

Biološka osnova anksioznih poremećaja

doc. dr. sc. Lilijana Oruč,¹ Amra Memić, dr. med.,¹ mr. sc. Lejla Kapur,² mr. sc. Jasmina Krehić³

¹Psihijatrijska klinika, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu

²Laboratorij za humanu genetiku, INGEN

³Institut za kliničku farmakologiju, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu

Autor ilustracija: Marijan Dover-Mayo

U kompleksnoj etiopatogenezi anksioznih poremećaja sudjeluju različiti faktori, od bioloških, psiholoških do socijalnih. S obzirom na visok stupanj preklapanja simptoma između određenih tipova ovih poremećaja, uza značajan psihijatrijski komorbiditet, neizbježno se nameće pitanje homogenosti i heterogenosti neurobioloških procesa koji koreliraju s trenutačno prihvaćenim dijagnostičkim kategorijama iz grupe anksioznih poremećaja. U ovom radu prikazani su neuroanatomski, neuroendokrini, neurokemijski i neurofarmakološki aspekti anksioznosti i anksioznih poremećaja kako općenito, tako i u svjetlu sličnosti i razlika između pojedinih tipova. Nalazi studija ukazuju i na nedostatnost trenutačno važećih dijagnostičkih sustava

Dijagnostički sustavi koje koristi moderna psihijatrija uza značajne prednosti sadrže i ključne nedostatke. Uvođenjem operacionaliziranih definicija napravljen je golem napredak u postizanju dobre dijagnostičke pouzdanosti, epidemiološke procjene i terapijske učinkovitosti. Spomenuti pristup također je utjecao i na intenziviranje bazičnih bioloških istraživanja o mogućoj etiološkoj osnovi psihijatrijskih poremećaja. Istovremeno je razočaravajuće malo dokaza o validnosti dijagnostičkih sustava zbog činjenice da su isti psihofarmakološki lijekovi učinkoviti kod mnogih psihijatrijskih poremećaja i čestih nalaza o postojanju zajedničke neurobiološke disfunkcije za različite dijagnostičke entitete. Prihvaćeni koncept komorbiditeta i potvrđena opservacija istog u kliničkoj praksi jasno pokazuju koliko je kategorijalna dijagnoza nedostatna kada je u pitanju psihobiološka kompleksnost psihijatrijskih poremećaja. U cilju unaprjeđenja spoznaja o neurobiološkoj osnovi sve više prevladava ideja o ispitivanju specifičnih funkcija i simptoma (npr. poremećaji percepcije) prije nego određenih stanja (npr. anksiozni poremećaji) u odnosu na odgovorni biološki supstrat. Stoga ovaj pristup podrazumijeva reklasifikaciju kvalitativne u validniju, kvantitativnu dijagnostičku definiciju.

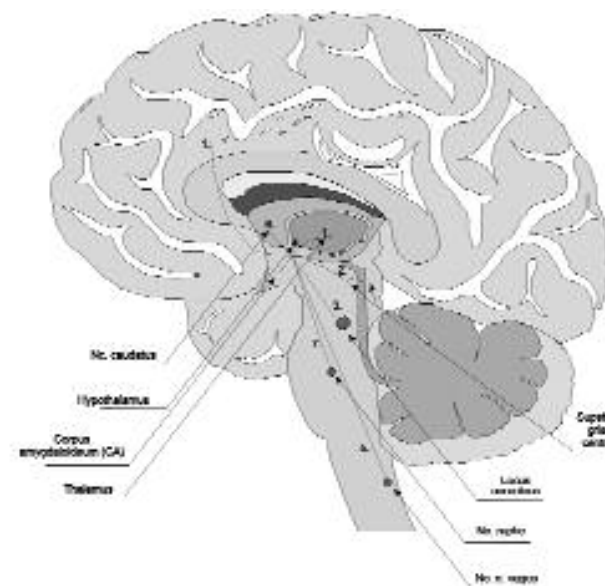
Mentalni i tjelesni simptomi koji su trenutačno uključeni u dijagnozu anksioznih poremećaja još su prepoznati prije dva stoljeća. U to vrijeme su tretirani kao bolesti specifičnih organa. Mnogo kasnije usvojena je ideja o udjelu psihičke komponente. Razvoj ove ideje uglavnom je bio zasnovan na kliničkim opažanjima sve do šezdesetih godina prošlog stoljeća, kada su objavljeni prvi znanstveni dokazi bazirani na različitim farmakološkim odgovorima kod bolesnika s općim anksioznim sindromom. Od tada počinje fragmentacija generaliziranog anksioznog poremećaja u danas poznate pojedinačne dijagnostičke kategorije anksioznih poremećaja. S obzirom na visok stupanj preklapanja simptoma između određenih tipova anksioznih poremećaja, uzajamni i komorbiditet s drugim psihijatrijskim poremećajima, validnost ovih dijagnoza ostaje upitna. Kako se anksiozni poremećaji nalaze u širokom spektru različitih mentalnih poremećaja, neizbježno se nameće pitanje o homogenosti i heterogenosti neurobioloških procesa u njihovoj etiopatogenezi. U tekstu koji slijedi prikazani su neuroanatomski, neuroendokrini i neurokemijski aspekti anksioznih poremećaja kako općenito, tako i u svjetlu sličnosti i razlika između pojedinih tipova.

