

# A szorongás konceptuális aspektusai, klasszifikációja, neuroanatómiája és az anxiolitikum-fejlesztés problémái

FALUDI GÁBOR<sup>1</sup>, GONDA XÉNIA<sup>1,2,3</sup> ÉS DÖME PÉTER<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem, Kótvölgyi Klinikai Tömb, Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály, Budapest

<sup>2</sup> MTA-SE, Neuropszichofarmakológiai és Neurokémiai Kutatócsoport, Budapest

<sup>3</sup> Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet, Öngyilkosság Kutató és Prevenációs Laboratórium, Budapest

A szorongásos zavarok a leggyakoribb pszichiátriai megbetegedések közé tartoznak. Rövid összefoglaló közleményünkben áttekintjük a félelem, a szorongás és a szorongásos betegségek koncepcióit, továbbá tárgyaljuk a szorongásban résztvevő neuroanatómiai struktúrákat és azok szorongásos zavarokban észlelhető funkcionális és morfológiai eltéréseit. Cikkünkben érintjük még az új szorongásoldók kifejlesztésével kapcsolatos nehézségeket.

(*Neuropsychopharmacol Hung* 2015; 17(2): 069–080)

**Kulcsszavak:** szorongás, neurobiológia, idegrendszeri képződés, gyógyszerfejlesztés

## A SZORONGÁS ÉS A SZORONGÁSOS ZAVAROK KONCEPCIÓJA, KLASSZIFIKÁCIÓJA ÉS GENETIKÁJA

A különböző irodalmi forrásokban nehezen található a szorongásnak két egyforma definíciója, melynek alapja lehet többek között az, hogy az egyes tudományágak, illetve az ezeken belül működő iskolák eltérő módon tekintenek a szorongásra (Pine, 2009). Ami közös a szorongás eltérő koncepcióiban az, hogy a szorongásra mindegyik, mint az egyik fő, negatív érzelmekkel járó állapotra tekint, mely mindig összekapcsolódik valamilyen veszély érzékelésével (Pine, 2009).

A kiváltó ok és a jelenség fennállásának időtartama alapján sokan különbséget tesznek a *szorongás* és a *félelem* (*fear*) között; míg utóbbit jól meghatározható és közvetlen veszély váltja ki és általában rövid ideig áll fent, addig a szorongást kevésbé kézzelfogható, bizonytalan, esetleg csak vélelmezett módon jelenlévő veszély(ek) provokálják, és időben elhúzó módon van jelen (Willers et al., 2013; Cain et al., 2013; Griebel és Holmes, 2013; Gelfuso et al., 2014; Pine, 2009; Duval et al., 2015). A *félelem* etológiai megközelítésben egy olyan állapot amelyben az élőlény egy adott stimulus hatására motiválttá válik arra, hogy meneküljön (*fleeing*), küzdjön (*fighting*), esetleg megdermedjen (*freezing*) (Willers et al., 2013; Steimer, 2002). A képződő vizsgálatok is igazolják a *szorongás* és a *félelem* különválasztását, mivel azt találták, hogy a szorongást okozó bizonytalan (disztális)

fenyegetettség inkább a kortikolimbikus területek (mediális prefrontális kéreg (mPFC), az amygdala és a hippokampusz), míg a közvetlen (proximális) veszélyhelyzet inkább az agytörzsben lévő periakvuktális szürkeállomány (PAG) aktiválódásával jár együtt (Canteras és Graeff, 2014; Willers et al., 2013).

A szorongás körüli nomenklaturai zűrzavart tovább fokozta az állapotsszorongás (state anxiety) és a vonásszorongás (trait anxiety) koncepcióinak bevezetése: az állapotsszorongás kiváltásában konkrét stimulus vagy szituáció játszik szerepet és rövid ideig észlelhető, míg a vonásszorongás közel állandó intenzitással jelenlévő, számos helyzetben megfigyelhető jelenség (megjegyzés: nehéz nem észrevenni a két koncepció hasonlóságát a fent tárgyalt *félelem* és *szorongás* koncepciókkal) (Steimer, 2011; Cain et al., 2013).

A szorongás optimális szintje evolúciós nézőpontból adaptív, mivel a valódi veszélyhelyzetekre való felkészülés, azok felismerése és elkerülése segíti a túlélést. Az optimális szint mellett a veszélyérzékelés küszöbe lehet kóros, azaz vagy magas (ilyenkor sok valós veszélyhelyzet címkéződik veszélytelennek, ami kockázatos) vagy – a szorongásra jellemzően – alacsony. Utóbbi esetben olyan szituációk címkéződnek – fals-pozitív módon – veszélyesnek, amik nem azok, ilyenkor az egyén feleslegesen pazarol energiát ezek elkerülésére (Willers et al., 2013; Gelfuso et al., 2014).

A klinikai pszichiátria megközelítésében amennyiben a szorongás olyan intenzitású és/vagy időtar-

tamú, hogy gátolja a mindennapi működést, rontja az életminőséget vagy releváns szenvedést okoz, felmerül a *szorongásos zavar* diagnózisa. Ennek a klinikai megközelítésnek a fő hátulütője, hogy a kóros, illetve a még normálisnak tekinthető szorongást olyan fogalmakra (életminőség; disztressz) épülő feltételekkel választják el egymástól, amik csak az emberi lét kapcsán értelmezhetőek, ezért a *kóros* szorongás állatkísérletes modellezésének érvényessége nem lehet teljes (Pine, 2009; Fredrikson és Faria, 2013).

A *törzsfajlódás* különböző szintjein a félelmi/szorongásos válaszok különböző komplexitással jelennek meg. Már a törzsfaj viszonylag alacsony szintjein lévő élőlényeknél is azonosíthatóak a félelemmel/szorongással analógiába hozható reakciók: így például a 2 milliárd éve megjelent motilis baktériumok is képesek az ártalmas ingerek *átmeneti* kerülésére. Az idegrendszer fejlődésével, a memória kezdetleges formájának megjelenésével az ilyen elkerülő magatartás már huzamosabb ideig képes megmaradni: a tengeri nyulak például tartósan kerülnek azokat a stimulusokat, amikről korábban megtanulták, hogy ártalmasak. Az idegrendszernek a törzsfajlódás során bekövetkező további fejlődésével létrejöttek azok a képletek (periakveduktális szürkeállomány (PAG); limbikus struktúrák; neokortex) amelyek felelősek az olyan komplex jelenségekért, mint a szeparációs vagy az anticipátoros szorongás (Willers et al., 2013).

A szorongás megjelenése és kiváltó oka eltér az egyes szorongásos zavarokban. A szorongás feltörhet a „semiből” (pánikbetegség), kiválthatják speciális triggererek (specifikus „félelmek”) mint a szociális és a specifikus fóbiák esetén, míg más kórképekben (generalizált szorongásos zavar, GAD) széleskörű – nem egy/néhány meghatározható kiváltó ingerre adott válaszként jelentkező – anticipátoros szorongás jellemző, megint más kórképekben (poszttraumás stressz zavar; PTSD) pedig az előző két mechanizmus keveredését tapasztaljuk (Fredrikson és Faria, 2013; Etkin, 2012).

A szorongás koncepciójának képlékenysége, állandó változása lecsapódik a klasszifikációs rendszerek egymást követő kiadásaiban. Az egyik legismertebb klasszifikációs rendszer, a DSM egymásra következő kiadásaiban is jelentősen változott a szorongásos zavarok közé tartozó kórképek száma és neve (Bienvenu et al., 2010). Ez a fejlődés még a DSM legfrissebb, 5. kiadása kapcsán sem állt meg, hiszen szemben a IV. kiadással az OCD-t és a PTSD-t már nem a szorongásos zavarok között tárgyalja, ugyanakkor beemelt néhány olyan betegséget (szelektív mutizmus és szeparációs szorongás) a szorongásos zavarok közé, amik a IV. kiadásban még máshol kerültek felsorolásra,

illetve változások történtek az agorafóbia-pánikzavar együttes kódolásának mikéntjében is (APA, 1994; APA, 2013; APA Highlights of Changes from DSM-IV-TR to DSM-5; Fredrikson és Faria, 2013; Garakani et al., 2014).

A szorongásos zavarok klasszifikációs rendszerekben elfoglalt pozíciójának képlékenységre hívja fel a figyelmet az is, hogy a DSM-5 összeállítása során még egy olyan munkahipotézis is felmerült, amiben azt javasolták, hogy a szorongásos zavarokat és a hangulatzavarokat össze kellene vonni (az új csoport neve *internalizing disorders* lett volna) ezen belül pedig két alcsoport került volna kialakításra:

- az egyik *anxious-misery* néven (ebbe a major depresszió, a GAD és a PTSD tartozott volna),
- a másik – a fent már tárgyalt *félelem* koncepció jegyében – *fear disorders* néven, melyet nagyrészt a jól körülhatárolt kiváltó okkal rendelkező kórképek (szociális-, specifikus- és agorafóbia, illetve a pánikbetegség) alkottak volna (Stein, 2014; Mathew et al., 2008; Stahl, 2013; Etkin, 2012).

