

Neurobiološka podloga opsesivno-kompulzivnog poremećaja

Sever, Ana

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:047520>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-24**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO - MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

NEUROBIOLOŠKA PODLOGA OPSESIVNO-KOMPULZIVNOG
POREMEĆAJA

THE NEUROBIOLOGICAL BASIS OF OBSESSIVE-COMPULSIVE
DISORDER

SEMINARSKI RAD

Ana Sever

Preddiplomski studij biologije

(Undergraduate Study of Biology)

Mentor: prof.dr.sc. Dubravka Hranilović

Zagreb, 2021.



Rooseveltova trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska, **Tel:** +385 (0)1 4877700, **Fax:** +385 (0)1 4826 260,

Email: uredbo@biol.pmf.hr, **Web:** www.pmf.unizg.hr/biol/, **OIB:** 28163265527, **IBAN:** HR5823600001101522208

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Patofiziologija opsesivno-kompulzivnog poremećaja	2
2.1. Tipovi OKP-a i podtipovi opsesija i kompulzija	3
3. Strukturne i fiziološke promjene u središnjem živčanom sustavu	6
3.1. Regije mozga povezane sa simptomima OKP-a	6
3.2. CSTC krug i njegova uloga u simptomatici OKP-a	11
3. Neurokemijska podloga OKP-a	13
4.1. Serotonin	15
4.2. Dopamin	19
4.3. Glutamat	22
4.3.1. Glutamatni putevi – direktni i indirektni put	24
4.3.2. Neuroplastičnost i ekscitotoksičnost	25
4.3.3. Genski lokus <i>Slc1A1</i> i njegova uloga u sprječavanju ekscitotoksičnosti	27
5. Liječenje OKP-a - sprega između neurofarmakologije i neuropsihologije	28
6. Zaključak	29
7. Literatura	31
Prilog 1. Tehnike u istraživanju središnjeg živčanog sustava	39
Sažetak	42
Summary	42
Životopis	43

1. Uvod

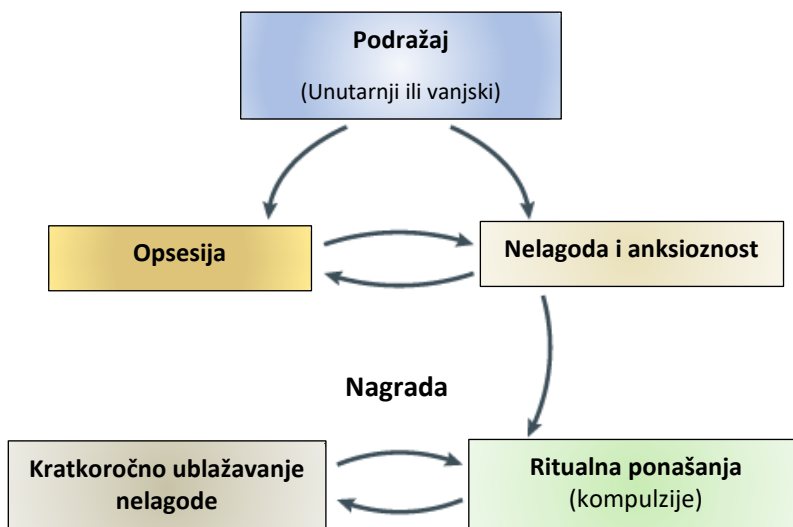
Opsesivno-kompulzivni poremećaj (**OKP**) psihološko je stanje karakterizirano čestim i ponavljajućim opsesijama, koje posljedično dovode do izvođenja tzv. ritualističkih radnji – kompulzija. Takva ponašanja uvelike utječu na kvalitetu života bolesnika (Westenberg *i sur.*, 2007). Točan uzrok poremećaja nije poznat, iako se, potaknuto informacijama dobivenim iz mnoštva provedenih istraživanja, povezuje s aktivnošću kortiko-strijato-talamo-kortikalnog (eng. *Cortico-striato-thalamo-cortical circuit*, **CSTC**) kruga u mozgu (Westenberg *i sur.*, 2007). On se ujedno smatra i presudnim putem u stvaranju opsesija, te je usko povezan s ponavljajućim kompulzivnim ponašanjem. (Ting i Feng, 2011)

Većina neurobioloških istraživanja na temu OKP-a provedena su u nadi da se etiologija poremećaja što bolje objasni kako bi naposljetku terapija bila efektivnija. Prve hipoteze ukazivale su na serotonin kao jedan od glavnih „krivaca“ za postanak poremećaja, gledajući da je terapija selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (eng. *selective serotonin reuptake inhibitors*, **SSRIs**) bila vrlo efektivna. Iako obećavajuća, navedena saznanja nisu odražavala stvarnu situaciju, tj. nisu objašnjavala postojanje određene neurološke abnormalnosti u središnjem serotoninском sustavu pri OKP-u (Westenberg *i sur.*, 2007). Iako je dugo fokus bio na učinku serotonina, recentniji izvori (Pauls *i sur.*, 2014) navode kako i dopaminski sustav igra važnu ulogu u etiologiji poremećaja. Uloga dopamina vrlo je zanimljiva, gledajući da aktivnost dopaminskog sustava uvelike utječe na proces donošenja odluka (poznato je da su oboljeli od OKP-a većinom vrlo neodlučni), a bazalni gangliji time čine bogat izvor informacija zbog visoke inerviranosti dopaminskim živčanim vlaknima (Westenberg *i sur.*, 2007).

Liječenje simptoma poremećaja uglavnom je fokusirano na reguliranje aktivnosti serotoninских i dopaminskih sustava, no navedena terapija često je neefektivna (otprilike 25% pacijenata ne vidi nikakva poboljšanja) (Pittenger *i sur.*, 2011). Prema tome, abnormalan prijenos glutamata u mozgu, prvenstveno unutar CSTC-kruga, predložen je kao mogući uzrok simptoma OKP-a (Pittenger *i sur.*, 2011). Ovaj seminarski rad zamišljen je kao sinteza saznanja o neurobiologiji OKP-a, prvenstveno neuroloških, neurofizioloških te korištenju istih u kreiranju novih mogućnosti liječenja.

2. Patofiziologija opsesivno-kompulzivnog poremećaja

Opsesivno-kompulzivni poremećaj karakterizira postojanje prodornih i ponavljajućih misli, slika ili impulsa koje je nemoguće kontrolirati - opsesija. One se obično karakteriziraju kao „ego-strane“ („*ego-alien*“) ili „ego-distonične“ („*ego-dystonic*“). Opsesije često bivaju popraćene osjećajem panike i hitnosti, što se naposljetku ispoljava u grupiranim ponavljajućim, vrlo vremenski zahtjevnim, čak i ritualističkim ponašanjima koja se nazivaju kompulzijama. (Aouizerate *i sur.*, 2004) Opsesije i kompulzije utječu negativno na život bolesnika otežavajući izvođenje banalnih svakodnevnih radnji. Većina slučajeva OKP-a nema jasnu etiologiju, no razumljivo je da tipično ima postupni, i vrlo podmukli početak. Većina djece i adolescenata skriva simptome kad se prvi put pojave i priznaje kako se s njima borila godinama do postavljanja konačne dijagnoze (Ivančević *i sur.*, 2000).



Slika 1.

Teoretska baza opsesivno-kompulzivnog poremećaja (preuzeto i adaptirano iz Pauls *i sur.*, 2014)

Velika je klinička raznolikost simptoma OKP-a. Najčešći tipovi opsesija su patološka sumnja, somatske opsesije, potreba za simetrijom, agresija, prenatrpano seksualno ponašanje i druge. Klasični oblici kompulzija nadalje bivaju česte ponavljajuće provjere, pranje (ruku, tijela, ...), brojanje, potreba za ispitivanjem i priznavanjem, težnja simetriji i preciznosti, te gomilanje predmeta (Sasson *i sur.*, 1997). OKP jedan je od češćih mentalnih poremećaja, s prevalencijom od 2-3% u općoj svjetskoj populaciji (Kessler *i sur.*, 2005). Zanimljiva je činjenica da se prevalentnost znatno promijenila od objave prvih članaka na temu OKP-a. Tada je iznosila oko 0.05% (Rudin, 1953). Češći psihološki poremećaji su fobije, zlouporaba opojnih sredstava i klinička depresija (Aouizerate *i sur.*, 2004). Iako je OKP sam po sebi vrlo ozbiljno kliničko stanje, uz njega se često javljaju i druge bolesti, najčešće razne fobije i poremećaji u prehrani. Jedno od popratnih stanja je i Tourettov sindrom, nasljedni poremećaj koji započinje u djetinjstvu, i kojeg obilježavaju jednostavni, složeni i glasni tikovi (Ivančević *i sur.*, 2000). Prosječna dob pacijenata pri prvoj pojavi simptoma najčešće biva između 19 i 20 godina (Flament *i sur.*, 1988), a omjer oboljelih žena i muškaraca je podjednak (Robins *i sur.*, 1984).

2.1. Tipovi OKP-a i podtipovi opsesija i kompulzija

Opsesije i kompulzije podrazumijevaju veliku raznolikost ljudskog ponašanja i misli koja su specifična za svaku oboljelu osobu (Pauls *i sur.*, 2014). Najpoznatiji primjer opsesije čini zabrinutost oko zagađenja vlastite okoline, a kompulzije ritualno pranje sebe ili okoline (Pauls *i sur.*, 2014). Iako su manifestacije simptoma relativno jednoznačne, njihova klinička karakterizacija definitivno nije.

Iako je, npr. manifestacija simptoma OKP-a opsesija oko zagađenja, ona ne mora imati nužno jedan generalni uzrok, već može čak proizići iz događaja, mjesta, ili čak i osobe koja u oboljelom izaziva gađenje, a nije povezana s nečistoćom (Pauls *i sur.*, 2014).

Baer (1994) je pokušao rasporediti velik broj različitih simptoma OKP-a u kategorije koje bi olakšale danju klasifikaciju. U tome mu je pomogla **Y-BOCS** (eng. *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*) univerzalna lista simptoma za dijagnozu težine poremećaja (Goodman *i sur.*, 1989).

Na listi se nalazi sveukupno 10 pitanja, 5 vezanih uz opsesivne misli, 5 vezanih uz kompulzivno ponašanje. Na svako pitanje može se odgovoriti brojem unutar skale od 0 do 4, ovisno o tome koliko simptomi utječu na kvalitetu života (primjer liste: <https://iocdf.org>) Njegovim saznanjima (Baer, 1994) utvrđene su tri glavne kategorije simptoma: 1) Simetrija-gomilanje, 2) Zagađivanje-čišćenje i 3) čiste opsesije. Kasnije se meta-analizom (Bloch *i sur.*, 2008) istraživanja provedenih između 1994. i 2008. utvrdilo da je heterogenost simptoma najlakše objasniti pomoću četiri faktora iz kojih proizlaze danji podtipovi opsesija i kompulzija. Pojednostavljeni model prikazan je u tablici 1.

Tablica 1. Klasifikacija podtipova opsesija i kompulzija na osnovu četiri generalna faktora

Faktor	Opsesija	Kompulzija
Simetrija	Simetrija	Brojanje
		Redanje
		Ponavljanje
Tabu misli	Agresivne misli	Provjeravanje
	Religiozne misli	
	Erotične misli	
	Somatske misli	
Zagađenje	Zagađenje	Čišćenje
Gomilanje	Gomilanje	Gomilanje

Statistički podaci izuzeti su iz prikaza radi lakšeg razumijevanja. (preuzeto iz Bloch *i sur.*, 2008, a prikaz adaptiran prema Pauls *i sur.*, 2014)

Generalno postoji sedam različitih tipova OKP-a, čiji su simptomi proizašli iz četiri faktora iz Tablice 1., a to su: 1) OKP povezan s nanošenjem štete i boli, 2) OKP povezan sa seksualnom orijentacijom, 3) OKP povezan s pedofilijom, 4) OKP povezan s bliskim vezama, 5) OKP povezan s težnjom za redom („perfekcionistički OKP“), 6) kontaminacijski OKP i 7) OKP s „čistim“ opsesijama (<https://www.treatmyocd.com>).

OKP povezan s nanošenjem štete i boli kod oboljelih uzrokuje nelagodu i anksioznost pri razmišljanju o bilo kakvom nasilju. Većina ljudi je sposobna „prijeći“ preko takvih misli, no oboljeli nisu, i često ih takve misli kompletno preokupiraju. Primjer **opsesije (O)** i **kompulzije (K)**: O: „Mogao/la bih probosti sestru nožem.“, K: Skrivanje svih noževa u kući (<https://www.treatmyocd.com>).

OKP povezan sa seksualnom orijentacijom je upravo što i ime kaže, opsesija pitanjem vlastite seksualne orijentacije i kako je drugi ljudi percipiraju. Pr. O i K: O: “Ljudi mogu nazrijeti da mi se, duboko iznutra, sviđaju žene.“, K: Često propitkivanje drugih ljudi o vlastitoj seksualnoj orijentaciji (<https://www.treatmyocd.com>).

OKP povezan s pedofilijom stigmatiziran je u društvu zbog očitih razloga. No, kao što je slučaj sa svim ostalim tipovima OKP-a, opsesije nisu sinonim za želju ili čežnju, zbog čega oboljeli osjećaju duboku uznemirenost pojavom nastranih misli. Pr. O i K: O: “Upravo sam pomislio/la na ovo dijete u seksualnom smislu, je li me ono privlači?“, K: Izbjegavanje djece (<https://www.treatmyocd.com>).

„Perfekcionistički OKP“ drukčiji je od ostalih tipova utoliko što mu je teže procijeniti uzrok. Ne potiče ga jednostavan strah, već vrlo jak osjećaj da nešto nije uredu ako neki uzorak ili raspored nije subjektivno točan. Pr. O i K: O: „Nešto jednostavno ne valja.“, K: ritualno ponavljanje radnji dok ne postane zadovoljavajuće (<https://www.treatmyocd.com>).

OKP povezan sa zagađenjem ili kontaminacijom najčešći je stereotip kada se priča o oboljelima od OKP-a. Takve osobe patološki strahuju od bilo kakvog (najčešće fizičkog) oboljenja, i od prenošenja bolesti svojim bližnjima. Pr. O i K: O: “Cijela (javni) prostor je prljav, vidim da ga nitko nije čistio.“, K: Izbjegavanje boravka u javnosti (<https://www.treatmyocd.com>).

