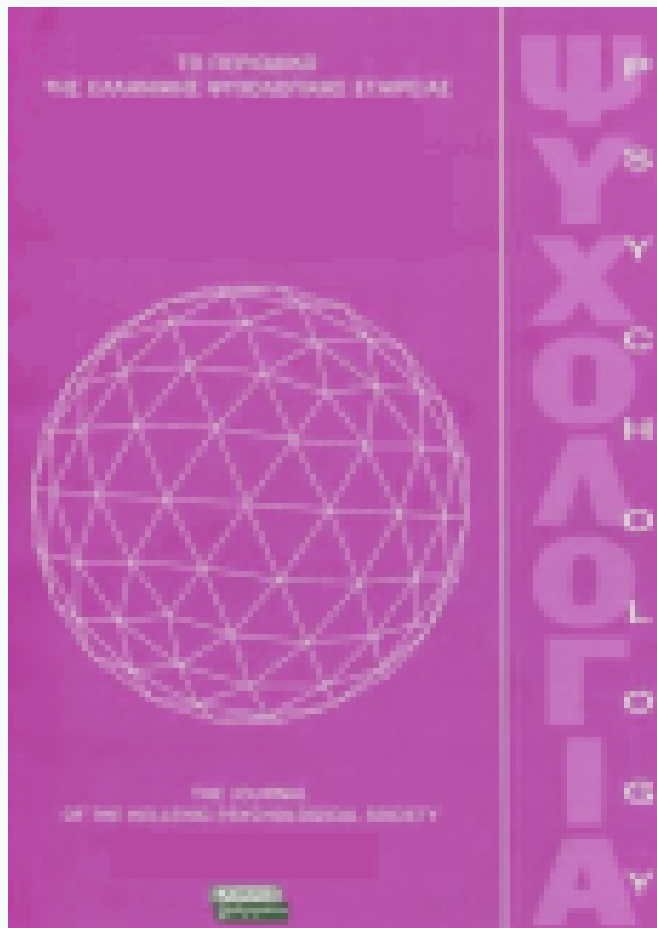


Psychology: the Journal of the Hellenic Psychological Society

Vol 8, No 1 (2001)



The neurophysiological substrate of anxiety: The role of the GABAergic system

Νεκτάριος Κ. Μαζαράκης, Ιωάννης Ν. Νέστορος

doi: [10.12681/psy_hps.24094](https://doi.org/10.12681/psy_hps.24094)

Copyright © 2020, Νεκτάριος Κ. Μαζαράκης, Ιωάννης Ν. Νέστορος



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

To cite this article:

Κ. Μαζαράκης Ν., & Ν. Νέστορος Ι. (2020). The neurophysiological substrate of anxiety: The role of the GABAergic system. *Psychology: The Journal of the Hellenic Psychological Society*, 8(1), 40–59.
https://doi.org/10.12681/psy_hps.24094

Το νευροφυσιολογικό υπόβαθρο του άγχους: Ο ρόλος του GABAεργικού συστήματος

ΝΕΚΤΑΡΙΟΣ Κ. ΜΑΖΑΡΑΚΗΣ

Ιατρική Σχολή Εδιμβούργου, Ηνωμένο Βασίλειο

ΙΩΑΝΝΗΣ Ν. ΝΕΣΤΟΡΟΣ

Τμήμα Ψυχολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα ανασκόπηση επικεντρώνεται στο ρόλο του GABAεργικού νευροδιαβιβαστικού συστήματος στη νευροφυσιολογία του άγχους. Αρχικά δίδεται μια σύντομη περιγραφή των GABAεργικών νευρικών οδών και των υποδοχέων GABA, με έμφαση στις βιοχημικές και φαρμακολογικές τους ιδιότητες. Ιδιαίτερα τονίζεται το εύρημα ότι όλες οι αγχολυτικές ουσίες (βενζοδιαζεπίνες, βαρβιτουρικά, αιθανόλη κ.λπ.) ενισχύουν την GABAεργική νευροδιαβίβαση. Ακολουθεί η παρουσίαση τεσσάρων υποθέσεων που συσχετίζουν το άγχος με μειωμένη GABAεργική λειτουργία λόγω: 1) της ύπαρξης ή πλεονάσματος μιας ενδογενούς αγχογενετικής ουσίας, 2) της ανεπάρκειας μιας ενδογενούς αγχολυτικής ουσίας, 3) της δυσλειτουργίας των θέσεων δέσμευσης των βενζοδιαζεπινών και 4) της απενεργοποίησης του GABAεργικού συστήματος που εμφανίζεται ως συνέπεια της παρατεταμένης υπερδιέγερσης των GABAεργικών νευρώνων.

Λέξεις κλειδιά: Άγχος, Βενζοδιαζεπίνες, GABA_A υποδοχείς.

Εισαγωγή

Η νευροψυχοφαρμακολογική ερευνητική προσέγγιση του άγχους στηρίζεται στην υπόθεση ότι η μελέτη των νευροφυσιολογικών μηχανισμών της αγχόλυσης που προκαλούν ορισμένες ουσίες (π.χ., βενζοδιαζεπίνες, αιθανόλη, κ.λπ.) θα οδηγήσει στην κατανόηση των μηχανισμών της αγχογένεσης. Η ελπίδα ότι η μελέτη της φυσιολογίας

του εγκεφάλου θα συμβάλει σε μια λεπτομερέστερη κατανόηση της ανθρώπινης συμπεριφοράς, έχει οδηγήσει στο γεγονός ότι πολλοί ψυχολόγοι ασχολούνται με τις νευροεπιστήμες σε βαθμό που οι περισσότερες εταιρείες νευροεπιστημόνων, όπως, π.χ., η Εταιρεία για τις Νευροεπιστήμες (Society for Neuroscience), να έχουν ως μέλη τους μεγαλύτερο ποσοστό ψυχολόγων απ' ό,τι επιστήμονες οποιασδήποτε άλλης

Σημείωση: Τμήμα της παρούσας εργασίας παρουσιάστηκε στο 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχολογικής Έρευνας που διοργάνωσε η Ελληνική Ψυχολογική Εταιρεία (ΕΛΨΕ), 29 Μαΐου-1 Ιουνίου 1997, Αθήνα.

Διεύθυνση: Ιωάννης Ν. Νέστορος, Τμήμα Ψυχολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Πανεπιστημιούπολη Γάλλου, Ρέθυμνο 741 00. Τηλ: 0831-77528, Fax: 0831-77528, E-mail: nestoros@psy.soc.uoc.gr

επαγγελματικής ομάδας (για παράδειγμα γιατρούς ή βιολόγους) (Νέστορος, 1996. Pinel, 1997).

Η συσχέτιση του GABAεργικού νευροδιαβιβαστικού συστήματος και του άγχους βασίζεται στα νευροεπιστημονικά πειραματικά ευρήματα -ήδη από τα μέσα της δεκαετίας του 1970- που υποδεικνύουν ότι οι βενζοδιαζεπίνες και άλλες αγχολυτικές ουσίες ασκούν τη φαρμακολογική δράση τους μέσω του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) (Costa, Guidotti, & Mao, 1975. Haefely, Kulcsar, Mohler, Pieri, Polc, & Schaffner, 1975).

Το GABA είναι ο κυριότερος ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής στον εγκέφαλο. Οι απολήξεις των GABAεργικών νευρώνων σχηματίζουν περίπου το 1/3 των χημικών συνάψεων στον εγκέφαλο. Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό των GABAεργικών νευρώνων αποτελεί η εξαιρετική διασπορά τους στο σύνολο του εγκεφάλου (Enna & Karbon, 1986. Kρηjivic, 1976. Paul, 1995. Roberts, 1986). Επίσης, σύμφωνα με την ίδια βιβλιογραφία, οι GABAεργικοί νευρώνες συνήθως δε συγκροτούν απομονώσιμες δεσμίδες που προβάλλουν από τη μια εγκεφαλική περιοχή στην άλλη, αλλά εμφανίζονται κυρίως με τη μορφή ενδονευρώνων που ελέγχουν την τοπική νευρωνική δραστηριότητα. Τέλος, είναι πολύ πιθανό να μην υπάρχει νευρώνας στους εγκεφάλους εξελιγμένων οργανισμών που να μη δέχεται GABAεργική επίδραση (Kρηjivic, 1976).

Υποδοχείς GABA

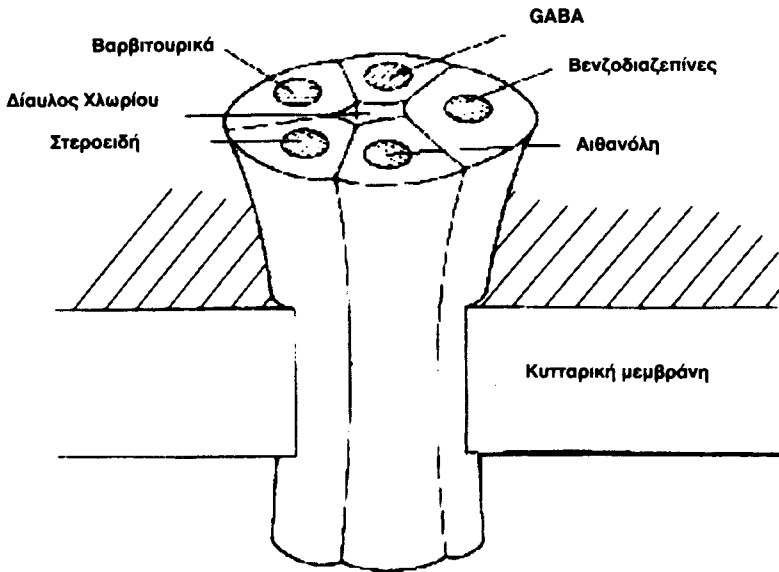
Οι υποδοχείς GABA μπορούν να διακριθούν σε τρεις κατηγορίες: τους υποδοχείς GABA_A, τους υποδοχείς GABA_B και τους υποδοχείς GABA_C. Η διάκριση αυτή βασίζεται κυρίως στις διαφορετικές τους φαρμακολογικές ιδιότητες, που περιγράφονται αναλυτικά σε πρόσφατες βιβλιογραφικές πηγές (Johnston, 1986. Paul, 1995). Στην

παρούσα εργασία θα αναφερθούμε μόνο στους GABA_A δεδομένου ότι μόνο τα φάρμακα που δρουν στους υποδοχείς αυτούς εμφανίζουν αγχολυτική δράση (Giusti, Romeo, Auta, & Guidotti, 1992. Krogsgaard-Larsen, Nielsen, & Falch, 1986. Shader & Greenblatt, 1995. Tallman & Dahl, 1995).

Υποδοχείς GABA_A

Ο όρος "υποδοχείς GABA_A" είναι κατά μια άποψη παραπλανητικός, διότι παραπέμπει στην ύπαρξη ειδικών υποδοχέων που αφορούν μόνο στο νευροδιαβιβαστή GABA. Στην πραγματικότητα πρόκειται περί συμπλέγματος υποδοχέων GABA_A (Σχήμα 1), αφού στον υποδοχέα GABA_A δεν υπάρχουν μόνο θέσεις δέσμευσης του νευροδιαβιβαστή GABA, αλλά και θέσεις δέσμευσης για τις βενζοδιαζεπίνες, τα βαρβιτουρικά, την αιθανόλη καθώς και για ορισμένες στεροειδείς ορμόνες (Catt, Carlsson, Engel, & Lindqvist, 1976. Costa & Guidotti, 1979. Majewska, Harrison, Schartz, Barker, & Paul, 1986. Nestoros 1980a. Richards, Schoch, & Jenck, 1991. Stephenson, Duggan, Pollard, & Thompson, 1992. Stolnick, Moncada, Barker, & Paul, 1981. Tallman, Paul, Skolnick, & Gallager, 1980. Tallman, Thomas, & Gallager, 1978). Στο Σχήμα 2 παρατίθενται οι κυριότερες ουσίες που αλληλεπιδρούν με το σύμπλεγμα υποδοχέων GABA_A, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται διάφορες ενδογενείς ουσίες τις οποίες παράγει ο ίδιος ο οργανισμός.

