

Neurobiologija emocija i spolnosti

Danas je široko prihvaćen opis emocije kao procesa što se odvija kroz više faza. Po tom shvaćanju, ključno svojstvo emocija je da su one svojevrsna stanja pripravnosti za djelovanje, za određivanje prioriteta i ispunjenje planova. Ljudske emocije su jezik ljudskog socijalnog života. Iako emocije ponekad osjećamo «iznutra» (kao izvana neopažljiva, subjektivna stanja), njima su uglavnom pridružene i određene opažljive prateće pojave:

- a) specifične tjelesne promjene (ubrzanje bila, produbljenje disanja, crvenilo, bljedilo) u kojima ključnu ulogu ima aktivnost autonomnog živčanog sustava,
- b) ekspresivni pokreti, osobito mimika i geste,
- c) različiti oblici motoričkog djelovanja ili barem pojava unutarnjeg poriva za djelovanjem.

Različiti vidovi emocija različito traju: mnoge tjelesne promjene i izrazi lica obično tek nekoliko sekundi, a emocije što ih svjesno opažamo i o kojima obično razgovaramo s drugima, obično minutama ili satima. No, **raspoloženja** mogu trajati satima, danima ili tjednima, a neke **crte osobnosti** također su emocionalne naravi i po svemu sudeći doživotne. Posljednjih godina su istraživanja moždane podloge emocija postala mnogo brojnija i obilježena sve izraženijim integrativnim pristupom. Stoga se može slobodno kazati da smo svjedoci rađanja nove znanstvene discipline: neuroznanosti afekata i emocija (engl. affective neuroscience). Za današnja istraživanja emocija ključnima su se pokazale tri teme i pristupa:

1. Pri proučavanju emocija (kao što je već slučaj s proučavanjem kognitivnih funkcija!) prije je potrebno emocionalne procese razložiti u elementarnije mentalne operacije – opažanje emocionalnih podražaja, mehanizme izražavanja emocija, mehanizme aktivacije autonomnog živčanog sustava itd. Naime, lakše je prvo istražiti neuralnu podlogu tih zasebnih vidova emocionalnog ponašanja.
2. U regulaciji emocionalnog ponašanja, ključnu ulogu imaju interakcije moždane kore i nekih subkortikalnih struktura.
3. Postoje dramatične interindividualne razlike u načinu na koji pojedine osobe reagiraju na emocionalno izazovna zbivanja i podražaje. Na tim izraženim individualnim razlikama vjerojatno se temelji odrasla osobnost dotičnog pojedinca, ali i njegova moguća ranjivost u odnosu na psihopatološke poremećaje.

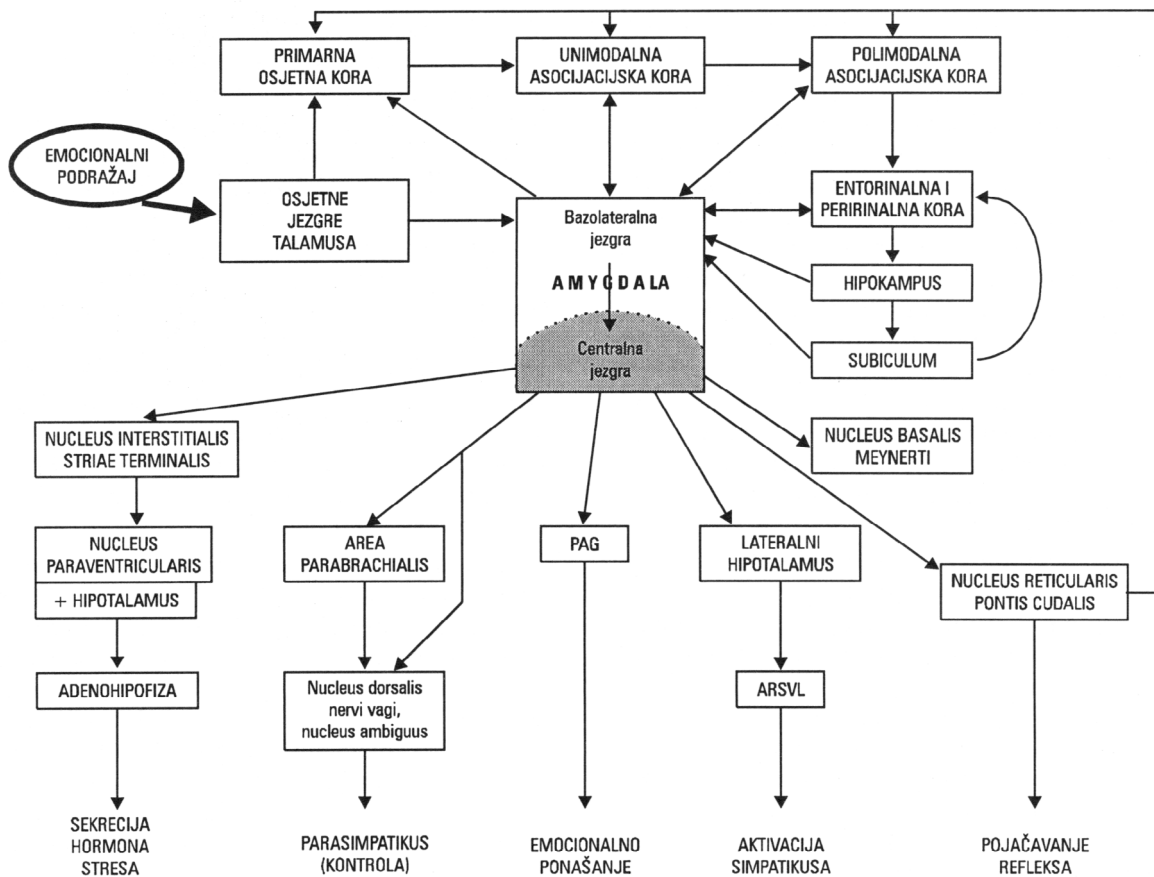
U ovom poglavlju pobliže ćemo razmotriti svega dva pitanja značajna za kliničku medicinu: Kakva je uloga amigdala u strahu i tjeskobi? Zbog čega je stres loš za vaš mozak?