OKP čistih opsesija jedan je od najkontroverznijih tipova OKP-a. Karakterizacija tipa polazi od pretpostavke da oboljeli pokazuju naznaku opsesija, ali bez vidljivih kompulzivnih radnji. Kompulzije postoje naravno, no nije ih lako kategorizirati u prethodnih šest tipova. Opsesije su najčešće povezane s tabu mislima. Pr. O i K: O: „Što ako nisam dobra osoba?“, K: Provođenje vremena s osobama koje će potkrepljivati činjenicu da ste dobra osoba (<https://www.treatmyocd.com>).

3. Strukturne i fiziološke promjene u središnjem živčanom sustavu

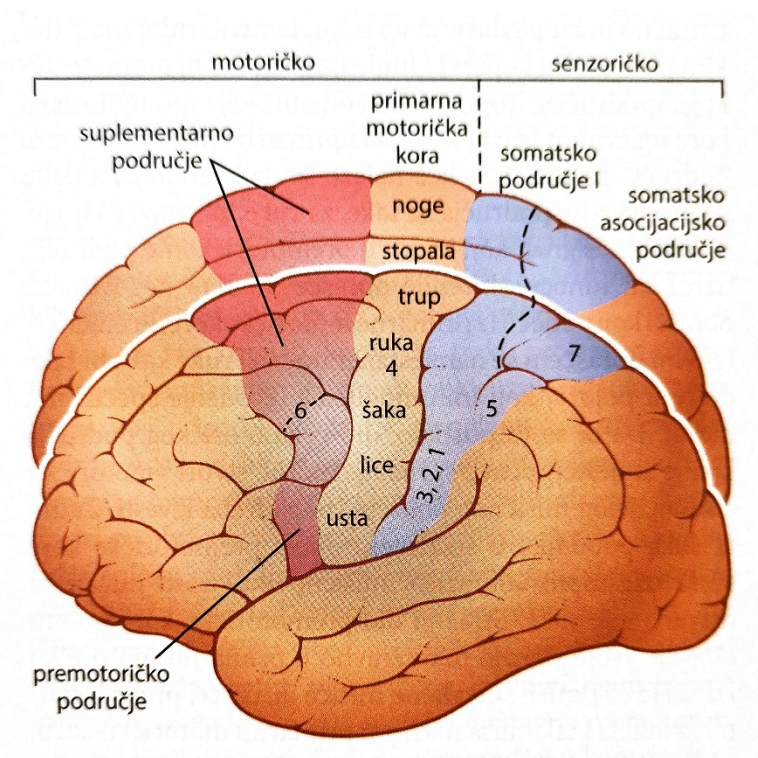
3.1. Regije mozga povezane sa simptomima OKP-a

Većina voljnih pokreta začetih u moždanoj kori ostvaruje se aktivacijom „obrazaca“ pohranjenih u nižim moždanim regijama – u moždanome deblu, kralježničkoj moždini, bazalnim ganglijima i malom mozgu (Guyton i Hall, 2017). **Kora** (korteks) mozga funkcionalno je podijeljena na dva područja: motoričku i senzoričku koru. Senzorička kora integrira informacije dobivene iz osjetilnog sustava i signal prenosi dalje u motoričku koru te izaziva početak motoričke aktivnosti. Motorička kora dijeli se u tri područja: primarnu motoričku koru (**PMK**), predmotoričko područje (**PP**) i suplementarno motoričko područje (**SMP**) (slika 2.).

Primarna motorička kora smještena je ispred središnje brazde, u prvom vijugu čeonih režnjeva. Motorička kora je tonotopički organizirana, odnosno različita mišićna područja su različito zastupljena unutar kore, i tvore tzv. motoričkog homunkulusa. Podraživanje jednog neurona moždane kore ne pobuđuje samo jedan mišić, već skupinu mišića istovremeno i izaziva specifičan pokret. Predmotoričko područje ili predmotorička kora nalazi se nekoliko centimetara ispred PMK, a obrasci pokreta nastali u njoj složeniji su od onih u PMK. Nastaju na način da prednji dio PP stvara cjelokupnu sliku pokreta, stražnji dio PP je obradi i pobuđuje obrasce mišićne aktivnosti nužne za ostvarivanje pokreta (Guyton i Hall, 2017). Stražnji dio PP svoje signale može odašiljati direktno u primarnu motoričku koru, ili češće može „produljiti put“ preko bazalnih ganglija i talamusa. Dakle, evidentno je da su predmotoričko područje i primarna motorička kora presudni u nadzoru složenih obrazaca i u usklađivanju mišićne aktivnosti.

No, uz njih, tu vrlo važnu funkciju vrše i mali mozak (MM), bazalni gangliji i talamus. Uz kortikalne regije koje potiču mišićnu kontrakciju, oni su presudni u regulaciji motoričkih funkcija. Uloga MM očituje se u, tzv. finoj motorici. On je zaslužan za određivanje vremenskog slijeda motoričkih radnji, kao i za glatkoću pokreta (Guyton i Hall, 2017).

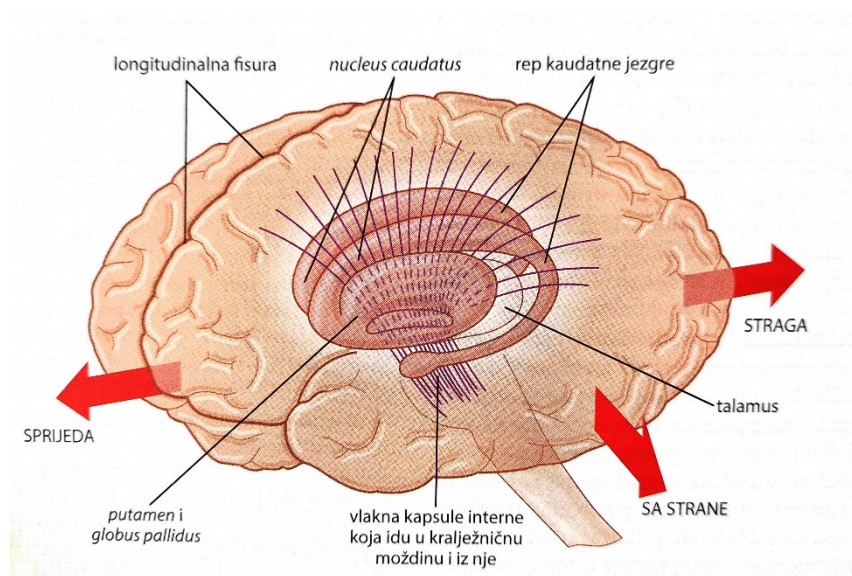
Iako električnim podraživanjem rijetko izaziva pokret, njegova odsutnost znatno utječe na finu motoričku aktivnost, s jasnim poremećajem pokretanja. Tako se njegova važnost ne očituje u izazivanju mišićnih kontrakcija, već u „korigiranju“ i usklađivanju pokreta sa signalima motoričke kore u trenutku kada se oni odvijaju (Guyton i Hall, 2017).



Slika 2.

Funkcionalna podjela kore mozga na motoričku i somatosenzoričku regiju (preuzeto iz Guyton i Hall, 2017)

Bazalni gangliji su odgovorni za planiranje i nadziranje složenih obrazaca pokreta, uzastopnih i istodobnih radnji te kontroliranje smjera i jakosti pokreta. Oni ne djeluju samostalno, već kao dodatni motorički sustav povezan s radom ostalih kortikalnih i subkortikalnih regija (Guyton i Hall, 2017). Bazalni gangliji skoro sve svoje signale dobivaju direktno iz kore, i sve informacije povratno šalju nazad u koru. Slika 3. prikazuje anatomske odnose bazalnih ganglija s ostalim moždanim strukturama. U bazalne ganglije spadaju *nucleus caudatus* (CdN) ili kaudatna jezgra, *putamen* (Pu), *globus pallidus* (GP), *substantia nigra* (SN) i *nucleus subthalamicus* (NS) (Guyton i Hall, 2017). CdN i Pu zajedno čine **striatum**, a nalaze se lateralno od talamusa. Ne čudi i činjenica da većina živčanih vlakana koja povezuju koru s kralježničnom moždinom prolaze upravo u blizini CdN i Pu, što ukazuje na ulogu bazalnih ganglija u pravilnom djelovanju kortikospinalnog sustava. Dva su glavna sklopa koja posreduju motoričku aktivnost, a to su sklop putamena i kaudatni sklop.

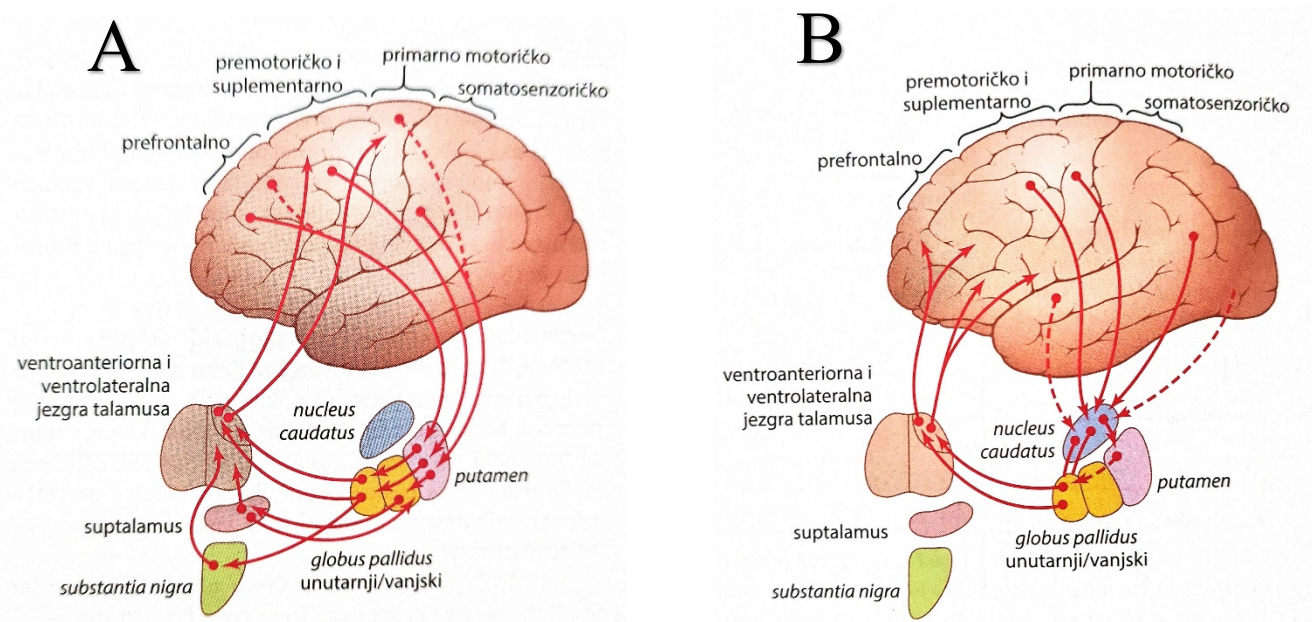


Slika 3.

Anatomske odnose bazalnih ganglija u odnosu na moždanu koru i talamus (preuzeto iz Guyton i Hall, 2017)

Neuronski putevi koji prolaze kroz putamen prikazani su na slici 4.A, a započinju uglavnom u suplementarnom i predmotoričkom području motoričke kore te somatosenzoričkom području. Put se nastavlja preko Pu do unutarnjeg dijela GP pa u talamus te natrag u PMK. Očito je da P većinu signala dobiva iz struktura koje priliježu PMK, a ne iz same PMK. Na taj način sklop putamena regulira izvođenje obrazaca motoričke aktivnosti (Guyton i Hall, 2017).

Kognicija označava moždane procese pri kojima se upotrebljavaju informacije pohranjene u pamćenju. Motoričke radnje velikim su dijelom rezultat svjesnog razmišljanja. Time ulaze u sferu kognitivne kontrole, za što je najzaslužnija kaudatna jezgra (Guyton i Hall, 2017). Signali pridošli iz moždane kore u CdN preusmjeravaju se u GP, zatim u talamus te naposljetku natrag u prefrontalnu, predmotoričku i suplementarnu regiju motoričke kore (slika 4.B). Pri tome gotovo ni jedan signal ne putuje direktno do primarne moždane kore. U čemu leži značajnost kaudatnog sklopa? Upravo u tzv. brzim reakcijama, pri kojima mozak, bez previše razmišljanja, podsvjesno djeluje na određeni podražaj kombiniranjem više motoričkih radnji kako bi se postigao određeni cilj (npr. bijeg od opasnosti) (Guyton i Hall, 2017).



Slika 4.

Usporedba sklopa putamena (A) i kaudatnog sklopa (B), s obzirom na ostale kortikalne i subkortikalne regije (preuzeto i adaptirano iz Guyton i Hall, 2017)

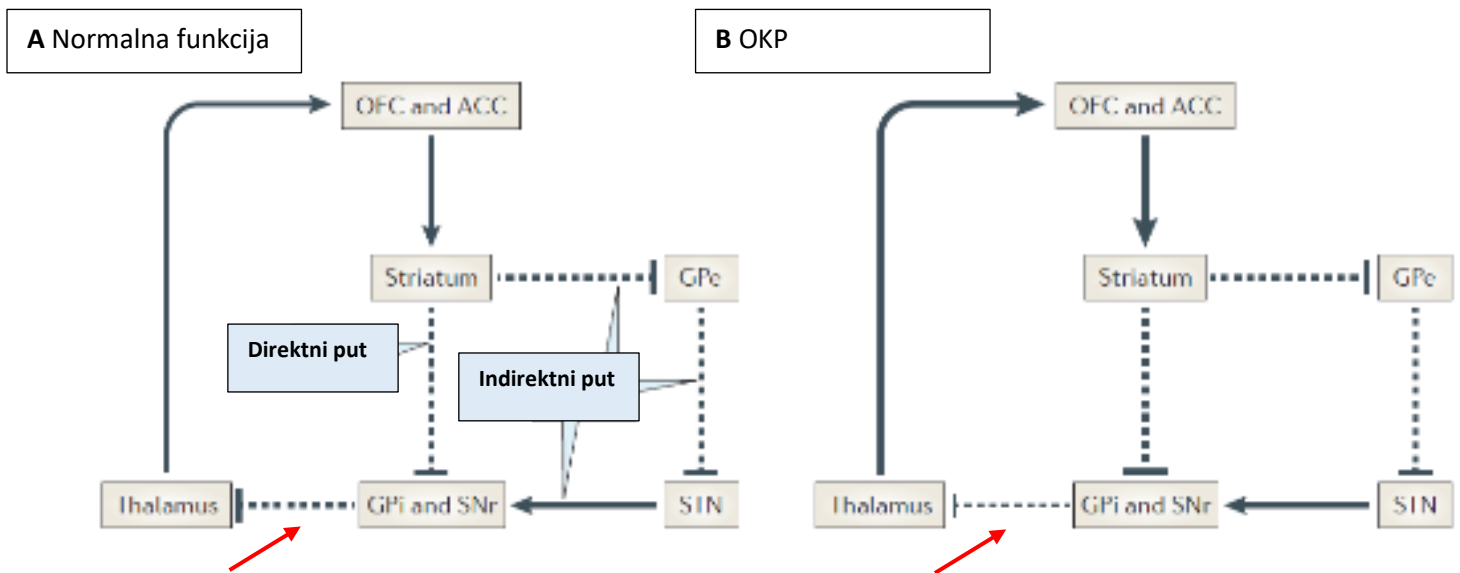
U nadzoru ponašanja sudjeluje cjelokupni živčani sustav. Motivacijski nagoni, te osjećaj ugone i kazne uglavnom su pod kontrolom bazalnog dijela mozga, limbičkog sustava. Emocije poput straha, panike i nelagode proizlaze iz aktivnosti amigdale, dijela limbičkog sustava kojeg aktiviraju signali iz kore velikog mozga (Guyton i Hall, 2017). Amigdala detektira opasnost koristeći informaciju dobivenu iz vidnog sustava, generira odgovor te aktivira regije povezane s tim odgovorom, npr. hipotalamus za lučenje hormona stresa (Turkalj, 2015).

