

Neurofizjologiczne koncepcje powstawania lęku

Neurophysiological concepts of anxiety formation

¹ROMAN STEFAŃSKI, ^{1,2}ADAM PŁAŻNIK, ¹MACIEJ NAZAR, ²MARIA JESSA

¹Z Zakładu Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego IPiN w Warszawie

²Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, AM w Warszawie

STRESZCZENIE. Autorzy opisują neurofizjologiczne koncepcje mechanizmów powstawania lęku (w ujęciu Papeza, Nauty, Graya, Nestorosa, Mogensona), zwracając uwagę na znaczenie struktur układu limbicznego i na możliwości farmakologicznej modyfikacji jego funkcji oraz wskazując na kliniczne implikacje omawianych zagadnień (red.)

SUMMARY. Neurophysiological mechanisms underlying anxiety formation are presented in a number of approaches (by Papez, Nauta, Gray, Nestoros, and Mogenson). The authors emphasize the role of the limbic structures and outline possibilities of their functions pharmacological modification. Clinical implications of these issues are discussed as well (Eds.)

Słowa kluczowe: lęk / neurofizjologia

Key words: anxiety / neurophysiology

WSTĘP

Lękiem nazywamy tu grupę reakcji emocjonalnych i somatycznych wyzwalanych przez bodźce płynące z zewnątrz bądź od wewnątrz organizmu a charakteryzujących się specyficznym, przykrym zabarwieniem oraz uporczywością. Większość ludzi ma poczucie ich irracjonalności i czuje się wobec nich bezradna. O lęku można mówić jako o zjawisku, którego znaczenie najsilniej przenika życie, które jest niezwykle ważne dla zrozumienia funkcjonowania fizjologicznego oraz rządzących zachowaniem praw psychologicznych. Lęk jest podstawowym elementem jednego z najbardziej elementarnych mechanizmów adaptacyjnych przygotowujących organizm do walki lub ucieczki. W okresie ostatnich kilkudziesięciu lat zaproponowano wiele psychologicznych, jak i neurofizjologicznych koncepcji powstawania emocji. Stało się to możliwe dzięki burzliwemu rozwojowi wiedzy o zasadach funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Celem tego opracowania jest omówienie najważniejszych hipotez neurofizjologicznych dotyczących powstawania lęku, a także przedstawienie roli niektórych systemów neuroprzekaznikowych w omawianych procesach.

KONCEPCJA PAPEZA

W 1937 roku James Papez jako pierwszy opisał zespół dróg nerwowych tworzących zamknięty krąg nazwany potem od jego nazwiska "kręgiem Papeza". Kluczową strukturą omawianego obwodu są hipokampy komunikujące się z ciałami suteczkowatymi poprzez sklepienie (Gołąb 1990). Ciało suteczkowate łączy się z jądrami przednimi wzgórza poprzez pęczek suteczkowo-wzgórzowy. Jądra przednie wzgórza zespala się następnie z zakrętem obręczy, który łączy się z hipokampami, zamykając w ten sposób anatomiczny krąg będący substratem powstawania stanów emocjonalnych (Papez 1937). Była to pierwsza koncepcja podważająca obowiązujące do tamtej pory przekonanie, iż opisany przez Broca w 1878 roku "układ brzeżny", związany jest

jedynie z czuciem węchu (Broca 1878). W kilka lat później hipoteza Papeza została wsparta przez badania Kluvera i Bucy'ego, którzy zaobserwowali u małp po usunięciu ciał migdałowych i hipokampów zmianę zachowania polegającą na niezwyklej łagodności, pozbawionej objawów lęku i złości nawet w sytuacjach konfliktowych (Kluver i Bucy 1939).

Stopniowo coraz szerszą akceptację zdobywało przekonanie, iż nazwany tak przez MacLeana "układ limbiczny" (MacLean 1952): (a) pełni funkcję koordynatora czynności układu somatycznego i autonomicznego, (b) bierze udział w powstawaniu stanów emocjonalnych obejmujących percepcję (świadomość wrażeń i ich przyczyn), afekt (samopoczucie) i wolę (napęd do podjęcia działania) (Brodal 1981, Gołąb 1990). Dokładne określenie wszystkich struktur będących morfologicznym podłożem dla bardzo subtelnych czynności charakteryzujących układ limbiczny jest ciągle trudne. Obok struktur należących do "kręgu Papeza" wymienia się :

-
1. Struktury korowe filogenetycznie stare:
 - opuszkę węchową,
 - guzek węchowy,
 - hipokampy,
 - płat gruszkowaty z polami przedgruszkowym, okolomigdałowatym i entorinalnym,
 2. Struktury korowe filogenetycznie młode:
 - zakręty obręczy,
 - zakręty oczodolowe płata czołowego,
 - przedni biegun płata skroniowego,
 3. Struktury podkorowe:
 - podwzgórze,
 - ciało migdałowe,
 - niektóre jądra wzgórze i śródmózgowia,
 - przegrodę,
 - jądra półleżące,
 - niektóre struktury układu pozapiramidowego:
 - istotę szarą i część prążkowiec,
 - ośrodki tylnej części pnia mózgu:
 - miejsce sinawe,
 - brzuszną okolicę nakrywki,
 - jądra szwu,
 - istotę szarą okółokomorową śródmózgowia

(Swansons 1983, Sadowski i Chmurzyński 1989).

