

PSIHOFIZIOLOŠKO SONDIRANJE LIMBIČKOG SISTEMA – MOGUĆNOST ZA IZBOR SPECIFIČNOG ANTIDEPRESIVA?

Saša Branković

Maja Ivković

Vladimir R. Paunović

616.89-008.454-085:612.825.2.08

Institut za psihijatriju, Klinički centar Srbije,
Beograd

UVOD

Pri izboru antidepresiva, kao i uopšte u farmakoterapiji, odluka se donosi na osnovu uvažavanja nekoliko principa: farmakodinamike, farmakokinetike i interakcije lekova, sporednih i neželjenih efekata lekova i finansijskog aspekta lečenja. Farmakodinamski princip izbora antidepresiva u praksi operacionalizuje se na osnovu informacija o prethodnom terapijskom odgovoru, porodične anamneze terapijskog odgovora, a u prilog opravdanosti primene nekog od inhibitora ponovnog preuzimanja seroto-

Kratak sadržaj: Pri izboru antidepresiva u tretmanu depresivne epizode, kao i uopšte u farmakoterapiji, vodi se računa o: farmakodinamici antidepresiva, farmakokinetici i interakcijama lekova, sporednim i neželjenim efektima leka i finansijskom aspektu lečenja. Farmakodinamski princip izbora antidepresiva u praksi se operacionalizuje na osnovu informacija o prethodnom terapijskom odgovoru, porodične anamneze terapijskog odgovora u depresiji, a u prilog opravdanosti primene nekog od inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina govori prisustvo paničnih ataka, opsesivno-kompulzivne simptomatologije, iritabilnosti, impulsivnosti i ataka besa. I pored ovih smernica sadašnji način izbora antidepresiva može se označiti kao metod pokušaj-greška. Psihofiziološko sondiranje neurohemije limbičkog sistema metodom identifikacije sistema je pokušaj da se neinvazivnom metodom procene funkcionalne interakcije biogenih amina u limbičkom sistemu i time omogući biohemijska tipizacija depresije i predikcija terapijskog odgovora u depresiji.

Cljučne reči: depresija, antidepresivi, limbički sistem, psihofiziologija, elektrodermalna aktivnost

nina govori prisustvo paničnih ataka, opsesivno-kompulzivne simptomatologije, iritabilnosti, impulsivnosti i ataka besa [1].

I pored ovih smernica aktuelni način izbora antidepresiva može se označiti kao metod pokušaj-greška. Psihofiziološko sondiranje neurohemije limbičkog sistema metodom identifikacije sistema je pokušaj da se jednom neinvazivnom metodom procene funkcionalne interakcije biogenih amina u limbičkom sistemu i time omogući biohemijska tipizacija depresije i predikcija terapijskog odgovora u depresiji.

ELEKTRODERMALNI ODZIV – “PROZOR U LIMBIČKI SISTEM”

Odgovor kožne provodljivosti (skin conductance response, SCR) omogućava nam da proces regulacije u limbičkom sistemu posmatramo u realnom vremenu. Elektrodermalna aktivnost je indikator i mera simpatičke komponente emocionalne reakcije koja ima svoje teorijske i praktične pogodnosti u odnosu na druge fiziološke promene koje smo u stanju da registrujemo tokom emocionalnog uzbuđenja. Prvo, elektrodermalna reakcija je sasvim autonomna – nezavisna od upliva volje – i stoga je čisti indikator emocionalne aktivnosti, nekontaminiran voljnim sadržajima.

Druga prednost odgovora kožne provodljivosti je što predstavlja vrlo senzitivnu meru promena nivoa budnosti ili uzbuđenosti (arousal-a). Drugim rečima, elektrodermalna reakcija se javlja i registruje pri manjim promenama uzbud

đenosti nego što je potrebno da bi se javio odgovor promene pulsa ili elektromiografski odziv [2]. Odavno je zaključeno da je vazomotorni sistem manje senzitivan na centralna dešavanja od elektrodermalnog sistema [3].

O opravdanosti teze da testovi provokacije elektrodermalne aktivnosti predstavljaju “prozor u limbički sistem” govore i saznanja o tome da je znojenje dlanova specifično uzrokovano psihološkim, emocionalnim stimulusima i u normalnim fiziološkim i klimatskim uslovima nije uključeno u proces termoregulacije [4, 5].

U procesu obrade emocionalnih stimulusa, na putu od čula do efektor fiziološkog uzbuđenja (arousal-a) učestvuju sve strukture koje su navedene u tabeli 1, ali i druge. Primajući visoko obrađene unimodalne senzorne informacije (vizuelne, auditivne i somatosenzorne) amigdali pripada centralno mesto u ob-

Tabela 1. Funkcionalna neuroanatomija elektrodermalne aktivnosti.