Το σύμπλεγμα υποδοχέων GABA_A εντοπίζεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Κ.Ν.Σ.) κυρίως στις κυτταροπλασματικές μεμβράνες νευρώνων και, κατά δεύτερο λόγο, στην επιφάνεια των νευρογλοιακών κυττάρων, ενώ αναφέρεται ότι εντοπίζεται και στην εξωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων των νευρογλοιακών κυττάρων (Anholt, 1986. Antkiewicz-Michaluk, Mukhin, Guidotti, & Krueger, 1988. Giusti et al., 1992).



Σχήμα 1
Το σύμπλεγμα των υποδοχέων GABA_A.

Οι υποδοχείς GABA_A αποτελούνται από διάφορες πρωτεϊνικές υπομονάδες που χαρακτηρίζονται από τα μικρά γράμματα του ελληνικού αλφαβήτου (α, β, γ και δ) και ο κατάλληλος συνδυασμός τους δημιουργεί τον κάθε υποδοχέα. Οι διάφοροι συνδυασμοί των υπομονάδων έχουν ως αποτέλεσμα τους διαφορετικούς υπότυπους του υποδοχέα GABA_A, οι οποίοι παρουσιάζουν άνιση κατανομή στις περιοχές του εγκεφάλου (Mohler, Knuflach, Paysan, Motejlek, Berke, Luscher, & Fritschy, 1995). Μάλιστα, η ετερογένεια των υποδοχέων GABA_A, εγείρει την πιθανότητα ότι ο πολυμορφισμός αυτός ευθύνεται για τη διαφορετική χημική συγγένεια των υποδοχέων του συμπλέγματος αυτού προς τις διάφορες ουσίες που λειτουργούν ως GABAεργικοί αγωνιστές ή ανταγωνιστές και τη συνεπαγόμενη μεγάλη διασπορά στις κλινικές φαρμακολογικές ιδιότητες των ουσιών αυτών, δηλαδή των

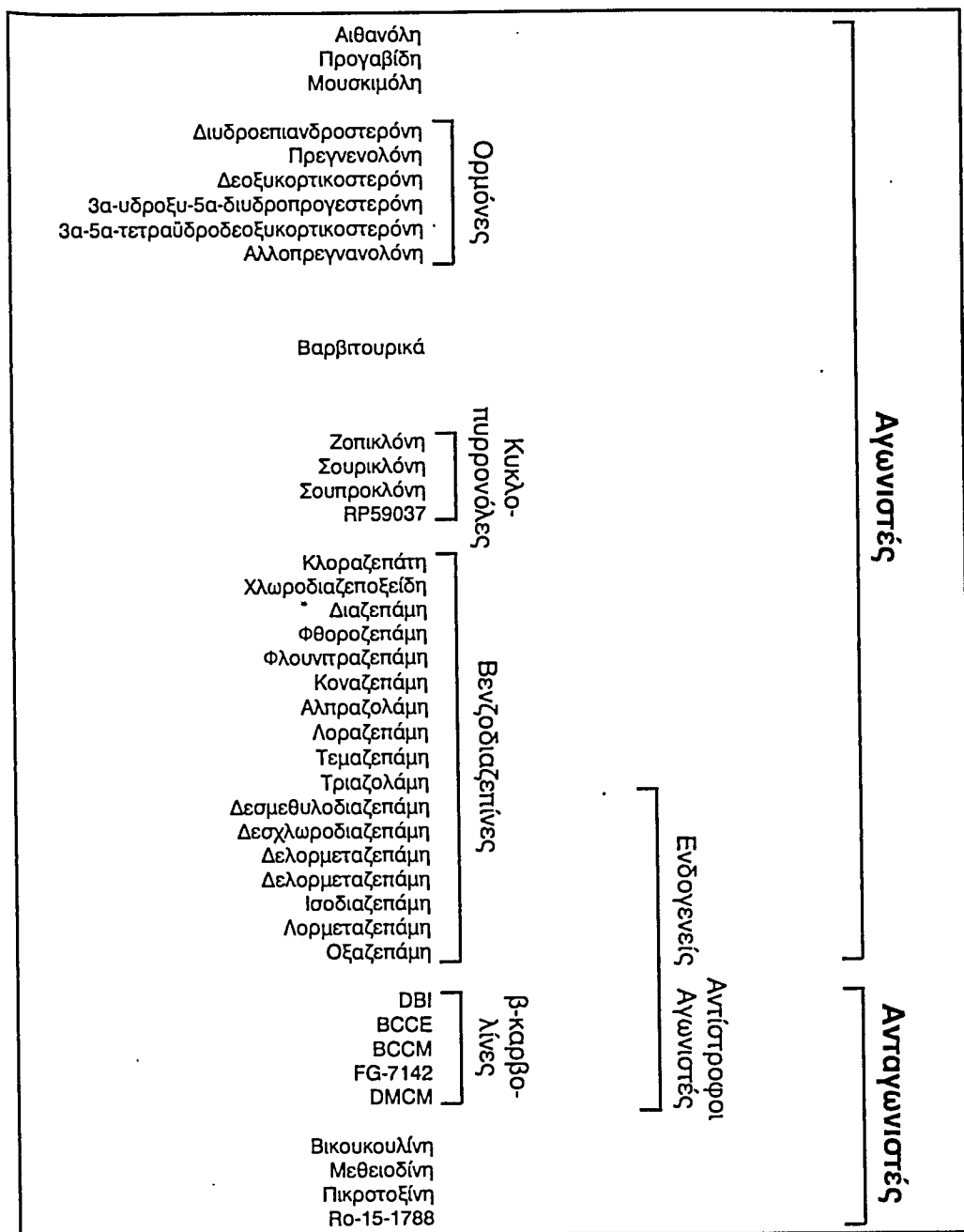
διάφορων βενζοδιαζεπινών κ.λπ. (Haefely, 1992. Giusti et al., 1992).

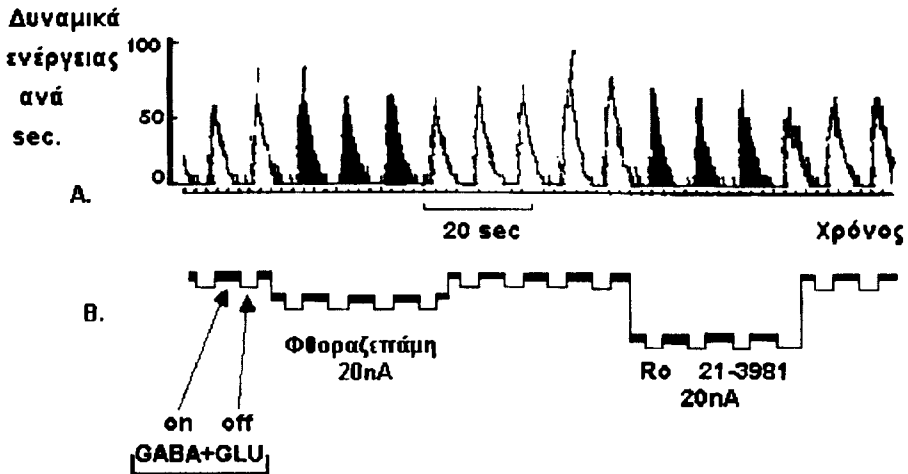
Οι υποδοχείς GABA_A συνδέονται με τα σεοεξαρτώμενους δίαυλους χλωρίου (δηλαδή με ειδικά κανάλια που ανοιγοκλείνουν ανάλογα με τη διαφορά δυναμικού ανάμεσα στην εξωτερική και εσωτερική περιοχή της μεμβράνης του κυττάρου). Η διέγερση των υποδοχέων GABA_A έχει ως αποτέλεσμα τη διάνοιξη των διαύλων Cl⁻ και την εισροή ιόντων Cl⁻ στο εσωτερικό του κυττάρου. Το ιόν Cl⁻ διαθέτει αρνητικό φορτίο με αποτέλεσμα την πρόκληση υπερπόλωσης, που καθιστά το μετασυναπτικό νευρώνα λιγότερο δεκτικό σε διεγερτικά μηνύματα (Lawrence, Gee, & Yamamura, 1986).

Ο μηχανισμός δράσης των διάφορων ουσιών που προσδένονται στις θέσεις δέσμευσης των ΒΔΖ, των βαρβιτουρικών κ.λπ., είναι μια θετική αλλοστερική τροποποίηση του υποδοχέα. Δηλαδή προκαλείται μια δο-

Σχήμα 2

Οι κυριότερες ουσίες που ασκούν επίδραση επί του συμπλέγματος υποδοχέων GABA_A.





Σχήμα 3

Ηλεκτροφυσιολογική απεικόνιση της επίδρασης δύο βενζοδιαζεπινών με διαφορετικό βαθμό συγγένειας προς το ΒΔΖ τμήμα του συμπλέγματος του υποδοχέα GABA_A.

Σημείωση: Παρουσιάζονται καταγραφές με ειδικό μελάνι σε κινούμενο χαρτί των ταλαντώσεων του οσilloσκοπίου σε πείραμα που εξετάζει την δραστηριότητα ενός νευρώνα στον εγκεφαλικό φλοιό της γάτας *in vivo*. Το νευρώνα αυτό παρακολουθεί ειδική γυάλινη εξωκυττάρια μικροπιπέτα που επιτρέπει αφενός μεν την καταγραφή της ηλεκτρικής του δραστηριότητας, αφετέρου δε επιτρέπει την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή ή φαρμάκου στην εξωκυττάρια επιφάνεια της μεμβράνης του. Το γράφημα A απεικονίζει τον αριθμό των δυναμικών ενέργειας ανά δευτερόλεπτο. Το γράφημα B ρυθμίστηκε με τέτοιο τρόπο ώστε οι μετατοπίσεις του να δείχνουν τους χρόνους έναρξης και παύσης της χορήγησης των νευροδιαβιβαστών και των βενζοδιαζεπινών. Σταθερά επαναλαμβανόμενες ιοντοφορητικές συγχροηγήσεις γλουταμινικού οξέος (GLU και γ-αμινοβοτυρικού οξέως GABA διάρκειας 4 δευτερολέπτων εκάστη ακολουθούμενες από παύση της χορήγησης και των δύο για άλλα 3 δευτερόλεπτα, οδήγησαν σε σταθερές και ομοιόμορφες (περίπου 50 ανά δευτερόλεπτο) επαναλαμβανόμενες διεγέρσεις του νευρικού αυτού κυττάρου. Οι περίοδοι συγχόρησης (on) του γλουταμινικού οξέος (GLU) και του γ-αμινοβοτυρικού οξέος (GABA) δηλώνονται με τονισμένη με μαύρο χρώμα απόκλιση του γραφήματος B, ενώ η λεπτότερη γραμμή χαρακτηρίζει την περίοδο διακοπής (off) και των δύο νευροδιαβιβαστών. Η παράλληλη ιοντοφορητική χορήγηση φθοραζεπάμης οδήγησε σε μικρή μείωση του αριθμού των δυναμικών ενεργείας ανά δευτερόλεπτο. Η μείωση αυτή γίνεται πιο εμφανής από την αύξηση της δραστηριότητας του νευρώνα μετά τη διακοπή της φθοραζεπάμης (βλέπε 30 δευτερόλεπτα μετά). Η συγχόρησηση του αγωνιστή Ro 21-3981, ο οποίος εμφανίζει μεγαλύτερη συγγένεια με το ΒΔΖ τμήμα του συμπλέγματος του υποδοχέα GABA_A (στην ίδια ιοντοφορητική δόση και για το ίδιο χρονικό διάστημα, δηλαδή 30 δευτερόλεπτα όπως και η φθοραζεπάμη), οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση του αριθμού των δυναμικών ενεργείας ανά δευτερόλεπτο (κατά 50% περίπου). Οι παρεκκλίσεις που υποδηλώνουν τη δραστηριότητα του νευρώνα υπό την επίδραση των δύο βενζοδιαζεπινών σκιάζονται για να γίνει περισσότερο εμφανής η διαφορά. Παρατηρούμε ότι όσο μεγαλύτερη είναι η συγγένεια του αγωνιστή προς το ΒΔΖ τμήμα του συμπλέγματος GABA_A, τόσο μεγαλύτερη είναι η μείωση του αριθμού των δυναμικών ενεργείας και επομένως τόσο μεγαλύτερος ο βαθμός της αναστολής που προκαλεί το GABA (Nestoros, 1980b, αδημοσίευτα πειραματικά δεδομένα).