Važan posrednik kognitivnim procesima poput radnog pamćenja, apstraktne misli i metakognicije je dio prednjeg režnja velikog mozga pod nazivom prefrontalni korteks (eng. *prefrontal cortex*, **PFC**). Topografski, prefrontalni korteks se dijeli na dorzalni, ventromedijalni, lateralni i orbitalni. U literaturi se dorzalni i lateralni često objedinjuju u dorzolateralni prefrontalni korteks (**DLPFC**), dok se ventromedijalni dio prefrontalnog korteksa često anatomski poistovjećuje s orbitofrontalnim korteksom (**OFC**) (Phillips *i sur.*, 2002). Iako nije dio PFC-a, uloga strukture pod nazivom prednji cingularni korteks (eng. *anterior cingulate cortex*, **ACC**) vrlo je važna u aspektu kognicije. Dio je cingularnog korteksa zaslužan za alokaciju pozornosti te za poimanje etike i morala. Poremećaji u radu PFC-a uzrok su mnogim mentalnim oboljenjima (npr. klinička depresija, shizofrenija), pa tako i njegova uloga u etiologiji OKP-a nije zanemariva (Bush *i sur.*, 2000).

Određeni izvori (Kang *i sur.*, 2004) svjedoče o smanjenom volumenu OFC-a i bazalnih ganglija u OKP-u. Rabeći tehniku funkcionalnog oslikavanja mozga ([vidi prilog 1.](#)), utvrđena je korelacija između simptoma OKP-a i abnormalne aktivnosti navedenih struktura, kao i ACC-a, DLPFC-a, kaudatne jezgre te talamusa. Problematika je objašnjena kroz nekoliko modela, no najobećavajući je model baziran na, tzv. limbičkom CSTC-krugu (Westenberg *i sur.*, 2007).

3.2. CSTC krug i njegova uloga u simptomatici OKP-a

Kortiko-striato-talamo-kortikalni krugovi ili **CSTC** neuronski krugovi povezuju koru velikog mozga sa striatumom. Funkcija striatuma očituje se u trenutnoj, podsvjesnoj obradi informacija. Striatum integrira ulazne signale pridošle iz kore i koristi ih kako bi potaknuo određenu motoričku ili kognitivnu aktivnost. Signalni put se dalje račva (Westenberg *i sur.*, 2007).



Slika 5.

Kortiko-striato-talamo-kortikalni krug. Popunjene linije prikazuju ekscitatorne puteve glutamata, a isprekidane inhibitorne GABA puteve (funkcija glutaminskih puteva opisana detaljno u poglavlju 4.1.). Slika (A) prikazuje komunikaciju struktura u zdravih osoba kod kojih funkcija kruga nije narušena. Slika (B) prikazuje narušenu funkciju u osobama s OKP-om. Iako naočigled nevidljiva, razlika se očituje u disbalansu jednog puta prema drugom, što rezultira većom aktivnošću direktnog kruga, a time i slabijom inhibicijom aktivnosti talamusa (razliku ističe crvena strelica) (preuzeto i adaptirano iz Pauls *i sur.*, 2014)

Prvi, direktni put, uključuje unutarnji dio GP-a i SN *pars reticulata*, dok drugi, indirektni put prolazi kroz vanjski dio GP-a i subtalamičkog nukleusa. Signali se zatim povratno preko talamusa vraćaju u koru (Westenberg *i sur.*, 2007). Putevi su prikazani na slici 5.A.

Funkcija bazalnih ganglija u CSTC-krugu leži u korištenju ekscitacijskih signala i naučenih obrazaca kako bi smanjili jednodimenzionalnost informacija iz kore. OFC je povezan s ventralnom stranom CdN i utječe na planiranje ponašanja i donošenje odluka. Smatra se presudnim za integraciju informacija vezanih uz raspoloženje i signalizaciju nagrade. Nadalje, ACC se povezuje s kognitivnim procesima poput pozornosti, percepcije nagrade i kazne, motivacije i planiranja radnji, dok je DLPFC uključen u temporalno procesiranje informacija, kao i držanje određenih obrazaca u „stanju pripravnosti“ (Westenberg *i sur.*, 2007).

Jedna od glavnih pretpostavki simptomatike poremećaja je nemogućnost OFC-a da korigira, ponekad i spriječi, odgovor amigdale, što dovodi do manifestacije patološke sumnje i anksioznosti (Pauls *i sur.*, 2014), npr. kada se javi misao „Jesam li isključio/la plin na štednjaku?“. Ako postoji poremećaj u CSTC-krugu, anksioznost dobivena od te misli neće posustati, već će osoba biti primorana provjeriti je li plin zaista ugašen. Tek tada će osjetiti da je nelagoda nestala, što je naravno kratkoročno stanje. Ublažavanje osjećaja nelagode potiče razvoj ritualnog ponašanja koje osobu uvodi u začarani krug ([Slika 1.](#)). Budući da glavne simptome OKP-a čine patološka sumnja i nesigurnost u rezultat i posljedice određenih odluka, Sachdev i Malhi (2005) predložili su model temeljen na principu donošenja odluka. Prema njima, patološka nesigurnost, kao simptom OKP-a, dovodi do pretjeranog razmišljanja prije finalnog donošenja odluke i do ponavljanja određenih radnji zbog izražene nesigurnosti u ishod tih radnji. Impliciraju da su DLPFC, OFC i ACC regije koje igraju presudnu ulogu u donošenju odluka. Iako su neki od navedenih krugova prethodno povezivani s OKP-om (Posner *i sur.*, 2014), fokus ipak pada na limbički CSTC-krug, koji obuhvaća OFC i ACC, kao i ventralni dio striatuma (VS).

Posner *i sur.*, 2014 pokušali su dokazati da postoji poremećaj u povezanosti struktura unutar CSTC-kruga generiranjem „seed-based“ ([vidi prilog 1.](#)) mapa povezanosti. I kod osoba s OKP-om i kod zdravih osoba, „seed-based“ pristup generirao je mape povezanosti regija unutar limbičkog CSTC-kruga, no u onih s OKP-om zamijećena je smanjena povezanost lijeve strane donjeg VS i lijeve strane ACC.

Nadalje, povezanost je bila reducirana i između gornjeg dijela VS i CdN. Iako je fokus bio na limbičkom CSTC-krugu, proučena je i aktivnost ostalih krugova: kognitivnog i senzoričko-motoričkog CSTC-kruga. Povezanost unutar kognitivnog CSTC-kruga nije previše varirala između oboljelih i zdravih kontrola. Jedina razlika zamijećena je u vezi između dorzalnog dijela CdN i prednjeg prefrontalnog korteksa, koji su pokazivali hiperaktivnost. Slična situacija nazire se i kod senzoričko-motoričkog CSTC-kruga, s hipoaktivnošću veze SMP s dorzalnim dijelom putamena. Koristeći se metodom funkcionalne magnetne rezonancije u stanju mirovanja (rs-fMRI, vidjeti [prilog 1.](#)), utvrdili su da je kod osoba koje primaju terapiju za ublažavanje simptoma poremećaja CSTC-krug hiperaktivan, a kod osoba koje ne primaju terapiju hipoaktivan, u usporedbi sa zdravim kontrolama. Nadalje, zamijetili su pozitivnu korelaciju između redukcije aktivnosti CSTC-kruga i težine simptoma, te da, za razliku od odraslih osoba, djeca koja boluju od OKP-a pokazuju smanjenu povezanost između CdN i rostralnog ACC, i između talamusa i dorzalnog ACC.

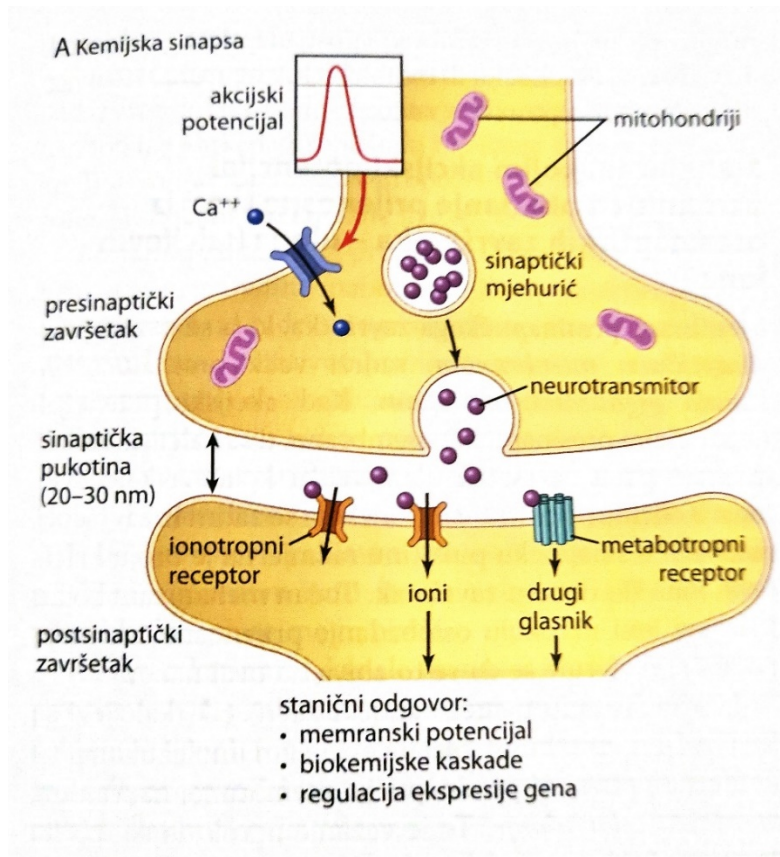
Kako navedena hipoaktivnost limbičkog CSTC-kruga korelira s težinom simptoma? Posner *i sur.*, 2014 opazili su da povezanost između lijevog donjeg dijela VS i lijevog dijela ACC obrnuto proporcionalno utječe na težinu simptoma. Sličan učinak ima i povezanost lijevog donjeg dijela VS i medijalnog dijela OFC-a.

Razlika u aktivnosti i međusobnoj povezanosti komponenti CSTC kruga u odraslih i djece ukazuje na dvije stvari: 1) patofiziologija poremećaja s obzirom na aktivnost CSTC kruga ovisna je o stadiju razvoja, 2) na aktivnost uvelike utječe terapija, gledajući da su odrasle osobe većinom bile pod terapijom kada su podvrgnute magnetnoj rezonanciji, dok djeca nisu (Posner *i sur.*, 2014).

3. Neurokemijska podloga OKP-a

Informacije u središnjem živčanom sustavu prenose se neuronima u obliku akcijskih potencijala. Oni nastaju kao odgovori na određene podražaje i poglavito se prenose s neurona na neuron. Između aksonskih završetaka presinaptičkog neurona i dendrita postsinaptičkog neurona nalazi se sinaptička pukotina (Guyton i Hall, 2017).

Fizička i funkcijska veza dvaju neurona, neurona i stanica izvršnih organa (npr. mišićnih stanica) ili neurona i osjetne stanice naziva se sinapsa (<https://www.enciklopedija.hr/>). Postoje dva glavna oblika sinapse, a to su kemijske i električne sinapse (Guyton i Hall, 2017)



Slika 6.

Fiziološka građa i mehanizam djelovanja kemijske sinapse. Prikazano je ispuštanje neurotransmitera u sinaptičku pukotinu i njihovo djelovanje na različite tipove receptora (preuzeto iz Guyton i Hall, 2017).

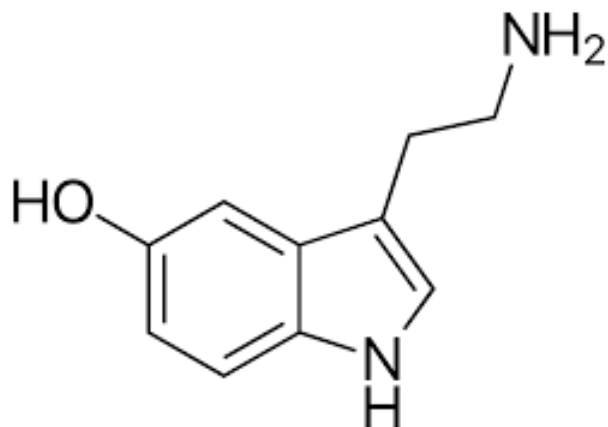
Većina sinapsi koje posreduju prijenos informacija živčanim sustavom čovjeka su kemijske. Za njih je karakteristično lučenje prijenosne tvari ili neurotransmitera iz završetaka aksona presinaptičkog neurona. Neurotransmiteri zatim djeluju na receptor u membrani postsinaptičkog neurona, uzrokujući promjenu njegove aktivnosti (Guyton i Hall, 2017).