STRUKTURA	KORELACIJA AKTIVNOSTI (+) <i>ili</i> <i>efekat stimulacije</i>	STUDIJE
Medijalni prefrontalni korteks	+	Tranel D, Damasio H., 1994; Raine A, Reynolds GP, Sheard C., 1991. [6, 7]
<i>Gyrus cinguli</i>	+	[8]
Amigdala	+	Carter RM, et al., 2005; Glscher J, Adolphs R., 2003; Raine A et al., 1991; Lee GP et al., 1988; Bagshaw MH, Benzies S., 1968; Bagshaw et al., 1965; [9, 10, 11, 12, 13, 14]
	<i>ekscitacija</i>	Lang A et al., 1964; Van Buren JM, 1963; [15, 16]
Prednji hipotalamus	<i>ekscitacija</i>	Wang GH, 1958; [17]
Pons	+	Raine A, 1991; [11]
Retikularna formacija produžene moždine (i ponsa)	<i>inhibicija</i>	Wang GH, Brown VW. 1956; Yokota T. et al., 1963; [18, 19]
Kičmena moždina	<i>ekscitacija</i>	Ladpli R., 1962; Ladpli R, Wang GH., 1960; [20, 21]

radi emocionalnih informacija. Takođe, amigdala je mesto za integraciju i regulaciju fiziološkog odgovora na stimulus [2].

U okviru amigdaloidnog kompleksa definisana je organizacija u obradi informacija. Za razumevanje elektrodermalne aktivnosti važni su sledeći aspekti ove organizacije. Informacija iz neokorteksa dospeva do korteksu-sličnih jedara amigdale (lateralno, bazalno i akcesorno bazalno jedro). Zatim, postoji pretežno jednosmerni put informacije od lateralnog preko bazalnog i akcesornog bazalnog jedra do periamigdaloidnog jedra, a zatim jednog od dva glavna izlazna jedra amigdale – medijalnog jedra – od koga se obrađena informacija dalje prenosi do paraventrikularnog jedra hipotalamusa. Pokazano je da medijalno jedro amigdale ima ulogu u fiziološkom odgovoru na emocionalne stimulse i da je bitno za održavanje socijalnih veza [23].

Ima indicija i o funkcionalnoj diferencijaciji desne i leve amigdale. Naime, ispitujući reagovanje na vizuelne emocionalne stimulse merenjem elektrodermalnog odziva (skin conductance response, SCR), i upoređujući ove objektivne parametre emocionalne reakcije sa sopstvenom percepcijom uzbuđenosti kod pacijenata sa uni- i bilateralnim oštećenjima amigdala, zaključeno je da je desna amigdala odgovorna za aktivaciju periferne simpatičke uzbuđenosti pod dejstvom emocionalno šaržiranih stimulusa, dok je leva amigdala neophodna za unutrašnju percepciju, doživljaj emocionalne uzbuđenosti [10]. U tom slučaju, elektrodermalni odziv (SCR) bio bi indikator, mera ekscitacije

leve amigdale ili one amigdale koja registruje fiziološko stanje organizma. Ta amigdala bi na taj način predstavljala drugi (centralni) izlaz (output) sistema emocionalnog reagovanja.

Da je amigdala uključena i u obradu tekstualnih (lingvističkih) emocionalno šaržiranih stimulusa govori nalaz PET studije o bilateralnoj aktivaciji amigdale tokom čitanja tekstualnog stimulusa koji je saopštavao opasnost [24].

Jedan od glavnih izlaza amigdale je put do prednjeg hipotalamusa i to od medijalnog jedra amigdale do paraventrikularnog jedra hipotalamusa. Projekcije od amigdale do hipotalamusa imaju ključnu ulogu u ekspresiji odgovora autonomnog nervnog sistema na stimulus [25].

Iz parvicelularnog dela paraventrikularnog jedra hipotalamusa polaze vlakna koja u sastavu fasciculus longitudinalis dorsalis Schütz dolaze do kičmene moždine gde inervišu preganglijske simpatičke neurone smeštene u bočnim rogovima (zona intermedia) i to – za dlanove u visokim torakalnim, a za tabane u torako-lubalnim segmentima kičmene moždine [26]. Ovo je efektorski krak izlaza paraventrikularnog jedra putem koga se odvija inervacija i aktivacija znojnih žlezda dlanova i tabana tokom arousal odgovora na stimulse.

Drugi krak izlaza parvicelularnog dela paraventrikularnog jedra hipotalamusa prenosi signal do locusa coeruleusa (LC) i to direktno [27, 28] i indirektno putem inervacije nc. paragigantocellularis, glavnog ulaza za locus coeruleus [29, 30]. Utvrđeno je da većina aksona neurona paraventrikularnog jedra koji direktno inervišu locus coeruleus na

svojim završecima oslobađaju faktor oslobađanja kortikotropina (CRF) [31]. Sam CRF aktivira LC-noradrenergički sistem i povećava oslobađanje noradrenalina na terminalnim područjima ovog sistema [32].

