

# O jednom matematičkom modelu psihobiologije stresnog odgovora

*Danka Savic*

## *Sažetak*

*Svi biološki sistemi su kompleksni: njihovo ponašanje je rezultat uskladene aktivnosti mnogo elemenata i povinuje se nelinearnim zakonitostima. U izučavanju takvih sistema, matematičko modelovanje je vrlo koristan pristup, naročito zbog mogućnosti predikcije, jer je njihovu dinamiku teško intuitivno predvideti. Matematički opis bioloških procesa može dati okvire za razmišljanje koji mire suprotstavljena gledišta u dijagnostici ili pomoci u formulaciji pojmova ključnih za razumevanje određenih procesa.*

*U ovom tekstu napravljen je pokušaj približavanja matematičkog modelovanja - njegove svrhe, principa konstruisanja i primene na nelinearne dinamičke sisteme - istraživačima kojima ovakav pristup nije bio blizak. Dalje je opisan model stresnog odgovora koji povezuje njegove psihološke i biološke aspekte, sa akcentima na individualnim razlikama (Savic, Knežević i Opacic, 2000). Opisan je i rad autora Savic i Jelic (2003), u kojem je konstruisano pet verzija modela stresne osovine i ispitano poreklo vremenske periodičnosti njenog rada analizom stabilnosti.*

## ŠTA JE MATEMATICKI MODEL I CEMU SLUŽI

Svaka nauka pocinje posmatranjem i opisivanjem pojava. Medutim, sam opis pojave svakako nije naucno znanje. Kad cemo reci da poznajemo neki fenomen? Onda kad znamo *zakonitosti* po kojima se taj fenomen dešava. Zakonitost se najbolje zapisuje matematickim jezikom: jednacinama. Matematika je, kako kaže Kit Devlin u svojoj knjizi "Matematicki gen", nauka o relacijama.

Matematicki model nije ništa drugo nego predlog zakonitosti zapisan matematickim jezikom. Takva formulacija je precizna i jednoznacna, što joj daje višestruku prednost u odnosu na verbalnu. Prvo, izbegavaju se nesporazumi nastali usled razlika u subjektivnim tumacenjima. Drugo, matematicki zapis omogućuje kvantitativnu proveru hipoteze. Treće, možda i najvažnije, je *mogućnost predviđanja*. Hans Majnhart (1982), u uvodu svoje knjige o biološkoj morfogenezi, podseca na primer Njutnove teorije koja precizno opisuje orbite unutrašnjih planeta. Odstupanja nadena u orbitama spoljnih planeta navela su na pretpostavku o postojanju drugih planeta koje su naknadno i pronadene. Jasno je da ovakva predikcija ne bi bila moguća ne-matematickom formulacijom, kao ni samim posmatranjem. Dakle, matematicki modeli svojom prediktivnošću daju putokaze za dalja eksperimentalna i empirijska istraživanja, te je sprega ove dve vrste metoda najefektivniji put ka naucnim saznanjima. Ne treba zaboraviti da eksperiment ima poslednju rec, cime se hipoteticni mehanizam - matematicki model - popravlja i dopunjava u poredenju sa realnim sistemom.

Osnovni principi konstruisanja matematickog modela su slaganje sa postojećim eksperimentalnim podacima i uvođenje minimalnog broja hipoteticnih promenljivih, potrebnih za opisivanje date pojave. U istom smislu, ako ne znamo tacnu funkciju zavisnosti jedne promenljive od druge, nego imamo skup merenih tacaka, aproksimiramo ga najjednostavnijom funkcijom koja odgovara merenim tacakama. Ako nam je poznata jedino gruba korelacija između dve osobine (raste ili opada), pocinjemo od pravolinijske zavisnosti. Usloznavanje modela opravdano je jedino ako je potrebno da bi se objasnilo videno ponašanje ili ako imamo dobar razlog da verujemo da se sistem ponaša po nekoj određenoj zakonitosti (npr. po analogiji sa necim slicnim).

