

BIOHEMIJSKE OSNOVE ANKSIOZNOSTI

Srbobran Miljković¹, Suzana Tošić-Golubović², Vladimir Đorđević³

¹Medicinski fakultet u Nišu

²Klinika za psihijatriju Klinički centar Niš

³Klinika za zaštitu mentalnog zdravlja i bolesti razvojnog doba, Niš

Kratak sadržaj: U genezu anksioznosti uključeni su različiti etiološki faktori. Među njima sve značajniji su biohemijski faktori, koje treba i razmatrati kroz promene u najznačajnijim neurotransmiterskim sistemima. Uloga serotonina je kontradiktorna, jer hiperserotonergija ima anksiogena, ali i anksiolitička svojstva. To ukazuje da ulogu serotonina treba razmatrati u svetlu interakcija sa noradrenergičkim i GABA-ergičkim sistemom. Noradrenergički sistem je delimično odgovoran za nastanak anksioznosti, jer je pod uticajem niza neurotransmiterskih sistema. Na njega inhibitorno deluju noradrenalin, serotonin, GABA, glicin, dok ekscitatornu ulogu imaju acetilholin, glutamat, supstancija P. Blokada receptora GABA-e dovodi do porasta anksioznosti, dok stimulacija istih ima za posledicu sniženje anksioznosti. Anksioznost je produkt složenih interakcija različitih neurotransmiterskih, ali i drugih neurobioloških sistema. Izgleda da dominantnu ulogu imaju noradrenergički, serotonergički, gabaergički neurotransmiterski sistem, kao i nerupektidi i neuromodulatori.

Ključne reči: anksioznost, noradrenergički, serotonergički, gabaergički neurotransmiterski sistem, nerupektidi, neuromodulatori

Uvod

Anksioznost-ubikvitarna pojava, je sadržana u brojnim psihopatološkim poremećajima. Prilikom razmatranja biohemijskih osnova anksioznosti, može se činiti kliničaru lakšim ukoliko pođe sa psihopatoloških aspekata razmatrajući pojedine kliničke entitete u kojima je anksioznost dominantni simptom. Ipak, s obzirom na raznovrsnost kliničkih ispoljavanja anksioznih poremećaja, čini se smisaonim da se razmatra fundamentalni aspekt, odnosno poremećaji pojedinih neurotransmiterskih sistema, koji mogu biti u osnovi različitih kliničkih ispoljavanja.

Uloga serotonergičkog sistema u nastanku anksioznosti

Uloga serotonina je kontradiktorna, jer se ističe da hiperserotonergija ima anksiogena, ali i anksiolitička svojstva (1, 2). Serotonin, ali ni njegov prekursor

triptofan ne dovode do pojave paničnog napada. Naprotiv, oni snižavaju nivoe anksioznosti. Facilitacija serotonergičke aktivnosti različitim preparatima može da spreči javljanje paničnih napada, mada se koncentracija metabolita serotonina u likvoru 5-hidroksi indol sirćetne kiseline (5-HIAA) ne razlikuje u pacijenata sa paničnim poremećajem u poređenju sa kontrolnom grupom (3). Suprotno tome, fenfluramin kao indirektni serotoninski agonist, provocira anksioznost koja nije vezana samo za panični napad (4).

Aktivacija serotoninskih receptora neselektivnim 5-HT₂ agonistom, m-hlorfenilpiperazinom (m-CPP), metabolitom serotonergičkog antidepresiva trazodona (Tabela 1), dovodi do porasta anksioznosti i agresivnosti u pacijenata s generalizovanim anksioznim poremećajem (GAD) (5). Aplikovan u malim dozama, m-CPP provocira panične napade kod osoba obolelih od paničnog poremećaja. Njegova aplikacija u velikim dozama izaziva panične napade i kod zdravih osoba. Ove činjenice bi mogle ukazati na postojanje hipersenzibilnosti 5-HT receptora u pacijenata sa paničnim poremećajem.