Locus coeruleus ne inerviše intermediolateralnu kolumnu kičmene moždine i nije deo izlaznog puta (output-a) simpatičkog sistema [33, 34]. Dakle, uloga LC nije transmisija simpatičke aktivacije ka periferiji. To upućuje na drugačiji funkcionalni značaj aktivacije LC od strane paraventrikularnog jedra hipotalamusa i on bi se mogao ogledati u povratnom efektu na više moždane strukture koje LC inerviše, kao što je limbički sistem i neokorteks. O inhibitornom dejstvu noradrenergičkih projekcija iz locusa coeruleusa za amigdalnu (i hipokampus) govori podatak o noradrenergičkoj inhibiciji kindling-efekta u ovim strukturama i preventivnom učinku na nastanak limbičkog epileptičkog statusa [35]. Osim toga, u jednoj studiji aktivnosti pojedinačnih neurona amigdale pokazalo se da neuroni amigdale, koji su bili inhibirani stimulacijom karotidnog sinusa i selektivnom aktivacijom baroreceptora, takođe su bili inhibirani stimulacijom locusa coeruleusa [22].

Dakle, s obzirom da locus coeruleus povratno inhibira amigdalnu izlaz paraventrikularnog dela paraventrikularnog jedra za LC se može označiti kao regulatorni krak, a put od paraventrikularnog jedra preko locusa coeruleusa do amigdale kao regulatorni luk arousal sistema.

MATEMATIČKI MODEL ODZIVA KOŽNE PROVODLJIVOSTI – OSNOV ZA PSIHOFIZIOLOŠKO SONDIRANJE NEUROHEMIJE LIMBIČKOG SISTEMA

Matematičko modeliranje regulacije elektrodermalne aktivnosti (EDA) omogućuje nam da detektujemo povratne sprege u limbičkom sistemu putem kojih se odvija ova regulacija [36]. Ako ovako detektovane povratne sprege posmatramo u kontekstu gore navedenih saznanja o funkcionalnoj neuroanatomiji EDA, možemo doći do sadržajnijeg modela koji omogućuje da signale u sistemu razmatramo sa stanovišta hemijske neurotransmisije u centralnom nervnom sistemu. U nastavku je izložen jedan takav pokušaj povezivanja saznanja o sistemu regulacije EDA dobijenih metodom identifikacije sistema sa saznanjima o funkcionalnoj neuroanatomiji EDA.

Na slici 1 grafički je prikazan proces regulacije u linearnom sistemu drugog reda kojim smo modelirali elektrodermalni odziv [37]. Model drugog reda smo odabrali zato što je to najjednostavnija matematička struktura, dovoljno bogata da obuhvati, matematički predstavi, dobijene podatke o odgovoru kožne provodljivosti. Mada je proces regulacije elektrodermalne aktivnosti verovatno složeniji (više reda i sa nelinearnim elementima), čini se da je neto efekat regulacije sadržan u tom modelu.

Uočavamo dve povratne sprege na putu od stimulusa do uzbuđenosti (slika 1). Jedna je srazmerna brzini promene fiziološke uzbuđenosti i prema rezultatima našeg istraživanja ova povratna sprega je pozitivna. Radi se, dakle, o neurobiološkom signalu koji povratno pojačava proces rasta arousal-a, kada je ovaj proces već započeo. Nedavno ostvareni uvidi u neurohemiju procesa arousal-a ne ostavljaju mnogo neizvesnosti oko

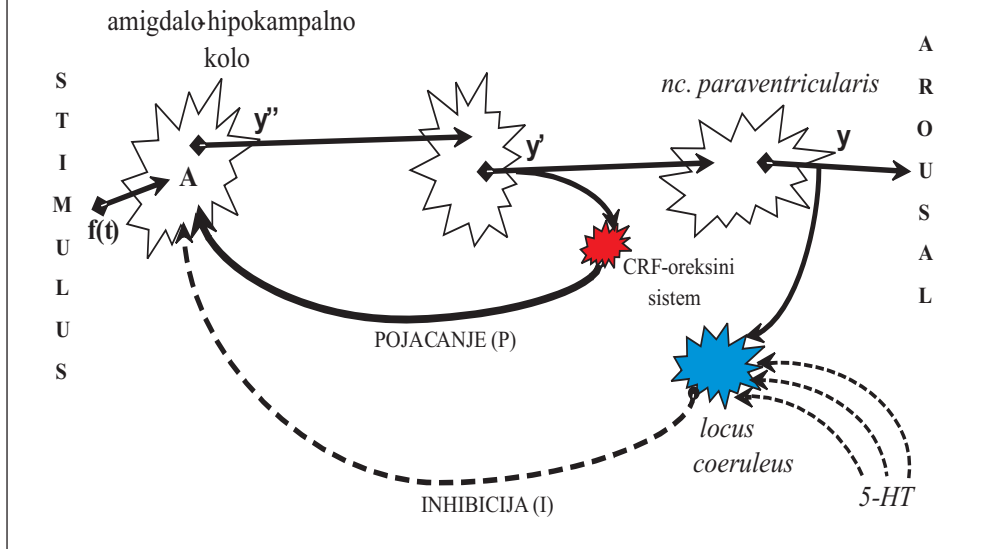
moguće neurotransmitterske osnove ovog povratnog pojačanja. Sve je veće svedočanstvo da ključnu ulogu u održavanju i regulaciji arousal-a i autonomnog odgovora na spoljne stimulse imaju neuropeptidi, faktor oslobađanja kortikotropina (CRF) i oreksini ili hipokretini (1 i 2). Tela neurona, vlakna i receptori oba ova peptidergička sistema nalaze se u hipotalamusu i amigdaloidnom kompleksu [38, 39]. Pretpostavlja se da po dejstvu stresnog stimulusa, CRF aktivira hipokretinergički sistem, koji dalje prenosi ekscitatorni signal u jedra moždanog stabla uključena u modulaciju arousal-a i (nazad) u amigdaloidni kompleks [40].