Presinaptički neuron na postsinaptički obično djeluje ekscitacijski ili inhibitorno, ovisno o vrsti neurotransmitera koja se ispušta. Ovisno o mehanizmu djelovanja, dvije su glavne vrste receptora na koje neurotransmiteri djeluju, a to su ionotropni i metabotropni receptori. Ionotropni receptori izravno potiču otvaranje ionskih kanala na membrani postsinaptičkog neurona, dok metabotropni djeluju preko sustava sekundarnih glasnika. Ionski kanali mogu biti kationski ili anionski, pa tako otvaranje kationskih kanala propušta natrijeve ione u unutrašnjost postsinaptičkog neurona i ekscitira ga. Anionski kanali vrše suprotnu funkciju propuštajući kloridne ione, tj. inhibiraju ga. Ionski kanali vrlo su pogodni za trenutnu, ili vrlo kratku, promjenu aktivnosti postsinaptičkog neurona, no određeni procesi zahtijevaju opstanak promjene u funkciji i nakon prvog djelovanja neurotransmitera. U tom slučaju pogodni su metabotropni receptori, jer sustav sekundarnih glasnika omogućuje dugotrajniji učinak (Guyton i Hall, 2017).

Kemijske sinapse, zbog takvog načina prijenosa, vrlo su pogodne za prenošenje informacija središnjim živčanim sustavom jer omogućuju jednosmjerni prijenos i usmjerenje ka specifičnom odredištu. Prijenosne tvari ili neurotransmiteri okosnica su kemijske sinapse. a u njih spadaju neurotransmiteri serotonin, dopamin, glutamat (Guyton i Hall, 2017).

4.1. Serotonin

Serotonin (5-hidroksitriptamin, **5-HT**) posreduje gotovo sve bihevioralne procese u ljudi. Iako je njegovo djelovanje vrlo opsežno, neuroni koji stvaraju i luče serotonin vrlo su rijetki, gotovo jedan na jedan milijun (10^6) neurona u središnjem živčanom sustavu (Berger *i sur.*, 2009). Ujedno, većina ukupne sinteze serotonina u tijelu odvija se izvan središnjeg živčanog sustava, u probavnom sustavu (Gershon i Tack, 2007). Pošto 5-HT, kao prijenosna molekula, posreduje mnoge procese, od presudne je važnosti dublje istražiti opseg njegova djelovanja. Tome je uvelike pomoglo kloniranje najmanje 15 receptora za 5-HT koji su grupirani u 7 kategorija ovisno o mehanizmu prijenosa signala (Kroeze *i sur.*, 2002). To su ionotropni receptor 5-HT₃ i metabotropni receptori 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ i 5-HT₇ (Berger *i sur.*, 2009).



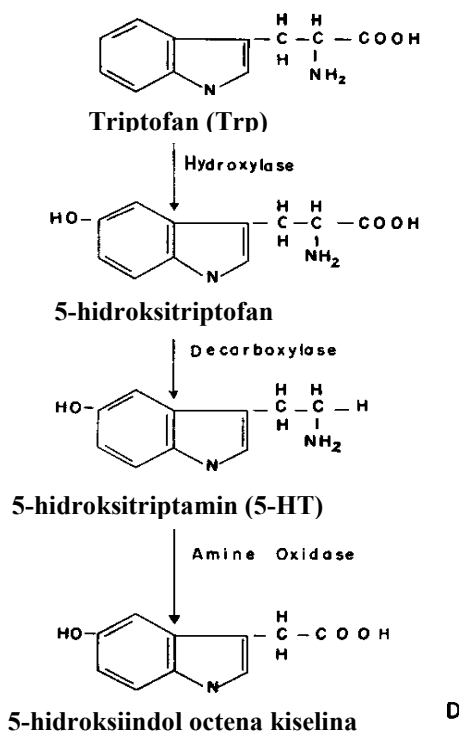
Slika 7.

Kemijska struktura serotonina (5-HT) (preuzeto s: <https://hr.wikipedia.org>)

Teško je pronaći ljudsko ponašanje koje nije regulirano serotoninom, pa su tako raspoloženje, percepcija, gnjev, agresija, seksualnost i mnogi drugi procesi regulirani upravo njime. Odgovor na pitanje kako serotonin regulira pojedino ponašanje leži u specifičnosti 5-HT receptora koji utječu na funkciju pojedinih regija u mozgu, te naposljetku ponašanjem koje proizlazi iz toga. Kao što je ponašanje regulirano s više 5-HT receptora, tako je svaki receptor prisutan u više regija mozga (Berger *i sur.*, 2009). Primjerice, anksiozna ponašanja regulirana su primarno 5-HT_{1A} i 5-HT_{2C} receptorima, no 5-HT_{2C} ne regulira samo takva ponašanja, već i pitanja nagrade, pokreta, apetita, itd. To objašnjava zašto pojedini lijekovi utječu na više od jednog kliničkog stanja (Giorgetti i Tecott, 2004). Iako je uloga 5-HT-a u regulaciji određenih ponašanja vrlo nejednoznačna, mnogi se lijekovi ispituju, i koriste, a djeluju na središnju serotoninisku aktivnost i na serotoniniske receptore (Gray i Roth, 2007).

Najveći dio neurona koji ispuštaju serotonin u mozgu nalazi se u središnjoj crti ponsa i produžene moždine, u jezgrama pod nazivom rafe. Neuroni iz jezgara rafe aksonske završetke imaju u mnogim subkortikalnim strukturama i kori mozga, ali određen dio projiciraju i u moždano deblo i leđnu moždinu (Guyton i Hall, 2017)

Usljed ove povezanosti, navedene strukture imaju prisutnu visoku koncentraciju pojedinih 5-HT receptora. Strukture s najvećom gustoćom 5-HT receptora su *substantia nigra* (crna tvar), hipokampus, hipotalamus, amigdala, striatum i frontalni korteks (Charnay i Léger, 2010). Hipoteza koja ističe povezanost neurobiologije OKP-a s 5-HT-om oslanja se na diferencijalnu učinkovitost SSRI-a u ublažavanju simptoma poremećaja (Westenberg *i sur.*, 2007). SSRI su jedni od najčešće propisivanih antidepresiva. Ublažavaju simptome srednje do teške depresije i anksioznosti, i imaju manje nuspojava od ostalih antidepresiva. Mehanizam djelovanja leži u povećanju razine serotonina u mozgu, tj. u sprječavanju ponovne pohrane serotonina u neurone, što čini prijenos signala između neurona lakšim (<https://www.mayoclinic.org>).



Slika 8.

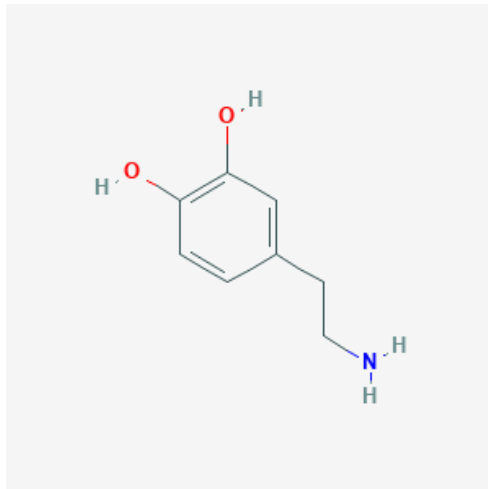
Biosintetski put serotonina i produkt njegove razgradnje – **5-hidroksiindol octena kiselina**
 (preuzeto i adaptirano iz Borges *i sur.*, 1959)

Westenberg *i sur.*, (2007) navode kako postoji raznolikost u mogućnostima liječenja OKP-a selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, no da ta činjenica ne podupire postojanje određene neurobiološke abnormalnosti. SSRI mogu regulirati razinu serotonina preko intaktnog serotoniniskog sustava kako bi kompenzirali razvoj simptoma bolesti. Ujedno, činjenica je da se terapija SSRI-ma kod OKP-a provodi mnogo rigoroznije, i u većim dozama, nego u bolestima koje podjednako zahtijevaju tretman antidepresivima (pr. klinička depresija). Ako terapija SSRI-ma nije efektivna, odnosno kada se, tokom određenog perioda (najčešće dva mjeseca) nakon terapije najvišom mogućom dozom simptomi ne mogu ublažiti, govori se o OKP-u otpornom na liječenje ili refraktornom OKP-u (Bloch *i sur.*, 2010). Animalni modeli (najčešće miševi ili štakori) korišteni u istraživanjima povezanim s OKP-om najčešće imaju izmijenjenu motoričku funkciju kako bi ponašanje i pokreti bili što vjerniji kompulzivnim radnjama, jer se ostali simptomi ne mogu lako opaziti, ni mjeriti, u takvim modelima (Westenberg *i sur.*, 2007). Utjecaj 5-HT-a na modelne organizme određuje se po utjecaju tvari koja djeluje kao agonist (pojačava aktivnost) ili antagonist (smanjuje aktivnost) 5-HT receptora i po tome kakve simptome tvar izaziva (Westenberg *i sur.*, 2007). Jedan od takvih modela je i laboratorijski miš s inaktiviranim genom koji kodira za receptor 5-HT_{2C}. *Knock-out* organizam od divljeg tipa (WT) razlikuje se po tome što je kod njega spriječena ekspresija određenog gena kako bi se mogao pratiti njegov utjecaj. Chou-Green *i sur.* (2003) pokazali su da se u takvih miševa povećala potreba za žvakanjem komada gline u ponavljajućem, vrlo uređenom obrascu.

Glavni metabolit serotonina, ujedno i onaj koji posjeduje najveću dijagnostičku vrijednost, je 5-hidroksiindol octena kiselina (**5-HIAA**). Nastaje raspadom serotonina u jetri, a iz tijela se uklanja urinom (<https://www.urmc.rochester.edu>). Nekolicina ranih istraživanja OKP-a (po Westenberg *i sur.*, 2007) pokazala su pozitivnu korelaciju između ublažavanja simptoma OKP-a, i pada koncentracije metabolita 5-HIAA uzrokovanog primanjem SSRI terapije u cerebrospinalnoj tekućini. No, bazalne vrijednosti 5-HIAA u uzorcima cerebrospinalne tekućine oboljelih nisu naročito drukčije od onih u uzorcima kontrolnih skupina (Thorén *i sur.*, 1980). To nameće pretpostavku da serotonin kao takav nije jedini, ili je u manjoj mjeri, odgovoran za pojavu simptoma OKP-a (Westenberg *i sur.*, 2007).

4.2. Dopamin

Dopamin (3-hidroksitiramin) je prirodan katekolamin koji, uz serotonin, pripada skupini monoaminskih neurotransmitera <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. Dopamin kao neurotransmiter otkriven je prije otprilike 65 godina (Iversen i Iversen, 2007), za što je poglavito zaslužan Arvid Carlsson. Njegovo otkriće, uz ulogu u posredovanju prijenosa u kemijskim sinapsama, pridonijelo je i istraživanju Parkinsonove bolesti. Za to otkriće je, zajedno s kolegama Paulom Greengardom i Ericom Kandelom, 2000. godine dobio Nobelovu nagradu za fiziologiju ili medicinu <https://www.nobelprize.org>.



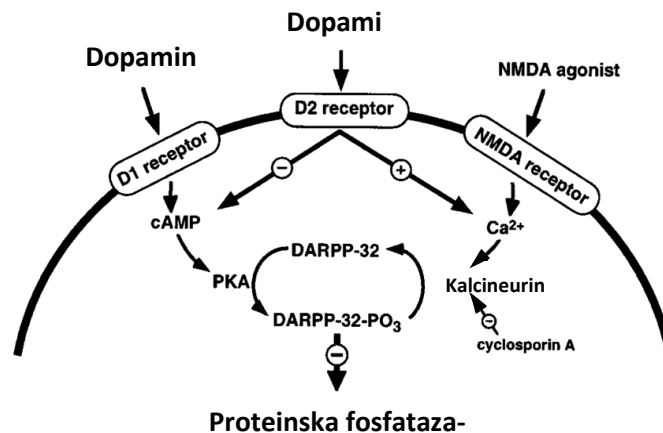
Slika 9.

Kemijska struktura dopamina (preuzeto s <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)

Naravno, priča nije stala s Parkinsonovom bolešću. Istraživanja na dopaminu pridonijela su uvelike razvoju grana biološke psihijatrije i psihofarmakologije (Iversen i Iversen, 2007), a u tom pogledu povezuju se i s OKP-om. Biokemijska karakterizacija dopaminskih receptora u mozgu započela je otkrićem enzima adenilat ciklaze stimulirane dopaminom, prvo u hipofizi, zatim u mozgu (Kebabian *i sur.*, 1972). Receptori specifični dopaminu su metabotropni receptori D₁, D₂, D₃, D₄ i D₅. D₁ i D₅ receptori se zbog sličnosti grupiraju zajedno, u kategoriju pod nazivom „D₁

slični“ receptori, a receptori D₂, D₃ i D₄ u „D₂ slične“ receptore (Ayano, 2016). Model receptora kojem posreduje adenilat ciklaza stimulirana dopaminom su upravo „D₁ slični“ receptori (Iversen i Iversen, 2007). Dopamin na te receptore djeluje pokrećući formiranje cikličkog adenozin-monofosfata (cAMP) koji povećava kinaznu aktivnost, i fosforilaciju supstrata pod imenom DARPP-32 (eng. *dopamine and cAMP regulated phosphoprotein, Mr 32 kDa*) (Iversen i Iversen, 2007).

DARPP-32 ključan je u mehanizmu djelovanja dopamina jer posreduje njegov učinak (Iversen i Iversen, 2007). Aktivacija „D₂ sličnih“ receptora isto utječe na regulaciju aktivnosti DARPP-32, no u suprotnom smislu. Preko dva različita mehanizma djeluje na smanjenje aktivnosti DARPP-32 (Nishi *i sur.*, 1997). Prvim inhibira adenilat ciklazu, čime prestaje produkcija cAMP-a smanjujući stopu fosforilacije. Drugim mehanizmom povećava se unutarstanična koncentracija Ca²⁺ koja potiče fosfataznu aktivnost proteina kalcineurina (Iversen i Iversen, 2007). Djelovanje navedenog mehanizma najbolje je proučeno u animalnim modelima korištenim za indukciju simptoma shizofrenije (Nishi *i sur.*, 1997). Mehanizam je prikazan na slici 10.



Slika 10.

Mehanizam djelovanja dopamina na fosforilaciju/defosforilaciju DARPP-32 (preuzeto i adaptirano iz Nishi *i sur.*, 1997).

