2. KOLOKVIJ – PSIHOFARMAKOLOGIJA

Contents

[1. 1. Afektivne motnje – motnje čustvovanja (str. 386) 1](#_Toc441734805)

[Značilnosti motenj čustvovanja 1](#_Toc441734806)

[Major depression 2](#_Toc441734807)

[Bipolar disorder 2](#_Toc441734808)

[Risk factors 3](#_Toc441734809)

[Študije na živalih 3](#_Toc441734810)

[Terapije za afektivne motnje 4](#_Toc441734811)

[Neurochemical basis of mood disorders 7](#_Toc441734812)

[Measuring neurochemical differences: 9](#_Toc441734813)

[2. Tesnobnostne motnje (anxiety disorders) 9](#_Toc441734814)

[Glavne skupine tesnobnostnih motenj 10](#_Toc441734815)

[Animal models/tests 13](#_Toc441734816)

[Zdravljenje 13](#_Toc441734817)

[Nevrobiologija anksioznosti in anksiolitikov 15](#_Toc441734818)

[3. SHIZOFRENIJA 18](#_Toc441734819)

[Vrste 18](#_Toc441734820)

[Študije na živalih 19](#_Toc441734821)

[Etiologija 20](#_Toc441734822)

[Nevrobiologija 20](#_Toc441734823)

[Zdravljenje 20](#_Toc441734824)

## 1. Afektivne motnje – motnje čustvovanja (str. 386)

### Značilnosti motenj čustvovanja

DSM-IV govori o dveh osnovnih tipih motnje: o depresivni (unipolarni) in bipolarni motnji. Pri obeh so značilna ekstremna (ali neustrezna?) čustvena stanja. Unipolarna motnja predstavlja ciklične spremembe z obdobji globoke žalosti (disforije), nezmožnostjo občutenja veselja (anhedonija), nezainteresiranosti in negativnega mišljenja. Bipolarna motnja je prav tako ciklična, poleg depresivnih obdobij žalosti pa ima oseba še manična obdobja, ko občuti katarzično veselje, močno samozavest, občutek nepremagljivosti ipd.

### Major depression

Občutki žalosti, nemoči, pasivnost, pomankanje energije. Ti občutki so običajni in jih doživljamo vsi, če pa trajajo predolgo ali so zelo intenzivni in ovirajo posameznikovo življenje, potem to stanje prepoznamo kot klinično depresijo. Spremljajo jih tudi občutki osamljenosti (po navadi se oseba izolira od okolice), (duševne) bolečine, razmišljanje in načrtovanje samomora, že omenjeni anhedonija in disforija, občutki ničvrednosti, brezupnosti, krivde, obupa. Poveča se obrat navznoter in dvom, skeptičnost. Vedenjsko se pokaže v pasivnosti, izoliranosti od socialnih odnosov, izgubi apetita ali pa ravno obratno – požrešnost. Značilni znaki so tudi nespečnost (sprememba ritma spanja), pogostejši jok, izgubljeni ali zmanjšanji želji po spolnih odnosih, izgubo ambicij, ciljev in motivacije, utrujenost, neodločnost, težko se koncentrirajo. Nizko samovrednotenje in nizka samopodoba, brezupnost v prihodnosti, nesmiselnost. Velikokrat veliko časa preživijo v postelji oz. v hiši, ne skrbijo za osebno higieno. Lahko se razvijejo kronične bolečine (DSM-IV).

15-20% populacije naj bi doživljalo občutke depresije v vsakem trenutku.

Če je ne zdravimo, naj bi en cikel trajal nekje 6-9 mesecev, potem pa se oseba počasi stabilizira. Ko se enkrat pojavi se lahko ponovi, še bolj intenzivno.

Onset (Začetek pojavnosti) se vedno bolj zmanjšuje, vedno mlajši so diagnosticirani z depresijo.

Pri moški populaciji zboli nekje 3-4%, pri ženski pa nekje 5-9%.

### Bipolar disorder

Značilna so ciklična stanja depresije (opisane zgoraj) in manije. V manični fazi je glavni oz. osnovni občutek vzhičenosti, osebi se močno poveča samozavest in občutek pomembnosti, polni so energije, zmanjša se potreba po spanju. Govorijo več kot po navadi in hitreje, z močnejšimi poudarki in ritmom. Misli so lahko zmedene, jih je veliko (»flight of ideas or that thoughts are racing«), lahko pa besede hitreje asociirajo, se jim tako izboljša govor in besedni zaklad. Hitro jim skače pozornost, težko se osredotočijo na eno stvar, večino časa so vznemirjeni. Nekateri se bolj ukvarjajo z aktivnostmi, ki so usmerjene k določenem cilju in lahko dosežejo vrhunske rezultate, če je energija primerno usmerjena. Sprejemajo impulzivne odločitve »excess involvement in pleasurable activities that have a high potential for painful consequences (sexual indiscretions, foolish investment, excessive buying)«. Nekatere osebe so tudi bolj razdražljive, agresivne in nepotrpežljive do drugih, ki ne zmorejo toliko kot one. Lažja oz. sorodna obliko bipolarne motnje se imenuje »cyclothymia« - **ciklotimija**. S tem izrazom označujemo trajno nestabilnost razpoloženja, ki vsebuje periode blažje depresije in periode blažje čustvene privzdignjenosti. Motnja mora trajati vsaj 2 leti in prizadeta oseba ni nikoli več kot 2 meseca brez opisanih simptomov. Pogosto jo srečujemo pri sorodnikih bolnikov z bipolarno motnjo in pri nekaterih se s časoma res razvije bipolarna motnja. Pacienti s ciklotomijo velikokrat zaidejo v bolezni odvisnosti, saj čutijo nenehno potrebo po blaženju razpoloženjskih motenj. ponavadi se ciklotomija začne v zgodnjem odraslem obdobju.

Incidenca bipolarne motnje je enaka pri obeh spolih: 1%

Onset je po navadi med 20 in 30 let, ciklično pa naj bi trajala celo življenje.

Veliko oseb z bipolarno motnjo se ukvarja z umetnostjo, so ustvarjalni.

Genetska predispozicija igra večjo vlogo kot pri depresivni motnji.

### Risk factors

Genetics and heritability:Da genetika vpliva, kažejo predvsem študije med enojajčnimi in dvojajčnimi dvojčki. Verjetnost, da bosta oba enojajčna dvojčka imela depresivno motnjo je 65%, medtem ko je pri dvojajčnih dvojčkih 20% možnosti. Genetika pa ni vse.

Stress: Almost all depressed patients have increased level of cortisol and related stress hormon. Also, in the early morning&evening blood cortisol level of normal controls goes down but not so much in depressed patients. Prav tako se za razliko od kontrolne skupine pri depresivnih ne zmanjša delovanje HPA osi, če dodamo glukokortikoid kot je DEX (dexamethasone), ki naj bi aktiviral negativno povratno zanko in zaviral delovanje hipotalamusa.

Dolgoročen stres slabo vpliva na naš organizem: oslabi imunski sistem in delovanje organov; poveča se atrofija nevronov v hipokampusu, ki povzroča manjše kognitivne sposobnosti (okvarjena koncentracija, delovni spomin); povzroči neravnovesje serotonina, kar lahko povzroča anksioznost in hormonske spremembe v hipotalamusu.

Mladički podgan, ki so jih izpostavili zgodnjemu stresu, kažejo stresno povišane **ACTH** in **kortizol**, stalno povišan možganski **CRF** in trajno povišano izražanje **gena** za CRF.

Spremenjeni biološki ritmi: Osebe z depresivno motnjo imajo okvarjene cirkadiadne ritme, ki vodijo naš ritem spanja in budnosti. Za razliko od kontrolne skupine, so ti dalj časa budni v postelji in ne morejo zaspati; v spanju imajo več REM faz, ki so bolj kratkotrajne in intenzivnejše (njihove oči se v tej fazi bolj intenzivno premikajo) in manj faz globokega spanca (3 in 4). Pomankanje tega povzroči večkratno zbujanje oseb čez noč in utrujenost zjutraj.

Melatonin lahko resinhronizira cirkadiane ritme in cikle spanja. Agonist melatoninskih R **agomelatin** uporabljajo za ponastavitev cirkadianega ritma. Agomelatin lahko ima tudi antidepresivno delovanje.

### Študije na živalih

Ne moremo preveč posploševati. Najbolj podobni so psihomotorični znaki, tudi nevroendokrini odzivi, preučujejo pa tudi kognitivne spremembe in spremembe pri spanju ter prehranjevanju.

Metode:

Z rezerpinom izzvana sedacija je uporabljena za preverjanje delovanja novih antidepresivov. Poskusni živali dajo reserpin, ki ireverzibilno zavre vezikularni monoaminski transporter (VMAT), izčrpa vse zaloge monoaminov in zavira delovanje monoaminov – dopamina, noradrenalina in serotonina. Deluje dolgotrajno, saj organizem potrebuje nekaj časa, da spet obnovi rezerve). Tako jo umirijo (»sedation«) in povzročijo »depresivne učinke«, potem pa dodajo novo zdravilo in gledajo, če ta zavira delovanje reserpina (je antagonist) ali pa deluje obratno od njega (»reverse effects«) in zmanjša depresivne znake. Gledajo predvsem razlike v psihomotoričnih dejavnostih, ki se ob uporabi reserpina zmanjšajo, upočasnijo, pa tudi »ptosis« (povešenje vek), hipersekrecijo solz in sline.

Minus je, da deluje le na monoamine in njihovo neravnovesje. – depresija ima veliko vzrokov

Vedenjski obup ali vsiljeni test plavanja: Miši so postavljene v majhen okrogel prostor z vodo, kjer morajo plavati, če hočejo ostati nad vodo in nimajo možnosti izhoda. Po določenem času se miške nehajo truditi in izvajajo minimalno gibanje, ki jih še drži nad vodo (»freezing«). To vedenje lahko primerjamo s pasivnim vedenjem pri depresiji ali vedenjem pri testih naučene nemoči (»learned helplessness«). Ko miški dodamo določeno zdravilo – antidepresiv, bo miška dlje časa poskušala plavati in se bo kasneje vdala. Glede na sam zapozneli čas predaje se meri učinkovitost zdravila, merijo pa se tudi drugi parametri.

