

KAJ NAM LAHKO SLIKOVNE RAZISKAVE POVEDO O RAZPOLOŽENJSKIH IN ANKSIOZNIH MOTNJAH

Jure Bon, Sanja Šešok***

UVOD

Razvoj nevroznanosti zdaj že pomembno spreminja pojmovanje duševnih bolezni. Njihovo opredeljevanje ne temelji več le na fenomenološkem deskriptivnem pristopu, pri katerem se skuša z natančnim določanjem prisotnosti simptomov postavljati jasne meje med bolezenskimi sindromi, tem pa predpostavljati 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 pri raziskovanju bolezni zdi bolj upravičena usmeritev v iskanje bioloških mehanizmov posameznih simptomov. Klinično sliko duševnih bolezni v tem primeru pojmujejo bolj kot skupni končni izraz različnih vzročnih dejavnikov, ki delujejo v možganih. Dejavniki lahko vplivajo v različnih delih skupnega nevronskega omrežja, ki je pomembno za nastanek določene bolezni. Njihova stična točka je posledična motnja v delovanju celotnega omrežja, dejansko klinično sliko bolezni (kombinacijo prisotnih simptomov) pa določa razsežnost motnje v omrežju.

V prispevku nameravava avtorja z depresivno motnjo kot primerom opozoriti na pomembnost v simptome usmerjenega 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 neurotransmiterskih sistemov, vendar jih - ker je primarni namen prispevka opozoriti na obstoj samega omrežja - podrobneje ne omenjava.

* Jure Bon, dr.med., Psihiatrična bolnišnica Begunje, e : jurij.bon@pb-begunje.si

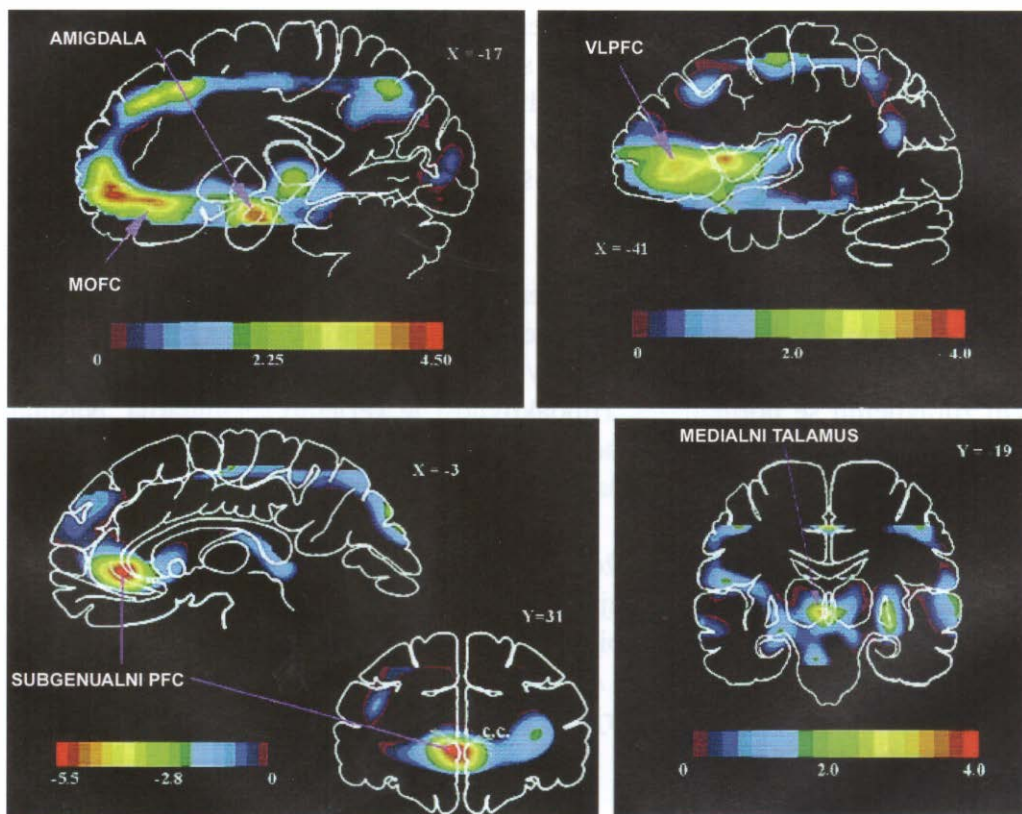
** Sanja Šešok, univ.dopl.psihol., SPS Nevrološka klinika, Klinični center Ljubljana, e : sanja.sesok@uni-lj.si

