

Skupne osnove duševnih bolezni?

Jure Bon¹ in Sanja Šešok²*

¹*Psihiatrična bolnišnica Begunje, Begunje na Gorenjskem*
²*Klinični center Ljubljana, SPS Nevrološka klinika, Ljubljana*

Povzetek: Duševne bolezni so kompleksne motnje višjih živčnih dejavnosti, vendar je v preteklosti medicina in znotraj nje psihiatrija možgane pojmovala kot funkcionalno dokaj homogeno strukturo, preko katere so na duševnost vplivale predvsem spremembe v ravnotežjih različnih kemičnih prenašalcev. Razvoj nevroznanosti in genetske raziskave zdaj že pomembno spreminjajo tudi pojmovanje samih duševnih bolezni. V prispevku s pomočjo primera depresivne motnje opozorimo na pomembnost sindromnega pristopa k raziskovanju duševnih bolezni. Opisana so novejša spoznanja o obstoju širšega omrežja za procesiranje čustvovanja in njegovi vpletenosti v nastanek podobnih simptomov tudi pri vrsti drugih duševnih bolezni, ki jih tradicionalno pojmuje kot sorodne ali pa povsem različne od depresivne motnje. Izkáže se, da je temeljno delovanje možganov smiselno povezovati z abstraktnjšimi kategorijami človeškega vedenja, kot na primer pri novejših ugotovitvah glede pomena delovanja orbitalne skorje, in v njih iskati podlago simptomov bolezni.

Ključne besede: psihiatrija, duševno zdravje, motnje čustvovanja, anksiozne motnje, nevronske mreže

Common bases of psychological illnesses?

Jure Bon¹ and Sanja Šešok²

¹*Psychiatric Clinic Begunje, Begunje, Slovenia*
²*University Medical Center Ljubljana, Neurological Clinic, Ljubljana, Slovenia*

Abstract: Psychological illnesses are complex disturbances in the higher-order neural functions. However, medicine (and psychiatry in its framework) treated them as functionally homogeneously structure in the past, where the psychological functioning has been influenced mainly by changes in the balance between different chemical transmitters. Recently the advancement of neuroscience as well as some empirical evidence of some genetic studies substantially change the understanding of psychological disturbances. In this article an attempt is being made to point out the importance of the syndromatic approach to study the psychological illness, using depression as an example. Recent knowledge is described on the existence of broader network for emotions processing and its role in symptoms of different psychological disturbances, which are traditionally treated as similar or dissimilar to depressive syndrome. It seems reasonable to link the basic brain functioning to more abstract categories of human behaviour, e.g. recent research outcomes about the orbital core functioning, and to search the foundations of the illness symptoms within.

Key words: psychiatry, mental health, emotional disorders, anxiety disorders, neural networks

CC=2520, 3210

*Naslov / address: dr. Jure Bon, Psihiatrična bolnišnica Begunje, Begunje 55, 4275 Begunje na Gorenjskem, Slovenija, e-mail: jurij.bon@pb-begunje.si

Problem iskanja ločnice med dušo in telesom je, če ga razumemo v njegovih širših okvirih, tudi problem sodobne psihiatrije. Duševne bolezni so v svoji osnovi kompleksne motnje višjih živčnih dejavnosti, ki posegajo v samo človekovo bistvo. Odnos družbe do duševnih bolnikov in njihovega zdravljenja je verjetno zato skozi celotno zgodovino sporen in poln nasprotujočih si pogledov. Psihiatrija je pri svojem razvoju sledila temeljnim zakonitostim razvoja vsake medicinske stroke. Posamezno bolezen se je z opazovanjem njenih simptomov in njenega časovnega poteka skušalo oddeliti od drugih bolezni in nato določiti njene notranje, biološke mehanizme. Vzporedno s tem procesom se je odvijalo tudi iskanje metod zdravljenja in velikokrat so prav naključna odkritja novih zdravil bistveno pripomogla k razjasnitvi temeljnih mehanizmov bolezni. Medicina je v drugi polovici 20. stoletja tehnološko izrazito napredovala in vsaj v osnovi pojasnila mehanizme mnogih bolezni. V tem času se je odkrilo tudi vrsto psihotropnih zdravil, ki so pomembno izboljšala možnosti zdravljenja večine duševnih bolezni. Tem odkritjem pa takrat ni takoj sledil tudi tehnološki napredek v nevroznanosti, zato je ostal splošen vtis vsaj delne ločenosti duševnih procesov in delovanja možganov. Možgane se je pojmovalo bolj kot nekakšno funkcionalno dokaj homogeno strukturo, preko katere so na duševnost vplivale predvsem spremembe v ravnotežjih različnih kemičnih prenašalcev. Psihiatrija se je zaradi takega pogleda deloma oddaljila od drugih medicinskih ved in iskala razlage simptomov na ravneh, ki so bližje samim duševnim procesom kot biološkim mehanizmom. Prepad med dušo in telesom se je tako še povečeval, zato ne preseneča, da so v današnjem času glede temeljnih mehanizmov duševnih bolezni možna tudi povsem nasprotna stališča. Dobro jih lahko ponazori nedavni spor med skupinami uporabnikov psihiatrije, ki z gladovno stavko poskušajo od predstavnikov ameriške psihiatrične zveze izsiliti en sam nedvomen dokaz o bioloških osnovah duševnih bolezni, ti pa jim odgovarjajo, da so le-te "tako nedvomne, kot je nedvomno, da zemlja kroži okrog sonca".

Tehnološki napredek se v nevroznanosti v večji meri dogaja šele v zadnjih desetletjih in prvič daje realno upanje, da bodo biološki mehanizmi duševnih bolezni postopoma pojasnjeni. Možgani se razkrivajo kot zelo heterogen sistem, sestavljen iz vzporedno porazdeljenih nevronskega omrežja, ki so ločena že v strukturnem, še bolj pa v funkcionalnem smislu. Počasi se uveljavlja stališče, da vsaki duševni aktivnosti odgovarja tudi sočasna aktivnost specifičnega nevronskega omrežja. Iz dosedanjih raziskav se nakazuje tudi, da je taka nevronska aktivnost (in seveda njej ustrezni duševni procesi) deloma pogojena z biološko konstitucijo posameznikovih možganov in da je nanjo možno bistveno vplivati z biološkimi dejavniki, kot so psihotropna zdravila. Tak pogled seveda odpira možnost, da smo ljudje v svojem bistvu precej manj svobodni, kot bi si želeli. Vendar pa se sočasno nabirajo tudi dokazi, da so za natančno smer razvoja posameznih možganskih struktur bistveni dražljaji, ki prihajajo iz okolja, in da je možno doseči podobne dolgotrajne spremembe v nevronske aktivnosti kot z zdravili tudi preko vplivov povsem duševnih dejavnikov, na primer v psihoterapevtskem procesu. Odnos med duševnim in telesnim se tako kaže kot celota, ki se je ne da razložiti z vzročno enosmernimi, redukcionističnimi principi.

