

BIOLOŠKE OSNOVE ANKSIOZNOSTI I NOVINE U PSIHOFARMAKOLOŠKOM TRETMANU ANKSIOZNIH POREMEĆAJA

Milica Borovčanin
Slavica Đukić Dejanović
Goran Mihajlović

UDK: 616.89-008.441 : 616.891.6-07-085

Klinika za psihijatriju, Medicinski fakultet,
Kragujevac, Srbija

UVOD

Anksiozni poremećaji su među najčešćim mentalnim poremećajima u opštoj populaciji. Skoro 30 miliona osoba je obolelo u Sjedinjenim Državama, pri čemu žene dva puta češće oboljevaju nego muškarci. Poremećaje odlikuje hronicitet, kao i česta rezistentnost na terapiju. Mogu biti razmatrani kao porodica povezanih, ali razli-

Kratak sadržaj. Anksiozni poremećaji su među najčešćim mentalnim poremećajima u opštoj populaciji. Skoro 30 miliona osoba je obolelo u Sjedinjenim Državama, pri čemu žene dva puta češće oboljevaju nego muškarci. Poremećaje odlikuje hronicitet, kao i česta rezistentnost na terapiju. Opisano je da je strah iskustveno najčešći fenomen produkovan direktnom elektrostimulacijom u epilepsiji temporalnog lobusa lokalizovanoj u anteromedijalnom temporalnom regionu, uključujući i amigdalnu. Regioni mozga za koje se pretpostavlja da uslovljavaju anksioznost predstavljaju samo medijum na kome se odigrava živa interakcija brojnih neurotransmitera i neuropeptida, na raznovrsne i različito distribuirane receptorske sisteme, o kojima govori ovaj rad. Komitet koji radi na izradi projekta DSM- V razmatra reklasifikaciju aksioznih poremećaja na osnovu nekoliko hipotetičkih prilaza, uključujući pri tom etiologiju (vulnerabilnost gena ili uticaj sredine) ili patofiziologiju (neuralne mreže kao osnova određenih simptoma). Diskrepanca između limitirane ponude psihofarmaka za lečenje anksioznih poremećaja i velikog broja istraživanja u ovoj oblasti upravo pokazuje neophodnost da se razviju noviji, selektivniji i efikasniji lekovi. Verovatno da će se rasvetljavanjem složenog biohemizma moždanih struktura doći i do novih klinički korisnih zaključaka na ovom indikacionom području, možda čak i do tako dugo očekivanog anksioselektivnog agensa.

Ključne reči: anksioznost, neurobiološke osnove anksioznosti, psihofarmaci, neurotransmiteri, neuropeptidi

čitih mentalnih poremećaja, klasifikovanih na: panični poremećaj sa ili bez agorafobije, agorafobiju sa ili bez paničnog poremećaja, specifične fobije, socijalne fobije, opsesivno- kompulsivni poremećaj, posttraumatski stresni poremećaj, akutnu reakciju na stres i generalizovani anksiozni poremećaj [1](uz postojanje i mešanog anksiozno-depresivnog poremećaja) [2].

Svako je iskusio anksioznost. Ona se obično opisuje kao difuzan, neprijatan osećaj nelagodnosti, praćen simptomima autonomnog sistema, kao što su: glavobolja, perspiracija, palpitacije, stezanje u grudima, neprijatnost u stomaku, nemir koji onemogućava duže stajanje ili sedenje na istom mestu. Bitno je napraviti jasnu distinkciju između anksioznosti i straha. Strah je odgovor na poznatu, spoljašnju, definisanu, nekonfliktnu pretnju, dok anksioznost predstavlja reakciju na pretnju koja je nepoznata, internalizovana, nejasna, proizašla iz konflikta. Iako se ovakva distinkcija javila sasvim slučajno, omaškom u prevodu, prema postfrojdovskim psihoanalitičkim formulacijama potpuno je opravdana. Adaptivna anksioznost prevencira štetu opominjući osobu da izvede neke radnje kako bi se pripremila za opasnost. Međutim, ako ego ne funkcioniše valjano i disbalans traje suviše dugo, osoba oseća hroničnu anksioznost. [3]