IZSLEDKI SLIKOVNIH RAZISKAV PRI MOTNJAH ČUSTVOVANJA IN ANKSIOZNIH MOTNJAH

Depresivna in bipolarna motnja

Slikovne raziskave motenj čustvovanja (strukturno in funkcionalno magnetno-resonančno 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 z različnimi dokazi potrjujejo, da so soudeležena pri modulaciji čustvenega vedenja in odzivih na stres, zato motnje v njih morda odražajo primarne patofiziološke procese. Vsa področja skupaj verjetno tvorijo široko nevronske omrežje, v katerem lahko, ob motnjah čustvovanja, iščemo podlago za številne čustvene, motivacijske, kognitivne in vedenjske simptome.

Eno pomembnejših prefrontalnih področij je vsekakor anteriorni del cingulnega girusa (ACC), struktura v medialni prefrontalni skorji (glej sliko 1). Z raziskavami bipolarnih motenj in depresije 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 nevro-pila (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 glede na računalniške simulacije predvidevajo, 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 vzburjanju žalostnih občutij pri zdravih prostovoljcih (Drevets 2000a; Drevets 2000b; Mayberg in dr. 1999).



Slika 1. Funkcionalne spremembe v različnih možganskih področjih pri depresivni motnji. MOFC = medialna orbitalna skorja; VLPFC = ventrolateralna prefrontalna skorja (povzeto po Drevets 2000a).

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

Med ostalimi prefrontalnimi območji opažajo 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 med depresijo opažajo hipoaktivnost, ki se včasih ob zdravljenju z antidepresivi normalizira (Drevets 2000a). Prav tako je v nekaterih izmed teh področij (pOFC, VLPFC, aDLPFC) prisotno tudi zmanjšanje gostote nevpila (Rajkowska in dr. 1999).

Hipoaktivnost brez strukturnih sprememb opažajo 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 2000a; Mayberg in dr. 1999).

Pri nekaterih vrstah depresije že v mirovanju opažajo 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 2000a).

V precejšnjem številu raziskav opažajo 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 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 (Saxena in dr. 2001; MacQueen in dr. 2003).

Amigdala, OFC, VLPFC 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 (Drevets 2000a; Baumann in dr. 1999).

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 2002; Rauch 2002).

S strukturnimi raziskavami pri obsesivno kompulzivni motnji običajno opažajo zmanjšanje volumna kavdatnega jedra, s funkcionalnimi 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 2002).

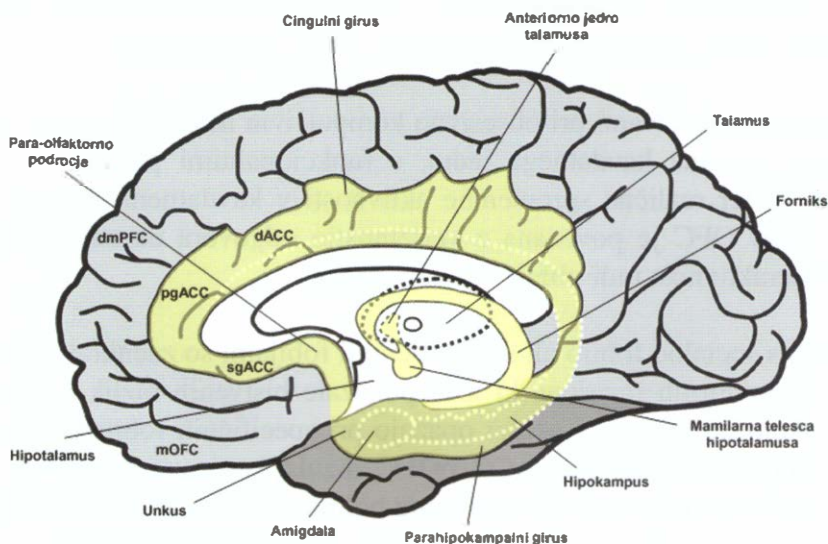
Pri bolnikih s socialno fobijo ali s specifičnimi fobijami so zaenkrat opravili še zelo malo strukturnih raziskav, ki niso pokazale bistvenih razlik v volumnih tkiv. S funkcionalnimi raziskavami opažajo pri specifičnih fobijah hiperaktivnost v različnih delih omrežja (ACC, pOFC, inzula, konica temporalnega 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 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 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 malo prej. 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). 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

zgorjnimi združujejo v pojmu anteriorne paralimbicne skorje - inzulo in anteriorne dele temporalnega lobusa. Dorzalni deli prefrontalne skorje, kot sta DLPFC in dACC verjetno niso neposredno vpleteni v čustveno procesiranje (Drevets 2000a; Rauch 2002).