Model sme biti nepotpun, ali se, naravno, ne sme kositi sa važecim poznatim zakonima i cinjenicama. Još jedan znacajan doprinos matematickog modela je što izdvaja velicine koje cine suštinu procesa koji se izucava. Ovo je narocito važno za biohemijske sisteme, u kojima po pravilu uestvuje veliki broj jedinjenja. Kao ilustraciju, navešćemo Hodgkin-Huxley-jev model iz oblasti neurofiziologije, za koji su ovi autori dobili Nobelovu nagradu 1963. godine, a koji je verovatno poznat psihijatrima. Model se odnosi na jonske kanale u membrani nadražljive nervne celije. Da bi objasnili provodenje jonskih struja i akcionog potencijala, Hodžkin i Haksli su postulirali postojanje određenih cestica (proteina) u kanalima membrane, koje moraju da se nadu u povoljnom položaju (od moguća dva) da bi se kanal otvorio. Njihov model odlicno simulira oblik akcionog potencijala. Za svaki

kanal uveli su po četiri cestice - minimum koji je bio potreban da bi se dobio takav oblik funkcije. Ceo model se odnosi samo na natrijumovu i kalijumovu struju (i kanale). Mada je danas poznato da u tim procesima ucestvuju i drugi joni, ove dve jonske vrste (razlicitih potencijala) su dovoljne da bi se objasnila suština fenomena. Taj model objašnjava i ceo niz osobina nervnog vlakna (refraktornost, akomodaciju, itd.)

## NELINEARNOST

Razumevanje kompleksnih sistema - od fizickih, hemijskih, bioloških, meteoroloških, pa sve do ekonomskih i socioloških - mnogo je napredovalo korišćenjem matematskih modela. Kompleksni sistemi su oni cije je ponašanje rezultat uskladene aktivnosti mnogo elemenata (atoma, molekula, celija, jedinki, itd.) i koje se povinuje nelinearnim zakonitostima. U matematskom modelovanju kompleksnih sistema veliku ulogu igraju kompjuteri - kompjuterske simulacije dopunjuju analiticke matematske metode. Upravo zbog nelinearne dinamike, teško je intuitivno predvideti ponašanje ovakvih sistema pri promeni uslova. Menjanje samo brojnih vrednosti parametara u jednoj jedinoj nelinearnoj jednacini može dati kvalitativno razlicite ishode. Dobar model povezuje više naizgled nezavisnih fenomena u zajednicki mehanizam. Primenjeno na oblast medicine, odnosno psihijatrije, ovo znaci da valjan matematski model predlaže moguci jedinstven neurobiohemijski mehanizam koji leži u osnovi razlicitih (grupa) simptoma. Medicinsko iskustvo i biohemijske analize mogu dovesti u vezu razlicite bolesti sa razlikama u koncentraciji jednog jedinjenja, ali matematski model traži odgovor na pitanje KAKO se to dešava.

Cesto se srecemo sa pitanjem da li neke pojave (npr. osobine) leže na pravolinijskom kontinuumu ili pripadaju razlicitim diskretnim kategorijama. Drugim recima, da li se te pojave razlikuju samo kvantitativno ili i kvalitativno? Na primer, da li je patološka disocijacija ekstremno ispoljena normalna disocijacija (maksimalne vrednosti na osi) ili je to neka sasvim druga kategorija? Strucnjaci lome koplja na ovom i slicnim pitanjima. Okviri za razmišljanje koji, uslovno receno, mire ta dva gledišta, bi mogli biti sledeci.

Recimo da imamo jednu osobinu,  $x$ , koja može linearno da raste po jednoj osi. Za odredenu - *praznu* - vrednost,  $x_p$ , ona pocinje da interaguje sa velicinom  $y$  (iznad njene prazne vrednosti  $y_p$  za istu reakciju). Kakav sve može da bude rezultat te interakcije? Ako je reakcija pozitivna povratna sprega, vidimo naglo povecanje (nelinearno!)  $x$  za vrednosti vece od  $x_p$

