

ПСИХОБИОЛОШКИ ПРОФИЛ ЛИЧНОСТИ ОБОЛЕЛИХ ОД ПАНИЧНОГ ПОРЕМЕЋАЈА

Савета ДРАГАНИЋ-ГАЈИЋ¹, Душица ЛЕЧИЋ-ТОШЕВСКИ¹, Владимир Р. ПАУНОВИЋ²,
Весна ЦВЕЈИЋ³, Драган ШВРАКИЋ⁴

¹Институт за ментално здравље, Београд; ²Институт за психијатрију, Клинички центар Србије, Београд;

³Институт за биохемију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд;

⁴Медицински факултет Вашингтон, Сент Луис, Мисури, САД

КРАТАК САДРЖАЈ

О дисфункцији серотонергичког (5-HT) система у етиопатогенези паничног поремећаја данас има све више потврда. Природа те дисфункције, међутим, није сасвим разјашњена. Циљ ове пилот-студије био је да се одреди специфичност профила личности оболелих од паничног поремећаја и испита повезаност добијених димензија личности са претпостављеном 5-HT дисфункцијом. Узорак испитаника је чинило 14 болесника код којих је дијагностикован панични поремећај, док су контролну групу чинила 34 здрава испитаника. За испитивање личности коришћени су Минесота вишефазни инвентар личности (MMPI-201) и Тродимензионални упитник личности (TPQ). Ради процене моноаминергичких механизма, за које се претпоставља да су повезани са димензијама личности, одређивана је активност тромбоцитне моноаминооксидазе (MAO). У групи особа оболелих од паничног поремећаја добијене су повећане вредности на скалама хистерије, депресије и хипохондријае, веће вредности димензије „избегавање казне“ (HA) и мање вредности активности MAO. Утврђена је статистички значајна негативна корелација између активности MAO и димензије психопатије. Добијени резултати указују на специфичан профил личности оболелих од паничног поремећаја који одликују повећано неуротско реаговање, страшљивост, инхибираност, стидљивост и стална забринутост. Утврђена снижена активност MAO и повећана димензија HA код оболелих испитаника, које указују на 5-HT дисфункцију, сугеришу неопходност даљих истраживања улоге овог система у патогенези паничног поремећаја.

Кључне речи: панични поремећај; профил личности; активност MAO; серотонин; биосоцијални модел личности

УВОД

Панични поремећај је чест и углавном хроничан поремећај који значајно компромитује психосоцијално и професионално функционисање оболелих особа. Сматра се да у етиологији поремећаја садејствују генетски и искуствени фактори уз дисфункцију серотонергичког (5-HT), норадренергичког и респирационог система [1].

О дисфункцији 5-HT система у етиопатогенези паничног поремећаја данас има све више потврда. Док резултати преклиничких истраживања представљају значајан извор различитих хипотеза [2], клиничка потврда ефикасности селективних инхибитора серотонина (SSRI) у лечењу паничног поремећаја је сасвим убедљива [3].

За разлику од студија психолошког профила личности оболелих од паничног поремећаја, истраживања биолошког аспекта личности су много ређа. По већ чувеном биосоцијалном моделу личности који је поставио Клонингер (Cloninger) [4], личност чине три димензије: „избегавање казне“ (harm avoidance – HA), „потрага за новим“ (novelty seeking – NS) и „зависност од награде“ (reward dependence – RD), које су наследне, врло рано се препознају и стабилне су током времена. Свака од ових димензија повезана је са одређеним системом трансмисије: HA са централном активношћу GABA и 5-HT (dorsal raphe), NS са централном допаминергичком активношћу, а RD са централном норадренергичком и активношћу 5-HT (median raphe).