Test vpetosti za rep: Miši pritrdijo za rep in opazujejo trajanje premikov, ko se miš poskusi rešiti (čas aktivnosti do otrplosti). Nepremičnost kaže manjšo razpoloženjsko aktivnosti, vdanost v usodo.

Test naučene nemoči: živali izpostavimo neprijetnemu dražljaju kot je električni šok v tleh, za več ur ali dni. Če jih premestimo v varno okolje, kjer lahko izid spremenijo (se umaknejo), ne bodo znale pravilno odreagirati.

Model Kroničnega stresa zaradi socialnega umika Uporablja za nastanek stresa princip vdora tujega osebka v dom drugega. Žival namestimo k dominantni živali v njeno kletko, kar sproži neletalno agresivnost. Živali kažejo depresivno vedenje, vključno z manjšo motorično aktivnostjo, raziskovanjem, paritvenim obnašanjem in socialnim umikom.

Ločitev mladiča od matere: S testom se lahko pokaže vpliv zgodnjega stresa na razvoj depresivnih znakov. Stres se inducira z nekajurno, dnevno, a večtedensko prekinitvijo stika z materjo že takoj ob rojstvu nove miške. S tem testom lahko merimo tudi dolgoročne nevroendokrine in vedenjske učinke stresa. Rezultati kažejo (Nemeroff, 1998), da »early stress« povzroči dolgoročne spremembe v delovanju kortikotropnih hormonov (CRF – corticotropin-releasing factors) in delovanju gena za CRF.

Omejevanje spanja: živali kažejo manične simptome, insomnijo, hiperaktivnost, razdražljivost, agresijo, hiperseksualnost, stereotipno vedenje. Miši brez Clock gena kažejo vse navedene simptome, manično vedenje, motene cirkadiane ritme, manj spanja, iskanje drog (kokain, stimulacije).

### Terapije za afektivne motnje

* Antidepresivi
* *Zaviralci MAO* (MAOIs) *:* Zavirajo monoaminsko oksidazo, encim, ki razgrajuje monoaminske nevrotransmiterje (dopamin, noradrenalin in serotonin). Tako povzočajo več 5-HT, NA in DA v sinaptičnih špranjah in (v večini?) večjo eksitacijo nevronov, na katere delujejo. Vseeno se antidepresivni učinki pojavijo šele čez nekaj tednov, kar pripisujejo vlogo adaptaciji receptorjev (down-regulation) in sekundarnih obveščevalcev (up-regulation of cAMP). Število receptorjev se zmanjša in so tako bolj občutljivi na nevrotransmiterje in njihovo delovanje, število cAMP pa se poveča in tako tudi celično delovanje (poveča se neodvisno od števila receptorjev). Prvi uporabljeni antidepresivi, (v 50ih je bil odkrit *iproniazid*, po naključju) imajo veliko nevarnih stranskih učinkov, zaradi česar se zelo malo uporabljajo: nespečnost, povečanje teže, hipertenzija, drug interactions, imajo posebno dieto. Zaradi povečanja nivoja NA v simpatičnem delu PNS in v CNS, se poveča tudi učinek drugih zdravil, ki modulirajo NA odziv (nosni spreji, antiastmatiki, amfetamini, kokain), kar povzroči še večji krvni pritisk (in posledično glavobol, potenje, omedlevico, bruhanje, včasih kap) in telesno T. Negativno vplivajo tudi na jetra (MAO-Is inhibirajo delovanje citokroma P450, encima, odgovornega za razgradnjo barbituratov, alkohola, opiatov, aspirina in veliko drugih snovi. Če ta ne deluje, je velik problem. Prav tako MAO-Is deaminira tiramin, njegovo povečanje pa vodi v večje sproščanje NA, kar je opisano že zgoraj) in možgane. npr. Phenelzine (Nardil)
* *RIMA:* Reverzni inhibitorji MAO-A. Delujejo na enak način kot MAO-Is, le da niso ireverzibilni. Npr. maklobemid
* *Triciklični antidepresivi (TCAs)*: Imajo triciklično obliko. Delujejo tako, da se vežejo na presinaptične transportne proteine in posledično zavirajo ponovni prevzem nevrotransmiterjev, predvsem NA in 5-HT. Prav tako kot pri MAOIs akutni učinki niso tako pomembni kot dolgoročna (nekajtedenska) sinaptična adaptacija. Nekateri TCAs so bolj selektivni za en in nekateri za drugi NT. Od te lastnosti pa so odvisni tudi stranski učinki zdravila. TCAs zavirajo tudi Ach (kar povzroča suha usta, zaprtje, težje uriniranje, omotico, moten spomin in vid), Histamin (poveča utrujenost in umiritev) in alfa-adrenergične R (kardiovaskularne motnje), ki ravnotako povečajo število stranskih učinkov. npr. Imipramin (Tofranil), Tianeptin
* *Antidepresivi druge generacije: SSRI in SNRI* (»selective serotonin (noradrenalin) reuptake inhibitors«). SSRI so prva izbira, saj so v splošnem najbolj varni. Dajejo jih tudi osebam s paničnimi in anksioznimi motnjami, OCD, obesity & alcoholism. Delujejo na podoben način kot TCAs, prav tako niso nič hitrejši ali bolj učinkoviti, so pa bolj selektivni za 5-HT in NA, zato povzročajo manj nevarnih stranskih učinkov. Stranski učinki so zato drugačni od drugih antidepresivov, tudi zato, ker vplivajo na povišanje 5-HT v celotnem CNS, lahko povzročajo povečano anksioznost, nemirnost, motorične motnje, mišično rigidnost, slabost, nespečnost, motnje GI sistema, motena seksualnost (»sexual dysfunction«), serotonin syndrome (če SSRIs interacts z ostalimi agonisti 5-HT receptorjev ali normalnim metabolizmom SSRI-jev; povzročajo nemir, vznemirjenost, zmedenost, ataksijo, mišične krče, tresavico, drisko, povišan krvi pritisk in srčni utrip). SSRI prav tako za razliko od ostalih povzročajo fizično odvisnost (~60%). SSRI: npr. Fluoxetine (Prozac), Sertraline (Zoloft), Citalopram (Celexa). SNRI: Reboksetin (Edronax). Novejši antidepresivi spet poskušajo vplivati tako na NA in 5-HT (»dual NA/5-HT modulators«) in biti še bolj selektivni. Dober primer je Mirtazapin (Remeron).
* *Antidepresivi tretje generacije* – so v fazi testiranj. Z večjo selektivnostjo poskušajo zmanjšati side effects; iščejo načine za **hitrejše delovanje;** poskušajo najti nove načine delovanja, kot so CRF receptor antagonism (zaviranje delovanja CRFs) in ojačanje delovanje cAMP (BNDFs delujejo na cAMP sistem in ga up-regulirajo na več delih v kaskadi.Antidepresivi povečajo delovanje med G-proteini in adenil ciklazo, poveča količino PKA (cAMP dependent protein kinase A), poveča količino »cAMP response element binding« proteina (CREB). CREB je »transductor factor«, ki sproži izdelovanje, sintezo proteinov: BDNFs in nekatere druge).
* *Atipični antidepresivi*  Stranski učinki so precej odvisni od posameznika. npr. Maprotiline (Ludiomil)

NMDA receptorski antagonist in AMPA agonist **ketamin** ima hiter nastop delovanja (nekaj ur) in zmanjša simptome depresije. Ketamin zniža delovanje NMDA receptorjev in krepi aktivnost glutamata na AMPA R – antidepresivni učinek. Hitri antidepresivni učinek pri odtegnitvi spanja ojača AMPA-sproženo sinaptično plastičnost. Učinek deluje od 1-3 tedne.

**Galanin** je nevropeptid s pomembno vlogo v razpoloženjskih motnjah. Uravnava hranjenje, kognitivne sposobnosti spanje, spolno aktivnost, odgovore na stres.

Je zaviralni modulator NA in 5-HT s hiperpolarizacijo in zmanjšanjem sproščanja prenašalcev v limbičnem sistemu in v korteksu. Agonisti GalR2 imajo antidepresivne učinke, agonisti GalR1 in GalR3 povzročijo depresiji podobno vedenje.

* Elektrokonvulzivna terapija (ECT) Predstavljena v 1938. Je bolj varna kot uporaba drog, z manj stranskimi učinki in je neboleča (zaradi anestezije, mišične relaksacije in oksigenacije). Kaže med 80-90% učinkovitost. Zaradi dražjega in kompliciranega postopka se uporablja le pri tistih, na katere psihofarmaki ne delujejo. ECT povzroči povečano delovanje 5-HT, NA, DA in GABA. Postopek je treba ponoviti večkrat tedensko nekaj tednov za najboljšo učinkovitost. Uporaba ECT se je zmanjšala tudi zaradi javnega pritiska. Stranski učinki so moten spomin, zmedenost, anterogradna amnezija (nekaj tednov po terapiji si težje/ne morejo zapomniti).
* Transkranialna magnetna stimulacija
* Zdravljenje z litijevim karbonatom (Carbolith, Eskalith) predvsem za zdravljenje bipolarne motnje, saj uravnovesti tako pozitivna kot negativna ekstremna razpoloženja. Pri osebah z bipolarno motnjo je omililo in skrajšalo manično epizodo za 60-80%, manj pa deluje na depresivno fazo, zato bolniki večkrat dobivajo tudi antidepresivna zdravila. Zdravilo zelo (!) zmanjša pogostost manično-depresivnih faz (str. 400). Litijev karbonat poveča nivo možganskega triptofana, deluje na NTs, poveča sproščanje 5-HTs in zavira sproščanje kateholaminov. Predvideva pa se, da je njegova funkcija bolj pomembna zaradi delovanja na sekundarne obveščevalce, saj lahko tudi neodvisno od NTs vpliva na adenil ciklazo, PIP (»phosphoinositide«), GPCR in nevrotrofične faktorje. Stranski učinki so blagi: povečana žeja in uriniranje, zmanjšana koncentracija in spomin, utrujenost, tresavica in povečanje telesne teže. Ob prevelikih dozah je lahko tudi zelo toksično, stalno spremljanje nivoja litija v krvi. Odstrani se preko ledvic.