A szorongásos és hangulatzavarok összevonását többek között a két csoportot jól ismert módon átfedő tünetek is indokolták volna (Stein, 2014; Mathew et al., 2008; Stahl, 2013; Etkin, 2012). Az *internalizing disorders* csoporton belüli felosztás indokoltságát a két alcsoportra bizonyos experimentális eredmények is alátámasztják. Így például McTeague eredményei arra utalnak, hogy a fokális félelemmel járó – a *fear disorders* csoportba tartozó kórképek (például a specifikus fóbia) az érzelemmodulált startle reflex fokozódásával, míg a hosszantartó aggodalmaskodással, széleskörű szorongással (vagyis vonásszorongással) járó, és gyakran depresszióval kísért *anxious-misery* csoportba tartozó kórképek (például a GAD és a PTSD) a startle reflex csökkenésével járnak együtt (McTeague and Lang, 2012; Dunning et al., 2013; Chen és Etkin, 2013; Duval et al., 2015).

Az epidemiológiai vizsgálatok szerint a szorongásos zavarok (SzZ) a legelterjedtebb pszichiátriai kórképek közé tartoznak, az USA-ban minden ötödik felnőtt SzZ-ban szenved (Faludi et al., 2012). Az Európai Unióban a SzZ-k együttes élettartam-prevalenciája 21.1%, 12 hónapos prevalenciája pedig 12.0% (Baldwin et al., 2010). Az egyes SzZ-k élettartam prevalenciája a következő: specifikus fóbiák 1.5–12%; szociális fóbia 0.2–9.4%; kényszerbetegség (OCD) 0.1–3%; generalizált szorongásos zavar (GAD) 0.1–6.9%; pánikbetegség 0.2–5%; poszttraumás stressz zavar (PTSD) 1–10% felett (Faludi et al., 2012).

A szorongásos zavarok jellemzője a viszonylag korai (gyermek-, serdülőkori) kezdet és a perzisztencia,

vagyis a krónikus lefolyás (Baldwin et al., 2010; Kessler et al., 2010; Faludi és mtsai., 2012). Ugyancsak karakterisztikus a SzZ-k gyakori komorbiditása egyéb pszichiátriai kórképekkel; egyes adatok szerint a szorongásos betegségben szenvedők 80%-ának van élete során más pszichiátriai betegsége is, míg 50%-uknak aktuális, az I.-tengelyen elhelyezhető komorbiditása van, leggyakrabban egy másik SzZ, valamely hangulatzavar vagy addikció (Hofmeijer-Sevink et al., 2012; Baldwin et al., 2010).

Hasonlóan a pszichiátriai zavarok többségéhez a szorongásos zavarok etiológiai hátterében is fontos szerepet játszik a neurobiológiai és a környezeti tényezők összjátéka. A családvizsgálatok eredménye szerint a GAD-ban, pánikbetegségben, specifikus fóbiákban vagy PTSD-ben szenvedő páciensek elsőfokú rokonai között akár 3-szor gyakrabban fordul elő az adott kórkép, mint a kontroll személyek között. Bizonyos altípusok esetén a genetikai szuszceptibilitás mértéke még kifejezettebb: korai (20 éves kor alatti) kezdetű pánikbetegségben szenvedők rokonai között a kórkép előfordulási gyakorisága 17-szer magasabb, mint a kontroll népességben. Az egyes szorongásos zavarok heritabilitása eltérő, 30% körüli a GAD, a specifikus fóbiák és PTSD esetében, akár 48% pánikzavar esetén, 51% szociális fóbiában és akár 67% agorafóbiában (Domschke és Maron, 2013; Faludi et al., 2012).

A szorongásos zavarokkal kapcsolatos *molekuláris genetikai* kutatások eredményeire itt nem térünk ki, azokat számos friss szakirodalmi forrás tárgyalja (Domschke és Maron, 2013; Faludi et al., 2012).

## A SZORONGÁS NEUROANATÓMIAI STRUKTÚRÁI

Az **amygdala** a félelemmel kapcsolatos információk feldolgozásában élenjáró agyterület, mely integrálja a fenyegetéssel kapcsolatos szenzoros ingereket a korábban tanult információkkal és koordinálja a fenyegetésre adott automatikus válaszokat (Mathew et al., 2008). Számptalan humán és állatkísérletes vizsgálat demonstrálta szerepét a szorongással kapcsolatos hipervigilitással és szomatikus tünetekkel kapcsolatban. Az amygdala sérülése csökkenti a korábban veszélyes helyzetekkel asszociált ingerek kerülését, az aktivitása pedig fokozódik félelemkeltő ingerek hatására. Az amygdala aktivitása pozitív módon korrelál a szorongás mértékének szubjektív megítélésével; aktivitásának mesterséges fokozása (pl. GABA antagonisták alkalmazásával) vérnyomás és pulzusszám emelkedéshez vezet; elektromos ingerlése emberben félelmet, szorongást, aggodalmaskodást

vált ki, illetve az amygdalába közvetlenül beadott benzodiazepin anxiolitikus hatású (Goodkind et al., 2013). Továbbá meggyőző adatok vannak arra nézve, hogy az amygdala jelentős szerepet visz a kondicionált tanulás paradigmájában, így a kondicionált félelmi válasz akvizíciójában, raktározásában és expressziójában (Hartley and Phelps, 2010).

Az amygdala anatómiai és fiziológiai szempontból nem egységes, számtalan magcsoportra osztható fel (Sah et al., 2003). A szorongással/félelemmel kapcsolatban két szubregió kerül legtöbbször tárgyalásra: a bazolaterális (BLA) és a centrális (CEA) magkomplexumok. A BLA citoarchitektonikailag kortexszerű struktúra (glutamaterg projekciós neuronokkal és GABAerg interneuronokkal), a CEA inkább a sztriatumhoz hasonlít, ennek megfelelően döntően GABA-erg projekciós- és interneuronokat tartalmaz.

A BLA magkomplexum (magába foglalja a bazális, a bazomediális és a laterális magokat) a szorongás kapcsán az amygdala fő bemeneti oldalát reprezentálja, információt kap a thalamusból, az agykéreg különböző területeiről (auditoros-, vizuális- és szomatoszenzoros kortex, mediális PFC) és a ventrális hippokampuszból (Goodkind et al., 2013; Steimer, 2002; Mathew et al., 2008; Gilpin et al., 2015; Lüthi és Lüscher, 2014; Janak és Tye, 2015; Stahl, 2013; Davis et al., 2010). A mPFC és a hippokampusz olyan releváns információkkal és funkciókkal járul hozzá az amygdala fenyegetésre adott válaszához kialakításához, mint a kontextus, az explicit memória reprezentáció és a tudatos önszabályozás (Mathew et al., 2008). Ez a három struktúra (amygdala, mPFC, hippokampusz), és a köztük lévő kapcsolatok felelősek a kondicionált félelmi válasz extinkciójáért (Hartley and Phelps, 2010). A törzsfajlás során megfigyelhető, hogy a BLA/CEA térfogatarány egyre nagyobb lett, feltételezhetően annak következtében, hogy a BLA-val összeköttetésben lévő kortikális területek is egyre nagyobbak lettek. A BLA fő egyirányú összeköttetése (kimenete) a CEA, a BNST (bed nucleus of the stria terminalis) és a sztriatum (leginkább a n. accumbens), míg kétirányú kapcsolatban van a PFC egyes részeivel és a hippokampuszal.

A CEA magkomplexum egy mediális (CEA<sub>m</sub>) és egy laterális szubdivízióból (CEA<sub>l</sub>) áll. A CEA<sub>l</sub> rostokat küld a CEA<sub>m</sub>-be, míg fordított irányú összeköttetés nem ismert. A CEA<sub>m</sub>-t tekintjük az amygdala fő kimeneteli egységének, neuronjai a következő agyterületekre projiciálnak:

- *periakveduktális szürkeállomány* (PAG; felelős a félelem kapcsán jelentkező motoros jelenségekért, mint a megdermedés, menekülés);

- *n. parabrachialis* (szorongást kísérő légzésváltozások);
- *dorzális vagus komplex* és a *locus coeruleus* (szorongást kísérő paraszimpatikus és szimpatikus idegrendszeri változások);
- *n. paraventricularis* (szorongást kísérő HPA-tengely aktiváció, következményes emelkedett kortikoszteroid szintek);
- *laterális hipotalamusz* (szorongást kísérő autonóm idegrendszeri változások);
- *reticulopontin mag a formatio reticulárisban* (startle) (Goodkind et al., 2013; Steimer, 2002; Mathew et al., 2008; Gilpin et al., 2015; Lüthi és Lüscher, 2014; Janak és Tye, 2015; Stahl, 2013; Davis et al., 2010).

A CEA<sub>1</sub> az előzőekben említett hipotalamikus és agytörzsi célpontokat jóval kevésbé idegzi be, viszont számottevő efferens rostokat küld a BNST<sub>1</sub>-be, míg kevésbé gazdagon a substantia innominata-t és a CEA<sub>m</sub>-t is beidegzi (megjegyzendő, hogy a BNST<sub>1</sub> a CEA<sub>m</sub>-ből is kap rostokat) (Davis et al., 2010; Janak és Tye, 2015). A CEA<sub>m</sub> és CEA<sub>1</sub> eltérő peptid kotranszmittereket használ. A szorongás kapcsán az egyik legfontosabb ilyen peptid a CRF (a BNST<sub>1</sub>-be érkező és CRF-t transzmitterként használó rostok nagyrésze a CEA<sub>1</sub>-ben ered). Fontos még tudni, hogy a *n. paraventricularis* beidegzi a CEA<sub>1</sub>-t (Davis et al., 2010). (A szorongás szempontjából a CRF jelentőségét a BNST-ben lejjebb tárgyaljuk).