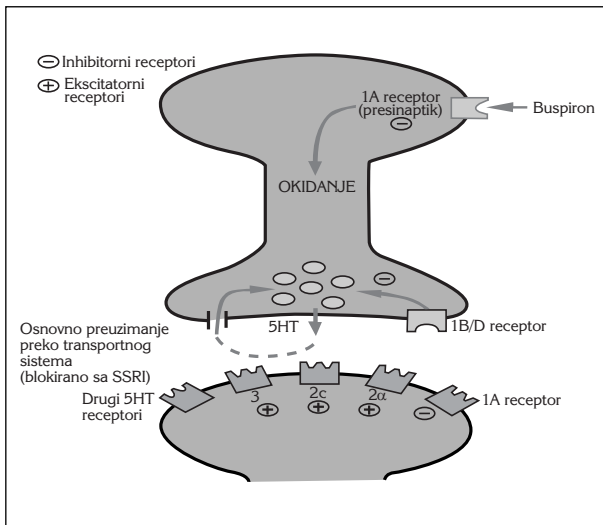
Specifični antagonisti 5-HT₃ receptora pokazuju anksiolitičke efekte, dok antagonisti 5-HT₂ receptora ne deluju anksiolitički. Buspiron, parcijalni agonist 5-HT_{1a}, pokazuje anksiolitički efekat preko

Adresa autora:

Suzana Tošić-Golubović
Durlan II, Trebinjska 21
18000 Niš
Tel: 018 571 130
e-mail: gnebojsa@bankerinter.net

Tabela 1 Neurotransmiteri uključeni u etiologiju paničnog poremećaja

Transmitter	Izaziva panični napad	Redukuje panični napad
GABA	Flumazenil FG7142	Visoko potentni benzodiazepini
Serotonin (5-HT)	m-hlorfenilpiperazin (mCPP) Trošenje triptofana (kod tretman paničnog poremećaja)	SSRI ili triciklici (dugotrajna primena) Triptofan, 5-HT (5-HTP)
Noradrenalin	Johimbin, Isoproterenol, ali ova aktivnost nije specifična za panični poremećaj	



Slika 1 Serotonergički neuron i receptori 5HT-1 (pre i postsinoptički) i 5HT-2 su važni za GAD

inhibicije oslobađanja serotonina stimulisanjem presinaptičkih auto receptora ili pojačavanjem postsinaptičke receptorske aktivnosti (5, 6) (Slika 1). Blokada sinteze serotonina, kao i sniženje serotonergije imaju anksiolitički efekat. Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI) blokiraju ponovno preuzimanje serotonina iz sinapse nazad u ćeliju, čime povećavaju raspoloživost neurotransmitera da stimuliše postsinaptičke receptore. SSRI i triciklici, prilikom inicijalne aplikacije mogu delovati anksiozno, pogoršavajući simptome paničnog napada (7), dok pri dužoj primeni deluju anksiolitički. Ove činjenice se objašnjavaju dvojako. Jedan broj autora (2, 3) nastanak paničnog poremećaja objašnjavaju povišenim nivoima samog serotonina, ili hipersenzitivnošću postsinaptičkih receptora za serotonin. U ovom slučaju

akutna egzacerbacija anksioznosti prilikom aplikacije SSRI i tricikličnih antidepresiva bila bi posledica inicijalnog porasta koncentracije serotonina u sinapsi. Kasnija anksioliza mogla bi biti rezultat postepene postsinaptičke donje nishodne regulacije ovih receptora, koja se sa protokom vremena javlja prilikom uzimanja navedenih antidepresiva (8). Drugi autori smatraju da se radi o regionalnom serotoninskom deficitu u periakveduktalnim sivim masama, koji je odgovoran za nastanak paničnih napada (9). Serotonin u navedenoj regiji ispoljava inhibitornu ulogu i sprečava pojavu paničnih simptoma.

