φάσης}}$ από την ομάδα ελέγχου ΦΟ ($p=0,03$), καθώς και από τις ομάδες ΔΖΠ ($p=0,00$) και ΔΕΣ ($p=0,00$). Τέλος, οι ομάδες ΔΖΠ και ΔΕΣ δεν διέφεραν μεταξύ τους ($p=0,18$), αλλά, ενώ η ΔΕΣ δεν διέφερε επίσης από τον ορό, η ΔΖΠ έδειξε σημαντική αύξηση $\delta\Psi_{\text{φάσης}}$ ακόμα και από την ομάδα ορού. Εξετάζοντας τη συμπεριφορά κάθε φαρμακολογικής ομάδας ανά φάση, διαπιστώνεται ότι η ομάδα ΦΛΞ δεν αύξησε σημαντικά τα λάθη επιμονής ($\delta\Psi_{\text{φάσης}}$) στη φάση πρόκλησης, συγκριτικά με την προθεραπεία ($p=0,5$). Δηλαδή, η φλουοξετίνη προστάτευε τα πειραματόζωα από την πρόκληση του m-CPP. Το ίδιο συνέβη και για την ομάδα που έλαβε προθεραπεία με m-CPP ακολουθούμενη από «πρόκληση» οξείας χορήγησης

ΦΛΞ, επίσης χωρίς να αυξήσει τον $\delta\Psi_{\text{φάσης}}$ ($p=0,95$). Αντίθετα, οι ομάδες του ΦΟ, της ΔΖΠ και της ΔΕΣ είχαν μεγάλη αύξηση του $\delta\Psi_{\text{φάσης}}$ στη φάση πρόκλησης συγκριτικά με τη φάση προθεραπείας ($p=0,00$ για όλες τις συγκρίσεις), καταδεικνύοντας ότι τα φάρμακα αυτά δεν προσφέρουν καμία προστασία από την αύξηση των λαθών επιμονής που προκαλεί η οξεία χορήγηση του m-CPP.

Όπως στο πείραμα 1, η συνολική ανάλυση των τριών πειραματικών φάσεων του πειράματος 2α συμπληρώθηκε από ξεχωριστή διπαραγοντική ANOVA της φάσης προθεραπείας, για να εξετασθεί η εξέλιξη του $\delta\Psi_{\text{ημέρας}}$ σε συνάρτηση τις ημέρες χορήγησης ουσιών. Οι κύριες επιδράσεις των παραγόντων *Φαρμακολογικός Χειρισμός και Ημέρες* ήταν στατιστικώς σημαντικές [$F(4,39)=4,84$ και $F(19,741)=3,88$, αντιστοίχως, $p<0,003$]. Όπως φαίνεται στο σχήμα 7α, ο παράγων ΦΧ προκάλεσε αύξηση των τιμών $\delta\Psi_{\text{ημέρας}}$ στο σύνολο των ημερών της φάσης προθεραπείας μόνο στις ομάδες που υποβλήθηκαν σε προθεραπεία με SSRI ή με αγωνιστή 5HT (ομάδες ΦΛΞ και m-CPP). Οι συγκρίσεις Newman-Keuls έδειξαν παρόμοια απόδοση των ομάδων ελέγχου ορού, ΔΖΠ και ΔΕΣ, ενώ οι ομάδες ΦΛΞ και m-CPP δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους, διέφεραν όμως σημαντικά από την ομάδα ορού ($p<0,01$ και $0,03$, αντιστοίχως). Η έλλειψη σημαντικής διαφοροποίησης των φαρμακολογικών ομάδων κατά τη φάση προθεραπείας στη συνολική ανάλυση των φάσεων του πειράματος ήταν λοιπόν αποτέλεσμα αλληλαναίρεσης υψηλών τιμών $\delta\Psi_{\text{ημέρας}}$ στο πρώτο μέρος της φάσης και χαμηλών τιμών $\delta\Psi_{\text{ημέρας}}$ στο δεύτερο μέρος. Πράγματι, οι συνολικές τιμές του $\delta\Psi_{\text{ημέρας}}$ βαίνουν σαφώς κατιούσες, όπως αποδεικνύει η στατιστικώς σημαντική κύρια επίδραση του παράγοντος *Ημέρες* (Σχήμα 7β). Τέλος, η αλληλεπίδραση ΦΧ x Ημέρες ήταν επίσης στατιστικώς σημαντική [$F(76,741)=1,49$, $p<0,005$]. Η ομάδα ελέγχου ορού παραμένει σε τιμές