Receptor »sequestration« - umik receptorja iz membrane. Ne ve pa se, kam in kako točno gre (več možnosti). Malo (!) vpliva na desenzitizacijo celice na določen receptor. Veliko je vplivov, ki desenzitizirajo receptor (npr. fosforilacija) in tako spremenijo njegovo aktivnost.   
  
Zmanjšanje števila receptorjev lahko povzroči manjša transkripcija mRNA ali pa povečana degradacija receptorjev. Število receptorjev ni nujno povezano z aktivacijo cAMP.  
Povečanje števila receptorjev je po navadi povezano s povečano transkripcijo mRNA.

Za zdravljenje bipolarne motnje so se razvila tudi druga zdravila s podobnim delovanjem, a drugačnimi stranskimi učinki. (Valproat, Karbamazepin: antikolvunzanta)

Vsa zdravljenja ne pomagajo vsem, nimamo takšnega zdravila, zato treba poiskati najboljši način za vsakega posameznika (dolgotrajno). Zdravljenje je kronično, rabi nekaj tednov, da sploh začne delovati (antidepresivi).

Kronični učinki antidepresivov kažejo down-regulacijo predvsem beta-adrenergičnih receptorjev in 5-HT2 receptorjev ter povečan fiziološki odziv na 5-HT.

Important to add (str 395): Although we are treating antidepressant drugs and drugs used for anxiety as seperate entities, we would like to make it clear that the distinction is often more semantic than real. As we noted earlier, stress and anxiety are components od affective disporders and the trend in drug treatment further blurs the distinction. Antidepressant drugs reduce the anxiety that acompanies depression and they are increasingly being used to treat anxiety disorders unrealated to depression.

* Nefarmakološki pristop je omejevanje spanja, elektrokonvulzivne terapije, TMS, vzpodbujanje vagusa in globoka možganska stimulacija.
* Dodajanje nutriento v/pravilna prehrana/zdrav življenjski slog

<https://www.youtube.com/watch?v=3dqXHHCc5lA&feature=em-subs_digest-vrecs>

### Neurochemical basis of mood disorders

* **Monoaminska hipoteza**

Depression is caused by low levels of monoamines and mania with excess monoamine activity.

Sklepali na podlagi delovanja reserpina (zaradi zaviranja VMAT povzroča pomankanje monoaminov in njihovega delovanja; vedenje, predvsem motorika, ob tem je podobna depresivnem stanju); zaradi delovanja antidepresivov MAO-Is in TCAs (povečajo sproščanje monoaminov (5HT in NA) in zmanjšujejo ponovni prevzem – zmanjšujejo depresivna vedenja); zaradi učinkov amfetaminov in kokaina (ob sproščanju kateholaminov najprej stanje podobno maničnemu, po porabi in pomankanju NTs pa stanje podobno depresiji).

**Serotonin**

* Merjenje serotonina: lahko merimo metabolite v krvi, urinu ali CSF (5-HIAA) ali pa prekurzorja (Triptofan) – Triptofanski test. Če se pojavijo znaki depresije, pomeni, da je oseba občutljiva in že samo pomankanje serotonina lahko vodi v depresijo, drugače pa je oseba zdrava.
* Gen za SERT ima dva alela – dolgega (l) in kratkega (s), ki je okvarjen in lahko ob stresnem dražljaju vpliva na razvoj depresije. Interakcija stres-gen lahko razloži, zakaj se ne odzovejo vsi na stres z depresijo in zakaj vsi s kratkim alelom ne razvijejo depresije.
* Predvsem se pri avtopsijah nezdravljenih oseb pokaže povečana gostota postsinaptičnih **5-HT2 R,**kar nakazuje na prilagoditev receptorjev na pomankanje serotonina (up-regulacija). Antidepresivi zmanjšajo število 5-HT2R.
* Povečana aktivnost v orbitofrontalni skorji in amigdali. Več spodaj.

**NA**

Electrical stimulation of the LCoreuleus, v ponsu, povzroči povečano opreznost, anksioznost, inhibicijo raziskovalnega vedenja. NA vpliva na delovanje nevroendokrinega sistema, nagrajevalnega sistema, pozornosti in vzburjenja, odziva na stres. Zmanjšano nastajanje **β-receptorjev** po kroničnem dajanju antidepresivov traja od **7 do 21 dni**, kar je časovni zamik, ki je enak zamiku terapevtskega učinka antidepresivov.

**NA ali 5-HT?** Vedno bolj velja prepričanje, da sta pomembna oba in tudi drugi. Da je vse precej kompleksno in prepleteno med seboj. Ta dva se med seboj tudi modulirata in sicer med NA nevroni v LC (locus coreuleus) in 5-HT nevroni v srednjih možganih (midbrain raphe nuclei). V več povratnih zankah naj bi poleg NA in 5–HT sistema delovali tudi Ach, DA, GABA in opiatni peptidi.

* Degradacija 5-HT nevronskih končičev zavira down-regulacijo beta-adrenergičnih receptorjev (in tako preprečuje delovanje antidepresivov).
* Agonisti 5-HT vplivajo tudi na stimulacijo noradrenergičnega sistema in down-regulacijo beta-adrenergičnih receptorjev.
* Aktivacija noradrenergičnega sistema sproži aktivnost tudi v raphe nuclei.

**Kritika**: kako razložiti **časovno diskrepanco** med akutnim delovanjem NTs in šele nekajtedenski vedenjski učinek?

Raziskave na živalih kažejo, da je lahko eden od možnih vzrokov ta, da SSRI ne delujejo le postsinaptično, ampak tudi na presinaptične avtoreceptorje, ki zavirajo 5-HT sintezo in sprostitev. Tako oba mehanizma izničita drug drugega. Vseeno sčasoma nevroni razvijejo toleranco, zato se zmanjša aktivnost avtoreceptorjev (down-regulacija), zaviralci ponovnega privzema serotonina pa še vedno delujejo in tako se poveča število serotonina v sinapsi. Down-regulacija receptorjev je opažena po 15 dneh administracije.

Podobno naj bi se dogajalo pri NA sistemu, saj antidepresivi delujejo tako na beta-adrenergične receptorje kot alfa-adrenergične avtoreceptorje. Down-regulacija beta-adrenergičnih receptorjev naj bi se zgodila v 7-21 dneh.

Monoaminska hipoteza je sicer v redu osnova, ampak veliko presplošna in zato nepopolna. Veliko drugih faktorjev tudi vpliva na etiologijo afektivnih (razpoloženjskih) motenj.

* **Glukokortikoidna hipoteza**

Se osredotoča na nevroendokrine spremembe, ki se opažene pri večini oseb z depresijo. Nepravilno delovanje stresne negativne povratne zanke povzroča neuravnavano in povečano vsebnost kortizola in drugih stresnih hormonov v krvi (glukokorikoidov), kar vpliva na delovanje organizma, **predvsem dolgoročno** (Več o tem!) – stalno aktiven imunski sistem, zato čez čas »pregori«, upočasni se rast in delitev celic ... ?

Povišana aktivacija amigdale sproža aktivnost v hipotalamusu, posledično ima ta zelo visoko raven sproščanja CRF, hipofiza sprosti veliko ACTH in v nadledvični žlezi se veliko glukokortikoidov sprosti v kri. Ob tem bi morali določeni centri zaznati (dovolj) povišan nivo stresnih hormonov in zmanjšati njihovo izločanje, vendar ta povezava ne deluje. Eden izmed razlogov je zmanjšanje hipokampusa, povečana degradacija in zmanjšana nevrogeneza hipokampalnih nevronov. Hipokampus je eden izmed sodelujočih centrov pri zaviranju hipotalamičnega CRF odziva.

Antidepresivi in ECT znižajo CRF level, povečajo nastajanje hipokampalnih celic in povezav.

Izdelujejo se nova zdravila za znižanje CRF levela – CRF receptor antagonists.

* **Neurotrofična hipoteza**

Ob stresu se zmanjša količina nevrotrofičnih faktorjev – BDNF (»brain-derived neurotrophic factor«). Ti proteini so pomembni za rast in razvoj, kasneje pa tudi za uravnavanje celičnih sprememb in za daljšanje življenja celic. Ideja je, da naj bi pomankanje BDNFs sprožilo tudi degeneracijo hipokampalnih in drugih tkiv ter zmanjšano nevrogenezo hipokampusa. Pri osebah z depresijo je količina BDNF nizka v hipokampusu in PFC. Polimorfizem gena za BDNF je povezan z razpoloženjskimi motnjami in spremenjeno izražanje gena za BDNF pri miših vodi v depresivno vedenje.

BNDFs delujejo na cAMP sistem in ga up-regulirajo na več delih v kaskadi. Ta del se ob administraciji antidepresivov up-regulira navkljub down-regulaciji receptorjev.

Antidepresivi povečajo delovanje med G-proteini in adenil ciklazo, poveča količino PKA (cAMP dependent protein kinase A), poveča količino »cAMP response element binding« proteina (CREB). CREB je »transductor factor«, ki sproži izdelovanje, sintezo proteinov: BDNFs in nekatere druge.

Povečana aktivnost katerega koli dela v kaskadi bi pomenila več BDNF in boljše rezultate. Na tem testirajo nova zdravila.