NEUROBIOLOŠKE OSNOVE ANKSIOZNIH POREMEĆAJA

Region mozga odgovoran za akviziciju i ekspresiju osećanja straha je amigdala. Locirana je u medijalnom temporalnom lobusu, sastoji se od 13 jedara, od kojih su tri (bazalna amigdala, lateralna amigdala i centralno jedro) uključena u odgovor na strah. Stimulusi koje prima talamus sprovode se do lateralne amigdale, pa zatim u centralni nukleus (put „kratke petlje“). Bazalna amigdala takođe služi kao veza između lateralne amigdale i centralnog nukleusa. Putem „duge petlje“ šalju se signali lateralnoj amigdali iz senzornog korteksa, insule, kao i prefrontalnog korteksa. Informacija se odatle projektuje u moždano stablo i hipotalamus, koji proizvode autonomne i bihevioralne manifestacije akut-

nog napada straha. Utvrđeno je da je lateralna amigdala regija odgovorna za konsolidaciju memorije i plastičnost uslovljavaju straha. Oštećenje lateralne ili centralne amigdale može prekinuti akviziciju uslovljenog straha i dugotrajnu kontekstualnu memoriju straha. Takođe postoje dokazi da lezija bazalne amigdale može uticati na manifestacije straha.[4] (Shema 1)

Neuroanatomska i neurofiziološka povezanost anksioznosti sa označenim strukturama u mozgu pokazana je i novim „imaging“ tehnikama (CT, NMR, PET, SPECT) [3], kao i EEG nalazima.[5,6] Interesantni su i slučajevi diferencijalno-dijagnostičkih nedoumica vezanih za anksioznost i epilepsije. Opisano je da je strah iskustveno najčešći fenomen produkovan direktnom elektrostimulacijom u epilepsiji temporalnog lobusa lokalizovanoj u antemedijalnom temporalnom regionu, uključujući i amigdalnu. [7] Centralni lokusi u mozgu koji dovode do nastanka osećanja straha i anksioznosti su temporalni i u nekim retkim slučajevima frontalni. Opisan je slučaj simptoma paničnog napada kod pacijentkinje sa epilepsijom levog temporalnog lobusa. [8] Nalazi panične simptomatologije kod pacijenata sa bilateralnom lezijom amigdale u kontradikciji su sa pretpostavkama da amigdala predstavlja centralnu, esecijalnu strukturu za generisanje paničnog odgovora. [9]