KONCEPCJA NAUTY

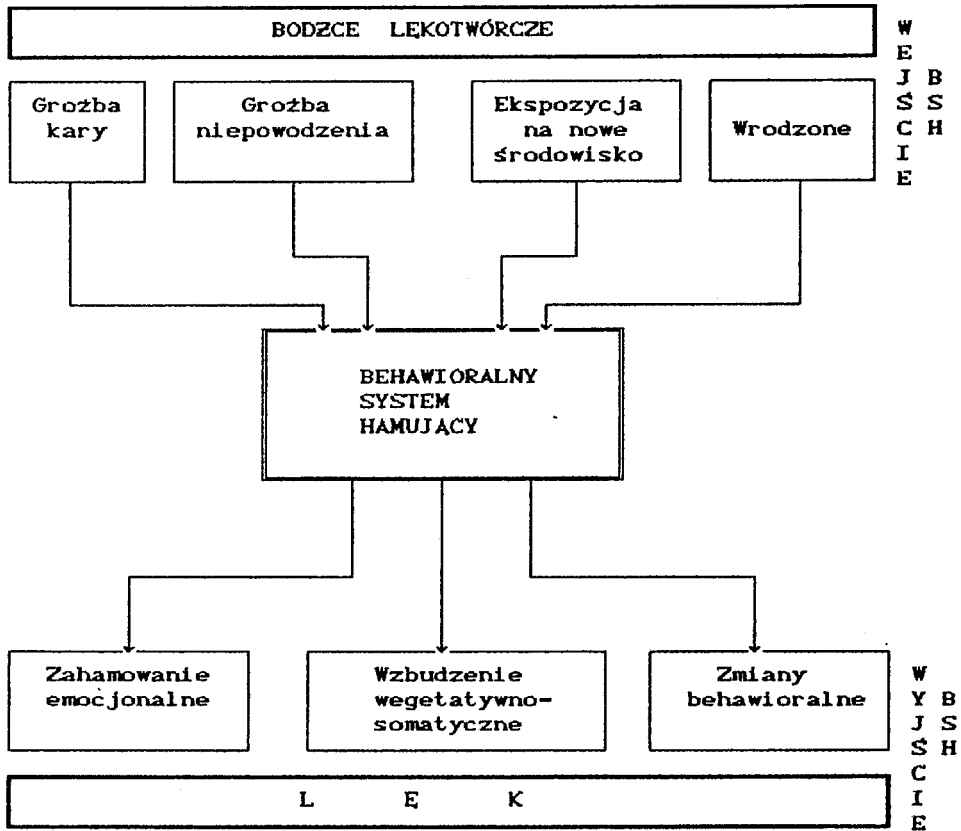
W 1958 roku Nauta przedstawił morfologiczno-funkcjonalną koncepcję układu limbicznego sugerując, że podwzgórze jest kluczowym miejscem łączącym struktury "przodomózgowia limbicznego" (do którego zaliczył hipokampy, ciała migdałowe i przegrodę) ze strukturami limbicznymi śródmózgowia, które z kolei przekazują informację dalej do niższych pięter OUN (Nauta 1958). Dzięki tym połączeniom układ limbiczny otrzymuje informacje zarówno z części autonomicznej OUN, jak i z tworu siatkowatego. Następną cechą układu limbicznego, na którą zwrócił uwagę Nauta jest mała liczba połączeń pomiędzy jego ośrodkami a korą mózgu; "*kora mózgu siedzi okrakiem na układzie brzeźnym jak jeździec na koniu bez cugli*" (Nauta za Gołębiem, 1990; Nauta 1971). Połączenia te właściwie ograniczają się do pola przedczołowego i wyspowo-skroniowego. Tak więc z czynnościowego punktu widzenia kora może tylko do pewnego stopnia modyfikować funkcjonowanie układu limbicznego, który pozostaje w dużym stopniu autonomicznym układem sprzężeniowym regulującym stany emocjonalne.

KONCEPCJA GRAYA

W świetle przytoczonych danych bardzo interesująco przedstawia się koncepcja neurofizjologiczna lęku Graya (Gray 1976; 1982a; 1982b; 1983), który wprowadził pojęcie "behawioralnego systemu hamującego - BSH" (*Behavioural Inhibition System*) funkcjonującego według schematu pokazanego na ryc. 1.

Opierając się na powyższym schemacie Gray dowodzi, że w BSH zachodzi "obróbka" i "przekształcanie" bodźców lękotwórczych w symptomy lęku - to znaczy, że BSH jest odpowiedzialny za powstawanie lęku, oraz że jest miejscem działania anksjolityków, które hamując BSH redukują lęk (Gray 1976).

W kolejnych pracach rozpoczęto poszukiwania strukturalnej lokalizacji BSH w OUN. Przeprowadzając analizę podobieństwa po-

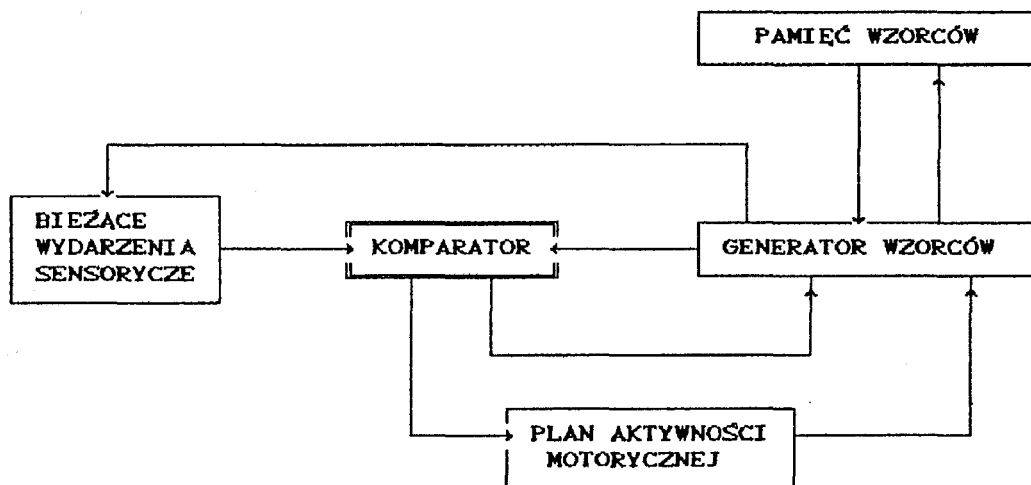


Rys. 1. Schemat strukturalny behawioralnego systemu hamującego, według Graya (1982). Wyjaśnienia w tekście.

między efektem działania anksjolityków a podobnym wpływem lezji poszczególnych struktur OUN, zwrócono uwagę na układ przegrodowo-hipokampalny. W wielu doświadczeniach stwierdzono podobieństwo efektów uzyskanych po obwodowym podaniu leków przeciwlękowych z jednej strony, a lezji przegrody i hipokampa - z drugiej (Gray i McNaughton, 1983). Pomiędzy wymienionymi strukturami, należącymi do układu limbicznego, istnieją rozległe powiązania anatomiczno-fizjologiczne. Aferentna projekcja hipokampalna pochodzi z zakrętu obręczy (impulsy docierające do pola entorinalnego przekazywane są poprzez komórki ziarniste do

dendrytów komórek piramidowych hipokampa) oraz z przegrody (włókna przegrodowo-hipokampalne). Eferentną projekcję stanowią drogi sklepienia i włókna hipokampalno-przegrodowe. W obrębie przegrody, jądra przyśrodkowe otrzymują impulsy z tworzywa siatkowatego pnia mózgu a wysyłają je do hipokampa (Bochenek 1981).