Neuroanatomska osnova anksioznosti i anksioznih poremećaja

Pretklinička istraživanja jasno pokazuju da je *corpus amygdaloideum*

(CA) najvažniji medijator odgovora na stres, uvjetovani strah i najvjerojatnije na anksioznost. CA se sastoji od dvije grupe jedara badekastog oblika koja su povezana međusobno i s hipotalamusom, hipokampusom, talamusom i neokorteksom. Pripadaju limbičkom sustavu, a smještena su na vrhu *cornua inferiores* lateralnog ventrikula u blizini kraja *nucleus caudatus*, koji je dio bazalnih ganglija. Na **SLICI 1** prikazane su veze CA s moždanim strukturama odgovornim za patogenezu pojedinih anksioznih poremećaja. Kompleksnost ovih veza ukazuje na postojanje specifično različitih mehanizama uključenih u razvoj pojedinih tipova anksioznih poremećaja.

Kao što je prikazano na **SLICI 1**, CA prima ekscitatorne glutaminičke impulse iz talamusa i senzorijske iz korteksa, koji se paralelno procesuiraju u nukleusima unutar CA-a (put 1). Na ovaj način CA posreduje u memorijskom procesu koji se odnosi na prošla iskustva, te simultanu elaboraciju pogrešne kognitivne interpretacije i straha. Ovim putem CA također prima informacije o humoralnoj i homeostatskoj ravnoteži organizma. CA ima kaudalne projekcije



Slika 1. Neuralni putovi odgovorni za anksioznost i anksiozne poremećaje: 1. CA – Cortex i Thalamus, 2. CA – Supstantia grisea centralis, 3. CA – Locus coeruleus, 4. CA – Hypothalamus, 5. CA – Nc. n. vagus, 6. CA – Nc. caudatus, 7. CA – Nc. raphe

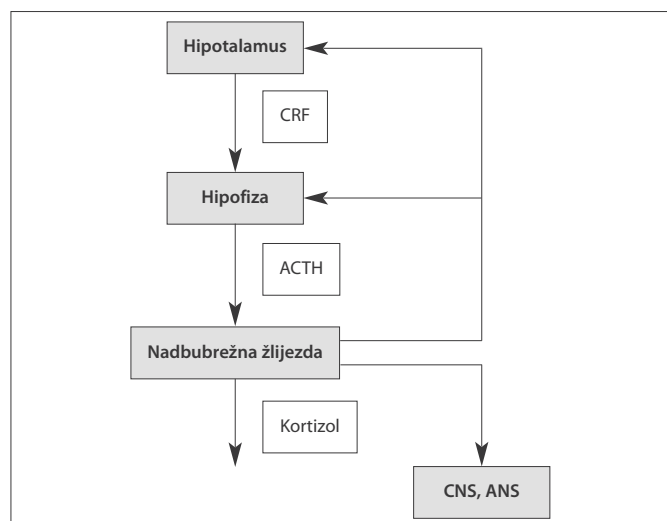
prema dopaminergičkim neuronima u tegmentum ventrale (put 2), noradrenergičkim neuronima u *locus coeruleus* (put 3) i serotoninergičkim neuronima u *nucleii raphe* (put 7). Veza CA s mezencefalnim neuronima u *substantia grisea centralis* (put 2) odgovorna je za bijeg i paralizirajuće ponašanje. Simpatička aktivacija vegetativnog živčanog sustava i endokrina aktivacija su kontrolirane vezama CA-a s hipotalamusom (put 4). Parasimpatička aktivnost posljedica je povezanosti CA s *nucleus dorsalis nervi vagi* (put 5). Za simptome pojačanog pobuđenja i motorne aktivnosti odgovorne su veze CA s *nucleus caudatus (striatum)*; put 6).

Istraživanja pokazuju da *nc. amigdaloidii* sa svojim specifičnim neuronskim vezama najvjerojatnije imaju udjela u etiologiji različitih tipova anksioznih poremećaja. Neuralni putovi s višim kortikalnim zonama su uključeni u pogrešnu kognitivnu interpretaciju i strah, a *substantia grisea centralis* za bijeg i paralizirajuće ponašanje. Simptom gastrointestinalne nelagode je posljedica djelovanja na neuralnom putu između *nc. amigdaloidii* i *nc. dorsalis n. vagi*. U osnovi hiperventilacije, jednog od vodećih simptoma paničnog poremećaja, veza je *nc. parabrachialis*, smještenog u retikularnoj formaciji, s *nc. amigdaloidii*, dok je veza s *nc. caudatusom* odgovorna za simptom povećanog pobuđenja. CA u vezi s lateralnim hipotalamusom, striatumom i paraventrikularnim jezgrom hipotalamusa dovodi do simpatičke, motorne i endokrine aktivacije. Tome u prilog govore i nalazi na eksperimentalnim životinjama s učinkom lezijom CA, kod kojih je došlo do ublažavanja straha i blokiranja autonomnog neuroendokrinog odgovora.¹

Neuroendokrina osnova anksioznosti i anksioznih poremećaja

Stres izaziva osjećaj straha, a to se manifestira uključivanjem niza bioloških mehanizama koji su u funkciji procjene opasnosti i posljednog organiziranja adekvatnog ponašanja u situacijama potencijalne životne ugroženosti. U CA započinju procesi aktivacije neurohumoralnih i neurokemijskih krugova. Povećanje aktivnosti simpatikusa uzrokuje ubrzan rad srca, porast krvnog pritiska, ubrzanje cirkulacije i utrošak glukoze u skeletnim mišićima. Parasimpatički odgovor ograničava ove reakcije, ali djeluje nezavisno od simpatičkog živčanog sustava. Hipotalamo-hipofizno-adrenalna osovina (HPA) se također aktivira uz pomoć neuropeptida, koji stimuliraju talamus na oslobađanje kortikotropin-oslobađajućeg faktora (CRF) i ostalih neuroregulatornih peptida koji stimuliraju sekreciju adreno-kortikotropnog hormona (ACTH) i nadbubrežnu žlijezdu na lučenje kortizola. Dakle, HPA osovina povezuje neuroendokrinu funkciju mozga s ostatkom tijela, te je njena aktivacija veoma značajna komponenta u odgovoru tijela i uma na stres u cjelini (HEMA 1).