Активност тромбоцитне моноаминооксидазе (MAO) већ дуго се повезује са личношћу, најчешће с импулсивношћу, неуротицизмом и криминогеним понашањем [5]. Након што су Антенели (Anthenelli) и сарадници [6] показали да на повезаност активности MAO и типа личности утиче пушење, недавне студије потврђују повезаност снижене активности MAO и димензија личности које укључују анксиозност, вулнерабилност ка стресу и депресији, без обзира на то да ли особа пуши или не [7]. Претпоставља се да ниво активности тромбоцитне MAO може бити периферни показатељ активности 5-HT [8]. Анализа генетских и спољних извора коваријације између неуротицизма, пушења и активности MAO-B показује да је око 8% генетске варијансе у неуротицизму повезано с истим адитивним генетским ефектом који утиче на активност MAO-B, сугеришући да је варијација у неуротицизму делом повезана с одређеним аспектима метаболизма серотонина [9]. Значајне потврде указују да заједнички фактори транскрипције унутар AP-2 породица, регулишу и тромбоцитну активност MAO и централну моноаминергичку активност [7]. Ово је касније концептуализовано као биолошка вулнерабилност за специфичне стилове понашања и емоционалност.

ЦИЉ РАДА

Циљ ове пилот-студије био је да се одреди специфичност биолошког профила личности оболелих од паничног поремећаја.

МЕТОД РАДА

Експерименталну групу чинило је 14 болесника код којих је постављена дијагноза паничног поремећаја према критеријумима Десете међународне класификације болести (*ICD-10*) [10], који су лечени на Институту за ментално здравље у Београду. Групу је чинило 10 жена и четири мушкарца, просечне старости од 38,36 година (*SD* 5,76; распон 30-50 година). Контролну групу чинила су 34 здрава добровољна даваоца крви – 12 жена и 22 мушкарца – просечне старости од 37,8 година (*SD* 7,9; распон 24-53 године).

За процену личности коришћени су Минесота вишефазни упитник личности (*MMPI-201*) [11] и Трoдимензионални упитник личности (*TPQ*) [12]. У обе групе испитаника одређивана је активност тромбоцитне *MAO* у узорку од 10 *ml* крви. Тромбоцити су екстраховани 10 минута по узимању крви селективним центрифугирањем и затим сонификовани. Екстракти су чувани замрзнути до одређивања активности *MAO*. Активност укупне *MAO* (*MAO tot*) одређивана је флуориметријским поступком [13]. Принципи метода заснива се на оксидационој дезанинацији кинурamina *MAO*, при чему настаје 4-хидроксикинолин спонтаном циклизацијом интермедијалних ал-

дехида. Резултати су обрађени стандардном статистичком процедуром (χ^2 -тест, једносмерна анализа варијансе) и применом анализе односа корелације.

РЕЗУЛТАТИ

Применом χ^2 -теста утврђена је статистички високо значајна разлика између група у односу на пол; Пирсонов (*Pearson*) коефицијент је био 19,6 ($p < 0,0001$). Стога су све даље статистичке анализе рађене у групи жена и у контролној групи.

Укупни профил оболелих личности, добијен применом *MMPI-201* теста, указује на повећане скорове на скалама хипохондријазе, депресије и хистерије, док су најмањи скорови добијени на скалама психопатије и маније. Резултати добијени применом *TPQ* упитника приказани су у табели 1.

У групи особа оболелих од паничног поремећаја значајно су повећани скорови како на скали *HA*, тако и на подскалама *HA1*, *HA2* и *HA4*, у односу на контролну групу.

Код особа оболелих од паничног поремећаја показује се снижена активност *MAO* ($0,1490 \pm 0,1875$) у односу на испитанике контролне групе ($1,5238 \pm 0,7563$).

ТАБЕЛА 1. Скале и подскеле Трoдимензионалног упитника личности (средња вредност и стандардна девијација).
TABLE 1. Scales and subscales of Tridimensional Personality Questionnaire (mean values and standard deviations).