Według Graya, behawioralny system hamujący, którego anatomicznym podłożem jest opisany układ przegrodowo-hipokampalny, funkcjonuje na zasadzie komparatora (Vinoogradova 1975) porównującego bodźce aktualne z wzorcem bodźca zapamiętanego (rys. 2). Występują 2 sposoby funkcjonowania przed-



Rys. 2. Schemat połączeń komparatora w behawioralnym systemie hamującym, według Graya (1982).

stawionego poniżej systemu komparatora: (a) w trybie sprawdzonym (*"in checking mode"*), gdy bodziec aktualny jest pozytywnie skojarzony z wzorcem bodźca zapamiętanego wydobytego z pamięci wzorców przy pomocy generatora wzorców, a rozpoznany impuls jest przekazany do zespołu rozrusznika mechanizmów motywacyjnych związanych ze zdobywaniem lub unikaniem; (b) w trybie kontrolowanym (*"in control mode"*), gdy dochodzi do dysonansu pomiędzy bodźcem aktualnym a wzorcem bodźca zapamiętanego lub jeśli wzorec bodźca zapamiętanego jest awersyjny, tzn. powiązany z groźbą kary lub niepowodzenia (wejście BSH).

W sytuacji drugiej funkcja generatora wzorców nie sprowadza się tylko do wywołania z pamięci wzorców, wzorca bodźca zapamiętanego, ale polega również na opracowywaniu nowych wzorców magazynowanych w pamięci wzorców. Generator wzorców musi mieć więc dostęp do: pamięci wzorców, bieżących wydarzeń sensorycznych oraz planów aktywności motorycznej, według których jednostka będzie zmieniała środowisko bieżących wydarzeń sensorycznych (tzn. otocze-

nie). Tak więc system pracujący w trybie kontrolowanym inicjuje specyficzne zachowanie eksploracyjno-badawcze przypominające koncepcję Klimble'a (1975) testowania (próbekowania) otaczającego środowiska. Praktycznie możliwe są dwie formy zachowania kontrolowanego przez BSH: zahamowanie emocjonalne oraz zmiany behawioralne, które prowadzą w sytuacji omówionego dysonansu do natychmiastowego zahamowania każdego, aktualnie realizowanego przez organizm programu. Przerwany program w przyszłości będzie realizowany z bardzo dużą powściągliwością i ostrożnością - dochodzi w ten sposób do utrwalania prołękowych wzorców zachowania.

Poszczególne elementy składowe systemu komparatora mogą być powiązane z odpowiednimi strukturami układu limbicznego. Wejście informacji sensorycznych (bieżące wydarzenia sensoryczne) odbywa się poprzez korę entorinalną. W komparatorze (podkładka hipokampa) bodziec aktualny jest porównywany z wzorcem bodźca zapamiętanego, wydobytego z pamięci wzorców przy pomocy generatora wzorców (kręgu Papeza). Pamięć

wzorców może być zlokalizowana w przednio-brzusznym wzgórzu i zakręcie obręczy, albo - co wydaje się bardziej prawdopodobne - stosowne informacje zmagazynowane są w płacie skroniowym, a wydobywanie ich odbywa się przez pobudzenie przednio-brzusznego wzgórza i zakrętu obręczy przy pomocy generatora wzorców, tzn. poprzez impulsy krążące w obrębie kręgu Papeza (Hirsh 1974). Siedliskiem anatomicznym planu aktywności motorycznej są zakręty oczodołowe kory czołowej oraz zakręt obręczy. Selekcja bieżących wydarzeń sensorycznych odbywa się natomiast przy pomocy generatora wzorców. Istnieje bezpośrednia projekcja podkładka - kora entorinalna będąca anatomicznym substratem omawianego zjawiska.