Számos vizsgálati eredmény támasztja alá a **mediális prefrontális kortex (mPFC)** bizonyos részeinek a szorongás különböző aspektusaiban játszott szerepét. Ennek kapcsán két szubrégiót tárgyal leginkább az irodalom, az egyik a *dorzális mPFC* (amit rágszálókban prefrontális kortexnek, főemlősökben pedig dorzális anterior cinguláris kortexnek (dACC) hívnak) a másik pedig a *ventrális mPFC* (vmPFC vagy ventrális cinguláris kortex (vACC); rágszálókban infralimbikus kortexnek hívjuk) (Likhtik és Paz, 2015; Etkin, 2012). Mindkét régió rostokat küld az amygdala egyes részeibe (pl. a BLA-ba és az intercalated cell group-ba), illetve fordítva, az amygdala is rostokat küld az mPFC-be (Lüthi és Lüscher, 2014; Adhikari, 2014).

A dACC elektomos stimulációja félelemérzést vált ki, illetve a dACC aktivitása korrelál a szimpatikus idegrendszer aktivitásával, továbbá a szív működés iránti figyelem/éberség mértékével (Goodkind et al., 2013). A dACC aktivitása fokozódik a félelmi kondicionálás során (Likhtik és Paz, 2015).

A vmPFC szerepe inkább a feltételes ingerre adott feltétlen félelmi válasz extinkciójában látszik körvo-

nalazódni (az extinkció azt jelenti, hogy a korábban betanult asszociációt a feltételes inger és a feltétlen inger között megszüntetik, úgy, hogy a feltételes ingert sorozatosan nem követi a feltétlen inger) (Hartley and Phelps, 2010; Likhtik és Paz, 2015). Míg a dACC a félelmi válaszok (pl. az autonóm idegrendszeri változások) monitorozásáért és expressziójáért, addig a vACC ezen válaszok gátlásáért és extinkciójáért felel (Etkin, 2012).

Mások árnyaltabban látják a dACC és a vACC szerepüket. Egy elterjedt nézőpont szerint a dACC alapvetően a kognitív (pl. figyelem modulációja és egzekutív funkciók), míg a vACC alapvetően az affektív (pl. emocionális és a motiváló ingerek jelentőségének becslése; érzelmekkel kapcsolatos válaszreakciók regulálása) működésekkel hozható összefüggésbe (Del Casale et al., 2012).

A **bed nucleus of the stria terminalis (BNST)**; ismert még *n. interstitialis striae terminalis* néven is) szintén fontos, a szorongáshoz köthető neuroanatómiai struktúra. A BNST citoarchitektonikailag, illetve afferens és efferens összeköttetéseit tekintve is hasonló néhány másik limbikus elöregyi struktúrához, így a *n. accumbens shell*hez és a CEA-hoz, ezért ezeket a struktúrákat egyes szerzők *extended amygdala* néven együtt tárgyalják (Gilpin et al., 2014; Komoly és Palkovits, 2010). A BNST és a CEA hasonló neuropeptid expressziós profilja szintén alátámasztja a közös tárgyalhatóság indokoltságát (Adhikari, 2014). A BNST legfontosabb afferens rostjai az amygdalából (mind a BLA, mind a CEA magcsoportokból), a hippocampusból, a PFC-ből, a dorzális raphe magból, a ventrális tegmentális areából és a *n. tractus solitarius*ból erednek, míg legfőbb efferens rostjai a laterális hipotalamuszba, a ventrális tegmentális areába és a hipotalamusz *n. paraventricularis*ába projiciálnak (Stamatakis et al., 2014; Lüthi és Lüscher, 2014; Steimer, 2002). Fontos még, hogy a BNST a CEA-ba is küld rostokat (Gilpin et al., 2015; Davis et al., 2010). A BNST aktivitása és a vonásszorongás mértéke között fennálló összefüggést majmokban és emberekben végzett vizsgálatok is igazolták (Fox et al., 2008; Somerville et al., 2010; Grupe és Nitschke, 2013). Egészséges egyénekben végzett vizsgálatok a BNST aktivitóját találták hosszantartó, de időben előre nem látható fenyegetések mellett (Grupe és Nitschke, 2013). A BNST szorongásban betöltött szerepét a rágszálókban végzett vizsgálatok is alátámasztották (Adhikari, 2014). A Davis és mtsai. (2010) által vázolt munkahipotézis szintén a BNST *elhúzódo félelemben* való szerepét emeli ki. Az elmélet szerint a nyílt fenyegetésre adott átmeneti, gyorsan lecsengő

– *fázisos* – félelemért a  $CEA_m$ , míg a szorongással analóg, *elhúzódó félelemért* (sustained fear), melyet kevésbé nyílt fenyegetéssel lehet kiváltani és hosszan fennmarad a kiváltó inger megszűnte után is, a BNST felelős (Davis et al., 2010; Yassa et al., 2012). A *fázisos félelemért* tehát a  $BLA \rightarrow CEA_m \rightarrow$  hipotalamusz és agytörzs pályarendszer felel, míg az *elhúzódó félelmet* (szorongást) a paraventricularis magból, a kortexből és a BLA-ból információkat kapó  $CEA_l$  hangolja össze, amelynek efferens rostjaiból a BNST-ben CRF szabadul fel, amely a teória szerint az *elhúzódó félelemért* (szorongásért) felelős (végül a BNST ugyanazokhoz az agytörzsi és hipotalamikus területekhez projiciál, amikben a *fázisos félelemért* felelős pályarendszer is végződik). A BNST és/vagy a  $CEA_l$  egy gátló feedback mechanizmust is működtet a  $CEA_m$  felé, így biztosítva a zökkenőmentes átmenetet a *fázisos félelemből* az *elhúzódó félelembe* (Davis et al., 2010). A szerzők megjegyzik, hogy mind az állatkísérletes, mind a humán vizsgálatok szerint az *elhúzódó félelmet* a szorongáscsökkentő szerek hatékonyabban képesek csökkenteni, mint a *fázisos félelmet* (Davis et al., 2010; Yassa et al., 2012).

A **hippokampusz (HC)** nem tekinthető egységes struktúrának, dorzális pólusa (emberben: posterior HC) inkább a memóriafunkciókért felelős, míg a ventrális pólus (emberben: anterior HC) az érzelmi, hangulati folyamatokban vesz részt (Goodkind et al., 2013; Fanselow és Dong, 2010). A két szubregió nemcsak funkciójában, de összeköttetéseiben is eltér egymástól. Így a *posterior HC* elsősorban a pregenualis ACC-vel, a *posterior cinguláris kortex*-szel és a precuneus-szal tart fenn összeköttetéseket, míg az *anterior HC* az amygdalával, a hipotalamuszal, a sztriátummal, a dorzális ACC-vel, a dorzomediális PFC-vel és a precentrális gyrus-al (Goodkind et al., 2013; Etkin, 2010). A ventrális HC szorongásban betöltött szerepét számos vizsgálat vetette fel: például rágcslókban a ventrális HC léziója növelte az emelt keresztpalló modellben a nyitott pallóra való belépések számát (ami arra utal, hogy a lézió csökkentette a szorongás szintjét), csökkentette az erősen bevilágított térben való tartózkodás (rágcslóknál stresszként értékelt szituáció) kiváltotta kortikoszteroid-szint emelkedést; a ventrális HC-ba lokálisan adott gap junction blokkoló hatására csökkent szorongási szintek jelentkeztek az emelt keresztpalló és a nyitott tér modellekben; a BLA és a ventrális HC közötti pályák optogenetikai módszerekkel történő aktiválása szorongáshoz vezetett, míg gátlása szorongáscsökkentő hatású volt; végül a ventrális HC és a mPFC aktivitása közötti szinkronizáció fontosnak tűnik a szorongással

kapcsolatos térbeli kontextus kódolásában (Fanselow és Dong, 2010; Adhikari, 2014).

A szorongással kapcsolatban tehát inkább a ventrális HC szerepe tűnik relevánsnak, de a dorzális HC részvételére is utalnak eredmények, így például a kondicionált félelmi válasz extinkciója károsodik a dorzális HC-ban létrehozott működészavar hatására (Goodkind et al., 2013). A HC és a szorongás/stressz között tételezett kapcsolatot tovább valószínűsíti az a tény, hogy a hippokampusz hatással van a HPA-tengely működésére, és fordítva a kortizol hatással van a hippokampuszra (Fanselow és Dong, 2010).