Drugi moguci ishod je neki složeniji fenomen (nazovimo ga kompleks  $xy$ , koji nije njihov prost zbir) u kome se prepoznaju elementi  $x$ , ali postoje i dodatne komponente. Na primeru disocijacije, normalna se uglavnom svodi na apsorpciju spoljnim ili unutrašnjim sadržajima, tj. na suženje pažnje. Kod patološke disocijacije, pored suženja pažnje, uocava se zavisnost memorija i identiteta od stanja (dodatne komponente) (Putnam, 1997). Ako je normalna disocijacija (apsorpcija)  $x$ , strah (neurotizam) bi mogao da bude  $y$ . Patološka

disocijacija - kompleks  $xy$  - bi mogla da bude (nelinearna) posledica sinergije normalne disocijacije i straha. Sa takvog gledišta, pitanje kontinuum ili diskretna stanja postaje samo terminološko.

U principu, fenomenološka slika cak može biti takva da se više ne prepoznaju ni  $x$  ni  $y$ , jer je mehanizam skrenut u drugom smeru. Treba napomenuti da prag za reakciju  $x$  i  $y$  može biti određena vrednost neke treće velicine koja utice na ove dve.

Možda nam je još jasnije kad razmišljamo na biohemijskom nivou. Znamo da neurotransmiteri i hormoni deluju samo preko svojih receptora, a svaki od njih po pravilu ima više vrsta receptora različitih afiniteta. Kad su koncentracije hormona ili transmitera male, oni se vezuju samo za receptore sa najvećim afinitetom. Kad su velike, preostane ih dovoljno i za druge, sa nižim afinitetom, što znači da u mehanizam ulaze i neke nove reakcije - ti receptori aktiviraju (ili inhibiraju) proizvodnju nekih drugih proteina.

Da ponovimo, nelinearna dinamika može dati širok spektar ishoda koje je teško intuitivno predvideti. Znači, ako merimo korelacije nekih velicina, ne smemo ekstrapolisati taj odnos van opsega merenja.

Još jedan primer nelinearnosti pružaju naši rezultati istraživanja o posledicama traumatskih događaja: veze otvorenosti i intruzivnih simptoma. Otvorenost je po "Big Five" (Pet velikih) modelu ličnosti široka i opšta dimenzija, koja se ispoljava kao "živa mašta, umetnicka senzitivnost, dubina emocija, ponašajna fleksibilnost, intelektualna radoznalost i nekonvencionalni stavovi" (McCrae, 1996) i meri se NEO PI-R upitnikom (Costa & McCrae, 1992). Intruzivni simptomi su nametljiva i potresajuća sećanja (slike, misli, percepcije), snovi, iluzije, halucinacije, "flashback" epizode, koji su vezani za događaj i koji se ponavljaju; mere se Skalom uticaja događaja (IES; Horowitz, Wilner & Alvarez, 1979).

Mi smo predvideli obrnutu proporcionalnost između ovih velicina: veća otvorenost - manje intruzija i obrnuto. To je potvrđeno na populaciji izbeglica: dobijene su male, ali ipak značajne negativne korelacije. Međutim, u istraživanju na studentima psihologije, dobijene su pozitivne korelacije između otvorenosti i intruzija (Knežević, Opacic, Savic & Priebe, 2004). S obzirom da su studenti psihologije na otvorenosti otprilike dve standardne devijacije iznad proseka (Knežević, Opacic, Savic & Priebe, 2004) znači da su njihove vrednosti u okolini maksimuma na ovoj osi. Dakle, jasno je da je zavisnost intruzija od otvorenosti nelinearna funkcija (kriva), ma koji da je uzrok.

Ono što komplikuje sliku u psihološkim merenjima u odnosu na egzaktne nauke je to što je mereni fenomen  $x$  obično neka složena velicina ili citav mehanizam. U ovom slučaju, gde je  $x$  otvorenost, jedno moguće objašnjenje nelinearnosti je da su za srednje vrednosti  $x$  dominantne neke komponente ove osobine, dok u višem registru  $x$  prevladavaju druge komponente. U svom očekivanju, imali smo u vidu "ponašajnu fleksibilnost, intelektualnu radoznalost i nekonvencionalne stavove" za koje bi bilo logično da pomažu prilikom obrad informacija o traumatskom događaju. Moguće je da kod ekstremne

otvorenosti dominiraju "živa mašta, umetnicka senzitivnost i dubina emocija", koje bi mogle biti smetnja normalnoj obradi informacija.