Inicijalna pojava anksioznosti kod primene serotoninskih agenasa (5-hidroksitriptofana, klonidina, SSRI) mogla bi biti uzrokovana porastom nivoa serotonina uslovljenog stimulacijom presinaptičkih 5-HT_{1A} autoreceptora, te na taj način uslovljava tranzitorni pad u koncentraciji serotonina u sinapsi. U osnovi hipersenzibilizacije postsinaptičkih 5-HT₁ i 5-HT₃ receptora, kao i hiposenzibilizacije presinaptičkih 5HT_{1A} autoreceptora, leži smanjena produkcija serotonina (10).

Nivoi serotonina u likvoru (CSF) su niži u pacijentima sa generalizovanim anksioznim poremećajem (GAD), nego u zdravih subjekata (11). Mnogi antidepresivi, amitriptilin, klomipramin su antagonisti 5HT₂ receptora i deluju i anksiolitički (12). Anksiolitičke efekte 5HT_{2A} antagonisti mogu postizati sprečavanjem dejstva m-CPP. Dugotrajna primena SSRI-a i inhibitora mono-aminooksidaze (MAOI), takođe dovodi do desenzitizacije ovih receptora, čime se objašnjava anksiolitički efekat ovih antidepresiva (13, 14). Učestalije serotonina u GAD potkrepljeno je i rezultatima genetskih ispitivanja. Ona ukazuju da je polimorfizam genetske regulacije serotonergičkog transportnog sistema odgovoran za zastupljenost anksioznih crta ličnosti (15, 16).

Rezultati pokazuju da je uloga serotonina kontradiktorna, jer se ističe da hiperserotonergija ima anksiozno, ali i anksiolitička svojstva. Iz tih razloga ulogu serotonina treba razmatrati u svetlu interakcija sa noradrenergičkim i GABA-ergičkim sistemom (17).

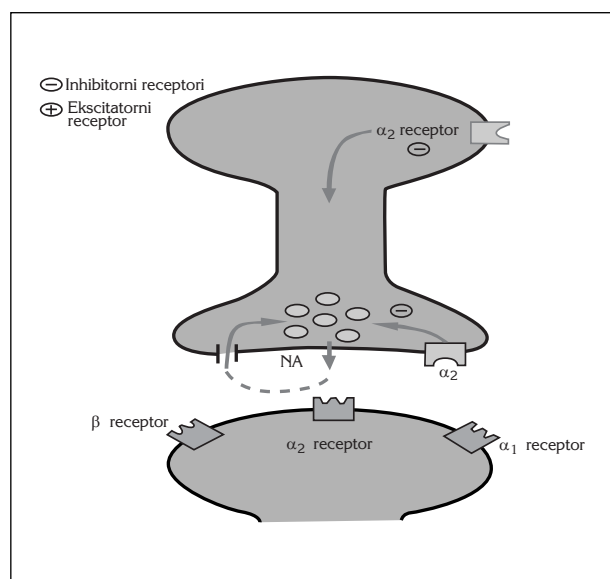
Uloga noradrenergičkog sistema u nastanku anksioznosti

Anksiozno i anksiolitička svojstva različitih lekova i hemijskih supstancija ostvaruju svoje efekte preko noradrenergičkog (NA) sistema. Hiperaktivnost alfa adrenergičkog sistema ima značajnu ulogu u nastanku anksioznosti, dok pojačana beta adrenergička aktivnost ima uticaj na periferne manifestacije anksioznosti. Johimbin, antagonist alfa-2 receptora (Tabela 1), uslovljava porast koncentracije NA u sinapsi, što rezultira pojavom paničnih napada u 60% obolelih od paničnog poremećaja i u samo 5% zdravih (18). Isoproterenol, nespecifični neselektivni beta agonist, deluje anksiozno preko aktivacije beta

