

A generalizált szorongás etiológiája és pathomechanismusa

Genetikai vizsgálatok

Az egyik ikervizsgálat nem talált a generalizált szorongás (Generalized Anxiety Disorder, a továbbiakban GAD) genetikai átörökítése mellett szóló bizonyítékokat. Az együtt élő ikrek igen nagy hányadában figyeltek meg nem szorongásos pszichiátriai betegségeket. Ez azt sugallja, hogy a GAD etiológiailag heterogén megbetegedés. Egy másik vizsgálat ezzel szemben arról számolt be, hogy a betegek elsőfokú rokonai körében gyakoribb a GAD előfordulása, más szorongásos betegségeké azonban nem. Lehetséges tehát, hogy a GAD kialakulásáért bizonyos mértékben genetikai tényezők felelősek, s hogy a GAD és más szorongásos kórképek etiológiája bizonyos mértékig eltérő.

A genetikai hátteret támasztja alá egy nemrégiben tett felfedezés. Eszerint a szerotonin transzporter gén polimorfizmusa, mely a szerotonin sejtekbe történő újrafelvételének funkcionális károsodásához vezet (2. ábra). E károsodás áll a szorongásos jellegű személyiségvonások kialakulásának hátterében a vizsgált személyek és testvéreik bizonyos százalékánál.

Neurobiológia

A pszichiátriai betegségek neurobiológiájának vizsgálatára számos módszer áll rendelkezésre; közülük számosat alkalmaztak már a generalizált szorongás tanulmányozására is. Az agy mint egész, illetve az adott betegségben szerepet játszó specifikus régiók vizsgálata idegrendszeri képalkotó eljárások segítségével történik. A vizsgálatokat nyugalmi, illetve aktivált állapotban végzik, az utóbbi vizsgálatok során a kóros állapotot próbálják eloldézni vagy utánozni. A glukóz metabolizációs ráta, a regionális vagy a globális vérátáramlás, illetve az oxigén-felhasználás változásai hasznos indikátorai az anatómiai és funkcionális rendellenességeknek.

Neurokémiai szinten a neurotranszmitter rendszerek vizsgálata történhet a bazális szintek eltéréseinek kimutatásával vagy provokációs tesztek segítségével, melyek a specifikusan aktiválják a szóban forgó rendszert, hasonló módon történik a neuroendokrin rendszer vizsgálata. Végül, az alapszinten, illetve az aktivált állapotban jelentkező eltérések kimutatását segíti számos perifériás neurofiziológiai paraméter vizsgálata. A generalizált szorongásban alkalmazott vizsgálatok, s a talált eltérések áttekintését tartalmazza a 11. Táblázat.

Funkcionális neuroanatómia

Bár ezidáig igen kevés, képalkotó vizsgálatokra épülő tanulmány készült generalizált szorongásban, ezek arra utalnak, hogy ezeknél a betegeknél a globális és regionális aktivitás lehetséges változásaira utalnak. Nyugalmi állapotban nincs szignifikáns különbség a GAD-ban szenvedő betegek és az egészséges kontrollok regionális és a globális vérátáramlása között. Szorongásos állapotban azonban a legtöbb agyi régió vérátáramlása csökken. A bazális metabolikus ráta az agyi glukóz metabolizmus révén mérhető, pozitron emissziós tomográfia segítségével. Normál kontrollokhoz képest fokozódás észlelhető az occipitalis, a temporalis, a frontalis lebeny bizonyos részeiben, valamint a kisagyban. Ezzel egyidejűleg csökkenés tapasztalható a temporalis lebeny más részeiben, a basalis ganglionokban, továbbá a gyrus cingularis területén. Fokozott éberség állapotában a metabolikus ráta relatív emelkedése mérhető

a jobb parietális lebenyben és a basalis ganglionokban, a limbikus területen és a kéregben azonban nem. Végezetül, benzodiazepinnel történő kezelés az occipitalis kéreg, a limbikus rendszer és a basalis ganglionok metabolizmusának csökkenését eredményezi.

Összegezve, a kép még most is kissé homályos, de a fent ismertetett eredmények több kérgi terület és a basalis ganglionok szerepére utalnak generalizált szorongásban.