Razvoj nevroznanosti zdaj že pomembno spreminja tudi pojmovanje samih duševnih bolezni. Njihovo opredeljevanje ne temelji več izključno le na fenomenološko-deskriptivnem pristopu, pri katerem se skuša z natančnim opredeljevanjem prisotnosti simptomov postavljati jasne meje med boleznimi, za katere se nato predpostavlja različne patofiziološke mehanizme. Identifikacija motenj v nevronskih omrežjih pri posameznih duševnih boleznih kaže na veliko stopnjo sorodnosti in prepletanja med posameznimi tradicionalno ločenimi skupinami bolezni. Genetske raziskave potrjujejo sorodnost shizofrenije, shizoafektivne in bipolarnе motnje, vrsta drugih raziskav pa opozarja na prepletanje patofizioloških procesov pri motnjah čustvovanja, anksioznih motnjah in boleznih odvisnosti. Iz te perspektive se zato zdi bolj upravičena usmeritev v iskanje bioloških mehanizmov posameznih simptomov. Bolezni so v tem primeru pojmovane prej kot sindromi s podobno klinično sliko, a različnimi vzroki. Vzročni dejavniki vplivajo v različnih delih skupnega nevronskega omrežja, ki je pomembno za nastanek določene bolezni. Njihova stična točka je posledična motnja v delovanju celotnega omrežja, kar se na zunaj kaže kot prisotnost bolezni. Njeno dejansko klinično sliko (kombinacijo prisotnih simptomov) pa določa razsežnost okvare delovanja skupnega omrežja.

S pomočjo primera depresivne motnje skušava opozoriti na pomembnost sindromnega pristopa k raziskovanju duševnih bolezni. Opisala bova novejša spoznanja o obstoju širšega omrežja za procesiranje čustvovanja in njegovi vpletenosti v nastanek podobnih simptomov tudi pri vrsti drugih duševnih bolezni, ki jih tradicionalno pojmujejo kot sorodne ali pa povsem različne od depresivne motnje. Motnje v delovanju omrežja so seveda povezane z motnjami v delovanju različnih neurotransmitterskih sistemov, vendar jih – ker je primarni namen prispevka opozoriti na obstoj samega omrežja – podrobneje ne omenjava.

Izsledki slikovnih raziskav pri motnjah čustvovanja in anksioznih motnjah

Depresivna in bipolarna motnja

Slikovne raziskave motenj čustvovanja (strukturno in funkcionalno magnetnoresonančno slikanje, pozitronska emisijska tomografija) kažejo na obstoj vrste strukturnih in funkcionalnih anomalij v večjem številu možganskih področij. Funkcionalne anomalije lahko opazimo že v mirovanju ali ob specifični miselni aktivnosti. Nekatere izmed njih sočasne in verjetno odražajo le sistemsko prilagoditev na patofiziološke procese bolezni. Druge anomalije vztrajajo tudi po umiku simptomov ob zdravljenju. V nekaterih področjih so prisotne tudi strukturne spremembe možganskega tkiva. Za ta področja različni dokazi potrjujejo, da so soudeležena pri modulaciji čustvenega vedenja in odzivih na stres, zato motnje v njih morda odražajo primarne patofiziološke

proces. Vsa področja skupaj verjetno tvorijo široko nevronske omrežje, v katerem lahko iščemo podlago za številne čustvene, motivacijske, kognitivne in vedenjske simptome ob motnjah čustvovanja.

Eno pomembnejših prefrontalnih področij je vsekakor anteriorni del cingulnega girusa (ACC), struktura v medialni prefrontalni skorji (glej sliko 1; str. 129). Raziskave bipolarnih motenj in depresij opazajo spremembe v dveh njegovih delih, subgenualnem (sgACC) in pregenualnem področju (pgACC). Pri levem sgACC se že zgodaj v razvoju bolezni pojavi zmanjšanje volumna tkiva, ki je verjetno posledica zmanjšane gostote nevpila (dendritov, aksonov in sinaptičnih stikov med njimi) in izgube glije. Ob strukturnih spremembah se pojavlja tudi splošna hipoaktivnost tega področja v primerjavi z aktivnostjo pri zdravih preiskovancih. Vendar pa se glede na računalniške simulacije predvideva, da je relativna aktivnost v preostalem tkivu sgACC v resnici zvišana, kar potrjujejo tudi opažanja, da se po zdravljenju z antidepresivi zmanjša (normalizira). Hiperaktivnost tega področja se sicer pojavlja tudi ob vznujanju žalostnih občutij pri zdravih prostovoljcih (Drevets, 2000a, 2000b; Mayberg in dr., 1999).

Ob vznujanju takih občutij opazajo hiperaktivnost tudi v pgACC. Občutja strahu, slabih slutenj in panike lahko že sama po sebi povzroči tudi električna stimulacija tega področja. Izsledki o pgACC so zaenkrat še nejasni, večina podatkov kaže na njegovo hiperaktivnost pri depresiji. Motnje delovanja se med depresivnimi stanji opaža tudi v posteriorni cingulni skorji (Drevets, 2000b; Sheline in Mintun, 2002).

Med ostalimi prefrontalnimi območji opazajo ob depresiji hiperaktivnost tudi v posteriornih delih orbitofrontalne skorje (pOFC) obojestransko, v levi ventrolateralni prefrontalni skorji (VLPFC) in v anteriorni inzuli. Tudi ta hiperaktivnost je začasna, ob zdravljenju se ublaži. Ne pojavlja se pri vseh bolnikih. Kadar se, je njena jakost obratno sorazmerna s stopnjo depresivnosti, zato predvidevajo, da ta področja blažijo pretirano aktivnost v drugih področjih, verjetno predvsem v amigdali. Podobno modulatorno vlogo imata verjetno tudi dorzomedialna (DMPFC) in anteriorna dorzolateralna prefrontalna skorja (aDLPFC), pri katerih se med depresijo opaža hipoaktivnost, ki se včasih ob zdravljenju z antidepresivi normalizira (Drevets, 2000b). Prav tako je v nekaterih izmed teh področij (pOFC, VLPFC, aDLPFC) prisotna tudi zmanjšanje gostote nevpila (Rajkowska in dr., 1999). Hipoaktivnost brez strukturnih sprememb opazajo tudi v ostalih delih dorzolateralne skorje (DLPFC) in v dorzalnem delu anteriornega cingulnega girusa (dACC), kjer se pojavlja tudi pri zdravih ljudeh ob vznujanju anksioznih stanj. Ob zdravljenju se normalizira. Hipoaktivnost je verjetno sekundarna, nastala naj bi zaradi recipročne deaktivacije teh dveh področij ob hiperaktivnosti ostalih delov omrežja (Drevets, 2000b; Mayberg in dr., 1999).