Da faktor oslobađanja kortikotropina (CRF) pojačava fiziološki odgovor na spoljne stimulse govori i nalaz da je refleksna reakcija straha na zvučni stimulus jača kada se eksperimentalnim životinjama intracerebroventrikularno administrira CRF [41]. Sa stanovišta hipoteze o neurobiološkom supstratu geneze emocionalnog uzbuđenja, gde ključnu ulogu imaju amigdalo-hipokampalno kolo i septohipokampalni sistem, zanimljivo je da CRF infuzija povećava metabolizam glukoze upravo u amigdali i hipokampusu [42]. Takođe, pokazano je da oreksini inervišu i izazivaju ekscitaciju: (a) septohipokampalnih holinergičkih neurona, povećavajući oslobađanje acetilholina u hipokampusu i time pospešujući hipokampalni doprinos uzbuđenosti (arousal) [43] i (b) septohipokampalnih GABA-ergičkih puteva, pri čemu verovatno uključujući dezinhibitorne mehanizme (inhibicija inhibicije) facilitiraju generisanje hipokampalnog teta-ritma [44].

Druga utvrđena povratna sprega u našem modelu je negativna. Radi se o povratnoj inhibiciji procesa uzbuđenja. Ona predstavlja tendenciju, težnju sistema da se vrati na ravnotežni nivo uzbuđenosti (pre dejstva stimulusa), jer je jačina ove inhibicije utoliko veća, ukoliko je veći aktuelni otklon uzbuđenosti u odnosu na prvobitni nivo. Za ovu inhibiciju, verovatno su odgovorne povratne monoaminergičke informacije limbičkom sistemu koje dolaze iz moždanog stabla, a pre svega noradrenergička inhibicija koja dolazi iz locusa coeruleusa (vide supra). Sa druge strane, sâm LC je pod inhibitornim uticajem serotonina. U prilog ovakve prirode povratne veze serotonin – LC – elektrodermalni odziv govore i podaci da D-fenfluramin, koji oslobađa i blokira preuzimanje serotonina i m-hlorofenilpiperazin, 5-HT_{2C} agonist, povećavaju dok ritanserin, antagonist 5-HT_{2A/2C} smanjuje SCR [45].

Za razliku od Gray-ovog [46] shvatanja da su noradrenalin i serotonin signalni značajnosti i afektivnog karaktera stimulusa, da oni donose informaciju o tome u hipokampus, Abercrombie i Zigmond [47] pretpostavljaju da je uloga centralnih kateholaminergičkih sistema (samo) da podešavaju celularnu ekscitabilnost u ciljnim regijama. Ova uloga je značajna jer „određuje efikasnost senzomotornih procesa i sposobnosti organizma da reaguje fleksibilno i adekvatno na stalno menjajuće sredinske zahteve” (ibid.). Upravo ovakvu ulogu imaju noradrenalin, dopamin i serotonin u našem modelu regulacije elektrodermalne aktivnosti sa jednim izuzetkom. Radi se o tome da locus coeruleus – noradrenergički sistem pored modulirajuće uloge

Slika 1. Regulacija elektrodermalnog odgovora na emocionalni stimulus



(pre svega na nivou hipokampusa) pokazuje i fazičnu aktivnost tokom emocionalne reakcije na stimulse (*ibid.*). U našem modelu toj fazičnoj aktivaciji LC dodeljena je uloga povratne inhibicije amigdale u regulaciji arousal-a.

Iz upravo navedenog objašnjenja neuralnog supstrata detektovanih povratnih sprege u sistemu elektrodermalnog odgovora sledi i biološka interpretacija parametara sistema dobijenih modeliranjem elektrodermalnih odziva na emocionalni i afektivno neutralan stimulus (tabela 2). Parametri *pojačanje* (P) i *inhibicija* (I) modela mogu se interpretirati na identičan način u oba odziva – kako na emocionalni, tako i na afektivno neutralan stimulus.

Parametar *P* mera je pozitivne povratne sprege u sistemu koja je srazmerna brzini promene fiziološke uzbuđenosti. Dakle, parametar *P* govori o povratnom pojačanju u sistemu, a ono je određeno re-

sponzivnošću sistema CRF – oreksini.