Скале и подскеле Scales and subscales	Болесници са паничним поремећајем Patients with panic disorder		Испитаници контролне групе Control group	
	Мушкарци Male	Жене Female	Мушкарци Male	Жене Female
NS1	5.5±0.58	3.1±1.67	4.2±1.9	4.4±2.0
NS2	4.5±3.1	3.3±1.89	2.5±1.8	2.2±1.7
NS3	4.75±0.5	4.1±1.73	3.1±1.8	3.2±1.7
NS4	4.5±2.5	3.9±1.85	3.8±2.0	3.2±1.8
NS	19.23±4.99*	14.4±5.80	13.7±5.2	13.0±4.9
HA1	6.75±2.99*	6.7±1.25**	2.3±2.0	2.6±2.1
HA2	4.0±2.16	6.4±0.70*	3.7±1.9	4.7±1.7
HA3	6.75±2.87*	3.9±2.13	2.5±2.0	3.0±2.1
HA4	3.75±1.89*	7.6±1.71**	2.1±2.2	2.5±2.4
HA	29.5±9.88*	24.6±4.27**	10.6±6.0	12.9±6.1
RD1	4.75±1.89	4.3±0.67	3.8±1.2	4.3±0.9
RD2	4.75±2.06	5.1±2.28	5.6±2.0	5.6±2.0
RD3	5.0±2.16	7.0±1.89	6.6±2.4	7.2±2.2
RD4	3.25±0.96	2.5±1.08	2.6±1.3	3.0±1.2
RD	16.75±4.03	18.9±2.69	18.5±4.3	20.1±3.8

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

NS1 – подскала; истраживачко узбуђење у односу на стоичку ригидност; *NS2* – подскала; импулсивност у односу на промишљеност; *NS3* – подскала; екстравагантност у односу на резервисаност; *NS4* – подскала; неуредност у односу на дисциплинованост; *NS* – скала; потрага за новим

HA1 – подскала; антиципаторна забринутост у односу на неинхибирани оптимизам; *HA2* – подскала; страх од несигурности у односу на поверење; *HA3* – подскала; стидљивост у контакту са непознатим особама у односу на друштвеност; *HA4* – подскала; заморљивост и астенија у односу на енергију; *HA* – скала; избегавање казне

RD1 – подскала; сентименталност у односу на неосетљивост; *RD2* – подскала; истрајност у односу на неодлучност; *RD3* – подскала; приврженост у односу на равнодушност; *RD4* – подскала; зависност у односу на независност; *RD* – скала; зависност од награде

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

NS1 – subscale; exploratory excitability vs. stoic rigidity; *NS2* – subscale; impulsiveness vs. reflection; *NS3* – subscale; extravagance vs. reserve; *NS4* – subscale; disorderliness vs. reflection; *NS* – scale; novelty seeking

HA1 – subscale; worry/pessimism vs. uninhibited optimism; *HA2* – subscale; fear of uncertainty vs. confidence; *HA3* – subscale; shyness with strangers vs. sociability; *HA4* – subscale; fatigability and asthenia vs. energy; *HA* – scale; harm avoidance

RD1 – subscale; sentimentality vs. insensitiveness; *RD2* – subscale; persistence vs. irresoluteness; *RD3* – subscale; attachment vs. detachment; *RD4* – subscale; dependence vs. independence; *RD* – scale; reward dependence

ТАБЕЛА 2. Корелација између активности моноаминооксидазе и *MMPI* подскеала.**TABLE 2.** Correlation between monoaminooxidase activity and *MMPI* subscales.