Pri nekaterih vrstah depresije se že v mirovanju opaža tudi hiperaktivnost v amigdali, ki je sorazmerna stopnji depresivnosti. Ob zdravljenju se normalizira. Ob prekinitvi vzdrževalne terapije se ponovno nekoliko zviša, povezana je z verjetnostjo ponovitve bolezni. Amigdala je zaradi svoje centralne vloge pri čustvenih in stresnih odzivih verjetno povezana z nastankom vrste depresivnih simptomov (Drevets, 2000b). Precej raziskav opaža pri bolnikih z depresijo in bipolarno motnjo tudi atrofijo

hipokampusa, ki se pojavlja predvsem ob daljšem skupnem trajanju bolezni. Nekateri zato predvidevajo, da atrofija nastane predvsem kot posledica bolezni same in nima neposredne zveze s primarnimi patofiziološkimi procesi (Davidson in dr., 2002; Sheline in Mintun, 2002). Nekaj novejših raziskav nakazuje tudi funkcionalne spremembe v delovanju hipokampusa, ki pa so povezane s kognitivnimi deficiti in prisotne že ob prvi epizodi bolezni (MacQueen in dr., 2003; Saxena in dr., 2001). Amigdala, OFC, VLPCF in sgACC so anatomsko močno povezani z mediodorzalnim jedrom talamusa in deli striatuma. V levem talamusu tako opažajo hiperaktivnost, pri ventralnem striatumu in kavdatnem jedru pa hipoaktivnost in atrofijo tkiva (Baumann in dr., 1999; Drevets, 2000b).

Anksiozne in s stresom povezane motnje

Spremembe pri anksioznih stanjih so v nasprotju z depresijo bolj omejene, zavzemajo le posamezna zgoraj opisana področja. Pri posttravmatski stresni motnji se kot najbolj značilna strukturna sprememba kaže atrofija hipokampusa, ki je povezana s kognitivnimi motnjami (predvsem z deficiti besednega spomina) in sorazmerna jakosti simptomov. Pojavi se pri različnih oblikah travmatskega dogodka, vendar šele kasneje v poteku bolezni. Pri funkcionalnih raziskavah opažajo hiperaktivnost v OFC, konici temporalnega lobusa in amigdali, ter hipoaktivnost v ACC, lateralnih in dorzalnih predelih prefrontalne skorje, kot je DLPFC (Charney in Drevets, 2002; Rauch in Shin, 2002).

Strukturne raziskave pri obsesivno kompulzivni motnji običajno opažajo zmanjšanje volumna kavdatnega jedra, funkcionalne pa hiperaktivacijo OFC in ACC ter različne spremembe aktivnosti v kavdatnem jedru. Stopnja hiperaktivnosti OFC je povezana z verjetnostjo odgovora na zdravljenje, ob njem se hiperaktivnost tudi ublaži (Rauch in Shin, 2002). Pri bolnikih s socialno fobijo ali s specifičnimi fobijami so zaenkrat opravili še zelo malo strukturnih raziskav, ki niso pokazale bistvenih razlik v volumnih tkiv. Funkcionalne raziskave pri specifičnih fobijah opažajo hiperaktivnost v različnih delih omrežja (ACC, pOFC, inzula, konica temporalnega lobusa, talamus), ki se pojavi ob izpostavljanju bolnikov averzivnim dražljajem. Pri bolnikih s socialno fobijo se ob izpostavljanju pojavlja hiperaktivnost v amigdali in hipokampusu (Rauch in Shin, 2002). Tudi glede panične motnje obstaja le manjše število strukturnih raziskav, ki nakazujejo strukturne spremembe v temporalnih področjih. Pri funkcionalnih raziskavah se ob mirovanju pojavljajo anomalije v delovanju hipokampusa, ob simptomatskih stanjih pa opažajo hipoaktivnost v obsežnem prefrontalnem območju (Rauch in Shin, 2002).

Pomen posameznih vozlov omrežja

Omrežje za procesiranje čustveno pogojenih informacij ni jasno definirano, vendar ga nakazujejo ugotovitve številnih raziskav na ljudeh in živalih, med drugim tudi podatki,

omenjeni zgoraj. Osnovo verjetno predstavlja limbično-talamo-kortikalno omrežje, ki vključuje amigdalo, hipokampus, medialni talamus, orbitalna (OFC in VLPFC) in medialna prefrontalna področja (sgACC, pgACC, DMPFC – glej sliko 2; str. 130). K omrežju spadajo tudi povratne kortiko-subkortikalne zanke (limbična in orbitofrontalna), ki ga povezujejo s specifičnimi deli bazalnih ganglijev. Nekateri predlagajo kot pomembna še področja, ki se z zgornjimi združujejo v pojmu anteriorne paralimbične skorje – inzulo in anteriorne dele temporalnega lobusa. Dorzalni deli prefrontalne skorje, kot sta DLPFC in dACC verjetno niso neposredno vpleteni v čustveno procesiranje (Drevets, 2000b; Rauch in Shin, 2002).

Čustveno procesiranje na splošno lahko razdelimo v tri sklope – evaluacijo, ekspresijo in subjektivno izkušnjo čustva. Med evaluacijo se oceni nagrajevalna vrednost posameznega dražljaja – stopnja njegove apetitivnosti ali averzivnosti, obenem se ga poveže s preteklimi izkušnjami in pogojenimi odzivi, upošteva pa se tudi trenutni kontekst, v katerem se nahaja, kar lahko bistveno spremeni njegov pomen. Čustvi strahu in tesnobe običajno pomenita začetek adaptivnega odziva na zaznano grožnjo ali stres, ki lahko prihaja iz zunanjega ali notranjega okolja, lahko pa sta tudi posledica notranjih kognitivnih procesov, kot so predvidevanje bodoče nevarnosti, neustrezna interpretacija trenutne ali spominjanje pretekle nevarnosti. Ekspresivni del čustvenega procesiranja sestavlja vrsta vedenjskih, endokrinih in avtonomnih odzivov organizma, izkustveni del pa predstavlja subjektivni občutek. Vse tri komponente so medsebojno uravnavane s kompleksnimi mehanizmi, ki preprečujejo pretirano ali predolgo izraženo čustev ali njihovo neustreznost trenutni situaciji (Charney in Drevets, 2002).

Amigdala

Amigdala zavzema osrednje mesto v omrežju. Recipročno je povezana tako s prefrontalnimi področji kot s talamusom, obenem pa lahko na njih vpliva tudi posredno preko limbične kortiko-subkortikalne zanke skozi bazalne ganglije. Nitje v ventralne dele striatuma, kot sta ventralni del kavdatnega jedra in *nucl. accumbens*, se namreč prekriva z nitjem iz prefrontalnih področij. Aktivnost amigdale je namenjena večim med seboj povezanim funkcijam. Sestavlja jo več jeder, od katerih so nekatera udeležena bolj pri evaluaciji dražljajev, druga pa preko svojih nadaljnjih povezav vplivajo na vse vrste čustvenih odzivov organizma. Informacije o zunanjem ali notranjem okolju prihajajo v amigdalo neposredno preko talamusa ali predelane skozi senzorično skorjo. Informacije o preteklih izkušnjah in kontekstualnem pomenu trenutne situacije prihajajo preko nitja iz prefrontalnih in medialnih temporalnih struktur. Amigdala verjetno ves čas (tudi izvenzavestno) nadzoruje okolje in se odziva predvsem na grozeče dražljaje, ki so lahko neposredni ali pa subtilni, prepoznani na primer v socialnih interakcijah. Dražljajem ustrezno prilagaja stopnjo vzburjenosti organizma, sproža nagonске odzive tipa “beg ali boj” in usmerja vedenje v iskanje dodatnih informacij. Njena primarna naloga ni sprožanje močnih čustvenih stanj, ampak trenutno prilagajanje vzburjenosti

stopnji potencialne nevarnosti v okolju.