Krajnji učinak aktivacije „D₁ sličnih“ receptora je ekscitacija (preko otvaranja kanala za natrij) ili inhibicija (preko otvaranja kanala za kalij), dok je učinak „D₂ sličnih“ receptora pretežno inhibicija ciljnog neurona (Romanelli *i sur.*, 2010). D₁ receptori najbrojniji su receptori u ljudskom živčanom sustavu, posebno u hipokampusu, CdN, hipotalamusu, SN i OFC-u (Sadock i Sadock, 2000).

Slijede ih D₂, koji su najzastupljeniji u bazalnim ganglijima i *nucleus accumbensu*, dok su ostali prisutni u mnogo manjim količinama (Romanelli *i sur.*, 2010). „D₁ slični“ receptori uključeni su većinom u postsinaptičku inhibiciju, dok su „D₂ slični“ uključeni i u post- i u presinaptičku inhibiciju. Ujedno, D₂ receptori odgovorni su za regulaciju raspoloženja i emocionalne stabilnosti u limbičkom sustavu, te regulaciju motoričkih pokreta u bazalnim ganglijima (Stahl, 2000). Za razliku od njih, D₁ receptori zaslužni su za regulaciju kognitivnih funkcija kao što su radno pamćenje i pozornost (Ayano, 2016).

Poremećaji vezani uz sintezu i otpuštanje serotonina dugo su smatrani jednim od glavnih krivaca za pojavu određenih simptoma OKP-a. No, dopaminski sustav, uz serotoninski, itekako je zaslužan za patogenezu OKP-a. Uloga dopamina očituje se u ponašanju vezanom uz donošenje odluka. Pošto je najveći broj dopaminskih živčanih vlakana u bazalnim ganglijima, upravo oni predstavljaju žarište simptoma OKP-a (Westenberg *i sur.*, 2007). Prethodno spomenuti CSTC-krug, odnosno neravnoteža direktnog i indirektnog puta koji ga čine hiperaktivnim, zaslužan je za pojavu repetitivnih ponašanja i radnji uočenih u OKP-u (Swedo *i sur.*, 1989). Pošto se receptor D₁ pretežno aktivira direktnim, D₂ indirektnim putem, a gustoća D₁ receptora veća je u bazalnim ganglijima, povećanje koncentracije dopamina uglavnom će rezultirati dominacijom direktnog puta i hiperaktivnošću CSTC kruga (Westenberg *i sur.*, 2007). Rosenkranz i Grace (2002) pokazali su da na odgovor amigdale na kortikalnu inhibiciju utječu promjene u mezolimbičkom dopaminskom sustavu.

Postoje četiri glavna dopaminska puta u mozgu: 1) Nigro-Strijatalni, 2) Mezolimbički, 3) Mezoekortikalni, 4) Tuberoinfundibularni (Ayano, 2016). Okosnicu prvog dopaminskog puta čini SN, čiji neuroni imaju živčane završetke u CdN i P – striatumu, gdje luče dopamin. Ostali neuroni SN-a, smješteni u susjednim područjima, svoje živčane završetke imaju u hipotalamusu i limbičkom sustavu, gdje također luče dopamin (Guyton i Hall, 2017).

Iz toga slijedi da je nigro-striatalni put prvenstveno odgovoran za kontrolu motorike regulacijom direktnog i indirektnog puta unutar CSTC-kruga. Sljedeći je mezolimbički put, koji započinje u području ventralnog dijela tegmentuma te se dalje širi prema amigdali i nucleus accumbensu. Kroz navedeni put lučenje dopamina utječe na osjećaje ugone i sustav nagrade i kazne (Ayano, 2016). Put je posebno aktivan pri konzumaciji opojnih sredstava, prvenstveno stimulansa (Björklund i Dunnett, 2007). Kada je koncentracija dopamina prevelika, sposobnost prefrontalnog korteksa da suprimira odgovor amigdale je smanjena, što rezultira pojavom ponašanja sličnog ovisnicima o supstancama, pr. ponavljanje radnji, kompulzije, neodlučnost, itd. (Westenberg *i sur.*, 2007). Mezokortikalni put, kao i mezolimbički, izvire iz ventralnog dijela tegmentuma i svoje aksonske završetke projicira primarno u frontalni korteks. Lučenje dopamina u mezokortikalnom putu posreduje kogniciju i emotivno ponašanje. Posljednji, tuberoinfundibularni put, nema preveliku važnost u simptomatici OKP-a, već služi za regulaciju lučenja prolaktina (Björklund i Dunnett, 2007).

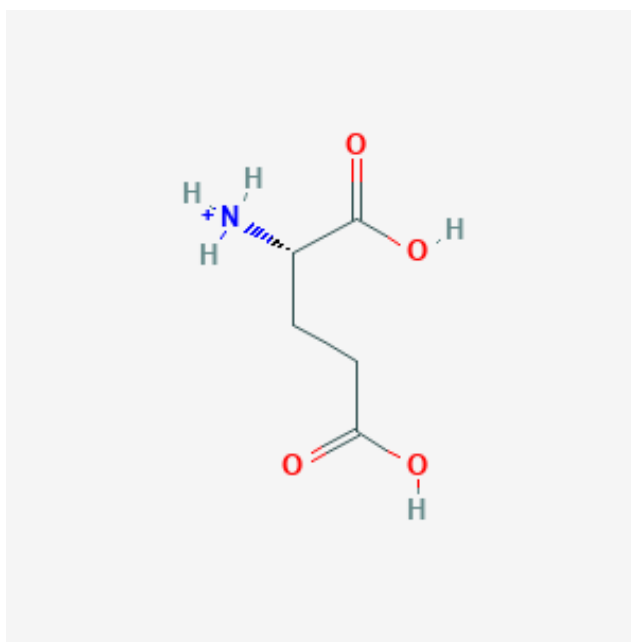
4.3. Glutamat

L-Glutamat je najabundantnija slobodna aminokiselina u mozgu i kao takva dio je mnogih metaboličkih puteva. Najčešći je ekscitacijski neurotransmiter u mozgu sisavaca. Kad je efekt prejak, izaziva smrt neurona. Navedeni proces naziva se ekscitotoksičnost, a nastaje uslijed djelovanja receptora prisutnih na površini moždanih stanica. Kao kod serotonina i dopamina, učinak glutamata podjednako ne ovisi o njegovim kemijskim svojstvima, već o načinu na koji je stanica programirana da prima određene informacije i proizvede prikladan odgovor, odnosno o receptorima. Pošto se receptori za glutamat nalaze na vanjskoj strani neurona, očito je da glutamat djeluje iz izvanstanične tekućine, te da se aktivnost receptora regulira održavanjem koncentracije glutamata u njihovoj okolini (Zhou i Danbolt, 2014).

Glutamat djeluje i na ionotropne i na metabotropne receptore. Ionotropni receptori su NMDA (N-metil-D-aspartat), AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionska kiselina) i kainatni receptor. Nazive su dobili po agonistima koji se umjesto glutamata podjednako vežu za njih.

Metabotropni receptori su G-vezujućeg tipa i njihova aktivacija potiče kaskadu koja može mijenjati ekspresiju gena. Obje vrste receptora se nalaze na površini neurona i glija stanica (Stallard *i sur.*, 2019).

Enzimi za razgradnju glutamata ne postoje u izvanstaničnoj tekućini, stoga regulacija koncentracije ovisi isključivo o ponovnoj pohrani glutamata u neurone. Ponovnu pohranu kataliziraju transportni proteini koji se nalaze na površini neurona, kao i astrocita (Vandenberg i Ryan, 2013). Glutamat povezuje metaboličke procese neurona i astrocita preko glutamat-glutaminskog puta. Važno je naglasiti da neuroni ne mogu sintetizirati glutamat *de novo*. Za to su zaslužni astrociti i enzimi koji se nalaze u njima, a ne u neuronima. Klinički, abnormalna aktivnost glutamatnog sustava povezuje se s ovisnošću, psihozama, neurodegeneracijom i smrću glija stanica (Stallard *i sur.*, 2019).



Slika 11.

Kemijska struktura L-glutamata (preuzeto s <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)

Gamma-aminomaslačna kiselina (**GABA**) je aminokiselina koja, uz glutamat, spada u neurotransmitere niske molekulske mase i brze djelotvornosti. Glavni je inhibitorni neurotransmiter u mozgu sisavaca. Inhibiciju vrši vezanjem za postsinaptičke GABA receptore, djelujući na propusnost ionskih kanala na membrani što rezultira hiperpolarizacijom stanice i zaustavljanjem prijenosa akcijskog potencijala. Sintetizira se u citoplazmi presinaptičkih neurona iz prekursora glutamata (Slika 13.). Zatim se do membrane prenosi transportnim vezikulama. GABA djeluje na dva važna postsinaptička receptora, GABA-A i GABA-B. GABA-A je ionotropni receptor koji djeluje na povećanje prijenosa kloridnih iona u stanicu, što uzrokuje hiperpolarizaciju membrane. GABA-B je G-vezujući metabotropni receptor koji povećava izlazak kalijevih iona iz postsinaptičkog neurona. Krajnji rezultat je hiperpolarizacija postsinaptičkog neurona i zaustavljanje akcijskog potencijala na presinaptičkom neuronu (Jewett i Sharma, 2018).

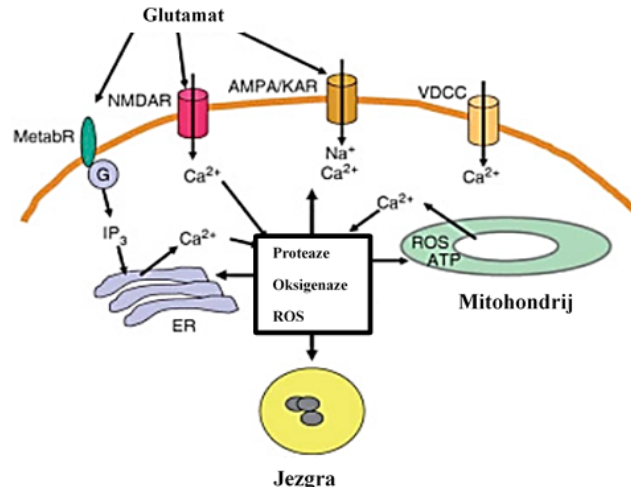
4.3.1. Glutamatni putevi – direktni i indirektni put

Prethodno je spomenuta uloga CSTC-kruga u simptomatici poremećaja te su na slici 5. prikazani direktni i indirektni putevi prijenosa signala među strukturama unutar kruga. Pošto je primarni ekscitacijski neurotransmiter u CSTC-krugu, ali i u ostatku mozga, glutamat, a primarni inhibicijski neurotransmiter njegov derivat GABA, pretpostavlja se njihova uloga u simptomatici poremećaja. Većina neurona koji luče glutamat nalaze se u kori velikog mozga, kao i u talamusu i hipokampusu, a njihovi aksoni projiciraju u striatum i utječu na srednje trnovite neurone (eng. *medium spiny neurons*, **MSN**). Srednji trnoviti neuroni zaslužni su za lučenje GABA i njihova se tijela nalaze u striatumu. Oni dalje svoje aksone projiciraju u *GP pars externu* preko indirektnog, a u *GP pars internu* i u *SN pars reticulatu* preko direktnog puta unutar CSTC-kruga. Naposljetku, projekcije u indirektnom i direktnom putu reguliraju lučenje GABA u navedenim strukturama, što povratno inhibira neurone koji luče glutamat u prednjem dijelu talamusa, i koji dalje projiciraju u OFC i ACC (Pittenger *i sur.*, 2011).

4.3.2. Neuroplastičnost i ekscitotoksičnost

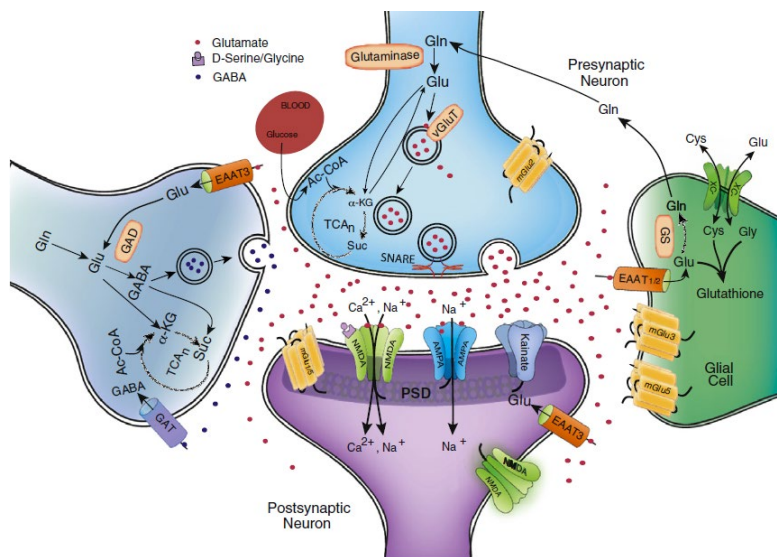
Neuroplastičnost je sposobnost mozga da se mijenja i adaptira kroz iskustvo. Neuronu su sposobni ne samo provoditi impulse i prenositi informacije, već i mijenjati svoju aktivnost i povezanost s ostalim dijelovima neuronske mreže kao odgovor na novu informaciju (pr. senzorička stimulacija, oštećenje ili gubitak funkcije) <https://www.britannica.com>. Kako je to povezano s glutamatom i OKP-om? Pošto je glutamat jedan od najvažnijih posrednika u prijenosu ekscitatornih signala te je važna komponenta pojma neuroplastičnosti, uključujući i njegovu ulogu u smrti stanica, od presudne je važnosti da je koncentracija glutamata strogo regulirana. Važnu ulogu igra i osjetljivost stanica na glutamat i njihov odgovor na normalnu stimulaciju, te pravovremeno uklanjanje glutamata iz izvanstanične tekućine na određenim lokacijama. Koncentracija glutamata ni u jednom trenutku ne smije biti prevelika ni preniska, jer oboje pruža štetan učinak. Pretjerana aktivacija receptora za glutamat može stanice ekscitirati do smrti (Zhou i Danbolt, 2014).