S druge strane, parametar *I* mera je povratne inhibicije. On predstavlja tendenciju, težnju sistema da se vrati na početni (pre dejstva stimulusa) nivo uzbuđenosti, jer jačina ove inhibicije raste sa povećanjem otklona uzbuđenosti u odnosu na prvobitni nivo. Stoga, ovaj parametar govori o krutosti sistema elektrodermalnog odziva, a njegov biološki smisao bi se mogao nalaziti u serotonergičkoj kontroli (inhibiciji) locusa coeruleusa od koga potiču inhibitorni signali za amigdal.

Kada je reč o parametru *A* sistema elektrodermalnog odziva situacija je složenija jer on ukazuje na sam proces geneze arousal odgovora na stimulus u limbičkom sistemu. Ovde razlikujemo slučaj kada se radi o emocionalnom stimulusu i slučaj afektivno neutralnog stimulusa. U prvom slučaju jačina generisanog priraštaja uzbuđenja zavisi od interakcije dva aspekta stimulusa – procene emocional-

Tabela 2. Hipoteza o neurobiološkom smislu parametara sistema dobijenih modeliranjem EDA odziva na emocionalni i afektivno neutralan stimulus.

PARAMETAR SISTEMA	EDA ODZIV NA EMOCIONALNI STIMULUS	EDA ODZIV NA AFEKTIVNO NEUTRALAN STIMULUS
A	Interakcija NA inervacije hipokampusa i DA inervacije amigdale	NA inervacija hipokampusa
POJAČANJE (P)	CRF – hipokretini (oreksini) sistem	
INHIBICIJA (I)	5-HT inhibicija locus coeruleusa	

ne bliskosti stimulusa u amigdali i od procene njegove neočekivanosti u hipokampusu. Sa druge strane, na funkciju prepoznavanja emocionalnog sadržaja utiče dopaminergička inervacija amigdale, dok je procena neočekivanosti stimulusa modulirana noradrenergičkom inervacijom hipokampusa. Stoga, u slučaju razmatranja modela elektrodermalnog odziva na emocionalni stimulus, parametar *A* bi mogao da predstavlja zajedničku meru dopaminergičke inervacije amigdale i noradrenergičke inervacije hipokampusa.

U slučaju elektrodermalnog odziva na afektivno neutralan stimulus generisani prirtaštaj arousal-a zavisi isključivo od procenjene neočekivanosti stimulusa, koja je sa druge strane modulirana noradrenergičkom inervacijom hipokampalnog komparatora. Na taj način, parametar *A* bi u slučaju modela elektrodermalnog odziva na afektivno neutralne stimulse predstavljao isključivo meru noradrenergičke inervacije hipokampusa.

Dakle, prema opisanom modelu, noradrenergičku inervaciju hipokampusa možemo proceniti na osnovu zadatka ne-

utralnog probabilističkog rasuđivanja, dok nam je za procenu dopaminergičke inervacije amigdale pored emocionalnih stimulusa neophodan i zadatak probabilističkog rasuđivanja da bismo razlučili dopaminergički udeo u modulaciji odgovora na emocionalni stimulus. Drugim rečima, razlika vrednosti parametra *A* između modela EDA dobijenog na emocionalni stimulus i onog dobijenog na afektivno neutralan stimulus govori o doprinosu dopamina na nivou amigdale u genezi emocionalnog odziva.

POTENCIJALNA KLINIČKA PRIMENA PSIHOFIZIOLOŠKOG SONDIRANJA LIMBIČKOG SISTEMA

Hipoteza o neurobiološkom značenju parametara sistema dobijenih modeliranjem EDA odziva (tabela 1) implicira mogućnost psihofiziološkog sondiranja neurohemije limbičkog sistema i indirektno biohemijske kategorizacije depresije.

Metoda psihofiziološkog sondiranja limbičkog sistema bi se mogla validirati studijama koje bi ispitivale uticaj psihofar-

maloških intervencija na parametre modela EDA, kao i poređenjem različitih dijagnostičkih entiteta sa relativno definisanim neurohemijskim korelatom.

Ukoliko bi se potvrdila validnost ove metode, ona bi se mogla primeniti ne samo u biohemijskoj tipizaciji depresije, već i u dijagnostikovanju maskirane depresije i predikciji terapijskog odgovora u depresiji. Na primer, u konkretnom slučaju depresivnog poremećaja moglo bi se proceniti šta bi bila prikladnija psihofarmakološka intervencija – regulacija hiperresponzivnosti CRF – oreksini sistema (o čemu govori viša vrednost parametra P sistema) ili korekcija serotonergičkog sistema (ukoliko se evidentira veća negativna vrednost parametra D), ili pak augmentacija noradrenergičke i dopaminergičke neurotransmisije (ako je snižena vrednost parametra A).