Obenem pa amigdala skupaj s celotnim omrežjem sodeluje tudi pri procesih čustveno pogojenega učenja in pomnjenja, kar je morda sploh najpomembnejša skupna vloga omrežja. Nekateri dražljaji v okolju nosijo za organizem že prirojeno motivacijsko vrednost, ki mu napoveduje verjetnost doživetja ugodja ali neugodja v trenutni situaciji in temu ustrezno tudi usmerja njegovo vedenje. Preko aktivacije amigdale ob njih stečejo še procesi plastičnega preoblikovanja, v katerih tudi ostali, sočasni kontekstualni dražljaji, ki sestavljajo trenutno situacijo, pridobijo podoben motivacijski pomen. Njihova nova motivacijska vrednost se utrdi v dolgotrajnem spominu in samostojno napoveduje relativno verjetnost doživetja ugodja ali neugodja v prihodnjih podobnih situacijah, s čimer so ti dražljaji sposobni tudi sami sprožati čustvena stanja in usmerjati vedenje v smer iskanja ugodja ali izogibanja neugodja. Tako z amigdalo pogojeno učenje verjetno ne poteka samo ob grozečih (averzivnih) situacijah ampak tudi ob privlačnih (apetitivnih) situacijah. Aktivnost amigdale je pomembna predvsem na začetku učenja, vzpostavljene povezave na nivoju kortikalnih omrežij so kasneje relativno neodvisne od nje – amigdala takrat le spodbuja njihovo aktivacijo in deloma preprečuje njihovo ugašanje, ki ga posredujejo prefrontalna področja (Charney in Drevets, 2002; Rauch in Shin, 2002).

Prefrontalna področja

Prefrontalna področja sodelujejo pri kompleksnejši interpretaciji pomena zaznanih dražljajev. Sposobna so modulirati dejansko vedenje organizma glede na presojo o skupni nagajevalni vrednosti trenutne situacije (ali le ta glede na motivacijske vrednosti prisotnih dražljajev predstavlja večjo verjetnost ugodja ali neugodja). Preko njihove aktivnosti poteka tudi predvidevanje socialnega pomena možnih vedenjskih odzivov. Prefrontalna skorja je recipročno povezana z amigdalo, zato lahko vpliva na njeno aktivnost in na vse preko nje sprožene odzive organizma. Po preteku nevarnosti tako lahko ublaži obrambni odziv, ali pa ga povsem spremeni, če nek dražljaj organizmu ne predstavlja več nevarnosti (Charney in Drevets, 2002; Rauch in Shin, 2002).

Medialni deli prefrontalne skorje (sgACC, pgACC, DMPFC) verjetno inhibirajo delovanje amigdale, neposredno pa so povezani tudi z njenimi tarčnimi področji. Aktivni so predvsem pri dražljajih, ki so povezani s strahom in anksioznostjo. Vplivajo tudi na postopno ugašanje pogojenih odzivov na take dražljaje, kadar ti niso več ustrezni. Ugašanje verjetno poteka preko aktivne inhibicije amigdale, kar pomeni obliko novega, nasprotno usmerjenega učenja (Charney in Drevets, 2002). Orbitalni (OFC) in ventrolateralni (VLPFC) predeli delujejo podobno, vendar so aktivni ob širši vrsti dražljajev, tako averzivnih kot apetitivnih. Področja so močno aktivna predvsem, kadar se nagajevalna vrednost situacije hitreje spreminja in postaja pomen posameznih dražljajev za njeno napovedovanje neustrezen (Charney in Drevets, 2002).

Ostala področja

Povezave med amigdalo in medialnimi temporalnimi področji (hipokampus in sosednja območja) so pomembne za spominske procese. Procesi zapomnjenja so med čustveno obarvanimi stanji verjetno bolj učinkoviti prav zaradi stimulacije hipokampusa iz amigdale. Aktivnost hipokampusa pa je obratno pomembna pri priklicu podatkov iz dolgotrajnega spomina, kar je predpogoj za pravilno ovrednotenje celotnega konteksta trenutne situacije, ki nato določa dejansko aktivnost amigdale ob posameznih dražljajih (Rauch in Shin, 2002). Pomen konice temporalnega lobusa in posterioorne cingulne skorje ni povsem jasen. Obe območji verjetno predstavljata sekundarno asociacijsko področje, ki sodeluje pri prepoznavanju čustvenega pomena senzoričnih dražljajev. Konica temporalnega lobusa verjetno tudi modulira avtonomne telesne odzive pri čustvenih stanjih (Charney in Drevets, 2002).

Ventralni deli bazalnih ganglijev (nucl. accumbens, ventralna dela kavdatnega jedra in putamna) sodelujejo pri organizaciji motoričnega dela čustvenega odziva, obenem pa so v okviru limbične kortiko – subkortikalne zanke pomembni tudi pri reguliranju prepustnosti talamusa za dotekajoče senzorične informacije, preusmerjanju pozornosti in inhibiciji vsega drugega sočasno potekajočega, k cilju usmerjenega vedenja (Charney in Drevets, 2002; Rauch in Shin, 2002). Povezave med amigdalo in nucl. accumbensom so aktivne ob procesih učenja in pogojevanja čustvenih dražljajev. Obenem pa mezolimbična dopaminska pot, ki se konča v ventralnem striatumu, bistveno vpliva na vzpostavljanje pogojnih zvez predvsem pri apetitivnih dražljajih. Njena aktivnost kodira verjetno prisotnost nagrade. Predstavlja signal napake predvidevanja nagrade, neujemanje med naučeno motivacijsko vrednostjo dražljaja in trenutno realno nagrajevalno vrednostjo situacije. Pri nepredvideni nagradi je aktivnost večja in učenje stimulirano, pri napačno predvideni nagradi pa se aktivnost zniža in motivacijska vrednost dražljaja oslabi (Drevets, 2000b; Schultz, 2000).

Vloga omrežja pri nastanku simptomov

Vloge posameznih področij pri nastanku simptomov je težko zanesljivo razmejiti, ker celotno omrežje deluje sočasno. Zaradi recipročnosti povezav lahko motnja v katerem koli od delov vpliva na delovanje ostalih področij in povzroča splošno nestabilnost omrežja. Dokazi o vlogi posameznih področij so tako le posredni, izhajajo predvsem iz ugotovljenih sprememb ob različnih boleznih ali eksperimentalnih lezijah pri živalih (slika 3; str. 131).