Amigdala imaju ključnu ulogu u osjećajima straha i tjeskobe

Raniji istraživači uglavnom su nastojali otkriti univerzalni moždani sustav emocija; danas je jasno da se tako neće

uspjeti objasniti biološka podloga niti jedne emocije. Stoga danas većina nastoji prvo istražiti neurobiološku podlogu neke točno određene emocije, pa to ponoviti za sljedeće emocije, pa tek potom teoretizirati o neurobiološkoj podlozi emocionalnog života. Naime, ako emocije doista imaju prilagodbene funkcije i ako su različite emocije evoluirale kao adaptacijski mehanizmi za ispunjenje različitih fizioloških potreba i oblika ponašanja, onda je posve vjerojatno da se svaka emocija temelji na zasebnom moždanom mehanizmu.

Pritom se osobito plodnim pokazalo shvaćanje da su bar neke emocije odraz djelovanja filogenetski starijih moždanih sustava koji nadziru oblike ponašanja prijeko potrebne za preživljavanje jedinke i vrste. Naime, takvi sustavi su evoluirali poglavito zbog toga da bi kontrolirali ponašanje, a ne da bi generirali stanja svijesti, pa ih je stoga mnogo lakše proučavati. Primjerice, sve se životinje nastoje obraniti od opasnosti, pa takav moždani sustav za upravljanje obrambenim ponašanjem imaju i ljudi. No, u ljudi je djelovanje tog neuralnog sustava također praćeno pojavom subjektivnog stanja svijesti – strahom. Riječ je o biološki vitalnom moždanom mehanizmu, pa je logično pretpostaviti da se taj mehanizam razvio i prije no što mu je evolucija «pridodala specifično stanje svijesti, tj. subjektivnu emociju straha». Sa stanovišta kognitivne neuroznanosti, to znači da se zadaća onih koji istražuju moždanu podlogu emocije straha barem u prvom koraku svodi na sljedeće pitanje: kako mozak nadzire emocionalne reakcije što se temelje na neuralnom proračunavanju emocionalnog značenja opaženih podražaja? Time se očekuje otkriti specifični moždani mehanizam jedne vrste emocionalnog ponašanja, no ujedno i utrti put za proučavanje nastanka subjektivnih emocionalnih stanja u samosvjesnom ljudskom mozgu. Emocija straha je vezana uz neuralni sustav čija se evolucijska uloga ukratko može ovako opisati: uoči opasnosti i pokreni brze i automatske zaštitne reakcije. Sustav je programiran i da se uspješno suprotstavi uobičajenim opasnostima s kojima su se suočavali i preci i da također brzo nauči i upamti sve nove oblike opasnosti (po mogućnosti već pri prvom susretu s njima). Tko preživi prvi susret s tigrom, nauči dovoljno da bi s većom vjerojatnošću preživio i budući prvi susret s lavom ili leopardom. Obrambeni mehanizam može tako djelovati jer posjeduje sposobnost učenja mehanizmom klasičnog (Pavlovljevog) kondicioniranja – u ovom slučaju **klasičnog kondicioniranja straha**. U pokusima, neki beznačajni neutralni podražaj (svjetlost, zvuk) se spari sa štetnim/bolnim podražajem (npr. elektrošok primijenjen na kožu). Bolni podražaj je **neuvjetovani podražaj**, a zvuk je **uvjetovani podražaj**. Zbog vremenske koincidencije uvjetovanog i neuvjetovanog podražaja, između njih se u pamćenju oblikuje veza (**asocijacija** – asocijacijsko učenje), pa ubuduće već pojava samog uvjetovanog podražaja (zvuk) izaziva evolucijski programirani obrambeni odgovor kakav se dotad javljao samo nakon neuvjetovanog podražaja. Ukratko, *klasično kondicioniranje straha je vrlo proširen oblik učenja tijekom kojeg se uspostavlja asocijacija (psihološka povezanost) između podražaja i njegovih averzivnih posljedica*.

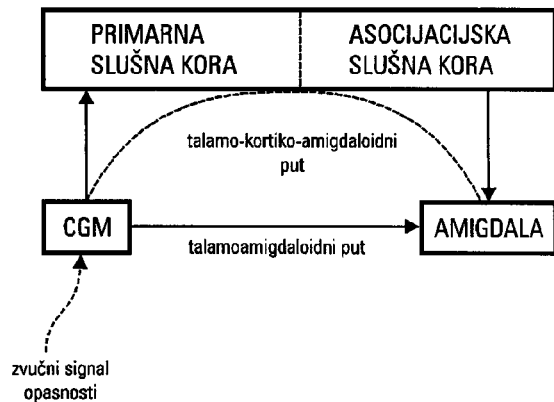


Slika 41-1. Shematski prikaz protoka informacija pri kondicioniranju straha. Raznovrsne subkortikalne i kortikalne strukture dostavljaju aferentne informacije u bazolateralni dio amigdala (gdje se uvjetovani podražaj »sparuje« s neuvjetovanim). Intraamigdaloide veze prenose informaciju na centralnu jezgru amigdala, a ona posredstvom svojih eferentnih projekcija upravlja aktivnošću niza autonomnih, endokrinih i somatskih struktura. Za pojedinosti vidi tekst.

Nakon takvog kondicioniranja, kad god pokusna životinja (obično štakor) bude izložena samo uvjetovanom podražaju, zbivaju se sljedeće promjene njezine fiziologije i ponašanja:

- Somatomotorička imobilnost** – štakor koji je dotad bezbrižno šetao se «ukoči poput smrznutog kipa».
- Naglo povećanje stupnja pobuđenosti** (arousal) – štakorova moždana kora pokazuje EEG desinkronizaciju.
- Snizi se prag za izazivanje refleksa** – somatomotorički refleksni neuronski krugovi postaju mnogo spremniji za djelovanje već i na najmanji podražaj.
- Hipoalgezija** – spinotalamički sustav postaje mnogo manje spreman da mozgu donosi obavijesti o bolnim podražajima.
- Aktivacija simpatičkusa** – dok štakor unezvjereno motri okolinu, zjenice mu se prošire (**midrijaza** – u strahu su velike oči), srce mu počne kucati mnogo brže i snažnije (**tahikardija**), krvni tlak mu se povisi (**hipertenzija**), koža u probavnom sustavu se **obustavi peristaltika**.
- Nadbubrežne žlijezde počnu u krv ubacivati pravu rijeku hormona stresa, **glukokortikoida**.