NOVA SAZNAJNA O NEUROHEMIJI ANKSIOZNOSTI - OSNOVA ZA RAZVOJ NOVIH PSIHOFARMAKA

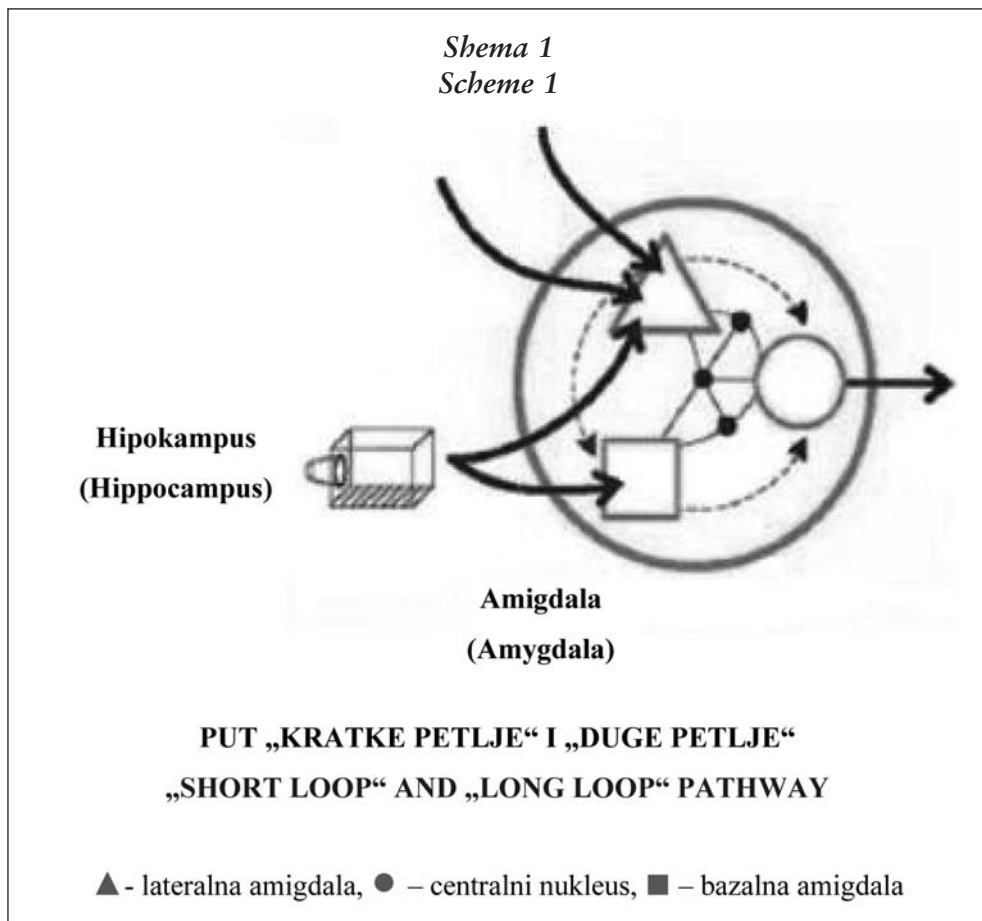
Regioni mozga za koje se pretpostavlja da uslovljavaju anksioznost predstavljaju samo medijum na kome se odigrava živa interakcija brojnih neurotransmitera i neu-

ropeptida [10], na raznovrsne i različito distribuirane receptorske sisteme.

Holinergička sinaptička transmisija du-go se smatra ključnom u učenju, pamćenju, kao i u anksioznosti. Nikotinski acetilholinski receptori učestvuju u medijaciji anksiolitičkih efekata nikotina. [11]

Gama- amino buterna kiselina (GABA) je primarni inhibitorni neurotransmiter, koji deluje preko jonotropnog A i metabotropnog B tipa receptora. GABA- A receptori su Cl⁻ kanali sastavljeni od 5 subjedinica (iz osam familija: $\alpha 1$ – $\alpha 6$, $\beta 1$ – $\beta 3$, $\gamma 1$ – $\gamma 3$, δ , ϵ , π , θ , $\rho 1$ – $\rho 3$), sa mnogim mestima za pozitivne (GABA agonisti, barbiturati,

benzodiazepini, steroidi i etanol) i negativne (GABA- A antagonisti, neuriosteroidni antagonisti, inverzni agonisti benzodiazepina i blokatori kanala hlora) modulare. Pozitivni modulatori GABA receptora generalno poseduju anksiolitičku aktivnost, dok negativni modulatori proizvode anksiozene efekte. Različiti GABA analozi i agensi utiču na metabolizam transmitera pojačavajući anksiolitičko dejstvo GABA-e. Pokazano je da je depresija sa anksioznošću, rezistentna na terapiju u vezi sa mutacijom gena za $\beta 11$ subjedinicu, dok je pozitivna genetska korelacija pronađena između gena za GABA- A subjedinicu i ne-



urotičnosti ($\alpha 6$), posttraumatskog stresnog poremećaja sa anksioznošću i depresije ($\beta 3$), kao i hormonalno- autonomnog odgovora na stres ($\alpha 6$). Skorašnja klinički i eksperimentalni podaci podvlače ulogu GABA- e i GABA- ergičkih gena u amigдали i hipokampusu. [12]. Ima nalaza da upravo $\alpha 3$ subselektivni agonist (*TP003*) dovodi do značajnih anksiolitičkih efekata i kod glodara i primata, pa izgleda da je potencijacija GABA receptora koji sadrže $\alpha 3$ subjedinicu sasvim dovoljna da dovede do anksiolitičkih efekata benzodiazepina i da možda $\alpha 2$ potencijacija neće ni biti potrebna. [13]