A **periakveduktális szürkeállomány (PAG)** felelős a *félelem* kapcsán jelentkező motoros jelenségekért (megdermedés, menekülés), ezzel összhangban állatkísérletekben elektromos stimulációja elkerülő viselkedést, defenzív agressziót, kardiovaszkuláris reakciókat vált ki (Willers, 2013; Goodkind et al., 2013). Mobbs és mtsai. (2007) kimutatták, hogy emberben a PAG aktivitása *közvetlen* fenyegetettség kapcsán emelkedik, míg a *disztális* fenyegetettség (amikor a veszély érzékelésre került, de még távoli) egyéb agyterületek (vmPFC, beleértve a szubgenualis ACC-t) aktiválódnak. Ez összhangban van mások kutatásaival, akik a *disztális* fenyegetettség kapcsán a vmPFC, az amygdala és a hippokampusz aktiválódását írták le (létezik egy harmadik típusú helyzet is, mely magában hordozza a veszély lehetőségét, de valódi veszélyhelyzet nem áll fent; ilyenkor az OFC és a jobb oldali ACC aktiválódik; előbbinek szerepe van a veszély súlyosságának felbecslésében, utóbbinak a veszélyre adott válasz meghatározásában) (Goodkind et al., 2013; Mobbs et al., 2007; Willers et al., 2013; Canteras és Graeff, 2014). A *periakveduktális szürkeállomány (PAG)* szorongásban betöltött szerepét még alátámasztja, hogy a PAG elektromos ingerlésének humán vizsgálatban hasonló kardiovaszkuláris hatásai vannak, mint a pánikrohamban észlelhetők, ezen felül a vizsgálati személyek szorongást, félelmet éreznek és kéri a stimuláció befejezését (Davis, 2002).

Az **insula** számos kortikális (pl. orbitofrontális és elülső cinguláris kéreg; szupplementer motoros kéreg; szomatoszenzoros kéreg; temporális kéreg) és szubkortikális (pl. thalamusz; amygdala; globus pallidus) területtel áll kétirányú összeköttetésben (Gasquoine, 2014) (az insula neuroanatómiájáról nemrégiben jelent meg magyar nyelvű összefoglaló: Palkovits, 2010). Az insula szerepét a szorongásban számos funkcionális képalkotó vizsgálat eredménye vetette fel az elmúlt években. Ezek szerint az insula aktiválódik a negatívként értékelt (averzív) emocionális stimulusok vagy a belsőleg generált szomorúságérzés

hatására (Goodkind et al., 2013; Shin és Liberzon, 2010). Egy funkcionális összeköttetés (functional connectivity) módszert alkalmazó képalkotó vizsgálat eredménye szerint a bal oldali elülső insula és a BLA közötti funkcionális összeköttetés mértéke 40%-ban magyarázza a vizsgálati alanyok állapot-szorongásának mértékét; ugyanebben a vizsgálatban a két terület strukturális összeköttetésének erőssége (melyet az axiális diffuzivitás mértékével jellemeztek) a vonás-szorongással mutatott összefüggést (Baur et al., 2013; Goodkind et al., 2013). Az insula szerepe jól ismert az interoceptív ingerek feldolgozásában, például egy vizsgálat – melyben a résztvevőket arra kérték, hogy figyeljék meg szívdobbanásaikat – úgy találta, hogy a magas szorongási szinttel jellemezhető személyekben az insula aktivitásfokozódása kifejezettebb volt (Gasquoin, 2014; Goodkind et al., 2013). Egyes pszichiátriai kórképekben, így például GAD-ban, észlelt megnövekedett véráramlást (hipermetabolizmust) az insula területén néhány szerző úgy magyarázza, hogy a szorongó személyek interoceptív ingereiket fenyegetőnek élik meg (Gasquoin, 2014).

### STRUKTURÁLIS ÉS FUNKCIONÁLIS KÉPALKOTÓ VIZSGÁLATOK SZORONGÁSOS ZAVAROKBAN

**Pánikbetegségben** szenvedőkben a *strukturális* képalkotó vizsgálatokkal számos eltérést találtak, így például: *csökkent* térfogatú bal- vagy mindkét oldali temporális lebeny; bal oldali parahippokampális gyrus; amygdala; ACC; insula; frontális és orbitofrontális kéreg; bazális ganglionok, illetve *megnövekedett* térfogatú agytörzs; bal oldali insula; bal oldali szuperior temporális kéreg (Del Casale et al., 2013; Dresler et al., 2013).

A *funkcionális képalkotó vizsgálatok* eredményei szerint *nyugalmi állapotban* a legkonzisztensebb aktivitásbeli eltérések a (para)hippokampális régióban észlelhetők, míg a temporális struktúrák (különösen az amygdala) és a frontális lebeny aktivitásváltozásai nyugalmi állapotban nem konzisztensek (Dresler et al., 2013). Pánikrohamot provokáló ágensek (nátrium laktát; doxapram) beadását követően készült *funkcionális képalkotó vizsgálatok* pánikbetegekben (egészséges kontroll személyekkel összehasonlítva) a cinguláris és a frontális kéreg, az insula és az agytörzs aktivitásváltozásait találtak (Dresler et al., 2013). Spontán pánikroham alatt készült vizsgálatok az amygdala, az insula és a frontális lebeny aktivitásváltozását írták le (Dresler et al., 2013). Az egyes neurotranszmitter rendszerek érintettségét pánikbetegségben a *receptordenzitások* eltéréseinek kimuta-

tását célzó képalkotó vizsgálatokban tanulmányozták. Összefoglalva ezek eredményeit a következőket állíthatjuk: a GABAerg transzmisszió a frontális és a temporális régiókban, míg a szerotonerg transzmisszió a raphe magvakban változik meg pánikbetegségben (Dresler et al., 2013).

**PTSD-ben** (ami a DSM-5-ben már nem tartozik a szorongásos zavarok közé) *strukturális* képalkotó vizsgálatokkal térfogatcsökkenés detektálható (egészséges kontrollokhoz képest) a hippocampusban, az ACC-ben, a frontális gyrusokban, az insulában és baloldalon a temporális gyrusokban. A hippocampus térfogatcsökkenése nemcsak egészséges kontrollokkal való összehasonlításban áll meg, de traumatizált, ugyanakkor nem PTSD-s személyekkel szembeni összehasonlításban is (Nees és Flor, 2014). Az amygdala térfogatváltozása PTSD-ben nem egyértelmű. Egyes vizsgálatok csökkent szürkeállomány térfogatot találtak a mediális PFC és az ACC területén PTSD-ben, mely változás arányos a tünetsúlyossággal; elképzelhető, hogy a károsodott ACC PTSD-ben képtelen elnyomni az amygdala, mint a félelmi hálózat központi elemének aktivitását. Egy utánkövetéses vizsgálat szerint, akiknek a jobb oldali vACC szürkeállományi térfogata alacsonyabb volt a traumatizáló élmény (földrengés) előtt, azokban nagyobb valószínűséggel alakult ki PTSD (Nees és Flor, 2014; Kasai et al., 2008).

A *funkcionális képalkotó vizsgálatok* nagy részének eredménye szerint az *amygdala* hiperreaktivitást mutat a tünetek provokációja esetén (amit például emóciókat, főleg félelmet kifejező arcok látványának vagy az elszenvedett traumához társuló ingerek expozíciójával értek el), és az amygdala aktivitás fokozódásának mértéke ezekben a vizsgálati paradigmákban arányos a PTSD tünetsúlyosságával. Ugyancsak fokozott aktivitást mértek az amygdalában, ha arra kérték a PTSD vizsgálati alanyokat, hogy gondoljanak valamilyen negatív élményükre. Továbbá a PTSD kognitív-viselkedésterápiája (CBT) csökkent az amygdala hiperreaktivitását emocionális stimulusokra, a CBT hatékonysága pedig fordítottan arányos a kezelés előtti amygdala aktivitással (Nees és Flor, 2014; Goodkind et al., 2013). Megemlítenéd, hogy az amygdala hiperreaktivitása PTSD-ben nem egy univerzálisan, minden vizsgálatban igazolt lelet. Elképzelhető, hogy ennek magyarázata abban keresendő, hogy az amygdala nem egy egységes struktúra; erre utal egy metaanalízis eredménye, amely a ventrális amygdalát (amely a szerzők feltételezése szerint a BLA-nak felelt meg) hiperreaktívnek találta, míg a dorzális amygdalát (amely a szerzők feltételezése szerint a centromediális magcsoportnak felelt

meg) hiporeaktívnek találta PTSD-ben (Goodkind et al., 2013; Etkin és Wager, 2007). Megállapítható tehát, hogy a kortikális területekkel kapcsolatban lévő, elsősorban a félelmi válasz akvizíciójáért felelős amygdala területek hiperaktívak, míg az agytörzsi areákkal kapcsolatot fenntartó és a szorongás autonóm idegrendszeri tüneteitért felelős amygdala részek hipoaktívak (Goodkind et al., 2013).