μική αλλαγή των υποδοχέων με αποτέλεσμα την αύξηση της χημικής συγγένειας του GABA με τον υποδοχέα του. Έτσι, ενισχύεται η ανασταλτική δράση του GABA. Οι διάφορες ουσίες που προσδένονται στον υποδοχέα βενζοδιαζεπινών (θέση αναγνώρισης ΒΔΖ) έχουν διαφορετική αλλοστερική τροποποιητική ικανότητα και επομένως διαφορετική χημική συγγένεια με τον υποδοχέα ΒΔΖ (Mohler & Okada, 1977. Squires & Braestrup, 1977). Το Σχήμα 3 απεικονίζει ένα παράδειγμα, ανάμεσα σε πολλά άλλα, ότι όσο μεγαλύτερη είναι η χημική συγγένεια μιας ουσίας με τον υποδοχέα βενζοδιαζεπινών, τόσο περισσότερο ενισχύεται η ανασταλτική δράση του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (Haefely, Pieri, Polc, & Schaffner, 1981. Nestoros, 1980b, 1982). Ισχύει όμως και το αντίστροφο. Φαίνεται, δηλαδή, ότι και το GABA αυξάνει την ικανότητα δέσμευσης των βενζοδιαζεπινών από τον υποδοχέα τους (Richards et al., 1991). Για παράδειγμα, σε μια μελέτη διαπιστώθηκε ότι το GABA αυξάνει την πρόσδεση της διαζεπάμης και της φθοραζεπάμης στον εγκέφαλο γατών και επίμυων (Norman & Burrows, 1986).

Όσο για το μηχανισμό της ενίσχυσης της GABAεργικής αναστολής, φαίνεται ότι οι βενζοδιαζεπίνες διευκολύνουν τη συχνότητα διάνοιξης των διαύλων Cl^- (Study & Barker, 1982), ενώ τα βαρβιτουρικά αυξάνουν τη διάρκεια της διάνοιξης αυτής (Enna & Karbon, 1986. Richards et al., 1991). Έτσι, παρόλο που τόσο οι ΒΔΖ όσο και τα βαρβιτουρικά διευκολύνουν τη GABAεργική νευροδιαβίβαση, το επιτυγχάνουν με διαφορετικό τρόπο. Πάντως, και στις δύο περιπτώσεις η επίδραση επί της διάνοιξης των διαύλων Cl^- γίνεται με τη διευκόλυνση της πρόσδεσης του GABA στον υποδοχέα του. Ωστόσο, σε μεγαλύτερες δόσεις τα βαρβιτουρικά και η αιθανόλη είναι δυνατό να ανοίξουν άμεσα τους δίαυλους Cl^- , χωρίς τη μεσολάβηση του GABA (Fischer & Olsen, 1986).

Νευροφυσιολογικές και νευροφαρμακολογικές ιδιότητες του συμπλέγματος GABA_A

Πολύ αρχικές μελέτες έδειξαν ότι το GABA προσδέεται με μεγάλη χημική συγγένεια και με μεγάλη διασπορά σε μεμβράνες εγκεφαλικών κυττάρων. Αργότερα διαπιστώθηκε ότι το GABA προσδέεται σε κυτταρικές μεμβράνες τόσο με υψηλή όσο και χαμηλή συγγένεια. Παρόλο που υπήρξαν απόψεις ότι η υψηλή και η χαμηλή συγγένεια πρόσδεσης του GABA αφορούν ξεχωριστές και διακριτές κατηγορίες GABA υποδοχέων, είναι πολύ πιθανόν η διαφορετική συγγένεια δέσμευσης του GABA να αναπαριστά δύο διαφορετικές καταστάσεις του ίδιου υποδοχέα (Enna & Karbon, 1986). Πράγματι στη συνέχεια αποδείχθηκε ότι ο υποδοχέας GABA_A ταλαντεύεται αυτόματα ανάμεσα σε καταστάσεις υψηλής και χαμηλής χημικής συγγένειας για το GABA (Richards et al., 1991).

Επί του υποδοχέα των ΒΔΖ προσδένονται και άλλα μόρια, τα οποία είναι δομικώς διαφορετικά από τις βενζοδιαζεπίνες, όπως είναι οι β-καρβολίνες, οι κυκλοπυρρολόνες, οι ιμιδαζοπυριδίνες και οι πυριδαζίνες (Haefely, Kyburz, Gerecke, & Mohler, 1985). Οι ουσίες αυτές δε διαφέρουν μεταξύ τους μόνο στη χημική δομή, αλλά και στη συγγενειά τους με τον υποδοχέα και προπάντων στη λεγόμενη «ενδογενή δραστηριότητα», η οποία αναφέρεται στην ικανότητα της ουσίας που δεσμεύεται να αλλάξει τη μορφή και τη λειτουργία του υποδοχέα μετά τη πρόσδεσή της σε αυτόν. Ως αγωνιστές χαρακτηρίζονται οι ουσίες εκείνες που διευκολύνουν τη δράση που προκαλεί ο νευροδιαβιβαστής στον υποδοχέα του, ενώ ανταγωνιστές ονομάζονται οι ουσίες εκείνες που εμποδίζουν ή αναστέλλουν τη δράση αυτή (Pinel, 1997). Οι πλήρεις αγωνιστές έχουν τη μέγιστη ενδογενή δραστηριότητα. Οι πλήρεις ανταγωνιστές έχουν μηδενική ενδογε-

νή δραστικότητα, δηλαδή προσδένονται στον υποδοχέα χωρίς να τον ενεργοποιούν, εμποδίζοντας ταυτόχρονα την πρόσβαση άλλων ουσιών δέσμευσης. Ουσιαστικά, λοιπόν, μ' αυτό τον τρόπο καθιστούν τον υποδοχέα αδρανή. Ως *αντίστροφοι αγωνιστές* και *μερικά αντίστροφοι αγωνιστές* χαρακτηρίζονται οι ουσίες εκείνες που όταν προσδένονται στον υποδοχέα προκαλούν φαρμακολογικές και συμπεριφορικές εκδηλώσεις *αντίθετες* από αυτές που προκαλούν οι αγωνιστές. Ως *μερικοί αγωνιστές* χαρακτηρίζονται οι ουσίες που έχουν μια ενδογενή δραστικότητα που βρίσκεται ανάμεσα σε αυτή των πλήρων αγωνιστών και αυτή των πλήρων ανταγωνιστών. Η φαρμακολογική δράση των πλήρων και μερικών αγωνιστών των υποδοχέων ΒΔΖ, όπως έχουν δείξει ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες, είναι να αυξάνουν τη συγγένεια του υποδοχέα GABA_A για το GABA και να διευκολύνουν, έτσι, τη διάνοση των διαύλων Cl⁻ (Choi, Fardo, & Fischbach, 1977).

Ένας αριθμός νευροδιαβαστικών συστημάτων είναι γνωστό ότι εμφανίζουν προσαρμογή, δηλαδή, ο αριθμός και/ή η συγγένεια των υποδοχέων μπορεί να τροποποιηθεί από την υπερδιέγερση ή υποδιέγερση αυτών. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως αυξορρύθμιση ή μειορρύθμιση. Κλινικές παρατηρήσεις με τις βενζοδιαζεπίνες προτείνουν ότι οι θέσεις δέσμευσης του υποδοχέα ΒΔΖ στο σύμπλεγμα GABA_A υφίστανται αυτό το φαινόμενο (Norman & Burrows, 1986). Για παράδειγμα, η οξεία χορήγηση διαζεπάμης αυξάνει την πυκνότητα των θέσεων δέσμευσης του φαρμάκου αυτού (άρα και τον αριθμό των υποδοχέων ΒΔΖ) μέσα σε δεκαπέντε λεπτά (Speth, Bresolin, & Yamamura, 1979). Αντίθετα, η χρόνια χορήγηση φθοραζεπάμης μείωσε τη δυνατότητα πρόσδεσης της διαζεπάμης στο φλοιό γάτας (άρα μείωσε τον αριθμό των υποδοχέων ΒΔΖ) (Chiu & Rosenberg, 1978). Αργότερα επιβεβαιώθηκε ότι αυτή η μείωση

της δέσμευσης ήταν μάλλον αποτέλεσμα της παρατεταμένης και ειδικής κατάληψης του υποδοχέα ΒΔΖ και όχι προσαρμογή εξαιτίας της καταστολής του Κ.Ν.Σ., αφού η χορήγηση βαρβιτουρικών –τα οποία προσδένονται στον υποδοχέα GABA_A σε κάποιο άλλο σημείο αυτού– δεν επηρέασε τα χαρακτηριστικά της δέσμευσης της διαζεπάμης (Rosenberg & Chiu, 1979). Επίσης, χημικά ή ηλεκτρικά προκαλούμενες επιληψίες είχαν ως αποτέλεσμα την αύξηση της δυνατότητας πρόσδεσης των υποδοχέων ΒΔΖ στον εγκεφαλικό φλοιό (Paul & Skolnick, 1978). Τέλος, πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι η χρόνια χορήγηση βενζοδιαζεπινών προκαλεί μια μειορρύθμιση όχι μόνο των υποδοχέων ΒΔΖ αλλά και του αριθμού των υποδοχέων GABA_A, χωρίς ωστόσο να επηρεάζεται η χημική συγγένεια τους προς το GABA (Hutchinson, Smith, & Darlington, 1996). Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι η χρόνια χορήγηση ΒΔΖ προκαλεί μείωση του αριθμού διαύλων Cl⁻.