Na sličan način bi se i u konkretnom slučaju nekog anksioznog poremećaja, možda, moglo proceniti da li bi farmakološka intervencija na nivou serotonergičke neurotransmisije ili CRF – oreksini sistema preciznije pogađala neurohemijski disbalans koji je uslovio patološku anksioznost i koji bi od ova dva sistema trebalo korigovati u cilju podešavanja, u ovom slučaju slabljenja, reaktivnosti organizma na stresore u okolini.

Na taj način, modeliranje regulacije EDA metodom identifikacije sistema i određivanje parametara (limbičkog) sistema, možda, mogu da pruže osnovu jednom novom pristupu proceni funkcionalnosti limbičkog sistema – psihofiziološkom sondiranju neurohemije limbičkog sistema. Metoda identifikacije sistema već je primenjivana u neurologiji, u detekciji povratnih sprega u centralnom nervnom

sistemu uključenih u regulaciju parkinsoničnog tremora [36].

Psihofiziološki parametri stacionarnog režima funkcionisanja ne govore mnogo o emocionalnom reagovanju i afektivnom stanju. Nasuprot tome, metodama provokacije, izazivanja psihofizioloških odgovora, može se steći uvid u funkcionalni integritet emocionalnog reagovanja, odnosno reaktivnost i funkcionalnost limbičkog sistema. Situacija je analogna onoj u neuroendokrinologiji: samo merenje hormona na periferiji ne pruža uvid u funkcionalni integritet neuroendokrine regulacije; tek je uvođenje testova stimulacije i supresije lučenja hormona omogućilo ovaj uvid i od tada koncept o “hormonu kao prozoru u mozak” ima realno značenje. Na taj način, testovi provokacije psihofizioloških odgovora, a ne stacionarni fiziološki parametri, predstavljaju “prozore u limbički sistem”.

Psihofiziološko sondiranje metodom identifikacije sistema ima prednost u odnosu na postojeće neuroendokrine metode stimulacije, izazivanja odgovora, jer se posmatra strukturno razložena interakcija neurotransmitera, a ne, kao u slučaju endokrinih testova, samo pojedini neurotransmiter. Jer, „modeli koji pretpostavljaju suviše malo ili suviše mnogo pojedinačnog neurotransmitera nisu konzistentni sa kompleksnom regulacijom neurotransmiterskih sistema koji uključuju više podtipova neurotransmiterskih receptora. Zatim, postoje znatne funkcionalne interakcije između različitih neurotransmiterskih i neuropeptidnih sistema koje čine teorije o pojedinačnim neurotransmiterima simplifikovanim ... Zadatak za buduća istraživanja patofiziologije anksioznih poremećaja je da se razviju klinički primen-

ljivi biološki testovi koji mogu proceniti funkcionalne interakcije između različitih neurotransmiterskih i neuropeptidnih sistema i specifičnih moždanih struktura. Uspešan razvoj takvih paradigmi mogao bi rezultovati u poboljšanim dijagnostičkim klasifikacijama i predikciji terapijskog odgovora u anksioznim poremećajima“ [48]. Smatramo da ovaj stav ništa ne bi izgubio na tačnosti ako bi smo mu proširili domen važenja i na depresivne poreme-

ćaje. Psihofiziološko sondiranje neurohemije limbičkog sistema metodom identifikacije sistema je jedan takav pokušaj da se procene funkcionalne interakcije neurotransmiterskih sistema, a ne da se izolovano posmatra jedan neurotransmiter. Da li će nam ova metoda omogućiti racionalniji izbor antidepresiva, zasnovan na uvidu u funkcionalne interakcije biogenih monoamina, pokazaće buduća istraživanja.

PSYCHOPHYSIOLOGICAL PROBE OF THE LIMBIC SYSTEM – A POSSIBILITY FOR A CHOICE OF SPECIFIC ANTIDEPRESSANT?

Saša Branković

Maja Ivković

Vladimir R. Paunović

616.89-008.454-085:612.825.2.08

Institute of Psychiatry, Clinical Centre of Serbia,
Belgrade

Saša Branković

Institut za psihijatriju KCS

Pasterova 2

11000 Beograd

tel. 3618444 lok. 2101

e-mail: sasabrank@yahoo.com

Summary: Four factors influence the choice of antidepressant in the treatment of depression: pharmacodynamics, pharmacokinetics and drug interactions, side effects, and financial aspect of treatment. Pharmacodynamic aspect of the choice of antidepressant is operationalized in practice using the information regarding the previous therapeutic response, family history of the therapeutic response in depression, and antidepressants which affect serotonergic neurotransmitter system are supposed to be particularly effective in depressed patients with panic attacks, obsessive-compulsive symptoms, irritability, anger, hostility, and impulsiveness. Despite these directions, our present method of choosing an antidepressant could be assigned as trial-error method. Psychophysiological probe of the neurochemistry of limbic system (through a system identification method) is an attempt to assess in a noninvasive way the functional interactions of monoamines in the limbic system. The method which is still to be examined and evaluated could be useful in the biochemical classification of depression and in prediction of response to a specific antidepressant.

