

კვლევა

ღია წვდომა



პიროვნული შფოთვა დაკავშირებულია Nx4-ის ეფექტურობასთან სტრესით გამოწვეული ცვლილებების მიმართ ამიგდალაზე ცენტრირებული მოსვენებითი მდგომარეობის ფუნქციურ კავშირში: პლაცებო-კონტროლირებული ჯვარედინი კვლევა მსუბუქი და ზომიერი სტრესის მქონე ჯანმრთელ მოხალისეებში

Melanni Nanni-Zepeda¹, Sarah Alizadeh¹, Tara Chand¹, Vanessa Kasties², Yan Fan³, Johan van der Meer⁴, Luisa Herrmann¹, Johannes C. Vester⁵, Myron Schulz⁶, Britta Naschold⁶ and Martin Walter^{1*}

რეზიუმე

ფონი. მრავალკომპონენტურმა პრეპარატმა Neurexan (Nx4) შეამცირა ნეირონული სტრესის ქსელის აქტივაცია. ამ კვლევაში შევისწავლეთ მისი გავლენა სტრესით გამოწვეულ მოსვენებითი მდგომარეობის ფუნქციურ კავშირზე (RSFC) პიროვნული შფოთვის (TA) დონის მიხედვით; TA სტრესით გამოწვეული ფსიქოპათოლოგიებისადმი მოწყვლადობის აღიარებული ფაქტორია.

მეთოდები. Nx4 შეფასდა რანდომიზებულ, პლაცებო-კონტროლირებულ, ჯვარედინ კვლევაში. მოსვენებითი მდგომარეობის fMRI ჩატარდა ფსიქოსოციალური სტრესის ამოცანამდე და შემდეგ; მონაცემები ექსპლორაციულად გაანალიზდა ამიგდალაზე ცენტრირებული RSFC-ის მიხედვით. შეფასდა Nx4-ის გავლენა სტრესით გამოწვეულ RSFC ცვლილებებზე და მათი კავშირი TA-ის დონეებთან. ასევე ჩატარდა TA ქულებზე დაფუძნებული ქვეკვლევი ანალიზი.

შედეგები. მრავალჯერადმა ხაზოვანმა რეგრესიამ გამოავლინა მნიშვნელოვანი კავშირი TA-სა და Nx4-ის ეფექტს შორის სტრესით გამოწვეულ RSFC ცვლილებებზე მარჯვენა ამიგდალასა და პრეგენუალურ წინა სარტყლისებრ ქერქს (pgACC), ასევე ვენტრომედიალურ პრეფრონტალურ ქერქს (vmPFC) შორის. საშუალოზე მაღალი TA-ის მქონე მონაწილეებში სტრესით გამოწვეული RSFC ცვლილებების მნიშვნელოვანი შემცირება აღინიშნა.

დასკვნები. მონაცემები დამატებით ამყარებს ჰიპოთეზას, რომ Nx4-ის კლინიკური ეფექტურობა ნეირონული სტრესის ქსელის შესუსტებულ აქტივაციას ეფუძნება, ხოლო შფოთვითი პიროვნული თვისებების მქონე პირებში ნეირონული პასუხი უფრო გამოხატულია. Nx4-ის რეალური კლინიკური სარგებლობის შესაფასებლად საჭიროა შემდგომი კვლევები, სადაც fMRI-სთან პარალელურად შეფასდება კლინიკურად მნიშვნელოვანი შედეგები.

კვლევის რეგისტრაცია: NCT02602275.

საკვანძო სიტყვები: სტრესი, შფოთვა, fMRI, ამიგდალა, კომპლემენტარული თერაპიები, Neurexan

*კორესპონდენცია:

Martin Walter

martin.walter@med.uni-jena.de

ავტორთა სრული ინფორმაცია მოცემულია სტატიის ბოლოს

შესავალი

პიროვნული შფოთვა განსაზღვრავს სტრესზე პასუხს ფსიქოსოციალურმა სტრესმა შეიძლება გამოიწვიოს დროებითი დისკომფორტი და ჯანმრთელობის ხანგრძლივი შედეგები [1, 2]. სტრესის სუბიექტური განცდა, ისევე როგორც მასზე რეაქცია,



© ავტორ(ებ)ი 2022, შესწორებული გამოცემა 2023. ღია წვდომა. სტატია ლიცენზირებულია Creative Commons Attribution 4.0 International License-ის პირობებით, რომელიც ნებადართულია გამოყენებას, გაზიარებას, ადაპტაციას, გავრცელებასა და რეპროდუქციას ნებისმიერი საშუალებითა და ფორმატით, თუ სათანადოდ მიუთითებთ ორიგინალ ავტორ(ებ)სა და წყაროს, დაურთავთ Creative Commons ლიცენზიის ბეჭდს და აღნიშნავთ განხორციელებულ ცვლილებებს. სტატიაში წარმოდგენილი სურათები და მესამე მხარის სხვა მასალა შედის სტატიის Creative Commons ლიცენზიაში, თუ მასალის საკრედიტო ხაზში სხვა რამ არ არის მითითებული. თუ მასალა ამ ლიცენზიაში არ შედის და თქვენი გამოყენება კანონით ნებადართულ ფარგლებს სცდება, ნებათაშუალოდ საავტორო უფლების მფლობელისგან უნდა მიიღოთ. ლიცენზია: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) ვრცელდება სტატიაში ხელმისაწვდომ მონაცემებზე, თუ საკრედიტო ხაზში სხვა რამ არ არის მითითებული.

თითოეულ ადამიანში განსხვავებულია. არაერთ კვლევაში პიროვნული თვისებები განხილულია როგორც მნიშვნელოვანი კომპონენტები, რომლებიც განსაზღვრავს, როგორ უდგებიან ადამიანები სტრესს და როგორ უმკლავდებიან მას, ასევე როგორც სტრესით გამოწვეული ფსიქოპათოლოგიებისადმი მოწყვლადობის მნიშვნელოვანი ფაქტორები [3-6]. პიროვნული შფოთვა (TA), რომელიც განისაზღვრება როგორც სტრესულ სიტუაციებში ხშირი და მაღალი ინტენსივობის შფოთვისა და წუხილის განცდის ტენდენცია [7], ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი პიროვნული მახასიათებელია, რომელიც სხვადასხვა სტრესორზე პასუხს განსაზღვრავს [8]. TA მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სტრესისადმი მოწყვლადობის ინდივიდუალური განსხვავებებში. განსაკუთრებით, მაღალი TA ხელს უწყობს უფრო რეაქტიულ ფიზიოლოგიურ პასუხს სტრესზე [9], ვიდრე სტრესთან აქტიურ გამკლავებას. ბოლო პერიოდში გამოთქმულია ვარაუდი TA-სა და ყოველდღიურ სტრესზე რეაგირებას შორის ძლიერი კავშირის შესახებ, რაც სოციალურ სტრესზე სუბიექტურ, კოგნიტურ, ქცევით და ფიზიოლოგიურ რეაქციებს მოიცავს [10].

ამიგდალა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ფსიქოსოციალურ სტრესსა და შფოთვაში

სტრესისა და შფოთვის ნეირონული საფუძვლების კვლევებმა ფართოდ აჩვენა, რომ ორივე პროცესში მონაწილეობს ტვინის კონკრეტული უბნები, მათ შორის ამიგდალა, პრეფრონტალური ქერქი, სარტყლისებრი ქერქი, ჰიპოთალამუსი და ტვინის ღეროს ბირთვები [11-13]. ცნობილია, რომ ამიგდალა და მისი ფართო ქერქული და ქერქქვეშა კავშირები მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ფსიქოსოციალურ სტრესსა და შფოთვაში. ამიგდალა დაკავშირებულია ემოციურ და სოციალურ დამუშავებასთან [14-16], ასევე შიშისა და სტრესის ფიზიოლოგიური პასუხების ინიცირებასთან, მათ შორის სიმპათიკური ნერვული სისტემისა და ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა (HPA) ღერძის აქტივაციასთან [17-19]. ჯანმრთელ პირებში ჩატარებულმა რამდენიმე კვლევამ აჩვენა კავშირი მაღალ TA-სა და ამიგდალის დისრეგულაციას შორის ავრსიული და ნეიტრალური სტიმულების ან უარყოფითი ემოციების (გაბრაებული სახეების) დამუშავებისას, რაც შფოთვისადმი მიდრეკილ პირებში ამიგდალის მომატებულ აქტივაციაზე მიუთითებს [20-23].

სტრესი ცვლის ამიგდალის მოსვენებითი მდგომარეობის ფუნქციურ კავშირს

ტვინის მოსვენებითი მდგომარეობაშიც კი (RS), გარედან დაკისრებული ამოცანის არარსებობისას, მანამდე გაცდილი სტრესი და შფოთვა გავლენას ახდენს ამიგდალის შინაგან აქტივობასა და მის ფუნქციურ კავშირებზე (FC). კვლევებმა, რომლებიც ექსპერიმენტული სტრესის ინდუცირებისთანავე მოსვენებითი მდგომარეობაში ტვინის სკონტანურ აქტივობას იკვლევდა, აჩვენა, რომ მწვავე სტრესისა და ემოციური აღდგენის პერიოდში ამიგდალის FC ქსელის ორგანიზაცია ირღვევა [13, 24-27]. ანალოგიურად, ამიგდალის პათოლოგიური მოსვენებითი მდგომარეობის ფუნქციური კავშირი (RSFC) გამოვლინდა გენერალიზებული შფოთვითი აშლილობის [28] და სხვა სტრესთან დაკავშირებული ფსიქიატრიული მდგომარეობების, მათ შორის დიდი დეპრესიული

აშლილობის [29-31], პოსტტრავმული სტრესული აშლილობის [32-35] და შფოთვითი აშლილობების [33, 36] მქონე პაციენტებში.

Nx4 ავლენს სტრესის შემამსუბუქებელ ეფექტებს როგორც ქცევით, ისე ნეირონულ დონეზე

Nx4 (Neurexan; Heel GmbH, Baden-Baden, Germany) ბუნებრივი სამკურნალო პრეპარატია, რომელიც დაბალ, რაოდენობრივად განსაზღვრად კონცენტრაციებში შეიცავს შვრიის, ყავისა და პასიფლორას მცენარეულ კომპონენტებს და მინერალურ მარილს. Nx4-ის სტრესის შემამსუბუქებელი ეფექტები აღინიშნა ორ ობსერვაციულ კვლევაში სტრესთან დაკავშირებული უძილობის [37] და ნერვული მოუსვენრობის [38] დროს. ჯანმრთელ პირებში ჩატარებულ რანდომიზებულ კონტროლირებულ კვლევაში Nx4-მა მოახდინა მწვავე ლაბორატორიული სტრესის ამოცანაზე პერიფერიული ფიზიოლოგიური პასუხის მოდულირება, განსაკუთრებით ნერწყვის კორტიზოლისა და პლანტის ადრენალინის გამოყოფის შემცირებით [39]. NEURIM კვლევის ბოლო ანალიზებმა აჩვენა, რომ Nx4 ამცირებდა სტრესით გამოწვეულ ცვლილებებს გულისცემის სიხშირის ვარიაციულობასა და ალფა- და თეტა-ელექტროენცეფალოგრაფიულ (EEG) ოსცილაციებში [40], ამცირებდა ყურადღების მოდულაციის ამოცანაში ყურადღების გაფანტვისადმი მგრძნობელობას [41], უარყოფით ემოციურ სტიმულებზე ამიგდალის აქტივაციას [42], ფსიქოსოციალური სტრესის ინდუცირებისას წინა სარტყლისებრი ქერქის აქტივაციას [43], ახდენდა ამიგდალის ამოცანისგან თავისუფალი RSFC-ის მოდულირებას [44] და სტრესის შემდეგ RS-ში აუზოტესტებად სიფხიზლის რეგულაციას [45].