Ekscitotoksičnost je kompleksan proces potaknut pretjeranom aktivnošću receptora za glutamat, koji potiču ulazak veće koncentracije natrijevih i kalcijevih iona u stanicu, ako se radi o ionotropnim receptorima. Metabotropni receptori funkcioniraju na način da povećavaju otpuštanje kalcijevih iona iz endoplazmatskog retikuluma. Visoka koncentracija kalcijevih iona u citoplazmi vrlo je štetna, jer dovodi do sinteze reaktivnih oblika kisika u mitohondriju što priječi sintezu ATP-a. Pošto se ATP koristi za održavanje koncentracijskog i elektrokemijskog gradijenta stanice i okoline, stanice postaju iznimno osjetljive. Rezultat je oksidativni stres, a njegove posljedice očituju se u oštećenju DNA u jezgri, a time i degeneraciji dendrita i smrti neurona (Mattson, 2019). Proces je prikazan na slici 13. Neuronu se, naravno, mogu zaštititi od ekscitotoksičnosti. No, tu funkciju ne vrše oni sami, već glija stanice – astrociti. Oni preuzimaju višak glutamata u sinaptičkoj pukotini koji zatim ulazi u metabolički put glutamat-glutamin. U astrocitima, njima specifičan enzim glutamin sintetaza (GS) (Shaked *i sur.*, 2002) brzo konvertira glutamat u glutamin, manje reaktivan oblik koji čini odlično sredstvo prijenosa u izvanstaničnom prostoru, a ne uzrokuje toksični efekt (Zou *i sur.*, 2010).



Slika 12.

Mehanizmi ekscitotoksičnosti (Kratice: MetabR = metabotropni receptor, VDCC = naponom regulirani kalcijevi kanali, ER = endoplazmatski retikulum, ROS = reaktivni oblici kisika, ATP = adenzin-3-fosfat) (preuzeto i adaptirano iz Mattson, 2019)



Slika 13.

Model djelovanja receptora i transportera za glutamat, te njegovo odstranjivanje iz sinaptičke pukotine. Slika prikazuje i sintezu glutamata iz glutamina, sintezu glutathiona te sintezu GABA. (Preuzeto i adaptirano iz Pittenger *i sur.*, 2011)

4.3.3. Genski lokus *Slc1A1* i njegova uloga u sprječavanju ekscitotoksičnosti

Mnoge hipoteze postavljene su pokušavajući objasniti uzrok neuronskih promjena u patofiziologiji OKP-a (Chou-Green *i sur.*, 2003, Westenberg *i sur.*, 2007, Goodman *i sur.*, 1992) no ni jedna nije bila obećavajuća kao hipoteza o korelaciji između gena za transporter glutamata *Slc1A1* i simptoma OKP-a. *Slc1A1* genski lokus kodira primarni transporter za glutamat pod nazivom **EAAT3** (poznat i kao EAAC1) (Pittenger *i sur.*, 2011). Nalazi se na membrani postsinaptičkog neurona orijentiranoj prema sinapsi, a zastupljen je u 30-40% sinapsi u mozgu sisavaca (Nieoullon *i sur.*, 2006). Učinak transportera na suzbijanje štetnih učinaka ekscitotoksičnosti glutamata opisan je u prethodnom poglavlju.

Većini ponovne pohrane glutamata posreduju EAAT1 i EAAT2 transporteri koji se nalaze na membrani astrocita (Pittenger *i sur.*, 2011). Istraživanja na animalnim modelima (Rothstein *i sur.*, 1996) ukazuju da se čak 90% glutamata ponovno pohranjuje na taj način. EAAT3 transporter koji se nalazi na membrani neurona igra manje važnu ulogu. No, istraživanja vršena na animalnim modelima ukazala su na još jednu vrlo važnu činjenicu. *Knock-out* miševi za gen *Slc1A1* pokazivali su degeneraciju kortikalnih neurona ovisnoj o dobi jedinke, što je potvrdilo uključenost gena *Slc1A1* u pravilan rad živčanog sustava (Aoyama *i sur.*, 2006).

Ponovna pohrana glutamata ovisna je o prisutnosti transportera u membrani, no nesrazmjerna količina EAAT3 proteina pronađena je i unutar stanice (Pittenger *i sur.*, 2011). Moguća uloga unutarstaničnog EAAT3 je regulacija sinteze glutationa, tripeptida građenog od 3 aminokiseline: cisteina (**Cys**), glicina (**Gly**) i glutamata (**Glu**) (Slika 13.). Glutation unutar stanice postoji u dva oblika – reduciranom (GSH) i oksidiranom (GSSG) obliku. Oksidirani glutation zapravo su dva reducirana glutaciona povezana disulfidnom vezom. Omjer oksidiranog i reduciranog glutaciona određuje redoks potencijal stanice i ključan je u zaštiti stanice od oksidativnog stresa, a time i od degeneracije (Pizzorno, 2014). U odsutnosti EAAT3 transportera, glutation se nalazi u svom reduciranom obliku, što znači da ne može neutralizirati štetne radikale kisika nastale u mitohondriju (Aoyama *i sur.*, 2006). Rezultat je evidentan – neurodegeneracija.

Od prvih istraživanja (Arnold *i sur.*, 2006) pa do onih novijih (Dickel *i sur.*, 2006, Kwon *i sur.*, 2009, Samuels *i sur.*, 2011) sva potvrđuju poveznicu genskog lokusa *Slc1A1* sa simptomatikom OKP-a. Zanimljiva je činjenica da se implicirani SNP asocira s OKP-om samo kod muških jedinki (Arnold *i sur.*, 2006)

Wendland *i sur.* (2009) proveli su istraživanje u kojem su identificirali haplotip *Slc1A1* lokusa koji se sastoji od tri međusobno povezana SNP-a i koji je u osoba oboljelih od OKP-a, u usporedbi sa zdravim kontrolama, prisutan u dvostrukoj mjeri. Zatim su promatrali transkripte različitih haplotipova u staničnim kulturama te naposljetku došli do zaključka da je jedan specifični SNP, rs301430, uzrokovao pad od čak 50% u ekspresiji mRNA *Slc1A1* gena. Njihov zaključak glasi da polimorfizmi, koji uzrokuju smanjenu ekspresiju gena koji kodira za transportere glutamata, pridonose povećanju rizika od oboljenja. No, pošto u OKP-u nije uočena teška neurodegeneracija, asocijacija s OKP-om se ne može stopostotno potvrditi. Još jedan zanimljiv gen koji se povezuje s OKP-om je i *Sapap3*, koji uzrokuje poremećaj timarenja u životinja (pr. trihotilomanija), no trenutno ne postoji dovoljno informacija koje bi ga asocirale sa simptomima OKP-a (vidjeti više u Welch *i sur.*, 2007)

5. Liječenje OKP-a - sprega između neurofarmakologije i neuropsihologije

Neuropsihološka istraživanja (Chamberlain *i sur.*, 2005), kao i neurobiološka, pružaju dokaz o poremećaju u sustavima pod kontrolom signala iz CSCT-kruga. Oboljele osobe obično pokazuju lošije rezultate na testovima neurokognitivnih funkcija, kao što su sposobnost izvršavanja određenih radnji, pamćenja i sposobnosti vizualne i prostorne percepcije. Neuropsihološkim testovima moguće je ukazati na problem, ali informacije su previše generalizirane i usmjerene na posljedicu, a ne na uzrok problema. Tu „rupu“ popunjavaju saznanja iz neurobiologije i zajedno pružaju potpunu sliku. Primjerice, u testu koji je osmišljen da prikaže utjecaj aktivnosti DLPFC (radno pamćenje i sposobnost promijene fokusnih točki) i OFC (donošenje odluka, *multitasking*), ispunjavanjem određenog seta pitanja opažena je narušena funkcija izvršavanja namijenjenih radnji (Westenberg *i sur.*, 2007).

Farmakološki i psihološki pristup najčešće su korišteni pristupi u liječenju OKP-a. Farmakološka terapija usmjerena je primarno ka regulaciji prijenosa serotonina u središnjem živčanom sustavu (Gava *i sur.*, 2007). Najpoznatija terapija propisuje antidepresive koji reguliraju serotoninske puteve, poput klomipramina (Anafranila) i SSRI-a, koji su dugo smatrani vrlo efektivnima u suzbijanju simptoma OKP-a (Westenberg *i sur.*, 2007). Općenito, antidepresivi se propisuju kao terapija za mnoge psihološke poremećaje, no nisu uvijek podjednako efektivni, pa tako ni u ublažavanju simptoma OKP-a (Gava *i sur.*, 2007).

Danas se kombiniraju terapija antidepresivima s psihološkom terapijom u jedinstvenom pristupu pod nazivom kognitivno-bihevioralna terapija. To je ujedno i prva metoda koja je imala konkretnu empirijsku podlogu (Gava *i sur.*, 2007). Prema kognitivno-bihevioralnom modelu, za manifestaciju prvih simptoma OKP-a zaslužne su prodorne misli koje osoba smatra prijetećima. Osobe s OKP-om more takve misli te ih pokušavaju kontrolirati kroz pretjeranu brigu i samokažnjavanje (Abramowitz *i sur.*, 2002). Opsesije najčešće kontroliraju izbjegavanjem podražaja (drugi ljudi, određeni predmet, mjesto, ...), no ako se one ipak dogode, kontroliraju ih izvođenjem kompulzivnih rituala (Gava *i sur.*, 2007).

Prema toj teoriji, najčešće primjenjivana kognitivno-bihevioralna terapija je prevencija pomoću podražaja i odgovora. Svakoj osobi se pristupa individualno, kreirajući najbolji plan za suzbijanje njima specifičnih simptoma. Temelj terapije je izlaganje podražaju uz kontrolu odgovora, tj. osobe se potiče da ne izbjegavaju izvor opsesije te da sprječavaju kompulzivna ponašanja što bolje mogu. U tome im pomažu posebne liste koje ispunjavaju svakodnevno i koje evaluiraju težinu opsesivnih misli i uspješnost sprječavanja kompulzija (Gava *i sur.*, 2007)

6. Zaključak

Mnoge su hipoteze postavljene u zadnjih 30 godina ukazujući na potrebu za novim saznanjima u području OKP-a. Prevalencija poremećaja u svjetskoj populaciji raste, na što ukazuju izvori iz perioda prvih istraživanja, i oni recentniji. Iako su simptomi poznati, vrlo ih je teško pripisati određenom tipu OKP-a jer su specifični za svaku osobu, što čini dijagnosticiranje puno težim.

Ujedno, poznavanje simptoma ne ukazuje na točan uzrok već samo daje uvid u moguće abnormalnosti rada pojedinih regija mozga, no te abnormalnosti ne moraju biti fizičke prirode (promjena mase, volumena, ...). Većina promjena događa se na neurofiziološkoj i neurokemijskoj razini, a pošto je isprepletenost navedenih sustava velika, potrebno je mnogo vremena kako bi se interpretirali rezultati. Razvojem novih metoda u neurološkim istraživanjima te korištenjem moderne tehnologije uvelike je olakšano opisivanje nečeg toliko kompleksnog kao što je ljudski mozak. Činjenica je da ni dan danas nije poznata njegova cjelokupna funkcija, pa se tako ni o uzroku OKP-a ne može govoriti sa stopostotnom sigurnošću. Uloga serotoniniskog i dopaminskog sustava dugo se smatrala presudnom u simptomatici OKP-a, no danas ipak vidimo da to mjesto polako preuzima glutamatni sustav i njegova regulacija kroz CSTC krug. Posebno ako govorimo o disbalansu direktnog i indirektnog puta, koji daju relativno čvrste dokaze na neurofiziološkoj razini.

Simptomi OKP-a često se nazivaju i „ovisničkim ponašanjima“, pa time i ne čudi su pojedinci pokušali pronaći poveznicu u neurološkim abnormalnostima ovisnika i oboljelih od OKP-a. U tom pogledu vrlo je važna uloga dopaminskog sustava, jer je on odgovoran za regulaciju sustava nagrade i kazne (poznato je da je on narušen u oba stanja). Pošto vidljive simptome poremećaja čine kompulzije, dijagnoza se najčešće vrši preko njih. Raznolikost kompulzija je toliko velika i nadasve specifična, da je često nemoguće jednoj osobi pripisati samo jedan tip OKP-a. Stoga je bliski rad sa pacijentima od iznimne važnosti. No, nakon što se dijagnosticira, ovisno o težini simptoma, pripisuje se adekvatna terapija. Ona može biti čisto farmakološka, čisto bihevioralna, ili kombinacija tih dvaju pristupa koja ujedno daje i najbolje rezultate.

Neuropsihološke metode od velike su važnosti u liječenju poremećaja, pa stoga ne čudi da su se provela mnoga istraživanja i u tom području. No, iako su neuropsihološka istraživanja važno vrelo informacija, nailaze na razne probleme (relativno mali uzorci, komorbitet, fenotipska heterogenost). Sve navedeno pridonosi sveukupnoj problematici i onemogućuje potpuno liječenje ovog poremećaja, što bi uvelike pomoglo rastućem broju oboljelih. Potrebno je još mnogog truda i financijskih sredstava, ali nadasve i stručnjaka, kako bi se u što skorije vrijeme pronašla najbolja metoda liječenja i ublažavanja simptoma, barem dovoljno za postizanje adekvatne kvalitete života.

7. Literatura

- Abramowitz, J. S., Franklin, M. E. i Foa, E. B. (2002): Empirical status of cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder: A meta-analytic review. *Romanian Journal of Cognitive & Behavioral Psychotherapies* 2(2), 89-104.
- Aouizerate, B., Guehl, D., Cuny, E., Rougier, A., Bioulac, B., Tignol, J. i Burbaud, P., (2004): Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Progress in neurobiology* 72(3), 195-221.
- Aoyama, K., Suh, S.W., Hamby, A.M., Liu, J., Chan, W.Y., Chen, Y. i Swanson, R.A., (2006) Neuronal glutathione deficiency and age-dependent neurodegeneration in the EAAC1 deficient mouse. *Nature neuroscience* 9(1), 119-126.
- Arnold, P.D., Sicard, T., Burroughs, E., Richter, M.A. i Kennedy, J.L., (2006) Glutamate transporter gene SLC1A1 associated with obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry* 63(7), 769-776.
- Ayano, G.J.J.M.D.T., (2016) Dopamine: receptors, functions, synthesis, pathways, locations and mental disorders: review of literatures. *J Ment Disord Treat* 2(120), 2.
- Baer, L., (1994) Factor analysis of symptom subtypes of obsessive compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. *The Journal of clinical psychiatry* 55(3), 18-23.
- Berger, M., Gray, J.A. i Roth, B.L., (2009) The expanded biology of serotonin. *Annual review of medicine* 60, 355-366.
- Björklund, A. i Dunnett, S.B., 2007. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends in neurosciences* 30(5), 194-202.
- Bloch, M.H., Landeros-Weisenberger, A., Rosario, M.C., Pittenger, C. i Leckman, J.F., (2008) Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* 165(12), 1532-1542.
- Bloch, M.H., McGuire, J., Landeros-Weisenberger, A., Leckman, J.F. i Pittenger, C., (2010) Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. *Molecular psychiatry* 15(8), 850-855.