Shema 1. Hipotalamo-hipofizno-adrenalna osovina (HPA); CRF, kortikotropin-oslobađajući faktor, ACTH, adreno-kortikotropni hormon, CNS, središnji živčani sustav, ANS, autonomni živčani sustav



Uz hipotalamički CRF značajno je spomenuti postojanje i ekstrahipotalamičke mreže neurona odgovornih za sekreciju CRF-a, a koja potječe upravo iz CA. Ovi neuroni se projektiraju u regije odgovorne za neuroendokrinu i autonomnu funkciju kao i u serotonin ske i noradrenalinske neurone. Poznato je da oko 50% bolesnika s depresivnim poremećajem imaju povećanu razinu kortizola u plazmi bez kliničkih znakova hiperkortizolemije. Razlozi za povećanje razine kortizola kod depresivnih bolesnika još uvijek nisu potpuno rasvijetljeni i najvjerojatnije su posljedica abnormalnosti na različitim razinama HPA osovine uz povišenu razinu ACTH-a kao odgovor na povećano lučenje CRF-a u hipotalamusu. U osnovi ovog patološkog fenomena najvjerojatnije je redukcija broja glukokortikoidnih receptora, na što ukazuje nalaz da su i oko 50% depresivnih pacijenata deksametazon ne-supresori.² Kod generaliziranog anksioznog poremećaja (GAP), paničnog poremećaja (PP), posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP) nije nađena povećana razina kortizola u plazmi u usporedbi s kontrolnim subjektima. Štoviše, razina kortizola kod PP-a i PTSP-a je bila niža.³ Paradoksalno, kod svih ovih poremećaja uočena je hipersekrecija CRF-a⁴ bez konsekutivnog povećanja kortizola. Razlog za to je najvjerojatnije povećana senzitivnost glukokortikoidnih receptora, što za rezultat ima hipersupresiju nakon aplikacije deksametazona. Zanimljivo je da se deksametazonska supresija kod PTSP-a s komorbidnom depresijom ponaša kao kod izoliranog PTSP-a, a ne kao kod depresivnog poremećaja. Jedno od mogućih neurobioloških objašnjenja za komorbiditet anksioznih i depresivnih simptoma je u posredovanju CRF-a na noradrenergičke neurone *locus coeruleus*. Na ovaj način aktivacija noradrenergičkog neurona uvjetuje povećanu produkciju ekstrahipotalamičkog CRF-a, iz CA i hipokampusa, direktno aktivirajući autonomni živčani sustav bez utjecaja na HPA osovinu. Stoga je jedno od mogućih objašnjenja zašto su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS) učinkoviti i kod anksioznih i kod depresivnih poremećaja i to što mogu djelovati na hipotalamičkom i ekstrahipotalamičkom putu ekskrecije CRF-a. Tijekom djelovanja stresora pokreće se čitava kaskada neurotransmiterskih mehanizama unutar opisanih neuronskih putova i veza, koji posreduju u kompleksnoj koordinaciji adaptabilnih odgovora. Pretjerana stimulacija ovih mehanizama kod ekspozicije ponavljanoj i kroničnom stresu, kao i funkcionalni deficit u komponentama ovog sustava, teorijski može dovesti do patološkog odgovora i razvoja anksioznih poremećaja.

Neurokemijska osnova anksioznosti i anksioznih poremećaja

U neurokemijsku osnovu kako normalne tako i patološke anksioznosti uključen je vjerojatno veći broj neurotransmiterskih sustava, ali su tri vodeća. To su gama-amino-maslačna kiselina (GABA), noradrenalin (NA) i 5-hidroksi-triptamin (5-HT, serotonin). Ovo područje je predmetom opsežnih istraživanja i još uvijek krije mnogo nepoznanica. Svakodnevno, zahvaljujući modernim neuroznanstvenim molekularnim tehnolozijama koje se paralelno razvijaju i unaprjeđuju, nova otkrića donose i nove spoznaje. Izloženi su osnovni principi i hipoteze o biokemijskoj osnovi anksioznih poremećaja, koji mogu biti od pomoći za bolje razumijevanje mehanizama djelovanja pojedinih lijekova.

Gama-amino-maslačni (GABA) neuron

Hipotetički patološka anksioznost nastaje zbog poremećene ravnoteže između inhibitornih gama-amino-maslačnih i ekscitatornih neurotransmitera acetilholina i glutamata, uz prevagu ovih posljednjih. Da bi se razumjelo mehanizam djelovanja benzodiazepina (BZ) koji reduciraju anksioznost, potrebno je elementarno znanje o GABA-ergičkoj transmisiji. GABA-ergički neuroni koriste GABA-u kao svoj neurotransmiter. GABA se sintetizira iz L-glutaminske neesencijalne aminokiseline, koja je najzastupljenija u središnjem živčanom sustavu (CNS).

SLIKA 2 predstavlja simplificirani model sinapse GABA-ergičkog neurona. Na presinaptičkom dijelu nalazi se GABA transporter. To je zapravo crpka koja normalno terminizira aktivnost sinaptičke GABA-e usisavanjem iz sinaptičke pukotine. Ova GABA se ili po-

novno pohranjuje u rezerve ili biva uništena pomoću enzima GABA-transaminaze (GABA T). Na postsinaptičkom dijelu nalaze se GABA receptori tipa A (GABAA).

GABAA receptori su veoma značajni u regulaciji GABA-ergičke neurotransmisije i pretpostavlja se da je anksioznost uvjetovana smanjenom senzitivnošću ovih receptora za vezivanje GABA-e.