Kažemo da je štakor u stanju **akutnog psihološkog stresa**. Štakor na uvjetovani podražaj zapravo reagira baš kao da je naletio na mačku, pa se može kazati da kondicioniranje



Slika 41-2. Averzivno kondicionirani zvučni signal opasnosti se od slušnog talamusa (CGM) do amigdala prenosi kroz dva usporedna puta: monosinaptički subkortikalni i polisinaptički transkortikalni.

straha evolucijski oblikovane načine reagiranja na opasnost stavlja pod nadzor **novog** prijetećeg podražaja. Moždani sustav za kondicioniranje straha je u većoj ili manjoj mjeri uključen u mnoge psihijatrijske poremećaje, npr. fobije, napade panike, posttraumatski stresni poremećaj, opsesivno-kompulzivni poremećaj, generaliziranu anksioznost. Upoznavanje neurobiologije straha nam otvara put za upoznavanje drugih emocionalnih procesa – uostalom, amigdala su uključena i u druge

emocionalne procese. Čini se da su amigdala «središnje emocionalno računalo mozga» što procjenjuje emocionalno značenje opaženih osjetnih informacija – amigdala opaženom pridaju motivacijsko značenje i tako ponašanje usmjeravaju prema odgovarajućem cilju. Naravno, amigdala to rađe u suradnji s nizom drugih moždanih područja. Temeljni dijelovi amigdala imaju specifične uloge u kondicioniranju straha i posljedičnim emocionalnim reakcijama (sl. 41-1). Sklop bazolateralnih i kortikomedijalnih jezgara prima konvergentne osjetne informacije i iz kortikalnih i iz subkortikalnih područja, a u njemu (posredstvom pojave LTP) dolazi do sparivanja uvjetovanog i neuvjetovanog podražaja, tj. do asocijacijskog učenja straha mehanizmom klasičnog kondicioniranja (sl. 41-2). Iz tih se jezgara intraamigdaloidnim neuronskim vezama informacije prenose na **centralnu jezgru amigdala** (sl. 41-1). Centralna jezgra šalje eferentne projekcije u niz struktura diencefalona i moždanog debla, zaduženih za ostvarivanje različitih vidova (autonomnih, humoralnih i somatskih) emocionalne reakcije na neuvjetovani ili uvjetovani zastrašujući podražaj (sl. 41-1). S druge strane, raznovrsni klinički i eksperimentalni nalazi pokazuju da je desna moždana polutka, tj. desna moždana kora, tjesnije povezana s obradom emocionalnih sadržaja nego lijeva moždana polutka. Obično se u prilog toj tvrdnji navode sljedeća zapažanja:

1. Poteškoće u prepoznavanju emocionalnih izraza lica se mnogo češće pojavljuju nakon ozljeda desne moždane polutke.
2. Bolesnici kojima je presječen cijeli *corpus callosum* (i tako razdvojene moždane polutke) mogu prepoznati emocionalno značajne događaje samo ako im se film ili slika što prikazuju takve događaje, prikazu u lijevom vidnom polju, pa ih vidi samo desna moždana polutka.
3. Emocionalni izražajni pokreti lica su obično izraženiji na lijevoj strani lica, a te mišiće pokreće desna moždana polutka.
4. Ljudi brže i točnije prepoznaju emocionalne izraze lica na fotografijama što su prikazane samo u njihovom lijevom vidnom polju, pa ih vidi samo desna moždana polutka.

Valja odmah istaknuti da takvo shvaćanje ističu i promiču brojni današnji udžbenici i knjige. No, kad se pažljivo prouči izvorna literatura, uočljivo je da mnoge dvojbe ostaju neriješene i da su takve tvrdnje još prilično daleko od pouzdanog znanja. Za osnaživanje argumenata o lateralizaciji emocionalnih funkcija u moždanim poltkama obično se ističe i sljedeće nalaze:

1. Lijeva moždana polutka se poglavito bavi pozitivnim emocijama, a desna moždana polutka poglavito se bavi negativnim emocijama.
2. Ozljede lijeve moždane polutke (posebice ako su smještene u blizini frontalnog pola) dovode do depresije češće od homolognih ozljeda desne moždane polutke.
3. Ozljede desne moždane polutke dovode do manije mnogo češće od homolognih ozljeda lijeve moždane polutke.
4. Bolesnici s obostranim ozljedama ventromedijalnog prefrontalnog korteksa nisu u stanju procijeniti buduće pozitivne ili negativne posljedice svojih djela (iako izravno kažnjavanje ili nagrađivanje i dalje utječu na njihovo ponašanje).

5. Općenito, negativni afekt, npr. gađenje ili strah, dovodi do EEG-aktivacije desne prefrontalne i prednje temporalne moždane kore; pozitivni afekt dovodi do EEG-aktivacije istih područja u lijevom moždanoj polutki.
6. U bolesnika s depresijom, smanjen moždani protok krvi u lijevom ventralnom i dorzolateralnom prefrontalnom korteksu je snažno koreliran s intenzitetom depresije.
7. U bolesnika s opsesivno-kompulzivnim poremećajem i izraženom tjeskobom, moždani protok krvi je povećan u desnom medijalnom prefrontalnom području.
8. Dopaminski mezolimbokortikalni sustav je moćnije razvijen na lijevoj strani, a aktivacija dopaminskih receptora je vezana uz pozitivne emocije.
9. Prefrontalni korteks tonički inhibira amigdala, npr. u bolesnika s depresijom protok krvi, tj. metabolička aktivnost u amigdalama se povećava kad se smanji metabolička aktivnost prefrontalnog korteksa.