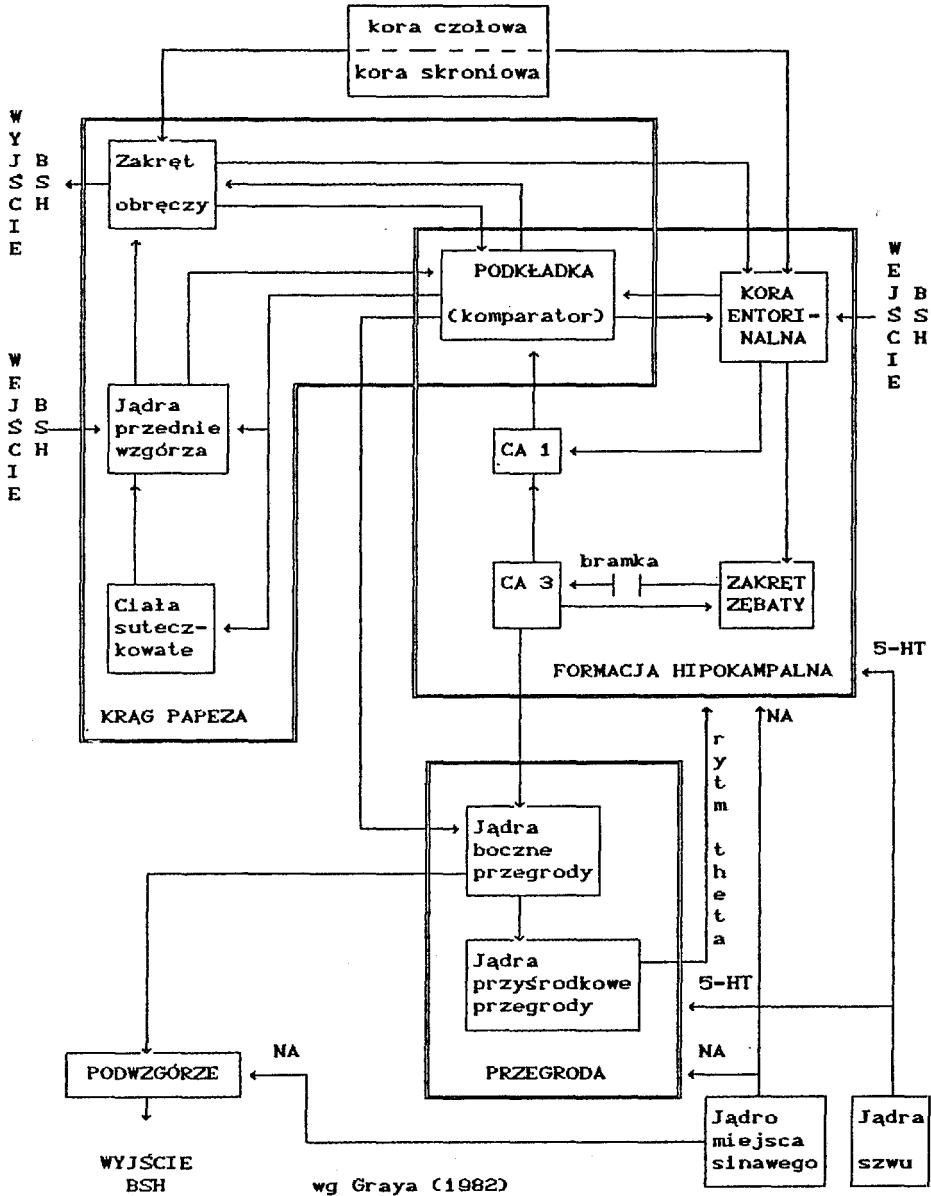
Koncepcja Graya zakłada, iż krąg hipokampalny pełni rolę *selekcjonera znaczenia informacji*. Bezpośrednie wejście z kory entorinalnej do podkładki opisuje bieżące wydarzenia sensoryczne w środowisku, wejście poprzez krąg hipokampalny determinuje czy ów opis jest odbierany przez komparator jako ważny, bowiem impulsy przechodzące przez krąg hipokampalny mogą być potencjalizowane (wzmocniane) (Andersen 1978) lub habituowane - (wygaszane) (Alger i Teyler 1976) (rys. 3). Potencjalizacja ma miejsce, wówczas gdy dochodzi do sparowania impulsu ze wzmocnieniem behawioralnym (Segal 1977a,b, Berger i Thompson 1978). Natomiast, jeżeli bodziec jest pozbawiony biologicznego znaczenia, ulega gwałtownej habituacji (Vinogradova 1975). Opisany mechanizm "bramkowania" znajduje się pod wpływem aferentnej projekcji serotonergicznej z jąder szwu oraz noradrenergicznej z jądra miejsca sinawego. Nasilenie transmisji 5-HT lub NA "toruje" przechodzenie informacji w kręgu hipokampalnym poprzez otwarcie "bramki", powodując tym samym iż bodziec wychodzący z kory entorinalnej jest identyfikowany jako ważny (Segal 1977c, Assaf i Miller 1978, Assaf, Mason i Miller 1979).

Bardzo istotną rolę w prezentowanej koncepcji odgrywa *rytm theta*, który regulując tempo wejścia i czas krążenia informacji zarówno w systemie przegrodowo-hipokampalnym, jak i w kręgu Papeza (Rudell, Fox i Ranck 1980) powoduje, iż bieżące wydarzenia sensoryczne oraz wzorce bodźców zapamiętanych spotykają się w komparatorze. Poza tym obecność rytmu theta o różnej częstotliwości pozwala generatorowi wzorców mieć dostęp do różnych lokalizacyjnie miejsc, w których zmagazynowane są stosowne informacje (Parmeggiani, Lenzi i Azzaroni 1971, 1974).

W świetle przedstawionej koncepcji, wzrost natężenia lęku odbywa się poprzez otwarcie "bramki" hipokampalnej pod wpływem nasilenia aferentnej transmisji serotonergicznej i/lub noradrenergicznej systemu przegrodowo-hipokampalnego. Efekt anksjolityczny jest związany z zamknięciem "bramki" poprzez redukcję częstotliwości hipokampalnego rytmu theta. Interesujące i zgodne z opisaną koncepcją jest to, że benzodiazepiny hamują aktywność unerwienia 5-HT i NA w hipokampach (Gray, 1982).

KONCEPCJA NESTOROSA

W modelu zaburzeń emocjonalnych Nestorosa, elektryczna stymulacja kory węchowej i strzępków hipokampa prowadzi do charakterystycznych zmian w aktywności neuronów piramidowych pola CA1 i CA3 hipokampa: najpierw, do spadku postsynaptycznego potencjału hamującego w komórkach piramidowych, a następnie - do wzmożenia ich spontanicznej aktywności bioelektrycznej w wyniku osłabienia (z wyczerpania) funkcji GABAergicznych interneuronów hamujących zlokalizowanych w hipokampie (Nestoros 1981). Efekt ten może być blokowany przez benzodiazepiny lub wywoływany przez jontoforetyczne podanie antagonistów GABA do hipokampa (Nestoros 1981). Przedstawiona koncepcja wiąże więc ściśle powstawanie zaburzeń emocjonalnych z dysfunkcją ośrodkowego układu GABAergicznego. W sytuacji



Rys. 3. Schemat funkcjonalny behawioralnego systemu hamującego.

przewlekłego stresu czy narażenia na bodźce lękotwórcze, dochodzi do długotrwałej stymulacji neuronów GABAergiczných w różnych strukturach mózgu (w tym w hipokampach). Prowadzi to do osłabienia funkcji układu GABA w wyniku wyczerpania jego możliwości adaptacyjnych z jednej strony, z drugiej

zaś - do "dysinhibicji" innych systemów neuroprzeźkaźnikowych, hamowanych pierwotnie przez układ GABAergiczný. Benzodiazepiny, barbiturany, agoniści GABA-A mogą hamować ten proces poprzez uaktywnienie bądź stymulację kompleksu receptorowo-jonoforowego GABA-A (Nestoros 1981).