Na SLIKI 3 je prikazan pojednostavljeni model GABAA receptorskog kompleksa (SLIKA 3A) i mehanizam djelovanja BZ. GABAA receptori su čuvari i regulatori otvora klornih (Cl) kanala. GABAA receptorski kompleks je sačinjen od nekoliko molekularnih podjedinica (α , β i γ). Alfa i beta podjedinice su dovoljne za formiranje receptora na koji se veže GABA, dok je gama podjedinica potrebna za gradnju receptora na koji se veže BZ. Kada se sama GABA veže za svoj receptor, klorni kanal se otvara i Cl ulazi u stanicu gdje inicira inhibitornu neurotransmisiju (SLIKA 3B). Kada se isključivo BZ veže na svoje receptorsko mjesto, bez da se istovremeno GABA veže na svoje receptorsko mjesto, Cl kanal se zatvara (SLIKA 3C). S druge strane, kada se GABA i BZ istovremeno vežu na svoja receptorska mjesta, Cl kanal se široko otvara (SLIKA 3D), i to mnogo više nego kada GABA djeluje sama (SLIKA 3B). Stoga se može zaključiti da upravo neka vrsta sinergističkog djelovanja GABA-e i BZ povećava sposobnost za otvaranje Cl kanala, čime se ostvaruje anksiolitički efekt BZ. Ova se vrsta uzajamnog djelovanja u farmakologiji naziva pozitivnom alosteričkom modulacijom.

Noradrenergički (NA) neuron

Drugi vrlo važan neurotransmiter koji je u kauzalnoj vezi s normalnom i s patološkom anksioznošću je noradrenalin (NA). Njegovo stanično tijelo je smješteno u *locus coeruleus*. Smatra se da pretjerana aktivnost NA neurona dovodi do anksioznosti, uključujući i tjelesne simptome poput tahikardije, tremora, pretjeranog znojenja i dilatacije pupila. Tome u prilog govore i studije na životinjskim modelima.⁵ Prekursor NA je aminokiselina tirozin koja iz krvi prelazi u živčani sustav aktivnim transportom. Kada se tirozin nađe unutar neurona pod djelovanjem tirozin hidroksilaze (TH) konvertira se u DOPA, a potom DOPA uz pomoć enzima DOPA dekarboksilaze (DDC) prelazi u dopamin (DA), koji također ima ulogu neurotransmitera, ali isključivo u dopaminskim neuronima. Kada je u pitanju NA neuron, DA je samo prekursor za NA, od koga u trećem, finalnom stupnju nastaje NA pod djelovanjem enzima dopamin beta-hidroksilaze (DBH). Dva glavna enzima koja sudjeluju u destrukciji NA su monoamino oksidaza (MAO) i katehol-O-metiltransferaza (COMT). Slično GABA-ergičkom neuronu i NA-ergičkom neuronu na presinaptičkom dijelu posjeduje NA transporter koji može terminirati aktivnost NA. NA neuron je reguliran velikim brojem receptora za NA, koji su primarno klasificirani u alfa (α) i beta (β) adrenergičke receptore, u zavisnosti od njihove primjemošći za agoniste, odnosno antagoniste. Ovi receptori su dalje podijeljeni u sljedeće podtipove: α_1 , α_2 , β_1 i β_2 . U posljednje je vrijeme subklasifikacija adrenergičkih receptora značajno unaprijeđena na osnovi njihovih farmakoloških i molekularnih svojstava. Da bi se razumjelo kako NA neuron funkcionira potrebno je razmotriti ulogu samo dva ključna adrenergička receptora, a to su presinaptički α_2 i postsinaptički β_1 receptor. Presinaptički α_2 receptori mogu biti locirani u somatodendričkom dijelu NA neurona, koji se nalazi u *locus coeruleus*, ili pak na aksonskim terminalima, koji imaju svoje projekcije u koru velikog mozga. Presinaptički α_2 receptori su značajni jer imaju ulogu autoreceptora. Što to znači? Kada je presinaptički α_2 receptor okupiran s NA neuronsko pražnjenje se prekida. Ovi receptori praktično funkcioniraju po principu povratne sprege. Supstance koje blokiraju ove autoreceptore (α_2 blokatori) dovode do zaustavljanja prekida pražnjenja NA, tj. do ponovne uspostave oslobađanja NA i do porasta anksioznosti.

S druge strane, α_2 agonisti okupiraju ove receptore na isti način kao NA i zaustavljaju noradrenalinu neuronsko pražnjenje te tako djeluju anksiolitički. Primjer za to je klonidin, koji se pokazao učinkovitim u tretmanu NA izazvanim somatskim simptomima anksioznosti.

Pretjerana aktivnost NA neurona dovodi do nastanka velike količine NA, koji se akumulira na postsinaptičkom β_1 receptoru. Još jednom, u skladu s hipotezom da je stanje anksioznosti prouzrokovano ekscesom NA: lijekovi koji blokiraju ove receptore (β -adrenergički blokatori) mogu biti efikasni u tretmanu anksioznosti.