კვლევის მიზანი: სტრესის ინდუცირების შემდეგ Nx4-ის გავლენა ამიგდალის RSFC-ზე დამოკიდებულია TA-ზე

NEURIM კვლევაში ექსპლორაციულად შეფასდა Nx4-ის გავლენა სტრესზე პასუხზე სხვადასხვა შედეგის მაჩვენებლით, მათ შორის ფუნქციური მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიით (fMRI), EEG-ით, სისხლისა და ნერწყვის სტრესის ბიომარკერებით და მონაწილეთა მიერ შეფასებული შედეგებით. ამ ხელნაწერში აღწერილი ანალიზში შევისწავლეთ TA-ის გავლენა ამიგდალის მოსვენებითი მდგომარეობის ფუნქციურ ქსელზე Nx4-ის ერთჯერადი დოზისა და შემდგომი სტრესის ინდუცირების შემდეგ. Nx4-ის ადრე აღწერილი ეფექტების, სტრესზე პასუხში ამიგდალის ცენტრალური როლისა და სტრესთან დაკავშირებული სიმპტომებისადმი მოწყვლადობის ფაქტორად TA-ის მნიშვნელობის გათვალისწინებით, ვივარაუდეთ, რომ სტრესით გამოწვეულ ამიგდალის RSFC ცვლილებებზე Nx4-ის ეფექტი დაკავშირებულია კვლევის მონაწილეთა ინდივიდუალურ TA ქულებთან. ამ კავშირის საფუძველზე დამატებით ვივარაუდეთ, რომ Nx4 მნიშვნელოვნად ამცირებს სტრესით გამოწვეულ ამიგდალის RSFC ცვლილებებს საშუალოზე მაღალი TA-ის მქონე მონაწილეთა ქვეჯგუფში.

მეთოდები

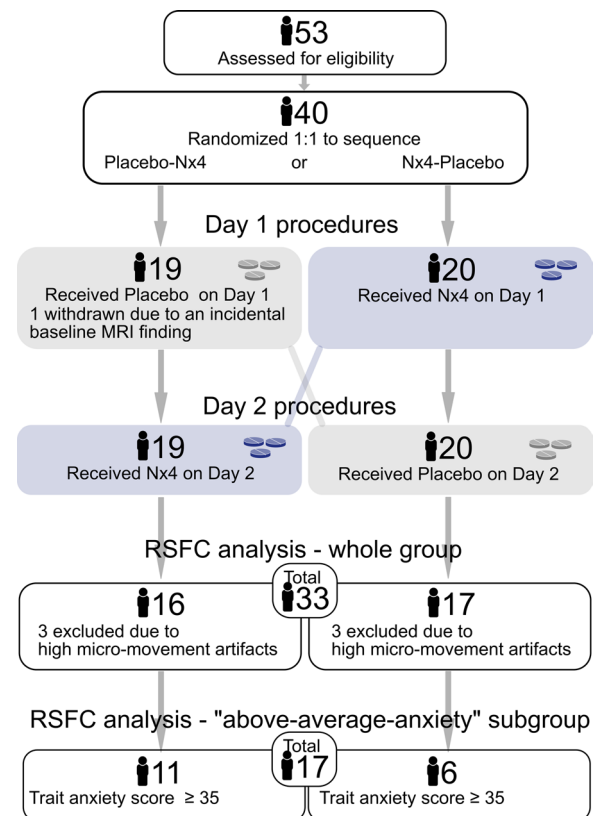
კვლევის საერთო დიზაინი

Nx4-ის ნეირონული კორელატები შეფასდა ექსპლორაციულ კლინიკურ კვლევაში (NEURIM; ClinicalTrials.gov იდენტიფიკატორი: NCT02602275; რეგისტრაცია: 28/10/2015), რომლის პირველი პირველადი საბოლოო წერტილი ადრე გამოქვეყნდა [42].

ამ რანდომიზებულ, პლაცებო-კონტროლირებულ, ორმაგად ბრმა, ორპერიოდიან, ორი მკურნალობის ჯვარედინ კვლევაში, სადაც მკურნალობის ორი თანმიმდევრობა - Nx4-პლაცებო და პლაცებო-Nx4 - 1:1 თანაფარდობით რანდომიზდა, ერთ ცენტრში, Clinical Affective Neuroimaging Laboratory (CANLAB), Magdeburg, Germany, სულ 40 მონაწილე ჩაერთო. მონაწილეები იყვნენ 31-59 წლის ჯანმრთელი მამაკაცები მსუბუქი ან ზომიერი ქრონიკული სტრესით, რომელიც განისაზღვრა Trier Inventory for Chronic Stress-ის მოკლე სკრინინგული სკალით (TICS-SCSS) ≥ 9 და ≤ 36 ქულით, ასევე Perceived Stress Scale (PSS) > 9 ქულით. კვლევის ორივე დღეს (დღე 1 და დღე 2) მონაწილეებმა მიიღეს Nx4-ის სამი ტაბლეტის ან პლაცებოს ერთჯერადი დოზა; ორ დღეს შორის washout პერიოდი 7-35 დღეს შეადგენდა. ორივე კვლევის დღეს ჩატარდა რამდენიმე EEG, fMRI და ფსიქოსოციალური ტესტი, როგორც ნაჩვენებია ნახ. 1-ზე. ამ პუბლიკაციაში აღწერილია დოზის მიღებიდან მალევე (RS1) და ფსიქოსოციალური სტრესის ინდუქციების შემდეგ (RS2) მიღებული RS-fMRI მონაცემების ანალიზი. ცირკადული რიტმის შესაძლო დამახინჯელი ეფექტის შესამცირებლად RS-fMRI გაზომვები დღის თითქმის ერთსა და იმავე დროს, შუადღის საათებში ჩატარდა.

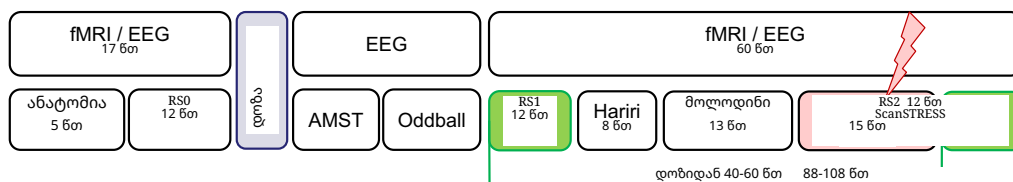
უსაფრთხოება და გაანალიზებულ მონაწილეთა რაოდენობა

როგორც ადრე იყო აღწერილი, Nx4-ის სამი ტაბლეტის ერთჯერადი დოზით მკურნალობა უსაფრთხოდ და კარგად ამტანად შეფასდა [42]. სკრინინგის გავლილი 53 პირიდან კრიტერიუმებს 40 ჯანმრთელი მამაკაცი აკმაყოფილებდა და კვლევაში ჩაერთო. ოცი მონაწილე შემთხვევითი წესით განაწილდა მკურნალობის თითოეულ თანმიმდევრობაში: პირველად პლაცებო ან პირველად Nx4 (ნახ. 2). მონაწილეთა ასაკი 31-59 წელი იყო და მათ მსუბუქი ან ზომიერი სტრესის დონე ჰქონდათ. პლაცებოს პირველი თანმიმდევრობის ერთი მონაწილე კვლევიდან გამოვიდა პრეპარატის მიღებამდე, საწყის fMRI-ზე შემთხვევით აღმოჩენილი ცვლილების გამო. კვლევის დამასრულებელი 39 მონაწილიდან RSFC ანალიზში 33 ჩაერთო (17 - პირველად Nx4, 16 - პირველად პლაცებო). მოძრაობის არტეფაქტების გამო ექვსი მონაწილე (თითო თანმიმდევრობიდან 3) გამოირიცხა. ამ 33 მონაწილიდან



ნახ. 2. მონაწილეთა ნაკადი. ორი თანმიმდევრობის - პირველად პლაცებო და პირველად Nx4 - მონაწილეთა რაოდენობა, რომლებიც გაანალიზდა სტრესით გამოწვეული მოსვენებითი მდგომარეობის ფუნქციური კავშირის (RSFC) ცვლილებების მიხედვით სტრესამდე RS1-დან სტრესის შემდეგ RS2-მდე. სრული ჯგუფის საბოლოო ნიმუში იყო 33, ხოლო საშუალოზე მაღალი პიროვნული მფითვის (TA) ქვეჯგუფის ანალიზში - 17 მონაწილე.

RSFC ანალიზში (ასაკი: 43.1 ± 9.7 ; TA: 36.1 ± 7.4) 17 მონაწილე შევიდა საშუალოზე მაღალი TA-ის ქვეჯგუფში (ასაკი: 40.6 ± 9.4 ; TA: 41.1 ± 6.5), რომელიც განისაზღვრა საწყისი TA ≥ 35 -ით. ექვსი მათგანი Nx4-ის პირველი, ხოლო 11 - პლაცებოს პირველი თანმიმდევრობიდან იყო. მონაწილეთა რაოდენობა, ასაკი, TA, TICS და PSS ქულები წარმოდგენილია ცხრილ 1-ში.



ნახ. 1. NEURIM კვლევის მიმდინარეობა. კვლევის ორივე დღეს ერთდროული EEG/fMRI სკანირების სესიის დროს ჩატარდა სტრუქტურული MRI და მოსვენებითი მდგომარეობის (RS) გაზომა. Nx4-ის ან პლაცებოს ერთჯერადი დოზის (სამი ტაბლეტი) მიღების შემდეგ EEG მონაცემების ჩაწერის ფონზე შესრულდა ორი კომპიუტერიზებული ტესტი: Attention Modulation by Saliency Task (AMST) და სხენითი oddball ამოცანა. მეორე EEG/fMRI სესია დაიწყო დოზიდან 40-60 წუთში და მოიცავდა საწყის RS სესიას (RS1), შემდეგ Hariri-ს ემოციური სახეების შეჯერების ამოცანას, მოლოდინის ამოცანას, ScanSTRESS პარადიგმას და კიდევ ერთ მოსვენებითი მდგომარეობის სესიას (RS2). პუბლიკაცია ფოკუსირებულია მზავნად მონიშნულ RS1-ის (სტრესამდე) და RS2-ის (სტრესის შემდეგ) fMRI მონაცემებზე.

ცხრილი 1. დემოგრაფიული მონაცემები. მონაწილეთა რაოდენობის (N), ასაკის, პიროვნული შფოთვის (TA), Trier Inventory for Chronic Stress-ის (TICS) და აღქმული სტრესის სკალის (PSS) შემაჯამებელი სტატისტიკა სრული ჯგუფისა და მაღალი/დაბალი შფოთვის ქვეჯგუფებისთვის.

ჯგუფი	N	ასაკი	TA	TICS	PSS
სრული ჯგუფი	33	43.1 ± 9.7	36.1 ± 7.4	15.7 ± 5.7	14.7 ± 3.7
მაღალი შფოთვა	17	40.6 ± 9.4	41.1 ± 6.5	17.1 ± 6.3	15.3 ± 4.6
დაბალი შფოთვა	16	44.2 ± 10.2	30.7 ± 3.7	14.1 ± 4.6	14.0 ± 2.3

მაღალი და დაბალი შფოთვის ქვეჯგუფები განსაზღვრულია TA ქულის მედიანის მიხედვით.

შფოთვის შეფასება

TA-ის შესაფასებლად გამოყენებული იყო State-Trait Anxiety Inventory-ის გერმანული ვერსია [46]. TA-ის მახასიათებლები შეიძლება განისაზღვროს როგორც სტრესის, წუხილის, დისკომფორტისა და მსგავსი გაცდები, რომლებიც ადამიანს ყოველდღიურ ცხოვრებაში აქვს [47]. 20-პუნქტიანი კითხვარის პასუხები ფასდება 4-ქულიანი სკალით: 1 = $\square$ თითქმის არასოდეს და 4 = $\square$ თითქმის ყოველთვის. TA-ის ზოგი პუნქტი შფოთვის არარსებობას ეხება და ინვერსიულად კოდირდება. ქულების დიაპაზონია 20-80; მაღალი ქულა უფრო მაღალ შფოთვას მიუთითებს. TA ერთხელ, სკრინინგის ვიზიტზე, დღე 1-მდე დაახლოებით 3-7 დღით ადრე შეფასდა.

