

PREDNJA CINGULARNA KORA – KLINIČKI ZNAČAJ U PSIHIJATRIJI

Dragan M. Pavlović
Aleksandra M. Pavlović

UDK: 616.831.3-07 : 616.89-008

Institut za neurologiju
Klinički centar Srbije, Beograd

UVOD

Danas je moguća fina korelacija izolovanih moždanih lezija i njima izazvanih promena funkcije. Zapaženo je da sveukupnu moždanu aktivnost kontroliše prefrontalna kora, posebno ventromedijalni prefrontalni korteks. U okviru ovog kompleksa posebna uloga pripada prednjoj cingularnoj kori (PCK; engl. Anterior cingulate cortex – ACC).

ANATOMIJA

Prednja cingularna kora je frontalni deo cingularne kore koja okružuje korpus kalozum. Radi se o filogenetski starom de-

Kratak sadržaj: Dosadašnje studije pokazuju da prednja cingularna kora (PCK) ima ulogu u pažnji, analizi senzornih informacija, prepoznavanju greške, rešavanju problema, adaptaciji tj. otkrivanju onog što je novo za jedinku, kao i ponašanju, emocijama i kognitivnoj kontroli. Tu bi bile predstavljene i najviše mentalne instance: emocionalna samokontrola, svesnost, slobodna volja, socijalne emocije i moral. Takođe PCK reguliše autonomne funkcije srčanog ritma, krvnog pritiska i varenja. Ova area je aktivna kadgod osoba doživljava neka osećanja ili kada rešava neke probleme. Ona omogućava analizu za i protiv neke akcije odnosno da li je odluka ispravna. Dorzalna PCK bi prema hipotezi monitoringa konflikta pratila pojavu konflikata u obradi informacija i prema tome upravljala kompenzatorna podešavanja u kognitivnoj kontroli, procenjivala koliki je zahtev za mentalni napor. Pojam kognitivne kontrole se odnosi na procese regulacije koji osiguravaju da je naše mišljenje, pamćenje, planiranje i akcije u skladu sa našim ciljevima. PCK nam omogućava da odolimo iskušenjima kako bi postigli zadate ciljeve.

Ključne reči: prednja cingularna kora, psihijatrija, depresija, limbčki sistem

lu kore koji sačinjavaju ventralne (subgenualne) i dorzalne oblasti cingularne kore. Desni cingularni girus je veći nego levi, naročito kod žena [1]. Kora girusa cinguli je po histološkoj strukturi agranularna sa izraženim petim slojem [2].

Prednja cingularna kora se deli na **dorzalni** kognitivni deo (Brodmann-ova polja - BP 24b-c i 32) i **rostralno-ventralni** afektivni deo (BP 24a-c i 32, i ventralna polja 25 i 33) [3]. Motorne cingularne aree su smeštene u sulkusu cinguli i povezane su sa kičmenom moždinom i crvenim jedrom [4]. Glavne veze PCK su prefrontalna kora, parijetalna kora, motorni sistem i frontalna očna polja [5]. Dorzalni deo PCK ima razvijene veze sa parijetalnim, prefron-

talnim i suplementnim motornim oblastima i aktivan je u zahtevnim kognitivnim zadacima, dok je rostralni deo povezan sa orbitofrontalnom korom, amigdalom, hipokampusom i periakveduktalnom sivom masom i aktivise se u zadacima koji zahtevaju obradu i objedinjavanje informacije povezane sa afektom i koreliše sa autonomnim odgovorima za vreme izvršenja kognitivnih zadataka [6]. Subgenualna PCK (BP 25) je uključena u regulaciju emocija i emocionalne poremećaje. Još se PCK deli na egzekutivnu (prednju), evaluativnu (zadnju), kognitivnu (dorzalnu) i emocionalnu (ventralnu) PCK [3].

Strateški položaj koji zauzima PCK omogućuje joj da bude centralno mesto za obrađivanje nishodnih i ushodnih stimulusa kao i za kontrolu drugih moždanih regiona. Posebno je ovaj areal uključen u procese mišljenja koji zahtevaju napor, kao što je rana faza učenja i rešavanje problema [7]. Ova area prima aferentne aksone iz prednjeg jedra talamusa, a preko njega i impulse iz mamilno-talamičkih veza. Mamilarni neuroni primaju informacije iz subikuluma, gradeći tako Papecov (Papez) krug. PCK šalje aksone u prednje talamičko jedro i preko cinguluma u druge limbičke oblasti. Vaskularizaciju PCK obavlja a.cerebri anterior.