Sve navedene nalaze tek treba uspješno replicirati i potvrditi njihovu vjerodostojnost, a potom pažljivo razmotriti njihovo moguće značenje. No, jedan vid uzajamne povezanosti amigdala i moždane kore (osobito prefrontalne moždane kore) ipak se čini prilično dobro proučenim i provjerenim: amigdala primaju moćne projekcije iz prefrontalnog korteksa, a također šalju moćne projekcije u prefrontalni i prednji temporalni korteks. Te neuronske veze po svemu sudeći imaju bitnu ulogu, jer *omogućuju moduliranje spoznajnih procesa emocijama i obrnuto, moduliranje emocija spoznajnim procesima*.

Zbog čega je stres loš za vaš mozak?

Glukokortikoidi imaju spasonosnu ulogu u akutnom, a štetnu u kroničnom stresu

I fizički i psihički stresogeni faktori mogu izazvati složeno stanje akutnog stresa. Ti faktori potiču sekreciju adrenalina i noradrenalina u simpatičkom živčanom sustavu, te sekreciju glukokortikoida u nadbubrežnoj žlijezdi. Pritom **kateholamini** predstavljaju **prvi val** stresne reakcije, jer se hitro oslobađaju egzocitozom i na ciljna tkiva djeluju (uglavnom sinaptički) već nakon nekoliko sekundi. **Glukokortikoidi** predstavljaju **drugi val** stresne reakcije, jer se njihova sekrecija pojačava tek nekoliko minuta nakon početka stresa, hormonski učinci su potpuno izraženi tek nakon nekoliko sati, a tipično se temelje na transkripcijskim učincima, tj. u ciljnim stanicama potiču odabirnu ekspresiju gena. U odgovoru na strasni podražaj, prvo se u hipotalamusu pojača sekrecija CRF i funkcionalno srodnih hormona, a time se potakne sekrecija ACTH u hipofizi. Već nakon nekoliko minuta, ACTH krvlju doprije do nadbubrežne žlijezde i tamo potakne sekreciju glukokortikoidnih hormona. Tipični glukokortikoid majmuna i čovjeka je **kortizol** (= **hidrokortizon**), tipični glukokortikoid štakora i drugih glodavaca je kortikosteron, a poznati primjeri sintetskih glukokortikoida su **prednizon** i **deksametazon**.

Sekrecija glukokortikoida tijekom akutnog stresa je **adaptivna reakcija organizma**. Steroidni hormoni potiču glikogenolizu, lipolizu, proteolizu i glukoneogenezu (dakle, mobiliziraju energetske molekule iz njihovih skladišta) te blokiraju uskladištavanje energije u tkiva što trenutno nemaju povećane energetske potrebe. Steroidi s kateholaminima povisuju srčano-krvožilni tonus i pospješuju dostavu energije aktiviranim mišićima. Glukokortikoidi također inhibiraju dugoročni anabolizam (to bi u hitnom stanju bila rasipnost), uključujući i procese rasta, zarastanja tkiva i funkcije vezane uz razmnožavanje. Napokon, glukokortikoidi imaju ključnu ulogu u održavanju upalnih i imunoloških reakcija unutar adaptivnog raspona. Baš te učinke glukokortikoida se obilno rabi u farmakoterapiji: za supresiju nepoćudnih upala što prate astmu ili upale zglobova, za supresiju nepoželjnih imunoloških reakcija u autoimunim bolestima ili nakon transplantacije organa.

Ukratko, glukokortikoidi pospješuju i uspješno podnošenje akutnog stresa i oporavak od njega. Na njihovu važnost jasnom ukazuje primjer bolesnika s Addisonovom bolešću (adrenalna insuficijencija, tj. vrlo smanjena sekrecija adrenalnih hormona), koji su vrlo ranjivi i osjetljivi na fizičke traume i njihove posljedice. No, i fizički i psihološki stresogeni faktori mogu imati i produljeno djelovanje – tada organizam zapada u stanje **kroničnog stresa**. Primjerice, kronični suvišak glukokortikoida može nastati i tijekom kroničnog stresa i zbog hipersekrecije u Cushingovom sindromu i zbog produljene terapijske primjene. Takav kronični suvišak glukokortikoida može imati brojne patološke posljedice, npr. miopatiju, steroidni dijabetes, hipertenziju, osteoporozu, poremećaj rasta, supresiju imunoloških ili reproduktivskih funkcija. Najviše nas zanimaju patološki učinci kroničnog stresa, tj. kronično povećane koncentracije glukokortikoida, na moždano tkivo. Naime, koncentracija kortizola u krvi je kronično povećana (hiperkortizolemija) u bolesnika s Cushingovim sindromom ali i u otprilike 50% bolesnika s depresijom, a neki noviji radovi jasno ukazuju da je takva hiperkortizolemija povezana s atrofijom hipokampalne formacije. Stoviše, brojni pokusi na glodavcima i majmunima pokazuju da trajna izloženost povećanoj koncentraciji glukokortikoida može (reverzibilno ili ireverzibilno, ovisno o dozi i trajanju) bitno poremetiti funkcije hipokampalnih neurona. Stoga ćemo u sljedećim odlomcima nastojati odgovoriti na dva bitna pitanja: Zbog čega glukokortikoidi štetno djeluju poglavito na hipokampus? Kakav je mehanizam štetnog djelovanja glukokortikoida na neurone?

Kortikosteroidi preko mineralokortikoidnih (MR) i glukokortikoidnih (GR) receptora mijenjaju ekscitabilnost neurona

Kortizol (a u štakora kortikosteron) prolazi krvno-moždanu barijeru i potom se veže na dvije vrste neuronskih receptora za steroidne hormone: visokoafinitetne **mineralokortikoidne (MR) receptore** i niskoafinitetne **glukokortikoidne (GR) receptore**. Obje vrste receptora su posebno brojne u

CA1 polju hipokampusa – u štakora praktički svaki piramidni neuron CA1 polja ima brojne MR i GR receptore. Riječ je o steroidnim (intracelularnim) receptorima, posredstvom kojih steroidni hormoni mogu mijenjati ekspresiju gena. Stoga aktivacija tih receptora ima i kratkoročne i dugoročne učinke. Ovdje nas poglavito zanimaju kratkoročni učinci, tj. promjene neuronske ekscitabilnosti.