ფსიქოსოციალური სტრესის ინდუცირება

ამ პუბლიკაციაში ყურადღება გვაქმავს ScanSTRESS ამოცანით [42, 48] გამოწვეული ფსიქოსოციალური სტრესის ეფექტებზე, რომლებიც სტრესის შემდეგ RS2-ში გამოვლინდა სტრესამდე RS1-თან შედარებით. ScanSTRESS პარადიგმა Trier Social Stress Test-ის fMRI-თან თავსებადი ადაპტაციაა და მოიცავს სტრესის რამდენიმე განზომილებას: შესრულების ზეწოლას, დროის ზეწოლას, იძულებით წარუმატებლობას, სოციალური შეფასების საფრთხეს, უკონტროლობასა და არაპროგნოზირებადობას [48]. იგი შედგება ორი სერიისგან, სადაც მონაცვლეობდა კონტროლისა და სტრესის პირობების ბლოკები: მიმდევრული გამოკვლების ამოცანები და გონებრივი ბრუნვები. კონტროლის ბლოკები არ მოიცავდა სოციალურ-შეფასებით უკუკავშირს, დროის ზეწოლას ან რთულ კითხვებს; სტრესის ბლოკებში კი მონაწილეებს დრო მკაცრად ეზღუდებოდათ, ხოლო ოფიციალურ სამოსში მყოფი ორი ექსპერიმენტატორი ვიდეოკამერის მეშვეობით აშკარად გამოხატავდა უკმაყოფილებას პასუხების სისწორისა და სისწრაფის გამო. ამოცანის სიჩქარე და სირთულე ავტომატურად ერგებოდა ინდივიდუალურ შესრულებას ისე, რომ მონაწილეებს მოლოდინების დაკმაყოფილება ვერ შეძლებოდათ. ორ სერიას შორის მონაწილეებს აჩერებდნენ და აძლევდნენ ხანგრძლივ, უარყოფით სიტყვიერ უკუკავშირს (იხილეთ ასევე დამატებითი ფაილი 1: ნახ. S1). ამ კვლევაში სტრესის ამოცანის გავლენა სტრესის ქსელის აქტივაციაზე, ასევე ამოცანის შემდეგ მოსვენებით მდგომარეობაში სიფხიბულესა და გულისცემის სიხშირის ვარიაბელობაზე სხვაგანაა აღწერილი [40, 42, 45]. ამ ხელნაწერში შევაფასეთ სტრესის ამოცანით გამოწვეული ცვლილებები

ამიგდალის RSFC-ში RS1-დან RS2-მდე და მათი კავშირი TA-სთან (დამატებითი ფაილი 2: ნახ. S2).

fMRI მონაცემების მიღება

fMRI მონაცემების მისაღებად გამოყენებული იყო Philips 3T სკანერი. სივრცითი ნორმალიზაციისთვის სტრუქტურული T1-წონიანი გამოსახულებები მიღებული იყო turbo field echo თანმიმდევრობით შემდეგი პარამეტრებით: 274 საგიტალური ჭრილი, რომელიც მთელ ტვინს ფარავდა; ბრუნვის კუთხე = 8°; მატრიცა 256 × 256; ვოქსელის ზომა 0.7 × 0.7 × 0.7 mm³. სტრესის ინდუცირებამდე და შემდეგ მოსვენებითი მდგომარეობის სკანირებისთვის (RS1 და RS2) თითოეულ სესიაზე მიღებული იყო T2*-წონიანი echo-planar გამოსახულებების 355 მოცულობა შემდეგი პარამეტრებით: 34 აქსიალური ჭრილი, მთლიანი ტვინის დაფარვით; განმეორების დრო = 2000 ms; ექოს დრო = 30 ms; ბრუნვის კუთხე = 90°; მატრიცა 96 × 96; ხედვის ველი = 240 × 240 mm²; ვოქსელის ზომა = 2.5 × 2.5 × 3 mm³.

RS-fMRI მონაცემების წინასწარი დამუშავება

RS-fMRI მონაცემები წინასწარ დამუშავდა ხაზურისგან გაიწმინდა CONN RS-fMRI მონაცემები წინასწარ დამუშავდა ხაზურისგან გაიწმინდა CONN Functional Connectivity Toolbox v.18.a-ში [49], რომელიც აგებულია Statistical Parametric Mapping პაკეტზე (SPM12, Wellcome Centre for Human Neuroimaging) MATLAB 2018-ში (The MathWorks, Inc.). T1-ის წონასწორობის მისაღწევად პირველი ხუთი მოცულობა მონაცემებიდან ამოიღეს. ფუნქციურ გამოსახულებებში გასწორდა ჭრილებს შორის მიღების დროის განსხვავებები; შემდეგ ისინი პირველ მოცულობაზე გადააწვეს მოცულობებს შორის მოძრაობის კორექციისთვის და ხელახლა დაისემპლა 3 mm იზოტროპულ ვოქსელბად. ანატომიური გამოსახულებები ხელახლა დაისემპლა ფუნქციურ გამოსახულებებთან შესაბამისად, შემდეგ სეგმენტირდა რუხ ნივთიერებად, თეთრ ნივთიერებად (WM) და ცერებროსპინალურ სითხედ (CSF). თანარეგისტრირებული ფუნქციური გამოსახულებები ნორმალიზდა Montréal Neurological Institute-ის (MNI) სივრცეში. ფიზიოლოგიური ხმაური შემცირდა: (1) WM და CSF სიგნალის ხუთი მთავარი კომპონენტისა და ხისტი სხეულის გადაადგილების 12 პარამეტრის რეგრესიული გამორიცხვით CompCor-ის გამოყენებით; და (2) პირველი რიგის პოლინომური ტრენდის მოცილებით მონაცემების 0.01-0.1 Hz დიაპაზონში ზოლური ფილტრაციის წინ. მნიშვნელოვანია, რომ დროით რიგებს შორის ანტიკორელაციის ხელოვნურად გაზრდის თავიდან ასაცილებლად გლობალური სიგნალის რეგრესია არ ჩატარებულა [50]. თავის მოძრაობის გასათვალისწინებლად გამონაკლისი მნიშვნელობები გამოვლინდა ჩამენებული Artifact Detection Tools-ის (ART) საშუალო ზღურბლით. ART-ის გამონაკლისების გამოვლენა ეფუძნება ხისტი სხეულის სამი პარამეტრის გამოთვლას x, y და z მიმართულებებში. მოცულობა ითვლებოდა გამონაკლისად, თუ მოძრაობა წინა მოცულობასთან შედარებით 0.5 mm-ით მეტი იყო, ან თუ კადრის გლობალური საშუალო სიგნალის ინტენსივობა მონაწილის ყველა ფუნქციური სკანის საშუალო ინტენსივობას სამი სტანდარტული გადახრით აღემატებოდა. მონაწილე/პირობა გამოირიცხებოდა, თუ თანმიმდევრობაში გამონაკლისი მოცულობები 30%-ს ან მეტს შეადგენდა, ან თუ თავის მოძრაობის რომელიმე პარამეტრი ოთხიდან რომელიმე სესიაში 3 mm-ს აღემატებოდა (Nx4 RS1, Nx4 RS2, პლაცებო RS1 და პლაცებო RS2).

ამიგდალის RSFC

ამიგდალისთვის ორმხრივი საწყისი (seed) რეგიონები განისაზღვრა Automated Anatomical Labeling (AAL) ატლასის ალბათობრივი ციტოარქიტექტონიკური რუკების მიხედვით [51]. შესაბამისი ქვერეგიონებისთვის მაღალი ალბათობის მქონე მკაფიო seed რეგიონების განსაზღვრად რუკებზე გამოყენებული იყო $> 80\%$ -იანი ალბათობის ზღურბლი [44]. თითოეულ ინტერესის რეგიონში (ROI; მარცხენა ან მარჯვენა ამიგდალა) წინასწარ დამუშავებული სისხლის ჟანგბადის დონეზე დამოკიდებული (BOLD) საშუალო სიგნალის დროითი რიგი შემდეგ კორელირდებოდა მთელ ტვინში თითოეული ვოქსელის სიგნალთან. Pearson-ის კორელაციის კოეფიციენტები გარდაიქმნა z-მნიშვნელობებად (Fisher-ის z), რის შედეგადაც მიღებულმა მატრიცამ ასახა FC-ის ვოქსელური სიმძლავრე seed რეგიონსა (მარცხენა ან მარჯვენა ამიგდალა) და ტვინის თითოეულ ვოქსელს შორის (zFC რუკა). სტატისტიკურ ანალიზამდე zFC რუკები გლუვდებოდა 8 mm Full Width Half Maximum (FWHM) ბირთვით.

სტატისტიკური ანალიზი

იმის შესაფასებლად, მოდულირდება თუ არა სტრესით გამოწვეულ ამიგდალის RSFC ცვლილებებზე Nx4-ის ეფექტი პიროვნული შფოთვის დონით, თავდაპირველად Nx4-ის ეფექტურობის მაჩვენებელი გამოვთვალეთ ფორმულით Nx4(RSFC2-RSFC1) - პლაცებო(RSFC2-RSFC1), სადაც მარცხენა და მარჯვენა ამიგდალა გამოიყენებოდა seed რეგიონებად ტვინის თითოეულ ვოქსელთან FC-ისთვის. შემდეგ SPM12-ში ჩატარდა ვოქსელური მრავალჯერადი რეგრესიული ანალიზი, რომელშიც მთელ ტვინში Nx4-ის ეფექტურობასა და შფოთვის დონეს შორის კავშირი გამოითვალა TA-ის კოვარიაციად დამატებით. ასევე დაემატა ასაკისა და მკურნალობის თანმიმდევრობის საკონტროლო კოვარიაციები. რეგრესიის მნიშვნელოვანი შედეგები დამატებით შეფასდა: შეიქმნა ხაზოვანი შერეული ეფექტების რეგრესიული მოდელი (LMER), რომელიც seed რეგიონიდან მიღებულ კლასტერთან FC-ს ხსნიდა მკურნალობის (პლაცებო/Nx4) და სესიის (RS1/RS2) მიხედვით, მონაწილის შემთხვევითი ინტერსექტით. სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა R-ში lme4 პაკეტით [52]. შემდგომი (post hoc) ტესტები შესრულდა emmeans პაკეტით და მრავალჯერადი შედარებების კორექციისთვის გამოყენებული იყო Benjamini-Hochberg-ის ცრუ აღმოჩენების სიხშირის (FDR) მეთოდი [53]. რადგან სტრესის ინდუცირებით გამოწვეული ცვლილებები უფრო აშკარაა მაღალი TA-ის მქონე ნიმუშში, განვსაზღვრეთ მსაშუალოზე მაღალი TA-ის ქვეჯგუფი ნორმატიული

TA მნიშვნელობის საფუძველზე, რომელიც სამუშაო ასაკის მამაკაცებისთვის (19-69 წელი) 34.9-ად არის შემოთავაზებული [47]. TA ≥ 35 ქულის მქონე მონაწილეთა მონაცემები ხელახლა გაანალიზდა სტრესით გამოწვეულ RSFC ცვლილებაზე Nx4-ის ეფექტის დასადგენად ზემოთ აღწერილი მეთოდით. ამ საშუალოზე მაღალი TA-ის ქვეჯგუფში ფსიქოლოგიური სტრესის ამოცანის შემდეგ RSFC ცვლილებები და მათზე Nx4-ის ეფექტი LMER-ით შეფასდა. დამატებით, პლაცებოზე და Nx4 პირობებში სტრესით გამოწვეული ამიგდალის RSFC ცვლილებები (კონტრასტი RS2 > RS1) შეადარეს დაწყვილებული t-ტესტით (RSFC2-RSFC1).

შედეგები

სტრესით გამოწვეულ ამიგდალა-პრეფრონტალურ RSFC-ზე Nx4-ის ეფექტი კორელაციაშია TA-სთან
მრავალჯერადმა ხაზოვანმა რეგრესიამ აჩვენა, რომ TA დაკავშირებულია სტრესით გამოწვეულ ამიგდალის RSFC ცვლილებებზე Nx4-ის ეფექტთან. მარჯვენა ამიგდალის seed რეგიონისთვის პრეფრონტალურ ქერქში, MNI კოორდინატებზე $x = 0$, $y = 51$, $z = -15$, გამოვლინდა მნიშვნელოვანი კლასტერი (პიკური $t = 4.25$; $p = 0.002$, კლასტერულ დონეზე Family-Wise Error (FWE) კორექციით) (ცხრილი 2). რეგიონი იდენტიფიცირდა როგორც პრევენუალური წინა სარტყლისებრი ქერქის (pgACC) და ვენტრომედიალური პრეფრონტალური ქერქის (vmPFC) ნაწილი, როგორც ნაჩვენებია ნახ. 3A და B-ზე. ამ კავშირის მიღებული უარყოფითი კონტრასტი მიუთითებს, რომ უფრო მაღალი TA ქულა Nx4 პირობებში, პლაცებოსთან შედარებით, ასოცირდება სტრესით გამოწვეული RSFC ცვლილების უფრო მეტად შესუსტებასთან, რაც სტრესზე პასუხის გაუმჯობესებაში Nx4-ის უფრო ძლიერ ეფექტზე მიუთითებს (ნახ. 3C). მარცხენა ამიგდალისთვის Nx4-ის ეფექტზე TA დონის გავლენა არ გამოვლენილა.