Slika 2. Nekatera prefrontalna in druga možganska področja, ki so vpletena v čustveno procesiranje. dmPFC = dorzomedialna prefrontalna skorja; mOFC = medialna orbitalna skorja; sgACC, pgACC, dACC = subgenualni, pregenualni in dorzalni deli anteriorne cingulne skorje.

Na splošno lahko čustveno procesiranje 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 prihodnje nevarnosti, neustrezna interpretacija trenutne ali spominjanje pretekle nevarnosti.

Ekspresivni del čustvenega procesiranja sestavlja vrsta vedenjskih, endokrinih in avtonomnih odzivov organizma, izkustveni del pa predstavlja subjektivno občutje. Vse tri komponente so medsebojno uravnavane s kompleksnimi mehanizmi, ki preprečujejo pretirano ali predolgo izraženost čustev ali njihovo neustreznost trenutni situaciji (Charney 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 večjemu številu med seboj povezanih funkcij. Sestavlja jo več jeder, od katerih so nekatera udeležena bolj pri evalvaciji dražljajev, druga pa preko svojih nadaljnjih povezav vplivajo na vse vrste čustvenih odzivov organizma. Informacije o zunanjem ali notranjem okolju prihajajo v amigdalo neposredno prek talamusa ali predelane skozi senzorično skorjo. Informacije o preteklih izkušnjah in kontekstualnem pomenu trenutne situacije prihajajo prek 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 nagonske 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 v trenutni situaciji verjetnost doživetja ugodja ali neugodja in temu ustrezno tudi usmerja njegovo vedenje. Prek aktivacije amigdale stečejo ob njih 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 neugodju. 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 2002; Rauch 2002).

Prefrontalna področja

Prefrontalna področja sodelujejo pri kompleksnejši interpretaciji pomena zaznanih dražljajev. Sposobna so modulirati dejansko vedenje organizma glede na presojo o skupni nagrajevalni 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 prek 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 2002; Rauch 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 pogojnih odzivov na take dražljaje, kadar ti niso več ustrezni. Ugašanje verjetno poteka preko aktivne inhibicije amigdale, kar pomeni obliko novega, nasprotno usmerjenega učenja (Charney 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 nagrajevalna vrednost situacije hitreje spreminja in postaja pomen posameznih dražljajev za njeno napovedovanje neustrezen (Charney 2002).

Ostala področja

Povezave med amigdalo in medialnimi temporalnimi področji (hipokampus in sosednja območja) so pomembne za spominske procese. Procesni zapomnjenja so med čustveno obarvanimi stanji verjetno bolj učinkoviti prav zaradi stimulacije hipokampusa iz amigdale. Aktivnost hipokampusa pa je obratno pomemb-

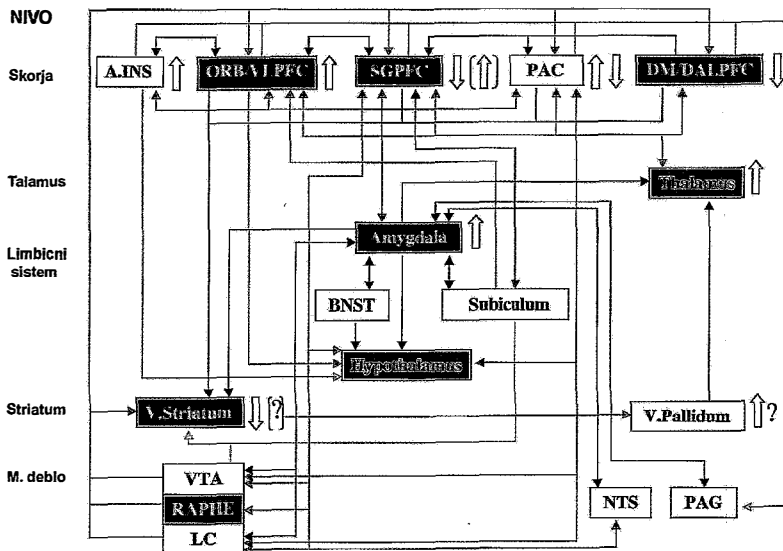
na pri priklicu podatkov iz dolgotrajnega spomina, kar je predpogoj za pravilno ovrednotenje celotnega konteksta trenutne situacije. Ta nato določa dejansko aktivnost amigdale ob posameznih dražljajih (Rauch 2002).