Pri bazalnoj koncentraciji kortizola u krvi, npr. ujutro nakon buđenja, taj ligand se veže već na znatan broj visokoafinitetnih MR, dok niskoafinitetni GR ostaju uglavnom nezauzeti. No, kad se koncentracija kortizola u krvi bitno poveća (npr. na vrhuncu cirkadijanog ciklusa ili tijekom stresa) ligand se veže na sve veći broj GR. Iako MR visokoafinitetno vežu i mineralokortikoidni hormon aldosteron i glukokortikoidni hormon kortizol, njih poglavito zauzima kortizol zbog toga što je njegova koncentracija u krvi mnogo veća od koncentracije aldosterona. Aktivacija MR pospješuje neuronsku ekscitabilnost, a aktivacija GR može suprimirati privremeno povećanu neuralnu aktivnost. Primjerice, dok aktivacija MR pospješuje ekscitacijske učinke glutamata i noradrenalina (a umanjuje inhibicijski učinak serotonina) na piramidne neurone CA1 polja hipokampusa, aktivacija GR ima obrnuti učinak na iste neurotransmitterske sustave. No, pritom učinci aktivacije obje vrste receptora ovise o trenutno prevladavajućoj razini ekscitabilnosti neurona. Naime, učinci se zapažaju uglavnom tek onda kad su dotični neuroni već djelomično depolarizirani. Aktivacija MR pospješuje daljnju depolarizaciju i time pospješuje ekscitabilnost neurona (pri bazalnim koncentracijama kortizola), a aktivacija GR pobuđuje odgođenu supresiju neuronske ekscitabilnosti (pri povećanim koncentracijama kortizola). Sad govorimo o kratkoročnim učincima i malim ukupnim koncentracijama kortizola. No, kronično izlaganje mozga velikim koncentracijama kortizola može promijeniti energetske metabolizam neurona i izazvati različite štetne posljedice.

Kronično povećana koncentracija glukokortikoida u krvi pospješuje proces ekscitotoksičnog umiranja neurona

Pokusima na štakorima je pokazano da trajna izloženost povećanoj koncentraciji glukokortikoida može poremetiti funkcije hipokampalnih neurona, pa čak i prouzročiti njihovo umiranje. Nakon 3 tjedna, atrofiraju dendriti piramidnih neurona i smanjuje se broj GABA-ergičkih interneurona u CA1 polju hipokampusa. Nakon nekoliko mjeseci smanjuje se i broj piramidnih neurona. Ranjivost neurona na kronično povećanu koncentraciju glukokortikoida je izraženija u starih štakora. S druge strane, trajno smanjenje koncentracije glukokortikoida u krvi usporava normalni proces starenja hipokampusa u štakora: kad se štakoru starom 12 mjeseci (štakor zrele dobi) načini adenalektomija, godinu dana kasnije (štakor od 2 godine je starac) ne mogu se uočiti inače tipični znaci hipokampalnog starenja (gubitak neurona, reaktivna gliozna i poremećaji na testovima učenja i pamćenja). Na temelju toga je zaključeno da kronično povećana koncentracija glukokortikoida u krvi može

bitno oštetiti hipokampalne, a vjerojatno i druge neurone.

Štoviše, ima i dokaza da bi glukokortikoidi takve negativne učinke mogli imati i u ljudskom mozgu. Prvo, koncentracija glukokortikoida u krvi je kronično i abnormalno povećana u oko 50% bolesnika s depresijom, a u takvih je bolesnika uočeno značajno smanjenje volumena oba hipokampusa (12% desno i 15% lijevo), što nije praćeno promjenama ukupnog volumena mozga (dakle, riječ je o specifičnoj promjeni). Drugo, koncentracija glukokortikoida u krvi je trajno povećana u bolesnika s Cushingovim sindromom (uzrokovanim tumorom hipotalamusa, hipofize, nadbubrežne žlijezde ili pluća), a ti bolesnici također imaju bilateralnu atrofiju hipokampusa. Treće, vijetnamski veterani s posttraumatskim stresnim poremećajem, u kojih je trajno povećana koncentracija glukokortikoida u krvi, imaju značajnu atrofiju jednog ili oba hipokampusa. Štoviše, slična atrofija hipokampusa je otkrivena i u odraslih žrtava zlostavljanja u djetinjstvu, koje imaju kroničnu hiperkortizolemiju.

Naravno, depresija je praćena brojnim fiziološkim poremećajima, a atrofija hipokampusa nije obilježje jedino depresivnih bolesnika s kroničnom hiperkortizolemijom (no, u Cushingovom sindromu hiperkortizolemija je patognomonski poremećaj!). Ipak, riječ je o istraživanjima u kojima su svi takvi faktori pažljivo proučeni i uzeti u obzir, pa se vjeruje da je riječ o značajnim nalazima. Odmah se nameće značajno pitanje: koliko su te promjene trajne i jesu li reverzibilne? Dok je u bolesnika s Cushingovim sindromom uočeno da liječenje endokrinog poremećaja omogućuje oporavak od hipokampalne atrofije (reverzibilni poremećaj hipokampusa), u depresivnih bolesnika i vijetnamskih veterana je navedena atrofija otkrivena mjesecima ili godinama nakon početne stresne traume, ili posljednje epizode depresije, i to u doba kad su bolesnici imali normalnu koncentraciju glukokortikoida u krvi. Stoga je tu vjerojatno riječ o ireverzibilnom oštećenju hipokampusa. Ako se ti nalazi pokažu točnima, oni imaju dvije značajne implikacije:

1. Ukazuju na povezanost spoznajnih poremećaja tijekom normalnog starenja s kroničnim stresom i trajnim promjenama koncentracije glukokortikoida u krvi.
2. Ukazuju na moguće pogubne neuropatološke posljedice produljenog liječenja velikim dozama glukokortikoida u slučaju brojnih autoimunih i upalnih bolesti. Naime, već je dobro poznato da eksperimentalno davanje glukokortikoida u ljudi izaziva specifične poremećaje deklarativnog pamćenja, a terapijska primjena glukokortikoida je vrlo rasprostranjena.