- Borges, F. J., Merlis, J. K. i Bessman, S. P., (1959) Serotonin metabolism in liver disease. *The Journal of clinical investigation* 38(5), 715–9.
- Bressler, S. L. i Menon, V., (2010) Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends in Cognitive Sciences* 14(6), 277–290.
- Brown, M. A., Dale, B. M. i Semelka, R. C., (2015) MRI: basic principles and applications. John Wiley & Sons. Hoboken, New Jersey, NJ 07030 SAD
- Bush, G., Luu, P. i Posner, M. I., (2000) Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in cognitive sciences* 4(6), 215-222.
- Chamberlain, S.R., Blackwell, A.D., Fineberg, N.A., Robbins, T.W. i Sahakian, B.J., (2005) The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 29(3), 399-419.
- Charnay, Y. i Léger, L., (2010) Brain serotonergic circuitries. *Dialogues in clinical neuroscience* 12(4), 471.
- Chou-Green, J.M., Holscher, T.D., Dallman, M.F. i Akana, S.F., (2003) Compulsive behavior in the 5-HT_{2C} receptor knockout mouse. *Physiology & behavior* 78(4-5), 641-649.
- Dickel, D.E., Veenstra-VanderWeele, J., Cox, N.J., Wu, X., Fischer, D.J., Van Etten-Lee, M., Himle, J.A., Leventhal, B.L., Cook, E.H. i Hanna, G.L., (2006) Association testing of the positional and functional candidate gene SLC1A1/EAAC1 in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry* 63(7), 778-785.
- Figee, M., Pattij, T., Willuhn, I., Luigjes, J., van den Brink, W., Goudriaan, A., Potenza, M.N., Robbins, T.W. i Denys, D., (2016) Compulsivity in obsessive–compulsive disorder and addictions. *European Neuropsychopharmacology* 26(5), 856-868.
- Flament, M.F., Whitaker, A., Rapoport, J.L., Davies, M., Berg, C.Z., Kalikow, K., Sceery, W. i Shaffer, D., (1988) Obsessive compulsive disorder in adolescence: an epidemiological study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 27(6), 764-771.

Gallagher, A., Thériault, M., Maclin, E., Low, K., Gratton, G., Fabiani, M., Gagnon, L., Valois, K., Rouleau, I., Sauerwein, H.C. i Carmant, L., (2007) Near-infrared spectroscopy as an alternative to the Wada test for language mapping in children, adults and special populations. *Epileptic Disorders* 9(3), 241-255.

Gava, I., Barbui, C., Aguglia, E., Carlino, D., Churchill, R., De Vanna, M. i McGuire, H., (2007) Psychological treatments versus treatment as usual for obsessive compulsive disorder (OCD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2).

Gershon, M. D. i Tack, J., (2007) The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 132(1), 397–414.

Giorgetti, M. i Tecott, L. H., (2004) Contributions of 5-HT(2C) receptors to multiple actions of central serotonin systems. *European journal of pharmacology* 488(1–3), 1–9.

Goodman, W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., Mazure, C., Fleischmann, R.L., Hill, C.L., Heninger, G.R. i Charney, D.S., (1989) The Yale-Brown obsessive compulsive scale: I. Development, use, and reliability. *Archives of general psychiatry* 46(11), 1006-1011.

Goodman, W. K., McDougle, C. J. i Price, L. H., (1992) The role of serotonin and dopamine in the pathophysiology of obsessive compulsive disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 7, 35–38.

Gray, J. A. i Roth, B. L., (2007) The pipeline and future of drug development in schizophrenia. *Molecular psychiatry* 12(10), 904–22.

Guyton, A. C. i Hall, J. E. (2017) *Guyton I Hall, Medicinska Fiziologija* (13. Izdanje). U: Andreis, I., Kukolja Taradi, S., i Taradi, M. *Medicinska naklada*. Zagreb, 10000 Hrvatska

Hashemi, R. H., Bradley, W. G. i Lisanti, C. J., (2012) *MRI: the basics: The Basics*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, Pennsylvania, PA 19106 SAD

Ivančević, Ž., Rumboldt, Z., Bergovec, M., Silobrčić, V., Kuzman, I., Štimac, D. i Tonkić, A., (2010) *MSD priručnik: dijagnostike i terapije* (2. hrvatsko izdanje). Placebo. Split, 21000 Hrvatska

Iversen, S. D. i Iversen, L. L., (2007) Dopamine: 50 years in perspective. *Trends in Neurosciences* 30(5), 188–193.

Jewett B. E. i Sharma S., (2020) *Physiology, GABA*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

Kang, D.H., Kim, J.J., Choi, J.S., Kim, Y.I., Kim, C.W., Youn, T., Han, M.H., Chang, K.H. i Kwon, J.S., (2004) Volumetric investigation of the frontal-subcortical circuitry in patients with obsessive-compulsive disorder. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 16(3), 342-349.

Kebabian, J. W., Petzold, G. L. i Greengard, P., (1972) Dopamine-sensitive adenylate cyclase in caudate nucleus of rat brain, and its similarity to the ‘dopamine receptor’. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 69(8), 2145–9.

Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K.R. i Walters, E.E., (2005) Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry* 62(6), 593-602.

Kroeze, W. K., Kristiansen, K. i Roth, B. L., (2002) Molecular biology of serotonin receptors structure and function at the molecular level. *Current topics in medicinal chemistry* 2(6), 507–28.

Kwon, J.S., Joo, Y.H., Nam, H.J., Lim, M., Cho, E.Y., Jung, M.H., Choi, J.S., Kim, B., Kang, D.H., Oh, S. i Park, T., (2009) Association of the glutamate transporter gene SLC1A1 with atypical antipsychotics–induced obsessive-compulsive symptoms. *Archives of general psychiatry* 66(11), 1233-1241.

Lee, J.Y., Choi, Y., Ahn, K.J., Nam, Y., Jang, J.H., Choi, H.S., Jung, S.L. i Kim, B.S., (2019) Seed-based resting-state functional MRI for presurgical localization of the motor cortex: a task-based functional MRI-determined seed versus an anatomy-determined seed. *Korean journal of radiology* 20(1), 171-179.

Lv, H., Wang, Z., Tong, E., Williams, L.M., Zaharchuk, G., Zeineh, M., Goldstein-Piekarski, A.N., Ball, T.M., Liao, C. i Wintermark, M., (2018) Resting-state functional MRI: everything that nonexperts have always wanted to know. *American Journal of Neuroradiology* 39(8), 1390-1399.

- Mattson, M.P., (2019) Excitotoxicity. U Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology. Academic Press 125-134.
- Naqi, R. i Azeemuddin, M., (2013) Naegleria infection of the central nervous system, CT scan findings: a case series. Journal of Pakistan Medical Association 63(3), 399-402.
- Nieoullon, A., Canolle, B., Masméjean, F., Guillet, B., Pisano, P. i Lortet, S., (2006) The neuronal excitatory amino acid transporter EAAC1/EAAT3: does it represent a major actor at the brain excitatory synapse?. Journal of neurochemistry 98(4), 1007-1018.
- Nishi, A., Snyder, G. L. i Greengard, P., (1997) Bidirectional Regulation of DARPP-32 Phosphorylation by Dopamine. The Journal of Neuroscience 17(21), 8147–8155.
- Pauls, D.L., Abramovitch, A., Rauch, S.L. i Geller, D.A., (2014) Obsessive–compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. Nature Reviews Neuroscience 15(6), 410-424.
- Perez, H. i Guzman, R., (2013) Brain lateralization of emotional processing of clinically diagnosed anxious and depressed male patients. Asian Journal of Natural and Applied Sciences 2 (3), 120-141.
- Phillips, L. H., MacPherson, S.E. i Della Sala, S., (2002) Age, cognition and emotion: the role of anatomical segregation in the frontal lobes: the role of anatomical segregation in the frontal lobes. U: Grafman, J. Handbook of Neuropsychology: the frontal lobes. Elsevier Science. Amsterdam 1012 Nizozemska. 73-98.
- Pittenger, C., Bloch, M. H. i Williams, K., (2011) Glutamate abnormalities in obsessive compulsive disorder: Neurobiology, pathophysiology, and treatment. Pharmacology and Therapeutics 132(3), 314–332.
- Pizzorno, J., (2014) Glutathione!. Integrative Medicine: A Clinician’s Journal 13(1), 8.
- Posner, J., Marsh, R., Maia, T.V., Peterson, B.S., Gruber, A. i Simpson, H.B., (2014) Reduced functional connectivity within the limbic cortico-striato-thalamo-cortical loop in unmedicated adults with obsessive-compulsive disorder. Human brain mapping 35(6), 2852-2860.

Robins, L.N., Helzer, J.E., Weissman, M.M., Orvaschel, H., Gruenberg, E., Burke, J.D. i Regier, D.A., (1984) Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Archives of general psychiatry* 41(10), 949-958.

Romanelli R.J., Williams J.T. i Neve K.A., (2010) *Dopamine Receptor Signaling: Intracellular Pathways to Behavior*. U: Neve, K., U *The Dopamine Receptors. The Receptors*. Humana Press. Totowa, New Jersey, NJ 07511 SAD

Rosenkranz, J. A. i Grace, A. A., (2002) Dopamine-mediated modulation of odour-evoked amygdala potentials during pavlovian conditioning. *Nature* 417(6886), 282–287.

Rothstein, J.D., Dykes-Hoberg, M., Pardo, C.A., Bristol, L.A., Jin, L., Kuncl, R.W., Kanai, Y., Hediger, M.A., Wang, Y., Schielke, J.P. i Welty, D.F., (1996) Knockout of glutamate transporters reveals a major role for astroglial transport in excitotoxicity and clearance of glutamate. *Neuron* 16(3), 675-686.

Rudin, E., (1953) Ein beitrag zur frage zwangskranheit. *Archive fur Psychiatrie und Nervenkrankheiten* (191), 14–54.

Sachdev, P. S. i Malhi, G. S., (2005) Obsessive–compulsive behaviour: a disorder of decision-making. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 39(9), 757–763.

Sadock, B.J. i Sadock, V.A., (2000) *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*, Vols. 1-2. Lippincott Williams & Wilkins publishers. Philadelphia, Pennsylvania, PA 19106 SAD

Samuels, J., Wang, Y., Riddle, M.A., Greenberg, B.D., Fyer, A.J., McCracken, J.T., Rauch, S.L., Murphy, D.L., Grados, M.A., Knowles, J.A. i Piacentini, J., (2011) Comprehensive family-based association study of the glutamate transporter gene SLC1A1 in obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 156(4), 472-477.

Santhanam, P. i Taïeb, D., (2014) Role of 18F-FDOPA PET/CT imaging in endocrinology. *Clinical endocrinology* 81(6), 789–798.

Sasson, Y., Zohar, J., Chopra, M., Lustig, M., Iancu, I. i Hendler, T., (1997) Epidemiology of obsessive-compulsive disorder: a world view. *Journal of Clinical Psychiatry* 58(12), 7-10.

Shaked, I., Ben-Dror, I. i Vardimon, L., (2002) Glutamine synthetase enhances the clearance of extracellular glutamate by the neural retina. *Journal of neurochemistry* 83(3), 574–580.

Stahl, S. M., (2000) *Essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge university press. Cambridge CB2 2RU UK

Stallard C. N., Anoruo M. D. i Saadabadi A., (2020) *Biochemistry, Glutamate*. StatPearls Publishing. Treasure Island, Florida, FL 33706 SAD

Swedo, S.E., Schapiro, M.B., Grady, C.L., Cheslow, D.L., Leonard, H.L., Kumar, A., Friedland, R., Rapoport, S.I. i Rapoport, J.L., (1989) Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry* 46(6), 518-523.

Thorén, P., Åsberg, M., Cronholm, B., Jörnstedt, L. i Träskman, L., (1980) Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder: I. A controlled clinical trial. *Archives of General Psychiatry* 37(11), 1281-1285.

Ting, J. T. i Feng, G., (2011) Neurobiology of obsessive-compulsive disorder: Insights into neural circuitry dysfunction through mouse genetics. *Current Opinion in Neurobiology* 21(6), 842–848.

Toga, A. W. i Mazziotta, J. C., (2002) *Brain mapping: the methods*. Academic press.

Turkalj, L., (2015) Amigdala i strah. *Gyrus* 3(1), 35–38.

Vandenberg, R. J. i Ryan, R. M., (2013) Mechanisms of Glutamate Transport. *Physiological Reviews* 93(4), 1621–1657.

Welch, J.M., Lu, J., Rodriguiz, R.M., Trotta, N.C., Peca, J., Ding, J.D., Feliciano, C., Chen, M., Adams, J.P., Luo, J. i Dudek, S.M., (2007) Cortico-striatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. *Nature* 448(7156), 894-900.

Wendland, J.R., Moya, P.R., Timpano, K.R., Anavitarte, A.P., Kruse, M.R., Wheaton, M.G., Ren-Patterson, R.F. i Murphy, D.L., (2009) A haplotype containing quantitative trait loci for SLC1A1 gene expression and its association with obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry* 66(4), 408-416.

Westenberg, H. G. M., Fineberg, N. A. i Denys, D., (2007) Neurobiology of Obsessive-Compulsive Disorder: Serotonin and Beyond. *CNS Spectrums* 12(S3), 14–27.

Zammar, S. G., Specht, C. S. i Zacharia, B. E., (2018) Crossed Aphasia as a Manifestation of Glioblastoma. *Cureus* 10(2).

Zhou, Y. i Danbolt, N. C., (2014) Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *Journal of neural transmission* 121(8), 799–817.

Zou, J., Wang, Y.X., Dou, F.F., Lü, H.Z., Ma, Z.W., Lu, P.H. i Xu, X.M., (2010) Glutamine synthetase down-regulation reduces astrocyte protection against glutamate excitotoxicity to neurons. *Neurochemistry international* 56(4), 577-584.

<https://hr.wikipedia.org/wiki/Serotonin> , pristupljeno 18.6.2021.