* **Hipoteza, ki preučuje nepravilnosti v delovanju nagrajevalnega sistema**

(Nestler & colleagues, 2002)

### Measuring neurochemical differences:

* Measuring biological fluids: vrednosti 5-HIAA, metabolita 5-HT, v urinu in CSF; vrednosti triptofana v krvi, prekurzorja serotonina; ; ; zmanjšani NA metaboliti - MHPG.
* Measuring brain tissue postmortem (nezdravljene osebe z depresivno motjo imajo večjo gostoto 5-HT2R (up-regulacija zaradi pomankanja serotonina)
* Evaluating response to drug challenge: opazovanje razlik ob administraciji zdravila (endokrine – hormonalne spremembe, telesna T pri administraciji serotonina)
* Visualizing the brain with PET scan or MRI (povečana metabolična aktivnost v amigdali povečuje možnost depresivnih znakov, povečana metabolična aktivnost v orbitofrontalni skorji nakazuje na posameznikov trud, da bi kontroliral neprijetne misli in občutke); ; ; aktivnost LC se poveča ob stresnih, nevarnih situacijah in zmanjša ob rutinskih dejavnostih. Aktivnost se zmanjša tudi ob administraciji antidepresivov.; na MRI se vidi zmanjšan hipokampus.
* Measuring long-term effects of antidepressant drugs on animals
* Problem: Je velika variabilnost med simptomi, v zgodovini uporabe drog vsakega posameznika, življenjskih težavah in okoliščinah ...

## Tesnobnostne motnje (anxiety disorders)

Tesnobnostne motnje so prav tako motnje razpoloženja, njihova glavno, skupno počutje pa je prekomerna anksioznost, ki negativno vpliva na življenje posameznika. Povezava teh motenj z razpoloženjskimi je močna, kar 58% oseb z depresijo kaže tudi znake pretirane anksioznosti.

Anksioznost je subjektiven občutek zaskrbljenosti, stanje živčne napetosti, strahu, ki se kaže v obrazni in telesni mimiki. Je bojazen pred možnimi prihajajočimi neprijetnimi dogodki in občutku o naši sposobnostih, da se z njimi spoprimemo. Način, kako se anksioznost manifestira v vedenju je zelo različen in variira pri vsakem posamezniku, prav tako itenziteta (od neprijetnega občutka do občutkov groze). Velikokrat so vključeni **znaki**, kot so mišična napetost, razdražljivost, nemir, vznemirjenost, motena koncentracija, moten ritem spanja. Povišana aktivacija simpatika povzorča povečan srčni utrip in krvni pritisk, potenje in druge znake »fight/flight/freeze response«.

Sam občutek anksioznosti je za nas pomemben in nam koristi za preživetje, ko se moramo odzvati v nevarnih situacijah. Kratkoročno je nujen občutek za optimalno delovanje tudi v današnjem svetu (poveča aktivacijo, motivacijo), če pa je občutek premočan, vodi v preokupacijo z negativnimi mislimi in tako zmanjšano koncentracijo na nalogo, povzroči oslabljen imunski sistem, motnje spanja vodijo v utrujenost, zmanjšajo se naše kognitivne sposobnosti (mislimo in smo osredotočeni le na neuspeh). Ko prekomerna anksioznost zares vpliva na delovanje osebe, se velikokrat razvijejo negativni občutki do samega sebe, zniža se samovrednotenje, poveča se nekonstruktivno vedenje (izogibanje nalogam, neodločnost, agresija, slaba presoja, zloraba substanc) kar vodi do tesnobnostnega kroga in večje verjetnosti razvoja depresije.

»Anxiety may be interpreted as an emotional anticipation of an aversive situation and is refl ected by species-specific behavioural fear responses to stressful and threatening stimuli characteristic for individual trait anxiety.«

Diagnosticirane 10-30% populacije.

Ženske imajo višjo stopnjo kot moški.

### Glavne skupine tesnobnostnih motenj

Tesnobnostne motnje APA deli v pet glavnih skupin:

* GENERALIZIRANA ANKSIOZNA MOTNJA (»generalized anxiety disorder - GAD«)

Za razliko od akutne anksiozne motnje ali fobije v tem primeru oseba nima določenega razloga oz. specifičnega vzroka, da se počuti tesnobno. Občutki in vedenja, našteta zgoraj v opisu anksioznosti, občuti večino dneva, več mesecev ali celo let. Stalno so v skrbeh in premišljujo ter si predstavljajo možne strašne dogodke. Skačejo iz ene skrbi v drugo in se v nobeno ne poglobijo dovolj, da bi jo zares razrešili in se lahko umirili.

Približno 5% oseb med 15-45 let naj bi imelo to motnjo. Začne se zgodaj, največkrat v otroštvu in mladostništvu in se postopoma stopnjuje, če ni obravnavana oz. zdravljena (ne nujno s psihofarmaki). Genetika naj ne bi igrala bistvene vloge.

* PANIČNA MOTNJA

Ko oseba občuti intenziven strah in se celotno telo odzove nanj (aktivira se simpatični AŽS – povečan srčni utrip, potenje, globoko dihanje, omedlevico, strah pred pomankanjem kontrole in pred smrtjo), vendar pa ni nobenega zunanjega dražljaja, ki bi sprožil občutek strahu, oseba doživlja **panični napad.** Lahko se zgodi zaradi i) odziva na določen okoljski dejavnik in posameznikove fobije (ga uvrščamo pod fobije), ii) brez posebnega vzroka, nepričakovano in iii) tam, kjer se je že zgodil, je verjetnost, da se bo še enkrat, večja. Zadnji dve možnosti sta značilna znaka panične motnje.

Genetska predispozicija, dednost po starših je močan faktor, ki vodi v razvoj panične motnje. Po navadi se prvi panični napad zgodi v poznih dvajsetih, potem pa si sledijo z različnimi frekvencami in intenziteto, odvisno od posameznika. Velikokrat se zaradi paničnih napadov razvije anksioznost pred napadi, agorafobija (strah pred javnimi prostori in pred vsakodnevnimi situacijami, kot izogibanje pred možnostjo paničnega napada na mestu, kjer ni varno ali preveč javno in se oseba boji odziva drugih).

»In contrast to anxiety, which is the anticipation of potential danger, fear is the physiological reaction to immediate danger that prepares us to fight or run away.«

* SPECIFIČNE FOBIJE

Ko oseba občuti močan strah, ki ga označi kot iracionalenega in vpliva na kvaliteto njenega življenja. Lahko je vezana na specifičen objekt (kače), socialne situacije (javni prostor, socialna fobija), ali abstraktne ideje (številke 13). Fobije so v nekem smislu povezane s kulturo. Večinoma se da dobro fobijo učinkovito omiliti (odstraniti) z (kognitivno) vedenjsko terapijo: **vedenjsko desenzitizacijo (behavioral desensitization),** kjer je oseba postopno in varno konfrontirana z objektom (s strahom). Zelo pogosta je družbena tesnobnostna motnja (SAD), ko se oseba izogiba medosebnim stikom.

* OBSESIVNO-KOMPULZIVNA MOTNJA (»OCD«)

Za motnjo so značilne stalno ponavljajoče, vsiljive, vztrajne in neprijetne misli – **obsesije** (o okužbi, nasilju, seksu, religiji)**,** ki osebi povzročajo občutke krivde, sramu in tesnobnosti. **Kompulzije** so vedenjski vzorci ponavljajočih se dejanj, s katerimi oseba poskuša zmanjšati občutke tesnobe. Te kompulzije so lahko direktno povezane z obsesijami (nečistoča - umivanje) ali pa so lahko nepovezani (štetje mimoidočih količkov zaradi misli, da bo drugače nekdo od bližnjih zbolel). Osebe so prepričane, da če ne bodo izvedle rituala, se bodo zgodile strašne posledice. Osebe lahko te obsesije in kompulzije zaposlujejo cel dan, kar jih čustveno izčrpava, lahko so tudi škodljive in osebi nevarne.

Nekateri raziskovalci povezujejo motnjo z motoričnimi motnjami in ne tesnobnostnimi (kognitivnimi oz. čustvenimi). Ideja je, da osebe ne morejo kontrolirati svojega vedenja, prav tako PET scans kažejo visoko metabolično aktivnost v bazalnih ganglijih (caudate, globus pallidus) in prefrontalni skorji (predvsem orbitofrontalni). Velikokrat imajo osebe z OCD tudi druge motorične motnje – Turetov sindrom, PD, Sydenhamova horea, za katere je značilna nekontrola gibanja. Povečano delovanje anteriornega cingulatnega girusa je prav tako povezano s kompulzivnim vedenjem. Razvil se je model o prekomerni aktivaciji krožnih povezav med BG, talamusom, (anteriornim) cingulatnim girusom in prefrontalnem (orbitofrontalnem) korteksu. Poleg PET in SPECT raziskav to potrjujejo tudi nevrokirurški posegi, ki kateremkoli delu prekinejo ta krog in zmanjšajo intenzivnost OCD. Dokaz za ta model je tudi delovanje SSRI kot zdravilo za OCD. Povečanje količine serotonina v raphe nuclei in aktivacija serotonergičnih nevronov med drugim povzroča inhibicijo caudate v BG. Tudi VKT –vedenjsko kognitivna terapija (»CBT«) zmanjša delovanje caudate.

Predvideva se, da je življenjska prevalenca med 2-3% celotne populacije.