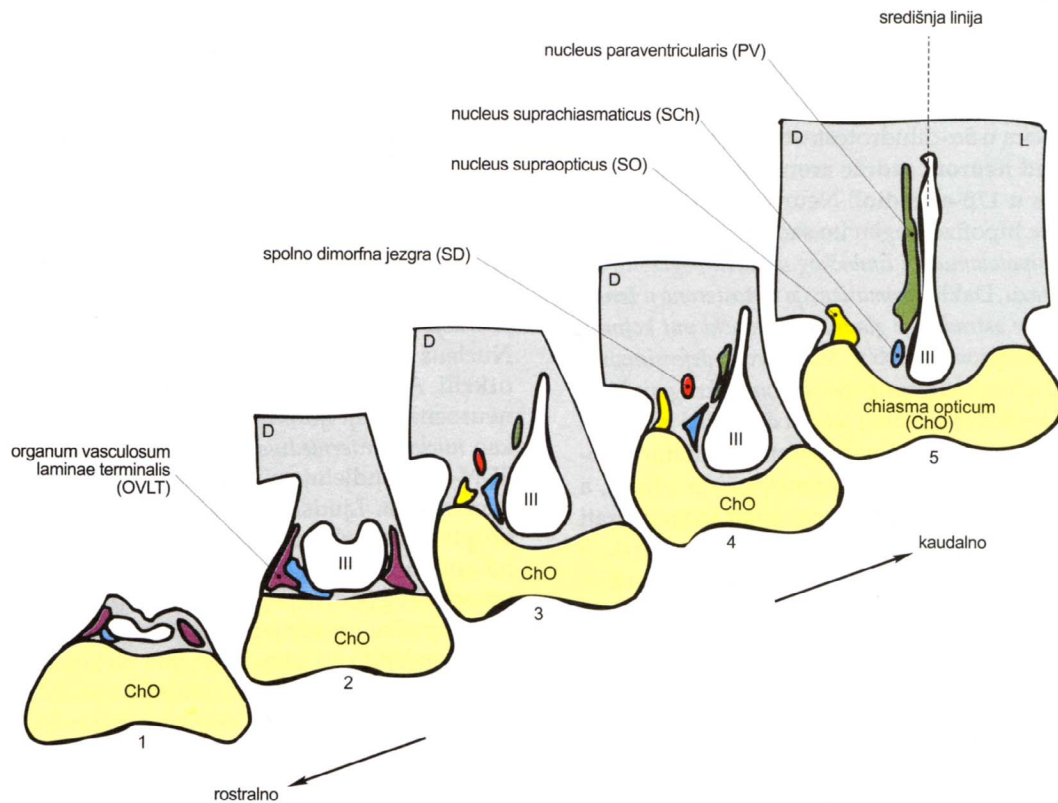
Razmotrimo još mehanizam štetnog djelovanja glukokortikoida na neurone. Atofija hipokampalnih dendrita u štakora se može spriječiti primjenom fenitoina (Dilantina – to je antiepileptik što blokira egzocitozu glutamata i neke vrste Ca-kanala). To pokazuje da glutamatne sinapse i utjecanje Ca^{2+} u neuron vjerojatno imaju ključnu ulogu u posredovanju negativnih učinaka glukokortikoida. Za razumijevanje tog mehanizma su bitni i sljedeći eksperimentalni nalazi:

1. Glukokortikoidi inhibiraju lokalno iskorištenje glukoze u hipokampusu *in vivo*, a isto tako inhibiraju unošenje glukoze u hipokampalne neurone i gliju *in vitro*.
2. Glukokortikoidi inhibiraju unošenje glukoze u stanice mnogih perifernih tkiva, npr. fibroblasta, a to se tumači kao dio strategije skretanja hranjivih tvari i energetskih molekula iz trenutno nebitnih tkiva u mišiće aktivirane tijekom akutnog stresa.
3. Glukokortikoidi, djelujući na genom, inhibiraju transkripciju gena za sintezu prenositelja glukoze, a istodobno smanjuju broj molekula prenositelja glukoze u staničnim membranama.
4. Primjena glukokortikoida u doba hipoksijsko-ishemijske ozljede odraslog hipokampusa štakora pogorša posljedice te ozljede, a kirurška ili kemijska adrenaletomija nakon takve ozljede bitno ublaži posljedice ozljede. Štoviše, snabdijevanje hipokampusa (*in vitro*) suviškom energetskih molekula (npr. manoza, ketoni) priječi negativne učinke glukokortikoida.

U svemu tome je bitno uočiti da je ugrožavanje mozga posredstvom glukokortikoida i njihovih receptora zapravo energetske naravi. Naime, dok se različiti neurološki inzulti, pogoršani bilo stresom bilo glukokortikoidima, silno razlikuju po nekim mehanizmima svog djelovanja, svi su oni zapravo primjeri energetske krize, jer prekinu ili poremete stvaranje energije (npr. hipoglikemija, hipoksija-ishemija) ili pak neuronima postavljaju patološki povećane energetske zahtjeve (npr. tijekom epileptičkog napada, tijekom popravljivanja posljedica oksidacijskog oštećenja). Štoviše, većina spomenutih neuroloških inzulta nisu samo energetske krize, nego se u tim stanjima aktivira i **ekscitotoksična (glutamat- Ca^{2+}) kaskada smrti neurona**. To osobito vrijedi za hipoksiju-ishemiju, hipoglikemiju i epilepsiju. Negativni učinci svakog koraka te ekscitotoksične kaskade mogu se pogoršati nedostatkom energije:

1. Odstranjivanje glutamata iz sinaptičke pukotine je energetski vrlo zahtjevno (ponovno unošenje glutamata i u neuronima i u gliji odvija se nasuprot strmog ionskog gradijenta).
2. Nedostatak energije prvo pojača egzocitozu, a potom i nevezikularnu sekreciju glutamata (nakon produljene energetske krize, skrhaju se transmembranski ionski gradijenti i zbog toga obrne smjer djelovanja unositelja glutamata).
3. Pojačana aktivacija postsinaptičkih NMDA-receptora (zbog povećane izvanstanične koncentracije glutamata) omoguću pojačano utjecanje Ca^{2+} u neurone.
4. Nedostatak energije poremeti unošenje Ca^{2+} u unutarstanična skladišta i izbacivanje Ca^{2+} iz stanice (ti procesi ovise o ATPazi i odvijaju se nasuprot strmih ionskih gradijenata).
5. Popravljanje citoskeletnih i oksidativnih oštećenja (izazvanih suviškom unutarstaničnog Ca^{2+}) su najvjerojatnije energetski skupocjeni procesi.