Neurokémia

Gamma-amino-vajsav (GABA)

A GABA az agy legfontosabb gátló neurotranszmittere. A GABA receptorok blokkolásakor a szorongás fokozódik, stimulációjuk következtében (pl. benzodiazepinek hatására) csökken. A centralis benzodiazepin receptorok szenzitivitását a saccadicus szemmozgások sebességének mérésével vizsgálják. Generalizált szorongásban e receptorok csökkent szenzitivitásáról számoltak be, bár a pánikbetegséghez viszonyítva az eltérés kisebb mértéku volt.

A vérlemezkék és a lymphocyták benzodiazepin receptorainak csökkent érzékenységét is észlelték generalizált szorongásban. Benzodiazepinnel történő kezelés után a receptor kötődési képessége normalizálódik. Tiihonen és mtsai SPET (Single Photon Emission Tomography) vizsgálatokat végeztek egy új benzodiazepin-receptorhoz kötődő radioaktív liganddal, (123) NNC 13-8241, és tíz GAD-ban szenvedő, valamint azonos számú egészséges önkéntes receptor-kötését hasonlították össze. Jelentős csökkenést észleltek a bal temporális poluson, amint azt pánik zavarban is találtak. A pánikkal szemben azonban nem találtak fokozott mértéku kötődést a jobb prefrontális kéregben. A szerzők úgy vélik, hogy vizsgálataik elősegítik a GAD és a pánik egymástól való elkülönítését, s hogy a legvalószínűbb magyarázat a csökkent endogén benzodiazepin agonizmus. Valószínűtlennek tunik, hogy ez cerebrális hypoperfusio eredménye. Alternatív magyarázatként szolgálhat a receptorok fokozott elfoglaltsága endogén benzodiazepin inverz agonisták (pl. beta-carboline) által. A fractalis analízis szerint generalizált szorongásban szenvedők bal féltékjében egyenletesebb a regionalis benzodiazepin-receptorok eloszlása, mint egészségesekben. Tiihonen és mtsai arra a következtetései szerint a vérátáramlás, metabolizmus és receptorsűrűség regionális heterogenitása szükséges az élő szervezet adaptációs képességének fenntartásához; ez a képesség vész el szorongásos állapotokban.

Szerotonin (5HT)

E monoamin transzmitter neuronjai javarészt az agytörzs dorsalis és medialis magvaiból származnak. Axonjaik diffusan érik el az eloagyat. Ezen összeköttetések anatómiai és farmakológiai különbségei specializált funkcióra, valamint a különböző agyműködések (hangulat, alvás, impulzus-kontroll, személyiség, pszichózis) koordinálásában betöltött szerepre utalnak. Számos pre- és posztzinaptikus 5HT-receptort írtak le. Ezek közül legalább kettő, az 5HT-1A és az 5HT² játszik szerepet generalizált szorongásban. Bár a szerotonin szorongásban játszott szerepe szinte kétségtelen, jelenleg nagyon nehéz eldönteni, hogy generalizált szorongásban (mint más szorongásos kórképekben is) a transzmitter mennyisége csökkent vagy fokozott. Továbbá nem ismerjük még a szerotonerg gyógyszerek pontos hatásmechanizmusát sem. A liquor szerotonin szintje alacsonyabb generalizált szorongásban szenvedő

betegekben, mint egészségesekben. Megfordítva: a szerotonin-receptorok m-chlorophenylpiperazinnal (mCPP) eloidézott aktivációja szorongásfokozódáshoz és düh-szeru magartáshoz vezet generalizált szorongásban szenvedo betegeknél.

A buspiron hatékony szer a generalizált szorongás kezelésében. Ez egy partialis 5HT-1A agonista, mely hatását a preszinaptikus autoreceptorok stimulálásán keresztül, a szerotonin-felszabadulás gátlásával, vagy a posztzinaptikus receptorfunkció serkentése által fejti ki. (2.ábra). A szerotonin reuptake gátlók (SSRI-k) blokkolják a szerotonin sejtekbe történó újrafelvételét a szinaptikus résbol, ezáltal emelkedik a transzmitter szintje, s fokozódik a posztzinaptikus receptorok stimulációja.

A szerotonin receptor további altípusai (pl. az 5HT-2) valószínűleg szintén szerepet játszanak generalizált szorongásban. Számos antidepresszáns (pl. amitriptyline, clomipramine) 5HT-2A receptor antagonisták és igen hatékony anxiolitikumok. Az 5HT-2C antagonisták hatása ellentétes a mCPP-vel, s lehetséges, hogy anxiolitikus hatással rendelkeznek. Továbbá, a SSRI-k és a MAO-gátlók hosszútávú használata deszenzitizálja ezt a receptort, s ez megmagyarázhatja hatékonyságát generalizált szorongásban.