Serotoninergički (5-HT) neuron

Epidemiološki i klinički nalazi, kako je prethodno opisano, jasno ukazuju na korelaciju anksioznih i depresivnih poremećaja. Nameće se pitanje o neurokemijskoj osnovi ovog fenomena. Mnogi različiti neurotransmiteri imaju zajedničkog udjela u razvoju i drugog poremećaja. Ipak, fokusirat ćemo se na važnu ulogu 5-hidroksi triptamina (5-HT, serotonin), posebno u svjetlu spoznaje da su npr. lijekovi iz SIPPS klase veoma efikasni u tretmanu kako depresivnih, tako i anksioznih poremećaja, a glavno mjesto njihove aktivnosti je upravo serotonin. Dokazana učinkovitost ovih lijekova i kod jednog i kod drugog poremećaja otvorila je sljedeće pitanje: ako su depresivni i anksiozni poremećaji toliko različiti, otkud pozitivan terapijski odgovor na lijekove iz iste klase. Prvo ćemo iznijeti nekoliko osnovnih informacija o biokemijskim svojstvima serotonina. Serotonin se sintetizira u višestupanjskom procesu pod djelovanjem nekoliko enzima unutar 5-HT neurona iz aminokiseline triptofana. Triptofan prelazi iz plazme u mozak putem aktivnog transporta. Unutar 5-HT neurona enzim triptofan hidroksilaza konvertira triptofan u 5-hidroksitriptofan (5-HTP), a potom uz pomoć enzima aromatične aminokiselinske dekarboksilaze 5-HTP prelazi u 5-HT. MAO enzim destruiira serotonin u njegov inaktivni metabolit. Ovdje se vidi da je isti enzim odgovoran za razlaganje i NA i 5-HT.

Na SLIKI 4 je prikazan pojednostavljeni model sinapse 5-HT neurona. Kao i GABA-ergički i NA-ergički neuroni, tako i 5-HT neuron na presinaptičkom dijelu sinapse ima svoj specifični 5-HT transporter koji djeluje po sličnom, gore opisanom principu. Dosad su otkriveni brojni podtipovi 5-HT receptora i ovo područje istraživanja veoma brzo napreduje.⁶

Mehanizmi djelovanja presinaptičkih (5-HT_{1A}) i postsinaptičkih (5-HT_{2A}) receptora su ključni za razumijevanje funkcije 5-HT neurona u svjetlu aktivnosti antidepresivnih lijekova. Presinaptički 5-HT_{1A} receptori se nalaze na somatodendričkom dijelu živčane stanice i imaju funkciju autoreceptora. Kada ovi receptori detektiraju serotonin, reagiraju zaustavljanjem daljnjeg oslobađanja 5-HT. U literaturi se često ovaj tip receptora spominje samo pod imenom somatodendrički autoreceptori. Postsinaptički 5-HT_{2A} receptori su u funkciji translacije serotonina oslobođenog u presinaptičkom dijelu 5-HT neurona koji ide na dalje procesiranje u postsinaptički živčani ogranak (SLIKA 4).

Da bi se stekao bolji teorijski uvid o kauzalnom odnosu 5-HT i anksioznih poremećaja, a u svjetlu terapijski pozitivnoga farmakološkog efekta lijekova iz SIPPS klase, potrebna je usporedba sa serotoninim modelom kod depresivnih poremećaja. Prema serotoninu hipotezi, redukcija serotonina u sinapsi uzrokuje depresivni poremećaj. Istovremeno s redukcijom serotonina dolazi do povećanja broja kako presinaptičkih autoreceptora tako i postsinaptičkih receptora. U cilju liječenja depresivnog poremećaja potrebno je povećati razinu serotonina i uspostaviti ravnotežu na receptorskoj razini. Lijekovi s antidepresivnim svojstvima iz klase SIPPS posjeduju komponentu inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina. Ova komponenta blokira 5-HT transporter u somatodendričkoj regiji 5-HT neurona, što uvjetuje povećanje 5-HT na ovome mjestu. U ovoj, prvoj fazi oslobođeni serotonin dovodi do redukcije somatodendričkih 5-HT_{1A} autoreceptora. Za ovo vrijeme ništa se ne zbiva na terminalnom dijelu sinapse. Redukcija 5-HT_{1A} receptora ima za posljedicu prekid inhibicije oslobađanja serotonina unutar neurona. Serotonin putuje prema aksonskom terminalu, gdje treba biti oslobođen u sinaptičku pukotinu. Proces je postupan i traje izvjesno vrijeme, što uvjetuje odloženi antidepresivni efekt SIPPS-a. U drugoj fazi serotonin se oslobađa na aksonskom terminalu, gdje SIPPS opet blokira 5-HT transporter, zaustavljajući ponovno preuzimanje serotonina iz sinaptičke pukotine u presinaptički dio neurona i njegovu

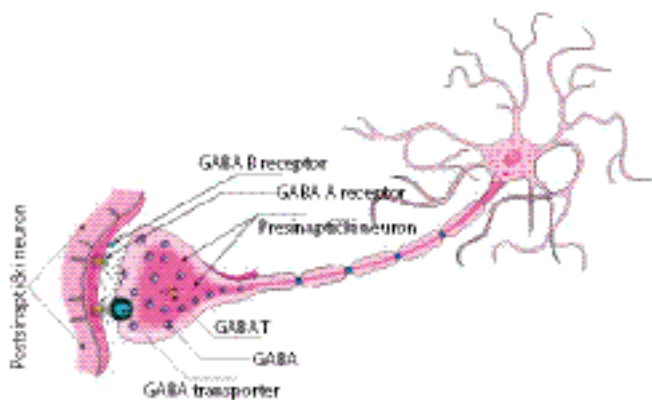
destrukciju MAO enzimom. Količina serotonina u sinaptičkoj pukotini raste. Proces dovodi do smanjenja broja postsinaptičkih 5-HT_{2A} receptora, što ima za posljedicu antidepresivni učinak.