Ukratko, iako kronično povećana koncentracija glukokortikoida vjerojatno sama po sebi nije dovoljna da ošteti neurone, ona te neurone dovede u energetski ranjivo stanje (ometanjem unošenja glukoze i proizvodnje ATP), pa svaki sljedeći inzult, npr. ishemija, hipoglikemija, procesi starenja, može uspješnije oštećivati i razarati moždano tkivo.



Slika 41-3. U preoptičkom području smještena je spolno dimorfna jezgra (SD), no tu su još sljedeće važne strukture: nucleus supraopticus, nucleus paraventricularis, nucleus suprachiasmaticus (endogeni cirkadijani sat) i organum vasculosum laminae terminalis (OVL).

Pritom valja istaknuti da su nekrotički neurološki inzulti (npr. infarkt mozga) sami po sebi silno moćni fizički stresogeni faktori – barem stoga što potiču sekreciju goleme količine glukokortikoida iz nadbubrežne žlijezde! Glavna pouka tih novih otkrića za daljnja klinička istraživanja je ova: nakon ekscitotoksičnih inzulta, glukokortikoide bi valjalo primjenjivati s oprezom i razborito, a za smanjivanje edema mozga nakon moždanog udara bilo bi bolje rabiti nesteroidne alternativne spojeve. Osim toga, valja istražiti moguću neuroprotektivnu ulogu kirurške ili kemijske adrenalektomije nakon ekscitotoksičnih neuroloških poremećaja.

Spolnost i mozak: spolna diferencijacija ljudskog mozga

Jesu li muški i ženski mozak i psiha doista različiti?

Na temelju određenih psiholoških i kliničkih nalaza, posljednjih desetljeća je sve proširenije shvaćanje da postoje spolne razlike u lateralizaciji spoznajnih funkcija. Primjerice, nakon infarkta lijeve moždane polutke, opsežniji i dugotrajniji poremećaji jezičnih funkcija se javljaju češće u muškaraca nego u žena. To navodi na zaključak da je lateralizacija jezičnih funkcija u lijevu moždanu polutku izraženija u muškaraca. Nalazi mnogih psiholoških istraživanja sugeriraju da su dosad uočene razlike između muškaraca i žena u rješavanju testova vidno-prostornih funkcija zapravo izraz razlika u stupnju lateralizacije muškog i ženskog mozga. No, mora se istaknuti da su objavljeni mnogi proturječni nalazi te da su radovi u kojima je značajna statistička razlika (a ne tek razlika u trendu vrijednosti!) zbilja dokazana i danas zapravo prava rijetkost.

Golema većina istraživača koji su nastojali pronaći neke spolne razlike spoznajnih sposobnosti nije uspjela otkriti nikakve značajne razlike.

S druge strane, u neuroanatomskoj literaturi su opisane određene spolne razlike u stupnju morfološke asimetričnosti lijeve i desne moždane polutke. No, i tu su nalazi često nedovoljno pouzdani, a tumačenja različitih istraživača različita ili čak proturječna. Takvi se radovi uglavnom odnose na istraživanja spolnog dimorfizma veličine i oblika korpus kalozuma i (unatoč velikoj medijskoj reklami) zasad nisu pružili nedvojbeno dokaze o postojanju spolno dimorfnog splenijuma ili koljena kalozuma. S druge strane, prilično uvjerljivi primjeri spolnog dimorfizma su otkriveni u nekim područjima ljudskog hipotalamusa i septalno-preoptičkom području.

U preoptičkom području ljudskog mozga smještena je spolno dimorfna jezgra (SDN-POA)

Postojanje spolno dimorfnih struktura u ljudi i u drugih sisavaca zasad je uvjerljivo dokazano jedino u nekim područjima hipotalamusa, što su uključena u endokrini nadzor nad spolnim ponašanjem. Primjerice, Dick Swaab i suradnici (Amsterdam) su nizom istraživanja pokazali da u ljudi spolno dimorfna jezgra postoji u medijalnom dijelu preoptičkog područja. To je **SDN-POA** (engl. Sexually Dimorphic Nucleus of the PreOptic Area), koju su inače prvi otkrili Laura Allen i Roger Gorski u štakora, a u klasičnoj neuroanatomiji ljudskog mozga se obično opisivala kao *nucleus intermedius preopticus*. Barem u štakora, SDN-POA sudjeluje u reguliranju sekrecije LH, FSH i prolaktina. Ljudska SDN-POA (sl. 41-3) je jajasta skupina gusto zbijenih neurona, tamnijih i krupnijih od onih u okolini, a

smještenih u medijalnom dijelu preoptičkog područja (između dorzolateralnog dijela supraoptičke i prednjeg pola paraventricularne jezgre, a općenito na istim rezovima na kojima se vidi i SCN).