$\delta\Psi_{\text{ημέρας}}$ βασικού επιπέδου κατά τη φάση προθεραπείας (Σχήμα 8). Οι ομάδες ΔΖΠ και ΔΕΣ την ακολουθούν, μη διαφέροντας σημαντικά μαζί της σε καμία συγκεκριμένη ημέρα, σύμφωνα με τις συγκρίσεις Newman-Keuls. Αντίθετα, οι ομάδες ΦΛΞ και m-CPP δείχνουν αύξηση των τιμών $\delta\Psi_{\text{ημέρας}}$ μέχρι τη 10^η ημέρα της προθεραπείας και η αύξηση αυτή είναι στατιστικώς σημαντική έναντι του ορού μεταξύ των ημερών 4 και 8 ($p < 0,04$).

Πείραμα 2, μέρος β : Χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διασποράς δύο παραγόντων, με ανεξάρτητες μεταβλητές τον φαρμακολογικό χειρισμό στη φάση προθεραπείας (ΦΧ) και την πειραματική φάση (ΦΑΣΗ). Η κύρια επίδραση και των δύο παραγόντων ήταν στατιστικώς σημαντική [$F(4,39)=13,67$, $p=0,00000$, και $F(3,117)=55,96$, $p=0,000$, για ΦΧ και ΦΑΣΗ, αντιστοίχως]. Οι συγκρίσεις Newman-Keuls για την κύρια επίδραση ΦΧ έδειξαν ότι οι ομάδες με προθεραπεία ΦΛΞ και m-CPP δεν διέφεραν μεταξύ τους, αλλά είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές $\delta\Psi_{\text{φάσης}}$ από την ομάδα ελέγχου ορού ($p=0,01$ και $0,04$ αντιστοίχως) στο σύνολο των φάσεων. Αντίθετα, η ομάδα ΔΖΠ είχε σημαντικά υψηλότερες τιμές από την ομάδα ελέγχου ορού ($p=0,002$), η οποία δεν διέφερε από την ομάδα ΔΕΣ (Σχήμα 9α). Η σημαντική κύρια επίδραση του παράγοντος ΦΑΣΗ (Σχήμα 9β) αναλύεται ως εξής : Η φάση φαρμακολογικής κάθαρσης (φάση 2) διαφέρει σημαντικά από τις δύο φάσεις πρόκλησης με m-CPP (φάσεις 1 και 4 : $p=0,0001$), που δεν διαφέρουν μεταξύ τους, χαρακτηριζόμενες από σημαντική αύξηση τιμών $\delta\Psi_{\text{φάσης}}$. Η φάση πρόκλησης με ναρατριπτάνη (φάση 3) δεν διαφέρει από τη φάση φαρμακολογικής κάθαρσης, έχοντας τιμές $\delta\Psi_{\text{φάσης}}$ βασικού επιπέδου, αλλά διαφέρει σημαντικά από τις δύο φάσεις m-CPP ($p=0,0001$).

Η αλληλεπίδραση ΦΧ x ΦΑΣΗ επίσης ήταν στατιστικώς σημαντική [$F(12,117)=6,11$, $p=0,0000$ (Σχήμα 10)]. Οι συγκρίσεις Newman-Keuls

έδειξαν ότι όλες οι φαρμακολογικές ομάδες ταυτίστηκαν, επιδεικνύοντας τιμές $\delta\Psi_{\text{φάσης}}$ βασικού επιπέδου φαρμακολογικής κάθαρσης (φάση 2) και ναρατριπτάνης (φάση 3). Η ομάδα ελέγχου ορού καθώς και οι ομάδες ΔΕΣ και ΔΖΠ έδειξαν σημαντικές αυξήσεις τιμών $\delta\Psi_{\text{φάσης}}$ και στις δύο φάσεις πρόκλησης με m-CPP ($p=0,05$, τουλάχιστον, σε όλες τις περιπτώσεις). Αντίθετα, οι ομάδες προθεραπείας ΦΛΞ και m-CPP δεν είχαν σημαντικές αυξήσεις $\delta\Psi_{\text{φάσης}}$ σε καμία από τις δύο φάσεις πρόκλησης με m-CPP. Τέλος, οι δύο φάσεις πρόκλησης με m-CPP στην ομάδα ορού διέφεραν μεταξύ τους ($p=0,03$), λόγω της μειωμένης (αν και ακόμη σημαντικής) αντίδρασης των πειραματοζώων στη δεύτερη πρόκληση με m-CPP.