Koja je onda uloga serotonina u razvoju anksioznosti? Hipotetski porast serotonina uzrokuje anksioznost, što je potpuno obrnuto u odnosu na njegovu ulogu kod depresije. Ako je ovaj model održiv, kako onda isti lijekovi imaju pozitivan terapijski učinak kod obje vrste poremećaja? Mogu li ovi za receptore vezani neurokemijski mehanizmi pod dugotrajnijim djelovanjem farmakoloških agensa s odloženim kliničkim efektom dovesti do neke vrste adaptacije neurona, što za posljedicu ima pozitivan terapijski učinak kako na depresivne tako i na anksiozne poremećaje? Stahl⁷ održivost ovog hipotetskog modela argumentira činjenicom da se anksioznost povećava u početku tretmana sa SIPPS-om. Ako je porast serotonina odgovoran za anksioznost, onda teorijski veća količina 5-HT uvjetuje redukciju 5-HT_{1A} somatodendričkih autoreceptora u svrhu kompenzacije povećanog pražnjenja 5-HT unutar neurona, što je veoma neuspješan pokušaj prirodne adaptacije. To je analogno opisanom modelu depresije, gdje neuron na deficit serotonina reagira povećanjem broja 5-HT_{1A} somatodendričkih autoreceptora u „neuspješnom“ pokušaju da na taj način poveća oslobađanje 5-HT u aksonskom terminalu. Teorijski, kod anksioznosti uz farmakološku stimulaciju sa SIPPS-om na 5-HT_{1A} autoreceptore, koji imaju slabije djelovanje u odnosu na sam serotonin, vremenom dolazi do resenzitizacije ovih receptora, što uvjetuje dalje kaskadne kompenzatorne sinaptičke promjene i normalizaciju serotoninergičke aktivnosti u ovom neuronu. Opisani model je primjenljiv samo za generaliziranu anksioznost. Poznato je da su i neki drugi 5-HT receptori, koji nisu ovdje detaljnije razmatrani, uključeni u neurokemijsku osnovu ostalih anksioznih poremećaja. Predloženi model koji bi mogao biti relevantan za terapijsko djelovanje SIPPS-a kod anksioznih poremećaja uključuje sljedeće serotoninске putove u mozgu. Na putu između *nucleus raphe* s bazalnim ganglijama SIPPS postižu antiopsesivno kompulzivni učinak stimulacijom 5-HT_{1A} receptora. Antipanični efekt SIPPS-a je posljedica njegovog djelovanja na serotoninском putu *nucleus raphe* s limbičkim cortexom i hipotalamusom. Neurokemijski etiološki supstrat anksioznosti, kako je ovdje opisan, sigurno je mnogo kompleksniji ako se uzme u obzir da opisani neurotransmiteri ne djeluju samo pojedinačno nego i u uzajamnoj interakciji. 5-HT i NA neuroni mogu uzajamno djelovati na dvije razine. U presinaptičkim interakcijama NA inhibira oslobađanje 5-HT, dok u postsinaptičkim NA stimulira oslobađanje 5-HT.

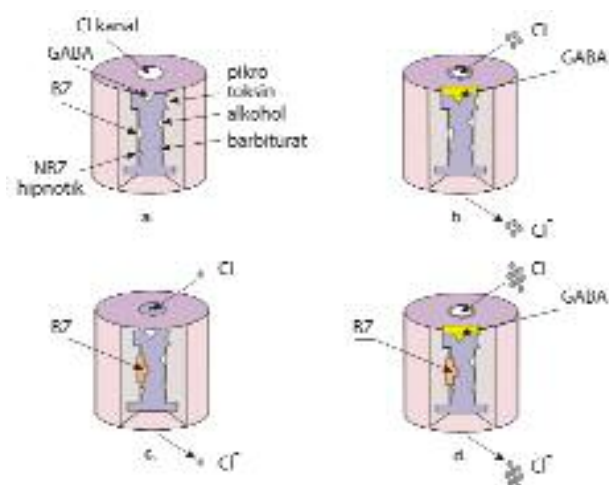
Neurobiološke specifičnosti pojedinih anksioznih poremećaja

Funkcionalne neuroanatomske studije kod GAP-a ukazuju na moguće promjene u globalnoj i regionalnoj aktivnosti mozga. U stanju anksioznosti uočeno je smanjenje cerebralnog protoka krvi u većini moždanih zona. Nalazi pokazuju da je cerebralni metabolizam glukoze povećan u nekim dijelovima okcipitalnog, temporalnog i frontalnog režnja i cerebeluma kod pacijenata koji imaju GAP u usporedbi s normalnim kontrolnim subjektima. S druge strane, uočen je snižen metabolizam glukoze u nekim drugim zonama temporalnog režnja, bazalnim ganglijama i u *gyrus cinguli*. Iako je rezultate ovih studija teško interpretirati, oni ukazuju da su i bazalne ganglije i nekoliko kortikalnih regija uključeni u funkcionalni proces nastanka GAP-a.⁸ Neurokemijske studije su pokazale smanjenu senzitivnost centralnih benzodiazepinskih GABA receptora kod pacijenata s dijagnozom GAP-a. Zanimljivo je da je redukcija senzitivnosti ovih receptora više izražena kod paničnog poremećaja (PP), što je jedan od parametara koji opravdava dijagnostičku distinkciju između ova dva anksiozna poremećaja. Kliničko-laboratorijska istraživanja pokazuju da je razina serotonina u cerebrospinalnom likvoru snižena kod pacijenata s GAP-om i da aktivacija 5-HT receptora s m-klorfenilpiperazinom (m-CPP) dovodi do povećanja anksioznosti, ljutnje i bijesa kod ovih pacijenata. Peptid holecistokinin (CCK) je u ulozi neuromodulatora i ostvaruje intenzivne međusobne reakcije s GABA, 5-HT i NA sustavima. Za sada ima jako malo dokaza o njegovoj ulozi u razvoju GAP-a, ali je zanim-