Az *insula* hiperreaktivitása számtalan különféle vizsgálati elrendezésben szintén bizonyítást nyert PTSD-ben (Nees és Flor, 2014; Goodkind et al., 2013). A *hippokampusz* aktivitásvizsgálatainak eredménye PTSD-ben nem konzisztens (Goodkind et al., 2013; Pitman et al., 2012). A *vACC* aktivitását számos vizsgálati elrendezésben alacsonyabbnak, míg a *dACC* aktivitását magasabbnak találták, továbbá a CBT hatására létrejövő tünetjavulás mértéke korrelált a *vACC* aktivitásának fokozódásával. A *dACC* fontos szerepet játszik az érzelmek generálásában és a konfliktus-monitorozásban, így emelkedett aktivitása PTSD-ben a betegek megnövekedett emocionális reaktivitását tükrözheti. Érdekes, hogy az emelkedett *dACC* aktivitás PTSD-s betegek egyetétjű (nem PTSD-s) ikertestvéreben is megfigyelhető volt (összehasonlítva olyan kontroll személyekkel és azok ikertestvéreivel, akik a betegekhez hasonló stresszt éltek át, de nem alakult ki PTSD-jük), ami arra utal, hogy az emelkedett *dACC* aktivitás a PTSD familiáris biomarkere (Goodkind et al., 2013; Pitman et al., 2012).

**Generalizált szorongásban (GAD) strukturális képpalkotó vizsgálatokkal** számos eltérést találtak, így például: általában – de nem minden vizsgálatban – szürkeállományi térfogatnövekedést mindkét oldali amygdalában gyerekekben és felnőttekben (de idősekben nem tudták kimutatni). Diffúziós tenzor képpalkotási technikát (DTI) alkalmazva csökkent strukturális összeköttetést találtak az amygdala és az ACC, illetve a PFC között (Hilbert et al., 2014). Néhány vizsgálat kapcsán a szürkeállomány térfogatnövekedését írták le a dorzomediális PFC-ben, illetve emelkedett neuronenzitást detektáltak a jobb oldali dorzolaterális PFC-ben felnőttekben (de ezt nem sikerült replikálni gyermekekben) (Hilbert et al., 2014). Néhány – de nem mindegyik – vizsgálat kisebb hippokampusz térfogatot talált GAD-ban (Hilbert et al., 2014). Végül megjegyzendő, hogy néhány strukturális eltérés a jobb agyfélteke fokozott involváltságára utal GAD-ban, amit a fehérállományi integritás különböző vizsgálómódszereivel (DWI; DTI) nyert eredmények is támogatnak: csökkent jobb féltekei konnektivitásra utaló jeleket találtak a parietális kortexben és a spleniumban, illetve növekedett fehér-

állományi integritásra utaló jeleket az amygdalában és a postcentrális gyrusban (Hilbert et al., 2014).

Általánosságban azt mondhatjuk, hogy *funkcionális képpalkotó vizsgálatokkal* gyermek- és serdülőkori GAD-ban az amygdala hiperreaktivitását írták le, bár vannak ennek ellentmondó eredmények is (amik viszont inkább felnőtt betegek mintáiból származnak) (Yassa et al., 2012; Goodkind et al., 2013). Így például az amygdala (és az *insula*) emelkedett szintű reakcióját írták le GAD-ban szenvedőkben, amennyiben nekik félelmetes/averzív képeket mutattak (Nees és Flor, 2014). Hasonlóan, az amygdala emelkedett szintű reakcióját találták GAD-os serdülőkből, amennyiben érzelmeket tükröző arcok képét nézték, és/vagy arra kérték őket, hogy figyeljenek saját érzelmi állapotukra (Goodkind et al., 2013). GAD-os gyerekekben az amygdala félelmetes képekre adott aktivitásfokozódása és a terápiás válasz között összefüggést találtak (McClure et al., 2007; Goodkind et al., 2013). Nem világos, hogy a felnőtté válás során mikor és miért változik meg az amygdala érzelmi stimulusokra adott reaktivitása, de elképzelhető, hogy a GAD-os egyének, ahogy idősödnek, egyre inkább olyan kognitív stratégiákat alakítanak ki, melyek arra szolgálnak, hogy elfojtsák az érzelmi válaszokat (Goodkind et al., 2013). A dorzális ACC/dorzomediális PFC régió emocionális stimulusokra adott aktivitás-változásának iránya GAD-ban nem egyértelmű, egyes vizsgálatok fokozott, mások csökkent aktivitást találtak (Goodkind et al., 2013). Más vizsgálatok a ventrolaterális PFC emocionális ingerekre adott hiperreaktivitását írták le GAD-ban (Goodkind et al., 2013). Mint fentebb említettük a BNST szerepét többen kiemelik az elhúzódozó szorongásos állapotok hátterében. Ezzel a teóriával összhangban, egy folyamatos szorongást indukáló paradigmában a GAD-ban szenvedő betegek (vs. kontroll személyek) BNST aktivitása emelkedett, míg amygdala aktivitása csökkent volt (Davis et al., 2010; Yassa et al., 2012; Adhikari, 2014; Mochcovitch et al., 2014). Több vizsgálat hívta fel rá a figyelmet, hogy az amygdala magcsoportjai és a különböző kortikális (pl. PFC és ACC) és szubkortikális struktúrák közötti *nyugalmi funkcionális konnektivitás* (resting state functional connectivity) mértéke megváltozik GAD-ban, illetve, hogy ez terápia hatására normalizálódik (Hilbert et al., 2014; Goodkind et al., 2013; Mochcovitch et al., 2014; Duval et al., 2015).

Egyes eredmények szerint nemcsak a funkcionális, de a *strukturális konnektivitás* is károsodott az amygdalát és a PFC-t/ACC-t összekötő fehérállományi kötegben (vagyis a *fasciculus uncinatus*-ban) (Tromp et al., 2012; Hilbert et al., 2014). Megjegyzen-

dő, hogy a vizsgálatokban alkalmazott, a tünetek provokálására szánt paradigmák – pl. érzelmeket kifejező arcok; szorongásindukáló mondatok; emocionális Stroop teszt stb. – melyek a GAD pszichológiai modelljeinek (emotional dysregulation model; conditioned fear overgeneralization theory) igazolására szolgálnak túlzottan sokfélék, ami nagyban csökkenti az eredmények összevonásából, együttes értékeléséből levonható következtetések erejét (Mochcovitch et al., 2014; Mennin et al., 2005).

Nagyon leegyszerűsítve a képkalkó vizsgálatokból nyert eredményeket, azt mondhatjuk, hogy valószínűleg a PFC-nek és az ACC-nek az amygdalával való funkcionális és strukturális konnektivitásában észlelhető rendellenességek állnak elsősorban a GAD-ra leginkább jellemző tünetek hátterében: nevezetesen a PFC és az ACC a működészavaruk következtében nem képesek az amygdala funkciójának gátlására, amely így túlműködik. Ezen változások összjátékaként egyrészt a szorongás kontrollja elégtelenné válik, másrészt autonóm idegrendszeri és hormonális eltérések lépnek fel (Hilbert et al., 2014; Mochcovitch et al., 2014).

**Szociális fóbiában (SAD) strukturális képkalkó vizsgálatokkal** nagyobb szürkeállományi volument találtak például a parahippokampális, a középső okcipitális, a kétoldali supramarginális és a baloldali cerebelláris kéregterületeken, míg csökkent szürkeállományi volument találtak például a baloldali oldalsó orbitofrontális kéregben és bilaterálisan a temporális pólusok területén (Nees és Flor, 2014).

**Funkcionális képkalkó vizsgálatokkal az amygdala hiperfunkcióját** találták változatos kísérleti elrendezésekben (pl. ha publikus fellépést kellett elképzelniük a vizsgálati alanyoknak, vagy a fóbiájukkal kapcsolatos szavakat olvastak vizsgálat közben, vagy olyan történeteket olvastak végig, amelyekben a főszereplővel – társaságban – valamilyen kínos esemény esett meg). Az amygdala emelkedett reaktivitásának mértékét szociális fenyegetettséget reprezentáló stimulust követően arányosnak találták a SAD súlyosságával. Nem volt összefüggés ugyanakkor a testi fenyegetettséget reprezentáló stimulusokra adott amygdala hiperfunkció mértéke és a SAD súlyossága között. Pszichoterápiás kezelés (CBT) után az amygdala közönség előtti beszéd hatására létrejött hiperaktivitásának szintje csökken (Goodkind et al., 2013; Blair et al., 2010), továbbá vannak adatok, hogy a sikeres farmakoterápia is normalizálja az amygdala hiperreaktivitását (Faria et al., 2014; Fouche et al., 2013).

Az *insula* szintén hiperaktívnek találtott SAD-ban (pl. ha nyilvános fellépést kellett elképzelniük a vizsgálati alanyoknak vagy olyan történeteket olvastak

végig, amelyekben a főszereplővel – társaságban – valamilyen kínos esemény esett meg). Az *insula* hiperaktivitása arányos a SAD tünetek súlyosságával (Goodkind et al., 2013; Blair et al., 2010). Az *insula*, mint az interoceptív ingerek egyik fő feldolgozószerve, képkalkó vizsgálatokkal talált hiperaktivitása jó összhangban van azzal a jelenséggel, hogy a SAD-os betegek gyakran gondolják bizonyos testi tüneteket (elvörösödés, izzadás, kézremegés) súlyosabbnak (és így a környezetükben lévők számára jól láthatónak), mint amilyen súlyosak azok valójában (Goodkind et al., 2013). A SAD az egyetlen a szorongásos zavarok közül, amelyben a vACC aktivitása fokozott (Goodkind et al., 2013). Egy friss metaanalízis a SAD-ban jól ismert hiperaktív, a klasszikus *fear circuitry*-be tartozó területek (amygdala, *insula*, ACC, PFC) mellett egyéb területek funkcióváltozásaira hívja fel a figyelmet, így például a parietális lebeny és a mediális okcipitális kéreg bizonyos részeire. Ugyan ezek a parieto-okcipitális területek is hiperaktívak, de funkcionális, illetve strukturális konnektivitás módszereket alkalmazva kiderült, hogy mintegy függetlenednek azoktól a struktúráktól, melyekkel kapcsolatban állnak, például a limbikus-amygdaláris rendszertől (Brühl et al., 2014). A *gyrus fusiformis*-t, amely ismert az arcfelismerés egyik neuroanatómiai központja ugyancsak hiperaktívnek találták SAD-ban; elképzelhető, hogy ez magyarázhatja a SAD-os betegek fokozott érzékenységét a környezetükben lévők negatív érzelmeket sugalló mimikája iránt (Brühl et al., 2014).