TA კორელაციაშია სტრესით გამოწვეულ ამიგდალა-პრეფრონტალურ RSFC ცვლილებებთან

წინა სექციაში ნაჩვენები TA-სა და Nx4-ის ეფექტის კავშირის უკეთ გასაგებად ორი ანალიზი ჩავატარეთ. პირველში TA ქულები კორელაციაში მოვიყვანეთ სტრესით გამოწვეულ RSFC ცვლილებებთან (სტრესის კონტრასტი RS2 > RS1) ამიგდალასა და pgACC/vmPFC-ს შორის FC-ისთვის მხოლოდ პლაცებოს პირობებში. პლაცებოს პირობებში TA-სა და მარჯვენა ამიგდალიდან pgACC/vmPFC-მდე სტრესით გამოწვეულ RSFC ცვლილებებს შორის მნიშვნელოვანი დადებითი კორელაცია გამოვლინდა ($R = 0.440$; $p = 0.010$; ნახ. 4B). ეს

ცხრილი 2. მნიშვნელოვანი კლასტერი, სადაც მარჯვენა ამიგდალასთან ფუნქციური კავშირის სტრესით გამოწვეულ ცვლილებებზე Nx4-ის ეფექტი დაკავშირებულია პიროვნული შფოთვის ქულებთან.

რეგიონი კლასტერული დონე პიკური დონე MNI კოორდინატები

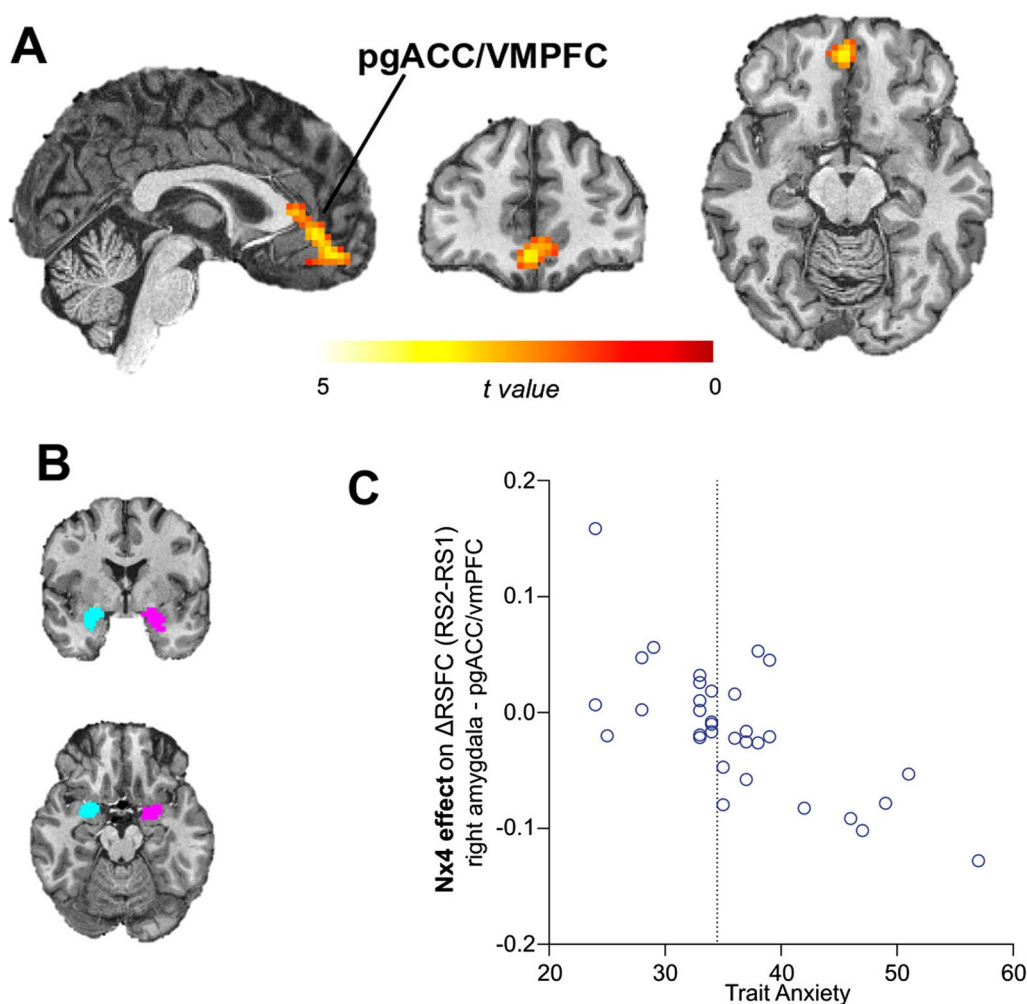
ზომა FDR-corr t-მნიშვნელობა x y z

pgACC/vmPFC 65413 0.005 4.25 0 51 -15

4.18 6 39 3

3.84 -6 45 -9

MNI Montréal Neurological Institute; pgACC - პრევენუალური წინა სარტყლისებრი ქერქი; vmPFC - ვენტრომედიალური პრეფრონტალური ქერქი; FDR-corr - ცრუ აღმოჩენების სიხშირის კორექცია.

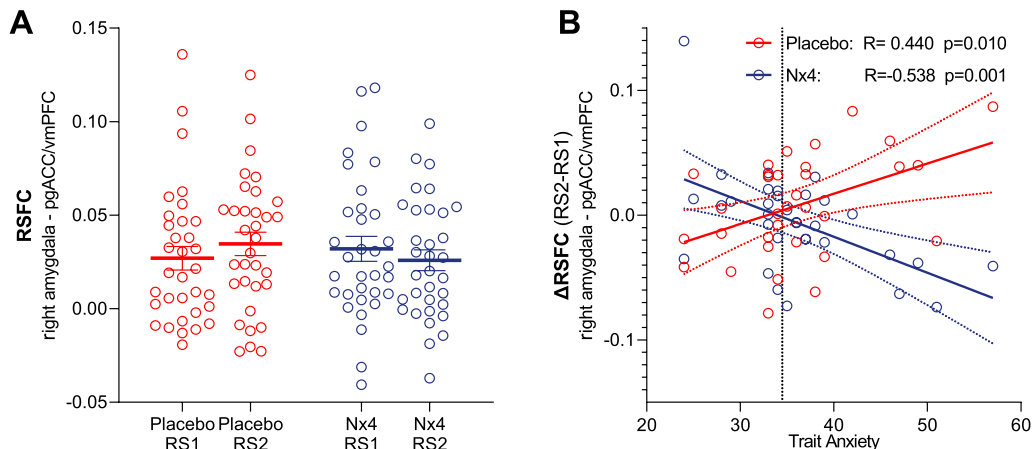


ნახ. 3. პიროვნული შფოთვის (TA) კორელაციაში Nx4-ის ეფექტურობასთან სტრესით გამოწვეულ ამიგდალაზე ცენტრირებული მოსვენებითი მდგომარეობის ფუნქციური კავშირის (RSFC) ცვლილებებზე. A მარჯვენა ამიგდალიდან RSFC ცვლილებებზე Nx4-ის ეფექტურობასთან TA-ის კორელაციამ გამოავლინა მნიშვნელოვანი კლასტერი მარჯვენა ამიგდალასა და პრეფრონტალურ წინა სარტყლისებურ ქერქში (pgACC)/ვენტრომედიალურ პრეფრონტალურ ქერქში (vmPFC) ($p = 0.002$; კლასტერულ დონეზე Family-Wise Error (FWE) კორექციით). B მარცხენა და მარჯვენა ამიგდალის seed რეგიონები, რომლებიც ამიგდალის ფუნქციური ქსელის გამოსათვლელად გამოიყენებოდა. C TA უარყოფითად კორელირებდა სტრესით გამოწვეულ RSFC ცვლილებებზე Nx4-ის ეფექტთან (სტრესის შემდეგ RS2 vs სტრესამდე RS1; RS2 > RS1) მარჯვენა ამიგდალიდან pgACC/vmPFC-მდე. Nx4-ის ეფექტი ითვალისწინებს პლაცებოს და გამოითვლება: Nx4(RSFC2-RSFC1) - პლაცებო(RSFC2-RSFC1). გაფანტვის დიაგრამაზე თითოეული წერტილი ერთი მონაწილის მონაცემს ასახავს. პერიორტალური წვეტილი ხაზი კვლევის პოპულაციის TA-ის ნორმატიულ საშუალოს აღნიშნავს.

მიუთითებს, რომ უფრო მაღალი TA-ის მქონე მონაწილეები ამ კონკრეტული სტრესული პასუხის თვალსაზრისით ფსიქოსოციალური სტრესის ინდუცირებაზე უფრო ძლიერ რეაგირებენ და სტრესის შემდეგ მარჯვენა ამიგდალა-pgACC/vmPFC ფუნქციური კავშირი უფრო მეტად ეზრდება. აღსანიშნავია, რომ Nx4 პირობებში TA-სა და RSFC ცვლილებებს შორის დადებითი კორელაცია გაქრა და გამოვლინდა უარყოფითი კორელაცია TA-სა და სტრესით გამოწვეულ მარჯვენა ამიგდალა-pgACC/vmPFC RSFC ცვლილებებს შორის ($R = -0.539$; $p = 0.001$; ნახ. 4B), რაც ნიშნავს, რომ მაღალი TA-ის მქონე მონაწილეებში Nx4-ის შემდეგ RSFC უფრო გამოხატულად მცირდებოდა. მეორე ანალიზში მხოლოდ მარჯვენა ამიგდალასა და pgACC/vmPFC-ს შორის სტრესამდე და სტრესის შემდეგ RSFC შევადარეთ

პლაცებოსა და Nx4 პირობებში ცალ-ცალკე. TA ქულების გათვალისწინების გარეშე. პლაცებოს პირობებში RSFC გაიზარდა RS1-დან (სტრესამდე) RS2-მდე (სტრესის შემდეგ), ხოლო Nx4-ის პირობებში შემცირდა (იხილეთ ნახ. 4A). თუმცა სტრესით გამოწვეული არც ერთი RSFC ცვლილება სტატისტიკურ მნიშვნელობას არ აღწევდა და პრეპარატი $\times$ დროის მნიშვნელოვანი ურთიერთქმედებას არ გამოვლენილა ($p = 0.268$).

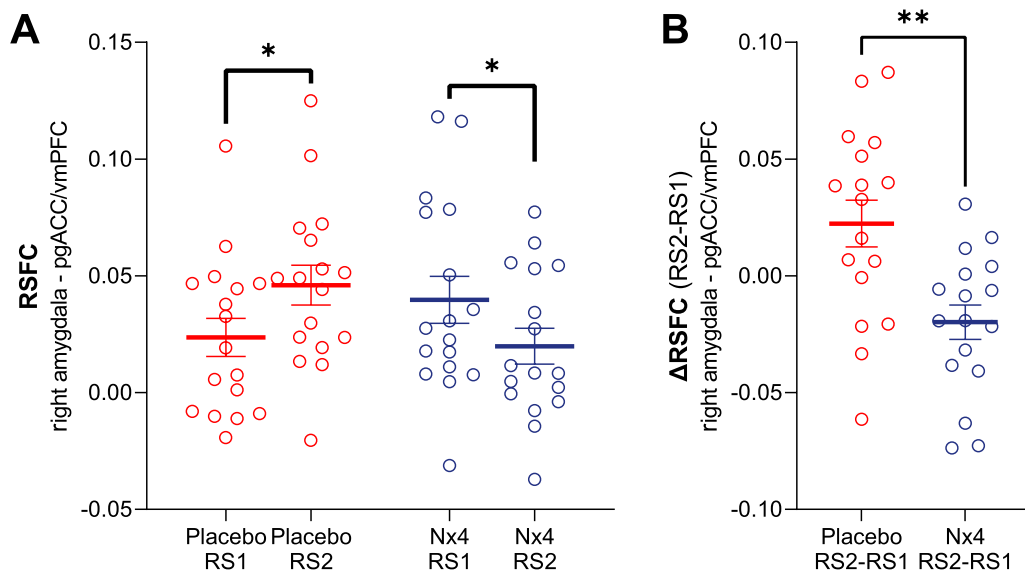
Nx4 მნიშვნელოვნად ამცირებდა ამიგდალა-პრეფრონტალურ RSFC-ს მაღალი TA-ის მქონე პირებში
TA-სა და სტრესით გამოწვეულ RSFC ცვლილებებზე Nx4-ის ეფექტურობას შორის უარყოფითი კორელაცია მიაჩნდება, რომ ამ ცვლილებებზე Nx4-ის ეფექტურობა