Za sve anksiozne poremećaje, anksiolitici kao što su benzodiazepini mogu biti korišćeni kao privremena pomoć u minimiziranju anksioznosti, posebno na početku medikamentoznog tretmana. Generalno, važno je izbeći dugotrajnu upotrebu benzodiazepina u lečenju anksioznih poremećaja, pošto mogu dovesti do tolerancije i povećanog rizika za razvoj zavisnosti ili zloupotrebu, mada posebno rezistentni slučajevi mogu zahtevati dugotrajnu administraciju. [4] Možda će se selektivnijim dejtvom na GABA receptorski sistem, u buduće, izbeći ovakvi neželjeni efekti.

Postoje rezultati istraživanja koji pokazuju da *pyrazolo[1,5-a]- pyrimidin (ocinaplon)* ispoljava anksioselektivni profil, u pretkliničkim ispitivanjima i kod pacijenata sa generalizovanim anksioznim poremećajem. Izgleda da kao i benzodiazepini ocinaplon ima anksiolitičko dejstvo alosteričkom modulacijom GABA_A receptora. [14]

Glutamatergički receptori su uglavnom medijatori ekscitatorne aktivnosti u neurotransmisiji. Poznato je više subtipova glutamatergičkih receptora vezanih za G- proteine, koji ispoljavaju efekte preko sekundarnih glasnika. Genetska ablacija tipa 7 glutamatergičkih receptora, kod miševa,

ukazuje na njihove performance vezane za amigdalnu i inhibiciju hipokampalne neurotransmisije, ukazujući da obe strukture učestvuju u posredovanju mehanizama anksioznosti. [12]

Fenobam je selektivni i potentni antagonist metabotropnih glutamatergičkih receptora (mGlu)5, koji uz ne- GABA- ergičku aktivnost ima pokazanu anksiolitičku aktivnost i efikasnost kod ljudi (dvostruko- slepe, placebo- kontrolisane studije). Na ovaj način se može razviti antagonist sa širim terapijskim prozorom na anksioznost u odnosu na aktuelne benzodiazepine. [15]

Dopaminergički sistem igra ulogu u regulaciji anksioznosti, uključujući uslovljavanje strahom. Već se dugo smatra da **serotonin** i njegovi receptori imaju ulogu u anksioznosti. Serotonin se uklanja iz sinaptičke pukotine specifičnim membranskim transportnim proteinom (SERT), koji predstavlja važan target za različite manipulacije. Na primer, farmakološka inhibicija SERT- a vodi povećanju hipokampalnih nivoa serotonina. Polimorfizam SERT- a je povezan sa amigdalom reaktivnošću, kao i izmenjenom hipokampalnom neurohemijom. Prema tome je ustanovljeno da polimorfizam SERT- a kod ljudi modulise efekte životnog stresa na stresom- uslovljenu patogenezu CNS- a. Nađena je i asocijacija polimorfizma SERT- a kod inhibicije ponašanja kod dece- bazični temperament kao predikcija anksioznosti. [12]

Bombezinski receptori, delujući tako što alterišu aktivnost serotonina, upravo možda predstavljaju novu mogućnost, koju treba razmotriti. [16]

Kateholamini ne deluju izolovano u mozgu, već interreaguju međusobno u različitim odnosima, kao i sa drugim molekulima. Ovi podaci ukazuju da je anksioznost determinisana interakcijom različitih medijatora. [12]