**Specifikus fóbiában (SP) szenvedőkben kevés strukturális képkalkó vizsgálat történt.** Ezek állatfóbiás páciensekben vastagabb *insula* kéreg és csökkent amygdala térfogatot találtak, míg inkonzisztens eredmények láttak napvilágot az ACC kortikális vastagságának tekintetében (Hilbert et al., 2015). A blood-injection-injury típusú specifikus fóbiában (BII) szenvedő nőkben a tünete súlyosság korrelált a bal oldali *n. caudatus* szürkeállományi volumenével (Schienle et al., 2013). Mások szürkeállományi volumeneltérések után kutatva különböző típusú specifikus fóbiás betegeket (állatfóbia vs. BII) és kontroll személyeket hasonlítottak össze; eredményeiket a következőkben lehet összefoglalni: 1) az SP betegek (együtt) vs. kontroll összehasonlításból kiderült, hogy a betegcsoport szürkeállományi volumene nagyobb a szubgenuális ACC, az OFC, az okcipitális kéreg és a cerebellum területén; 2) az 1-es eredményért elsősorban a BII páciensek felelősek, akik szürkeállományi volumene nagyobb mint az állatfóbiás- és a kontrollszemélyeké a szubgenuális ACC, az OFC,



az okcipitális kéreg, az insula és a dorzomediális PFC vonatkozásában; 3) az állatfóbiás betegek és kontrollszemélyek közötti volumetriás eltérések nem számottevők (Hilbert et al., 2015).

A *funkcionális képalkotó vizsgálatok* eredményei szerint a fóbiás stimulusokra adott legkonzisztensebb változás SP-ben (vs. kontrollokban) a bal oldali amygdala és insula, illetve a jobb oldali thalamusz és cerebellum hiperreaktivitása (Ipser et al., 2013; Goodkind et al., 2013; Hilbert et al., 2015). Leírták még a dACC aktivitás fokozódását és a vACC aktivitás csökkenését is (Goodkind et al., 2013; Hilbert et al., 2015). A funkcionális képalkotó vizsgálatok túlnyomó többsége állatfóbiás betegek bevonásával készült, viszont vannak arra vonatkozó adatok, hogy az állatfóbiában szenvedőkben, illetve más típusú specifikus fóbiákban (pl. BII) szenvedőkben némileg eltér az agy regionális hiperreaktivitása (Ipser et al., 2013; Hilbert et al., 2015; Goodkind et al., 2013). A funkcionális képalkotó vizsgálatok leleteiről azt mondhatjuk, hogy SP-ben fóbiás stimulus expozíció hatására, az emóciók generálásáért felelős struktúrák – az amygdala és az insula – túlaktiválódnak, míg azok a prefrontális területek főleg a vACC - amelyek az emóciók hatékony regulálásában, a limbikus rendszer válaszainak szabályozásában vesznek részt alulműködnek (Goodkind et al., 2013; Del Casale et al., 2012). Kognitív terápia (CBT) hatására a következő struktúrák deaktiválódását lehetett megfigyelni: amygdala, bal oldali insula, mindkét oldali ACC, bal oldali cerebellum, jobb oldali frontális kéreg (Goodkind et al., 2013; Ipser et al., 2013).

Mint a bevezetésben említettük a DSM-5-ben a szorongásos betegségek csoportjából kikerült az **obszesszív-kompulzív zavar (OCD)**; ennek a lépésnek indokoltságát alátámasztják azok a képalkotó vizsgálatok is, melyek eredménye szerint az OCD neuroanatómiai korrelátumai, illetve az őket összekötő (kortiko-sztriato-thalamo-kortikális) pályarendszerek nem mutatnak lényegi átfedést az egyéb szorongásos betegségekben érintettek struktúrákkal (Nees and Flor, 2014; Etkin, 2012). A fentieknek megfelelően a strukturális/funkcionális képalkotó vizsgálatokkal OCD-ben észlelhető eltéréseket nem tárgyaljuk, azok tekintetében a kurrens összefoglaló közleményekre utalunk (például Nakao et al., 2014).

## AZ ÚJ ANXIOLÍTIKUMOK FEJLESZTÉSÉNEK NEHÉZSÉGEI

Alapvetően az új anxiolitikumok kutatása a közelmúltban öt rendszerre fókuszált, ezek a GABAerg,

a glutamáterg, az endokannabinoid, a szerotonerg, illetve egyes neuropeptiderg rendszerek (cca. 20-féle neuropeptid szerepét tételezik fel a szorongásban, ilyenek például a kolecisztokinin, a CRF, a P anyag, az oxitocin vagy a galanin) (Griebel és Holmes, 2013; Stewart és Kalueff, 2014). Annak ellenére, hogy az elmúlt 50 évben kb. 1500 molekula anxiolitikus hatását vizsgálták meg, ráadásul az 1980-as évektől többé-kevésbé folyamatosan emelkedik a szorongásoldókkal kapcsolatos vizsgálatok száma, a szorongásos kórképek gyógyszeres kezelésének évtizedek óta a benzodiazepinek és a szerotonerg (SSRI, SNRI és 5-HT<sub>1a</sub> parciális agonista) szerek képezik az alapját. Ennek hátterében az áll, hogy a preklinikai vizsgálatokban ígéretesnek bizonyuló szerek rendre elbuknak a klinikai (humán) vizsgálatokban, és így sokan a gyógyszerkutatásoknak ezt a területét összességében kudarcként értékelik (Garakani et al., 2014; Griebel és Holmes, 2013). Az új hatásmódú, a specifikus szorongásos zavarokban hatékony szorongásoldók kifejlesztésének egyik fő akadálya az, hogy a szorongás és a szorongásos zavarok koncepciója nem tekinthető kiforrottnak, a másik akadálya pedig a szorongással kapcsolatos molekuláris mechanizmusokról való ismeretanyag korlátozott volta. A harmadik probléma a szorongás állatkísérletes modellezhetősége kapcsán merül fel: vajon a számtalan létező paradigma *látzat (face)*- és *konstruktumvaliditása* optimálisnak tekinthető-e? A *látzatvaliditás* azt jelenti, hogy az állatkísérletes modellben megfigyelt magatartás hihető módon megfeleltethető a humán szorongásos zavarok valamely tünetének, a *konstruktumvaliditás* pedig azt jelenti, hogy az alkalmazott tesztben megfigyelt magatartás neurobiológiai alapjai ugyanazok-e, mint a modellezni kívánt humán magatartás hátterében állók?

A legtöbbet használt állatkísérletes paradigmák leginkább a benzodiazepinek szorongásoldó hatásait képesek detektálni, de jóval kevésbé érzékenyek a szerotonerg (pl. SSRI) szerek ez irányú hatásainak érzékelésére. Ez felveti annak a lehetőségét, hogy számos preklinikai teszt *prediktív validitása*, alkalmasságuk a potenciálisan hatékony új típusú szorongásoldók azonosítására elégtelen (Griebel és Holmes, 2013). Technikai okokból az állatkísérletes modellekben a potenciális, új anxiolitikumok hatását gyakran akut adagolás kapcsán értékelik, ami egy újabb forrása lehet az állatkísérletek megbízhatatlanságának, hiszen valószínűnek tűnik – elég csak az SSRI szerekre gondolni – hogy egyes szerek anxiolitikus hatását csak krónikus adagolás után lehetne detektálni (Griebel és Holmes, 2013). A fenti problémák egy részére

megoldást jelenthet például az összetett szindrómák dekonstruálása jobban modellezhető/vizsgálható *endofenotípusokra*. Ezek olyan specifikus magatartásbeli vagy neurobiológiai jellegzetességek, melyek szerves részei a szorongásos zavarnak, de könnyebben vizsgálhatóak a kísérletes eljárás számára, mint a szorongásos zavar egésze; például a félelmi válasz extinkciójának károsodása a PTSD, míg az amygdala aktivitásfokozódása félelemtelmi ingerek hatására a pánikbetegség egy endofenotípusa lehet (Griebel és Holmes, 2013). Bár az endofenotípusok vizsgálati megközelítése, a rájuk ható molekulák tesztelése könnyebb, mint a komplex fenotípusoké, egyesek azzal az érveléssel támadják ezt a megközelítést, hogy a szindrómát alkotó endofenotípusok *összeállítását* az adott *tünetegyüttesre* szintén specifikus genetikai/molekuláris háttér szabályozza, amely a különálló endofenotípusok vizsgálatával nem kerül felismerésre, ezért nem lehet terápiás célpont (Stewart és Kalueff, 2014).