MMPI подскеале MMPI subscales	r	p
L	0.0982	0.279
F	0.0242	0.443
K	-0.161	0.167
Hs	-0.212	0.1
D	-0.117	0.242
Hy	-0.11	0.255
Pd*	-212	0.049
Pa	-0.072	0.334
Pt	-0.036	0.415
Sc	0.014	0.466
Ma	-0.186	0.131

* $p < 0,05$

L, F, K – скале валидности; Hs – хипохондријаза; D – депресија; Hy – хистерија; Pd – психопатска девијација; Pa – параноидност; Pt – психастенија; Sc – шизофренија; Ma – манија

* $p < 0,05$

L, F, K – validity scales; Hs – hypochondriasis; D – depression; Hy – hysteria; Pd – psychopathic deviance; Pa – paranoidism; Pt – mental fatigue; Sc – schizophrenia; Ma – mania

Применом једносмерне анализе варијансе утврђена је статистички високо значајна разлика између поређених група ($F=9,8537$; $p=0,0003$) у односу на активност *MAO*.

Анализом односа корелације активности *MAO* и свих осталих одређиваних параметара утврђене су статистички значајна позитивна корелација између активности ензима и старосне доби испитаника ($r=0,3939$; $p=0,019$) и статистички значајна негативна корелација ($p < 0,05$) између активности *MAO* и скорова на скали психопатије на *MMPI* тесту ($r=-212$; $p=0,049$) (Табела 2).

ДИСКУСИЈА

Добијени профил личности оболелих од паничног поремећаја указује на повећане димензије депресије, хипохондријазае и хистерије које се повезују са склоношћу ка хроничној анксиозности и неуротском понашању (тзв. неуротицизам). Особе с оваквим профилем описују се као интровертне, несигурне у социјалним контактима, често преокупиране болешћу и склоне хипохондријским фиксацијама [14]. Оне имају низак праг фрустрационе толеранције, а потискивање је њихов доминантни механизам одбране који користе у стресним ситуацијама. Наши резултати су у складу са налазима Бинвенуа (*Bienvenu*) и сарадника [15] о снажној повезаности паничног поремећаја и повећаног неуротицизма, односно израженој зависности, инфериорности, хиперсензибилност и емоционалној нестабилности у групи оболелих испитаника.

„Избегавање казне” (*HA*) је црта личности која се одликује инхибираним, тј. пасивно-избегавајућим понашањем. Особе које имају изражену димензију *HA* описују се као страшљиве, пасивне и неси-

гурне у социјалним контактима, склоне забринутости и песимизму, са малим енергетским капацитетом, што их чини стално уморним [4]. Наши резултати, који потврђују повећану димензију *HA* код оболелих особа, указују на специфичан профил личности који је у складу са клиничком сликом. Повећаност скорова на подскали *HA1* одражава склоност ка песимистичкој, антиципаторној забринутости, што и јесте једна од кључних особености паничног поремећаја на клиничком плану, односно постојање антиципаторне анксиозности (страх од страха) у периоду између атака панике [16]. Повећаност скорова на подскали *HA2* указује на тешкоће у толерисању несигурности и анксиозност у непознатим ситуацијама, док повећана димензија *HA4* указује на астенију и laku заморљивост. У студијама које су испитивале повезаност димензије *HA* и различитих типова анксиозних поремећаја [17] дошло се до закључка да је анксиозни и избегавајући темперамент повезан са незрелим карактером личности оболелих од паничног поремећаја.

Изразеном димензије *HA* може се довести у везу и с развојем избегавајућег обрасца понашања, који код паничног поремећаја може узроковати секундарну агорафобију код чак 97% болесника [16], као и са депресијом, будући да је управо димензија *HA* најмање стабилна димензија личности која значајно корелира са депресивношћу [4].