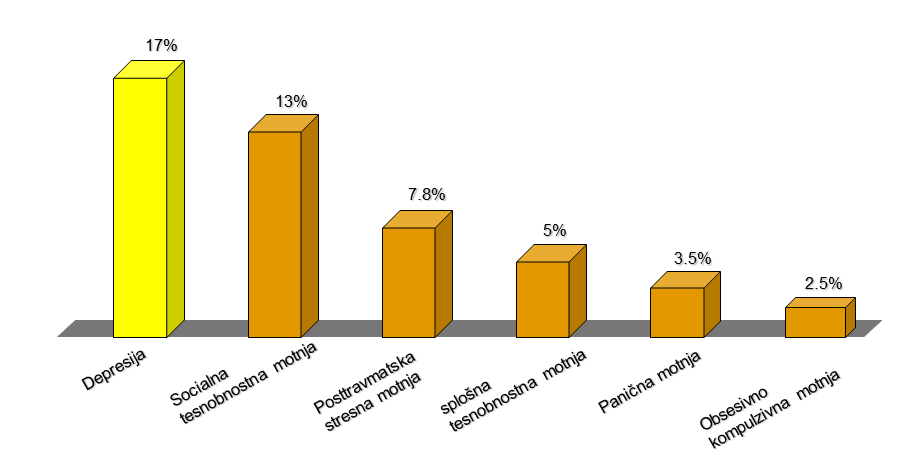
* POST-TRAVMATIČNA STRESNA MOTNJA (»PTSD«)

Ko doživimo travmo, ki nam ni le strašna in takrat doživimo tudi občutke groze, nemoči in obupa, nam ti spomini lahko močno spremenijo naše življenje (vojaki). Po travmi imajo osebe nočne more in nenadne »flashbacks«, motnje spanja in čustvenega odziva. Velikokrat se počutijo odmaknjene od drugih, nezmožne doživljati celotnega spektra čustev. Poveča se verjetnost samomora, depresije, občutkov krivde in jeze, uporaba drog, zakonske težave. Tudi otroci lahko razvijejo PTSD, vendar so njihovi simptomi lahko drugačni.

Intenzivnost motnje je najbolj odvisna od same intenzivnosti travme, vseeno pa so nekateri bolj nagnjeni k razvoju PTSD, nekateri pa je ob istem dogodku ne bodo razvili. Genetske študije kažejo na vpliv dedovanja. Prav tako je pomembna socialna podpora direktno po travmi in lahko negativne občutke in posledice precej zmanjša.

Za PTSD je značilen nizek nivo kortizola v krvi.

* **Akutna anksiozna motnja**, ki se razvije ob določeni travmi (izgubi ljubljene osebe), je racionalna, smiselna, vzročno-posledična in nujna za preživetje. Simptomi se razvijejo le takrat zaradi določenega dogodka in po določenem času si oseba opomore. Na to vrsto anksioznosti zelo dobro delujejo tudi anksiolitiki, predvsem benzodiazepini. Čeprav jo treba včasih zdraviti, po navadi ne traja dolgo in se je ne opredeljuje kot klinično motnjo.

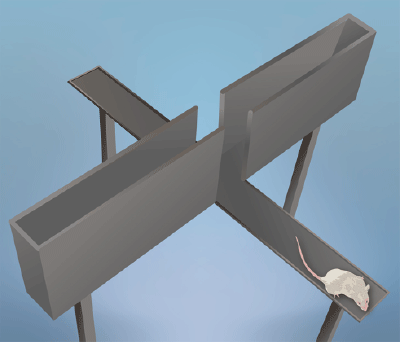


Slika 1: Pogostost pojavljanja določenih duševnih motenj v življenju Kessler RC, et al. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19; Stein MB, et al. *JAMA* 1998;280:708-713 ; Kessler RC, et al. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:1048-1060

### Animal models/tests

* **Light-dark crossing test (black-white box)**

Miši imajo na voljo temen in svetel prostor. Miši imajo raje temnega, vendar je tam električni šok, ki je dovolj neprijeten. Tako se mora miš odločiti, kje bi bila rajši in z anksiolitiki miš bolj mirno in dlje časa zdrži v svetlem prostoru (tako ugotovimo, ali anksiolitik deluje). Intenzivnost oz. moč anksiolitika lahko vidimo tudi po številu prehodov iz temnega v svetel prostor – manj kot jih je, močnejše je zdravilo.



Slika 2: Elevated plus-maze

Na isti način se testira tudi z metodama **Elevated plus-maze** (ko se miš izogiba odprtih delov in ima rajši ograjene dele) in **Social interaction test** (manj anksiozna miš bo bolj socialna in radovedna).

* **Water-lick suppression test**

Miši pustijo, da so žejne in jih naučijo, da dobijo vodo, če se dotaknejo kovinske brizgalke, ki jim jo da. Naučijo jih, da imajo na voljo nekaj časa (3min), potem pa vode ne bo več. Vendar, po 20 lizjajih jih strese elektrošok in miš doživi konflikt med tem ali naj nadaljuje (vendar jo bo vsakič stresel rahel elektrošok) ali pa neha (in po 3 min ne bo več vode). To v njej sproži anksiozno, konfliktno stanje in anksiolitiki povzročijo, da miš bolj pogosto še naprej liže vodo.

* **Operant conflict test: conditioned-response suppression**

Miš, ki je npr. že naučena pritiskanja na ročico ali kakšnega drugega kompleksnega vedenja, naučijo, da pogojno poveže določen znak in elektrošok, ki mu sledi. Ta miš neha pritiskati ročico, ko zazna ta prvi določen znak, še pred elektrošokom (klasično pogojevanje). Anksiolitiki povzročijo, da miš večkrat ne neha pritiskati ročite ob tem določenem znaku.

### Zdravljenje

Uvrstitev anksiolitikov: CNS depresorji – Hipnotiki (uspavala) in sedativi (pomirjevala) – Anksiolitiki.

Povzočajo zmanjšanje možganske aktivnosti s povečanjem aktivnosti GABA inhibitornega sistema. Ker delujejo precej splošno na celotne možgane (GABA se nahaja povsod), se CNS depresorje uporablja tudi za motnje spanja (v višjih koncentracijah kot uspavala), motorične motnje (zmanjša mišični tonus, krče; sprosti telo), kot antiepileptiki (zmanjšajo možganosko eksitacijo, vzburjenost). Ob terapevtskih dozah osebe doživljajo umirjenost, sproščenost (tako fizično kot mentalno), dremavost, pa tudi duševno zamegljenost, slabšo koordinacijo in upočasnjen reakcijski čas. Motijo tudi našo kognicijo.

Tudi **Alkohol** je eno od snovi, ki ekscitatorno deluje na GABA sistem, vendar je težko dozirati, povzroča neprijetne stranske učinke in odvisnost, zato ima nizek terapevtski indeks. Se ga ne uporablja v zdravstvene namene.

* **Barbiturati**

Methohexital (Brevital); Phenobarbital (Luminal)

Prvi sedativi in hipnotiki, vsi imajo podobno strukturo-obroč in se razlikujejo po stranski verigi. Danes jih obstaja več kot 50, ki se razlikujejo po nastopu učinka in času delovanja. Po tem kriteriju jih razdelimo v tri skupine: ultrakratko/kratko/dolgo delovanje. Na to vpliva lipotopnost. Ultrakratki so tudi najbolj lipotopni in najhitreje prehajajo membrane in pridejo v možgane. Uspavajo nas v nekaj sekundah (10-20), če jih administriramo intravenozno. Delujejo nekje 20-30 minut, potem se deportirajo v mišice in maščobo. Kratko delovanje imajo barbiturati s srednjo lipotopnostjo. Učinki nastopijo po 20-30 min, delujejo pa 5-8ur. Danes se bolj uporabljajo za anastezijo in insomnio. Dolgotrajajoči imajo slabo lipotopnost, potrebujejo več kot 1 uro za delovanje, potem pa delujejo 10-12 ur (used also for seizure control). Na prenehanje delovanja kratkotrajnih in dolgotrajnih ne vpliva redistribucija snovi ampak njihova presnova v jetrih.

Danes se ne uporabljajo več toliko kot anksiolitiki, saj imajo preveč (nevarnih) stranskih učinkov: motnje REM faze spanca, kognitivne motnje (duševno zamegljenost, upočasnjeni refleksi in mišljenje), so zelo nevarne v kombinaciji z alkoholom, zaradi metabolične (več encimov v jetrih) in farmakodinamske (na ravni nevronov) tolerance se njihov učinek zmanjša. Pri čemer se toleranca razvije hitreje in bolj za razpoloženjske in uspavalne učinke, pri nevarnih učinkih na dihalni sistem (ki ga lahko smrtonosno zavira) pa ne kaže takšne tolerance, zato je kronična uporaba vedno bolj nevarna. Povečanje encimov v jetrih zmanjša učinkovitost drugih zdravil – zgodi se navzkrižna toleranca. Prav tako povzročajo močno fizično odvisnost. Imajo visok potencial za zlorabo, veliko uporabljena kot rekreativna droga. Zaradi vsega tego so jih za zdravljenje anksioznosti v 1960 zamenjali benzodiazepini. Še vedno se uporabljajo kot anestetiki, verjetno še kje..

* **Benzodiazepini (BDZ)**

Diazepam (Valium); Lorazepam (Ativan)

Vsi imajo podobno strukturo in način delovanja. Vseeno se razlikujejo po nastopu učinka in času trajanja, zaradi različnih načinov biotransformacije (presnove) in različno velike redistribucije po mišičnih in maščobnih tkivih. Dlje kot se metabolizira (več kot je vmesnih korakov), dalj časa deluje. Kratkotrajni imajo razpolovno dobo med 2 do 24 ur, dolgotrajni pa med 20-100ur.