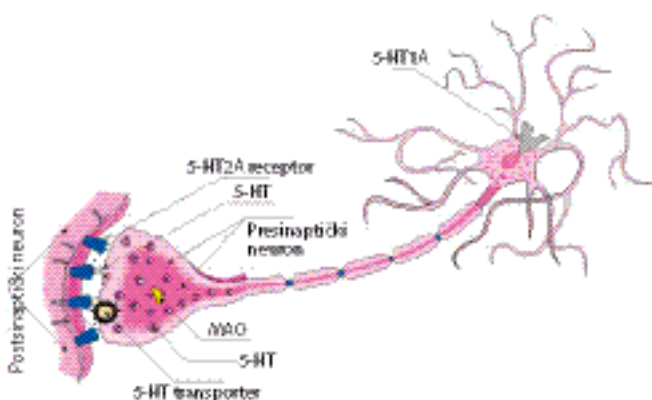
ljiv nalaz da aplikacija agonista CCK receptora tipa B inducira pojavu paničnih napada u signifikantno većoj mjeri kod pacijenata s dijagnozom GAP-a nego kod psihički zdravih subjekata. Kada je u pitanju PP, općepoznato je da laktat, ugljični dioksid (CO₂) i holecistokinin-4 (CCK-4) imaju sposobnost provokacije paničnih ataka.⁹ Stoga se PP može hipotetski shvatiti kao poremećaj kontrole respiracije vezane za abnormalnosti „sufokacionog alarma“ u moždanom stablu. Laktat provocira anksioznost kod pacijenata koji imaju PTSP, ali ne i kod onih sa socijalnim anksioznim poremećajem (SAP).¹⁰ Studije s magnetnom rezonancom (MRI) kod PP sugeriraju na abnormalnosti u temporalnom režnju. Rezultati istraživanja primjenom metode pozitron-emisijske tomografije (PET) kod BZ terapijski naivnih pacijenata s PP-om ukazuju na sniženu razinu vezivanja antagonistima BZ (flumazenil) u inferiornim parietookcipitalnim zonama uslijed redukcije BZ receptorskih mjesta u GABAA receptorima.¹¹ Na povećanu sklonost anksioznosti utječe eventualna prevaga inhibitorne neurotransmisije u mozgu, a to direktno dovodi GABA-ergički sustav u kauzalnu etiološku vezu s PP. Efikasnost određenih antidepresivnih lijekova implicira i značajnu ulogu 5-HT sustava u nastanku ovog poremećaja.¹² Nalazi farmakoloških studija s agonistima i antagonistima α_2 adrenergičkih receptora ukazuju na prisutnost poremećene regulacije u NA-ergičkom sustavu u etiopatogenezi PP. Indirektni pokazatelji poremećene razine NA u plazmi kod SAP-a značajno se razlikuju od onih kod PP.¹³ Abnormalnosti u aktivnosti tireotropin-oslobađajućeg hormona (TRH) također diferenciraju SAP od PP i zdravih kontrolnih subjekata.¹⁰ Studije provokacije anksioznosti s laktatom i CO₂, iako limitirane malim brojem pacijenata oboljelih od SAP-a,¹⁴ pokazuju da manja stopa panike kod SAP-a u usporedbi s PP razdvaja ova dva poremećaja. S druge strane, aplikacija selektivnog agonista holecistokinin B-receptora dovodi do veoma sličnih nalaza kada je u pitanju pojava induciranih paničnih ataka, kako kod PP tako i kod SAP-a. Ta dva poremećaja dijele zajedničku neurobiološku osnovu u nekim aspektima, ali ne potpuno. Bolji klinički učinak kod SAP-a s inhibitorima monoamino oksidaze (MAO) u odnosu na triciklične antidepresive naveo je na pretpostavku da dopamin sudjeluje u patogenezi SAP-a, čemu u prilog govore i funkcionalna neuroanatomska istraživanja o abnormalnosti u veličini određenih regija *corpus striatum* i putamena, kao i u gustoći dopaminskih receptora u tim regijama.¹⁵ Efikasnost serotoninergičkih terapija ukazuje na ulogu 5-HT sustava kod SAP-a, ali bazične i kliničke studije za sada to još uvijek nisu potvrdile. Malo je bioloških istraživanja koja se odnose na SAP i dobiveni rezultati nisu ukazivali na postojanje bitnih razlika prema zdravim kontrolnim subjektima. Provedeno je malo bioloških istraživanja čiji rezultati nisu pokazali nikakve razlike u odnosu na normalne kontrolne subjekte. Jedino je nađen prominentni vazovagalni odgovor u podgrupi pacijenata sa specifičnom fobijom. Kod pacijenata s PTSP-om pri ekspoziciji stimulusima povezanim s traumom, MRI i PET studije nalaze porast reaktivnosti *corpus amigdaloydeuma* i prednjeg paralimbičke regije, s padom u prednjem dijelu cingularnog girusa i orbito-frontalnim područjima.¹⁶ Demonstrirana je snižena aktivnost u prefrontalnim, orbito-frontalnim i parijetalnim regijama mozga u pacijenata s PTSP-om kod kojih je došlo do porasta anksioznosti na stimulaciju antagonistima α_2 receptora. Ovi nalazi su značajan dokaz za poremećenu funkciju NA sustava kod PTSP-a i u ovom aspektu indiciraju neurobiološki preklap između PTSP-a i PP. Istraživanja govore o mogućnosti postojanja dva podtipa, PTSP-a sa selektivno-serotoninergičkom, odnosno selektivno-noradrenergičkom disfunkcijom. Nalaz o sniženoj koncentraciji β -endorfina u plazmi sugerira eventualnu ulogu i opioidnog sustava kod PTSP-a. U ovom tekstu već je spomenuta disfunkcija HPA osovine i različitosti kortizolskog odgovora kod pojedinih anksioznih poremećaja i u svjetlu neurobiološkog paradoksa kod PTSP-a.¹⁷ U kontekstu neurobiološke pozadine opsesivno-kompulzivnog poremećaja (OKP) zauzimaju unikatnu poziciju u odnosu na ostale anksiozne poremećaje. Rijedak je nalaz o pojavi paničnih ataka i anksioznosti na provokaciju tipičnim anksiozenima i panikogenima kod OKP-