Συζήτηση

Ο σκοπός της παρούσης έρευνας ήταν να αποδειχθεί ότι η δοκιμασία ενισχυόμενης εναλλαγής κατεύθυνσης σε επίμυς αποτελεί αξιόπιστο και έγκυρο μοντέλο της ΙΨΔ, το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη διερεύνηση της αιτιοπαθογένειάς της. Βασική απαίτηση για να τεκμηριωθεί αυτό είναι να αποδειχθεί ότι η εξαρτημένη μεταβλητή του μοντέλου, ο δείκτης ψυχαναγκασμού ($\delta\Psi$), αποτελεί αξιόπιστο και ευαίσθητο δείκτη μιας ψυχολογικής διάστασης, την οποία έχουμε επονομάσει *αυθόρμητη τάση επιμονής* (ATE). Θεωρούμε την ATE ως ανάλογη της ανθρώπινης ψυχαναγκαστικής τάσης, η οποία σε μικρό ποσοστό του πληθυσμού εκφράζεται σε επίπεδο διαταραχής (ΙΨΔ). Αν αυτό όντως ισχύει, τότε ο δείκτης $\delta\Psi$ πρέπει : (1) να είναι κυμαινόμενος σε έναν τυχαίο πληθυσμό πειραματοζώων, φθάνοντας σε ακραία επίπεδα σε σχετικά μικρό ποσοστό του πληθυσμού αυτού, (2) να είναι ευαίσθητος σε συμπεριφορικούς χειρισμούς ανάλογους με τους θεραπευτικούς χειρισμούς που βελτιώνουν

τη συμπτωματολογία ΙΨΔ, όπως η έκθεση και παρεμπόδιση αντίδρασης,³⁸ (3) να έχει προβλεπτική αξία (έστω και αν η συμπεριφορική έκφρασή του καταστεί λανθάνουσα μέσω συμπεριφορικών ή φαρμακολογικών χειρισμών) ως προς την ευαισθησία ενός πειραματοζώου σε φαρμακολογικό χειρισμό του σεροτονινεργικού συστήματος¹⁹⁻²⁴ και (4) να μην επηρεάζεται από φαρμακολογικούς χειρισμούς που δεν έχουν ειδική αντι-ΙΨΔ δράση στην κλινική.

(1) Διακόμανση του δείκτη δΨ

Στα δύο πειράματα που αναφέρονται εδώ, η περίοδος εκμάθησης της συμπεριφορικής δοκιμασία μέχρι επιτεύξεως κριτηρίου από όλα τα πειραματόζωα ήταν 46 ημέρες. Και στα δύο πειράματα, παρατηρήθηκε σημαντική διασπορά στους δΨ των πειραματοζώων κατά τις πρώτες 30-40 ημέρες και αυτές οι ημέρες χρησιμοποιήθηκαν για την κατάταξή τους σε ομάδες υψηλής και χαμηλής ΑΤΕ ή για την απόρριψή τους λόγω χαμηλής ΑΤΕ (Πειράματα 1 και 2, αντιστοίχως # βλ. Μεθοδολογία, σελ. 16-20). Και στις δύο περιπτώσεις (και σε προηγούμενες, πιλοτικές έρευνες), το ποσοστό πειραματοζώων που στάθηκε αδύνατο να φθάσει το κριτήριο εντός 46 ημερών λόγω λαθών επιμονής είναι 1-2 στα 60, μεταξύ 1,7% και 3,3%.