BDZ imajo dober anksiolitičen učinkek, delujejo pomirjevalno, znižajo skrbi, stah, stres, prav tako fizične simptome, ki spremljajo tesnobnostne motnje, hkrati pa manj stranskih učinkov kot ostali sedativi in hipnotiki (»sedative-hypnotics« z eno besedo?). Čeprav nekateri bdz povzročajo tudi utrujenost, organizem na to razvije toleranco v nekaj dneh, anksiolitični učinki pa ostanejo enaki. Imajo veliko bolj blage učinke na kognicijo in ne povzročajo duševne zamegljenosti, dekoncentracijo in slabšega reakcijskega časa (razen ob visokih dozah!). Vseeno nekateri povzročajo nekajurno anterogradno amnezijo (date-rape drug), pri starejših (zaradi počasnejšega metabolizma) pa tudi stanje podobno demenci. Prav tako pri nekaterih povečajo agresivnost, razdražljivost in anksioznost. Dalj časa trajajoči BDZ imajo tudi uspavalne učinke (hitreje zaspimo in za dalj časa), uporabljajo se kot mišični relaksanti in antikonvulzanti (antiepileptiki), tudi ko hočemo zmanjšati odtegnitvene sindrome alkohola ali barbituratov. Predvsem imajo visok terapevtski indeks, ker za razliko od barbituratov nimajo učinkov na dihalni sistem v podaljšani hrbtenjači, ker redko povzročijo smrt (razen v kombinaciji z drugimi CNS depresorji ala alkohol), ker ne povzročijo povečanja količine metabolnih encimov v jetrih (ni navzkrižne tolerance z drugimi zdravili), ker povzročajo manjšo fizično odvistnost (glede na teste samoadministracije pri miših), se pa pojavi ob kronični uporabi, povzročajo bolj blago abstinenčno krizo.

Razvijajo se tudi novi delni agonisti BDZ receptorja (na GABA receptorju) s sicer manjšim anksiolitičnim učinkom, a prav tako z manj kognitivnimi stranskimi učinki, manjšo fizično odvisnostjo in manjši vpliv interakcije drugih CNS depresorjev.

* **Anksiolitiki druge generacije**

Buspirone (BuSpar)

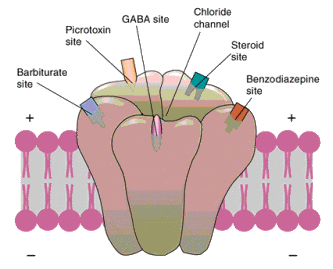
Je delni agonist serotonergičnega 5-HT1AR in ne deluje na GABA. Ti serotonergični receptorji so najbolj pogosti v limbičnem sistemu, amigdali, frontalnih delih in entorinalnem korteksu, nahajajo pa se tudi kot avtoreceptorji v raphe nuclei.

Ima drugačen način delovanja in druge učinke. Ne deluje toliko na fizične učinke, dobro pa deluje na mentalne (zmanjša skrbi, strah, izboljša koncentracijo). Ima tudi antidepresivne učinke. Ne povzroča uspavalnih ali pomirjevalnih učinkov. Varnejši, ker uporaba drugih CNS depresorjev ne vpliva na njegovo delovanje. Ne povzroča fizične odvisnosti.

Potrebuje nekajtedensko dnevno uživanje preden se pojavijo učinki (down-regulacija serotoninskih receptorjev). Ne izboljša nespečnosti, mišičnih krčev ali epileptičnih krčev, ne moremo ga uporabiti kot nadomestek pri odtegnitvenih sindromih alkohola in barbituratov.

* Nekateri **antidepresivi** lahko delujejo kot anksiolitiki. Uporabljajo se triciklični antidepresivi, MAOs in SSRIs (prva izbira) (SSRI for OCD; fluoxetin (Prozac)...). Za odpravo tesnobnosti, ki spremlja depresijo.
* ***Kognitivno vedenjska terapija!***

### Nevrobiologija anksioznosti in anksiolitikov



Slika 3: GABA receptor

Večino klasičnih anksiolitikov deluje kot agonisti GABAA receptorjev. Na teh receptorjih je več aktivnih mest, kamor se lahko vežejo snovi, kot je prikazano na sliki. Vezava BDZ agonistično poveča delovanje GABA tako, da povzroči večkratno odpiranje kloridnih (Cl-) kanalčkov in posledično hiperpolarizacijo postsinaptičnega nevrona (vdor Cl- v celico). Za razliko od barbituratov sami po sebi BDZ ne morejo odpreti kanalov in je tako njihova funkcija bolj omejena, so pa zato tudi bolj varni kot barbiturati. Na BDZ mesto se lahko vežejo tudi delni agonisti (endozepini), ki povečajo ali antagonisti in reverzni agonisti (endogeni beta-karbolini), ki zmanjšajo delovanje GABA. Ti delujejo tako, da podaljšajo čas odprtja kanalov in lahko delujejo sami, brez vezave GABA (zaradi tega so lahko smrtno nevarni).

Anksiolitiki delujejo po celotnih možganih, vseeno je njihov glavni cilj zmanjšanje aktivnosti v amigdali in prefrontalnem korteksu (predvsem orbitofrontalnem in medialnem korteksu). Prefrontalni korteks je dobro povezan z limbičnim sistemom in lahko inhibira njegovo delovanje. Tesnobnost se kaže tudi v neravnotežju med centri za čustva in centri kontrole višjih funkcij. Pomembne možganske strukture, ki vplivajo na aksiozno vedenje so tudi bad nucleus of stria terminalis, septal nuclei.

Naravna nagnjenost k tesnobnostnim reakcijam je povezana s številom BDZ vezavnih mest v možganskih regijah. (manj kot jih je (še posebej v prednjem režnju) močnejši je odziv na nevarne situacije)

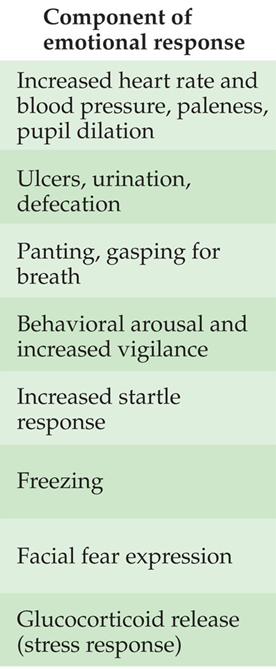
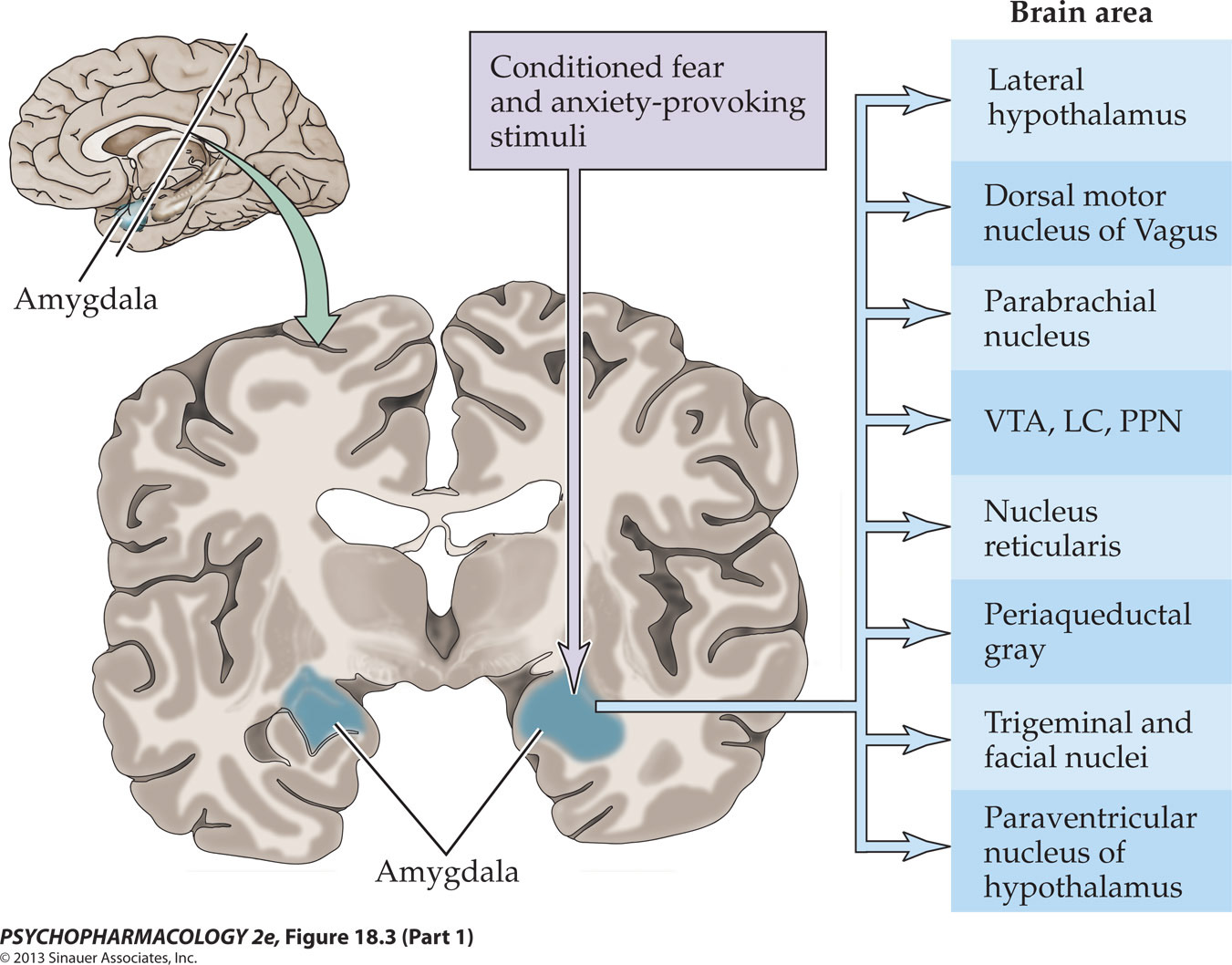
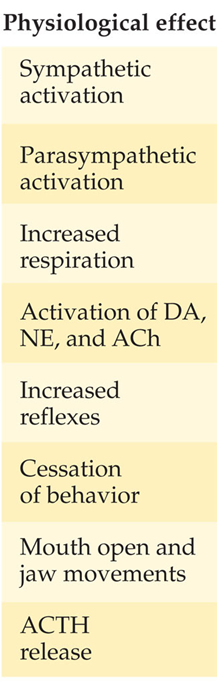
Dodatno moduliranje tesnobnosti predstavljajo nevroaktivni steroidi – pregnenolon. Vežejo se na ločeno mesto GABAA in podaljšajo trajanje odprtja GABA sproženih Cl– kanalov. Raven nevrosteroidov je nizka pri osebah z GAD in socialnimi fobijami.