Kanabinoidni receptori nisu samo povezani sa motivacionim poremećajima, već su povezani i sa emocionalnim procesima. Ključnu ulogu u endokanabinoidnoj regulaciji emocija ima amigdaloidni kompleks. Endokanabinoidi su u stanju da smanje oslobađanje glutamata i faktora oslobađanja kortikotropina, redukujući amigdalni output i aktivnost bazolateralnih inhibitornih GABA projekcija ka centralnom nukleusu amigdale, pa tako aktivišući amigdogugalne puteve. Finalni balans će voditi anksioznosti ili anksiolizi, zavisno od stope aktivacije descendentnih projekcija centralnog nukleusa amigdale do hipotalamusa (endokrini odgovor) i moždanog stabla (bihejvioralni i autonomni odgovor). Međutim, skorašnje studije govore da je anksioliza normalan odgovor na pojačanu kanabinoidnu transmisiju u limbičkom sistemu, a indukcija anksioznosti antagonistima kanabinoidnih receptora podržava ovu tezu. [17,18]

Ispitivanje anksiolitičkih svojstava inhibitora transporta anandamida (*AM404*) podupiru stajalište da je značajna uloga endokanabinoida anandamida u regulaciji emocija i ukazuju da ovaj transportni sistem može biti od značaja. [19]

Moždani neuropeptidi igraju ključnu ulogu u modulaciji anksioznosti. Mutacija koja doводи do nedostatka „anksiogenih“ receptora faktora za oslobađanje kortikotropina (CRF) doводи do predviđene redukcije anksioznosti. Sugestije su upravo da novi antistres- lekovi mogu biti dizajnirani tako da im je za centralni cilj postavljen CRH sistem. [12,20] Hipofizni adenilat ciklaza- aktivišući polipeptid (PACAP) je drugi važan regulator sinaptičke plastičnosti, neurotrifina, neuromedijatora, kao i neuralne diferencijacije. Visoko- selektivni tip 1 receptora (PAC1), široko je rasprostranjen u limbičkom sistemu, uključujući

amigdalu i hipokampus. Kod miševa kod kojih je nedostajao PAC1 demonstrirana je značajna redukcija anksioznosti. Glijalni Ca- vezujući protein S100B pokazuje da i neuroni i glijalne ćelije modulišu plastičnost mozga, pa da glijalno- neuralna interakcija treba posebno da bude ispitana. Protein kinaza C (PKC) je enzim koji je visoko eksprimiran u limbičkom sistemu. Mehanizam koji leži u osnovi ovih efekata je i dalje nepoznat, ali verovatno uključuje postsinaptičku modulaciju centralnih GABA- A i seoptonegičkih 5HT₂ receptora. Novi nalazi ukazuju da proteinski modulatori sinaptičke transmisije (kao što je Rab3a) učestvuju u regulaciji anksioznosti, pa su neophodni za BDNF (brain - derived neurotrophic factor). Hipokampus i amigdala su bogati BDNF- om i njihova administracija miševima redukuje anksioznost. Potrebno je tek sprovesti istraživanja koja bi detaljnije razmotrila ulogu estrogena na regulaciju anksioznosti i depresije. [21]

Molekularni mehanizam kojim nastaje akvizicija straha u lateralnom nukleusu je dugotrajna potencijacija (long- term potentiation- LTP). Pretpostavlja se da konsolidacija memorije nastaje tokom procesa pri kome kalcijum ulazi u ćelije preko N- metil- D- aspartat (NMDA) receptora i preko voltažno zavisnih kalcijumovih kanala (VGCCs). Blokada VGCCs narušice kratkotrajno pamćenje ali ne i dugotrajnu memoriju, ukazujući da ovaj put zahteva da samo NMDA receptori budu aktivni. [4]