(2) Ευαισθησία του δείκτη δΨ

σε συμπεριφορικούς χειρισμούς

Παρά την αρχική διασπορά τιμών του δΨ, η ανάλυση των τελευταίων 20 ημερών εκμάθησης που χρησιμοποιήθηκαν ως φάση ΒΕ στα δύο πειράματα απέδειξε ότι οι ομάδες είχαν πλέον εξομοιωθεί ως προς την ΑΤΕ, ακόμη και στην περίπτωση των ομάδων υψηλής και χαμηλής ΑΤΕ του πειράματος 1 (Σχήματα 2 και 6). Η εξομοίωση έγινε σε εξαιρετικά χαμηλές τιμές του δΨ (5% και 10% σε ομάδες χαμηλής και υψηλής ΑΤΕ, Πείραμα 1, Σχήμα 2β,γ, και 10%, Πείραμα 2, Σχήμα 6). Επομένως, ο δείκτης δΨ

αποδείχθηκε ευαίσθητος στην παρατεταμένη συμπεριφορική εκπαίδευση η οποία εμπεριέχει στοιχεία παραμπόδισης αντίδρασης : η διαδρομή πληροφόρησης κάθε δοκιμασίας αναγκάζει το πειραματόζωο (σε 50% των δοκιμασιών) να αποφύγει την προτιμώμενη σ' αυτό κατεύθυνση. Στο τέλος λοιπόν της εκμάθησης η διάσταση ATE δεν εμφανίζει συμπεριφορική ισχύ. Όπως αποδεικνύεται όμως από τη διαφοροποιημένη φαρμακολογική ανταπόκριση των ομάδων υψηλής και χαμηλής ATE στη χορήγηση ΦΛΞ και m-CPP (βλ. Σημείο 3 παρακάτω), η δυνατότητα της ATE να εκφρασθεί συμπεριφορικώς παραμένει λανθάνουσα.

(3) Επίδραση σεροτονινεργικών φαρμακολογικών χειρισμών με ειδική IΨΔ δράση επί του δΨ

Στα δύο πειράματα που αναφέρονται εδώ, έγινε συστηματική 20ήμερη χορήγηση του SSRI φλουοξετίνη και παρατηρήθηκε η επίδρασή του στον δΨ τόσο στην αρχική, οξεία φάση της χορήγησης όσο και στα μεταγενέστερα στάδιά της. Η ειδική αντι-IΨΔ δράση των SSRIs είναι καλά τεκμηριωμένη.¹⁹⁻²¹ Είναι επίσης γνωστό ότι απαιτείται χορήγηση επί 3-6 εβδομάδες, για να επιτευχθεί θεραπευτικό αποτέλεσμα, ενώ συχνά αναφέρεται κάποια επιδείνωση συμπτωματολογίας στα πρώτα στάδια θεραπείας, λόγος για τον οποίο συνήθως γίνεται προσωρινή συγχορήγηση βενζοδιαζεπίνης. Οι αναλύσεις ημερησίων τιμών δΨ κατά τη φάση χορήγησης ΦΛΞ στα πειράματά μας έδειξαν αρχική αύξηση του δΨ, στατιστικώς σημαντική μέχρι τις ημέρες 10-13 (Σχήματα 4 και 8), με σταδιακή επιστροφή σε τιμές βασικού επιπέδου που φαίνεται να ολοκληρώνεται μέχρι τη 15^η ημέρα χορήγησης, χρονική πορεία συμβατή με τα κλινικά δεδομένα. Επιπλέον, αυτή η οξεία επιδείνωση του δΨ στην αρχή χορήγησης ΦΛΞ ήταν στατιστικώς σημαντική μόνο στην ομάδα

υψηλής ΑΤΕ, αν και παρατηρήθηκε σε μικρότερο βαθμό και στην ομάδα χαμηλής ΑΤΕ (Πείραμα 1, Σχήμα 2β, γ).