Végül szintén problémát jelent, hogy a legtöbb korábbi állatkísérletes vizsgálatban olyan modelleket használtak, melyekben akut szorongást, félelmet kiváltó szituációknak kitett állatokban tesztelték a potenciális anxiolitikumok hatékonyságát. Nyilvánvaló, hogy validabb módon lehetne modellezni a humán szorongásos zavarokat olyan állatokban, melyeket beltenyésztéssel vagy genetikai módosítással állítanak elő abból a célból, hogy alkatiilag hajlamosak legyenek a szorongásra (Griebel és Holmes, 2013).

#### RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

<b>ACC:</b>	anterior cinguláris cortex
<b>BII:</b>	„blood-injection-injury” típusú specifikus fóbia
<b>BLA:</b>	az amygdala bazolaterális magkomplexuma
<b>BNST:</b>	<i>bed nucleus of the stria terminalis</i>
<b>CBT:</b>	kognitív-viselkedésterápia
<b>CEA:</b>	az amygdala centrális magkomplexuma
<b>CRF:</b>	corticotropin releasing factor
<b>DTI:</b>	diffúziós tenzor képalkotás
<b>DWI:</b>	diffúzió-súlyozott MR képalkotás
<b>dACC:</b>	dorzális anterior cinguláris cortex
<b>DSM:</b>	The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
<b>GABA:</b>	gamma-amino-vajsav
<b>GAD:</b>	generalizált szorongásos zavar
<b>HC:</b>	<i>hippocampus</i>
<b>HPA tengely:</b>	hipotalamo-hipofízis-mellékvese tengely
<b>mPFC:</b>	mediális prefrontális kéreg
<b>OCD:</b>	obszesszív-kompulzív zavar
<b>OFC:</b>	orbitofrontális kéreg
<b>PAG:</b>	periaqueductalis szürkeállomány
<b>PFC:</b>	prefrontális cortex
<b>PTSD:</b>	poszttraumás stressz zavar

<b>SAD:</b>	szociális fóbia
<b>SNRI:</b>	szerootonin-noradrenalin visszavétel gátlók
<b>SP:</b>	specifikus fóbia
<b>SSRI:</b>	szerektív szerootonin visszavétel gátlók
<b>SzZ:</b>	szorongásos zavar
<b>vACC:</b>	ventrális anterior cinguláris cortex

**KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS:** Gonda Xénia és Döme Péter a tanulmány megírása idején az MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíjában részesültek.

**LEVELEZŐ SZERZŐ:** Faludi Gábor, Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály, Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb, 1125 Budapest, Kútvölgyi út 4.

E-mail: faludi.gabor@med.semmelweis-univ.hu

#### IRODALOM

- Adhikari, A. (2014) Distributed circuits underlying anxiety. *Front Behav Neurosci*, 8:112.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. American Psychiatric Publishing, Washington, DC, 1994.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. American Psychiatric Publishing, Washington, DC, 2013.
- APA Highlights of Changes from DSM-IV-TR to DSM-5. <http://www.dsm5.org/Documents/changes%20from%20dsm-iv-tr%20to%20dsm-5.pdf>
- Baldwin, D.S., Allgulander, C., Altamura, A.C., Angst, J., Bandelow, B., den Boer, J., Boyer, P., Davies, S., Dell'osso, B., Eriksson, E., Fineberg, N., Fredrikson, M., Herran, A., Maron, E., Metspalu, A., Nutt, D., van der Wee, N., Vázquez-Barquero, J.L., Zohar, J. (2010) Manifesto for a European anxiety disorders research network. *Eur Neuropsychopharmacol*, 20:426-32.
- Baur, V., Hänggi, J., Langer, N., Jäncke, L. (2013) Resting-state functional and structural connectivity within an insula-amygdala route specifically index state and trait anxiety. *Biol Psychiatry*, 73:85-92.
- Bienvu, O. J., Wuyek, L. A., Stein, M.B. Anxiety Disorders Diagnosis: Some History and Controversies. In: Stein, M.B., Stecker, T. (Eds), *Behavioral Neurobiology of Anxiety and Its Treatment*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2010, pp. 4-19.
- Blair, K.S., Geraci, M., Hollon, N., Otero, M., DeVido, J., Majestic, C., Jacobs, M., Blair, R.J., Pine, D.S. (2010) Social norm processing in adult social phobia: atypically increased ventromedial frontal cortex responsiveness to unintentional (embarrassing) transgressions. *Am J Psychiatry*, 167:1526-32.
- Brühl, A.B., Delsignore, A., Komossa, K., Weidt, S. (2014) Neuroimaging in social anxiety disorder—a meta-analytic review resulting in a new neurofunctional model. *Neurosci Biobehav Rev*, 47:260-80.
- Cain, C.K., Sullivan, G.M., LeDoux, J.E. Neurobiology of Fear and Anxiety: Contributions of Animal Models to Current Understanding. In: Charney, D.S., Buxbaum, J.D., Sklar, P., Nestler, E.J. (Eds.), *Neurobiology of Mental Illness (Fourth Edition)*. Oxford University Press, New York, 2013, pp. 549-567.
- Canteras, N.S., Graeff, F.G. (2014) Executive and modulatory neural circuits of defensive reactions: implications for panic disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 46:352-64.
- Chen, A.C., Etkin, A. (2013) Hippocampal network connectivity and activation differentiates post-traumatic stress disorder