Νευροφυσιολογικές αλλαγές στο σύμπλεγμα GABA_A υπό την πειραματική επίδραση αγχογόνων συνθηκών

Στα πλαίσια της θεραπευτικής αντιμετώπισης του άγχους με ουσίες που επηρεάζουν τη GABAεργική νευροδιαβίβαση, όπως προαναφέρθηκε, μόνο τα φάρμακα που δρουν στο σύμπλεγμα υποδοχέων GABA_A παρουσιάζουν κλινικά αποτελέσματα, ενώ ουσίες που δρουν ως αγωνιστές στους υποδοχείς GABA_B, δεν εμφανίζουν καμία απολύτως αγχολυτική δράση (Catt et al., 1976. Costa & Guidotti, 1979. Majewska et al., 1986. Nestoros 1980a. Richards et al., 1991. Stephenson et al., 1992. Stolnick et al., 1981. Tallman et al., 1978. Tallman et al., 1980).

Σε πειραματικά πλαίσια, η πρόκληση οξέος άγχους σε πειραματόζωα συνοδεύεται από αλλαγές στο σύμπλεγμα υποδοχέ-

ων GABA_A (Breier & Paul, 1988). Στα ίδια πειραματικά πλαίσια πρόκλησης ξαφνικού άγχους σε πειραματόζωα, παρατηρούνται επίσης και αλλαγές στις συγκεντρώσεις του νευροδιαβιβαστή GABA και του ενζύμου GAD, το οποίο είναι απαραίτητο για τη σύνθεση του GABA (Green, Peralta, & Hong, 1978. Yoneda, Kanmori, Ida, & Kuriyama, 1983). Για παράδειγμα, στους οσφρητικούς βολβούς πειραματόζωων, αμέσως μετά από οξύ άγχος που προκλήθηκε πειραματικά, παρατηρήθηκε μείωση στις συγκεντρώσεις του GABA, αύξηση στο ρυθμό μετατροπής του νευροδιαβιβαστή αυτού *in vivo* και, τέλος, μείωση στην επαναπρόσληψη του από τις νευρικές απολήξεις (Otero-Losada, 1989). Φαίνεται πάντως να υπάρχουν διαφορές σε αυτούς τους νευροχημικούς δείκτες, ανάλογα με την ανατομική περιοχή. Για παράδειγμα, η επαναπρόσληψη του GABA αυξήθηκε στο ραβδωτό σώμα μετά από πρόκληση οξέος στρες, ενώ σε άλλες περιοχές δεν υπήρξε καμία απολύτως αλλαγή (Sutanto & Ron De Cloet, 1993). Αντίθετες αλλαγές στην ανακύκλωση του GABA εντοπίζονται επίσης στο μετωπιαίο φλοιό μετά από χρόνιο στρες (Otero-Losada, 1988).

Γενικά, το οξύ στρες, σε αντίθεση με το χρόνιο, συνοδεύεται από βιοχημικές αλλαγές που αφορούν στο ρυθμό μετατροπής και την επαναπρόσληψη του GABA (με αποτέλεσμα μειωμένη GABAεργική δράση). Αυτό το φαινόμενο παρατηρήθηκε σε διάφορες εγκεφαλικές δομές όπως είναι ο φλοιός, ο ιππόκαμπος και το ραβδωτό σώμα (Eppa & Karbon, 1986). Φυσικά, παρόμοια μείωση της GABAεργικής νευροδιαβίβασης προκαλεί και η οξεία χορήγηση φαρμάκων που λειτουργούν ως αναστολείς του υποδοχέα GABA_A *in vivo* (Σχήμα 2). Για παράδειγμα, η ενδοεγκεφαλική χορήγηση σε πειραματόζωα βικουκουλίνης, μεθειοδίδης και πικροτοξίνης, οι οποίες είναι ανταγωνιστικές των υποδοχέων GABA_A προκαλούν

συμπεριφορά που μοιάζει με εκδηλώσεις άγχους (Haefely et al., 1981). Τόσο την επίδραση του στρες, όσο και αυτήν των αναστολέων του GABA_A, αντιστρατεύεται η προηγούμενη χορήγηση βενζοδιαζεπινών (Σχήμα 2) (Haefely, Pieri, Polc, & Schaffner, 1981). Τη μείωση της GABAεργικής μεταβίβασης προλαμβάνουν επίσης η επαναλαμβανόμενη έκθεση σε στρεσογόνο ερέθισμα ή η επαναλαμβανόμενη χορήγηση φαρμάκων που προκαλούν μια «μειορρύθμιση» της ευαισθησίας των υποδοχέων του συμπλέγματος GABA_A (Sutanto & Ron de Cloet, 1993). Τα παραπάνω υποδηλώνουν ότι το GABAεργικό σύστημα υφίσταται έντονες μεταβολές και ότι οι στρεσογόνες περιβαλλοντικές συνθήκες ακολουθούνται από αλλαγές στη λειτουργία του (Sutanto & Ron de Cloet, 1993).

Όσο για την επίδραση φαρμάκων σε συγκεκριμένες εγκεφαλικές δομές που εμπλέκονται στις συναισθηματικές αντιδράσεις, πρόσφατες έρευνες (Sanders, Morzorati, & Shekhar, 1995. Sanders & Shekhar, 1995a, 1995b) απέδειξαν ότι η αναστολή της GABAεργικής λειτουργίας στον πρόσθιο βασικό πλάγιο πυρήνα της αμυγδαλής σε επίμυες προκαλεί μια χαρακτηριστική αντίδραση άμυνας, ενώ αντίθετα, η χορήγηση GABA_A αγωνιστών στον κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής προκαλεί αγχώλυση. Από την προαναφερθείσα βιβλιογραφία μπορούμε να συμπεράνουμε ότι το GABAεργικό σύστημα είναι υψίστης σημασίας στην αμυγδαλή και ότι η ενίσχυσή του προκαλεί μείωση των αντιδράσεων άγχους. Είναι άλλωστε γνωστό από άλλες μελέτες ότι η αμυγδαλή εμπλέκεται σε εκδηλώσεις φόβου και ιδιαίτερα σε εκδηλώσεις εξαρτημένου φόβου (LeDoux, 1996). Επίσης, ο ανταγωνισμός των υποδοχέων GABA_A στον έσω υποθάλαμο επίμυων προκάλεσε φυσιολογικές και συμπεριφορικές αλλαγές χαρακτηριστικές του άγχους (Shekhar & Katner, 1995).

Αναφέρθηκε παραπάνω ότι οι συνθήκες πρόκλησης ξαφνικού άγχους συνοδεύονται από αλλαγές στη χημική συγγένεια των υποδοχέων GABA_A προς το GABA (Acosta & Rubio, 1994. Barbaccia, Roscetti, Trabucchi, Mostallino, Concas, Purdy, & Biggio, 1997). Το ίδιο όμως ισχύει και για τις βενζοδιαζεπίνες (Hegarty & Vogel, 1995. Rago, Kiivet, Harro, & Pold, 1989). Φαίνεται μάλιστα ότι οι αλλαγές στην πρόσδεση δεν εξαρτώνται αποκλειστικά από τη φύση του στρεσογόνου ερεθίσματος, αλλά εμπλέκονται και άλλες μεταβλητές όπως είναι η ηλικία του πειραματοζώου. Για παράδειγμα, το στρες προκαλεί αύξηση της ευαισθησίας των θέσεων δέσμευσης των ΒΔΖ για τη φθοραζενίλη, αλλά η αύξηση αυτή εξασθενίζει σε ηλικιωμένα πειραματόζωα (Barnhill, Miller, & Greenblatt, 1991).

Συμπερασματικά, φαίνεται είναι ότι σε συνθήκες άγχους ή πρόκλησης ξαφνικού στρες σε πειραματόζωα η λειτουργία του GABAεργικού συστήματος παρουσιάζεται μειωμένη, ενώ παράλληλα αυξάνεται η ευαισθησία διάφορων θέσεων δέσμευσης που βρίσκονται επί του συμπλέγματος GABA_A. Η μείωση της GABAεργικής λειτουργίας και τα συνοδά φαινόμενα μπορούν να εξηγηθούν με μια ή περισσότερες από τις ακόλουθες τέσσερις υποθέσεις: 1) η μείωση της GABAεργικής λειτουργίας οφείλεται στην ύπαρξη ή πλεόνασμα μιας ενδογενούς αγχογενετικής ουσίας, η οποία δρα ως ανταγωνιστής του υποδοχέα GABA_A, 2) η μείωση της GABAεργικής λειτουργίας οφείλεται στην ανεπάρκεια μιας ενδογενούς αγχολυτικής ουσίας, η οποία δρα ως αγωνιστής του υποδοχέα GABA_A, 3) η μείωση της GABAεργικής λειτουργίας οφείλεται σε δυσλειτουργία των θέσεων δέσμευσης των βενζοδιαζεπινών, η οποία επηρεάζει τον υποδοχέα GABA_A, και 4) η μείωση της GABAεργικής λειτουργίας οφείλεται σε απενεργοποίηση του GABAεργικού συστήματος που εμφανίζεται ως συνέπεια της πα-

ραταμαμένης διέγερσης των GABAεργικών νευρώνων πάνω από ορισμένες συχνότητες.

Πλεόνασμα ενδογενούς αγχογενετικής ουσίας

Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή, στις καταστάσεις άγχους υπάρχει υπερπαραγωγή μιας ενδογενούς αγχογενετικής ουσίας, δηλαδή ενός αντίστροφου αγωνιστή, που δρα στον υποδοχέα βενζοδιαζεπινών που αποτελεί τμήμα του υποδοχέα GABA_A. Όπως προαναφέρθηκε, οι αντίστροφοι αγωνιστές είναι ουσίες οι οποίες όταν προσδένονται σε συγκεκριμένο υποδοχέα προκαλούν φαρμακολογική δράση αντίθετη από αυτή που προκαλούν οι αγωνιστές. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, το αποτέλεσμα της δράσης ενός αντίστροφου αγωνιστή του υποδοχέα ΒΔΖ θα είναι να μειωθεί η GABAεργική αναστολή. Σήμερα, υπάρχει εντατική έρευνα η οποία επιδιώκει να απομονώσει ενδογενείς ουσίες που εμφανίζουν ιδιότητες αντίστροφου αγωνιστή του υποδοχέα βενζοδιαζεπινών. Στην προσέγγιση αυτή το άγχος θεωρείται ότι σχετίζεται με διαταραγμένη ισορροπία των ουσιών αυτών. Μια τέτοια ενδογενής ουσία είναι ο β-καρβολινο-3-καρβοξυλο-αιθυλεστέρας (β-CCE) (Braestrup, Nielsen, & Olsen, 1980). Παρόλο που ο β-CCE βρίσκεται σε εξαιρετικά μικρές συγκεντρώσεις στον εγκέφαλο, όπως έχει φανεί από μελέτες in vivo, ωστόσο εμφανίζει εξαιρετικά υψηλή ειδική χημική συγγένεια με τους υποδοχείς των βενζοδιαζεπινών (Braestrup et al., 1980). Ο β-CCE με την πρόσδεσή του στους υποδοχείς ΒΔΖ προκαλεί συμπεριφορά άγχους σε πειραματόζωα (File, Lister, & Nutt, 1982), μειώνει τον ουδό πρόκλησης επιληπτικών σπασμών (Cowan, Green, Nutt, & Martin, 1981), αλλά δεν προκαλεί αύξηση του καρδιακού ρυθμού (Wible, Luft, Stock, & Di

Micco, 1996). Η χορήγηση β-CCE σε επίμυες, μειώνει την κοινωνική αλληλεπίδραση, που είναι το αντίθετο από ότι χαρακτηριζοται παρατηρείται μετά από χορήγηση αγχολυτικών (File, 1980). Η προκαλούμενη εξαιτίας του β-CCE κοινωνική απομόνωση αντιστρέφεται μετά από χορήγηση του ανταγωνιστή των υποδοχέων ΒΔΖ, Ro 15-1788 (File et al., 1982).