adrenergičkog sistema, te može indukovati panične napade uslovljavajući pojavu palpitacija, koje pacijenti pogrešno interpretiraju. Sa druge strane beta blokera deluju blago anksiolitički, uz redukciju telesnih aspekata anksioznosti. Klonidin (alfa-2 agonist) sniženjem noradrenergijske uslovljava sedaciju. Studije koje su pokušavale da mere noradrenergičku aktivnost kod anksioznih poremećaja preko NA metabolita 3-metoksi-4-hidroksifenilglikola (MHPG), dale su kontradiktorne rezultate (3, 9, 19). Zabeleženi su sniženi nivoi ovog metabolita u krvi pacijenata obolelih od paničnog poremećaja (8), kao i kod paničnih napada uzrokovanih laktaima. Kod depresivnih pacijenata sa paničnim napadima nađeno je povišenje koncentracije ovog metabolita u plazmi i urinu (20). Po rezultatima većine studija, nivoi pomenutog metabolita (MHPG) u pacijenata sa GAD u miru se ne razlikuju u odnosu na kontrolnu grupu (19). Isto važi i za enzime odgovorne za razgradnju kateholamina monoaminoxidazu-A (MAO-A) i katehol-o-metiltransferazu (COMT). Među adrenergičkim receptorima samo je alfa-2 receptor od važnosti za GAD (Slika 2).

Kod pacijenta obolelih od GAD, depresije, paničnog poremećaja postoji snižen, aplatiran odgovor hormona rasta (GH) na stimulaciju alfa-2 parcijalnog agonista klonidina. Ovo ukazuje na hiposenzitivnost postsinaptičkih alfa-2 receptora koja je sa svoje strane posledica ekscitativnog oslobađanja noradrenalina (NA), ili pak abnormalnosti GH povratnog mehanizma (21).

Iz navedenih primera, može se videti da je noradrenergički sistem samo delimično odgovoran za nastanak anksioznosti. Locus ceruleus (LC) je pod



Slika 2 Noradrenergički neuron i receptori. Presinaptički α_2 receptor je važan za anksioznost. Postsinaptički β receptor je odgovoran za pojavu vegetativnih znakova anksioznosti.

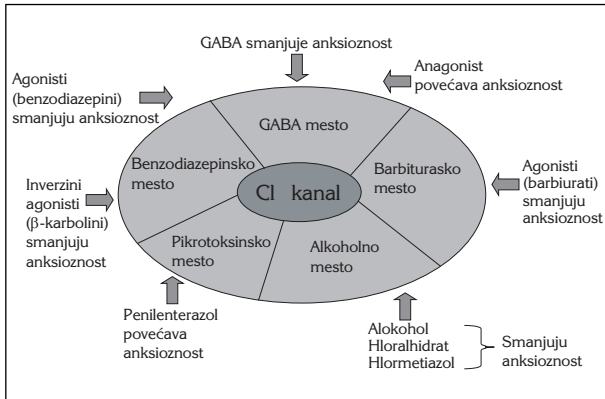
uticajem niza neurotransmiterskih sistema, te tako na njega inhibiorno deluju noradrenalin, serotonin, GABA i glicin, dok ekscitatornu ulogu imaju acetilholin, glutamat, supstancija P (3).

U patogenezi anksioznosti od važnosti je međudodnos serotonergičke i drugih modaliteta neurotransmisije. Serotonin inhibira pražnjenje NA u locusa coeruleusa (LC), čime ostvaruje anksiolitički efekat. Narušeni serotonergički inhibicioni uticaj na noradrenergički sistem, osobito u oblasti LC učestvuje u nastanku anksioznosti, pa iz tih razloga specifični inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (fluvoksamin i fluoksetin) svoj anksiolitički efekat ostvaruju upravo serotonergičkom inhibicijom noradrenergičkog sistema locusa coeruleusa (10, 16). Pojačana noradrenergička aktivnost olakšava pražnjenje serotonina iz jedara raphe čime se uspostavlja ravnoteža između ova dva neurotransmitera, te bi narušavanje ove ravnoteže rezultiralo anksioznošću.