A szerotonin GAD-ban játszott szerepét támasztja alá a fejezet elején említett egyik genetikai felfedezés, mely szerint a szerotonin rendszert reguláló gén polimorfizmusa a felelos az esetek bizonyos százalékában a szorongásos személyiségvonások kialakulásáért.

Noradrenalin (NA)

Az agyban e katekolamin agytörzsi magvak, foként a locus coeruleus sejteibol származik. Ezek a magvak az egészeloaggyal összeköttetésben állnak. A noradrenalin nemcsak az agytörzsi aktivációban, a figyelemmüködésben és a tanulásban játszik szerepet, hanem az érzelmek kialakításában is. Az ábrán (4.ábra) szerepo receptorok közül az α_2 áll összefüggésben a szorongással.

A legtöbb tanulmány szerint nyugalmi állapotban nem található eltérés a generalizált szorongásban szenvedok és a kontrollok plazma-katekolamin és 3-metoxi-4hidroxifenilglikol (MHPG) (katekolamin-metabolit) szintje között. Ugyanez vonatkozik a katekolamin lebontásáért felelos enzimekre, (pl. monoamin-oxidáz-A (MAO-A). és a katekol-o-metiltranszferáz).

A provokációs tesztek a normálistól való eltérésre utalnak. A depresszióhoz és a pánik zavarhoz hasonlóan, az α_2 parciális agonista clonidin csökkent növekedési hormonválaszt vált ki. GAD betegeknben is. Ez a lelet a posztzinaptikus α_2 receptorok hyposensitivitására utal, mely a fokozott mértéku NA felszabadulás következménye lehet. Mindazonáltal lehetséges, hogy ez – legalábbis részben – a növekedési hormon Kóros feedback-mechanizmusának eredménye.

Cholecystokinin (CCK)

Ez a peptid típusú neurotranszmitter az agyban igen nagy mennyiségben van jelen, számos interakcióba lépve a GABA, az 5HT és a noradrenalin rendszerekkel, s feltételezések szerint modulátor szerepet tölt be a szorongás kialakulásában. Ezidáig GAD-ban játszott szerepének igen kevés specifikus bizonyítékát találták. Pentagastrin injekció (a cholecystokinin B típusú receptorának antagonistája) hatására generalizált szorongásban megbetegedettekben gyakrabban lép fel pánik roham, mint egészségeseken, de ritkábban, mint pánik zavarban szenvedokön.

Neuroendokrinológia

A hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely neuroendokrin szabályozása által összeköttetést létesít az agy és a test fennmaradó részei között. E tengely aktivációja kiemelt funkciót tölt be a testnek egységes egészként adott stresszválasza kialakításában.

A tengely végtermékének, a szabad cortisolnak basalis plasma-szintje nem emelkedett GAD-ban a normál kontrollokhoz képest. A tengely integritását megbontó provokációs tesztek azonban – pl a dexamethasone szuppressziós teszt – a normálistól választ eredményeznek a GAD betegek 38%-ában. Ez az említett tengely kóros szabályozó mechanizmusaira és kóros stresszválaszra utal a GAD betegek egy részében, bár kisebb arányban, mint azt a depressziós betegeknél találták.

Neurofiziológia

A vegetatív válaszok : a bőr vezetőképességének méréséből adódó elektrodermális aktivitás, a légzés, vérnyomás, pulzusszámingadozás, nyugalmi helyzetben nem különböznek GAD betegeknél és egészségesekben. Ugyanazon vizsgálat szerint stressz hatására a generalizált szorongásban szenvedő betegek bőrének vezetőképessége szignifikánsan csökkent, a pulzusszám lassabban és kisebb mértékben változott. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy GAD betegeknél a szimpatikus aktivitás gátlása – és nem fokozódása – figyelhető meg. E betegeket úgy is lehet tekinteni, mint akiknek “vegetatív rugalmassága” csökkent, vagyis a stresszre adott vegetatív válaszuk gyengébb, és több időre van szükségük az alapállapotba történő visszatéréshez, mint az egészségeseknek.