Posebna karakteristika PCK su veliki vretenasti neuroni (spindle neurons) [8]. Vretenasti neuroni su nađeni u sloju Vb moždane kore, u Brodmann-ovim subareama 24a, 24b i 24c i čine medijalni zid gyrusa cinguli. Oni su bogati filamentima i prenose socijalno relevantne signale širom mozga. Organizovani su u grupe od po 3-6 ćelija. Vretenasti neuroni se nalaze još samo u frontoinsularnoj kori koja je deo orbitofrontalne kore.

Veliki gubitak vretenastih ćelija, i do 60%, je zabeležen kod osoba obolelih od

Alchajmerove bolesti [9]. Kod bolesnika od autizma, vretenasti neuroni se nalaze na pogrešnom mestu. Ovo ukazuje na značaj vretenastih neurona u socijalnim relacijama. Veoma je značajno da vretenasti neuroni nastaju posle rođenja i da je njihov dalji razvoj uslovljen okolnostima spoljne sredine. Preveliki stres oštećuje ove neurone, a kvalitetna roditeljska nega ih umnožava [7].

FUNKCIONALNE STUDIJE

Najveći doprinos izučavanju PCK dale su studije pomoću funkcionalne neurovizualizacije. Studije koje su koristile pozitronsku emisionu tomografiju (PET) su pokazale da je funkcija desne dorzalne PCK sposobnost tačnog otkrivanja emocionalnih signala intero- ili eksteroreceptivno, a rostralne PCK kognitivne operacije na sadržaju doživljaja emocija („znati kako se neko oseća“) [10]. Na osnovu ovih eksperimenata je pretpostavljeno da ove oblasti povezuju fenomenološki doživljaj emocija i dalje obrade predstave tog emocionalnog doživljaja.

Prednja cingularna kora učestvuje u kontroli vokalizacije, mimici i u procesima pažnje tokom neke akcije [11]. Ovo je još nazvano i **egzekutivna pažnja**: tokom neke akcije voljni proces može da prevlada ili modifikuje automatske procese. Egzekutivna pažnja se uključuje kada su rutinske funkcije nedovoljne ili kada aktuelno ponašanje mora da se prilagodi zahtevima okoline [5].

Dosadašnja istraživanja su našla da PCK posreduje u otkrivanju greške, anticipaciji zadataka, motivaciji i modulaciji emocionalnih procesa [3,5,12]. Eksperimenti sa funkcionalnom neurovizualizacijom su pokazali da se PCK aktivira kada postoji neki konflikt kod ispitanika koji može da dovede do greške. Tipični zadaci koji indukuju konflikt su Eriksen Flanker Task i Stroop Task.

Manje istraženo područje je uloga PCK u motornoj kontroli. Aktivacija zadnjeg dela ove aree je povezana sa složenim bimanualnim zadacima gde se pokreti jedne ruke razlikuju od pokreta druge ruke [13]. Pri tome se aktivnije i prednje-dorzalni prekuneus, verovatno u vezi sa premeštanjem prostorne pažnje neophodnim za prostornu organizaciju pokreta. Sama kaudalna PCK verovatno modulise ostale motorne delove kore i suprimuje njihove favorizovane (manje-više automatizovane) pokrete.

Elektrofiziološko ispitivanje je pokazalo negativnost povezanu sa greškom (**error related negativity - ERN**) koja se javlja u PCK kada se javi greška [14]. ERN je najveći kada se očekivani odgovor razlikuje u odnosu na aktuelni odgovor. Smatra se da optimizacija ovog sistema zavisi od nivoa dopamina. Mogu da se razlikuju dva tipa odgovora, kada se javi greška i potom kada se dobije povratna informacija o grešci. Rostralna PCK je aktivna kada se javi greška, dakle reaguje na pojavu greške, dok je dorzalna PCK aktivna i kada se pojavi sama greška kao i kada se dobije povratna informacija (feedback) o grešci što ukazuje na funkciju procene. Evaluacija je emocionalne prirode i odražava stepen distresa povezanog sa određenom greškom [3]. Na osnovu ERN studija PCK prima informaciju o stimulusu, bira odgovarajući odgovor, prati akciju i prilagođava ponašanje ukoliko nije ispunjeno očekivanje [11].