Uloga GABA-ergičkog sistema u nastanku anksioznosti

Gama-aminobuterna kiselina (GABA) je glavni inhibicioni neurotransmiter u mozgu. Kada se receptori GABA-e blokiraju dolazi do porasta anksioznosti, a kad su stimulisani, benzodiazepinima na primer, dolazi do opadanja anksioznosti. GABA-ergički procesi moduliraju stanje straha i ponašanja koja se u tim stanjima ispoljavaju direktnom inhibicijom neurotransmiterskih sistema u CNS ili preko inhibicionog delovanja na ekscitatorne uticaje.

Anksiolitičko delovanje benzodiazepina verovatno se odvija posredstvom 5-HT sistema. Agonizacija i blokada 5-HT sistema uz primenu benzodiazepina pokazala je kontradiktorne rezultate. Ne može se sa sigurnošću tvrditi da li GABA lizira anksioznost posredno, preko serotonergičkog sistema (GABA agonisti smanjuju, dok antagonisti povećavaju obrt serotonina), ili neposredno direktnom inhibicijom noradrenergičkog sistema LC. GABA i benzodiazepini pokazuju jasan inhibicioni efekat na serotonergičke neurone raphe, amigdalnog kompleksa, kao i na neurone LC, pa se često efekti GABA poistovećuju sa benzodiazepinskim efektima, što nije slučaj (3). Postoji jasna korelacija povišenja GABA-ergične neurotransmisije i sedativnog i hipnotičkog efekta, ali ne i anksiolitičkog. Objašnjenje treba tražiti u strukturi GABA-A i benzodiazepinskih receptora. GABA-A receptor je postsinaptički hlorni kanal (jonofora) koji se sastoji iz dva dela. Prvi je pikrotoksični receptor za koji se mogu vezivati barbiturati ili valproat ispoljavajući svoje antikonvulzivne efekte. Drugi deo je benzodiazepinski receptor za koji se vezuju benzodiazepini dovodeći do facilitacije GABA-om posredovanog otvaranja hlornog kanala rezultirajući antikonvulzivnim, sedativnim, hipnotičkim i u manjoj meri miorelaksacionim efektima. Anksiolitički efekat benzodiazepina ostvaruje se



Slika 3 Uloga GABA-A receptora kod anksioznosti. Agensi koji potenciraju GABA aktivnosti utiču na otvaranje hlornog kanala i redukciju anksioznosti. Suprotni mehanizmi koji dovode do redukcije GABA-A aktivnosti uslovljavaju porast anksioznosti.

vezivanjem za GABA-nezavisni tip I benzodiazepinski receptor (22, 23). Na *slici 3* je prikazan anksiolitički i anksiogeni efekat pojedinih hemijskih supstanci koje svoje efekte ostvaruju preko navedenih mesta u ovom receptorskom kompleksu. Endogena GABA se vezuje za ovaj kompleks dovodeći do hiperpolarizacije membrane i otvaranja hlornog kanala koji se nalazi u centru ovog receptorskog kompleksa. U normalnim okolnostima benzodiazepinski antagonist flumazenil (*Tabela 1*) nema direktne efekte na GABA funkcije i inverzni agonist FG 7142 smanjuje efekte GABA-e (24).

Benzodiazepinski receptor modulira anksioznost dvojako: agonizacija uslovljava anksiolizu (kod primene benzodiazepina); vezivanje endogenih beta-karbolina i purina, kao i antagonista benzodiazepinskih receptora, rezultira porastom anksioznosti i pojavom paničnih ataka (25, 26). Anksiolitički efekat agonista benzodiazepinskih receptora (egzo i endogenih liganda) ostvaruje se dvojako, direktnim uticajem na LC, ili posrednom facilitacijom septohipokampalnog sistema filtriranja informacija i bihevioralne inhibicije (22).