Motnje čustvovanja

Opažene funkcionalne spremembe pri depresivnih stanjih so precej heterogene, zato predvidevajo, da verjetno izvirajo iz biološko različnih podtipov depresij. Precej

simptomov depresivnih in anksioznih stanj se lahko pojasni s patološko hiperaktivnostjo amigdale. Pri nekaterih oblikah depresivne motnje je aktivnost amigdale povečana že v mirovanju. Stopnja hiperaktivnosti je sorazmerna jakosti depresivnih simptomov. Za nastanek simptomov so verjetno pomembne njene eferentne povezave z različnimi jedri in strukturami. Električna stimulacija amigdale pri ljudeh povzroča anksioznost, strah, disfориčnost in spominjanje čustveno neprijetnih dogodkov. Pretirano vzbujanje sistemov za deklarativni spomin hipotetično lahko pomeni podlago spominjanju čustveno neprijetnih in krivdo vzbujajočih dogodkov, ki ga v obliki ruminacij lahko opazimo pri nekaterih depresivnih bolnikih. Stimuliranje povezave s periakveduktalno sivino povzroča pri živalih ekvivalente socialnega umika in paničnih napadov, stimuliranje lateralnega hipotalamusa in locus ceruleus zvišan tonus simpatičnega avtonomnega živčevja, splošno vzbujenost organizma in nespečnost, stimuliranje jeter parasimpatičnega živčevja gastrointestinalne in genitourinarne motnje, aktivacija povezave v ventralni striatum pa zavre vse k cilju usmerjeno vedenje, kar lahko predstavlja ekvivalent motenj voljnega vedenja. Amigdala tudi neposredno in posredno preko svojih povezav s hipotalamusom vpliva na povečano sproščanje neuropeptida CRH, ki poleg svoje vloge v hipotalamo-hipofizno-adrenalni osi deluje tudi kot nevrottransmitter v različnih možganskih področjih – pri živalih povzroča ekvivalent anksioznosti, motnje apetita, spanja in libida. Končni odziv osi je dvig glukokortikoidne aktivnosti v telesu, ki preko pozitivne povratne zanke še stopnjuje aktivnost amigdale, nekateri pa jo povezujejo tudi z nastankom psihotičnih simptomov pri depresiji. Motnja delovanja amigdale verjetno lahko povzroča tudi neustrezne interpretacije socialnih in čustveno obarvanih dražljajev. Pomembno je namreč vpletena v procesiranje čustvenih spominov, prepoznavo strahu in žalosti v obraznih izrazih in govorjenem jeziku. Pri bolnikih z lezijami amigdale ali z depresivno motnjo so te funkcije okvarjene, pri bilateralni poškodbi pa lahko podobno kot živali povsem izgubijo sposobnost ocene nevarnosti določene situacije, kar se ujema z bistveno lastnostjo večine anksioznih stanj – pretirano averzivno reakcijo na nevtralne ali blago stresne dražljaje. Hiperaktivnost amigdale pri depresivnih bolnikih vztraja tudi med spanjem, normalizira pa se ob zdravljenju z antidepresivi. Predklinične raziskave potrjujejo, da antidepresivi inhibitorno delujejo na amigdale (Canli, Zhao, Brewer, Gabrieli in Cahill, 2000; Casey in dr., 2000; Davidson in dr., 2002; Drevets, 2000b; Lindley in dr., 1999). Vprašljivo je, zakaj taka hiperaktivnost sploh nastane. Hipotetično je možno, da je odgovorna primarna okvara v amigdali sami, lahko pa bi bile zanjo odgovorne tudi motnje v delovanju prefrontalnih struktur, ki jo normalno inhibirajo. Bolniki s hiperaktivnostjo amigdale predstavljajo le del vseh bolnikov z depresijo, običajno jih označuje visoka stopnja anksioznosti.

Medialna prefrontalna področja so vpletena predvsem v regulacijo aktivnosti amigdale in njenih tarčnih področij ob anksioznosti in strahu, zato bi njihova disfunkcija lahko prispevala k pojavu anksioznih simptomov. Prisotnost strukturnih sprememb na teh mestih lahko pomeni, da se v njih skriva primarno mesto okvare. Njihova aktivnost se običajno poveča ob stanjih anksioznosti ali strahu tako pri zdravih ljudeh kot bolnikih. Lezije medialnih prefrontalnih struktur pri ljudeh povzročijo nenormalne avtonomne

odzive na averzivne dražljaje, nesposobnost občutenja čustev ob abstraktnih konceptih, ki jih ponazarjajo, ter nezmožnost predvidevanja posledic socialnega vedenja. sgACC je povezan tudi z začetkom mezolimbicne dopaminske poti, zato njegova disfunkcija lahko prispeva k motnjam volje, motivacije in občutenja užitka pri depresiji (Charney in Drevets, 2002; Drevets, 2000b).

Predvidevanje in odločanje na osnovi skupne nagrajevalne vrednosti določenega vedenja sta sicer bolj lastnosti orbitalnih in ventrolateralnih prefrontalnih področij, ki so udeležena v modulaciji odzivov na vse vrste dražljajev, tako apetitivnih kot averzivnih. Hiperaktivnost teh področij se opaža tako pri depresiji kot pri fobijah, obsesivno-kompulzivni, posttravmatski in panični motnji. Aktivnost je obratno sorazmerna z izraženostjo obsesivnih, anksioznih in depresivnih simptomov, zato se predvideva, da jih ta prefrontalna področja verjetno blažijo preko inhibicije amigdale in drugih področij (nekateri avtorji pripisujejo podobno vlogo tudi hiperaktivnosti sgACC). Antidepresivno zdravljenje hiperaktivnost normalizira (predvidoma zaradi normalizacije delovanja amigdale), psihoterapija ali transkranijska magnetna stimulacija pa jo nasprotno še ojačata. Kadar se ob električni stimulaciji amigdale sočasno stimulira tudi orbitalna področja, se izzvani simptomi močno ublažijo. Aktivna inhibicija amigdale najbrž predstavlja poskus ugašanja pogojenih povezav med dražljaji in čustvenimi odzivi, ker ne ustrezajo dejanski nevarnosti situacije. Ob zaporednih izpostavitvah averzivnim dražljajem se pri zdravih ljudeh sprva močna aktivnost amigdale ublaži ob naraščanju aktivnosti orbitalne skorje. Podobno hiperaktivnost opažajo tudi po izpostavitvi apetitivnim dražljajem, ki ne prinašajo pričakovane nagrade. Bolniki z lezijami orbitalnih področij imajo težave pri nalogah, ki zahtevajo predvidevanje nagrade ali kazni ter odločanje o usmerjanju vedenja na tej podlagi. Vztrajajo pri vedenjih, ki niso nagrajevana in težko spreminjajo vedenjske strategije, kadar se zahteve naloge spreminjajo (Brody in dr., 1999; Charney in Drevets, 2002; Davidson in dr., 2002; Drevets, 2000b; Teneback in dr., 1999).