Slika 2. Gama-amino-maslačna (GABA) neuronska sinapsa; GABA, Gama-amino-maslačna kiselina, GABA T, enzim GABA-transaminaza



Slika 3. GABA A receptorski kompleks i mehanizam djelovanja benzodizepina; GABA, gama-amino-maslačna, Cl, klor, Cl kanal, klorni kanal, BZ, benzodizepini



Slika 4. Serotoninska (5-HT) neuronska sinapsa; 5-HT, serotonin, 5-HT1A, somatodendrički autoreceptor, 5-HT2A, postsinaptički receptor, MAO, enzim monoamino oksidaza

a. Štoviše, ovo su jedini poremećaji iz grupe anksioznih poremećaja u kojima *corpus amigdaloidum* nema središnju važnost, nego je specifična patologija udružena s poremećenom aktivnosti u kortikostriatalnim putovima. Neuroanatomske studije impliciraju postojanje narušene funkcije na putovima između orbitofrontalnog korteksa i talamusa.¹⁸ Brojne studije konzistentno ukazuju na abnormalnosti u serotoninergičkom sustavu, dok je jako malo dokaza o ulozi NA u razvoju OKP-a. Stoga je opravdana sumnja nekih autora o nozološkoj poziciji OKP-a.^{19,20}

Zaključak

Svi dosadašnji nalazi još uvijek nisu dovoljni za rješavanje neurobiološke zagonetke kompleksne fenomenologije anksioznih poremećaja. Ipak, ubrzanim razvojem suvremenih tehnologija i metoda pristupa ovoj vrsti istraživanja za nadati se mnogo validnijim dijagnostičkim i terapijskim mogućnostima. **M**

LITERATURA

1. Cannistraro PA, Rauch SL. Neural circuitry of anxiety: evidence from structural and functional neuroimaging studies. *Psychopharmacol Bull* 2003;37(4):8-25.
2. Holsboer F. Neuroendocrine studies and antidepressant drug development. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 1999;101(9):711-6.
3. Yehuda R. Current status of cortisol findings in post-traumatic stress disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2002;25(2):341-68, vii.
4. Nemeroff CB, Bremner JD, Foa EB, Mayberg HS, North CS, Stein MB. Posttraumatic stress disorder: a state-of-the-science review. *J Psychiatr Res* 2006;40(1):1-21.
5. Fuchs E, Flugge G. Experimental animal models for the simulation of depression and anxiety. *Dialogues Clin Neurosci* 2006;8(3):323-33.
6. Hedlund PB, Sutcliffe JG. Functional, molecular and pharmacological advances in 5-HT7 receptor research. *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25(9):481-6.
7. Stahl SM. *Essential psychopharmacology.* Cambridge university press, 2000:297-334.
8. Deckersbach T, Dougherty DD, Rauch SL. Functional Imaging of mood and Anxiety Disorders. *J Neuroimaging* 2006;16(1):1-10.
9. Otte C, Kellner M, Arlt J, Jahn H, Holsboer F, Wiedemann K. Prolactin but not ACTH increases during sodium lactate-induced panic attacks. *Psychiatry Res* 2002;109(2):201-5.
10. Nutt D, Feeney A, Argyropoulos S. *Anxiety Disorders Comorbid with Depression.* Murtin Dunitz Ltd., 2002.
11. Zwanzger P, Rupprecht R. Selective GABAergic treatment for panic? Investigations in experimental panic induction and panic disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2005;30(3):167-75.
12. Zanoveli JM, Nogueira RL, Zangrossi H Jr. Chronic imipramine treatment sensitizes 5-HT1A and 5-HT2A receptors in the dorsal periaqueductal gray matter: evidence from the elevated T-maze test of anxiety. *Behav Pharmacol* 2005;16(7):543-52.
13. Neumeister A, Dahar RJ, Charney DS. Anxiety disorders: noradrenergic neurotransmission. *Handb Exp Pharmacol* 2005;(169):205-23.
14. Aouizerate B, Martin-Guehl C, Tignol J. Neurobiology and pharmacotherapy of social phobia. *Encephale*, 2004;30(4):301-13.
15. Cottraux J. Recent developments in research and treatment for social phobia (social anxiety disorder). *Curr Opin Psychiatry* 2005;18(1):51-4.
16. Rauch SL, Shin LM, Phelps EA. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research-past, present, and future. *Biol Psychiatry* 2006;60(4):376-82.
17. Yehuda R. Advances in understanding neuroendocrine alterations in PTSD and their therapeutic implications. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1071:137-66.
18. Berle D, Phillips ES. Disgust and obsessive-compulsive disorder: an update. *Psychiatry* 2006;69(3):228-38.
19. de Mathis MA, Diniz JB, do Rosario MC, Torres AR, Hoexter M, Hasler G, Miquel EC. What is the optimal way to subdivide obsessive-compulsive disorder? *CNS Spectr* 2006;11(10):762-8, 771-4, 776-9.
20. Goodman WK, Storch EA, Geffken GR, Murphy TK. Obsessive-compulsive disorder in Tourette syndrome. *J Child Neurol* 2006;21(8):704-14.