Predloženo je na osnovu studija više teorija o funkciji PCK. Jedna od osnovnih funkcija bi bilo otkrivanje greške. Međutim, ova oblast se aktivnije i tokom tačnog odgovora, utoliko više ukoliko su stimulusi kompetitivniji [15]. Ovo bi značilo da je funkcija PCK u stvari procena, odnosno monitoring stepena konflikta. Protiv ovih funkcija govore slučajevi opsežnih lezija PCK bez značajnih neuropsiholoških ispada. Druga

vizura ukazuje na ulogu ove oblasti u otkrivanju grešaka, nadzoru greške, proceni nje-ne težine i potom ukazivanje na oblik akcije koju treba da izvrši motorni sistem da bi se izvršila ispravka. Dorzalni deo PCK izgleda da ima ulogu u donošenju odluka i učenju, baziranim na nagradi. Rostralni deo PCK bi bio uključen u emocionalni odgovor na greške. Prema ovim nalazima PCK bi bila nosilac samopouzdanja. Tokom ispitivanja aktivacije ove dve oblasti u zdravih ispitanika nađeno je da se dorzalna PCK relativno deaktivise tokom emocionalnih zadataka, a rostralna tokom kognitivnih zadataka, što bi predstavljalo ekonomisanje resursa u toku različitih oblika kognicije [16]. Mozak bi imao svoju bazičnu fiziološku aktivnost (neka vrsta "**default mode**"-a) koja obuhvata središnje kortikalne strukture, dorzomedijalnu i ventromedijalnu prefrontalnu koru i zadnju cingularnu koru koje su u stanju mirovanja aktivisane, dok im se aktivnost smanjuje u radnjama vezanim za postizanje cilja (**goal-directed behaviour**) [17].

Posebno koncipirani eksperimenti sa funkcionalnom magnetnom rezonancom su pokazali da otkrivanje greške nije osnovna funkcija PCK već stalno praćenje i procena ponašanja i njegovo korigovanje odnosno adaptacije kako bi se izbegli gubici [18]. PCK bi bio jedan od nekoliko moždanih mehanizama kontrole funkcija koji održavaju visok nivo funkcionisanja (PCK, insula, dorzolateralna prefrontalna kora, nucleus accumbens). Mezolimbčki dopaminergički sistem koji se projektuje u nucleus accumbens omogućava prevazilaženje teškoća u postizanju veće nagrade [19]. Prefrontalni dopamin je neophodan za kognitivne procese i regulise radnu memoriju i pažnju preko D1 receptora ili promenu seta preko D1 i D2 receptora omogućavajući mentalnu fleksibilnost [20]. Nucleus accumbens bi zajedno sa PCK bio uključen u procese povezane

sa nagradom i reaguje kada očekivana nagrada nije dobijena što se povezuje sa prolaznom depresijom mezencefaličkih dopaminergičkih neurona.

Koaktivacija dorzolateralne prefrontalne kore i PCK se dobija u toku praćenja funkcionisanja jedinke i obe oblasti su uključene u egzekutivne funkcije. Dorzolateralna kora bi možda održavala ciljeve specifične aktivnosti što je neophodno za procenu neadekvatnosti ponašanja i korigovala ponašanje kako bi se izbegla (nova) greška. Specifičan odgovor na grešku bi izgleda bio funkcija insule koja se tada jako aktivira.

Ispitivanja funkcionalnom magnetnom rezonancom su pokazala razlike u aktivnosti ventralne (subgenualne) PCK (BP 25) prema polu, na zahtevnom zadatku mentalne rotacije sa složenom vizuospacijalnom obradom informacija [21]. Takođe je nađena veća aktivacija ventralne PCK kod žena nego kod muškaraca u toku negativnih emocija. Izgleda da je ranije uočena supresija ventralne PCK tokom naporene kognitivne aktivnosti fenomen vezan samo za žene. Slično se pretpostavlja i za aktivaciju ovog dela PCK tokom negativnih emocija.

Ispitivanja na nivou pojedinačnih ćelija pokazuju učešće PCK u zadacima koji zahtevaju pažnju [22]. Nađena je grupa ćelija koja posebno reaguje kada zadaci imaju visok stepen konflikta, a ne i kada je nivo konflikta nizak. Ovome je srodna i reakcija na težinu zadatka, reakcija na bol i nove informacije. Ove reakcije su prisutne uglavnom kada zadaci imaju emocionalnu prebolenost.

PREDNJA CINGULARNA KORA I BOLESTI

Više kliničkih psihijatrijskih entiteta imaju poremećaj u PCK. Elektrostimulacija subgenualne PCK tj. BP 25 kod nekih neurohirurških bolesnika je popravljala de-

presiju. Oštećenje pak aree 25 dovodi do teškoća u otkrivanju grešaka, nemogućnosti razrešenja konflikta stimulusa, kao u Strupovom zadatku, emocionalne nestabilnosti, poremećaja pažnje i akinetskog mutizma [3,5].