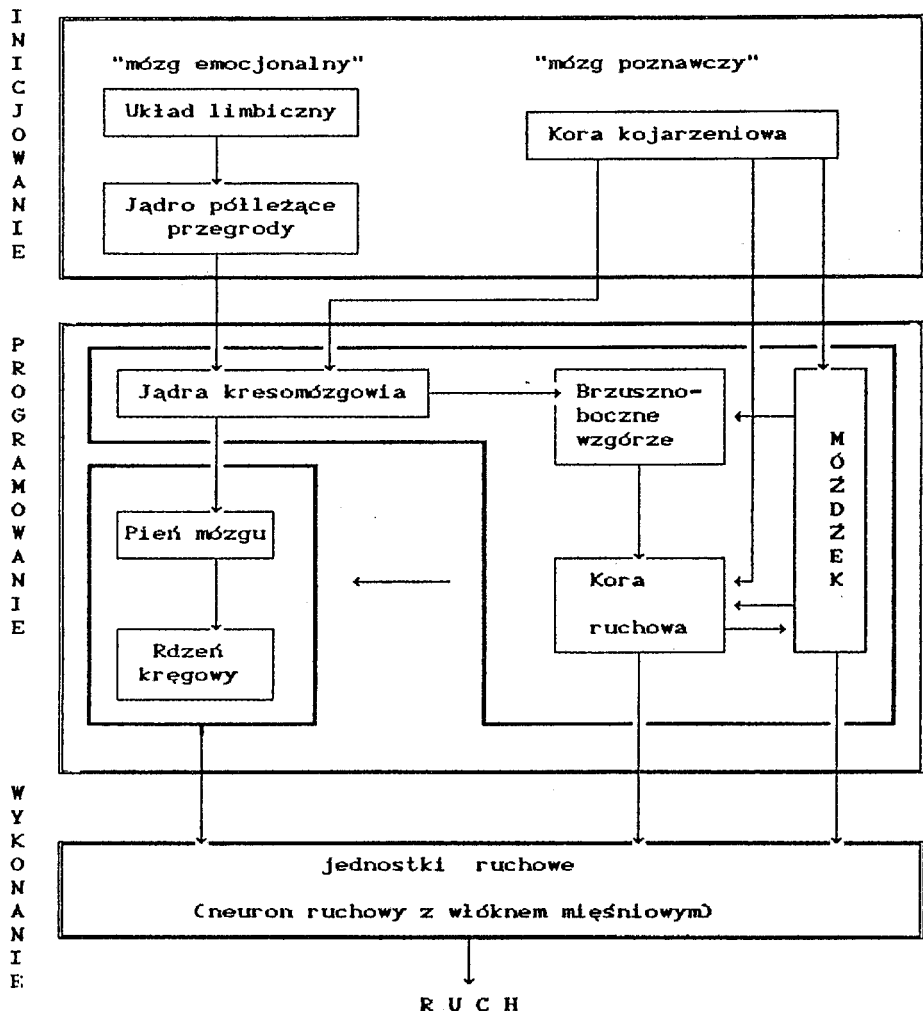
KONCEPCJA MOGENSONA

Pojęcie "zachowania się" obejmuje szereg czynności behawioralnych (najczęściej ruchowych) nazwanych działaniami, które oprócz zaspokajania potrzeb biologicznych służą ochronie przed niebezpieczeństwem, ułatwiają poznawanie otoczenia, umożliwiają organizowanie grup społecznych, itp. Tak więc działania są drugim, obok odbioru bodźców, elementem sprzęgającym jednostkę z otaczającym ją światem. Do inicjacji działania przy-

czynia się zintegrowana czynność OUN obejmująca: procesy poznawcze, percepcyjne ("mózg poznawczy", *cognitive brain*), procesy emocjonalne ("mózg emocjonalny", *emotive brain*) (Konorski 1969).

Organizację neuronalnych mechanizmów "przekładających" procesy emocjonalne i poznawcze na zachowanie motoryczne przedstawia poniższy schemat zaproponowany przez Mogensona (1980) (rys. 4).

"Mózg poznawczy" topograficznie zlokalizowany w korze asocjacyjnej, inicjując odpo-



Rys. 4. Schemat strukturalny powstawania zaburzeń w zachowaniu, na skutek działania bodźców emocjonalnych, (według Mogensona i wsp. 1980).

wiedź motoryczną pod wpływem procesów percepcyjnych, przyczynia się do uruchomienia adaptacyjnych czynności ruchowych, umożliwiających doprowadzenie określonych zachowań behawioralnych do końca (Kornhuber 1974). Z kolei "mózg emocjonalny", którego odpowiednikiem anatomicznym jest układ limbiczny, inicjuje działania związane ze stanami emocjonalnymi i popędowymi (Graybiel 1976). Szczególną rolę w omawianym procesie odgrywa kora przedczołowa, która mając połączenia ze strukturami limbicznymi przodomózgowia z jednej strony oraz z pozostałymi polami kojarzeniowymi z drugiej, przyczynia się do skoordynowanego i funkcjonalnie zintegrowanego działania obu systemów (Nauta 1971).