- from generalized anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology*, 38:1889-98.
13. Davis, M. Neural circuitry of anxiety and stress disorders. In: Davis, K.L., Charney, D., Coyle, J.T., Nemeroff, C. (Eds.), *Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pennsylvania, 2002, pp. 931-951.
  14. Davis, M., Walker, D.L., Miles, L., Grillon, C. (2010) Phasic vs sustained fear in rats and humans: role of the extended amygdala in fear vs anxiety. *Neuropsychopharmacology*, 35: 105-35.
  15. Del Casale, A., Ferracuti, S., Rapinesi, C., Serata, D., Piccirilli, M., Savoia, V., Kotzalidis, G.D., Manfredi, G., Angeletti, G., Tatarelli, R., Girardi, P. (2012) Functional neuroimaging in specific phobia. *Psychiatry Res*, 202:181-97.
  16. Del Casale, A., Serata, D., Rapinesi, C., Kotzalidis, G.D., Angeletti, G., Tatarelli, R., Ferracuti, S., Girardi, P. (2013) Structural neuroimaging in patients with panic disorder: findings and limitations of recent studies. *Psychiatr Danub*, 25:108-14.
  17. Domschke, K., Maron, E. (2013) Genetic factors in anxiety disorders. *Mod Trends Pharmacopsychiatry*, 29:24-46.
  18. Dresler, T., Guhn, A., Tupak, S.V., Ehls, A.C., Herrmann, M.J., Fallgatter, A.J., Deckert, J., Domschke, K. (2013) Revise the revised? New dimensions of the neuroanatomical hypothesis of panic disorder. *J Neural Transm*, 120:3-29.
  19. Dunning, J.P., Deldonno, S., Hajcak, G. (2013) The effects of contextual threat and anxiety on affective startle modulation. *Biol Psychol*, 94:130-5.
  20. Duval, E.R., Javanbakht, A., Liberzon, I. (2015) Neural circuits in anxiety and stress disorders: a focused review. *Ther Clin Risk Manag*, 11:115-26.
  21. Etkin, A. Functional Neuroanatomy of Anxiety: A Neural Circuit Perspective. In: Stein, M.B., Steckler, T. (Eds.), *Behavioral Neurobiology of Anxiety and Its Treatment*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2010, pp. 251-277.
  22. Etkin, A. (2012) Neurobiology of anxiety: from neural circuits to novel solutions? *Depress Anxiety*, 29:355-8.
  23. Etkin, A., Wager, T.D. (2007) Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry*, 164:1476-88.
  24. Faludi, G., Gonda, X., Bagdy, G., Dome, P. (2012) Pharmacodynamic and therapygenetic aspects in the treatment of anxiety disorders beyond the serotonergic system: a brief review. *Neuropsychopharmacol Hung*, 14:221-9.
  25. Fanselow, M.S., Dong, H.W. (2010) Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron*, 65:7-19.
  26. Faria, V., Ahs, F., Appel, L., Linnman, C., Bani, M., Bettica, P., Pich, E.M., Wahlstedt, K., Fredrikson, M., Furmark, T. (2014) Amygdala-frontal couplings characterizing SSRI and placebo response in social anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 17:1149-57.
  27. Fouché, J.P., van Der Wee, N.J., Roelofs, K., Stein, D.J. (2013) Recent advances in the brain imaging of social anxiety disorder. *Hum Psychopharmacol*, 28:102-5.
  28. Fox, A.S., Shelton, S.E., Oakes, T.R., Davidson, R.J., Kalin, N.H. (2008) Trait-like brain activity during adolescence predicts anxious temperament in primates. *PLoS One*, 3:e2570.
  29. Fredrikson, M., Faria, V. (2013) Neuroimaging in anxiety disorders. *Mod Trends Pharmacopsychiatry*, 29:47-66.
  30. Garakani, A., Murrough, J.W., Iosifescu, D.V. (2014) Advances in Psychopharmacology for Anxiety Disorders. *Focus*, 12:152-162.
  31. Gasquoine, P.G. (2014) Contributions of the insula to cognition and emotion. *Neuropsychol Rev*, 24:77-87.
  32. Gelfuso, É.A., Rosa, D.S., Fachin, A.L., Mortari, M.R., Cunha, A.O., Belebony, R.O. (2014) Anxiety: a systematic review of neurobiology, traditional pharmaceuticals and novel alternatives from medicinal plants. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 13:150-65.
  33. Gilpin, N.W., Herman, M.A., Roberto, M. (2015) The Central Amygdala as an Integrative Hub for Anxiety and Alcohol Use Disorders. *Biol Psychiatry*, 77:859-869.
  34. Goodkind, M.S., Gyurak, A., Etkin, A. Functional Neurocircuitry and Neuroimaging Studies of Anxiety Disorders. In: Charney, D.S., Buxbaum, J.D., Sklar, P., Nestler, E.J. (Eds.), *Neurobiology of Mental Illness (Fourth Edition)*. Oxford University Press, New York, 2013, pp. 606-620.
  35. Griebel, G., Holmes, A. (2013) 50 years of hurdles and hope in anxiolytic drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*, 12:667-87.
  36. Grupe, D.W., Nitschke, J.B. (2013) Uncertainty and anticipation in anxiety: an integrated neurobiological and psychological perspective. *Nat Rev Neurosci*, 14:488-501.
  37. Hartley, C.A., Phelps, E.A. (2010) Changing fear: the neurocircuitry of emotion regulation. *Neuropsychopharmacology*, 35:136-46.
  38. Hilbert, K., Evens, R., Isabel Maslowski, N., Wittchen, H.U., Lueken, U. (2015) Neurostructural correlates of two subtypes of specific phobia: A voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res*, 231:168-75.
  39. Hilbert, K., Lueken, U., Beesdo-Baum, K. (2014) Neural structures, functioning and connectivity in Generalized Anxiety Disorder and interaction with neuroendocrine systems: a systematic review. *J Affect Disord*, 158:114-26.
  40. Hofmeijer-Sevink, M.K., Batelaan, N.M., van Meegen, H.J., Penninx, B.W., Cath, D.C., van den Hout, M.A., van Balkom, A.J. (2012) Clinical relevance of comorbidity in anxiety disorders: a report from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Affect Disord*, 137:106-12.
  41. Ipser, J.C., Singh, L., Stein, D.J. (2013) Meta-analysis of functional brain imaging in specific phobia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 67:311-22.
  42. Janak, P.H., Tye, K.M. (2015) From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*, 517:284-92.
  43. Kasai, K., Yamasue, H., Gilbertson, M.W., Shenton, M.E., Rauch, S.L., Pitman, R.K. (2008) Evidence for acquired pregenual anterior cingulate gray matter loss from a twin study of combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 63:550-6.
  44. Kessler, R. C., Ruscio, A. M., Shear, K., Wittchen, H. U. (2010) Epidemiology of anxiety disorders. *Curr Top Behav Neurosci*, 2:21-35.
  45. Komoly, S., Palkovits, M. *Gyakorlati neurológia és neuroanatómia*. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2010.
  46. Likhtik, E., Paz, R. (2015) Amygdala-prefrontal interactions in (mal)adaptive learning. *Trends Neurosci*, 38:158-66.
  47. Lüthi, A., Lüscher, C. (2014) Pathological circuit function underlying addiction and anxiety disorders. *Nat Neurosci*, 17:1635-43.
  48. Mathew, S.J., Price, R.B., Charney, D.S. (2008) Recent advances in the neurobiology of anxiety disorders: implications for novel therapeutics. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 148C:89-98.
  49. McClure, E.B., Adler, A., Monk, C.S., Cameron, J., Smith, S., Nelson, E.E., Leibenluft, E., Ernst, M., Pine, D.S. (2007) fMRI predictors of treatment outcome in pediatric anxiety disorders. *Psychopharmacology (Berl)*, 191:97-105.
  50. McTeague, L.M., Lang, P.J. (2012) The anxiety spectrum and the reflex physiology of defense: from circumscribed fear to broad distress. *Depress Anxiety*, 29:264-81.
  51. Mennin, D.S., Heimberg, R.G., Turk, C.L., Fresco, D.M. (2005)

- Preliminary evidence for an emotion dysregulation model of generalized anxiety disorder. *Behav Res Ther*, 43:1281-310.
52. Mobbs, D., Petrovic, P., Marchant, J.L., Hassabis, D., Weiskopf, N., Seymour, B., Dolan, R.J., Frith, C.D. (2007) When fear is near: threat imminence elicits prefrontal-periaqueductal gray shifts in humans. *Science*, 317:1079-83.
  53. Mochcovitch, M.D., da Rocha Freire, R.C., Garcia, R.F., Nardi, A.E. (2014) A systematic review of fMRI studies in generalized anxiety disorder: evaluating its neural and cognitive basis. *J Affect Disord*, 167:336-42.
  54. Nakao, T., Okada, K., Kanba, S. (2014) Neurobiological model of obsessive-compulsive disorder: evidence from recent neuropsychological and neuroimaging findings. *Psychiatry Clin Neurosci*, 68:587-605.
  55. Nees, F., Flor, H. Neuroanatomy and neuroimaging. In: Emmelkamp, P., Ehring, T. (Eds.), *The Wiley Handbook of Anxiety Disorders*. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK, 2014, pp. 233-253.
  56. Palkovits, M. (2010) Insula, a "mysterious" island in our brain -- minireview. *Orv Hetil*, 151:1924-9.
  57. Pine, D.S. Anxiety Disorders: Introduction and Overview. In: Sadock, B. J., Sadock, V. A., Ruiz, P., Kaplan, H. I. (Eds.), *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009, pp. 1839-1925.
  58. Pitman, R.K., Rasmusson, A.M., Koenen, K.C., Shin, L.M., Orr, S.P., Gilbertson, M.W., Milad, M.R., Liberzon, I. (2012) Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Neurosci*, 13:769-87.
  59. Sah, P., Faber, E.S., Lopez De Armentia, M., Power, J. (2003) The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev*, 83:803-34.
  60. Schienle, A., Scharmüller, W., Leutgeb, V., Schäfer, A., Stark, R. (2013) Sex differences in the functional and structural neuroanatomy of dental phobia. *Brain Struct Funct*, 218:779-87.
  61. Shin, L.M., Liberzon, I. (2010) The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35:169-91.
  62. Somerville, L.H., Whalen, P.J., Kelley, W.M. (2010) Human bed nucleus of the stria terminalis indexes hypervigilant threat monitoring. *Biol Psychiatry*, 68:416-24.
  63. Stahl, S.M. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application*. 4th ed. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2013, pp. 388-419.
  64. Stamatakis, A.M., Sparta, D.R., Jennings, J.H., McElligott, Z.A., Decot, H., Stuber, G.D. (2014) Amygdala and bed nucleus of the stria terminalis circuitry: Implications for addiction-related behaviors. *Neuropharmacology*, 76 Pt B:320-8.
  65. Steimer, T. (2002) The biology of fear- and anxiety-related behaviors. *Dialogues Clin Neurosci*, 4:231-49.
  66. Steimer, T. (2011) Animal models of anxiety disorders in rats and mice: some conceptual issues. *Dialogues Clin Neurosci*, 13:495-506.
  67. Stein, D.J. Nosology and Classification. In: Emmelkamp, P., Ehring, T. (Eds.), *The Wiley Handbook of Anxiety Disorders*. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK, 2014, pp. 15-25.
  68. Stewart, A.M., Kalueff, A.V. (2014) Anxiolytic drug discovery: what are the novel approaches and how can we improve them? *Expert Opin Drug Discov*, 9:15-26.
  69. Tromp, D.P., Grupe, D.W., Oathes, D.J., McFarlin, D.R., Hernandez, P.J., Kral, T.R., Lee, J.E., Adams, M., Alexander, A.L., Nitschke, J.B. (2012) Reduced structural connectivity of a major frontolimbic pathway in generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 69:925-34.
  70. Willers, L.E., Vulink, N.C., Denys, D., Stein, D.J. (2013) The origin of anxiety disorders – an evolutionary approach. *Mod Trends Pharmacopsychiatry*, 29:16-23.
  71. Yassa, M.A., Hazlett, R.L., Stark, C.E., Hoehn-Saric, R. (2012) Functional MRI of the amygdala and bed nucleus of the stria terminalis during conditions of uncertainty in generalized anxiety disorder. *J Psychiatr Res*, 46:1045-52.

## An update on the conceptual and classification issues of anxiety, its neuroanatomy and problems of anxiolytic drug discovery

Anxiety disorders are highly prevalent psychiatric diseases. In this short review we provide an overview of concepts of fear, anxiety and anxiety disorders. In addition, based on the recent literature, neuroanatomical structures involved in anxiety and functional/structural changes of these structures in anxiety disorders are also discussed. Furthermore, the pitfalls of anxiolytic drug discovery is also concerned in the paper.

**Keywords:** anxiety; neurobiology; neuroimaging; drug discovery