Smatra se da PCK učestvuje u regulaciji hipotalamusno-hipofizno-nadbubrežne osovine [23]. Klinički se poremećaji ispoljavaju u toku depresije i Alchajmerove bolesti. Oštećenje PCK je pokazano kod bolesnika sa Alchajmerovom bolešću [8]. Ispitivanje sa ^{99m}Tc -hexamethyl propyleneamine oxime single photon emission computed tomography (HMPAO-SPECT) je pokazalo selektivnu hipoperfuziju u PCK kod depresivnih bolesnika sa Alchajmerovom bolešću koje odgovara nalazu kod primarne depresije što govori protiv reaktivnog karaktera depresije u ovom tipu demencije [24].

Disfunkcija PCK je nađena kod osoba sa shizofrenijom [5]. Za uspešno obavljanje zahtevnih zadataka neophodna je procena ishoda kako bi se omogućilo učenje na greškama. Neuralni mehanizam PCK omogućava otkrivanje greške, njenu procenu i odgovarajuće korekcije ponašanja. Dorzalna PCK učestvuje u učenju sa potkrepljivanjem dok rostralna PCK procenjuje afektivni ili motivacioni značaj grešaka u sadejstvu sa amigdalom i insulom [25]. Teoretski, dorzalna PCK koristi dopaminergički input za modifikovanje jačine stimulus-odgovor mapiranja u odgovoru na uočenu grešku i tako koriguje ponašanje. Greške bi izazivale fizičnu supresiju dopamina i povišenu aktivnost dorzalne PCK. Oboleli od shizofrenije pokazuju rigidno, perseverativno ponašanje koje se ne koriguje adekvatno na osnovu grešaka. Ispitivanja su pokazala smanjenje aktivnosti u oba dela PCK povezano sa izostankom efekta greške u proceni i korigovanju ponašanja. Reakcija na grešku je dakle prigušena kod obih bolesnika i remeti nor-

malno adaptivno ponašanje. Disfunkcija u dorzalnoj PCK bi odražavala poremećaj učenja potkrepljivanjem, a poremećaj rostralne PCK bi bio praćen afektivnom neosetljivošću na efekte ponašanja [25]. Ovi bolesnici normalno uočavaju greške. Poremećaj aktivacije u odgovor na grešku je registrovan i u moždanom stablu (supstancija nigra) kao još jedan deo sistema koji učestvuje u učenju potkrepljivanjem. Moguće je da strijatum detektuje nepodudarnost između tačnog (nameravanog) i pogrešnog (aktuelnog) ishoda. Ovo bi izazivalo fazično smanjenje mezencefaličkih dopaminergičkih signala što bi dovodilo do dezinhibicije dorzalne PCK. Uloga insule u emocionalnom doživljaju je verovatno predstavljanje svesti o stanju tela na osnovu visceralnih i autonomnih informacija. Amigdala bi procenjivala upadljive i/ili averzivne stimulse i događaje. Smanjenje normalne aktivacije rostralne PCK koja je deo pomenutog sistema u bolesnika sa shizofrenijom bi odražavala smanjenje afektivne i interoceptivne osetljivosti na greške.

Bolesnici sa poremećajem pažnje i hiperaktivnošću (ADHD) imaju sniženu aktivaciju u arei 25 na Strupovom zadatku [26]. Kod bolesnika sa opsesivo-kompulzivnim poremećajem nađen je snižen nivo glutamata u prednjoj cingularnoj kori, a povišen u drugim delovima mozga [27]. Rostralna PCK je hiperaktivna u opsesivno-kompulzivnom poremećaju sa većom osetljivošću na greške čak do nivoa percepcije greške i tamo gde je nema [28]. Ona je povezana sa afektivnim odgovorom na grešku. Ova oblast učestvuje u emocijama i motivaciji. Bilo je pokušaja operativnog tretmana opsesivno-kompulzivnog poremećaja kao i hroničnog bola srednjom kaudalnom cingulotomijom ali sa kontradiktornim ishodima [22].