Key words: depression, antidepressants, limbic system, psychophysiology, electrodermal activity.

Napomena:

U radu su korišćeni rezultati istraživanja dobijeni tokom izrade doktorske disertacije dr S. Brankovića.

Literatura

1. Fava M, Rosenbaum JF. Anger attacks in depression. *Depress Anxiety* 1998; 8: 59-63.
2. Lader MH. The psychophysiology of anxiety. U: van Praag HM, Lader MH, Rafaelsen OJ, Sachar EJ (ur.). *Handbook of Biological Psychiatry, Part II: Brain Mechanisms and Abnormal Behavior – Psychophysiology*. New York – Basel: Marcel Dekker Inc., 1980; 225-47.
3. O'Gorman JG. Habituation of the orienting reaction as a function of stimulus information. *Psychonomic Science* 1971; 22: 331-2.
4. Andreassi JL. *Psychophysiology: Human Behavior and Physiological Response*. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers; 1989; 217-21.
5. Venables PH, Christie MJ. Electrodermal activity. U: Martin I, Venables PH (ed.) *Techniques in Psychophysiology*. Chichester, New York, Brisbane, Toronto: John Wiley & Sons; 1980; 22.
6. Tranel D, Damasio H. Neuroanatomical correlates of electrodermal skin conductance response. *Psychophysiology* 1994; 31: 427-38.
7. Raine A, Reynolds GP, Sheard C. Neuroanatomical correlates of skin conductance orienting in normal humans: a magnetic resonance imaging study. *Psychophysiology* 1991; 28: 548-58.
8. Tranel D, Damasio H. Neuroanatomical correlates of electrodermal skin conductance response. *Psychophysiology* 1994; 31: 427-38.
9. Carter RM, O Doherty JP, Seymour B, Koch C, Dolan RJ. Contingency awareness in human aversive conditioning involves the middle frontal gyrus. *Neuroimage* 2005.
10. Glscher J, Adolphs R. Processing of the arousal of subliminal and supraliminal emotional stimuli by the human amygdala. *Journal of Neuroscience* 2003; 23: 10274-82.
11. Raine A, Reynolds GP, Sheard C. Neuroanatomical correlates of skin conductance orienting in normal humans: a magnetic resonance imaging study. *Psychophysiology* 1991; 28: 548-58.
12. Lee GP, Arena JG, Meador KJ, Smith JR, Loring DW, Flaning HF. Changes in autonomic responsiveness following bilateral amygdalotomy in man. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology* 1988; 1: 119-29.
13. Bagshaw M. H, Benzie S. Multiple measures of the orienting reaction and their dissociation after amygdectomy in monkeys. *Experimental Neurology* 1968; 20: 175-87.
14. Bagshaw MH, Kimble DP, Pribram KH. The GSR of monkeys during orienting and habituation and after ablation of the amygdala, hippocampus, and inferotemporal cortex. *Neuropsychologia* 1965; 3: 111-9.
15. Lang A, Tuovinen T, Valleala P. Amygdaloid after-discharge and galvanic skin response. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1964; 16: 366-74.
16. Van Buren JM. The abdominal aura: A study of abdominal sensation occurring in epilepsy and produced by depth stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1963; 15: 1-19.
17. Wang GH. The galvanic skin reflex. A review of old and recent works from a physiologic point of view. Part II. *American Journal of Physical Medicine* 1958; 37: 35-7.
18. Wang GH, Brown VW. Suprasegmental inhibition of an autonomic reflex. *Journal of Neurophysiology* 1956; 19: 564-72.
19. Yokota T, Sato A, Fujimori B. Analysis of inhibitory influence of bulbar reticular formation upon sudomotor activity. *Japanese Journal of Physiology* 1963; 13: 145-54.
20. Ladpli R. Galvanic skin reactions of chronic spinal cats. *American Journal of Physical Medicine* 1962; 41: 15-22.