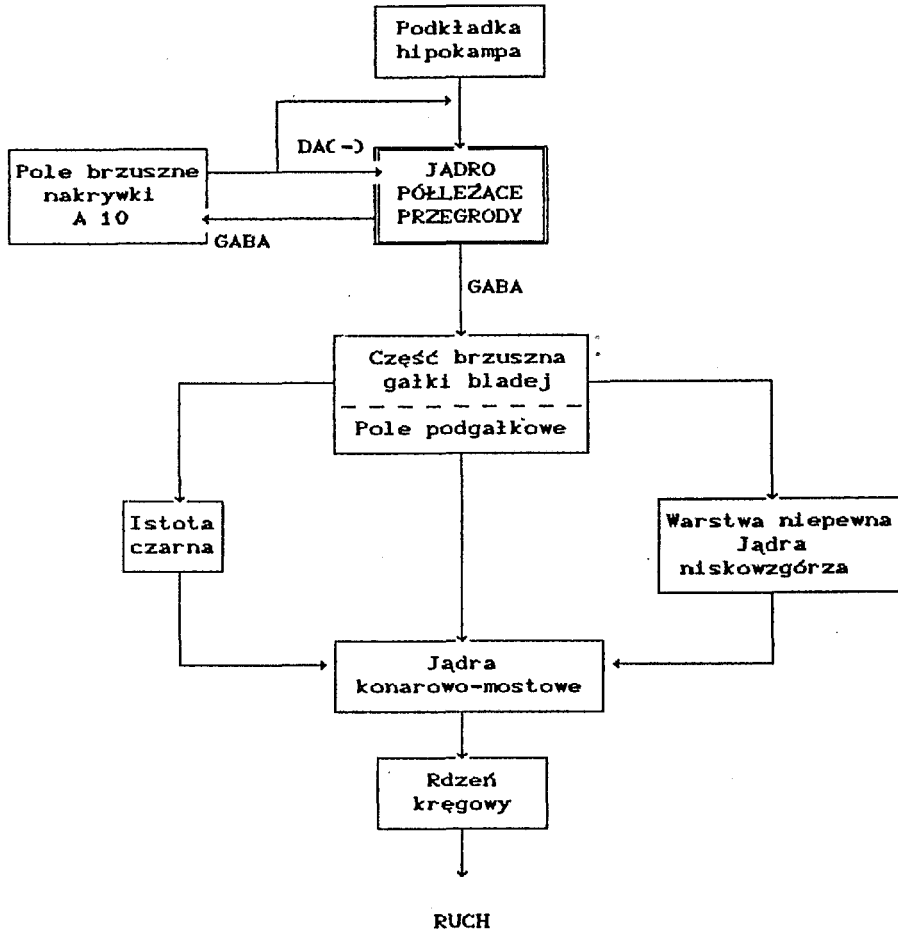
Z funkcjonalnego punktu widzenia układ motoryczny jest zorganizowany w sposób kompleksowy, ale wyraźnie hierarchiczny - ze wzrastającą integracją sensoryczno-motoryczną, idąc w górę od pojedynczych, obwodowych neuronów ruchowych, poprzez rdzeń kręgowy i pień mózgu, do nadrzędnych ośrodków ruchowych znajdujących się w korze mózgu, jądrach kresomózgowia i mózdzku (Bernstein 1967). U niższych kręgowców (gady, ryby), jądra kresomózgowia reprezentują najprawdopodobniej najwyższy poziom integracji motorycznej. Zachowanie zwierząt jest w dużym stopniu stereotypowe (Romer 1964). U gryzoni i niższych ssaków, u których dominuje zachowanie popędowe, układ limbiczny zachowuje główną rolę w inicjacji odpowiedzi behawioralnej (MacLean 1970). U wyższych ssaków, wraz z pojawieniem się kory asocjacyjnej, oprócz układu limbicznego ważną rolę zaczynają odgrywać procesy poznawcze, bardzo związane ze wzrostem precyzności i subtelności wykonywanych ruchów.

W omawianej koncepcji najistotniejszym zagadnieniem jest istnienie funkcjonalnego przejścia pomiędzy procesami emocjonalnymi a procesami kontroli motorycznej (Mogenson, Jones i Yim 1980). W przypadku "mózgu emocjonalnego" rolę funkcjonalnego łącznika

między układem limbicznym a jądrami kresomózgowia pełni jądro półleżące przegrody (*nucleus accumbens septi* - NAS), będące równocześnie "filtrem" impulsów płynących z przodomózgowia limbicznego do zwojów podstawy mózgu (Graybiel 1976). Analogiczną funkcję w przypadku "mózgu poznawczego" pełni jądro ogoniaste. Oba mechanizmy "bramkowania" znajdują się pod kontrolą projekcji dopaminergicznej odpowiednio z pola brzuszno-nakrywkowego czy istoty czarnej oraz serotonergicznej z jąder szwu (Jones, Mogenson i Wu 1980).

Jądro półleżące przegrody (NAS) otrzymuje aferentną projekcję z podkładki hipokampa, jąder migdałowych i innych struktur przodomózgowia limbicznego oraz mezolimbiczne, dopaminergiczne unerwienie z pola brzuszno-nakrywkowego A10 (Raisman i in. 1966, Ungerstedt 1971) (rys. 5). Opisany wcześniej mechanizm "bramkowania" (filtrowania) w NAS jest głównie związany z aktywacją dopaminergicznych neuronów pola A10, które wyhamowują pobudzającą, eferentną projekcję hipokampalną poprzez zlokalizowane na jej zakończeniach autoreceptory D (Yang i Mogenson 1987). W ten oto sposób jądra półleżące przegrody blokując dopływ informacji z jednych struktur układu limbicznego (np. z hipokampów) mogą jednocześnie torować przewodzenie impulsów z innych (np. z jąder migdałowych). Eferentna projekcja z jąder półleżących przegrody (w przeważającej mierze GABAergiczna) zmierza do brzuszno-nakrywkowego odcinka gałki bladej oraz do tzw. pola podgałkowego obejmującego boczne podwzgórze i istotę bezimienną (Williams i in. 1977, Nagy i in. 1978) (ryc. 5).

Z gałki bladej impulsy przekazywane są dalej drogą bezpośrednią lub pośrednią (poprzez istotę czarną, warstwę niepewną i jądra niskowzgórzowe) do jąder konarowo-mostowych bocznej części istoty szarej środkowej, będących zasadniczym elementem składowym śródmózgowiowego regionu motorycznego. Jądra konarowo-mostowe aktywując wzorce zachowań ruchowych powodują rozpoczęcie



Rys. 5. Schemat funkcjonalny zmian w zachowaniu na skutek działania bodźców emocjonalnych (Mogenson i wsp., 1980).

ruchu (Yang i Mogenson 1987). W ten oto sposób dochodzi do funkcjonalnego przejścia pomiędzy procesami emocjonalnymi z jednej strony, a zachowaniem motorycznym z drugiej.