Povećana reakcija na greške se javlja i u anksioznim poremećajima i depresiji. Duboka stimulacija mozga u arei 25 (subgenualna PCK) je dovela do poboljšanja depresije kod 8 od 12 bolesnika sa rezistentnom depresijom [29]. Autori su zaključili da je area 25 glavna veza između frontalne kore kao sedišta mišljenja i centralne limbičke regije kao sedišta emocija. Osobe sa depresijom nisu u stanju da suprimuju negativne misli i sklone su da uprave pažnju na negativne emocionalne stimulse [17]. Depresiju prate i poremećaj kognitivne kontrole i donošenja odluka. Ventrolateralna prefrontalna kora (BP 44, 45), dorzolateralna prefrontalna kora (BP 9, 46) i PCK (BP 24, 25, 32) imaju ključnu ulogu u fleksibilnom ponašanju upravljenom prema cilju, kao što je selekcija i aktivacija prikladnih odgovora (ventrolateralna prefrontalna kora), nadgledanje konflikata i ishoda aktivnosti (PCK) i kognitivne inhibicije odgovora koji su irelevantni za ispunjenje cilja (dorzolateralna prefrontalna kora) [17]. Funkcionalna MR je pokazala smanjenu aktivaciju prefrontalne kore i PCK kod bolesnika sa depresijom i disegzekutivnim sindromom. Pokazano je još da ovi bolesnici imaju poremećenu sposobnost inhibicije kognitivnih interferenci u emocionalnim stanjima. Ovo je praćeno nemogućnošću deaktivacije rostralne ili afektivne PCK što bi moguće bila posledica narušavanja normalnog moždanog "default mode"-a. Ovo je možda posledica narušene i strukture i funkcije ventromedijalne prefrontalne kore koja sa rostralnom PCK (oba čine **medijalnu perigenualnu areu**) predstavlja deo „default network“-a. Nemogućnost dezaktivacije ovog sistema bi moguće ležala u osnovi depresivne ideacije o samom sebi. Osobe sa major depresijom imaju smanjenje zapremine hipokampusu i subgenualne prefrontalne kore kao i smanjenje i glije i neurona u orbitofrontalnoj i

dorzolateralnoj prefrontalnoj kori [17]. MR ispitivanja su pokazala smanjenje zapremine u levoj amigdali i hipokampusu, uglavnom u subikulumu, levom srednjem frontalnom girusu (BP 8, 9), subgenualnoj kori (BP 25) i obostrano u girusu rektusu (BP 11) [17]. Ovo potvrđuje većina studija. Izgleda da anatomske karakteristike rostralne PCK predisponiraju pojavu depresije već u dečijem dobu. Zapremina rostralne PCK je znatno manja kod dečaka sa supkliničkom depresijom u poređenju sa dečacima koji nisu depresivni, naročito sa leve strane [30].

Spektroskopija magnetnom rezonancom je korišćena u studiji koja je pokazala snižen nivo gama-amino buterne kiseline (GABA) u okcipitalnom režnju i PCK kod bolesnika sa depresijom [31]. Sa terapijom su nivoi GABA se povećavali, ali bili ipak niži nego kod kontrolnih subjekata. Pretpostavlja se da je uzrok ovoj pojavi smanjen broj GABA-produkujućih glijalnih ćelija u PCK osoba obolelih od depresije. Snižen nivo GABA je nađen i u serumu i cerebrospinalnoj tečnosti osoba sa depresijom.

Neadekvatna funkcija aree 25 omogućava prodor negativnih emocija koje preplavljaju mišljenje. PCK pokazuje premećaje i u bipolarnom poremećaju [32]. Ovo me u prilog idu ispitivanja funkcionalne vizualizacije, neurohemijska i histološka ispitivanja. Osobe sa porodičnom pojavom bipolarnog poremećaja pokazuju smanjenje sive mase kore u levoj subgenualnoj PCK. Smanjena zapremina leve PCK je nađena i kod dece sa bipolarnim poremećajem [33]. Zapremina ove aree inače može da bude uplvisana godinama života, lekovima i koeficijentom inteligencije. Mere PCK bi potencijalno bile marker za bipolarni poremećaj.

Veoma je zanimljiva i potencijalna uloga perigenualne PCK u povezivanju nega-

tivne ideacije i povećanog rizika za nastajanje mentalnih i somatskih oboljenja. Kod osoba sa niskim subjektivnim socijalnim statusom (što je praćeno supkliničkim depresivnim simptomima) nađena je pozitivna korelacija sa smanjenjem zapremine sive mase u perigenualnoj zoni PCK koja je između ostalog i pretpostavljeno mesto fiziološke reaktivnosti na psihosocijalni stres [34]. Hipokampus i amigdala bi uz PCK predstavljali neuronsku mrežu koja koordiniše ponašanje i neuroendokrine (hipotalamo-hipofizno-adrenalne) i autonomne (simpatoadrenalne) funkcije u adaptivnom savlađivanju emocionalno značajne socijalne i psihološke izazove. Različiti stresori bi izazivali strukturne promene u pomenute tri zone.

Smanjenje sive mase PCK je nađeno kod bolesnika sa anoreksijom nervozom u remisiji pomoću morfometrije snimaka magnetne rezonance (voxel-based morphometry) [35]. Step gubitka sive mase je korelisao sa težinom anoreksije nervoze. Oštećenja PCK se smatraju i osnovom aleksitimije [10].