<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/depression/in-depth/ssris/art-0044825> , pristupljeno 19.6.2021.

<https://www.urmc.rochester.edu/> , pristupljeno 25.6.2021.

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dopamine> , pristupljeno 5.7.2021.

<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2000/summary/> , pristupljeno 6.7.2021.

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/L-Glutamate> , pristupljeno 9.7.2021.

<https://www.britannica.com/science/neuroplasticity> , pristupljeno 9.7.2021.

<https://www.shimadzu.eu.com/about-nirs-principle-operation-and-how-it-works> , pristupljeno 21.7.2021.

<https://www.itnonline.com/article/what-pet-imaging> , pristupljeno 21.7.2021.

<https://www.radiologycafe.com/medical-students/radiology-basics/ct-overview> , pristupljeno 21.7.2021.

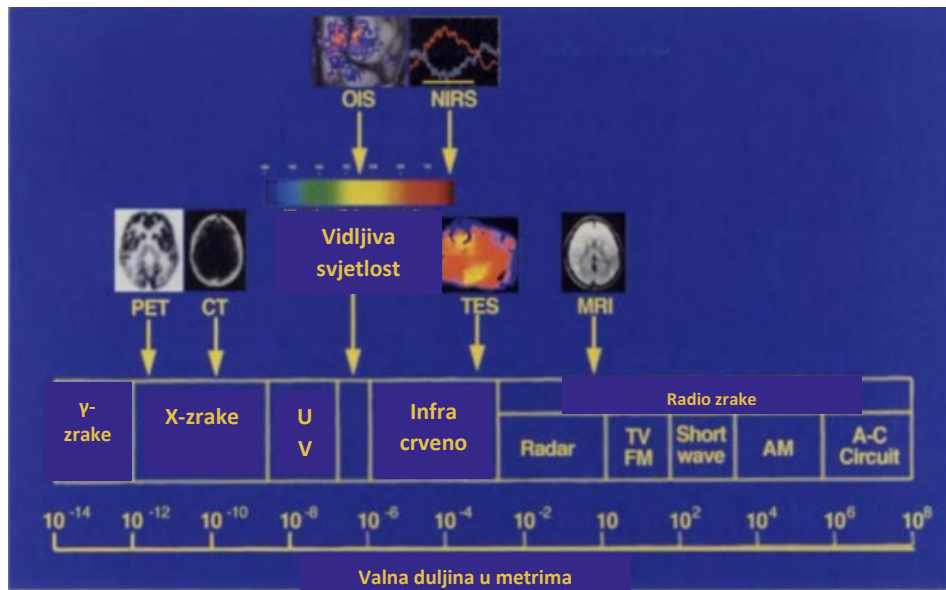
<https://iocdf.org/wp-content/uploads/2016/04/04-Y-BOCS-w-Checklist.pdf> , pristupljeno 24.7.2021.

<https://www.treatmyocd.com/education/different-types-of-ocd> , pristupljeno 24.7.2021.

<https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=56082> , pristupljeno 25.8.2021.

Prilog 1. Tehnike u istraživanju središnjeg živčanog sustava

Kako bi se lakše proučavali, a na kraju i spoznali, procesi koji se događaju u živčanom sustavu, potrebna su saznanja o višoj organizaciji i funkciji prvenstveno moždanih struktura (Bressler i Menon, 2010). Pošto kognicija, kao ni motorika, nisu produkt aktivnosti pojedinačnih moždanih regija, već međuovisnosti više njih, potrebne su metode koje će integrirati te informacije. Cilj takvih metoda je olakšati prikazivanje vrlo kompleksnih procesa u obliku rezultata kojeg je moguće interpretirati, i iz njega donositi određene zaključke. U te svrhe koristi se računalna tehnologija i digitalna obrada podataka (Toga *i sur.*, 2002). U tadašnjim istraživanjima (Toga *i sur.*, 2002) tzv. mapiranje mozga ovisilo je o detektorima koji, na osnovu elektromagnetske emisije, apsorpcije i refleksije, vizualiziraju moždane strukture i njihovu funkciju. Današnje metode nisu mnogo sofisticiranije, već su nadogradnje prethodnih.



Slika 14.

Prikaz elektromagnetskog spektra s djelatnim valnim duljinama odgovarajućih metoda. Kratice: OIS = Optical intrinsic imaging, TES = thermoencephalography (preuzeto i adaptirano iz Toga *i sur.*, 2002).

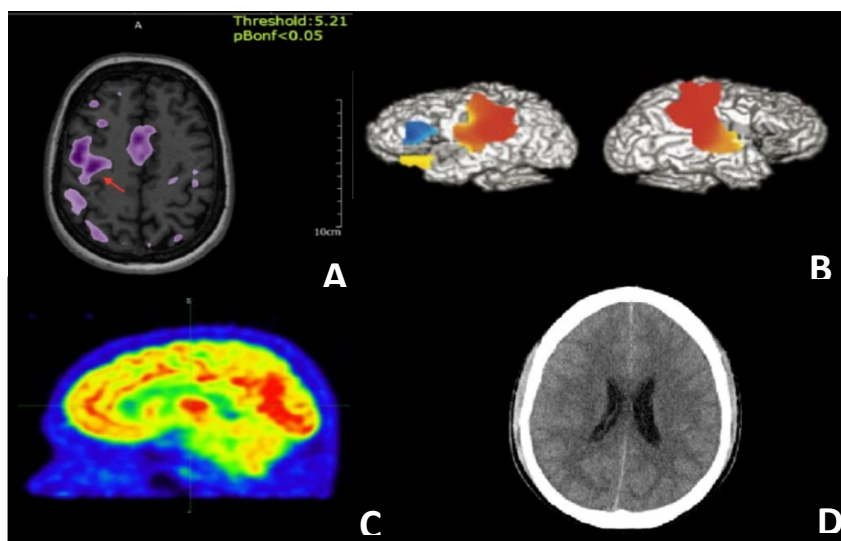
Iako se konstantno javljaju nove metode, još uvijek su itekako prisutne one tradicionalnije, a to su nuklearna magnetna rezonancija (NMR), bliskainfracrvena spektroskopija (NIRS), pozitronska emisijska tomografija (PET) i računalna tomografija (CT). Smještaj pojedinih metoda na slici 2. pokazuje da ima dovoljno prostora za razvoj novih metoda (Toga *i sur.*, 2002) .

Magnetna rezonancija ili MR (eng. *magnetic resonance imaging*, MRI) jedna je od najvažnijih metoda u suvremenoj medicini. Uz rendgensko (RTG) ili X-zračenje, najpoznatija je radiološka tehnika i koristi se za vizualizaciju praktički bilo kojeg dijela tijela (Hashemi *i sur.*, 2012). Osnovno fizičko načelo magnetne rezonancije je interakcija između magnetskog polja i čestice koja posjeduje spin, no može se promatrati i kao transfer energije. Prilikom mjerenja ili „slikanja“, pacijent ili uzorak izloženi su energiji određene frekvencije koja se može apsorbirati, te nedugo zatim i emitirati. Emitirani signal, naravno, detektira i obrađuje MRI uređaj. U neuroznanosti najčešće rabljeni oblik MR-a je funkcionalni MR ili fMR (Brown i Semelka, 2011). Temelj metode leži u tzv. aktivaciji mozga, tj. pretpostavci da se u podraženom tkivu pospeši cirkulacija i do navedenog mjesta dovede veća količina oksigeniranog hemoglobina. Koncentracija deoksigeniranog hemoglobina se smanjuje, a time i koncentracija paramagnetskih molekula, tj. molekula s relativnom magnetnom permeabilnošću (Brown i Semelka, 2011). Mjerenje se vrše u serijama, sa i bez podražaja, što zatim integrira i obrađuje računalo, stvarajući 3D pregled koji se može interpretirati. Važan aspekt metode je i kreiranje „seed-based“ mapa lokalizacije. „Seed-based“ pristup polazi iz pretpostavke da postoji tzv. „seed“ područje, poznate anatomije i pozicije unutar sustava, iz kojeg se dalje promatra povezanost s ostalim područjima mozga. Na temelju dobivenih podataka se statističkim metodama procjenjuje funkcionalna povezanost tih područja (Lee *i sur.*, 2018).

Bliskainfracrvena spektroskopija (eng. *Near-infrared spectroscopy*, NIRS) metoda je koja, kao i fMR, koristi oksigenaciju pojedinih dijelova tkiva kao detektibilni signal. No, za razliku od fMR-a, koristi bliskoinfracrveno značenje kako bi postigla navedeni učinak. Bliskoinfracrveno zračenje valne je duljine između 700 i 900 nm, a većinom ga apsorbiraju oksigenirani i deoksigenirani hemoglobin. Rezultat „slikanja“ je razlika u koncentracijama tih dvaju molekula, što se mjeri razlikom u njihovoj apsorbanciji <https://www.shimadzu.eu.com> .

Pozitronska emisijska tomografija ili PET (eng. *Positron emission tomography*) molekularna je metoda vizualizacije koja omogućuje prikaz metaboličkih procesa u tijelu. Osnovno načelo metode je detekcija para gama zraka koje emitira pozitron-emitirajući radionuklid, tvar koja se pacijentu daje intravenozno i omogućuje stvaranje prikaza funkcije mozga. Primjer takvog radionuklida je fluorodopa ili FDOPA, koja se koristi za vizualizaciju dopaminergičkih neurona u striatumu (Santhanam i Taïeb, 2014). Radionuklidi su relativno specifični i mogu se koristiti u dijagnozama određenih oboljenja, jer djeluju u regiji mozga za koju se pretpostavlja da je zaslužna za patofiziologiju bolesti <https://www.itnonline.com>.

Računalna tomografija ili CT (eng. *Computer tomography*) metoda je koja koristi RTG za vizualiziranje određenih struktura u tijelu. Izvor RTG-zraka su elektroni bogati energijom koje ispušta katoda u CT uređaju. RTG-zrake prolaze kroz tkivo, aktivirajući detektor s druge strane. Što je tkivo deblje, više se zraka apsorbira, što znači da će na prikazu prevladavati bijela boja. Ujedno, bijelo su prikazane i kosti, dok su praznine i mjesta ispunjena zrakom prikazane crnom bojom. Za razliku od običnog rendgena, CT je osjetljiviji i može vjernije prikazati razliku u gustoći pojedinih regija <https://www.radiologycafe.com>.



Slika 15.

Usporedni prikaz rezultata vizualizacije pojedinih metoda: MR (A), NIRS (B), PET (C), CT (D) (preuzeto i adaptirano iz Zammar *i sur.*, 2018 (A), Gallagher *i sur.*, 2007 (B), Perez i Guzman, 2013 (C), Naqi i Azeemuddin, 2013 (D))

Sažetak

Opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP) karakterizira postojanje opsesija - prodornih i ponavljajućih misli, slika ili impulsa koje je nemoguće kontrolirati, te kompulzija - ponašanja koja izviru iz njih kako bi ublažile nelagodu proizišlu iz opsesija. Opsesije izazivaju anksioznost koje se osoba ne može lako riješiti. Zbog toga često vrše radnje koje se karakteriziraju kao ritualističke, a služe ublažavanju tog osjećaja. U početku je bilo teško proniknuti u biološku podlogu ovog poremećaja, jer su se dijagnostičke metode i metode liječenja tada još usavršavale. Prva istraživanja OKP-a su ukazivala na ulogu serotonina u simptomatici poremećaja te se regulacija serotoninskih sustava dugo koristila kao efektivna terapija.. Danas je pažnja okrenuta prema aktivnosti dopaminskih i glutamatnih sustava. Istraživanja dopaminskih sustava posebno su zanimljiva zbog uloge bazalnih ganglija u procesiranju misli i donošenju odluka. Pretpostavlja se da prijenos glutamata, najzastupljenijeg neurotransmitera u ljudskom središnjem živčanom sustavu, uvelike utječe na razvoj simptoma OKP-a, prvenstveno zbog njegove poremećene aktivnosti u CSTC-krugu.

Ključne riječi: opsesije, kompulzije, CSTC, serotonin, dopamin, glutamat

Summary

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a psychological disorder characterized by the presence of prevalent, often debilitating thoughts called obsessions. Those kinds of thoughts often evoke a feeling of anxiety that does not wash away easily, and is usually calmed by repeating certain actions in an almost ritualistic fashion. Those ritualistic actions are called compulsions and serve as a safe harbour for people to feel at ease. First insights into the disorder implied the role of serotonergic neurotransmission in the ethiology of the disorder, establishing treatments focused solely on that certain impairment. Other than that, it was hard to elucidate the root cause of the disorder, because effective methods and technologies in neurological research were yet to be perfected. Research into dopaminergic neurotransmission proved to be fruitful, especially considering the role of the basal ganglia in thought processing and decision making. Nowadays, glutamate is thought to be the main arbitrator of OCD symptom causality and severity, considering its involvement in the activity of the CSTC circuitry.

Key words: obsessions, compulsions, CSTC, serotonin, dopamine, glutamate

Životopis

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Ana Sever

Datum i mjesto rođenja: 5.12.1998., Pula 52100, Hrvatska

OBRAZOVANJE

2005.-2013. Osnovnoškolsko obrazovanje – OŠ Šijana, Pula

2013.-2017. Srednjoškolsko obrazovanje – Gimnazija Pula

2017.-2018. Integrirani studij Biologije i Kemije, Prirodoslovno-matematički fakultet, Biološki odsjek, Sveučilište u Zagrebu

2018.-2021. Preddiplomski studij Biologije, Prirodoslovno-matematički fakultet, Biološki odsjek, Sveučilište u Zagrebu

RADNO ISKUSTVO

2015.-2016. – sezonski rad – regulacija prometa u sklopu prometne policije u Puli

2015.-2017. – volontiranje na utrci IronMan 70.3

2018. – sezonski rad – recepcija kampa „Indije“

2018. – demonstratura – Zavod za molekularnu biologiju, kolegij Biologija stanice

2019. – stručna praksa – Botanički zavod, rad na modernizaciji herbarijske zbirke *Herbarium Croaticum*

ČLANSTVA I SUDJELOVANJA

2019-2020. – članstvo u BIUS-u, Sekcija biologije mora

2019. – sudjelovanje na manifestaciji „Noć biologije“

VJEŠTINE

Drugi jezik: Engleski – C1

Služenje računalom: Izvrsno. Dostatne vještine u korištenju MS Office programa, posebno MS Powerpoint

Vozačka dozvola: B kategorija