Μια άλλη υποψήφια ουσία είναι η Ν-μεθυλο-β-καρβολινο-3-καρβοξαμίδη (FG-7142), ουσία που επίσης ανήκει στις β-καρβολίνες (Dorow, Horowski, Paschelke, Amni, & Braestrup, 1983). Σε μια μελέτη η FG-7142 χορηγήθηκε σε 12 εθελοντές. Σε 2 από τους 12 εθελοντές, οι οποίοι είχαν υψηλά επίπεδα FG-7142 στο αίμα τους, αναφέρθηκε έντονη υποκειμενική αίσθηση άγχους. Το σύνδρομο άγχους που προκλήθηκε από τη FG-7142 συνίσταται σε μυϊκή τάση, υπερδραστηριότητα του Α.Ν.Σ., αύξηση του καρδιακού ρυθμού και αυξημένη αρτηριακή πίεση (Dorow et al., 1983).

Μια επίσης υποψήφια ενδογενής αγχογενετική ουσία είναι ένα πεπτιδίο που ονομάζεται «αναστολέας πρόσδεσης διαζεπάμης» (diazepam binding inhibitor-DBI) (Alho, Costa, Ferrero, Fujimoto, Cogenza-Murphy, & Guidotti, 1985). Το DBI, που έχει εντοπισθεί τόσο σε εγκεφάλους επίμυων όσο και σε εγκεφάλους ανθρώπων, βρίσκεται κυρίως σε νευρικά κύτταρα που περιέχουν GABA (Alho et al., 1985). Οι μεγαλύτερες συγκεντρώσεις βρίσκονται στον υποθάλαμο, στην παρεγκεφαλίδα, στο μεταιχμιακό σύστημα, στον κερκοφόρο πυρήνα, στο κέλυφος και στην υπόφυση (Alho et al., 1985). Τα πειραματικά δεδομένα αποδεικνύουν ότι το DBI προσδένεται στους υποδοχείς ΒΔΖ, αναστέλλοντας εκλεκτικά τόσο την πρόσδεση διάφορων βενζοδιαζεπινών όσο και του β-CCE στον υποδοχέα (Breier & Paul, 1988). Γι' αυτό και όταν χορηγήθηκε στο νωπιαίο μυελό επίμυων, το DBI ελάττωσε τη διάρκεια ανοίγματος των διαύλων Cl⁻ που

προκάλεσε το GABA, ενώ η δράση αυτή του DBI ανεστάλη από τον προαναφερθέντα βενζοδιαζεπινικό αγωνιστή Ro 15-1788. Τέλος, το DBI προκάλεσε συμπεριφορά άγχους σε επίμυες όταν χορηγήθηκε στις πλάγιες εγκεφαλικές κοιλίες, αλλά και η δράση αυτή αναστράφηκε από χορήγηση Ro 15-1788 (Borman, Ferrero, Guidotti, & Costa, 1985).

Ανεπάρκεια ενδογενούς αγχολυτικής ουσίας

Η δεύτερη υπόθεση υποστηρίζει ότι η έλλειψη μιας ενδογενούς αγχολυτικής ουσίας, η έλλειψη δηλαδή ενός αγωνιστή του υποδοχέα GABA_A, σχετίζεται με τις αγχώδεις διαταραχές. Δεδομένου ότι υπάρχουν υποδοχείς βενζοδιαζεπινών, βαρβιτουρικών κ.λπ., θα πρέπει να υπάρχουν και ενδογενείς ουσίες που να προσδένονται σε αυτές τις θέσεις. Αλλιώς, πώς θα μπορούσε να δικαιολογηθεί η ύπαρξη αυτών των θέσεων; Κάτι παρόμοιο είχε υποτεθεί πριν από μερικά χρόνια για την περίπτωση των υποδοχέων οπιοειδών, γεγονός που οδήγησε λίγο αργότερα στην ανακάλυψη των ενδογενών οπιοειδών (ενδορφίνες) (Pert & Snyder, 1973).

Τεχνικές χρωματογραφίας αερίου και φασματομετρίας μάζας έχουν αποκαλύψει την ύπαρξη ενδογενών βενζοδιαζεπινών όπως της διαζεπάμης και ενός μεταβολίτη της, της Ν-δεσμεθυλοδιαζεπάμης, σε πολύ μικρές ποσότητες (0.01 - 600 ng/kg). Οι ποσότητες βέβαια αυτές αφήνουν ανοικτό το ερώτημα του κατά πόσο μπορούν να έχουν κάποια ουσιαστική φαρμακολογική δράση (Klotz, 1991. Medina, Paladini, & Izquierdo, 1993. Sangameswaran & De Blas, 1985. Unseld & Klotz, 1989. Unseld, Krishna, Fisher, & Klotz, 1989). Αν και είναι άγνωστη η βιοσύνθεσή τους, οι παραπάνω βενζοδιαζεπίνες φαίνεται πιθανό να προέρχονται

από την τροφή, αφού βενζοδιαζεπίνες έχουν εντοπιστεί σε τροφές όπως είναι οι σπόροι σιταριού, η πατάτα, η σόγια, τα μανιτάρια και το ρύζι (Wildmann, 1988).

Οι παραπάνω ουσίες έχουν εντοπιστεί όχι μόνο σε εγκεφάλους επίμυων, σκυλιών και βοοειδών, αλλά και σε ανθρώπινους εγκεφάλους (Unsel'd et al., 1989). Σε όλους τους ανθρώπινους εγκεφάλους που μελετήθηκαν εντοπίστηκαν πολύ μικρές ποσότητες ΒΔΖ. Μεταξύ άλλων ερευνηθήκαν και 6 εγκέφαλοι που είχαν αποθηκευτεί σε παραφίνη από τη δεκαετία του 1940, δηλ. 15 χρόνια πριν από τη σύνθεση των βενζοδιαζεπινών (Sangameswaran, Fales, Friedrich, & DeBlas, 1986).

Ενδιαφέρον είναι και το εύρημα μιας μελέτης, στην οποία απομονώθηκαν από το πλάσμα εθελοντών (αντρών και γυναικών), οι οποίοι προηγουμένως δεν είχαν λάβει καμία απολύτως φαρμακευτική θεραπεία, μικρές ποσότητες διαζεπάμης (Duthel, Constant, Vallon, Rochet, & Miachon, 1992). Μικρές ποσότητες δεσμεθυλοδιαζεπάμης και οξαζεπάμης βρέθηκαν επίσης σε ορισμένους από τους εθελοντές της ίδιας μελέτης. Οι ενδογενείς βενζοδιαζεπίνες που έχουν ανιχνευτεί μέχρι σήμερα, χωρίς να έχει διευκρινιστεί ακόμη εάν συντίθενται στον εγκέφαλο ή προέρχονται από τη διατροφή, παρατίθενται στο Σχήμα 2.

Δυσλειτουργία της ευαισθησίας των θέσεων δέσμευσης βενζοδιαζεπινών

Μια υπόθεση με ιδιαίτερο ενδιαφέρον είναι εκείνη που υποστηρίζει την έννοια της μεταβαλλόμενης ευαισθησίας των υποδοχέων των βενζοδιαζεπινών οι οποίοι βρίσκονται στον εγκέφαλο καταναμημένοι σε περιοχές που σχετίζονται με το άγχος και το φόβο, όπως στα αμύγδαλα, στον υποθάλαμο κ.λπ. (Young & Kuhar, 1980). Οι καταστάσεις άγχους σύμφωνα με την υπόθεση

αυτή σχετίζονται με μια δυσλειτουργία στον υποδοχέα ΒΔΖ, η οποία συνίσταται, από τη μια, στη μειωμένη ευαισθησία του υποδοχέα αυτού προς τους αγωνιστές και, από την άλλη, στην αυξημένη ευαισθησία του προς τους αντίστροφους αγωνιστές (Nutt, Smith, Bennet, & Jackson, 1992). Η μείωση της ευαισθησίας των υποδοχέων ΒΔΖ προς τους αγωνιστές, οφείλεται στη μεταβολή της ευαισθησίας του υποδοχέα προς την κατεύθυνση του αντίστροφου αγωνιστή. Σε αυτό το πλαίσιο, οι πλήρεις αγωνιστές θα έχουν αποτελεσματικότητα μερικού αγωνιστή, οι ανταγωνιστές θα συμπεριφέρονται ως μερικά αντίστροφοι αγωνιστές και οι αντίστροφοι αγωνιστές θα είναι περισσότερο ισχυροί.

Η σύλληψη της ιδέας ότι η ευαισθησία των υποδοχέων ΒΔΖ μεταβάλλεται, προήλθε από την παρατήρηση ότι πειραματόζωα που ανέπτυξαν αντοχή στους αγωνιστές ΒΔΖ, παρουσίαζαν φαινόμενα αυξημένης αντίδρασης στην επίδραση των αντίστροφων αγωνιστών (Little, Nutt, & Taylor, 1984. Nutt & Costello, 1988). Επίσης, όταν σε ένα τμήμα νευρικού ιστού γίνεται έγχυση αιθανόλης για μικρό χρονικό διάστημα, αυτό προκαλεί αύξηση της ικανότητας του αντίστροφου αγωνιστή DMCM να μειώνει την αγωγιμότητα του χλωρίου, φαινόμενο που ενισχύεται από το GABA (Buck & Harris, 1990). Επιπλέον, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ασθενείς με διαταραχή πανικού που δεν είχαν λάβει προηγουμένως καμία φαρμακευτική αγωγή, από τη μια παρουσίασαν μειωμένη θεραπευτική ανταπόκριση στη διαζεπάμη, και από την άλλη είχαν υψηλότερα επίπεδα άγχους όταν τους χορηγήθηκε η φλουμαζενίλη, γνωστός ανταγωνιστής των ΒΔΖ. Αυτό ερμηνεύτηκε ως μειωμένη ευαισθησία του ΒΔΖ υποδοχέα στη διαταραχή πανικού (Roy-Byrne, Cowley, & Greenblatt, 1990).