Pomen konice temporalnega lobusa in posteriorne 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 2002).

Ventralni deli bazalnih ganglijev (nucl.accumbens, ventralna dela kaudalnega 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 2002; Rauch 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 2000a; 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).



Slika 3. Hipotetične povezave v omrežju za čustveno procesiranje. A.INS = anteriorna inzula, ORB/VLPFC = orbitalna in ventrolateralna prefrontalna skorja, SGPFCC = subgenualna cingulna skorja, PAC = pregenualna cingulna skorja, DM/DALPFC = dorzomedialni deli prefrontalne skorje, BNST = jedro strie terminalis, VTA = ventralno tegmentalno področje, RAPHE = jedra raphe, LC = locus ceruleus, NTS = jedro tractusa solitarii, PAG = periakveduktalna sivina. Smeri funkcionalnih sprememb v omrežju so nakazane z odprtimi puščicami (povzeto po Drevets 2000a).

Motnje čustvovanja

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

Precej simptomov depresivnih in anksioznih stanj lahko pojasnimo 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, disforičnost 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 locusa ceruleusa zvišan tonus simpatičnega avtonomnega živčevja, splošno vzbujenost organizma in nespečnost, stimuliranje jeter parasimpatičnega živčevja gastrointestinal-

ne 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 inhibirno delujejo na amigdalo (Canli in dr. 2000; Casey in dr. 2000; Davidson in dr. 2002; Drevets 2000; 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 mezolimbične dopaminske poti. Zato njegova disfunkcija pri depresiji lahko prispeva k motnjam volje, motivacije in občutenja užitka. (Charney 2002; Drevets 2000a).

Predvidevanje in odločanje s pomočjo skupne nagrajevalne vrednosti določene 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 opazimo tako pri depresiji kot pri fobijah, obsesivno-kompulzivni, posttravmatski in panični motnji. Aktivnost je obratno sorazmerna z izraženostjo obsesivnih, anksioznih in depresivnih simptomov, zato predvidevajo, 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 okrepi. Kadar se ob električni stimulaciji amigdale sočasno stimulira tudi orbitalna področja, se izzvani simptomi močno ublažijo. Aktivna inhibicija amigdale najbrž predstavlja poskus ugašanja pogojnih 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 opazajo 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 2002; Davidson in dr. 2002; Drevets 2000a; 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 tudi možno, da pri nekaterih skupinah bolnikov pomenijo primarno mesto okvare. Eden bolj temeljnih kognitivnih simptomov depresije, za katerega se predvideva, da bi lahko spadal celo 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 opazajo 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 prek nestabilnosti celotnega sistema kjerkoli v omrežju

povzroči podobno izraženost simptomov. 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 pustijo 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 2000a).

Pri bolnikih z atrofijo kortikalnih ali subkortikalnih struktur (cerebrovaskularne bolezni, postinfarktna stanja, Parkinsonova in Huntingtonova bolezen, Alzheimerjeva demenca, alkoholizem) se velikokrat pojavi sekundarna depresija. V nekaterih raziskavah opažajo, da so pri teh motnjah 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 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 1998). Med depresivnimi stanji opažajo njuno hipoaktivnost, za katero predvidevamo, da je sekundarna. Med funkcionalnimi raziskavami namreč večkrat opažajo, 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 nekaterih duševnih boleznih, kot je shizofrenija. Na tej osnovi predvidevajo, da pomeni morda skupno podlago simptomov, kot sta siromašnost in upočasnjenost mišljenja, ki ju lahko najdemo pri obeh boleznih. Obenem je ta hipoaktivnost ob depresivnih stanjih lahko tudi vzrok prehodnih motenj spomina, pozornosti in vidnoprstorskih sposobnosti. (Drevets 2000a).