Hiperaktivnost teh področij pri motnjah čustvovanja zato lahko pomeni endogene poskuse inhibicije neustreznih odzivov. Glede na opažene strukturne spremembe v njih pa je možno tudi, da pri nekaterih skupinah bolnikov pomenijo primarno mesto okvare. Eden bolj temeljnih kognitivnih simptomov depresije, za katerega se predvideva, da bi lahko spadal tudi med prodromalne simptome bolezni, je "stanje brezupnosti". Teoretično je opredeljeno kot neustrezno predvidevanje, da bo vsako vedenje vedno pripeljalo do najmanj želenega rezultata – torej bi lahko izviralo tudi iz motenj delovanja orbitalne skorje. Delovanje orbitalne skorje je sicer lahko moteno na bolj ali manj specifične načine – pri depleciji serotonina se pri zdravih ljudeh pojavijo enake težave ob nalogah predvidevanja nagrade in kazni kot pri bolnikih s strukturnimi lezijami OFC. Pri depresivnih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo opažajo hipoaktivnost OFC in DMPFC, kar nakazuje, da lahko tudi deplecija dopamina pripelje do okvare delovanja teh področij. Ta opažanja so povezana s splošnimi ugotovitvami, da lahko lezija kjerkoli v omrežju povzroči podobno izraženost simptomov preko nestabilnosti celotnega sistema. Tumorji ali lezije v prefrontalnih ali striatalnih področjih pri bolnikih na splošno

povečajo verjetnost razvoja depresije, prav tako je ta večja pri bolnikih s Parkinsonovo in Huntingtonovo boleznijo. Namerno prekinjanje povezav med striatumom in OFC povzroči depresivno stanje samo v primeru, ko se pusti povezave med amigdalo in striatumom intaktne. Ob prekinitvi obeh poti se depresivni simptomi ne izrazijo, kar izkoriščajo pri kirurških posegih ob rezistentnih depresijah (Davidson in dr., 2002; Drevets, 2000b).

Pri bolnikih z atrofijo kortikalnih ali subkortikalnih struktur (cerebrovaskularne bolezni, postinfarktna stanja, Parkinsonova in Huntingtonova bolezen, Alzheimerjeva demenca, alkoholizem) se velikokrat pojavi sekundarna depresija. Nekatere raziskave opazajo, da so v teh primerih atrofične spremembe omejene prav na dele omrežja za čustvovanje in na belo možganovino, ki jih povezuje, v drugih področjih pa jih ne najdejo (Kumar in dr., 1998; Sheline in Mintun, 2002).

Dorzalni deli prefrontalne skorje, kot sta DLPFC in dACC, niso neposredno vpleteni v čustveno procesiranje. Obe področji sta pomembni bolj za osnovne kognitivne sposobnosti, kot so usmerjanje pozornosti in procesiranje besednih in vidnoprstorskih informacij v delovnem spominu (Bechara, Damasio, Tranel in Anderson, 1998). Med depresivnimi stanji opazajo njuno hipoaktivnost, za katero se predvideva, da je sekundarna. Med funkcionalnimi raziskavami se namreč večkrat opazja, da hiperaktivnost določenih področij običajno spremlja hipoaktivnost ostalih, kar naj bi nakazovalo mehanizme selektivnega preusmerjanja pozornosti v določeno možgansko aktivnost. Hipoaktivnost v DLPFC je podobna hipoaktivnosti v tem področju pri drugih duševnih boleznih, kot je shizofrenija. Na tej osnovi predvidevajo, da pomeni morda skupno podlago simptomov, kot sta revnost in upočasnjenost mišljenja, ki ju lahko najdemo pri obeh boleznih. Obenem je ta hipoaktivnost lahko tudi vzrok prehodnih motenj spomina, pozornosti in vidnoprstorskih sposobnosti ob depresivnih stanjih (Drevets, 2000b).

Atrofijo hipokampusa se opazja pri depresiji in posttravmatski stresni motnji. Zaenkrat še ni jasno, ali pomeni predispozicijo za razvoj obeh motenj, ali je njuna posledica. Hipokampus je ena izmed najbolj plastičnih struktur v možganih, obenem pa je zaradi velike gostote glukokortikoidnih receptorjev tudi najbolj občutljiv za posledice kroničnega stresa s povišanjem kortizola. V kolikor je soudeležen pri izražanju depresivnih ali anksioznih simptomov, gre najverjetneje za motnje v prepoznavi konteksta situacije. Pravilna prepoznavna je bistvena za subtilno regulacijo odzivov na averzivne dražljaje, ki predstavljajo različno stopnjo realne nevarnosti glede na kontekst, v katerem se nahajajo. Nekateri raziskovalci poudarjajo, da se vrsto depresivnih simptomov lahko konceptualizira kot čustvene odzive, ki so še v mejah normalnega razpona, vendar izraženi v neustreznih kontekstih (Davidson in dr., 2002).

Anksiozne motnje

Spremembe v delovanju omrežja pri anksioznih in s stresom povezanih motnjah so bolj omejene, kar omogoča postavljanje bolj specifičnih hipotez o patofizioloških procesih

pri njih. Glavna značilnost posttravmatske stresne motnje je podoživljanje travmatskega dogodka, ki se sproži ob različnih dražljajih, ki neposredno ali posredno spominjajo nanj. Dražljaji ne sprožajo vedno podoživljanja v celoti, ampak lahko tudi samo stopnjujejo občutek neugodja. Hipoteze zato predvidevajo motnjo v omrežju za čustveno pogojeno učenje in spominjanje. V skladu s tem se pri nekaterih raziskavah posttravmatske stresne motnje res opaža funkcionalne spremembe, ki so zelo podobne spremembam pri depresiji: hiperaktivnost amigdale, hipoaktivnost medialnih prefrontalnih področij (ACC, ki običajno modulira delovanje amigdale in sodeluje pri ugašanju s strahom pogojenih odzivov), hiperaktivnost orbitalne skorje ter hipoaktivnost dorzolateralnih področij. Vprašljivo je, kateri deli tega neravnotežja predstavljajo biološko predispozicijo za razvoj motnje in kateri sistemske prilagoditve nanjo. Bolezen se sicer pojavi le pri največ petini ljudi, ki so izpostavljeni enakim travmatskim dogodkom, zato najbrž je pogojena z biološko predispozicijo. Glede opaženih sprememb volumna hipokampusa ostaja nejasno, ali nastanejo kot posledica motnje ali bi spadali v sklop predispozicije za njen razvoj. Možno je, da skupaj z deaktivacijo dorzolateralne skorje prispevajo k opaženim deficitom besednega spomina in pozornosti (Charney in Drevets, 2002; Rauch in Shin, 2002).