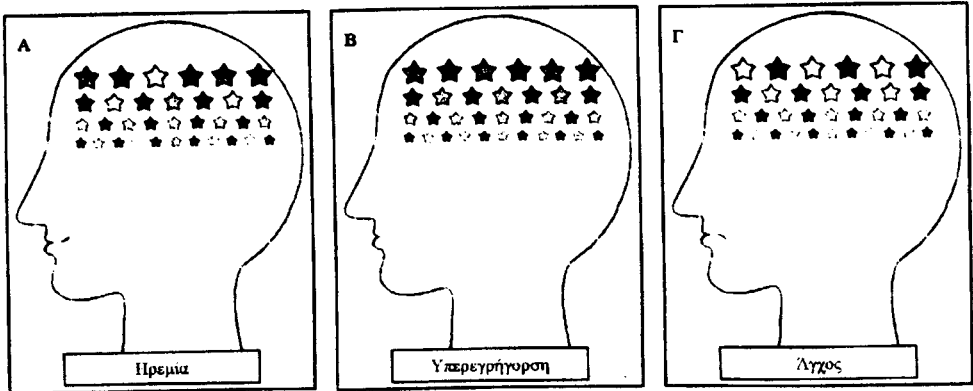
Παρατεταμένη διέγερση των GABAεργικών οδών

Η υπόθεση αυτή προσεγγίζει το άγχος ως εξής: Ο απειλούμενος οργανισμός, ανεξάρτητα από το εάν η απειλή είναι πραγματική ή φανταστική, συνειδητή ή ασυνείδητη, λογική ή παράλογη, κ.λπ., αντιδρά «επιστρατεύοντας» όσο περισσότερους νευρώνες του εγκεφάλου είναι δυνατόν, όπως ακριβώς ένας στρατός σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης ακυρώνει τις άδειες, κινητοποιεί τις δυνάμεις του, κ.λπ. Από νευροφυσιολογική όμως πλευρά, όπως έχουν αποδείξει σχετικές μελέτες, υπάρχει ένα όριο στην ανώτατη συχνότητα «επιστράτευσης» των GABAεργικών νευρώνων. Σε νευροβιολογικό επίπεδο, τα παραπάνω έχουν αποδειχθεί με τη βοήθεια ηλεκτροφυσιολογικών τεχνικών: η επανειλημμένη διέγερση GABAεργικών νευρώνων με συχνότητες υψηλότερες των 3-5 Hz, οδήγησε μέσα σε 5 έως 20 δευτερόλεπτα σε σημαντική μείωση των ανασταλτικών μετασυναπτικών δυναμικών, όπως αυτά μετρήθηκαν στους νευρώνες των CA₁ και CA₃ πεδίων του ιππόκαμπου επίμυων. Γεγονός που οδήγησε σε άρση της GABAεργικής αναστολής και σε ανάπτυξη υπερδιέγερσης που έφτασε στα όρια επιληπτικών σπασμών. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να αντισταθμιστεί με αγχολυτικές βενζοδιαζεπίνες ή με αιθανόλη (Nestoros, 1980b, 1984). Το μοντέλο στο οποίο το άγχος εμφανίζεται ως αποτέλεσμα υπερδιεγέρσεων του εγκεφάλου σε συχνότητες ανώτερες αυτών που το πανταχού παρόν GABAεργικό σύστημα μπορεί να αντέξει παρουσιάζεται στο Σχήμα 4. Η τέταρτη αυτή υπόθεση θα μπορούσε να λειτουργήσει συνθετικά με τις προηγούμενες τρεις, δηλαδή η άρση της GABAεργικής αναστολής θα μπορούσε να οφείλεται: α) σε αύξηση της έκκρισης μιας ενδογενούς αγχογενετικής ουσίας ή β) σε μείωση της έκκρισης μιας ενδογενούς αγχολυτικής ου-

σίας ή γ) σε δυσλειτουργία των θέσεων δέσμευσης των ΒΔΖ, αφού και με τους τρεις αυτούς μηχανισμούς εμφανίζεται αλλαγή της λειτουργίας του συμπλέγματος υποδοχέα GABA_A προς την αναμενόμενη από τα πειραματικά δεδομένα κατεύθυνση.

Συμπεράσματα

Αυτό που τελικά μπορεί να διαπιστωθεί είναι ότι το GABAεργικό σύστημα φαίνεται να εμπλέκεται σημαντικά στις αγχώδεις διαταραχές. Σίγουρα, χρειάζεται ακόμη πολλή έρευνα προκειμένου να δοθεί μια συνεκτικότερη άποψη για τον ακριβή ρόλο του GABAεργικού συστήματος. Κατ' αρχήν, είναι απαραίτητη η βαθύτερη κατανόηση των μοριακών μηχανισμών συγκρότησης του συμπλέγματος υποδοχέα GABA_A. Κάτι τέτοιο θα οδηγούσε στην ανάπτυξη εκλεκτικότερων φαρμάκων. Ουσιών, δηλαδή, που θα εμφανίζουν μεγαλύτερη και εκλεκτικότερη συγγένεια για συγκεκριμένους υπότυπους του υποδοχέα. Έπειτα, μεγάλη πρόκληση αποτελεί η περαιτέρω ανακάλυψη ενδογενών βενζοδιαζεπινών. Θα πρέπει ωστόσο και εδώ να απαντηθούν όσο το δυνατό πληρέστερα δύο ακόμη ερωτήματα: πρώτον, εάν οι ενδογενείς βενζοδιαζεπίνες προέρχονται τελικά από την τροφή ή συντίθενται *de novo* στον εγκέφαλο και, δεύτερον, κατά πόσο μπορούν οι μικρές ποσότητες που έχουν ήδη ανιχνευτεί να έχουν κάποια σημαντική φαρμακολογική δράση. Επιπλέον, θα πρέπει να διευκρινιστεί περαιτέρω ο ρόλος και των άλλων νευροδιαβιβαστικών συστημάτων σε σχέση με το άγχος, όπως της ντοπαμίνης (DA), της σεροτονίνης (5-HT), της νορεπινεφρίνης (NE) καθώς επίσης και νευροπεπτιδικών συστημάτων, όπως αυτού της χολοκυστοκίνης (CCK). Η πληρέστερη γνώση της λειτουργίας αυτών των συστημάτων όπως και της αλληλεπίδρασής τους είναι απαραίτητη.



Σχήμα 4

Το μοντέλο της υπερδιέγερσης του GABAεργικών νευρώνων.

Σημείωση: Σχηματική αναπαράσταση του μοντέλου του άγχους σύμφωνα με το οποίο η υπολειτουργία των GABAεργικών συνάψεων αποτελεί συνέπεια της υπερβολικής διέγερσης των GABAεργικών νευρώνων (Nestoros, 1980b, 1984). Ο εγκέφαλος διαθέτει βασικά δύο κατηγορίες νευρώνων, τους διεγερτικούς νευρώνες π.χ., γλουταμινεργικούς (μαύρα αστέρια) και τους ανασταλτικούς νευρώνες π.χ., GABAεργικούς (σκιασμένα αστέρια). Σε φυσιολογική κατάσταση (Σχήμα 4A) είναι ενεργοποιημένοι τόσο οι ανασταλτικοί νευρώνες όσο και οι διεγερτικοί νευρώνες, αλλά υπάρχουν και νευρώνες που βρίσκονται σε ηρεμία (λευκά αστέρια), δηλαδή δεν εμφανίζουν δραστηριότητα ούτε ανασταλτική ούτε διεγερτική. Σε καταστάσεις υπερδιέγερσης, «επιστρατεύονται» όλο και περισσότεροι διεγερτικοί και ανασταλτικοί νευρώνες, δηλαδή μειώνεται ο αριθμός των νευρώνων (λευκά αστέρια) που βρίσκονται σε ηρεμία (Σχήμα 4B). Επειδή όμως η υπερβολική διέγερση των GABAεργικών νευρώνων πάνω από ορισμένες συχνότητες οδηγεί σε υπολειτουργία των GABAεργικών συνάψεων (σε αντίθεση με αυτό που συμβαίνει με τα διεγερτικά, π.χ., γλουταμινεργικά κύτταρα), δημιουργείται η κατάσταση κατά την οποία οι GABAεργικοί νευρώνες όσον αφορά στους στόχους τους είναι σαν ανενεργοί. Γι' αυτό το λόγο και στο Σχήμα 4Γ, οι GABAεργικοί νευρώνες παρουσιάζονται ως λευκά αστέρια, επειδή με το να παραμένουν ανενεργοί είναι σαν να βρίσκονται σε ηρεμία. Φυσικά επικρατούν οι διεγερτικοί νευρώνες και ο εγκέφαλος (και όλος ο οργανισμός) περιέχεται σε κατάσταση υπερδιέγερσης.

Η παρούσα εργασία αποτελεί προσπάθεια να κατανοηθούν οι μηχανισμοί αγχώγνεσης με τη μελέτη των μηχανισμών αγχώλυσης που επιτυγχάνουν διάφορες φαρμακευτικές ουσίες. Η επίδραση της ψυχοφαρμακολογίας στις νευροεπιπτώσεις, στην ψυχιατρική και στην ψυχολογία συζητείται εκτενώς αλλού (Νέστορος, 1994, 1996. Vallianatou & Nestoros, 1998), θα μπορούσαμε όμως συνοπτικά να αναφέρουμε τα ακόλουθα. Η κλινική εφαρμογή των ψυχοτρόπων φαρμάκων αρχίζει τη δεκαετία 1950-1960. Αρχικά το 1949, ανακαλύπτο-

νται οι θεραπευτικές ιδιότητες του λιθίου από τον Cade, το 1952, ερευνάται το πρώτο νευροληπτικό φάρμακο, η χλωροπρομαζίνη από τους Delay και Deniker, το ίδιο έτος περιγράφεται η αντικαταθλιπτική δράση της ιπρονιαζίδης από τους Selikoff και Delay, και, τέλος, το 1960 ο Sternbach συνέθεσε και μελέτησε τη χλωροδιαζεποξείδη, το πρώτο φάρμακο της γνωστής ομάδας των αγχολυτικών βενζοδιαζεπινών. Η πρώτη αυτή δεκαετία 1950-1960 υπήρξε η περίοδος των κλινικών μελετών. Χαρακτηριστικά, κατά τη δεκαετία αυτή μόνο η χλωροπρομαζί-

νη δόθηκε σε περισσότερους από 50.000.000 ασθενείς και δημοσιεύθηκαν σε επιστημονικά περιοδικά 10.000 κλινικές μελέτες για τη δράση της. Η ευρεία κλινική εφαρμογή όλων των ψυχοτρόπων φαρμάκων γενικά δημιούργησε το ερέθισμα να ερευνηθεί ο άγνωστος τότε μηχανισμός δράσης τους στον εγκέφαλο και συνέβαλε σε υψηλό βαθμό στην πρόοδο των νευροεπιστημών. Δεν θα ήταν υπερβολή να διατυπωθεί ότι η πρόοδος στην κατανόηση των νευρικών συνάψεων (δεκαετία 1960-1970), των υποδοχέων (δεκαετία 1970-1980) και των μετασυναπτικών ενδονευρωνικών μηχανισμών (δεκαετία 1980-1990) οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στη μελέτη των ψυχοτρόπων φαρμάκων. Δηλαδή, τα ψυχοτρόπα φάρμακα λειτούργησαν ως «εργαλεία» για την κατανόηση του νευρικού συστήματος. Όσον αφορά στην δεκαετία 1990-2000, αυτή ως γνωστό έχει χαρακτηριστεί τόσο από την UNESCO όσο και από το Διεθνή Οργανισμό Έρευνας του Εγκεφάλου (International Brain Research Organization - IBRO) ως η «δεκαετία του εγκεφάλου» λόγω των αναμενόμενων ερευνητικών εξελίξεων. Μεταξύ των συγκεκριμένων εξελίξεων προβλέπεται και ο πειραματικός έλεγχος της ορθότητας ή όχι των νευροεπιστημονικών υποθέσεων για την αιτιολογία της κατάθλιψης, της σχιζοφρένειας, του άγχους, κ.λπ. που έχουν ήδη διατυπωθεί. Ενώ, λοιπόν, παλαιότερα οι περισσότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις για τις ψυχικές διαταραχές είχαν ανακαλυφθεί με τη μέθοδο του «πυροβολισμού στο σκοτάδι» (Ban, 1969), στην εποχή μας προτείνονται θεραπευτικές προσεγγίσεις που βασίζονται στις προαναφερθείσες νευροεπιστημονικές θεωρίες. Ενδεικτικά αναφέρεται η θεραπεία της παρανοειδούς σχιζοφρένειας με βενζοδιαζεπίνες και χολοκυστοκινίνη. Οι βενζοδιαζεπίνες προτάθηκαν (Nestoros, 1980c) με βάση τις νευροεπιστημονικές γνώσεις για την αλληλεπίδραση GABAεργικού και ντοπαμινεργικού συστή-

ματος και η χολοκυστοκινίνη (Nair, Bloom, & Nestoros, 1982) επειδή αποτελεί το «φυσιολογικό» ανταγωνιστή της ντοπαμίνης.