PODSUMOWANIE

Struktury limbiczne wężomózgowia, odpowiednik płata skroniowego u ludzi, są unerwione między innymi przez neurony GABAergiczne, serotonergiczne oraz glutamatergiczne. Te i inne systemy neuroprze-

źnikowe pełnią niezwykle istotną rolę w przekazywaniu impulsów (*first messengers*) w synapsach, pośrednicząc w ten sposób w wymianie informacji między strukturami mózgu. Niektóre z nich np. neurony GABAergiczne i związane z nimi receptory benzodiazepinowe, od dawna wiązano z regulacją procesów emocjonalnych. Jądra limbiczne, w tym przede wszystkim hipokampy, mają zdolność do kumulacji benzodiazepin po ich obwodowym podaniu. Lokalne, dostrukturalne (do hipokampów) iniekcje bardzo małych dawek agonistów benzodiazepinowych powo-

dują w zwierzęcych modelach reakcji lękowych wystąpienie bardzo wyraźnego efektu przeciwłękowego, (Stefański i wsp. 1992, 1993a,b). Podobnie działają wstrzyknięci do hipokampów i jąder półleżących, agoniści receptorów serotoninowych 5-HT_{1A} (np. buspiron) (Stefański i wsp. 1993a,b) oraz antagoniści receptorów NMDA (dizolcypina) (Jessa i wsp., wyniki w przygotowaniu).

Mechanizmu podobnego wpływu różnych grup agonistów i antagonistów neuroprzekaznikowych należy szukać we wspólnym działaniu nasilającym czynność "filtra" hipokampalnego, opisanego przez Graya jako behawioralny system hamujący. Podłożem neurofizjologicznym opisanego zjawiska jest, jak się wydaje, hamowanie aktywności lokalnych populacji neuronalnych (głównie drogą hiperpolaryzacji błon komórkowych) przez benzodiazepiny, agonistów receptora 5-HT_{1A} i antagonistów receptora NMDA. Wyrazem nasilenia procesów hamowania jest wspólny dla wymienionych grup leków efekt przeciwdrgawkowy, zjawisko szczególnie istotne przy rozważaniu funkcji struktur płata skroniowego (Danysz i Płaźnik, 1992; Wada i wsp. 1993). Nawiasem mówiąc, otrzymane wyniki potwierdzają wcześniejsze obserwacje o współistnieniu działania przeciwłękowego i przeciwdrgawkowego, zjawisko zanotowane po raz pierwszy przy okazji wprowadzania do terapii barbituranów. Świadczy to o roli, jaką w regulacji czynności emocjonalnej odgrywają zmiany w zakresie podstawowego poziomu pobudliwości i aktywności limbicznych jąder płata skroniowego.

PIŚMIENNICTWO

1. Alger B.E., Teyler T.J.: Long-term and short-term plasticity in the CA1, CA3 and dentate regions of the rat hippocampal slice. *Brain Res.* 1976, 111, 463-480.
2. Andersen P.: Long-lasting facilitation of synaptic transmission. In: Elliot K & Whelan J. *Functions of the septo-hippocampal system.* Ciba Foundation Symposium 58. Elsevier Amsterdam 1978, 87-182.
3. Assaf S.Y., Miller J.J.: Neuronal transmission in the dentate gyrus: role of inhibitory mechanisms. *Brain Res.* 1978, 151, 587-592.
4. Assaf S.Y., Mason S.T., Miller J.J.: Noradrenergic modulation of neuronal transmission between the entorhinal cortex and the dentate gyrus of the rat. *J. Physiology.* 1979, 292, str. 52.
5. Berger T.W., Thompson R.F.: Neuronal plasticity in the limbic system during classical conditioning of the rabbit nictitating membrane response: 1. The Hippocampus. *Brain Res.* 1978, 145, 323-346.
6. Bernstein N.: *The coordination and regulation of movements.* Pergamon Press, Oxford 1967.
7. Bochenek A., Reicher M.: *Anatomia człowieka.* PZWL, Warszawa 1981.
8. Broca P.: *Anatomie comparee des circonvolutions cerebrales. Le grand lobe limbique et la scissure limbique dans le serie des mammiferes.* *Rev. Anthropol.* Ser 2, 1878, 1, 385-498.
9. Brodal A.: *Neurological anatomy in relation to clinical medicine.* 3 Ed. Oxford University Press, New York & Oxford 1981, 689-690.
10. Danysz W., Płaźnik A.: Aminokwasy pobudzające - ocena perspektyw terapeutycznych. *Polski Tyg. Lek.* 1991, 46, 629-630.
11. Gołąb B.K.: *Anatomia czynnościowa ośrodkowego układu nerwowego.* PZWL, Warszawa 1990.
12. Gray J.A.: The behavioural inhibition system: a possible substrate for anxiety. In: Feldman M.P. And Broadhurst A.M. (Eds) *Theoretical and experimental basis of behaviour modification.* Wiley, London 1976, 3-41.
13. Gray J.A.: *Precis of the neuropsychology of anxiety: An enquiry into the functions of the septo-hippocampal system.* *Behav. Brain Sci.* 1982a, 5, 469-534.
14. Gray J.A.: *The neuropsychology of anxiety.* Oxford University Press, Oxford 1982b.
15. Gray J.A., McNaughton N.: Comparison between the behavioural effects of septal and hippocampal lesions: a review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1983, 7, 119-188.
16. Graybiel A.M.: *Input-output anatomy of the basal ganglia.* In *Symposium Lecture, Proc. Soc. Neurosci., Toronto, Canada 1976.*
17. Hirsh R.: The hippocampus and contextual retrieval of information from memory: a theory. *Behav. Biology.* 1974, 12, 421-444.
18. Jones D.J., Mogenson G.J., Wu M.: Injections of dopaminergic, cholinergic, serotonergic and GABAergic drugs into the nucleus accumbens: effects on locomotor activity in the rat. *Neuropharmacology.* 1980, 20, 29-37.
19. Klimble D.P.: Choice behavior in rats with hippocampal lesions. In: Isaacson RL & Pribram KH (Eds) *The hippocampus: 2. Neurophysiology and behaviour.* Plenum Press, New York 1975, 309-326.
20. Kiver H., Bucy P.C.: Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Arch. Neurol. Psychiat.* 1939, 42, 979-1000.
21. Konorski J.: *Integracyjna działalność mózgu.* PWN, Warszawa 1969.