Pri obsesivno-kompulzivni motnji se primarna lezija predvidoma nahaja v okviru limbične ali orbitofrontalne kortiko-subkortikalne zanke. Strukturne spremembe kavdatnega jedra in z njimi povezane funkcionalne motnje naj bi povzročile pretirano prepustnost talamusa za dražljaje in posledično hiperaktivnost področij skorje. Hiperaktivnost orbitalne skorje naj bi bila hipotetično povezana s poskusi prekinitve situaciji neustreznih obsesivnih misli, hiperaktivnost ACC pa s splošno anksioznostjo. Kompulzije naj bi kot ponavljajoča se motorična dejanja imela vlogo ojačanja delovanja striatuma in s tem uravnoteženja delovanja celotnega omrežja. Izvajanje ponavljajočih motoričnih dejanj pri zdravih ljudeh namreč dejansko ojača delovanje striatuma in vpliva na talamično prepustnost, pri bolnikih z obsesivno-kompulzivno motnjo pa se ta učinek ne pojavi. Pomembnost kortiko-subkortikalnih zank za nastanek obsesivno-kompulzivne motnje potrjuje tudi vrsta nevroloških bolezni, ki prizadanejo bazalne ganglije in ki se izražajo z motoričnimi ali kognitivnimi ekvivalenti obsesivno-kompulzivnih simptomov (Charney in Drevets, 2002; Rauch in dr., 1997; Rauch in Shin, 2002).

Panično motnjo označujeta kronično povišana stopnja anksioznosti in spontani panični napadi, ki nastopijo tudi brez jasnih sprožilnih dejavnikov. Modeli bolezni predvidevajo pretirano odzivnost amigdale na relativno nepomembne averzivne dražljaje, ali pa nesposobnost omejevanja normalnih odzivov na njih, pri čemer bi pomembno vlogo lahko igrala hipokampalna področja. Funkcionalne raziskave kažejo na motnje delovanja hipokampusa v mirovanju in široke deaktivacije kortikalnih področij med paničnimi napadi, kar deloma potrjuje trenutne modele bolezni (Charney in Drevets, 2002; Rauch in Shin, 2002).

Jasnih nevroanatomskih modelov dogajanj pri fobijah zaenkrat še ni. Možno je, da gre za priučene odzive na averzivne dražljaje, ali pa moteno regulacijo v specifičnih

omrežjih za ocenjevanje nevarnosti v različnih situacijah. Rezultati funkcionalnih raziskav pri enostavnih fobijah kažejo hiperaktivnost v večini vozlov omrežja, kar ne more povedati nič specifičnega o patofiziologiji motenj. Nasprotno pa se pri bolnikih s socialno fobijo pojavlja izolirana hiperaktivnost v amigdali in hipokampusu ob opazovanju različnih izrazov človeških obrazov (Rauch in Shin, 2002; Schneider in dr., 1999).

Bolezni odvisnosti

Če so motnje čustvovanja in anksiozne motnje povezane predvsem s procesiranjem averzivnih dražljajev v omrežju za čustvovanje, pa bolezni odvisnosti predstavljajo njihov nasprotni pol. Aktivnost omrežja je zelo pomembna tudi pri procesiranju dražljajev, ki prinašajo organizmu ugodje. Amigdala je v večji meri aktivna v začetnih fazah čustveno pogojenega učenja, pri katerem se vzpostavljajo pozitivne pogojne zveze med dražljaji v okolju, ki napovedujejo možnost nagrade. Ko so zveze vzpostavljene, lahko ostanejo relativno trajne, vedenje se usmerja preko aktivacije naučenih vzorcev, ki jo sprožajo prefrontalna področja, med njimi predvsem orbitalna skorja. Ventralni deli striatuma (nucl. accumbens) in mezolimbčna dopaminska pot, ki projicira v njih, posredujejo pri vzpostavljanju pogojenih vzorcev vedenja. Aktivnost mezolimbčne poti je deloma povezana s samim subjektivnim občutkom užitka, obenem pa predstavlja tudi signal napake predvidevanja nagrade, ki ob velikih odstopanjih sproža novo učenje in spreminjanje neustreznih vzorcev. Omrežje med temi področji zato nekateri imenujejo tudi nagrajevalni sistem. Evolucijsko je zelo star, namenjen je predvsem usmerjanju vedenja v za preživetje pomembne aktivnosti, kot sta hranjenje in spolnost, verjetno pa tudi v kompleksnejše aktivnosti, kot je boj za napredovanje na socialni hierarhični lestvici. Droge v tem oziru predstavljajo močne umetne pozitivne ojačevalce. Delujejo na zelo različne dele celotnega sistema, vendar je eden njihovih končnih skupnih učinkov prav dvig aktivnosti v mezolimbčni in mezokortikalni dopaminski poti, amigdali, ventralnem striatumu in prefrontalnih področjih, kar močno ojača pozitivno pogojeno učenje. Sistem sam je zaradi potrebne odzivnosti na spremembe v okolju uravnotežen v občutljivem ravnotežju. Droge kot močni ojačevalci zato v njem povzročajo nenaravne, dolgotrajne plastične spremembe, ki se na zunaj kažejo kot trdovratni, kompulzivni vzorci vedenja, usmerjenega v iskanje droge kljub vsem neželanim dolgoročnim posledicam, ali pa kot sprožanje hrepenenja po drogi ob relativno nepomembnih dražljajih, ki spominjajo na pretekle situacije uživanja droge. Osrednji pomen pri nesposobnosti prilagajanja sistema ima verjetno motnja v delovanju orbitalne skorje – odvisni bolniki se na nevropsiholoških preizkusih hazardiranja, ki zahtevajo pravilno presojo o dolgoročni verjetnosti nagrade ali kazni, uvrščajo med bolnike s strukturnimi lezijami mOFC in zdrave preiskovance, sicer pa se drugih motenj izvršitvenih dejavnosti pri njih ne opazi.

Neuravnoteženost omrežja za čustvovanje vpliva tudi na druge njegove funkcije, zato ne preseneča, da se bolezni odvisnosti velikokrat prekrivajo s komorbidnimi motnjami čustvovanja. Sistem postane v času abstinence že tudi sicer slabo občutljiv

za naravne apetitivne dražljaje, kar verjetno vpliva na izgubo volje in motivacije ter pojav disforičnega čustvovanja. (Fried in dr., 2001; London, Ernst, Grant, Bonson in Weinstein, 2000; Nestler, 2001, 2002; Schultz, 2000). Dosedanje funkcionalne raziskave pri odvisnih bolnikih so opazovale predvsem njihovo možgansko aktivnost v pogojih vzbujanja hrepenenja po drogi. Največ raziskav je bilo opravljenih pri kokainskih odvisnikih. Rezultati posameznih raziskav se sicer razlikujejo, vendar praktično vse opažajo hiperaktivnost v posameznih delih omenjenega omrežja za čustvovanje – amigdali, jedru accumbens, kavdatnem jedru, talamusu, orbitalni in anteriorni cingulni skorji ter inzuli. Zanimivo je, da se hiperaktivnost pojavlja tudi v dorzolateralni prefrontalni skorji, česar se pri motnjah čustvovanja in anksioznih stanjih ni opazalo. Pri bolnikih, odvisnih od alkohola se podobno pojavlja precej sprememb v delovanju posameznih področij, vendar jih od zdravih zanesljivo loči le hiperaktivnost v kavdatnem jedru (Hommer, 1999).