Έχουν περάσει περίπου εκατό χρόνια από τότε που ο Sigmund Freud, απογοητευμένος από την προσπάθειά του να οικοδομήσει μια ψυχολογική θεωρία που να στηρίζεται στις γνώσεις της νευροφυσιολογίας, στράφηκε προς άλλες κατευθύνσεις και πρότεινε την «ψυχαναλυτική θεωρία». Ίσως τώρα για πρώτη φορά μας δίνεται η ευκαιρία να συνθέσουμε τα υπάρχοντα δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων και των νευροεπιστημονικών, σε νέες θεωρίες της ψυχολογίας σύμφωνα με την Πλατωνική ρήση «η τοιαύτη επιστήμη σύνθεσις έστι τη καλλίστη συνθέσει» (Plato's Sophistis 263D, Jowett, 1964). Βεβαίως, εξακολουθούν να υπάρχουν προβλήματα όπως αυτό της μεταφοράς γνώσεων που προέρχονται από πειραματόζωα στο ανθρώπινο επίπεδο. Πάντως, οι νευροφυσιολογικές υποθέσεις της παρούσας εργασίας σε καμία περίπτωση δε λειτουργούν ανταγωνιστικά με τις άλλες θεωρίες της ψυχολογίας για το άγχος. Απεναντίας, πιστεύουμε ότι λειτουργούν συμπληρωματικά και βοηθούν στη μελλοντική διατύπωση ενός συνθετικού μοντέλου για το άγχος.

Βιβλιογραφία

- Acosta, G. B., & Rubio, M. C. (1994). GABA_A receptors mediate the changes produced by stress on GABA function and locomotor activity. *Neuroscience Letters*, 176(1), 29-31.
- Alho, H., Costa, E., Ferrero, P., Fujimoto, M., Cogenza-Murphy, D., & Guidotti, A. (1985). A neuropeptide located in selected neuronal populations of rat brain. *Science*, 229, 179-182.
- Anholt, R. R. H. (1986). Mitochondrial benzodiazepine receptors as potential mo-

- dulators of intermediary metabolism. *Trends in Pharmacological Science*, 12, 506-511.
- Antkiewicz-Michaluk, L., Mukhin, A. G., Guidotti, A., & Krueger, K. E. (1988). Purification and characterization of a protein associated with peripheral-type benzodiazepine binding sites. *Journal of Biological Chemistry*, 263, 17317-17331.
- Ban, T. A. (1969). *Psychopharmacology*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins.
- Barbaccia, M. L., Roscetti, G., Trabucchi, M., Mostallino, M. C., Concas, A., Purdy, R. H., & Biggio, G. (1997). Time-dependent changes in rat brain neuroactive steroid concentrations and GABA_A receptor function after acute stress. *Neuroendocrinology*, 63(2), 166-172.
- Barnhill, J. G., Miller, L. G., & Greenblatt, D. J. (1991). Benzodiazepine receptor binding response to acute and chronic stress is increased in aging animals. *Pharmacology*, 42, 181-187.
- Borman, J., Ferrero, P., Guidotti, A., & Costa, C. (1985). Neuropeptide modulation of GABA receptor Cl channels. *Regulatory Peptides*, 4, 33-37.
- Braestrup, C., Nielsen, M., & Olsen, C. E. (1980). Urinary and brain beta-carboline-3-carboxylates as potent inhibitors of brain benzodiazepine receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 77, 2288-2292.
- Breier, A., & Paul, S. M. (1988). Anxiety and the benzodiazepine-GABA receptor complex. In M. Roth, R. Noyes, & G. D. Burrows (Eds.), *Biological, clinical and cultural perspectives* (pp. 193-212). New York: Elsevier.
- Buck, K. J., & Harris, R. A. (1990). Benzodiazepine agonist and inverse agonist actions on GABA_A receptor operated chloride channels I. Acute effects of ethanol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 253, 1706-1712.
- Catt, J., Carlsson, A., Engel, J., & Lindqvist, M. (1976). Suppression of ethanol-induced locomotor stimulation by GABA-like drugs. *Archives of Pharmacology*, 295, 203-208.
- Chiu, T., & Rosenberg, H. (1978). Reduced diazepam binding following chronic benzodiazepine treatment. *Life Sciences*, 23, 1153-1157.
- Choi, D. W., Fardo, D. H., & Fischbach, G. D. (1977). Chlordiazepoxide selectively augments GABA action in spinal cord cell cultures. *Nature*, 269, 342-344.
- Costa, E., & Guidotti, A. (1979). Molecular mechanisms on the receptor action of benzodiazepines. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 19, 531-545.
- Costa, E., Guidotti, A., & Mao, C. C. (1975). Evidence for the involvement of GABA in the action of benzodiazepines: Studies on rat cerebellum. In E. Costa & P. Greengard (Eds.), *Mechanisms of action of benzodiazepines* (pp. 113-120). New York: Raven.
- Cowan, P. J., Green, A.R., Nutt, D. J., & Martin, I. L. (1981). Ethyl β-carboline carboxylate lowers seizure threshold and antagonizes flurazepam-induced sedation in rats. *Nature*, 290, 54-55.
- Dorow, R., Horowski, R., Paschelke, G., Amin, M., & Braestrup, C. (1983). Severe anxiety induced by FG-7142, a β-carboline ligand for benzodiazepine receptors. *Lancet*, 1, 98-108.
- Duthel, J. M., Constant, H., Vallon, J. J., Rochet, T., & Miachon, S. (1992). Quantitation by gas chromatography with selected-ion monitoring mass spectrometry of «natural» diazepam, N-desmethyldiazepam and oxazepam in normal human serum. *Journal of Chromatography*, 579, 85-91.
- Enna, S. J., & Karbon, E. W. (1986). GABA receptors: An overview. In R. W. Olsen & J. C. Venter (Eds.), *Benzodiazepines*

- GABA receptors and chloride channels: *Structural and functional properties* (pp. 41-56). New York: Alan R. Liss.
- File, S. (1980). The use of social interaction as method for detecting anxiolytic activity of chlordiazepoxide-like drugs. *Journal of Neuroscience Methods*, 2, 219 - 229.
- File, S. E., Lister, R. G., & Nutt, D. A. (1982). The anxiogenic action of benzodiazepine antagonists. *Neuropharmacology*, 21, 1033-1037.
- Fischer, J. B., & Olsen, R. W. (1986). Biochemical aspects of GABA/benzodiazepine receptor function. In R. W. Olsen & J. C. Venter (Eds.), *Benzodiazepine/GABA receptors and chloride channels: Structural and functional properties* (pp. 241-259). New York: Alan R. Liss.
- Giusti, P., Romeo, E., Auta, J., & Guidotti, A. (1992). Structural variety of GABA_A receptors and specificity of benzodiazepines pharmacological profiles. In A. Concas & E. Costa (Eds.), *GABAergic synaptic transmission* (pp. 163-177). New York: Raven.
- Green, A. R., Peralta, E., & Hong, J. S. (1978). Alterations of GABA metabolism and met-enkephalin content in rat brain following repeated electrical shocks. *Journal of Neurochemistry*, 31, 607-618.
- Haefely, W. (1992). The role of GABA in anxiolytic/antidepressant drug action. In M. J. Elliott, D. J. Head, & C. A. Marsden (Eds.), *Experimental approaches to anxiety and depression* (pp. 151-168). West Sussex, England: Wiley.
- Haefely, W., Kulcsar, A., Mohler, H., Pieri, L., Polc, P., & Schaffner, R. (1975). Possible involvement of GABA in the central actions of benzodiazepines. In E. Costa & P. Greengard (Eds.), *Mechanisms of actions of benzodiazepines* (pp. 131-151). New York: Raven.
- Haefely, W., Kyburz, E., Gerecke, M., & Mohler, H. (1985). Recent advances in the molecular pharmacology of benzodiazepine receptors and in the structure-activity relationships of their agonists and antagonists. *Advances in Drug Research*, 14, 165-322.
- Haefely, W., Pieri, P., Polc, P., & Schaffner, R. (1981). General pharmacology and neuropharmacology of benzodiazepine derivatives. In F. Hoffmeister & G. Stille (Eds.), *Handbook of experimental pharmacology* (Vol.55/II, pp. 13-262). Berlin: Springer-Verlag.
- Hegarty, A. A., & Vogel, W. H. (1995). The effect of acute and chronic diazepam treatment on stress-induced changes in cortical dopamine in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 54(4), 771-778.
- Hutchinson, M. A., Smith, P. F., & Darlington, C. L. (1996). The behavioral and neuronal effects of the chronic administration of benzodiazepine anxiolytic and hypnotic drugs. *Progress in Neurobiology*, 49, 73-97.
- Johnston, G. A. R. (1986). Multiplicity of GABA receptors. In R. W. Olsen & C. J. Venter (Eds.), *Benzodiazepine/GABA receptors and chloride channels. Structural and functional properties* (pp. 57-71). New York: Alan Riss.
- Jowett, M. A. (1964). *The dialogue of Plato* (Translated into English with analyses and introductions). Oxford: Clarendon.
- Klotz, U. (1991). Occurrence of «natural» benzodiazepines. *Life Sciences*, 48, 209-215.
- Krnjevic, K. (1976). Inhibitory action of GABA on vertebrate neurons. In E. Roberts, T. N. Chase, & T. B. Tower (Eds.), *Nervous system function* (pp. 269-281). New York: Raven.
- Krogsgaard-Larsen, P., Nielsen, L., & Falch, E. (1986). The active site of the GABA receptor. In R. W. Olsen & C. J. Venter (Eds.), *Benzodiazepine/GABA receptors*