Amigdala je glavni center, ki moderira anksioznost: deluje na AŽS z aktivacijo hipotalamusa (med drugim HPA os), na obrambno vedenje, krepitev refleksov, poveča pozornost. Povezana je z veliko drugimi možganskimi strukturami, ki so odgovorni za to, kako se izražajo naša čustva: senzorične in kognitivne informacije iz senzornega dela talamusa, senzornih in asociativnih delov korteksa in hipokampusa. Dogodkom daje čustveni pomeni in s tem sodeluje pri ustvarjanju čustvenih spominov. Zunanji in averzivni (neprijeten?) dražljaj poveže in tvori pogojen čustven odziv (CER).

Anksioznost je povezana z epileptičnimi napadi (z zdravili močno inducirana anksioznost sproži epileptični napad), učenjem (spominom; če si malo anksiozen, si boljše zapomniš; če preveč, ne moreš razmišljat) in agresivnostjo (tesnobnost na nek način pomeni tudi »disturbed emotional regulation« in velikokrat vključuje agresivna vedenja).

»deficits in social behaviour leading to excessive aggression may develop as a consequence of disturbed emotional regulation (Davidson et al., 2000).

**Vloga drugih NTs pri anksioznosti**



Slika : Področja in učinki delovanja amigdale

*Noradrenalin*\*Povezava amigdale in Locus Coeruleus-a poveča delovanje noradrenergičnih nevronov. Ti povečajo vzburjenost, opreznost in pripravljenost na nevarnost. LC se aktivira tudi ob povečanju CRF hormona. Zmanjša pa se ob delovanju GABAnergičnih in serotonergičnih nevronov nanj.

\*Deluje tudi v PNS kot postganglionski nevrotransmiter avtonomnega simpatičnega sistema in skupaj z adrenalinom (ki se izloči iz nadledvične žleze): povzroči fiziološki stresni odziv: razširitev zenic, povečan srčni utrip in krvni pritisk, zmanjšano presnovo, uravnava energetsko ravnovesje.

\*Kateholamina (NA in adrenalin) sodelujeta pri tvorjenju čustvenega spomina.

\***β**-adrenergični antagonisti zmanjšajo nastanek čustvenih spominov. Preskušajo jih za zmanjšanje utrjenih (slabih) spominov pri PTSD.

*Corticotropin releasing factor (hormone) – CRF (CRH)*

CRF ne deluje le preko HPA osi (ko se sprosti iz hipotalamusa in deluje na hipofizo, da sprosti ACTH, ki v nadledvični žlezi sprosti glukokortikoide), ampak tudi v CNS na CRF receptorje: povzorči eksitacijo hipokampusa, amigdale (tu je veliko receptorjev), LC, hipotalamusa in korteksa. Preko vseh teh vplivov deluje tudi na AŽS. CRF inhibitorno deluje na PVN v hipotalamusu in tako z negativno povratno zvezo ustavi HPA os in izločanje krotikosteroidov iz nadledvične žleze.

CRF zavira aktivacijo Raphe nucleus.

*Dopamin*

Pri stresu se aktivira mezokortikalna striatna pot (iz VTA do mPFC), ki med drugim vpliva na povečano aktivnost prefrontalnega korteksa. Mezolimbična in nigrostriatna pot ne kažeta povečane aktivnosti.

Stres poveča proženje mezokortikalnih DA nevronov in veča pretok DA v prefrontalnem korteksu.

*Serotonin*

SSRIs desenzitizirajo terminalne 5-HT avtoreceptorje (ne vplivajo pa na 5-HT2 avtoreceptorje) v orbitofrontalnem korteksu. Zavirajo tudi SERT.

Povečanje serotonina tudi zmanjša aktivnost v LC.

Buspiron – stimulira 5-HT1A somatodendritične avtoreceptorje (zmanjša 5-HT aktivnost). Vodi v down-regulacijo 5-HT1A avtoreceptorjev in 5-HT2 receptorjev.

\***Pomen zgodnjih izkušenj!**

ELS (early life stress – neprijetni, grozljivi dogodki, zanemarjanje) v otrošvu ali še prej (tudi perinatalni razvoj) spremenijo razvoj možganov tako, da je nagnjenost k tesnobnosti pristotna vse življenje (spremeni se velikost amigdale, HPA stresni odziv, raven kortizola, povečana verjetnost za zlorabo substanc)

## SHIZOFRENIJA

Spekter motenj, vsak posameznik kaže drugačne znake in vedenja. Ali je to ena skupina bolezni ali več, si še niso na jasnem. Osebe imajo po navadi kognitivne (nelogične misli, dezorganizacijo, izkrivljeno izražanje in doživljanje), emocionalne (izražanje socialno neprimernih čustev ob določenem dogodku, pomankanje občutenja čustev (apatija) ali hitro spreminjanje razpoloženja), senzorne (največkrat slušne halucinacije, tudi ostale; izkrivljeno zaznavanje), motorične (nerazumljiv govor, zmanjšana motorična aktivnost, rigidnost, čudne poze, stereotipna vedenja, kot so zibanje, hoja gor in dol). Oseba se prekomerno ukvarja s svojimi mislimi, velikokrat neha skrbeti zase (higiena, prehranjevalne navade). Pogoste so blodnje (religiozne, o koncu sveta ...).

Pojavnost motnje je sorazmerna med moškimi in ženskami, po navadi se pri moških večinoma pojavi prej (v mladostništvu), pri ženskah pa malo kasneje (med 20-30 let). Znaki so lahko vidni že prej v otroštvu, lahko pa se pojavi tudi kasneje po 30 letih, kar je za moške malo manj tipično kot za ženske. Bolezen je kronična in danes so na voljo le zdravila za zdravljenje simptomov (halucinacij ... ), oseba ima obdobja psihoz in precej normalnih stanj. Z zdravili zmanjšamo pogostnost in intenzivnost psihozni stanj, lahko tudi na nič.

### Vrste – danes ta delitev ni več tako aktualna.. preveč omejujoče za tako individualno bolezen?

Krapelin (nekje 1900) in kasneje APA (1994) razdelijo shizofrenijo v več vrst:

**Katatonsko –** poleg osnovnih predvsem izrazite psihomotorne motnje (hiperkinetičnost, nemir ali stupor, negativizem, voščena upogljivost, drugi simptomi)

**Paranoidno –** relativno stabilne in pogoste paranoidne blodnje, halucinacije, manj pomembne motnje čustvovanja, hotenja in govora

**Hebefrensko (dezorganizirano) –** Izstopajo čustvene motnje, plitvo razpoloženje, situacijsko neustrezna čustva, neorganizirano mišljenje. Tudi nepovezan govor, nepredvidljivo vedenje, hiter razvoj negativnih simptomov in slaba prognoza.

**Enostavna –** značilni negativni simptomi (čustvena otopelost, pomankanje volje, motivacije, pasivnost, osiromašen govor in mimika, socialne sposobnosti, zanemarjenost.), vedno bolj čudaško vedenje

**ter posthizofrenska, rezidualna, nediferencialna (APA).**

Velikokrat se specifično motnjo opiše glede na **pozitivne**  in **negativne** simptome posamezne osebe.

**Pozitivni simptomi** (so “dodani” oz. na novo ter pogosto prehodni znaki) vključujejo blodnje, halucinacije in formalne motnje mišljenja.

**Negativni simptomi** odražajo izpad ali odsotnost sicer normalnih mentalnih sposobnosti ter imajo tendenco kroničnosti: izguba volje in iniciative (Abulija), motnje govornih sposobnosti (Alogija), čustvena otopelost (Apatija), anhedonija, avtizem, socialni umik, motnja pozornosti, okrnjen delovni spomin.

Pozitivne simptome se da dobro zdraviti z antipsihotiki, negativne in kognitivne simptome slabše.

### Študije na živalih

Težko izvedljive oz. niso tako veljavne, saj je shizofrenija v osnovi kognitivna motnja, večina laboratorijskih živali pa nima tako dobro razvitih kognitivnih sposobnosti kot mi.

Zastrupitev s CNS stimulanti (kokain, amfetamini) tudi povzroča okvare mišljenja: blodnje, stereotipična in kompulzivna vedenja, halucinacije. Amfetamine-induced psychosis se zdravi isto kot klasično shizofrenijo. Tako so študije z administracijo amfetaminovzačeli na živalih in ugotovili tudi pri njih stereotipna vedenja (stalno vohanje, lizanje, glodanje), nesmiselna ali nepotrebna vedenja. Model so poimenovali **amphetamine-induced stereotypy.** Velike količine amfetaminov sproščajo dopamin.

Druga metoda primerja krivuljo odmerek-odziv za zmanjšanje hiperaktivnosti, izzvane z **apomorfinom** (DA agonist) in učinkovitost za proženje katalepsije. Večja kot je razlika med krivuljama (zaviranje hiperaktivnosti in povzročitev katalepsije), manjša je verjetnost, da bo antipsihotik izzval motorične motnje.

**Test tac:** živali postavimo na ploščo, kjer imajo tace v ločenih luknjah. Merimo čas, ko žival umakne prednje in zadnje tace. Pri tem ločeni možganski strukturi uravnavata umik tac. Striatum uravnava umik prednjih tac in je umik analogen motoričnim stranskim učinkom. Nucleus accumbenspa uravnava umik zadnjih tac. Ko dodamo zdravilo, daljši čas umika zadnjih tac predstavlja večjo terapevtsko učinkovitost.