ნახ. 4. RSFC და TA კორელაციაში. მარჯვენა ამიგდალასა და პრევენტალურ წინა სარტყლისებრ ქერქს (pgACC)/ვენტრომედიალურ პრეტრონტალურ ქერქს (vmPFC) შორის მოსვენებითი მდგომარეობის ფუნქციური კავშირი (RSFC) და მისი კორელაცია პიროვნულ მდგომარეობასთან (TA) პლაცებოს (ნითელი) და Nx4-ის (ლურჯი) პირობებში, 33-ვე მონაწილისთვის. A არც პლაცებოს და არც Nx4 პირობებში სტრესამდე RS1-სა და სტრესის შემდეგ RS2-ს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავება არ გამოვლინდა. მონაცემები წარმოდგენილია ინდივიდუალური წერტილებით და საშუალო ± საშუალოს სტანდარტული მცდრობით. B მარჯვენა ამიგდალასა და pgACC/vmPFC-ს შორის სტრესით გამოწვეული RSFC ცვლილება (RS2 > RS1) TA-სთან დადებითად კორელირებს პლაცებოს, ხოლო უარყოფითად - Nx4 პირობებში. თითოეული წერტილი ერთი მონაწილის მონაცემს ასახავს. წყვეტილი ხაზები საზოგადო მოდელის 95%-იან სანდოობის ინტერვალს მიუთითებს; პირობებში მარჯვენა ამიგდალასა და პრეტრონტალურ ქერქს (pgACC)/ვენტრომედიალურ პრეტრონტალურ ქერქს (vmPFC) შორის მოსვენებითი მდგომარეობის ფუნქციური კავშირი (RSFC) და მისი კორელაცია პიროვნულ მდგომარეობასთან (TA) პლაცებოს (ნითელი) და Nx4-ის (ლურჯი) პირობებში, 33-ვე მონაწილისთვის. A არც პლაცებოს და არც Nx4 პირობებში სტრესამდე RS1-სა და სტრესის შემდეგ RS2-ს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავება არ გამოვლინდა. მონაცემები წარმოდგენილია ინდივიდუალური წერტილებით და საშუალო ± საშუალოს სტანდარტული მცდრობით. B მარჯვენა ამიგდალასა და pgACC/vmPFC-ს შორის სტრესით გამოწვეული RSFC ცვლილება (RS2 > RS1) TA-სთან დადებითად კორელირებს პლაცებოს, ხოლო უარყოფითად - Nx4 პირობებში. თითოეული წერტილი ერთი მონაწილის მონაცემს ასახავს. წყვეტილი ხაზები საზოგადო მოდელის 95%-იან სანდოობის ინტერვალს მიუთითებს; პირობებში მარჯვენა ამიგდალასა და პრეტრონტალურ ქერქს (pgACC)/ვენტრომედიალურ პრეტრონტალურ ქერქს (vmPFC) შორის მოსვენებითი მდგომარეობის ფუნქციური კავშირი (RSFC) და მისი კორელაცია პიროვნულ მდგომარეობასთან (TA) პლაცებოს (ნითელი) და Nx4-ის (ლურჯი) პირობებში, 33-ვე მონაწილისთვის.

უფრო მაღალია მაღალი TA-ის მქონე მონაწილეებში. უფრო გამოხატული TA-ის მქონე ქვეჯგუფში Nx4-ის ეფექტურობის საჩვენებლად კვლევის პოპულაციის ნორმატიულ მნიშვნელობებზე დაყრდნობით განსხვავდრეთ საშუალოზე მაღალი TA-ის ქვეჯგუფი [47]. ამ ქვეჯგუფში LMER მოდელმა აჩვენა მკურნალობა × დროის მნიშვნელოვანი ურთიერთქმედება ($\beta = -1.15$;

95% CI [-1.85, -0.46], $p = 0.001$) (ნახ. 5A). შემდგომმა წყვილურმა შედარებებმა აჩვენა, რომ მარჯვენა ამიგდალასა და pgACC/vmPFC-ს შორის RSFC პლაცებოს პირობებში სტრესის შემდეგ მნიშვნელოვნად გაიზარდა ($\beta = -0.02$ [95% CI -0.04-დან -0.004-მდე]; $p = 0.01$), ხოლო Nx4 პირობებში მნიშვნელოვნად შემცირდა ($\beta = 0.01$ [95% CI 0.001-დან 0.03-მდე];



ნახ. 5. RSFC მაღალი TA-ის ქვეჯგუფში. მარჯვენა ამიგდალასა და pgACC/vmPFC-ს შორის მოსვენებითი მდგომარეობის ფუნქციური კავშირი (RSFC) საშუალოზე მაღალი პიროვნული მდგომარეობის (TA) ქვეჯგუფში ($TA \geq 35$; $n = 17$). პლაცებოს (ნითელი) და Nx4-ის (ლურჯი) პირობებში. A პლაცებოს პირობებში RSFC გაიზარდა სტრესამდე RS1-დან სტრესის შემდეგ RS2-მდე, ხოლო Nx4 პირობებში შემცირდა. B სტრესით გამოწვეული RSFC ცვლილება (RS2 > RS1) Nx4 პირობებში პლაცებოსთან შედარებით შემცირდა. მონაცემები წარმოდგენილია ინდივიდუალური წერტილებით და საშუალო ± საშუალოს სტანდარტული მცდრობით. ვარსკვლავები მიუთითებს მნიშვნელოვან განსხვავებებს (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$).

$p = 0.03$). დამატებით, პლაცებოსა და Nx4 პირობებში სტრესით გამოწვეული ცვლილებები (კონტრასტი RS2 > RS1) შევადარეთ delta RSFC მნიშვნელობების (RSFC2-RSFC1) დაწყვილებული t-ტესტით. Nx4 პირობებში სტრესით გამოწვეული RSFC-ის მნიშვნელოვანი შემცირება გამოვლინდა ($t = 3.47$; $p = 0.003$; ნახ. 5B).

განხილვა

ამ ანალიზში მწვავე ფსიქოსოციალური სტრესის ინდუქციების შემდეგ ტვინის მოსვენებითი პასუხის შესასწავლად გამოყენებული იყო RS-fMRI სტრესის ამოცანამდე და მის შემდეგ. შეფასდა Nx4-ის ერთჯერადი დოზის გავლენა სტრესზე პასუხზე, რომელიც ამიგდალაზე ცენტრირებული RSFC-ით იზომებოდა, ასევე TA-ის გავლენა ამ ნეირონულ მექანიზმებზე. რეგრესიულმა ანალიზმა გამოავლინა მნიშვნელოვანი კავშირი TA ქულებისა და სტრესით გამოწვეულ RSFC ცვლილებებზე Nx4-ის ეფექტურობას შორის მარჯვენა ამიგდალიდან პრეფრონტალური უბნებისკენ, განსაკუთრებით vmPFC-სა და pgACC-ში. ეს მიუთითებს, რომ უფრო მაღალი TA Nx4 პირობებში, პლაცებოსთან შედარებით, ასოცირდება სტრესით გამოწვეული ცვლილებების შემცირებასთან, ანუ Nx4-ის უფრო ძლიერ ეფექტთან. გარდა ამისა, საშუალოზე მაღალი TA-ის მქონე მონაწილეთა ქვეჯგუფში ვარჯიშით Nx4-ის მნიშვნელოვანი გავლენა მარჯვენა ამიგდალასა და pgACC/vmPFC-ს შორის სტრესით გამოწვეულ RSFC ცვლილებებზე.

ამიგდალა-pgACC/vmPFC RSFC როგორც ზემოდან ქვემოთ მოქმედი ინჰიბიტორული სისტემა

რეგრესიულმა ანალიზმა მარჯვენა ამიგდალის seed რეგიონისთვის pgACC/vmPFC-ში მნიშვნელოვანი კლასტერი გამოავლინა, რაც ამიგდალის მოდულაციაში PFC-ის მნიშვნელოვან როლს უსვამს ხაზს. ამიგდალასა და vmPFC-ს შორის FC შეიძლება განიმარტოს როგორც vmPFC-ის მიერ კონტროლირებული ზემოდან ქვემოთ მოქმედი ინჰიბიტორული სისტემა. ჯანმრთელ ადამიანებში ეს სისტემა სტრესისა და ემოციური ამოცანების დროს აქტიურდება [54, 55]. მისი დისფუნქცია აღწერილია განწყობისა და შფოთვისით აშლილობების ან ტვინის დაზიანების მქონე პაციენტებში, რომელთაც ინჰიბიტორული მოდულაციის ნაკლებობის გამო ამიგდალის უფრო ძლიერი პასუხი ჰქონდათ [23, 56-58]. pgACC ცნობილია როგორც ემოციური კონტროლის ნეირონული მაჩვენებელი [59, 60], განსაკუთრებით ამიგდალისა და ფსიქოსოციალური სტრესის დროს მის ქვემოთ მდებარე ენდოკრინული პასუხების რეგულაციაში [61]. ასევე აღწერილია კავშირი კორტიზოლის მომატებულ დონესა და pgACC-ამიგდალის შემცირებულ FC-ს შორის [62].

ფსიქოსოციალურმა სტრესმა საშუალოზე მაღალი TA-ის ქვეჯგუფში გაზარდა ამიგდალასა და pgACC/vmPFC-ს შორის RSFC

ფსიქოსოციალური სტრესის ინდუქციების შემდეგ ამ ზემოდან ქვემოთ მოქმედი ინჰიბიტორული სისტემის აქტივაცია, ანუ პლაცებოს ჯგუფში ამიგდალასა და pgACC/vmPFC-ს შორის RSFC-ის ზრდა, გამოვლინდა. ანალოგიურად, [27]-შიც სტრესულ სტიმულებზე პასუხად ამიგდალასა და პრეფრონტალურ უბნებს შორის FC-ის ზრდა იყო ნაჩვენები. სტრესორის შემდეგ ემოციის რეგულაციისას ამიგდალასა და PFC-ს შორის FC-ის ზრდაც აღინიშნა [63], ასევე

ამ უბნების FC-ის დადებითი კორელაცია შფოთვისთან [64]. შესაბამისად, პლაცებოს პირობებში ვარჯიშით როგორც სტრესის შემდეგ FC-ის ზრდა, ისე TA-სა და ამიგდალასა და pgACC/vmPFC-ს შორის სტრესით გამოწვეულ RSFC ცვლილებებს შორის დადებითი კორელაცია. ეს მიუთითებს, რომ უფრო მაღალი TA-ის მქონე მონაწილეებში სტრესის შემდეგ ამიგდალა-pgACC/vmPFC RSFC უფრო მეტად იზრდება. RS1-დან RS2-მდე სტრესით გამოწვეულმა ცვლილებებმა სტატისტიკურ მნიშვნელობას მხოლოდ საშუალოზე მაღალი TA-ის ქვეჯგუფში მიაღწია, რაც ამ ქვეჯგუფში სტრესის ინდუქციებისადმი უფრო მაღალ მგრძნობელობაზე მიუთითებს.

Nx4 ამცირებს სტრესით გამოწვეულ ცვლილებებს ამიგდალა-pgACC/vmPFC RSFC-ში

პლაცებოს პირობებში სტრესით გამოწვეულ RSFC ცვლილებებსა და TA-ს შორის დადებითი კორელაცია აღინიშნებოდა, ხოლო Nx4-ის მიღებამ ეს კავშირი საპირისპიროდ შეცვალა (ნახ. 4B). გარდა ამისა, საშუალოზე მაღალი TA-ის ქვეჯგუფში პლაცებოს პირობებში RSFC სტრესამდე და სტრესის შემდეგ გაზომვებს შორის მნიშვნელოვნად გაიზარდა, Nx4 პირობებში კი, იგივე სტრესული სტიმულის მიუხედავად, შემცირდა. ჩვენი ვარაუდის შესაბამისად, Nx4-ის ფონზე ამიგდალა-პრეფრონტალური RSFC-ის შედარებითი შემცირება შეიძლება ნიშნავდეს, რომ პრეფრონტალური უბნების მხრიდან ამიგდალის დამთრგუნველი რეგულაცია ნაკლებად არის საჭირო, რადგან Nx4-ის მიღების შემდეგ სტრესი ამიგდალას ნაკლებად აქტიურებს. ამიგდალის შემცირებული დამთრგუნველი რეგულაცია შეიძლება კარგად უკავშირდებოდეს შფოთვას. ბოლო კვლევამ აჩვენა, რომ ემოციურად უარყოფითი სტიმულების დროს აშკარად დაბალი TA-ის მქონე პირებში, მაგალითად გამოცდილ მედიტატორებში, ამიგდალის რეაქტიულობა დამწყებებთან შედარებით ნაკლებია [64]. Nx4-ის პირობებში საშუალოზე მაღალი TA-ის ქვეჯგუფმა გამოავლინა პასუხი, რომელიც დაბალი შფოთვის მქონე ჯგუფისთვის მოსალოდნელს ჰგავდა. აქედან შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ Nx4, პირველ რიგში, პირდაპირ ცვლის ამიგდალის რეაქტიულობას და, მეორე მხრივ, შფოთვის მქონე პირებში განსაკუთრებით ძლიერ დამამშვიდებელ ეფექტს ავლენს. TA-ზე დამოკიდებული პრეპარატის ეფექტურობა ამ ამიგდალა-PFC ინჰიბიტორულ სისტემაზე წარმოადგენს სარწმუნო მექანიზმურ ჰიპოთეზას, რომელიც შემდგომ კვლევას იმსახურებს.