Uloga nerupeptida i neuromodulatora u nastanku anksioznosti

Novija istraživanja su se bavila neuromodulatornim uticajem pojedinih neuropeptida na anksiozna ispoljavanja. Došlo se do podataka da u depresija postoji sniženje neuropeptida Y i da je intenzitet anksioznosti u sklopu depresivnog sindroma proporcionalan sniženju koncentracije pomenutog peptida (20). Od važnosti je i uticaj holecistokinina na provokaciju anksioznosti i paničnih napada u pacijenata koji boluju od paničnog poremećaja. Holecistokinin (CCK) je neurotransmiter koji je u stalnoj interakciji sa GABA-ergičkim, serotonergičkim i noradrenergičkim sistemom vršeci modulatornu ulogu u procesima anksioznosti. Malo je dokaza o ulozi ovog neurotransmitera u GAD. U literaturi se navodi primer da injekcija pentagastrina, agonista tipa B receptora za CCK, uslovljava razvoj paničnih napada u pacijenata s GAD u mnogo većem stepenu u odnosu na zdrave subjekte (9). Do sada nije evidentiran povoljan terapijski efekat CCK-4 antagonista u terapiji spontaninih paničnih napada, i ako mogu blokirati razvoj paničnih napada provociranih primenom CCK-4. Serotonergičke strukture blokiraju oslobađanje CCK, a takođe i SSRI sprečavaju CCK provokaciju paničnih napada (27, 28). Sve ovo ukazuje na hiposerotonergičku dimenziju anksioznosti i anksioznih poremećaja.

Zaključak

Može se reći da, i pored veoma velikog razvoja i nepretka u neuronaukama, mnoga pitanja o prirodi i biološkim korelatima anksioznosti još uvek nisu do kraja istražena i potvrđena. Ono što je sigurno, je da se za nastanak i održavanje patološke anksioznosti ne može okriviti samo jedan od neurobioloških sistema. Anksioznost je, kao i ostala normalna i psihopatološka ispoljavanja u sklopu naših mentalnih funkcija, produkt složenih interakcija različitih neurotransmiterskih, ali i drugih neurobioloških sistema. Izgleda da dominantnu ulogu imaju noradrenergički, serotonergički, gabaergički neurotransmiterski sistem, kao i nerupeptidi i neuromodulatori (holecistokinin, laktati, ugljendioksid, adenzin). Na razvoj neurobioloških disbalansa, koji stoje u osnovi anksioznosti, utiču genetska predispozicija, ali i psiho-socijalni uticaji, što anksioznost čini još složenijim, multifaktorski uslovljenim poremećajem.

BIOCHEMISTRY BASIS OF ANXIETY

Srbobran Miljković¹, Suzana Tošić-Golubović², Vladimir Đorđević³

¹*Faculty of Medicine, Niš,*
²*Psychiatry Clinic, Clinical Center, Niš,*
³*Clinic for Mental Health Protection and
 Child and Adolescent Psychiatry Disorders, Niš*

Summary: Several ethnologic factors are involved in genesis of anxiety. Among them significant are biochemistry factors that have to be considered through changes in the most significant neurotransmitters systems. The role of serotonin is contradict, because the conditions of hyperserotonergic might have anxiolytic and anxiogenic effects. Because of that serotonin have to be discussed through interactions noradrenergic and gamma aminobutyric acid (GABA-ergic) systems. Noradrenergic system is partially responsible for genesis of anxiety, because it is under the influences of several neurotransmitters. Noradrenaline, serotonin, GABA, glycine have inhibitory effects, while acetylcholine, glutamate, substance P are responsible for excitatory effects. When GABA receptors are blocked anxiety rises, while they are stimulated it falls. Anxiety is a result of the complex interactions of various neurotransmitters, and other neurobiochemistry systems. It seems that noradrenergic, serotonergic, GABA-ergic neurotransmitters systems, as well as neuropeptides and neuromodulators have dominant roles.

Key words: anxiety, noradrenergic, serotonergic, GABA-ergic neurotransmitters, neuropeptides, neuromodulators.