21. Ladpli R, Wang GH. Spontaneous variations of skin potentials in footpads of normal, striatal and spinal cats. *Journal of Neurophysiology* 1960; 23: 448-52.
22. Schätze I, Knuepfer MM, Eismann A, Stumpf H, Stock G. Sensory input to single neurons in the amygdala of the cat. *Experimental Neurology* 1987; 97: 499-515.
23. Kling AS, Brothers LA. The amygdala and social behavior. U: Aggleton JP (ur.): *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction*. New York: Wiley-Liss, 1992; 353-77.
24. Isenberg N, Silbersweig D, Engelen A, Emmerich S, Malavade K, Beattie B, Leon AC, Stern E. Linguistic threat activates the human amygdala. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 10456-9.
25. LeDoux JE. Emotion and amygdala. U: Aggleton JP (ur.). *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction*. New York: Wiley-Liss; 1992; 339-51.
26. Fowles DC. The eccrine system and electrodermal activity. U: Coles MGH, Donchin E, Porges SW (ur.). *Psychophysiology: Systems, Processes, and Applications*. New York, London: The Guilford Press; 1986; 51-96.
27. Reyes BA, Valentino RJ, Xu G, Van Bockstaele EJ. Hypothalamic projections to locus coeruleus neurons in rat brain. *European Journal of Neuroscience* 2005; 22: 93-106.
28. Luppi PH, Aston-Jones G, Akaoka H, Chouvet G, Jouvet M. Afferent projections to the rat locus coeruleus demonstrated by retrograde and anterograde tracing with cholera-toxin B subunit and Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *Neuroscience* 1995; 65: 119-60.
29. Van Bockstaele EJ, Pieribone VA, Aston-Jones G. Diverse afferents converge on the nucleus paragigantocellularis in the rat ventrolateral medulla: retrograde and anterograde tracing studies. *Journal of Comparative Neurology* 1989; 290: 561-84.
30. Aston-Jones G, Ennis M, Pieribone VA, Nickell WT, Shipley MT. The brain nucleus locus coeruleus: restricted afferent control of a broad efferent network. *Science* 1986; 234: 734-7.
31. Reyes BA, Valentino RJ, Xu G, Van Bockstaele EJ. Hypothalamic projections to locus coeruleus neurons in rat brain. *European Journal of Neuroscience* 2005; 22: 93-106.
32. Dunn AJ, Swiergiel AH, Palamarchouk V. Brain circuits involved in corticotropin-releasing factor – norepinephrine interactions during stress. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1018: 25-34.
33. Valentino RJ, Aston-Jones GS. Physiological and anatomical determinants of locus coeruleus discharge. Behavioral and clinical implications. U: Bloom FE, DJ Kupfer (ur.) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press; 1995; 373-85.
34. Fritschy JM, Lyons WE, Mullen CA, Kosofsky BE, Molliver ME, Grzanna R. Distribution of locus coeruleus axons in the rat spinal cord: a combined anterograde transport and immunohistochemical study. *Brain Research* 1987; 437: 176-80.
35. Giorgi FS, Ferrucci M, Lazzeri G, Pizzanelli C, Lenzi P, Alessandri MG, Murri L, Fornai F. *European Journal of Neuroscience* 2003; 17: 2593-601.
36. Schnider SM, Kwong RH, Lenz FA, Kwan HC. Detection of feedback in the central nervous system using system identification techniques. *Biological Cybernetics* 1989; 60: 203-12.
37. Branković S. Teorija informacionih potreba i neuropsihološki model izmene motivacije u depresiji. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2006.
38. Ciriello J, Rosas-Arellano MP, Solano-Flores LP, de Oliveira CV. Identification of neurons containing orexin-B (hypocretin-2) immunoreactivity in limbic structures. *Brain Research* 2003; 967: 123-31.

39. Caillol M, Aoun J, Baly C, Persuy MA, Salles R. Localization of orexins and their receptors in the rat olfactory system: possible modulation of olfactory perception by a neuropeptide synthesized centrally or locally. *Brain Research* 2003; 960: 48-61.
40. Winsky-Sommerer R, Boutrel B, de Lecea L. Stress and arousal: the corticotrophin – releasing factor / hypocretin circuitry. *Molecular Neurobiology* 2005; 32: 285-94.
41. Risbrough VB, Hauger RL, Pellemounter MA, Geyer MA. Role of corticotropin releasing factor (CRF) receptors 1 and 2 in CRF – potentiated acoustic startle in mice. *Psychopharmacology* 2003; 170: 178-87.
42. Strome EM, Wheler GH, Higley JD, Loriaux DL, Suomi SJ, Doudet DJ. Intracerebroventricular corticotropin – releasing factor increases limbic glucose metabolism and has social context – dependent behavioral effects in nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 15749-54.
43. Wu M, Zaborszky L, Hajszan T, van den Pol AN, Alreja M. Hypocretin/orexin innervation and excitation of identified septohippocampal cholinergic neurons. *Journal of Neuroscience* 2004; 24: 3527-36.
44. Wu M, Zhang Z, Leranth C, Xu C, van den Pol AN, Alreja M. Hypocretin increases impulse flow in the septohippocampal GABAergic pathway: implications for arousal via a mechanism of hippocampal disinhibition. *Journal of Neuroscience* 2002; 22: 7754-65.
45. Graeff FG, Guimares FS, De Andrade TG, Deakin JF. Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 1996; 54: 129-41.
46. Gray JA. *The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the function of the septohippocampal system.* Oxford, Oxford University Press; 1982.
47. Abercrombie ED, Zigmond MJ. Modification of central catecholaminergic systems by stress and injury: Functional significance and clinical implications. U: Bloom FE, Kupfer DJ (ed.) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress.* New York: Raven Press; 1995; 355-61.
48. Charney DS, Bremner JD, Redmond DE. Noradrenergic neural substrates for anxiety and fear: clinical associations based on preclinical research. U: Bloom FE, Kupfer DJ (ed.) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress.* New York: Raven Press; 1995; 387-95.