Atrofijo hipokampusa opažajo pri depresiji in postravmatski 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 nastajajo. Neka-

teri raziskovalci poudarjajo, da mnogo depresivnih simptomov lahko konceptualiziramo 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 zastavljanje bolj specifičnih hipotez o njihovih patofizioloških procesih.

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 občutje neugodja. Hipoteze zato predvidevajo motnjo v omrežju za čustveno pogojeno učenje in spominjanje. V skladu s tem pri nekaterih raziskavah posttravmatske stresne motnje res opažajo 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 je najbrž pogojena z biološko predispozicijo. Glede opaženih sprememb volumna hipokampusu 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 2002; Rauch 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 okrepitev delovanja striatuma in s tem uravnoteženja v delovanju celotnega omrežja. Izvajanje ponavljajočih motoričnih dejanj pri zdravih ljudeh namreč dejansko okrepi delovanje striatuma in vpliva na tala-

mično 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 2002; Rauch in dr. 1997; Rauch 2002).

Panično motnjo označujeta kronično povišana stopnja anksioznosti in spontani panični napadi, ki nastopijo tudi brez jasnih sprožilnih dejavnikov. Z 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 hipokampusu v mirovanju in široke deaktivacije kortikalnih področij med paničnimi napadi, kar deloma potrjuje trenutne modele bolezni (Charney 2002, Rauch 2002).

Jasnih nevroanatomskih modelov za dogajanja 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 pokažejo 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 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 občutjem užitka; obenem pa predstavlja tudi signal napake predvidevanju 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 aktivnosti, pomembne za preživetje, 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 mezo-limbični 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, uravnovešen 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 takega uživanja. 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 in dr. 2000; Nestler 2001; Nestler 2002; Schultz 2000).

Z dosedanjimi funkcionalnimi raziskavami pri odvisnih bolnikih so opazovali predvsem njihovo možgansko aktivnost v pogojih vzbujanja hrepenenja (carving) po drogi. Največ raziskav je bilo opravljenih pri kokainskih odvisnikih. Rezultati posameznih raziskav se sicer razlikujejo, vendar praktično v vseh opazajo 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 pri motnjah čustvovanja in anksioznih stanjih niso opažali. 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 sopojavnosti. Funkcionalne raziskave delovanja možganov lahko prek 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 abstraktnjšimi kategorijami človeškega vedenja, kot v njih, z upoštevanjem novejših ugotovitev, na primer pomena, ki ga ima delovanje orbitalne skorje: v tem bi bilo mogoče iskati podlago simptomov bolezni.

LITERATURA

1. Baumann, B., Danos, P., Krell, D., Diekmann, S., Leschinger, A., Stauch, R., Wurthmann, C., Bernstein, H.G., Bogerts, B. (1999): Reduced volume of limbic system-affiliated basal ganglia in mood disorders: Preliminary data from a post mortem study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11:71-78.
2. Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., Anderson, S.W. (1998): Dissociation of working memory from decision-making within the human prefrontal cortex. *J Neurosci* 18:428-437.
3. Brody, A.L., Saxena, S., Silverman, D.H.S., Alborzian, S., Fairbanks, L.A., Phelps, M.E., Huang, S.C., Wu, H.M., Maidment, K., Baxter, L.R. Jr. (1999): Brain metabolic changes in major depressive disorder from pre- to post-treatment with paroxetine. *Psychiatry Res Neuroimaging* 91:127-139.
4. Canli, T., Zhao, Z., Brewer, J., Gabrieli, J.D.E., Cahill, L. (2000): Event-related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience. *J Neurosci* 20:RC99.
5. Casey, B.J., Thomas, K.M., Eccard, C.H., Drevets, W.C., Dahl, R.E., Whalen, P.J. (2000): Functional responsivity of the amygdala in children with disorders of anxiety and major depression. *Neuroimage* 11(suppl):249.
6. Charney, D.S., Drevets, W.C. (2002): Neurobiological basis of anxiety disorders. Špletni dokument. V: K.L. Davis, D. Charney, J.T. Coyle, C. Nemeroff (ur.), *Neuropsychopharmacology : The fifth generation of progress*. American College of Neuropsychopharmacology; p.901-930. Dostopna : <http://www.acnp.org/g5/>