Σε περαιτέρω διερεύνηση της ευαισθησίας του δΨ σε σεροτονινεργικό χειρισμό, χορηγήσαμε οξέως (επί 4 ημέρες) τον αγωνιστή 5HT υποδοχέων m-CPP, ο οποίος, αν και μη ειδικός, παρουσιάζει αυξημένη συγγένεια για τους 5HT_{2C} και 5HT_{1D} υποδοχείς (Πίνακας 3). Σε κλινικές έρευνες το m-CPP προκαλεί παροδική έξαρση της συμπτωματολογίας σε ασθενείς με ΙΨΔ που δεν λαμβάνουν αγωγή, χωρίς να ασκεί δράση σε φυσιολογικούς μάρτυρες.^{23,24} Και στα δύο πειράματα, το m-CPP προκάλεσε στατιστικώς σημαντική αύξηση του δΨ στις ομάδες ελέγχου ορού (Σχήματα 2 και 6). Στο Πείραμα 1, αύξηση του δΨ παρατηρήθηκε και στην ομάδα ορού χαμηλής ΑΤΕ, αλλά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική, όπως ακριβώς συνέβη και με την οξεία χορήγηση ΦΛΞ (Σχήμα 2β,γ). Στο Πείραμα 2, Μέρος 2, η πρόκληση m-CPP επαναλείφθηκε 4 ημέρες μετά την πρώτη χορήγηση, οδηγώντας σε στατιστικώς σημαντική αύξηση του δΨ στην ομάδα ελέγχου ορού, παρ' ότι η αύξηση ήταν σημαντικά μικρότερη από αυτήν που παρατηρήθηκε μετά την πρώτη χορήγηση (Σχήμα 10). Τέλος, διερευνήθηκε και η επίδραση μακρόχρονης (20ήμερης) χορήγησης m-CPP επί του δΨ, στο Πείραμα 2. η πορεία των τιμών δΨ της ομάδας χρόνιου m-CPP ήταν όμοια με αυτή της χρόνιας ΦΛΞ (Σχήμα 8). Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα αυτά κατοχυρώνουν την χρήση του m-CPP ως φαρμακολογικής πρόκλησης ψυχαναγκαστικόμορφης συμπεριφοράς στο πλαίσιο του μοντέλου μας και είναι πλήρως συμβατά με τα προαναφερθέντα κλινικά δεδομένα.

Μελετήθηκε επίσης η επίδραση της πρόκλησης m-CPP επί υποστρώματος προθεραπείας με ΦΛΞ, μετά τη διακοπή της χορήγησης ΦΛΞ. Η προθεραπεία με ΦΛΞ προστάτευσε πλήρως τα πειραματόζωα από την αύξηση του δΨ που προκλήθηκε στις ομάδες ελέγχου ορού και στα δύο πειράματα (Σχήματα 2 και 6), όπως συμβαίνει και σε ασθενείς με ΙΨΔ.⁴⁴ Επί προσθέτως, η δεύτερη φάση χορήγησης m-CPP που έγινε στο πείραμα 2 (Μέρος 2) 8 ημέρες μετά τη διακοπή χορήγησης ΦΛΞ, αποδίδοντας και πάλι σημαντική αύξηση του δΨ στην ομάδα ορού χωρίς καμιά επίδραση στην ομάδα ΦΛΞ, κατέδειξε ότι η προστασία που παρέχει η προθεραπεία ΦΛΞ επιδιαρκεί σημαντικά της παρουσίας της ουσίας. Το φαινόμενο αυτό, καθώς και η διφασική ανταπόκριση του δείκτη δΨ στην οξεία και χρόνια χορήγηση ΦΛΞ (αρχική αύξηση και σταδιακή ανάνηψη), παραπέμπει σε διαδικασίες τροποποίησης λειτουργικής δραστηριότητας και αριθμού 5HT υποδοχέων (down regulation).

Στη συνέχεια, εξετάσαμε αν η προστασία που παρέχει η φλουοξετίνη έναντι του m-CPP υποκρύπτει διασταυρούμενη ανοχή (cross tolerance) μεταξύ των ουσιών. Αυτό θα ήταν σοβαρή ένδειξη κοινής οδού δράσης των ουσιών, πιθανόν μέσω των 5HT_{2C} ή/και των 5HT_{1D} υποδοχέων, προς τους οποίους το m-CPP έχει αυξημένη συγγένεια. Η οξεία χορήγηση ΦΛΞ (ημέρες 1-10 περίπου) προκάλεσε σημαντική αύξηση τιμών του δΨ σε ζώα χωρίς προθεραπεία. Στο πείραμα 2, μελετήθηκε η επίδραση οξείας (4ήμερης) χορήγησης ΦΛΞ επί υποστρώματος 20ήμερης προθεραπείας με m-CPP. Αποδείχθηκε ότι η προθεραπεία με

m-CPP πράγματι παρέσχε απόλυτη προφύλαξη από την αναμενόμενη από την οξεία χορήγηση ΦΛΞ αύξηση του δΨ (Σχήμα 6, ομάδα m-CPP).