Literatura

1. Ninan PT. The functional anatomy, neurochemistry, and pharmacology of anxiety. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (22): 12–7.
2. Graeff FG. On serotonin and experimental anxiety. *Psychopharmacology* 2002; 163: 467–76.
3. Gross C, Zhuang X, Stark K et al. Serotonin 1A receptor acts during development to establish normal anxiety-like behaviour in the adult. *Nature* 2002; 416: 396–400.
4. Wittchen HU, Hoyer J. Generalized anxiety disorder: nature and course. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl 11): 15–19; discussion 20–1.
5. Lepine JP. The epidemiology of anxiety disorders: Prevalence and societal costs. *J Clin Psychiatr* 2002; 63 (suppl 14): 4–8.
6. Sheehan DV. The management of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(suppl 14): 17–21.
7. Starčević V. Recent advances in the treatment of panic disorder. Program and abstracts of the International Congress of Biological Psychiatry; February 9–13, 2004; Sydney, Australia. Symposium 120.
8. Otto MW, Hong JJ, Safren SA. Benzodiazepine discontinuation difficulties in panic disorder: conceptual model and outcome for cognitive-behavior therapy. *Curr Pharm Des* 2002;8: 75–80.
9. Goddard AW, Brouette T, Almai A et al. Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 681–6.
10. Pollack MH, Allgulander C, Bandelow B, et al. WCA recommendations for the long-term treatment of panic disorder. *CNS Spectr* 2003; 8 (suppl 1): 17–30.
11. Carli V, Sarchiapone M, Camardese G, Romano L, DeRisio S. Mirtazapine in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 661–2.
12. Schatzberg AF. New indications for antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (suppl 11): 9–17.
13. Sheehan D, Iyengar M, Burnham D, Beebe KL. Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine HCl in panic disorder. Program and abstracts of the International Congress of Biological Psychiatry; February 9–13, 2004; Sydney, Australia.
14. Berrios GE, Link C. Anxiety disorders: Clinical section. In: Berrios GE, Porter R, eds. *A History of Clinical Psychiatry*. London: Atholone Press, 1995.
15. Brawmann-Mintzer O, Lydiard RB. Generalized Anxiety Disorders: issues in epidemiology. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (suppl 7): 3–8.
16. Stoudemire A. Epidemiology and psychopharmacology of anxiety in medical patients. *J Clin Psychiatry* 1997; 57 (suppl 7): 51–8.
17. Schweizer E. Generalized anxiety disorders: longitudinal course and pharmacologic treatment. *Psychiatr Clin North Am* 1995; 18: 843–57.
18. Brawmann-Mintzer O, Lydiard RB. Biological basis of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 3): 16–25.

19. Tihonen J, Kuikka J, Rasansen P et al. Cerebral benzodiazepine receptor binding and distribution in generalized anxiety disorder: a fractal analysis. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 463–71.
20. Tokunaga M, Ida I, Higuchi T, Mikuni M. Alteration of benzodiazepine receptor binding potencial in anxiety and somatiform disorders measured by [¹²³I]-lomazenil SPECT. *Rad Medicine* 1997; 15: 163–9.
21. Brewerton TD, Lydiard RB, Johnson MR et al. CFS serotonin: diagnostic and seasonal differences. In: *New research and abstracts of the 148th meeting of the American Psychiatric Association; Miami, Fla, 1995*, Abstract NR385: 151.
22. Luckim I. Serotonin receptor specificity in anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (suppl 6): 5–10.
23. Charney DS, Nagy LM, Bremner JD et al. Neurological mechanisms of human anxiety. In Fogel BS, Schiffer RB, Rao SM, eds. *Neuropsychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996: 257–86.
24. Mathew RJ, Ho BT, Francis DJ et al. Catecholamines and anxiety. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 65: 142–47.
25. Stahl SM. Mixed depression and anxiety: serotonin 1A receptors as a common pharmacologic link. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 8): 20–6.
26. Nutt DJ, Bell CJ, Protokar JP. Drug treatment of chronic anxiety. *Bailliere's Clin Psychiatry* 1995; 1: 565–94.
27. Nutt DJ. The psychopharmacology of anxiety. *Br J Hosp Med* 1996; 55: 187–91.
28. Bell CJ, Nutt DJ. Serotonin and panic. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 465–71.

Rad primljen: 25. 02. 2006

Prihvaćen za štampu: 23. 03. 2006