Epileptička pražnjenja u PCK remete svest, emocije i dovode do motorne i autonomne aktivnosti [4]. Interiktalno ove osobe ispoljavaju psihopatske odnosno sociopatske oblike ponašanja. Smanjena aktivnost PCK dovodi do akinetskog mutizma, smanjenja svesti o sebi, depresije, motornog zanemarivanja i narušenog započinjanja pokreta, smanjenja osetljivosti na bol i poremećaja socijalnog ponašanja [4].

FUNKCIJE - ZAKLJUČAK

Dosadašnje studije pokazuju da PCK ima ulogu u pažnji, analizi senzornih informacija (posredujući tako i u prepoznavanju emocionalnog izraza lica), značaju za ponašanje, interferenci, otkrivanju onog

što je novo za jedinku i u kognitivnim procesima: iščekivanje nagrade, donošenje odluka, empatija i emocije. Takođe se pretpostavlja da se ovde odvija i koordinacija emocija i kognicije, kao i **emocionalna samokontrola**. Ovaj deo kore bi bio i mesto **svesnosti** i osećaja **slobodne volje**, **socijalnih emocija** i osećaja **morala**. PCK bi prepoznavala greške, rešavala probleme i vršila adaptacije na promene uslova što su sve odlike inteligentnog ponašanja. Dve su glavne hipoteze o ulozi PCK: monitoring konflikta i regulacija [36]. Ove dve hipoteze ne moraju da se međusobno isključuju.

Prednja cingularna kora učestvuje u autonomnim funkcijama: regulaciji srčanog ritma, krvnog pritiska, varenja, produkciji glasa i stvaranju i prepoznavanju izraza lica. Ova area je deo mnogih neuronskih mreža i aktivna je kadgod osoba doživljava neka osećanja ili kada rešava neke probleme. To se ispoljava i kod bilo kakvog sukoba ili nagrade. Ovo omogućava analizu za i protiv neke akcije odnosno da li je odluka ispravna. PCK je povezana sa svesnim doživljajem. Emocionalna svesnost je povezana sa povećanim prepoznavanjem emocionalnih znakova i izaziva aktivaciju aree 25.

Dorzalna PCK bi prema hipotezi monitoringa konflikta pratila pojavu konflikata u obradi informacija i prema tome upravljala kompenzatorna podešavanja u kognitivnoj kontroli [37]. Ovo se naročito odnosi na zahtevne situacije i one koje odstupaju od rutine, mada je nadgledanje kognicije stalna funkcija ove strukture. Prednja cingularna kora bi procenjivala koliki je zahtev za mentalni napor i generisala EEG teta ritam u srednjoj liniji koji se karakteristično javlja kod intenzivne koncentracije i povezivala kogniciju sa pratećim promenama u autonomnom nervnom sistemu. Pri

tome bi ovaj deo kore analizirao odnos utroška i koristi (cost-benefit) za datu aktivnost.

Pojam **kognitivne kontrole** se odnosi na procese regulacije koji osiguravaju da je naše mišljenje, pamćenje, planiranje i akcije u skladu sa našim ciljevima [36]. Kognitivna kontrola omogućava da odolimo iskušenjima kako bi postigli zadate ciljeve. Ona vrši stalni nadzor da li su planovi i akcije u skladu sa namerom. Proces kognitivne kontrole uključuje više oblast, pre svega PCK, druge medijalne prefrontalne strukture, lateralni prefrontalni korteks i parijetalne oblasti [36]. PCK se nikad ne aktivira više cela što govori o njenoj složenoj funkciji koja obuhvata visceromotornu i skeletnomotornu kontrolu, vokalizaciju, bol i kognitivnu kontrolu. Verovatno da je glavni regulativni centar dorzalna PCK. PCK moguće reguliše proces izbora odgovora. Aktivacija je veća kod nekongruentnih nego kod kongruentnih zadataka i zahteva veću kontrolu.

Deaktivacija rostralne PCK, uz ostale „difolt“ oblasti je važna za optimizaciju izvršenja neke radnje dok je istovremeno povišenje aktivnosti i rostralne i dorzalne PCK od značaja za procenu izvršenja radnje [38]. Greške aktiviraju oba dela PCK. Rostralni deo bi procenjivao emocionalni aspekt greške.