7. Davidson, R.J., Lewis, D.A., Alloy, L.B., Amaral, D.G., Bush, G., Cohen, J.D., Drevets, W.C., Farah, M.J., Kagan, J., McClelland J.L., Nolen-Hoeksema, S., Peterson, B.S. (2002): Neural and Behavioral Substrates of Mood and Mood Regulation. *Biol Psychiatry* 52:478-502
8. Drevets, W.C. (2000a): Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 48:813-829
9. Drevets, W.C. (2000b): Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Prog Brain Res* 126:413- 431.
10. Fried, I., Wilson, C.L., Morrow, J.W., Cameron, K.A., Behnke, E.D., Ackerson, L.C., Maidment N.T. (2001): Increased dopamine release in the human amygdala during performance of cognitive tasks. *Nature Neuroscience* 4:201-206
11. Hommer, D.W. (1999): Functional imaging of craving. *Alcohol Research & Health* 3:188-196
12. Kumar, A., Jin, Z., Bilker, W., Udupa J., Gottlieb G. (1998): Late-onset minor and major depression : early evidence for common neuroanatomic substrates detected by using MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:7654-7658
13. Lindley, S.E., Bengoechea, T.G., Schatzberg, A.F., Wong D.L. (1999): Glucocorticoid effects on mesotelencephalic dopamine neurotransmission. *Neuropsychopharmacology* 21:399-407
14. London, E.D., Ernst, M., Grant, S., Bonson, K., Weinstein, A. (2000): Orbitofrontal cortex and human drug abuse. *Cerebral cortex* 10:334-342
15. MacQueen, G.M., Campbell, S., McEwen, B.S., Macdonald, K., Amano, S., Joffe, R.T., Nahmias, C., Young, L.T. (2003) : Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:1387-1392
16. Mayberg, H.S., Liotti, M., Brannan, S.K., McGinnis, B.S., Mahurin, R.K., Jerabek, P.A., Silva, J.A., Tekell, J.L., Martin, C.C., Lancaster, J.L., Fox, P.T. (1999): Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: Converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 156:675- 682.
17. Nestler, E.J. (2001): Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature Reviews Neuroscience* 2:119-128
18. Nestler, E.J. (2002): From neurobiology to treatment : progress against addiction. *Nature Neuroscience* 5:1076-1079
19. Rajkowska, G., Miguel-Hidalgo, J.J., Wei, J., Dilley, G., Pittman, S.D., Meltzer, H.Y. Overholser, J.C., Roth, B.L., Stockmeier, C.A. (1999): Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 45:1085-1098.

20. Rauch, S.L., Whalen, P.J., Savage, C.R., Curran, T., Kendrick, A., Brown, H.D., Bush, G., Breiter, H.C., Rosen, B.R. (1997): Striatal recruitment during an implicit sequence learning task as measured by functional magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapping* 5:124-132
21. Rauch, S.L., Shin, L.M. (2002): Structural and functional imaging of anxiety and stress related disorders. Špletni dokument. V: K.L. Davis, D. Charney, J.T. Coyle, C. Nemeroff (ur.), *Neuropsychopharmacology : The fifth generation of progress*. American College of Neuropsychopharmacology; p.901-930. Dostop na : <http://www.acnp.org/g5/>
22. Saxena, S., Brody, A.L., Ho, M.L., Alborzian, S., Ho, M.K., Maidment, K., Huang, S.C., Wu, H.M., Au, S.C., Baxter, L.R. Jr. (2001): Cerebral metabolism in major depression and obsessive-compulsive disorder occurring separately and concurrently. *Biol Psychiatry* 50:159-170.
23. Schneider, F., Weiss, U., Kessler, C., Muller-Gartner, H.W., Posse, S., Salloum, J.B., Grodd, W., Himmelmann, F., Gaebel, W., Birbaumer, N. (1999): Subcortical correlates of differential classical conditioning of aversive emotional reactions in social phobia. *Biol Psychiatry* 45:863-871
24. Schultz, W. (2000): Multiple reward signals in the brain. *Nature Reviews Neuroscience* 1:199-207
25. Sheline, Y.I., Mintun, M.A. (2002): Structural and functional imaging of affective disorders. V: K.L. Davis, D. Charney, J.T. Coyle, C. Nemeroff (ur.), *Neuropsychopharmacology : The fifth generation of progress*. American College of Neuropsychopharmacology; p.901-930. Dostop na : <http://www.acnp.org/g5/>
26. Teneback, C.C., Nahas, Z., Speer, A.M., Molloy, M., Stallings, L.E., Spicer, K.M., Risch, S.C., George, M.S. (1999): Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11:426-435.