22. Kornhuber H.H.: Cerebral cortex, cerebellum and basal ganglia: an introduction to their functions. In: Schmitt F.O. & Worden F.G. *The Neurosciences, Third Study Program*. MIT Press, Cambridge 1974, 267-280.
23. Mac Lean P.: Some psychiatric implication of physiological studies on frontotemporal portions of limbic system (visceral brain). *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1952, 4, 407-418.
24. Mac Lean P.D.: The trune brain, emotion and scientific bias. In Schmitt F.O. (Ed). *The Neurosciences, second study program*. Rockefeller Univ. Press, New York 1970, 336-349.
25. Mogenson G.J., Jones D.L., Yim C.Y.: From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Progress in Neurobiology.* 1980, 14, 69-97.
26. Nagy J.I., Carter D.A., Fibiger H.C.: Anterior striatal projections to the globus pallidus, endopeduncular nucleus and substantia nigra: the GABA connection. *Brain Res.* 1978, 158, 15-29.
27. Nauta W.J.H.: Hippocampal projections and related neural pathways to the mid-brain in the cat. *Brain.* 1958, 81, 319-341.
28. Nauta W.J.H.: The problem of the frontal lobe: a reinterpretation. *J. Psychiat. Res.* 1971, 8, 167-187.
29. Nestoros J.N.: Anxiety as a state diminished GABA-ergic neurotransmission resulting from too frequent recruitment of GABA-ergic neurons: a neurophysiological model. *Prog. Neuro- Psychopharmacol. Biol. Psychiat.* 1981, 5, 591-594. jaką w regulacji czynności emocjonalnej
30. Papez J.W.: A proposed mechanism of emotion. *Arch. Neurol. Psychiat.* 1937, 38, 725-743.
31. Parmeggiani P.L., Azzaroni A., Lenzi P.: On the functional significance of the circuit of Papez. *Brain Res.* 1971, 30, 357-374.
32. Parmeggiani P.L., Lenzi P., Azzaroni A.: Transfer of the hippocampal output by the anterior thalamic nuclei. *Brain Res.* 1974, 67, 269-278.
33. Raisman G., Cowan W.M., Powell T.P.S.: An experimental analysis of the efferent projections of the hippocampus. *Brain.* 1966, 89, 83-108.
34. Romer A.S.: *The Vertebrate Body*. W.B.Saunders Co., Philadelphia 1964.
35. Rudel A.P., Fox S.E., Ranck J.B. Jr.: Hippocampal excitability phase-locked to the theta rhythm in walking rats. *Experimental Neurology.* 1980, 68, 87-96.
36. Sadowski B., Chmurzyński J. A.: *Biologiczne mechanizmy zachowania*. PWN, 1989.
37. Segal M.: Changes in interhemispheric hippocampal responses during conditioning in the awake rat. *Exp. Brain Res.* 1977a, 29, 553-565.
38. Segal M.: Excitability changes in rat hippocampus during conditioning. *Exp. Neurology.* 1977b, 55, 67-73.
39. Segal M.: The effects of brainstem priming stimulation on interhemispheric hippocampal responses in the awake rat. *Exp. Brain Res.* 1977c, 28, 529-541.
40. Stefański R., Palejko W., Kostowski W., Płaźnik A.: The comparison of benzodiazepine derivatives and serotonergic agonists and antagonists in two animal models of anxiety. *Neuropharmacology.* 1992, 31, 1251-1258.
41. Stefański R., Palejko W., Bidziński A., Kostowski W., Płaźnik A.: Serotonergic innervation of the hippocampus and nucleus accumbens septi and the anxiolytic-like action of the 5-HT₃ receptor antagonists. *Neuropharmacology.* 1993, 32, 987-993.
42. Stefański R., Palejko W., Bidziński A., Kostowski W., Płaźnik A.: Serotonergic innervation of the hippocampus and nucleus accumbens septi and the anxiolytic-like action of midazolam and 5-HT_{1A} receptor agonists. *Neuropharmacology.* 1993, 32, 977-985.
43. Swanson L.W.: The hippocampus and the concept of the limbic system. In: Seifert W. (Ed) *Neurobiology of the Hippocampus*. Academic Press, New York 1983.
44. Ungerstedt U.: Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol. Scand.* 1971, 82 (Suppl. 367), 1-48.
45. Vinogradova O.S.: Functional organization of the limbic system in the process of registration of information: facts and hypotheses. In: Isaaisson R.L., Pribram K.H. (Eds) *The hippocampus: 2. Neurophysiology and Behavior*. Plenum Press, New York 1975, 1-70.
46. Wada Y., Nakamura M., Hasegawa H., Yamaguchi N.: Intra-hippocampal injection of 8-OH-DPAT inhibits partial generalized seizures induced by kindling stimulation in cats. *Neuroscience Letters.* 1993, 159, 179-182.
47. Williams D.J., Crossman A.R., Slater P.: The efferent projections of the nucleus accumbens in rat. *Brain Res.* 1977, 130, 217-227.
48. Yang C.R., Mogenson G.J.: Hippocampal signal transmission to the pedunculopontine nucleus and its regulation by dopamine D receptors in the nucleus accumbens: an electrophysiological and behavioural study. *Neuroscience.* 1987, 23, 1041-1055.

*Adres: Dr Roman Stefański, Zakład Fizjologii i Farmakologii Układu Nerwowego IPiN,
Al. Sobieskiego 119, 02-957 Warszawa.*