Sagledavanje funkcija PCK nas uvodi u najviše sfere čovekovog mentalnog života kao što su samosvest, moral, socijalni odnosi ali isto tako i u osnovne svakodnevne aktivnosti neophodne za preživljavanje. Dalja ispitivanja PCK će nam dati još više saznanja o centralnim nehanizmima regulacije emocija, kognicije i čovekovog ponašanja.

ANTERIOR CINGULATE CORTEX – CLINICAL IMPORTANCE IN PSYCHIATRY

Dragan M. Pavlović
Aleksandra M. Pavlović

Institute of Neurology Clinical Center
of Serbia, School of Medicine University
of Belgrade, Belgrade, Serbia

Summary: Recent studies show that anterior cingulate cortex (ACC) have role in attention, sensory information analysis, error recognition, problem solving, adaptation i.e. recognizing novelty, as well as behavior, emotions and cognitive control. This is the area where the highest mental instances are represented: emotional autocontrol, consciousness, free will, social emotions and morality. Also, ACC is involved in regulation of autonomous functions of cardiac rhythm, blood pressure and digestion. This area is active whenever an individual experiences emotions or resolves a problem. This enables analysis for or against an action i.e. if a decision is correct. Dorsal ACC would, according to hypothesis of conflict monitoring, monitor occurrence of conflict in information processing, and according to that make compensatory corrections and assesses what level of mental engagement is necessary. The notion of cognitive control labels the processes of regulation that enable that our thinking, memorizing, planning and actions are in accordance with our goals. ACC enables us to resist temptations in order to fulfill predestinated goals.

Key words: anterior cingulate cortex, psychiatry, depression, limbic system

Literatura

1. Gündel H, López-Sala A, Ceballos-Baumann AO, Deus J, Cardoner N, Marten-Mittag B, et al. Alexithymia correlates with the size of the right anterior cingulate. *Psychosom Med* 2004; 66:132-40.
2. Vogt BA, Nimchinsky EA, Vogt LJ, Hof PR. Human cingulate cortex: surface features, flat maps, and cytoarchitecture. *J Comp Neurol* 1995; 359:490-506.
3. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 2000; 4:215-22.
4. Devinsky O, Morrell M J, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995; 118:279-306.
5. Posner MI, DiGirolamo GJ. Executive attention: Conflict, target detection, and cognitive control. In Parasuraman R, editor. *Attentive Brain*. MIT Press, 1998.
6. Critchley HD, Tang J, Glaser D, Butterworth B, Dolan RJ. Anterior cingulate activity during error and autonomic response. *Neuroimage* 2005; 27:885-95.
7. Allman JM, Hakeem A, Erwin JM, Nimchinsky E, Hof P. The anterior cingulate cortex: The evolution of an interface between emotion and cognition. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 935:107-17.
8. Nimchinsky EA, Gilissen E, Allman JM, Perl DP, Erwin JM, Hof PR. A neuronal morphological type unique to humans and great apes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 5268–5273.
9. Nimchinsky EA, Vogt BA, Morrison JH, Hof PR. Spindle neurons of the human anterior cingulate cortex. *J Comp Neurol* 1995; 355:27-37.
10. Lane RD. Neural Correlates of Conscious Emotional Experience. In: RD Lane & L Nadel (eds). *Cognitive Neuroscience of Emotion*. New York, Oxford: Oxford University Press; 2000:359–60.
11. Luu P, Pederson SM. The anterior cingulate cortex: Regulating actions in context. In Posner MI, editor. *Cognitive neuroscience of attention*. New York: Guilford Publication; 2004. p.232-44.
12. Nieuwenhuis S, Ridderinkhof KR, Blom J, Band GP, Kok A. Error-related brain potentials are differentially related to awareness of response errors: evidence from an antisaccade task. *Psychophysiology* 2001; 38:752-60.
13. Wenderoth N, Debaere F, Sunaert S, Swinnen SP. The role of anterior cingulate cortex and precuneus in the coordination of motor behaviour. *Eur J Neurosci*. 2005; 22:235-46.
14. Gehring WJ, Goss B, Coles MGH, Meyer DE, Donchin E. A neural system for error-detection and compensation. *Psychol Sci* 1993; 4:385-90.
15. Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick M, Noll D, Cohen JD. Anterior cingulate cortex, error detection, and on-line monitoring of performance. *Science* 1998; 280:747-9.
16. Drevets WC, Raichle ME. Reciprocal suppression of regional cerebral blood flow during emotional versus higher cognitive processes: implications for interactions between emotion and cognition. *Cogn Emot* 1998; 12:353-85.
17. Wagner G, Koch K, Schachtzabel C, Reichenbach JR, Sauer H, Schlösser Md RG. Enhanced rostral anterior cingulate cortex activation during cognitive control is related to orbitofrontal volume reduction in unipolar depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2008; 33:199-208.
18. Magno E, Foxe JJ, Molholm S, Robertson IH, Garavan H. The anterior cingulate and error avoidance. *J Neurosci* 2006; 26:4769-73.
19. Salamone JD, Cousins MS, Snyder BJ. Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: Empirical and conceptual problems with the anhedonia hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 1997 ;21:341–359.
20. Schweimer J, Hauber W. Dopamine D1 receptors in the anterior cingulate cortex regulate effort-based decision making. *Learn Mem* 2006; 13:777-82.
21. Butler T, Imperato-McGinley J, Pan H, Voyer D, Cunningham-Bussell AC, Chang L, et al. Sex specificity of ventral anterior cingulate cortex suppression during a cognitive task. *Hum Brain Mapp* 2007; 28:1206-12.