Utvrđeno je da *memantin*, kao nekompetitivni antagonist NMDA receptora, ima anksiolitička svojstva, ali kod ljudi još uvek nije opisan kao primarni anksiolitik. Izučavanjem *lamotrigina*, glutamatskog antagoniste koji deluje blokadom voltažno- zavisnih natrijumovih i kalcijumovih kanala; utvrđeno je da Na⁺ agonisti bloki-

raju anksiolitičke efekte lamotrigina, dok agonist Ca^{+2} kanala ne, ukazujući da anksiolitička svojstva mogu biti posredovana blokadom Na^{+} kanala. VGCC inhibitori predstavljaju novi potencijal za lečenje anksioznih poremećaja. Na primer, *pregabalin*, antikonvulziv koji se vezuje za alfa-2- delta protein blokirajući VGCS, obećavajući je agens za lečenje generalizovanog anksioznog poremećaja. [4]

ZAKLJUČAK

Sa neurobiološkog aspekta dva su obrasca koja su do sada prezentovana: da se prekine konsolidacija u procesu pamćenja emotivnih ili traumatičnih događaja ili da se olakša uništavanje averzivnih stimula. DSM- IV trenutno kategorizuje anksiozne poremećaje na osnovu kliničkih znakova i simptoma. Komitet koji radi na izradi projekta DSM- V razmatra reklasifikaciju anksioznih poremećaja na osnovu ne-

koliko hipotetičkih prilaza, uključujući pri tom etiologiju (vulnerabilnost gena i/ili uticaj sredine) ili patofiziologiju (neuralne mreže kao osnova određenih simptoma). [4]

Diskrepanca između limitirane ponude psihofarmaka za lečenje anksioznih poremećaja i velikog broja istraživanja u ovoj oblasti upravo pokazuje neophodnost da se razviju noviji, selektivniji i efikasniji lekovi. Za ilustraciju, lekovi koji se trenutno najčešće propisuju u Velikoj Britaniji su davno patentirani: trazodon 1968., buspiron 1973., moklobemid 1977., reboksetin 1979. Od jula 1990., nakon escitaloprama, izomera citaloprama, ni jedan lek nije više pušten na tržište u Sjedinjenim Državama. [22] Verovatno da će se rasvetljavanjem složenog biohemizma moždanih struktura doći i do novih klinički korisnih zaključaka na ovom indikacionom području, možda čak i do tako dugo očekivanog anksioselektivnog agensa.

BIOLOGY OF ANXIETY AND IMPLICATIONS FOR NEW PSYCHOPHARMACOLOGICAL TREATMENT OF ANXIETY DISORDERS

Milica Borovčanin
Slavica Đukić Dejanović
Goran Mihajlović

Psychiatric Clinic, Faculty of Medicine,
University of Kragujevac, Serbia

Summary: Anxiety disorders are among the most prevalent mental disorders in the general population. Nearly 30 million persons are affected in the United States, with women affected nearly twice as frequently as men. Anxiety disorders are associated with significant morbidity and often are chronic and resistant to treatment. Fear was described to be the most common experiential phenomenon produced by direct electrical brain stimulation in temporal lobe epilepsy, localized to the anteromedial temporal region including the amygdala. The areas of the brain responsible for the acquisition and expression of fear conditioning are only medium for wide interaction of neurotransmitters and neuropeptides on their receptors different by structure and its distribution and this is the main topic of this review. The Committee of the DSM-V Prelude Project, is considering re-classifying the anxiety disorders by several hypothetical approaches, including by etiology (vulnerability genes and gene/environment interactions) or by pathophysiology (neural pathways that give rise to certain symptoms). Discrepancy between slowdown in production of new drugs and many clinical studies in this area show us that it is necessary to develop new selective and more sufficient drugs. When complex neurochemistry of the brain structures become more clear it would point us on clinically useful conclusions and long expected anxiolytic agent.

Key words: anxiety, neurobiological basis of anxiety, psychopharmacs, neurotransmitters, neuropeptides

Milica Borovčanin,
Atinska 10/19
34000 Kragujevac
Tel. 034 342535, mob. 064 2746727
e-mail: milica_b@ptt.yu