Το m-CPP είναι αγωνιστής (κυρίως) των 5HT_{2C} και των 5HT_{1D} υποδοχέων. Και οι δύο αυτές υποομάδες έχουν συνδεθεί με την ιδεοψυχαναγκαστική συμπτωματολογία, αν και ο ρόλος των 5HT_{1D} είναι αμφιλεγόμενος. Μερικές μελέτες αναφέρουν ότι οι τριπτάνες, ειδικοί αγωνιστές των 5HT_{1D} υποδοχέων, προκαλούν έξαρση των ιδεοψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων (σουματριπτάνη), άλλες δεν βρίσκουν επίδραση (ζολμιτριπτάνη).²⁷⁻³⁰ Για να διερευνήσουμε αν η δράση του m-CPP ως πρόκληση αύξησης του δΨ (και ΙΨΔ συμπτωματολογίας) βασίζεται στη συγγένεια του προς τον 5HT_{1D}-υποδοχέα, συγκρίναμε την δράση αυτή με τη δράση της ναρατριπτάνης (η οποία διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, σε αντίθεση με την σουματριπτάνη), στο πείραμα 2, μέρος 2. οι ουσίες χορηγήθηκαν εν σειρά, με δύο χορηγήσεις m-CPP να πλαισιώνουν τη χορήγηση ναρατριπτάνης # και οι δύο χορηγήσεις m-CPP αύξησαν σημαντικά τον δΨ σε σύγκριση με αντίστοιχη φάση φαρμακολογικής κάθαρσης, όπου οι τιμές δΨ επέστρεψαν στο βασικό επίπεδο. Η ναρατριπτάνη δεν είχε καμία επίδραση στον δΨ (Σχήματα 9β και 10). Το γεγονός ότι η δεύτερη χορήγηση m-CPP έγινε μετά τη ναρατριπτάνη αποκλείει την πιθανότητα ότι η ναρατριπτάνη εμφανίστηκε ανενεργώς λόγω της μεγάλης παράτασης της πειραματικής διαδικασίας. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι οι προαναφερθείσες οξείες και χρόνιες επιδράσεις του m-CPP (και πιθανόν της φλουοξετίνης) στον δείκτη δΨ οφείλονται στους 5HT_{2C} – και όχι τους 5HT_{1D} υποδοχείς. Στον βαθμό που ο δΨ αποτελεί

ικανοποιητικό μοντέλο της ιδεοψυχαναγκαστικής τάσης, το συμπέρασμα αυτό αφορά και στην πιθανή αιτιοπαθογένεια της ΙΨΔ.

(4) Επίδραση μη σεροτονινεργικών φαρμακολογικών χειρισμών, στερουμένων ειδικής αντι-ΙΨΔ δράσης επί του δΨ

Στο πείραμα 2, μέρος 1, συγκρίναμε την προφυλακτική δράση της προθεραπείας με φλουοξετίνη έναντι της πρόκλησης m-CPP με (α) αντίστοιχη προθεραπεία δεσιπραμίνης, τρικυκλικού αντικαταθλιπτικού με δράση αναστολέα επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης και χωρίς θεραπευτικό αποτέλεσμα στην ΙΨΔ και (β) με το αγχολιτικό διαζεπάμη. Και οι δύο ουσίες δεν επηρέασαν τον δΨ κατά την διάρκεια της χρόνιας χορήγησής τους (Σχήμα 8). Αύξηση (στατιστικώς μη σημαντική) του δΨ παρατηρήθηκε κατά τις πρώτες 4 ημέρες χορήγησης διαζεπάμης, αλλ' αυτή μπορεί να αποδοθεί στη μυϊκή χάλαση που προκάλεσε η ουσία, με αποτέλεσμα την επιβράδυνση πλοήγησης στον κλωβό και την αυξημένη χρονική απαίτηση διατήρησης πληροφοριών μεταξύ απόκτησης και ανάκλησής τους. Τέλος, ουδεμία από τις δύο ουσίες παρέσχε προστασία από την πρόκληση m-CPP (Σχήμα 6), αλλά και οι δύο (σε βαθμό στατιστικώς σημαντικό στην περίπτωση της διαζεπάμης) κατέστησαν τα πειραματόζωα πολύ πιο ευάλωτα στην πρόκληση m-CPP, με αποτέλεσμα μεγαλύτερη αύξηση του δΨ στις ομάδες αυτές απ' ότι στην ομάδα ελέγχου ορού.