**Sortiranje kart – živalska verzija WCST (Wisconson card sorting test)**: živalim pokažejo 2 posodi, eno s hrano: razlikovati morajo med vonjem in izgledom (teksturo) hrane. Ta test je dobro prenosljiv z živali na človeka.

Akustični dražljajski odgovor: Shizofreniki ne morejo filtrirati senzoričnih dražljajev in prevladajo znaki, zvoki in vonji iz okolja. Vzpostavitev filtriranja ob užitju zdravila kaže na njegove antipsihotične učinke.

**Model neonatalne ventralne hipokampalne lezije** (**NVHL**) kaže, kako enkratna lezija ventralnega hipokampusa 7 dni po kotitivi pogojuje kasnejše fiziološke in vedenjske nepravilnosti, ki spominjajo na shizofrenijo. Živali kasneje v adolescenci kažejo vedenjske spremembe, ki ponazarjajo shizofrene simptome. Podobno kot pri ljudeh se negativni in kognitivni simptomi pojavijo zgodaj; pozitivni simptomi se pojavijo v času adolescence oz. zgodnje odraslosti.

Z administracijo večje doze PCP (fenilciklidina; angel dust) prav tako sproži učinke podobnim negativnim simptomom shiforenije (dezorientacija, motorične in govorne motnje, motnje mišljenja), pa tudi pozitivne (včasih blodnje). Ta model zagovarja **dopamin-glutamatno hipotezo shizofrenije.** PCP poveča sproščanje in zmanjša ponovni prevzem dopamina, prav tako pa zavira delovanje glutamatnega sistema (antagonist glutamatnega receptorja).

**PPI model** – »PrePulse Inhibition« of startle (zaviranje preplaha s predhodnim dražljajem?) je model, ki se uporablja za preučevanje senzornih (kognitivnih) motenj shizofrenije (preokupacija z (senzoričnimi) dražljaji, močnejše zaznavanje, težko filtrirajo pomembne, med tolikimi dražljaji, kar povzroča neorganiziran govor, zmedenost). Najprej osebi/živali zmanjšajo preplah zaradi močnega, naključnega tona/svetlobe s tem, da pred glavnim dražljajem sprožijo manjšega, ki še ne povzroča preplaha, s tem pa sporočijo nastop glavnega dražljaja. V možganih se zgodi zaviralni refleks, ki inhibira drugi (glavni) dražljaj. To uravnava krog limbičnega sistema, striatuma, globus palidusa in ponsovo retikularno formacijo. Nepravilnosti v tem krogu so značilen znak shizofrenije (tudi OCD, Huntingtonove horee ...), osebe s shizofrenijo predhodno ne inhibirajo drugega dražljaja. Antipsihotiki izboljšajo delovanje nevralnega kroga in s tem PPI, saj zavirajo dopaminsko delovanje (dopamine-receptor blocking). PPI ni povezan le z dopaminom, zavirajo ga tudi agonisti serotonina in antagonisti glutamata.

### Etiologija

Nepravilnost možganskih struktur

* možganska atrofija (kortikalnih struktur) in povečanje ventriklov, napolnjenih s CSF.
* Dezorganiziranost hipokampalnih celic
* Številne regije kažejo krčenje dendritičnega razvejanja
* Zmanjšano delovanje PFC – hipofrontalnost. (Wisconsinov test urejanja kart (kognitivni test), na katerem osebe s shizofrenijo kažejo slabše sposobnosti – PET scans).

Disfunkcija zveznega premikanja oči, ko sledijo določenem predmetu (skupen jim je okvarjen gen)

Pomembna sorodstvena povezava! (genetika) The closer the genetic relationship, the greater the probability of schizophrenia in the relative. Med enojajčnima dvojčkoma je skoraj 50% verjetnost.

Genetska predispozicija vpliva na moten perinatalen razvoj osebka, s problemi pri celičnem deljenju in celični atrofiji, pri moteni kemijskem možanskem ravnovesju, pri problemih z procesiranjem informacij. V puberteti in kasneje pa so znaki najbolj vidni in očitni, ko se (kot ena zadnjih možganskih struktur) dokončno razvije tudi prefrontalni korteks.

Tudi brez genskih predispozicij se lahko zaradi drugih okoljskih faktorjev (virusna infekcija, pljučnica, severe malnutrition) v perinatalnem ali postnatalnem obdobju poveča verjetno za shizofrenijo.

Pomembne tudi zgodnje izkušnje (ki vplivajo na nevralni razvoj). Early life stres vpliva na epigenetske modifikacije. Če je **gen RELN** **za glikoprotein Reelin** modificiran, to vodi v dezorganiziranost celic in morfoloških nepravilnosti (hipokampalnost ipd.). Spremenjena struktura pa vedno vodi v spremenjeno funkcionalnost – v tem primeru do kognitivnih motenj.

Mutacije **gena DISC1** (Disrupted in SChizophrenia) povečajo tveganje za nastanek shizofrenije. Ta gen kodira proteine, ki so pomembni v nevralnem razvoju in migraciji nevronov. Mutacija se največkrat zgodi kot kromosomska translokacija. Ti polimorfizmi so povezani s kognitivnimi motnjami.

### Nevrobiologija

Brain differences (brain shrinkage and cell disorganization) occurs in the basal ganglia, temporal lobe, prefrontal cortex and several limbic structures, including hippocampus. Povečajo se ventrikli na račun možganovine.

Anatomsko:

»The most consistent structural abnormalities found in schizophrenia include lateral and third ventricular enlargement; medial temporal lobe (hippocampal formation, subiculum, parahippocampal gyrus) volume reductions; and superior temporal gyrus (STG) volume reductions, particularly on the left (Figure 1). There is also moderate evidence for frontal lobe volume reduction, particularly of prefrontal and orbitofrontal regions, and parietal lobe abnormalities. Enlarged cavum septi pellucidi, basal ganglia abnormalities, corpus callosum abnormalities, thalamus abnormalities, and cerebellar abnormalities are also evident (Antonova et al., 2004, Honea et al., 2005 and Niznikiewicz et al., 2003). Some, but not all, studies have suggested that structural changes may be progressive (Rapoport et al., 2005).«

**Dopaminska hipoteza**

Eden od dokazov, da je dopamin eden ključnih prenašalcev, ki je pri tej motnji v neravnovesju, je ta, da se z amfetaminom sproženo psihozo lahko odpravi z dopaminskim antagonistom. Tudi preko velike količine DA metabolita HVA vidijo prekomerno aktivnost?Tudi ob iniciranju DA v možgane podgan so videli znake stereotipskega vedenja (značilnega za shiz.) in ob administraciji DA blockerjev (Haloperidol) so se te nehali. Predvsem se zmanjšani pozitivni znaki shizofreniije povezujejo z delovanjem na D2 receptorje. Predvsem v BG, nucleus accumbens in substantii nigri.

**Neurodevelopmental model (1995, Weinberger)**

Združi DA hipotezo in izgubo določenih specifičnih možganskih celic z določenimi simptomi

Npr. atrofija frontalnega režnja je povezana z negativni simptomi (pomankanje motivacije, zmanjšano presojanje, socialna osamitev, kognitivne motnje). Zmanjšano delovanje frontalnega režnja ugotovijo s PET scani (manjši metabolizem kot običajno); tudi s študijami na podganami so ugotovili problem v mezokortikalni dopaminski poti.

Drugi del, pozitivne simptome pa Weinberger poveže z prekomernim delovanjem DA mezolimbične poti. Ko oz. Če se zmanjša delovanje DA v prefrontalnem korteksu, to povzroči, da mezolimbične celice povečajo svojo aktivnost. »The loss of cortical inhibitory feedback! Onto subcortical neurons plus the stress-induced increase in mesolimbic cell function lead to agititaion, fearfullness and hallucinations.«

Tudi drugi nevrotrasmiterji sodelujejo:

**Glutamatno-dopaminska hipoteza** (1992, še pred nevrorazvojno hipotezo)

Veliko nevronov, ki pošiljajo info iz kortikalnih delov v subkortikalne imajo za prenašalce tudi glutamat. Njegova vloga je prav tako inhibiranje DA limbične aktivnosti in če ne deluje, potem je dopamin povečan. Meritve glutamata v CSF so potrdile manj glutamata pri osebah s shizofrenijo. Prav tako so to potrdile avtopsije.

Circuitry between cortical and subcortical regions is very complex and a lot of other neurotransmitters and modulators play a role in that.

### 

### Zdravljenje

Prvi antipsihotiki so bili fenotiazini in butirofenoni. Danes jih imenujemo tipični antipsihotiki. Učinkoviti so najbolj pri pozitivnih simptomih, na populacijo pa delujejo po zakonu tretjin. Njihov glavni nevrobiološki učinek je zaviranje D2 receptorjev (ki so tako postsinaptični kot avtoreceptorji). Ker nadzirajo tudi D2 avtoreceptorje, nadzorujejo tudi proženje celic in sintezo DA. Kronična uporaba nevroleptikov vodi do večje sinteze avtoreceptorjev, kar vpliva na uravnavanje DA sinteze, sproščanja in metabolizma. Ko se poveča začetni DA turnover, se DA celice začasno inaktivirajo (depolarizacijski blok). Časovno odvisne spremebe razjasnijo zakasnitev delovanja zdravil.

Vežejo se sicer še na veliko drugih receptorjev (serotonergičnih, adrenergičnih in histaminskih) vendat ne vplivajo na klinične antipsihotične učinki. Precej stranskih učinkov.

Pomembno je dodati, da se učinki antipsihotikov začnejo poznati čez nekaj tednov, kar pomeni, da se ne gre za trenuten učinek, ampak za adaptacijo možganov, zaradi česar se potem simptomi zmanjšajo. Ne gre se tudi samo za DA, obstaja veliko dokazov, da je DA povezan z drugimi nevralnimi potmi in povezavami, (med drugim glutamat), ki ravnotako vplivajo na celotno delovanje.