ლატერალიზაცია: TA-ის კავშირი სტრესის შემდეგ ამიგდალის RSFC ცვლილებებთან მხოლოდ მარჯვენა, მაგრამ არა მარცხენა ამიგდალისთვის

საინტერესოა, რომ TA კორელაციამ იყო მხოლოდ მარჯვენა ამიგდალის RSFC ცვლილებებთან, ხოლო მარცხენა ამიგდალის RSFC მნიშვნელოვანი არ იყო. TA-სთან დაკავშირებული მსგავსი ლატერალიზაციის ეფექტი ნაჩვენებია შიმის არაენობიური და ცნობიერი დამუშავებისას მარჯვენა ამიგდალის განსხვავებულ აქტივაციაში [65]. ეს შეიძლება შეესაბამებოდეს მარჯვენა ნახევარსფეროს ჰიპოთეზას, რომლის მიხედვითაც ემოციები უპირატესად მარჯვენა ნახევარსფეროში მუშავდება [66]. ალტერნატიულად, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ემოციების ლატერალიზაცია მათ ვალენტობაზე დამოკიდებული.

მვალენტობის ჰიპოთეზის მიხედვით მარჯვენა ნახევარსფერო უპირატესად ამუშავებს უარყოფით ემოციებსა და ტკივილს, ხოლო მარცხენა ნახევარსფერო დომინირებს დადებით ემოციების დამუშავებაში [67, 68]. თუმცა უფრო ახალმა მეტაანალიზებმა ლატერალიზაციის თეორიას მხარდაჭერა ვერ დაუდასტურა და, განსაკუთრებით უარყოფით ემოციურ სტიმულებზე პასუხად, უფრო ხშირად მარცხენა, ვიდრე მარჯვენა ამიგდალის აქტივაციაზე მიუთითა [69, 70]. რადგან ჩვენს კვლევაში მხოლოდ მამაკაცები მონაწილეობდნენ, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ამიგდალაში სტრესის დამუშავების ლატერალიზაცია სქესთან დაკავშირებული ეფექტი იყო. ამგვარი სქესობრივი განსხვავებების ერთ-ერთმა პირველმა კვლევამ აჩვენა, რომ მამაკაცებში ინფორმაციის კოდირებისას მარჯვენა ამიგდალის აქტივაცია დაკავშირებული იყო გაუმჯობესებულ ემოციურ მეხსიერებასთან. ქალებში კი ემოციური მეხსიერების პროგნოზირება მხოლოდ მარცხენა ამიგდალის აქტივობით იყო შესაძლებელი [71]. ამასთან თანხმობაში, ემოციური სახეების დათვალიერებისას მობარდ ბიჭებში ამიგდალის პასუხის მნიშვნელოვანი მარჯვენამხრივი ლატერალიზაცია აღწერილია, რაც ლატერალიზაციას ემოციის ამოცნობის შედარებით მარტივ ამოცანებშიც მიუთითებს [72]. აღსანიშნავია, რომ [65]-ში შერეულ ნიმუშში მარჯვენა ნახევარსფეროსკენ ლატერალიზაცია გამოვლინდა. გარდა ამისა, ერთმა მეტაანალიზმა უშუალოდ ამიგდალაში სქესთან დაკავშირებული ლატერალიზაციის ეფექტი ვერ გამოავლინა, თუმცა მიმდებარე უბნებში მამაკაცებისთვის მნიშვნელოვანი მარჯვენამხრივი ლატერალიზაცია დაფიქსირდა [70]. შესაბამისად, შესაძლოა კონკრეტული ემოციური ქსელები მამაკაცებსა და ქალებში განსხვავებულად ერთგვაროდ, მიუხედავად იმისა, რომ უშუალოდ ამიგდალის აქტივაციაში განსხვავება არ იყოს. რამდენადაც ჩვენთვის ცნობილია, ნახევარსფეროს ლატერალიზაციის საიმედოდ პროგნოზირებადი ექსპერიმენტული პარამეტრი ჯერ არ არის გამოვლენილი [69, 70], ამიტომ ამ კვლევაში ნანახი მარჯვენამხრივი ლატერალიზაციის წარმომადგენელი მხოლოდ ვარაუდი შეგვიძლია.

შეზღუდვები

რეგრესიული ანალიზი დაგეგმილი იყო როგორც ექსპლორაციული, ჰიპოთეზის გენერირებაზე ორიენტირებული ანალიზი, რომელიც შემდგომი კვლევების დასაბუთებლად გამოიყენებოდა და დამადასტურებელ დასკვნებს არ აკეთებს. რეგრესიულ ანალიზში PFC-ის მნიშვნელოვანი კლასტერი გამოვლინდა მარჯვენა ამიგდალის seed რეგიონისთვის, მაგრამ არა მარცხენისთვის. სხვადასხვა კვლევა აღწერს სტრესის ეფექტების ლატერალიზაციას, თუმცა, რამდენადაც ჩვენთვის ცნობილია, ნახევარსფეროს ლატერალიზაციის საიმედოდ პროგნოზირებადი ექსპერიმენტული პარამეტრი არ არის იდენტიფიცირებული. საშუალოდ მაღალი TA-ის ქვეჯგუფის განსაზღვრა საწყის ჰიპოთეზაში არ შედიოდა და post hoc დაემატა, რაც შედეგის სტატისტიკური მტკიცებულების ძალას ამცირებს. გარდა ამისა, ქვეჯგუფში მონაწილეთა რაოდენობა მცირე იყო და პლაცებოს პირველი და Nx4-ის პირველი თანმიმდევრობებს შორის დაბალანსებული არ ყოფილა. როგორც ზემოთ აღინიშნა, კვლევა შემოიფარგლებოდა მსუბუქი ან ზომიერი ქრონიკული სტრესის მქონე მამაკაცებით [41-45] და არ მოიცავდა კლინიკურად მნიშვნელოვან შედეგის მაჩვენებლებს. მცირე ნიმუშის ზომა ასევე ზღუდავს

მიღებული შედეგების განზოგადებადობას, ამიტომ მათი ინტერპრეტაცია სიფრთხილით უნდა მოხდეს.

დასკვნა

ვაჩვენეთ, რომ ფსიქოსოციალური სტრესის ამოცანამ შეიძლება ამოცანის შემდეგ, მოსვენებით მდგომარეობაში, ამიგდალასა და PFC-ს შორის FC გაზარდოს. ამ RSFC-ზე სტრესის ამოცანის ეფექტი უფრო ძლიერია შფოთვისადმი მიდრეკილ პირებში. Nx4-ის შესახებ ჩვენი მონაცემები დამატებით ამყარებს ჰიპოთეზას, რომ Nx4-ის კლინიკური ეფექტურობა ნეირონული სტრესის ქსელის შესუსტებულ აქტივაციას ეფუძნება და შფოთვითი პიროვნული თვისებების მქონე პირებმა Nx4-ისგან, მათი ნეირონული სტრესული პასუხის შემცირების თვალსაზრისით, შესაძლოა უფრო მეტი სარგებელი მიიღონ. საჭიროა შემდგომი კვლევები, სადაც fMRI-სთან პარალელურად შეფასდება კლინიკურად მნიშვნელოვანი შედეგები და გათვალისწინებული იქნება ქცევითი ასპექტები, მათ შორის პიროვნული თვისებები.

აბრევიატურები

AAL - Automated Anatomical Labeling
AMST - გამორჩეულობის მიხედვით ყურადღების მოდულაციის ამოცანა
ART - არტეფაქტების გამოვლენის ინსტრუმენტები
BOLD - სისხლის ჟანგბადის დონეზე დამოკიდებული გამოსახულება
CSF - ცერებრალური სითხე
EEG - ელექტროენცეფალოგრაფია
FC - ფუნქციური კავშირი
FDR - ცრუ აღმოჩენების სიხშირე
FWE - მრავალჯერადი შედარებების ოჯახური შეცდომა
FWHM - ნახევარ მაქსიმუმზე სრული სიგანე
LMER - ხაზოვანი შერეული ეფექტების რეგრესიული მოდელი
fMRI - ფუნქციური მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია
HPA - ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ღერძი
MNI - Montréal Neurological Institute
PFC - პრეფრონტალური ქერქი
pgACC - პრეგენუალური გინა სარტყლისებრი ქერქი
PSS - აღქმული სტრესის სკალა
ROI - ინტერესის რეგიონი
RS - მოსვენებითი მდგომარეობა
RS1 - მოსვენებითი მდგომარეობა 1 (სტრესამდე)
RS2 - მოსვენებითი მდგომარეობა 2 (სტრესის შემდეგ)
RSFC - მოსვენებითი მდგომარეობის ფუნქციური კავშირი
RS-fMRI - მოსვენებითი მდგომარეობის ფუნქციური მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია
SPM - სტატისტიკური პარამეტრული რუკირება
TA - პიროვნული შფოთვა
TICS-SCSS - ქრონიკული სტრესის ტრიერის ინვენტარი - ქრონიკული სტრესის მოკლე სკრინინგული სკალა
vmPFC - ვენტრომედიალური პრეფრონტალური ქერქი
WM - თეთრი ნივთიერება

დამატებითი ინფორმაცია

ონლაინ ვერსია შეიცავს დამატებით მასალას, ხელმისაწვდომს: <https://doi.org/10.1186/s12868-022-00754-4>.

დამატებითი ფაილი 1: ნახ. S1. ScanSTRESS ამოცანა შედგება ორი სერიისგან, სადაც მონაცვლეობს მიმდევრული გამოკვლევისა და გონებრივი ბრუნვის ამოცანების კონტროლისა და სტრესის ბლოკები. კონტროლის ბლოკებში არ იყო სოციალურ-შეფასებითი უკავშირები, დროის ბუნება ან რთული კითხვები; სტრესის ბლოკებში მონაწილეებს დრო მკაცრად ეზღუდებოდათ, ხოლო ოდითქონე სამოსში მყოფი ორი ექსპერიმენტატორი ვიდეოკამერის მეშვეობით აშკარად გამოხატავდა უკმაყოფილებას პასუხების სისწორისა და სისწრაფის გამო. ამოცანის სირქარე და სირთულე ავტომატურად ერგებოდა ინდივიდუალურ შესრულებას ისე, რომ მონაწილეები მოლოდინებს ვერ აკმაყოფილებდნენ.

ამოცანის ორ სერიას შორის მონაწილეებს აჩერებდნენ და აძლევდნენ ხანგრძლივ, უარყოფით სიტყვიერ უკუკავშირს.

დამატებითი ფაილი 2: ნახ. S2. RSFC მაღალი და დაბალი TA-ის ქვეჯგუფები. მარჯვენა ამიგდალასა და პრეფრონტალურ წინა სარტყლისებრ ქერქს (pACC)/ვენტრომედიალურ პრეფრონტალურ ქერქს (vmPFC) შორის მოხვედებითი მდგომარეობის ფუნქციური კავშირი (RSFC) საშუალოზე მაღალი პიროვნული შფოთვის (TA) ქვეჯგუფში (ზედა რიგი A და B) და საშუალოზე დაბალი TA-ის ქვეჯგუფში (ქვედა რიგი C და D). პლაცებოს (წითელი) და Nx4-ის (ლურჯი) პირობებში. (A) პლაცებოს პირობებში RSFC გაიზარდა RS1-დან RS2-მდე, ხოლო Nx4 პირობებში შემცირდა. (B) სტრესით გამოწვეული RSFC ცვლილება (RS2 > RS1) Nx4 პირობებში პლაცებოსთან შედარებით შემცირებულია. (C) საშუალოზე დაბალი TA-ის ქვეჯგუფში RS1-სა და RS2-ს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავება არ გამოვლენილა. (D) სტრესით გამოწვეული RSFC ცვლილებაში პლაცებოსა და Nx4-ს შორის განსხვავება არ ყოფილა. მოხვედრები წარმოდგენილია ინდივიდუალური წერტილებით და საშუალო ± საშუალოს სტანდარტული შეცდომით. ვარსკვლავები მიუთითებს მნიშვნელოვან განსხვავებებს (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$).