Ezen elképzelés mentén tovább haladva, Thayer és munkatársai a GAD betegek vegetatív működésének sajátosságait vizsgálták. Megállapították, hogy e betegeket a cardialis vagalis szabályozás csökkenése jellemzi, s a kórkép legjellegzetesebb tünete az aggodás. Áttekintették a generalizált szorongás leggyakrabban előforduló szubjektív tüneteit, s megfigyelték, hogy ezek jelentős része a szívdobogás-érzés, a felszpannoltság, a nyugtalanság, a koncentrációzavar és az alvással kapcsolatos problémák – a csökkent paraszimpatikus működéssel magyarázhatók. Elképzelésüket beilleszthetnek tartják a csökkent vegetatív rugalmasság elméletébe. Amellett érvelnek azonban, hogy az ellenkező előjelu vegetatív túlműködést ki kell venni a GAD diagnosztikus kritériumai közül. Arról is beszámoltak, hogy egyik pilótavizsgálat során kis számú GAD betegnél alkalmazott sikeres kognitív terápia hatására erősödött a cardialis vagalis szabályozás.

Az izomfeszüléssel, fokozott éberségi, készenléti állapottal összefüggő panaszok gyakran és megbízhatóan jelen vannak a GAD betegeknél, ellentétben a vegetatív hiperaktivitás tüneteivel. Fokozott nyugalmi izomfeszülést találtak, mely vélhetően pontosabban tükrözi az emelkedett központi idegrendszeri arousal-t, mint egyéb, periférián mért élettani paraméterek. Az emelkedett arousal arra utal, hogy az egyén környezetét a valóságosnál fenyegetőbbnek éli meg.

GAD betegek és egészségesek nyugalmi EEG-felvételein nem mutatkozik eltérés. Vélemények szerint a jobb féltekei aktivitás, mely a negatív érzelmek és általában az érzelmi stimulusok feldolgozásában játszik szerepet, erősebben kapcsolódik a perifériás izomtónus fokozódásához, ily módon elősegítve a szorongáshoz társuló menekülő magatartást. A délelotti órákban készített EEG-felvételek hipervigilanciáról, és emelkedett alvási nyomásról tanúskodnak. A kognitív és

pszichofiziológiai tesztek ugyanakkor a kritikus flicker frekvencia, a finom motoros aktivitás és a reakcióido romlását mutatják.

Generalizált szorongásban az alvás minősége csökkent, a polysomnographias leletek elalvási és átalvási nehézségeket, a lassú hullámú alvás, valamint a teljes alvásido megrövidülését, továbbá az alvás hatékonyságának csökkenését tükrözik. Depressziós betegekkel összehasonlítva, a REM látencia és az alvás REM hányada szignifikánsan nem változott. Ez utóbbi két mérés lehetővé teszi a két betegség megbízható elkülönítését. Ördögi kör alakul ki tehát: a hipervigilancia és hiperarousal éjszakai álmatlansághoz vezet, mely azután nappali fáradtságot eredményez.

Összefoglalás

A generalizált szorongás kirakójátéka még most sem állt össze teljesen. Mindazonáltal elmondható, hogy a legtöbb nyugalmi mérési eredmény nem különbözik a generalizált szorongásban szenvedoknél és egészségeseknél, míg e betegek stresszre adott válasza eltér a normálistól. Eltérést mutatnak a noradrenalin, a szerotonin, a GABA és a kolecisztokinin neurotranszmitter rendszerek, a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely és egyes pszichofiziológiai paraméterek. Ezen vizsgálati eredmények beilleszkednek Gray neuroanatómiai szorongás-modelljébe, melyet a viselkedés gátlási rendszerének nevezett. Modellje szerint a fenyegető ingerek (büntetés, új, ismeretlen helyzet, a várt jutalom elmaradása) értékelése a septohippocampalis területen történik. A fenyegető inger jelenléte aktiválja a viselkedés gátlási rendszert, mely fokozott arousalt és az addig jelenlévo szokásos magatartás gátlását eredményezi. Ez az állapot a szorongásos állapotokat, így a generalizált szorongást képezi le. A septohippocampalis terület serotonerg és noradrenerg ingerlése a rendszer további aktivációjához vezet. Hangsúlyozni kell azonban, hogy ez az elmélet még mindig kísérleti jellegű, és még sok humán kutatásra van szükség ahhoz, hogy határozott következtetéseket tudjunk levonni.