Zaključek

Telesno in duševno se s sodobnimi raziskavami v nevroznanosti dejansko čedalje bolj zbližuje. Ob tem je vse bolj očitno tudi, da ločnica med obema ni enostavna, ampak prej kompleksna in zamegljena. Bolezni, kot so motnje čustvovanja, anksiozne motnje in odvisnosti, tudi na kliničnem nivoju že dolgo kažejo določeno stopnjo sorodnosti, vsaj kar se tiče njihove sopojsnosti. Funkcionalne raziskave delovanja možganov lahko preko prikaza delovanja nevronske omrežij in njihovih motenj dajo trdnejšo teoretično podlago kliničnim opažanjem. Težje pa je iz nevrobioloških dokazov sklepati o mehanizmi nastanka posameznih psihopatoloških simptomov. Verjetno je temeljno delovanje možganov bolj smiselno povezovati z abstraktnejšimi kategorijami človeškega vedenja, kot na primer pri novejših ugotovitvah glede pomena delovanja orbitalne skorje, in v njih iskati podlago simptomov bolezni.

Literatura

- Baumann, B., Danos, P., Krell, D., Diekmann, S., Leschinger, A., Stauch, R. in dr. (1999). Reduced volume of limbic system-affiliated basal ganglia in mood disorders: Preliminary data from a post mortem study. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 11, 71–78.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D. in Anderson, S.W. (1998). Dissociation of working memory from decision-making within the human prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 18, 428–437.
- Brody, A.L., Saxena, S., Silverman, D.H.S., Alborzian, S., Fairbanks, L.A., Phelps, M.E. in dr. (1999). Brain metabolic changes in major depressive disorder from pre- to post-treatment with paroxetine. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 91, 127–139.
- Canli, T., Zhao, Z., Brewer, J., Gabrieli, J.D.E. in Cahill, L. (2000). Event-related activation in

- the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience. *Journal of Neuroscience*, 20, 99.
- Casey, B.J., Thomas, K.M., Eccard, C.H., Drevets, W.C., Dahl, R.E., Whalen, P.J. in dr. (2000). Functional responsivity of the amygdala in children with disorders of anxiety and major depression. *Neuroimage*, 11 (suppl), 249.
- Charney, D.S. in Drevets, W.C. (2002). Neurobiological basis of anxiety disorders. V K.L. Davis, D. Charney, J.T. Coyle in C. Nemeroff (Ur.), *Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress*. American College of Neuropsychopharmacology (str. 901-930). Dosegljivo na <http://www.acnp.org/g5>.
- Davidson, R.J., Lewis, D.A., Alloy, L.B., Amaral, D.G., Bush, G., Cohen, J.D. in dr. (2002). Neural and Behavioral Substrates of Mood and Mood Regulation. *Biological Psychiatry*, 52, 478–502.
- Drevets, W.C. (2000a). Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Progress in Brain Research*, 126, 413–431.
- Drevets, W.C. (2000b). Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological Psychiatry*, 48, 813-829.
- Fried, I., Wilson, C.L., Morrow, J.W., Cameron, K.A., Behnke, E.D., Ackerson, L.C. et al. (2001). Increased dopamine release in the human amygdala during performance of cognitive tasks. *Nature Neuroscience*, 4, 201-206.
- Hommer, D.W. (1999). Functional imaging of craving. *Alcohol Research & Health*, 3, 188-196.
- Kumar, A., Jin, Z., Bilker, W. et al. (1998). Late-onset minor and major depression : early evidence for common neuroanatomic substrates detected by using MRI. *Proceedings of the National Academy of Science in USA*, 95, 7654-7658.
- Lindley, S.E., Bengoechea, T.G., Schatzberg, A.F. et al. (1999). Glucocorticoid effects on mesotelencephalic dopamine neurotransmission. *Neuropsychopharmacology*, 21, 399-407.
- London, E.D., Ernst, M., Grant, S., Bonson, K. in Weinstein, A. (2000). Orbitofrontal cortex and human drug abuse. *Cerebral cortex*, 10, 334-342.
- MacQueen, G.M., Campbell, S., McEwen, B.S., Macdonald, K., Amano, S., Joffe, R.T. et al. (2003). Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proceedings of the National Academy of Science in USA*, 100, 1387-1392.
- Mayberg, H.S., Liotti, M., Brannan, S.K., McGinnis, B.S., Mahurin, R.K., Jerabek, P.A. in dr. (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: Converging PET findings in depression and normal sadness. *American Journal of Psychiatry*, 156, 675–682.
- Nestler, E.J. (2001). Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature Reviews in Neuroscience*, 2, 119-128.
- Nestler, E.J. (2002). From neurobiology to treatment : progress against addiction. *Nature Neuroscience*, 5, 1076-1079.
- Rajkowska, G., Miguel-Hidalgo, J.J., Wei, J., Dilley, G., Pittman, S.D., Meltzer, H.Y. in dr. (1999). Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biological Psychiatry*, 45, 1085–1098.
- Rauch, S.L., Whalen, P.J., Savage, C.R. et al. (1997). Striatal recruitment during an implicit sequence learning task as measured by functional magnetic resonance imaging.

- Human Brain Mapping*, 5, 124-132.
- Rauch, S.L. in Shin, L.M. (2002). Structural and functional imaging of anxiety and stress related disorders. V K.L. Davis, D. Charney, J.T. Coyle in C. Nemeroff (Ur.), *Neuropsychopharmacology : The fifth generation of progress*. American College of Neuropsychopharmacology; (str. 953-966). Dosegljivo na <http://www.acnp.org/g5>.
- Saxena, S., Brody, A.L., Ho, M.L., Alborzian, S., Ho, M.K., Maidment, K. in dr. (2001). Cerebral metabolism in major depression and obsessive-compulsive disorder occurring separately and concurrently. *Biological Psychiatry*, 50, 159–170.
- Schneider, F., Weiss, U., Kessler, C. et al. (1999). Subcortical correlates of differential classical conditioning of aversive emotional reactions in social phobia. *Biological Psychiatry*, 45, 863-871.
- Schultz, W. (2000). Multiple reward signals in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 1, 199-207.
- Sheline, Y.I. in Mintun, M.A. (2002). Structural and functional imaging of affective disorders. V K.L. Davis, D. Charney, J.T. Coyle in C. Nemeroff (Ur.), *Neuropsychopharmacology : The fifth generation of progress*. American College of Neuropsychopharmacology; (str. 1065-1080). Dosegljivo na <http://www.acnp.org/g5>.
- Teneback, C.C., Nahas, Z., Speer, A.M., Molloy, M., Stallings, L.E., Spicer, K.M., in dr. (1999). Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 11, 426–435.