Εν κατακλείδι, παρουσιάσαμε ένα νέο πειραμτικό μοντέλο ΙΨΔ που θεωρούμε ότι συνδυάζει την ευχρηστία των υπάρχόντων εργαστηριακών μοντέλων της διαταραχής με την υψηλότερη εγκυρότητα των νευροθηολογικών μοντέλων. Η αξιοπιστία της εστιακής εξαρτημένης μεταβλητής του (δείκτης δΨ) τεκμηριώνεται

από τη σταθερότητα αυτής σε δύο επαναλήψεις του βασικού φαινομένου (πειράματα 1 και 2).

Στο βαθμό που αυτό είναι δυνατόν για ένα μοντέλο ΙΨΔ, δεδομένου ότι η αιτιοπαθογένεια της διαταραχής παραμένει άγνωστη το μοντέλο προσφέρει στοιχεία αιτιολογικής εγκυρότητας, κατά το ότι το σύνολο των παρατηρήσεών μας δείχνει ότι ένα μικρό ποσοστό κάθε πληθυσμού επί μύον που χρησιμοποιήσαμε εμφανίζει την τάση επιμονής ΑΤΕ σε βαθμό τόσο υψηλό, ώστε να μην μπορεί να αναχρησιμοποιηθεί από συμπεριφορικές διαδικασίες. Ένα μεγαλύτερο ποσοστό δείχνει μεν αυξημένη τάση επιμονής, που όμως επιδέχεται τροποποιήσεως με πολύ παρατεταμένη εκπαίδευση. Τα δεδομένα ανακαλούν την κατανομή της ΙΨ τάσης και διαταραχής στον άνθρωπο. Τα στοιχεία αυτά, καθώς και το ότι η εστιακή συμπεριφορά του μοντέλου είναι αυθορμήτως προκύπτουσα και όχι φαρμακολογικώς ή μέσω άγχους επαγόμενη, προσφέρουν σημαντικό βαθμό φαινομενολογικής εγκυρότητας. Ο σημαντικότερος βαθμός φαρμακολογικού ισομορφισμού του μοντέλου με την ΙΨΔ κάτω από σεροτονινεργικούς χειρισμούς τεκμηριώνει την προβλεπτική εγκυρότητά του, ενώ η εννοιολογική εγκυρότητα στηρίζεται από την έλλειψη ευαισθησίας του σε φαρμακολογικές παρεμβάσεις αγχολιτικού και μη σεροτονινεργικού αντικαταθλιπτικού τύπου. Αν αποδεχθούμε την παραπάνω αξιολόγηση του μοντέλου, μπορούμε επίσης να αξιολογήσουμε τα νέα ευρήματα που προκύπτουν από την έρευνά μας σε σχέση με την αιτιοπαθογένεια της ΙΨΔ, υπογραμμίζοντας την πιθανή συνυπόσφορά των 5HT_{2C} υποδοχέων, έναντι των 5HT_{1D}.

Η έλλειψη αποτελεσματικότητας της νατρατριπτάνης ως πρόκλησης ψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων σε σύγκριση με τη σημαντική δράση του m-CPP (Πείραμα 2-2) αποτελεί ένα νέο βήμα στη διερεύνηση του ρόλου του σεροτονινεργικού συστήματος στην αιτιοπαθογένεια της ΙΨΔ.

Η δράση του m-CPP ως προστασίας από την «πρόκληση» με ΦΛΞ (Πείραμα 2-1) επίσης παραπέμπει σε πιθανή θεραπευτική δράση αγωνιστών των 5HT₂ υποδοχέων στη ΙΨΔ, όπως υποστηρίζεται και από κλινικά δεδομένα. Έτσι, ορισμένοι ασθενείς με ΙΨΔ, μπορεί να εμφανίσουν ταχεία υποχώρηση των ΙΨΔ συμπτωμάτων κατά ή μετά την τοξίκωση με ψυχεδελικά φάρμακα, όπως η ψιλοκυδίνη (psilocybin), η μεσκαλίνη και το LSD^{39,40} (εξαιρετικά ισχυροί αγωνιστές των 5HT_{2A} και 5HT^{2C}- υποδοχέων), που προκαλούν ταχεία μείωση λειτουργικής δραστηριότητας και αριθμού (downregulation) των 5HT₂ υποδοχέων.^{41,42} Συνεπώς, παρ' ότι τα ψευδέν μπορούν να αποτελέσουν θεραπεία για την ανάγκη διερευνήσεως του θεραπευτικού ρόλου ειδικών αγωνιστών υποτύπων 5HT-υποδοχέων στην ΙΨΔ.⁴³