Утврђена смањена активност *MAO* код оболелих особа највероватније указује на хиперадренергичку и хиперсеротонергичку дисфункцију, будући да се повећана (смањена) активност ензима повезује са смањеном (повећаном) расположивошћу супстрата [18]. Код наших испитаника забележене су смањена активност *MAO* (која највероватније указује на повећану функцију 5-*HT*) и повећана димензија *HA*, што је у складу са Клонинџеровом хипотезом о директној корелацији ове димензије и 5-*HT* система трансмисије [4]. Међутим, за разлику од теоријске претпоставке, није утврђена корелација између активности *MAO* и димензије *HA*. С друге стране, установљена је позитивна корелација између *RD* и активности *MAO*, што је у складу са Клонинџеровом хипотезом о индиректној повезаности димензије *RD* и централне норадренергичке активности. Установљена смањена активност *MAO* највероватније је повезана са централном норадренергичком активношћу и 5-*HT*, што је у складу са најновијим претпоставкама да је димензија *RD* „подржана” и серотонергичким (*median raphe*) и норадренергичким механизмима (*Cloninger, personal communication, 2004*). Коначно, наши резултати су у складу са бројним студијама које потврђују повезаност смањене активности *MAO* и импулсивног, социопатског понашања [5, 19] (Табела 2).

Постоје, међутим, и другачије могућности интерпретације добијених вредности активности *MAO*, будући да извесни аутори наводе да снижена активност *MAO* одражава смањени капацитет 5-*HT* система [19]. У сваком случају, повезаност активности *MAO* и централних моноамина је сложена, јер неуронска трансмисија представља резултанту збивања и на пресинаптичком и на постсинаптичком нивоу.

ЗАКЉУЧАК

У групи испитаника оболелих од паничног поремећаја добијен је профил личности који одликују неуротицизмом, интроверзијом, несигурношћу у социјалним контактима и преокупираношћу болешћу, као и склоношћу ка соматским и депресивним реакцијама. Добијена повећана димензија *НА*, која корелира са функцијом *5-HT*, повезује се са одређеним карактеристикама темперамента, као што су плашљивост, антиципаторна анксиозност, песимизам и социјална интроверзија. Установљена смањена активност *МАО* и повећана димензија *НА* у групи оболелих особа указују на, највероватније, повећану серотонергичку функцију.

Студија је спроведена на малом узорку испитаника, што интерпретацију добијених резултата чини мање поузданом. Такође, одређиван је периферни показатељ за анализу функције централног *5-HT* система. Наша пилот-студија је ретроспективна, што је, једним делом, чини мањкавом због познатог утицаја стања на црте личности (*“state-trait” dependency*), али би извођење проспективних истраживања у будућности сигурно дало прецизније и валидније податке у вези са биолошким аспектом личности оболелих од паничног поремећаја.

ЛИТЕРАТУРА

- Kaplan HI, Sadock BJ. Comprehensive textbook of psychiatry. 7th ed. on CD-ROM. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
- Broocks A, Bandelow B, George A, et al. Increased psychological responses and divergent neuroendocrine responses to M-CPP and ipsapirone in patients with panic disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 5(3):153-61.
- Asnis GM, Hameedi FA, Goddard AW, et al. Fluvoxamine in the treatment of panic disorder: a multi-center, double-blind, placebo-controlled study in outpatients. *Psychiatry Res* 2001; 103(1):1-14.
- Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM, Wetzel RD. The temperament and character inventory: A guide to its development and use. St. Louis: Washington University, Dept. Psychiatry; 1994.
- Stalenheim EG. Long-term validity of biological markers of psychopathy and criminal recidivism: follow-up 6-8 years after forensic psychiatric investigation. *Psychiatry Res* 2004; 121(3):281-91.
- Anthenelli RM, Tipp J, Li TK, et al. Platelet monoamine oxidase activity in subgroups of alcoholics and controls: results from the collaborative study on the genetics of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22(3):598-604.
- Oreland L. Platelet monoamine oxidase, personality and alcoholism: the rise, fall and resurrection. *Neurotoxicology* 2004; 25(1-2):79-89.
- Meltzer HY, Lowy MT, Locascio JJ. Platelet MAO activity and the cortisol response to dexametasona in major depression. *Biol Psychiatry* 1988; 24:129-42.
- Kirk KM, Whitfield JB, Pang D, Heath AC, Martin NG. Genetic covariation of neuroticism with monoamine oxidase activity and smoking. *Am J Med Genet* 2001; 105(8):700-6.
- ICD-10 klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1992.
- Hathway SR, McKinley JC. The Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2. Minneapolis: University of Minnesota Press; 1989.
- Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM. The Tridimensional Personality Questionnaire. U.S. normative data. *Psychol Rep* 1991; 69:1047-57.
- Krajl M. A rapid microfluorimetric determination of monoamine oxidase. *Biochem Pharmacol* 1965; 14:1683-5.
- Biro M, Berger J. Praktikum za primenu i interpretaciju MMPI. Beograd: Savez društava psihologa Srbije; 1988.
- Bienvenu OJ, Nestadt G, Samuels JF, Costa PT, Howard WT, Eaton W. Phobic, panic, and major depressive disorders and five-factors model of personality. *J Nerv Ment Dis* 2001; 189(3):154-61.
- Uhde TW, Nemiah JC. Panic and generalized anxiety disorders. In: Kaplan HI, Sadock BJ. Comprehensive textbook of psychiatry. 5th ed. Baltimore, Hong Kong, London, Sydney: Williams and Wilkins; 1989. p.952-71.
- Pelissolo A, Andre C, Pujol H, et al. Personality dimensions in social phobics with or without depression. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 105(2):94-103.
- Castrogiovanni P, Maremmanni I, Bongioanni P, Marazziti D. Platelet monoaminooxidase activity and behavioral characteristics in humans. *Neuropsychobiology* 1990/91; 23:173-6.
- Oreland L, Shaskan EG. Monoamine oxidase activity as a biological marker. *Trend Pharmacol Sci* 1983; 4:339-41.