მადლობა

კვლევა დაფინანსა Neurexan®-ის მწარმოებელმა Heel GmbH (Heel), Baden-Baden, Germany. Heel-ს კვლევის ჩატარებაზე სრული ადმინისტრაციული პასუხისმგებლობა ეკისრებოდა და აკადემიურ მრჩეველებთან თანამშრომლობდა კვლევის პროტოკოლის დაცვებაში, მონაცემების შეგროვებასა და ანალიზში და შედეგების ინტერპრეტაციაში. კვლევის მიმდინარეობისას Heel-მა მოაწყო და უხელმძღვანელა რამდენიმე ექსპერტულ მიმოხილვით შეხვედრას. კვლევის ადმინისტრირების მხარდასაჭერად Heel-მა დაიქირავა კონტრაქტული კვლევითი ორგანიზაცია Central GmbH (Tübingen), ხოლო ბიომეტრიული მომსახურებისთვის - idv Datenanalyse und Versuchsplanung. ვალიდირება Deutsche Forschungsgemeinschaft-ისა და University of Tübingen-ის Open Access Publishing Fund-ის მხარდაჭერას. მადლობას უვხდით Stephan Duller-ს მონაცემების გადახედვასა და ხელნაწერისა და გრაფიკების მომზადებაში დახმარებისთვის. ასევე ვაღიარებთ German Federal Ministry of Education and Research-ის მხარდაჭერას Cello პროექტის ფარგლებში.

ავტორთა წვლილი

MW, JCV და MS-მა შეიმუშავეს ექსპერიმენტების კონცეფცია; JVM-მა ჩაატარა ექსპერიმენტები; MNZ, SA, TC, VK, YF, LH და JCV-მ გააანალიზეს შედეგები. MNZ, SA და BN-მა დაწერეს ხელნაწერი, ხოლო ყველა ავტორმა განიხილა შუალედური ვერსიები და საბოლოო ხელნაწერი. ყველა ავტორმა წაიკითხა და დაამტკიცა საბოლოო ვერსია.

დაფინანსება

ღია წვდომის დაფინანსება უზრუნველყოფილი და ორგანიზებული იყო Projekt DEAL-ის მიერ. კვლევა დაფინანსა Neurexan®-ის მწარმოებელმა Heel GmbH, Baden-Baden, Germany.

მონაცემებისა და მასალების ხელმისაწვდომობა

ამ სტატიაში წარმოდგენილი მონაცემთა ნაკრებები თავისუფლად ხელმისაწვდომი არ არის, რადგან მონაცემები კლინიკური კვლევის სპონსორის (Heel GmbH) ეკუთვნის და მათზე წვდომა სპონსორის წინასწარ თანხმობას მოითხოვს. მონაცემებზე წვდომის მოთხოვნები უნდა გაიგზავნოს: martin.walter@med.uni-jena.de.

დეკლარაციები

ეთიკური დამტკიცება და მონაწილეობის თანხმობა

კვლევის პროტოკოლი დამტკიცდა University Hospital Magdeburg-ის ადგილობრივმა ეთიკის კომიტეტებმა და ყველა მონაწილემ გამოკვლევაზე წერილობითი ინფორმირებული თანხმობა გასცა. კვლევა ჩატარდა ICH-GCP-ისა და Helsinki Declaration-ში განსაზღვრული ეთიკური სტანდარტების შესაბამისად.

გამოქვეყნების თანხმობა

არ გამოიყენება.

ინტერესთა კონფლიქტი

M.W.-ის ინსტიტუტმა ამ კვლევისთვის Heel-ისგან მიიღო კვლევითი მხარდაჭერა, ხოლო წარმოდგენილი ნაშრომის ფარგლებს გარეთ - Brain-WaveBank-ისა და H. Lundbeck A/S-ისგან. University of Tübingen-მა Prof. Walter-ის საკონსულტაციო მომსახურებისთვის ინსტიტუტური პირობებით მიიღო Heel GmbH, Servier Deutschland GmbH, Bayer AG და Janssen-Cilag GmbH-ისგან. ამ კვლევისთვის University of Tübingen-მა Heel-ისგან მიიღო ფინანსური მხარდაჭერა L.H.-ისა და M.L.-ის კონფერენციაზე დასასწრებად.

J.C.V. არის idv Datenanalyse und Versuchsplanung-ის უფროსი ბიომეტრიული კონსულტანტი (კონცეფცია, მეთოდოლოგია, ფორმალური ანალიზი, საწყისი ხელნაწერის მომზადება, ხელნაწერის მიმოხილვა და რედაქტირება) და წარმოდგენილი ნაშრომის ფარგლებს გარეთ Foundation of the Society for the Study of Neuroprotection and Neuroplasticity (SSNN)-ისგან ბიომეტრიული მომსახურებისთვის პირადი პირობებით მიიღო. idv Datenanalyse und Versuchsplanung-მა წარმოდგენილი ნაშრომის ფარგლებს გარეთ ბიომეტრიული მომსახურებისთვის გადახდები მიიღო Heel, University Medical Center Göttingen, IgNova GmbH, Abnoba GmbH, AOP Orphan Pharmaceuticals AG, IDEA AG, PBB Entrepreneur Ltd, Tillots Pharma AG, STORZ Medical AG, EVER Neuro Pharma GmbH, MUCOS Pharma GmbH and Co. KG და Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH-ისგან. M.S. და B.N. Heel GmbH-ის თანამშრომლები არიან. M.N.Z., S.A., T.C., V.K., Y.F. და L.H. ამ კვლევაში M.W.-ის გუნდის წევრები იყვნენ და წარმოდგენილი ნაშრომის ფარგლებს გარეთ სხვა ინტერესთა კონფლიქტს არ აცხადებენ. ყველა მკვლევარი სრულად იცავდა ინტერესთა კონფლიქტის მართვის ინსტიტუტურ წესებს Otto v. Guericke University, Magdeburg-ის რეგულაციების შესაბამისად.

ავტორთა ინფორმაცია

¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, Jena University Hospital, Philosophenweg 3, 07743 Jena, Germany. ²Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Tübingen, Calwerstraße 14, 72076 Tübingen, Germany. ³Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Factors, Ardeystraße 67, 44139 Dortmund, Germany. ⁴Department of Radiology and Nuclear Medicine, Amsterdam University Medical Center, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, Netherlands. ⁵idv Data Analysis and Study Planning, Tassilostraße 6, 82131 Gauting, Germany. ⁶Biologische Heilmittel Heel GmbH, Dr.-Reckeweg-Str. 2-4, 76532 Baden-Baden, Germany.

მიღებულია: 8 ივლისი 2022 მიღებულია გამოსაქვეყნებლად:

10 ნოემბერი 2022

გამოქვეყნებულია: 24 ნოემბერი 2022

ლიტერატურა

- McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, Hill MN, Hunter RG, Karatsoreos IN, Nasca C. Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci*. 2015;18(10):1353–63. <https://doi.org/10.1038/nn.4086>.
- Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD. Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005;1:607–28. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.144141>.
- Afshar H, Roohafza HR, Keshteli AH, Mazaheri M, Feizi A, Adibi P. The association of personality traits and coping styles according to stress level. *J Res Med Sci*. 2015;20(4):353–8.
- DiGangi JA, Gomez D, Mendoza L, Jason LA, Keys CB, Koenen KC. Pre-trauma risk factors for posttraumatic stress disorder: a systematic review of the literature. *Clin Psychol Rev*. 2013;33(6):728–44. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.05.002>.
- Duggan C, Milton J, Egan V, McCarthy L, Palmer B, Lee A. Theories of general personality and mental disorder. *Br J Psychiatry Suppl*. 2003;44:19–23. <https://doi.org/10.1192/bjps.182.44.s19>.
- Tosevski DL, Milovancevic MP, Gajic SD. Personality and psychopathology of university students. *Curr Opin Psychiatry*. 2010;23(1):48–52. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328333d625>.
- Spielberger CD. Understanding stress and anxiety. New York: Harper & Row; 1979.
- Spielberger CD. Anxiety: current trends in theory and research: I. Oxford: Academic Press; 1972. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-657401-2.50008-3>.
- Weger M, Sandi C. High anxiety trait: a vulnerable phenotype for stress-induced depression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;87:27–37. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.01.012>.
- Çişan LG, Vultur R, Miclea M, Miu AC. Reactivity to social stress in subclinical social anxiety: emotional experience, cognitive appraisals, behavior, and physiology. *Front Psychiatry*. 2016;7:5. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00005>.
- Mobbs D, Petrovic P, Marchant JL, Hassabis D, Weiskopf N, Seymour B, Dolan RJ, Frith CD. When fear is near: threat imminence elicits prefrontal-periaqueductal gray shifts in humans. *Science*. 2007;317(5841):1079–83. <https://doi.org/10.1126/science.1144298>.
- Takagi Y, Sakai Y, Abe Y, Nishida S, Harrison BJ, Martinez-Zalacain I, Soriano-Mas C, Narumoto J, Tanaka SC. A common brain network among