- and chloride channels. *Structural and functional properties* (pp. 73-95). New York: Alan Riss.
- Lawrence, L. J., Gee, K. W., & Yamamura, H. I. (1986). GABA involvement in benzodiazepine receptor modulation of the chloride ionophore. In R. W. Olsen & C. J. Venter (Eds.), *Benzodiazepine/GABA receptors and chloride channels. Structural and functional properties* (pp. 57-71). New York: Alan Riss.
- LeDoux, J. E. (1996). In search of an emotional system in the brain: Leaping from fear to emotion and consciousness. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The cognitive neuroscience* (pp. 1049-1061). Cambridge, MA: MIT Press.
- Little, H. J., Nutt, D. J., & Taylor, S. C. (1984). Selective potentiation of the effects of a benzodiazepine contragonist after chronic flurazepam treatment in mice. *British Journal of Pharmacology*, 83, 360-367.
- Majewska, M. D., Harrison, N. L., Schartz, R. D., Barker, J. L., & Paul, S. M. (1986). Steroid hormones metabolites are barbiturates-like modulators of GABA receptors. *Science*, 232, 1004-1007.
- Medina, J. H., Paladini, A. C., & Izquierdo, J. (1993). Naturally occurring benzodiazepines and benzodiazepine-like molecules in brain. *Behavioral Brain Research*, 58, 1-8.
- Mohler, H., Knuflach, F., Paysan, J., Motejlek, K., Benke, D., Luscher, B., & Fritschy, J. M. (1995). Heterogeneity of GABA_A receptors: Cell-specific expression, pharmacology and regulation. *Journal of Neurochemistry Research*, 20, 631-636.
- Mohler, H., & Okada, T. (1997). The benzodiazepine receptor: Demonstration in the central nervous system. *Science*, 198, 849-851.
- Nair, N. P. V., Bloom, D. M., & Nestoros, J. N. (1982). Cholecystokinin appears to have antipsychotic properties. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 39, 485-486.
- Nestoros, J. N. (1980a). Ethanol specifically potentiates GABA-mediated neurotransmission in feline cerebral cortex. *Science*, 209, 708-710.
- Nestoros, J. N. (1980b). *Antianxiety agents and synaptic transmission in the brain: Electrophysiological studies. Unpublished doctoral dissertation*, McGill University, Montreal, Canada.
- Nestoros, J. N. (1980c). Benzodiazepines in schizophrenia: A need for reassessment. *International Pharmacopsychiatry*, 15, 171-179.
- Nestoros, J. N. (1982). Benzodiazepine and GABA receptors are functionally related: Further electrophysiological evidence in vivo. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 6, 417-420.
- Nestoros, J. N. (1984). GABAergic mechanisms and anxiety: An overview and a new neurophysiological model. *Canadian Journal of Psychiatry*, 29, 520-528.
- Νέστορος, Ι. Ν. (1994). *Εισαγωγικό σημείωμα*. Στο G. W. Arana & S. E. Hyman, *Ψυχοφαρμακολογία* (Ι. Ν. Νέστορος, Επιμ. Μετάφ.) (σ. XV-XVI). Αθήνα: Λίτσας.
- Νέστορος, Ι. Ν. (1996). Πρόλογος για την ελληνική έκδοση. Στο D. Goleman, *Η συναισθηματική νοημοσύνη (Γιατί το «EQ» είναι πιο σημαντικό από το «IQ»)* (Ι. Ν. Νέστορος & Χ. Ξενάκη, Επιμ. Μετάφ.) (σ. 9-11). Αθήνα: Ελληνικά Γράμματα.
- Norman, T. R., & Burrows, G. D. (1986). Anxiety and the benzodiazepine receptor. In J. M. Van Ree & S. Matthyse (Eds.), *Psychiatric disorders: Neurotransmitters and neuropeptides* (pp. 73-90). New York: Elsevier.
- Nutt, D. J., & Costello, M. (1988). Rapid induction of lorazepam dependence and its reversal with flumazenil. *Life Science*

- ces, 43, 1045-1053.
- Nutt, D. J., Smith, C. F., Bennet, R., & Jack-
son, H. C. (1992). Investigations into the
"set point" theory of benzodiazepine re-
ceptor function. In G. Biggio, A. Concas,
& E. Costa (Eds.), *Advances in biochemical psychopharmacology* (pp. 419-429).
New York: Raven.
- Otero-Losada, M. E. (1988). Acute stress
and GABAergic function in the rat brain.
British Journal of Pharmacology, 93, 483-
490.
- Otero-Losada, M. E. (1989). Acute stress
and GABAergic function in the rat brain.
British Journal of Pharmacology, 96, 507-
512.
- Paul, S. M. (1995). GABA and glycine. In F.
E. Bloom & D. J. Kupfer (Eds.), *Psycho-
pharmacology. The fourth generation of
progress* (pp. 87-94). New York: Raven.
- Paul, S. M., & Skolnick, P. (1978). Rapid
changes in brain benzodiazepines re-
ceptors after experimental seizures. *Science*,
202, 892- 894.
- Pert, C. B. & Snyder, S. H. (1973). Opiate re-
ceptors: Demonstration in nervous tis-
sue. *Science*, 179, 1011-1014.
- Pinel, J. P. J. (1997). *Biopsychology*. Bo-
ston: Allyn and Bacon.
- Rago, L., Kiviet, R. A., Harro, J., & Pold, M.
(1989). Central -and peripheral- type be-
nzodiazepine receptors: Similar regula-
tion by stress and GABA receptor ago-
nists. *Pharmacology, Biochemistry and
Behavior*, 32(4), 879-883.
- Richards, G., Schoch, P., & Jenck, F.
(1991). Benzodiazepine receptors and
their ligands. In R. G. Rodgers & S. J.
Cooper (Eds.), *5-HT_{1a} agonists, 5-HT₃
antagonists and benzodiazepines: Their
comparative behavioral pharmacology*
(pp. 1-26). West Sussex, England: Wiley.
- Roberts, E. (1986). GABA: The road to neu-
rotransmitter status. In R. W. Olsen & C.
J. Venter (Eds.), *Benzodiazepine/GABA
receptors and chloride channels. Struc-
tural and functional properties* (pp. 57-
71). New York: Alan Riss.
- Rosenberg, H. C., & Chiu, T. H. (1979). De-
creased H³-diazepam binding as a
specific response to chronic benzodia-
zepine treatment. *Life Sciences*, 24, 803-
806.
- Roy-Byrne, P. P., Cowley, D. S., & Green-
blatt, D. J. (1990). Reduced benzodiaze-
pine sensitivity in panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 47, 534-538.
- Sanders, S. K., Morzorati, S. L., & Shekhar,
A. (1995). Priming of experimental anxie-
ty by repeated subthreshold GABA blo-
ckade in the rat amygdala. *Journal of
Brain Research*, 699, 250- 259.
- Sanders, S. K., & Shekhar, A. (1995a). An-
xiolytic effects of chlordiazepoxide blo-
cked by injection of GABA_A and benzo-
diazepine receptor antagonists in the
region of the anterior basolateral amy-
gdala of rats. *Journal of Biological Psy-
chiatry*, 37, 473- 476.
- Sanders, S. K., & Shekhar, A. (1995b). Re-
gulation of anxiety by GABA_A receptors
in the rat amygdala. *Pharmacology, Bio-
chemistry and Behavior*, 52, 701- 706.
- Sangameswaran, L., & De Blas, A. L. (1985).
Demonstration of benzodiazepine-like
molecules in the mammalian brain with a
monoclonal antibody to benzodiazepi-
nes. *Proceedings of the National Acade-
my of Sciences*, 82, 5560- 5564.
- Sangameswaran, L., Fales, H. M., Frie-
drich, P., & DeBlas, A. L. (1986). Purifica-
tion of a benzodiazepine from bovine
brain and detection of benzodiazepine-
like immunoreactivity in human brain.
*Proceedings of the National Academy of
Sciences*, 83, 9236- 9240.
- Shader, R. I., & Greenblatt, D. J. (1995). The
pharmacotherapy of acute anxiety: A mi-
ni-update. In F. E. Bloom & D. J. Kupfer
(Eds.), *Psychopharmacology. The fourth*

- generation of progress (pp. 1341-1348). New York: Raven.
- Shekhar, A., & Katner, J. S. (1995). Dorso-medial hypothalamic GABA regulates anxiety in the social interaction test. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 50, 253-258.
- Speth, R. C., Bresolin, N., & Yamamura, H. I. (1979). Acute diazepam administration produces rapid increases in brain benzodiazepine receptor density. *European Journal of Pharmacology*, 59, 159-160.
- Squires, R. F., & Braestrup, C. (1982). Benzodiazepine receptors in rat brain. *Nature*, 266, 732-734.
- Stephenson, F. A., Duggan, M. J., Pollard, S., & Thompson, C. L. (1992). GABA_A receptor composition and function in relation to drug action. In J. M. Elliot, C. A. Marsden, & D. J. Head (Eds.), *Experimental approaches to anxiety and depression* (pp. 169-185). West Sussex, England: Wiley.
- Stolnick, P., Moncada, V., Barker, J. L., & Paul, S. M. (1981). Pentobarbital has dual actions to increase brain benzodiazepine receptor affinity. *Science*, 211, 1448-1450.
- Study, R. E., & Barker, J. L., & Paul, S. M. (1981). Pentobarbital has dual actions to increase brain benzodiazepine receptor affinity. *Science*, 211, 1448-1450.
- Sutanto, W., & Ron De Cloet, E. (1993). The role of GABA in the regulation of stress response. In S. C. Stanford & P. Salmon (Eds.), *Stress: From synapse to syndrome* (pp. 333-354). New York: Academic.
- Tallman, J. F., & Dahl, S. G. (1995). New drug design in psychopharmacology. The impact of molecular biology. In F. E. Bloom & D. J. Kupfer (Eds.), *Psychopharmacology. The fourth generation of progress* (pp. 1861-1874). New York: Raven.
- Tallman, J. F., Paul, S. M., Skolnick, P., & Gallager, D. W. (1980). Receptors for the age of anxiety: Pharmacology of benzodiazepines. *Science*, 207, 274-281.
- Tallman, J. F., Thomas, J., & Gallager, D. (1978). GABAergic modulation of benzodiazepine site sensitivity. *Nature*, 274, 383-387.
- Unsel, E., & Klotz, U. (1989). Benzodiazepines: Are they of natural origin? *Journal of Pharmacological Research*, 6, 1-3.
- Unsel, E., Krishna, D. R., Fisher, C., & Klotz, U. (1989). Detection of desmethyldiazepam and diazepam in brain of different species and plants. *Journal of Biochemistry and Pharmacology*, 38, 2473-2478.
- Vallianatou, N. G., & Nestoros, J. N. (in press). The advantages of modern neuropsychopharmacology in the treatment of mental disorders. In M. A. Kaila & G. Thill (Eds.), *Proceedings of Congress Sustainable Development in the Islands and the Role of Research and Higher Education*. Rhodes, Greece: Editors.
- Wible, J. H., Luft, F. C., Stock, D., & Di Micco, J. A. (1996). Cardiovascular effects of beta-carbolines in conscious rats. *Hypertension Research*, 19, 161-170.
- Wildmann, A. (1988). Increase of natural benzodiazepines in wheat and potato during germination. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 157, 1436-1443.
- Yoneda, Y., Kanmori, K., Ida, S., & Kuriyama, K. (1983). Stress-induced alterations in metabolism of GABA in rat brain. *Journal of Neurochemistry*, 40, 350-356.
- Young, W. S., & Kuhar, M. J. (1980). Radio-histochemical localization of benzodiazepine receptors in the rat brain. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 212, 337-346.

The neurophysiological substrate of anxiety: The role of the GABAergic system

NEKTARIOS K. MAZARAKIS & IOANNIS N. NESTOROS
Medical School of Edimbourg, UK & University of Crete, Greece

ABSTRACT The role of the GABAergic system in the neurophysiology of anxiety is reviewed. Initially, a short report covering basic information about gamma-aminobutyric acid (GABA), its receptors and their pharmacological properties is presented. The finding that all anxiolytic substances (benzodiazepines, barbiturates, ethanol etc.) share the property of augmenting GABAergic neurotransmission is emphasized. Consequently, the four GABA theories, which attempt to explain anxiety in neurobiological terms, are reviewed. These are 1) the existence of an endogenous anxiogenetic substance, 2) the deficiency of an endogenous anxiolytic substance, 3) the dysfunction of benzodiazepines binding sites and, finally, 4) the failure of the GABAergic system resulting from extended excitation of GABAergic neurons.

Key words: Anxiety, Benzodiazepines, GABA_A receptors.

Note: Part of the present work was presented at the 6th Panhellenic Conference of Psychological Research, organized by the Hellenic Psychological Society, 29 May–1 June 1997, Athens.
Address: Ioannis N. Nestoros, Department of Psychology, University of Crete, University Campus of Gallos, 741 00 Rethymno, Crete, Greece. Tel: *30-831-77528, Fax: *30-831-77528, E-mail: nestoros@psy.soc.uoc.gr