PANIC DISORDER – PSYCHOBIOLOGICAL ASPECTS OF PERSONALITY DIMENSIONS

Saveta DRAGANIĆ-GAJIĆ¹, Dušica LEČIĆ-TOŠEVSKI¹, Vladimir R. PAUNOVIĆ², Vesna CVEJIĆ³, Dragan ŠVRAKIĆ⁴

¹Institute of Mental Health, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade; ²Institute of Psychiatry, Clinical Center of Serbia, Belgrade; ³Institute of Biochemistry, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade; ⁴Washington University School of Medicine, St Louis, Missouri USA

INTRODUCTION

Attempts to understand the underlying mechanisms of association between psychological factors and panic disorder have been mostly based on psychodynamic description. Evidence of the importance of serotonergic (5-HT) system in panic disorder (PD), however, has substantially increased in recent years.

OBJECTIVE

The objective of our study was to determine whether there was a specific personality profile of panic disorder patients and how it was related to possible neurobiological mechanisms underlying personality dimensions.

PATIENTS AND METHODS

Sample consisted of 14 inpatients with ICD-X diagnosis of panic disorder and 34 healthy control subjects. Personality dimensions were assessed by Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI-201) and Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ). To assess central 5-HT function, platelet monoamine-oxidase (MAO) activity was measured.

RESULTS

In panic disorder group, higher scores of histrionic, depressive and hypochondriac subscales and significant increase of

harm avoidance (HA) scale as well as low MAO activity were found. Negative correlation was established between MAO activity and psychopathic deviance MMPI scale.

CONCLUSION

The obtained results might indicate a specific personality profile of patients with panic disorder, which is characterized by high neuroticism, fearfulness, inhibition, shyness and apprehensive worry. Low MAO activity and high HA scores possibly indicate underlying hyperserotonergic state. The observed correlation between personality traits and MAO activity provide additional support for the hypothesized functional relationship between underlying central monoaminergic activity and temperament traits associated with anxiety, depression and impulsivity.

Key words: panic disorder; personality dimensions; MAO activity; 5-HT; biosocial model

Saveta DRAGANIĆ-GAJIĆ
Institut za mentalno zdravlje
Palmotićeva 37, 11000 Beograd
Tel/faks: 011 322 6925
E-mail: sagomat@eunet.yu