- state, trait, and pathological anxiety from whole-brain functional connectivity. *Neuroimage*. 2018;172:506–16. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.01.080>.
13. Veer IM, Oei NYL, Spinhoven P, van Buchem MA, Elzinga BM, Rombouts SAR. Beyond acute social stress: increased functional connectivity between amygdala and cortical midline structures. *Neuroimage*. 2011;57(4):1534–41. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.074>.
 14. Pessoa L, Adolphs R. Emotion processing and the amygdala: From a "low road" to "many roads" of evaluating biological significance. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11(11):773–83. <https://doi.org/10.1038/nrn2920>.
 15. Phelps EA, Anderson AK. Emotional memory: what does the amygdala do? *Curr Biol*. 1997;7(5):311–4. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(06\)00146-1](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(06)00146-1).
 16. Vuilleumier P. How brains beware: neural mechanisms of emotional attention. *Trends Cogn Sci*. 2005;9(12):585–94. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.10.011>.
 17. de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(6):463–75. <https://doi.org/10.1038/nrn1683>.
 18. Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: From animal models to human behavior. *Neuron*. 2005;48(2):175–87. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.09.025>.
 19. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(6):397–409. <https://doi.org/10.1038/nrn2647>.
 20. Dickie EW, Armony JL. Amygdala responses to unattended fearful faces: interaction between sex and trait anxiety. *Psychiatry Res*. 2008;162(1):51–7. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.08.002>.
 21. Kienast T, Hariri AR, Schlagenhaut F, Wrase J, Sterzer P, Buchholz HG, Smolka MN, Gründer G, Cumming P, Kumakura Y, Bartenstein P, Dolan RJ, Heinz A. Dopamine in amygdala gates limbic processing of aversive stimuli in humans. *Nat Neurosci*. 2008;11(12):1381–2. <https://doi.org/10.1038/nn.2222>.
 22. Mujica-Parodi LR, Korgaonkar M, Ravindranath B, Greenberg T, Tomasi D, Wagshul M, Ardekani B, Guilfoyle D, Khan S, Zhong Y, Chon K, Malaspina D. Limbic dysregulation is associated with lowered heart rate variability and increased trait anxiety in healthy adults. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(1):47–58. <https://doi.org/10.1002/hbm.20483>.
 23. Stein MB, Simmons AN, Feinstein JS, Paulus MP. Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *Am J Psychiatry*. 2007;164(2):318–27. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.2.318>.
 24. Maron-Katz A, Vaisvaser S, Lin T, Hendler T, Shamir R. A large-scale perspective on stress-induced alterations in resting-state networks. *Sci Rep*. 2016;6:21503. <https://doi.org/10.1038/srep21503>.
 25. Quaedflieg CWEM, van de Ven V, Meyer T, Siep N, Merckelbach H, Smeets T. Temporal dynamics of stress-induced alternations of intrinsic amygdala connectivity and neuroendocrine levels. *PLoS One*. 2015;10(5):0124141. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124141>.
 26. Vaisvaser S, Lin T, Admon R, Podlipsky I, Greenman Y, Stern N, Fruchter E, Wald I, Pine DS, Tarrasch R, Bar-Haim Y, Hendler T. Neural traces of stress: Cortisol related sustained enhancement of amygdala-hippocampal functional connectivity. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:313. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00313>.
 27. van Marle HJF, Hermans EJ, Qin S, Fernández G. Enhanced resting-state connectivity of amygdala in the immediate aftermath of acute psychological stress. *NeuroImage*. 2010;53(1):348–54. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.05.070>.
 28. Etkin A, Prater KE, Schatzberg AF, Menon V, Greicius MD. Disrupted amygdalar subregion functional connectivity and evidence of a compensatory network in generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(12):1361–72. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.104>.
 29. Cullen KR, Westlund MK, Klimes-Dougan B, Mueller BA, Houry A, Eberly LE, Lim KO. Abnormal amygdala resting-state functional connectivity in adolescent depression. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(10):1138–47. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1087>.
 30. Hamilton JP, Gotlib IH. Neural substrates of increased memory sensitivity for negative stimuli in major depression. *Biol Psychiatry*. 2008;63(12):1155–62. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.12.015>.
 31. Tang Y, Kong L, Wu F, Womer F, Jiang W, Cao Y, Ren L, Wang J, Fan G, Blumberg HP, Xu K, Wang F. Decreased functional connectivity between the amygdala and the left ventral prefrontal cortex in treatment-naïve patients with major depressive disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Psychol Med*. 2013;43(9):1921–7. <https://doi.org/10.1017/S0033291712002759>.
 32. Brown VM, LaBar KS, Haswell CC, Gold AL, Workgroup Mid-Atlantic MIRECC, McCarthy G, Morey RA. Altered resting-state functional connectivity of basolateral and centromedial amygdala complexes in post-traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(2):351–9. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.197>.
 33. Etkin A, Wager TD. Functional neuroimaging of anxiety: A meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry*. 2007;164(10):1476–88. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07030504>.
 34. Rabinak CA, Angstadt M, Welsh RC, Kenndy AE, Lyubkin M, Martis B, Phan KL. Altered amygdala resting-state functional connectivity in post-traumatic stress disorder. *Front Psychiatry*. 2011;2:62. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2011.00062>.
 35. Nicholson AA, Densmore M, Frewen PA, Théberge J, Neufeld RW, McKinnon MC, Lanius RA. The dissociative subtype of posttraumatic stress disorder: unique resting-state functional connectivity of basolateral and centromedial amygdala complexes. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(10):2317–26. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.79>.
 36. Hahn A, Stein P, Windischberger C, Weissenbacher A, Spindelegger C, Moser E, Kasper S, Lanzenberger R. Reduced resting-state functional connectivity between amygdala and orbitofrontal cortex in social anxiety disorder. *Neuroimage*. 2011;56(3):881–9. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.064>.
 37. Waldschütz R, Klein P. The homeopathic preparation Neurexan vs. valerian for the treatment of insomnia: an observational study. *Sci World J*. 2008;8:411–20. <https://doi.org/10.1100/tsw.2008.61>.
 38. Hubner R, van Haselen R, Klein P. Effectiveness of the Homeopathic Preparation Neurexan[®] compared with that of commonly used valerian-based preparations for the treatment of nervousness/restlessness – an observational study. *Sci World J*. 2009;9:733–45. <https://doi.org/10.1100/tsw.2009.95>.
 39. Doering BK, Wegner A, Hadamitzky M, Engler H, Rief W, Schedlowski M. Effects of Neurexan[®] in an experimental acute stress setting—An explorative double-blind study in healthy volunteers. *Life Sci*. 2016;146:139–47. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.12.058>.
 40. Krylova M, Alizadeh S, Jamalabadi H, Izyurov I, Chand T, der Meer J.V, Vester J, Schultz M, Walter M. Relationship of Nx4-modulated peripheral and central stress responses in EEG and heart rate variability. [Manuscript in preparation]. Department of Psychiatry and Psychotherapy, Jena University Hospital, Germany (2022).
 41. Mayer K, Krylova M, Alizadeh S, Jamalabadi H, van der Meer J, Vester JC, Naschold B, Schultz M, Walter M. Nx4 reduced susceptibility to distraction in an attention modulation task. *Front Psychiatry*. 2021;12:2017. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.746215>.
 42. Herrmann L, Vicheva P, Kasties V, Danyeli LV, Szyzik GR, Denzel D, Fan Y, der Meer JV, Vester JC, Eskoetter H, Schultz M, Walter M. fMRI revealed reduced amygdala activation after Nx4 in mildly to moderately stressed healthy volunteers in a randomized, placebo-controlled. *Cross Over Trial Sci Rep*. 2020;10(1):3802. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60392-w>.
 43. Herrmann L, Kasties V, Boden C, Li M, Fan Y, Van der Meer J, Vester JC, Seilheimer B, Schultz M, Alizadeh S, Walter M. Nx4 attenuated stress-induced activity of the anterior cingulate cortex—A post-hoc analysis of a randomized placebo-controlled crossover trial. *Hum Psychopharmacol*. 2022. <https://doi.org/10.1002/hup.2837>.
 44. Chand T, Alizadeh S, Li M, Fan Y, Jamalabadi H, Danyeli LV, Nanni Zepeda M, Herrmann L, van der Meer J, Vester JC, Schultz M, Naschold B, Walter M. Nx4 modulated resting state functional connectivity between amygdala and prefrontal cortex in a placebo-controlled. *Crossover Trial Brain Connect*. 2022. <https://doi.org/10.1089/brain.2021.0189>.
 45. Chand T, Alizadeh S, Jamalabadi H, Herrmann L, Krylova M, Surova G, van der Meer J, Wagner G, Engert V, Walter M. EEG revealed improved vigilance regulation after stress exposure under Nx4 – a randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over trial. *IBRO Neurosci Rep*. 2021;11:175–82. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2021.09.002>.

46. Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD. Das State-Trait-Angstinventar. Beltz Test GmbH: Theoretische Grundlagen und Handanweisung; 1981.
47. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA. Manual for the state-trait anxiety inventory. Palo Alto: Consulting Psychologists Press; 1983.
48. Streit F, Haddad L, Paul T, Frank J, Schäfer A, Nikitopoulos J, Akdeniz C, Lederbogen F, Treutlein J, Witt S, Meyer-Lindenberg A, Rietschel M, Kirsch P, Wüst S. A functional variant in the neuropeptide S receptor 1 gene moderates the influence of urban upbringing on stress processing in the amygdala. *Stress*. 2014;17(4):352–61. <https://doi.org/10.3109/10253890.2014.921903>.
49. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect*. 2012;2(3):125–41. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073>.
50. Murphy K, Birn RM, Bandettini PA. Resting-state fMRI confounds and cleanup. *Neuroimage*. 2013;80:349–59. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.001>.
51. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 2002;15(1):273–89. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>.
52. Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S (2015) Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *Journal of Statistical Software*. 67; 1–48. <https://doi.org/10.18637/jss.v067.i01>
53. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J Roy Stat Soc Ser B*. 1995;57(1):289–300. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>.
54. Fowler CH, Miernicki ME, Rudolph KD, Telzer EH. Disrupted amygdala-prefrontal connectivity during emotion regulation links stress-reactive rumination and adolescent depressive symptoms. *Dev Cogn Neurosci*. 2017;27:99–106. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2017.09.002>.
55. Ganella DE, Barendse MEA, Kim JH, Whittle S. Prefrontal-amygdala connectivity and state anxiety during fear extinction recall in adolescents. *Front Hum Neurosci*. 2017;11:587. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00587>.
56. Motzkin JC, Philippi CL, Wolf RC, Baskaya MK, Koenigs M. Ventromedial prefrontal cortex is critical for the regulation of amygdala activity in humans. *Biol Psychiatry*. 2015;77(3):276–84. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.02.014>.
57. Quirk GJ, Gehlert DR. Inhibition of the amygdala: key to pathological states? *Ann N Y Acad Sci*. 2003;985:263–72. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07087.x>.
58. Rauch SL, Shin LM, Phelps EA. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: Human neuroimaging research—past, present, and future. *Biol Psychiatry*. 2006;60(4):376–82. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.06.004>.
59. Gianaros PJ, Sheu LK, Matthews KA, Jennings JR, Manuck SB, Hariri AR. Individual differences in stressor-evoked blood pressure reactivity vary with activation, volume, and functional connectivity of the amygdala. *J Neurosci*. 2008;28(4):990–9. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3606-07.2008>.
60. Wager TD, Waugh CE, Lindquist M, Noll DC, Fredrickson BL, Taylor SF. Brain mediators of cardiovascular responses to social threat: Part I: reciprocal dorsal and ventral sub-regions of the medial prefrontal cortex and heart-rate reactivity. *Neuroimage*. 2009;47(3):821–35. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.043>.
61. Dedovic K, D'Aguir C, Pruessner JC. What stress does to your brain: a review of neuroimaging studies. *Can J Psychiatry*. 2009;54(1):6–15. <https://doi.org/10.1177/070674370905400104>.
62. Hakamata Y, Komi S, Moriguchi Y, Izawa S, Motomura Y, Sato E, Mizukami S, Kim Y, Hanakawa T, Inoue Y, Tagaya H. Amygdala-centred functional connectivity affects daily cortisol concentrations: a putative link with anxiety. *Sci Rep*. 2017;7(1):8313. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08918-7>.
63. Gaffrey MS, Barch DM, Luby JL, Petersen SE. Amygdala functional connectivity is associated with emotion regulation and amygdala reactivity in 4- to 6-year-olds. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021;60(1):176–85. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.01.024>.
64. Chen C, Chen Y-C, Chen K-L, Cheng Y. Atypical anxiety-related amygdala reactivity and functional connectivity in sant mat meditation. *Front Behav Neurosci*. 2018;12:298. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00298>.
65. Etkin A, Klemenhagen KC, Dudman JT, Rogan MT, Hen R, Kandel ER, Hirsch J. Individual differences in trait anxiety predict the response of the basolateral amygdala to unconsciously processed fearful faces. *Neuron*. 2004;44(6):1043–55. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.006>.
66. Sackeim HA, Gur R, Saucy M. Emotions are expressed more intensely on the left side of the face. *Science*. 1978;202(4366):434–6. <https://doi.org/10.1126/science.705335>.
67. Davidson RJ. Anterior cerebral asymmetry and the nature of emotion. *Brain Cognit*. 1992;20(1):125–51. [https://doi.org/10.1016/0278-2626\(92\)90065-T](https://doi.org/10.1016/0278-2626(92)90065-T).
68. Sackeim HA. Hemispheric asymmetry in the expression of positive and negative emotions: neurologic evidence. *Arch Neurol*. 1982;39(4):210. <https://doi.org/10.1001/archneur.1982.00510160016003>.
69. Baas D, Aleman A, Kahn RS. Lateralization of amygdala activation: a systematic review of functional neuroimaging studies. *Brain Res Rev*. 2004;45(2):96–103. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.02.004>.
70. Wager TD, Phan KL, Liberzon I, Taylor SF. Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *Neuroimage*. 2003;19(3):513–31. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(03\)00078-8](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00078-8).
71. Cahill L, Uncapher M, Kilpatrick L, Alkire MT, Turner J. Sex-related hemispheric lateralization of amygdala function in emotionally influenced memory: an fMRI investigation. *Learn Mem*. 2004;11(3):261–6. <https://doi.org/10.1101/lm.70504>.
72. Schneider S, Peters J, Bromberg U, Brassen S, Menz MM, Miedl SF, Loth E, Banaschewski T, Barbot A, Barker G, Conrod PJ, Dalley JW, Flor H, Gallinat J, Garavan H, Heinz A, Itterman B, Mallik C, Mann K, Artiges E, Paus T, Poline J-B, Rietschel M, Reed L, Smolka MN, Spanagel R, Speiser C, Ströhle A, Struve M, Schumann G, Büchel C. IMAGEN consortium: boys do it the right way: sex-dependent amygdala lateralization during face processing in adolescents. *Neuroimage*. 2011;56(3):1847–53. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.019>.

მზად ხართ თქვენი კვლევის წარსადგენად? აირჩიეთ BMC და მიიღეთ:

- სწრაფი და მოსახერხებელი ონლაინ წარდგენა
- თქვენი სფეროს გამოცდილი მკვლევრების საფუძვლიანი რეცენზირება
- სწრაფი გამოქვეყნება მიღების შემდეგ
- კვლევის მონაცემების მხარდაჭერა, მათ შორის დიდი და რთული მონაცემთა ტიპებისთვის
- Gold Open Access, რომელიც ხელს უწყობს ფართო თანამშრომლობასა და ციტირებების ზრდას
- თქვენი კვლევის მაქსიმალური ხილვა: დაახლოებით 100 მილიონზე მეტი ვებგვერდის ნახვა

BMC-ში კვლევა ყოველთვის გრძელდება.

დამატებითი ინფორმაცია: biomedcentral.com/submissions