Muška SDN-POA u prosjeku ima 2,2 puta veći volumen i 2,1 puta veći broj neurona nego ženska. Ljudska SDN-POA uočava se kao zasebna jezgra već u fetusa sredinom trudnoće (kad u mozgu nema ni estrogenskih, ni androgenskih ni progestinskih receptora!). No, ta jezgra sadrži maksimalni broj neurona tek između 2. i 4. godine života (sredinom trudnoće ima ih tek oko 20% od tog maksimalnog broja). Štoviše, spolni dimorfizam se počne razvijati tek nakon tog razdoblja, jer se i broj neurona i volumen SDN-POA u žena počnu smanjivati, a u muškaraca ostaju postojani sve do otprilike 50. godine života. Iako su tijekom fetalnog i perinatalnog razdoblja koncentracije spolnih hormona mnogo veće u krvi dječaka nego u krvi djevojčica, volumen SDN-POA i broj njezinih neurona se usporedno uvećavaju u oba spola sve do 3. godine života. Ukratko, spolni dimorfizam ljudske SDN-POA se uspostavlja kasno postnatalno, tek nakon 4. godine života, a u štakora tijekom prvih 10 dana nakon rođenja, a uzorkovan je mnogo izraženijom pojavom programirane smrti stanica u tom području ženskog hipotalamusa. Bitno je uočiti sljedeće: prema klasičnoj Dörnerovoj androgenoj hipotezi, strukturna spolna diferencijacija ljudskog hipotalamusa se odvija između 4. i 7. mjeseca trudnoće. Glavni Dörnerovi argumenti za takvu hipotezu su: a) u tom fetalnom razdoblju već se jasno raspoznaje citoarhitektonska podjela hipotalamusa na jezgre i b) proces proliferacije hipotalamičkih neurona se potpuno dovrši do kraja 7. mjeseca trudnoće. Međutim, tek su nedavno Nordeen i suradnici te Swaab i suradnici dokazali da glavni mehanizam spolne diferencijacije moždanih struktura vjerojatno nije proliferacija, nego je to **odabirna i programirana smrt stanica** – a to je u ljudskoj SDN-POA kasni postnatalni proces!

Inače, Allen i Gorski su u ljudskom hipotalamusu opisali čak tri intersticijske jezgre prednjeg hipotalamusa (**Interstitial Nucleus of the Anterior Hypothalamus** – INAH-1, INAH-2 i INAH-3) za koje su tvrdili da su spolno dimorfne (**INAH-1 = SDN-POA**). No, ti nalazi još uvijek nisu potvrđeni i predmet su burnih rasprava (npr. Simon LeVay smatra da je INAH-3 spolno dimorfna, ali da INAH-2 nije). Nadalje, Allen i Gorski su 1990. objavili rad u kojem tvrde da je spolno dimorfan i posteromedijalni dio ljudske intersticijske jezgre strije terminalis (NIST) – Allen i Gorski rave naziv **BNST-dspm** (= **darkly stained posteromedial component of the Bed Nucleus of the Stria Terminalis**). No, i taj nalaz tek treba provjeriti i potvrditi.

U ljudskom središnjem živčanom sustavu otkrivena je još jedna spolno dimorfna jezgra – **Onufova jezgra** (*nucl. Onufrovia*), tj. posebna skupina motoneurona za mišiće spolnih organa i zdjelice, smještenih u križnim segmentima kralježnične moždine. No, zasad nemamo nikakvih podataka o njezinom razvoju.

Napokon, neuroni preoptičkog područja muških rezova majmuna imaju opsežnije razgranate dendrite i na njima veći broj dendritičkih trnova nego odgovarajući neuroni ženki. Kako je to utvrđeno u juvenilnih majmuna (prije početka puberteta, kad su koncentracije spolnih hormona u krvi vrlo male), razlika je očigledno posljedica ili prenatalnog učinka testosterona na mužjaka ili nekog drugog učinka spolnih kromosoma.

O spolnom dimorfizmu mozga u homoseksualaca i u nekim karakterističnim sindromima

Nalaz da je SDN-POA u homoseksualaca umrlih od AIDS-a **podjednako velika kao i ona u heteroseksualnih muškaraca**, pa je stoga i **bitno veća od ženske SDN-POA**, jasno proturječi hipotezi da muški homoseksualci imaju ženski hipotalamus (Dörnerova androgenska hipoteza). Nadalje, muški homoseksualci umrli od AIDS-a imaju **iznimno veliku SCN** (oko 2 puta veći i volumen i broj neurona u odnosu na SCN heteroseksualnih muškaraca!). No, spolni dimorfizam SCN je uočen samo povodom oblika te jezgre, ali je i volumen i broj neurona SCN podjednak u muškaraca i u žena (u 40. poglavlju je opisan i za dob karakterističan spolni dimorfizam VIP-neurona u SCN).

Uočite da je funkcionalno značenje tih razlika još uvijek nepoznato, te da još nitko nije istražio ta područja hipotalamusa u homoseksualnih žena ili u biseksualaca. No, neki dodatni podaci ipak su prikupljeni u bolesnika s rijetkim sindromima što pogađaju spolne funkcije (ili hipotalamo-hipofizni sustav općenito). Primjerice, Swaab i suradnici su pokazali da 57-godišnji muškarac s **Klinefelterovim sindromom** (XXY kariotip, smanjeno stvaranje androgena) ima smanjenu SDN-POA. Kako se endokrine razlike u Klinefelterovom sindromu počnu uočavati tek tijekom ranog puberteta, a tijekom ranog razvoja djevojčica nema značajnih povećanja koncentracije spolnih hormona, taj nalaz pokazuje da su za razvoj SDN-POA genetski faktori možda bitniji od hormonskih. Isto tako, normalno veliku SDN-POA imalo je jedno dijete što je nedugo nakon rođenja umrlo zbog aplazije hipofize (hipofiza se nije razvila, pa onda nije bilo niti LHRH). Nadalje, ključno obilježje **Prader-Willijevog sindroma** je kongenitalni nedostatak LHRH. U jedne takve bolesnice (stare 30 godina), Swaab i suradnici su otkrili da je SDN-POA iznimno malena. S druge strane, za ženski spol normalna SDN-POA je opisana u bolesnice (stare 46 godina) s **virilizirajućim tumorom nadbubrežne žlijezde** (tumor što je tijekom 2 godine trajno proizvodio veće količine muških spolnih hormona). Iako sve funkcionalne implikacije takvih nalaza još uvijek nisu dobro proučene, nalazi barem ozbiljno dovode u sumnju široko prihvaćenu Dörnerovu hipotezu da muški homoseksualci imaju «ženski hipotalamus» te da je ključni mehanizam diferencijacije «muškog mozga iz izvorno ženskog» epigenetski utjecaj testosterona tijekom prenatalnog razvoja.