22. Davis KD, Taylor KS, Hutchison WD, Dostrovsky JO, McAndrews MP, Richter EO, Lozano AM. Human anterior cingulate cortex neurons encode cognitive and emotional demands. *J Neurosci* 2005; 25:8402-6.
23. MacLulich AM, Ferguson KJ, Wardlaw JM, Starr JM, Deary IJ, Seckl JR. Smaller left anterior cingulate cortex volumes are associated with impaired hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1591-4.
24. Liao YC, Liu RS, Lee YC, Sun CM, Liu CY, Wang PS, et al. Selective hypoperfusion of anterior cingulate gyrus in depressed AD patients: a brain SPECT finding by statistical parametric mapping. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003; 16:238-44.
25. Polli FE, Barton JJ, Thakkar KN, Greve DN, Goff DC, Rauch SL, Manoach DS. Reduced error-related activation in two anterior cingulate circuits is related to impaired performance in schizophrenia. *Brain* 2008; 131:971-86.
26. Bush G, Frazier JA, Rauch SL, Seidman LJ, Whalen PJ, Jenike MA, et al. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the counting stroop. *Biol Psychiatry* 1999; 45:1542-52.
27. Pittenger C, Bloch M, Wegner R, Teitelbaum C, Krystal JH, Coric V. Glutamatergic Dysfunction in Obsessive-Compulsive Disorder and the Potential Clinical Utility of Glutamate-Modulating Agents Primary Psychiatry. 2006; 13:65-77.
28. Fitzgerald KD, Welsh RC, Gehring WJ, Abelson JL, Himle JA, Liberzon I, Taylor SF. Error-related hyperactivity of the anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57:287-94.
29. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005; 45:651-60.
30. Boes AD, McCormick LM, Coryell WH, Nopoulos P. Rostral anterior cingulate cortex volume correlates with depressed mood in normal healthy children. *Biol Psychiatry* 2008; 63:391-7.
31. Bhagwagar Z, Wylezinska M, Jezzard P, Evans J, Boorman E, Matthews P, Cowen P. Low GABA concentrations in occipital cortex and anterior cingulate cortex in medication-free, recovered depressed patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11:255-60.
32. Zimmerman ME, DelBello MP, Getz GE, Shear PK, Strakowski SM. Anterior cingulate subregion volumes and executive function in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2006; 8:281-8.
33. Chiu S, Widjaja F, Bates ME, Voelbel GT, Pandina G, Marble J, et al. Anterior cingulate volume in pediatric bipolar disorder and autism. *J Affect Disord* 2008; 105:93-9.
34. Gianaros PJ, Horenstein JA, Cohen S, Matthews KA, Brown SM, Flory JD, et al. Perigenual anterior cingulate morphology covaries with perceived social standing. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2007; 2:161-73.
35. Mühlau M, Gaser C, Ilg R, Conrad B, Leibl C, Cebulla MH, et al. Gray Matter Decrease of the Anterior Cingulate Cortex in Anorexia Nervosa *Am J Psychiatry* 2007; 164:1850-7.
36. Roelofs A, van Turenout M, Coles MG. Anterior cingulate cortex activity can be independent of response conflict in Stroop-like tasks. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103:13884-9.
37. Botvinick MM, Cohen JD, Carter CS. Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends Cogn Sci* 2004; 8:539-46.
38. Polli FE, Barton JJ, Cain MS, Thakkar KN, Rauch SL, Manoach DS. Rostral and dorsal anterior cingulate cortex make dissociable contributions during antisaccade error commission. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:15700-5.

Dragan M. Pavlović
 Institut za neurologiju Kliničkog centra Srbije
 Dr Subotića 6, Beograd
 tel: (011) 3614 122
 e-mail: dpavlovic53@hotmail.com