Treba dodati da je, bez obzira na razlike u otvorenosti, glavni prediktor intruzija kod obe populacije neurotizam. Ova osobina, definisana u pomenutom "Big Five" modelu licnosti kao uopštena predispozicija ka "doživljavanju negativnih afekata kao što su strah, tuga, zbunjenost, ljutnja, krivica i gadenje" (Costa & McCrae, 1992), uvek cini jezgro psihološke osetljivosti u stresu.

## MATEMATICKI MODEL STRESNOG ODGOVORA

Mada je postojanje tesnih veza između somatskih i mentalnih procesa odavno poznato, još uvek se ne znaju mehanizmi koji leže u osnovi tih interakcija u stresnom odgovoru.

Savic, Knežević i Opacic (2000) su konstruisali matematički model stresnog odgovora sa akcentima na individualne razlike koji povezuje psihološke i biološke aspekte stresne reakcije. Model integriše širok spektar rezultata iz različitih istraživačkih oblasti – psihologije, psihijatrije, fiziologije, itd., u konzistentan mehanizam povratne sprege između stresne (hipotalamo-hipofizno-adrenalne, skraćeno HPA<sup>1</sup>) osovine i memorijskog sistema. Pre matematičke formulacije, trebalo je precizno i operativno definisati velicine preko kojih će biti opisan proces stresnog odgovora i postulirati njihove međusobne relacije (Savic, Knežević & Opacic, 1999). Ovaj model predlaže odgovore na tri pitanja: 1) šta je kome stresno, 2) koliko kome treba vremena da se oporavi i 3) kakve su dugoročne posledice stresa.

Za odgovor na prvo pitanje, uveden je parametar  $\sigma$  (sigma) - prag za psihološke stresore koji se može definisati kao minimalan spoljni stimulus (psihološke prirode) sposoban da izazove pojacanje aktivnosti HPA ose. Ili, statistički definisano: za bilo koju datu situaciju, stresni prag je obrnuta mera verovatnoće doživljavanja te situacije kao stresne. Ovo znaci da, ako postoji veliki broj situacija kroz koje prolaze dve osobe sa različitim pragovima, osetljivija osoba će doživeti više situacija kao stresne nego otpornija osoba, obrnuto proporcionalno svojim vrednostima  $\sigma$ . Važno je istaci da ova definicija dozvoljava da svaka pojedinačna situacija bude stresna za otpornijeg (veće  $\sigma$ ), a nestresna za vulnerabilnijeg (manje  $\sigma$ ). Drugim recima, svako može imati uslovljene stresore koji su specifični za njega, čak i ako je u opštem slučaju ta osoba jaka. Ali, odnos broja stresnih doživljaja prema ukupnom broju različitih situacija je svakako veći kod vulnerabilnijeg. U opštem slučaju, postoje dve grupe cinilaca koji određuju stresni prag: genetska i iskustvena. Akumulacija životnog iskustva znaci učenje, cime se menja osetljivost na stres. Jezgro vulnerabilnosti cini crta licnosti *neurotizam* (opisana gore).

---

<sup>1</sup> Od engleskog hypothalamo-pituitary-adrenal; ovaj sistem proizvodi kaskadu od tri hormona u kojoj svaki stimuliše sledeći, a poslednji (treći) inhibira proizvodnju prvog, cime se postiže samoregulacija

Za odgovor na drugo pitanje, uveden je vremenski parametar  $\tau$  (tau), koji se odnosi na brzinu obradivanja "emotivnih" informacija (onih koje izazivaju emotivno pobudjenje). Ovaj parametar karakteriše vreme potrebno za razdvajanje faktografske informacije od afektivne komponente i za njeno integrisanje u strukturisani memorijski sistem. Možemo reci da je stresna informacija usvojena kad sećanje na taj događaj više ne izaziva emotivnu reakciju. Znaci, na kraju ovog procesa ostaju dva dugoročna zapisa u memoriji: jedan o cinjenicama vezanim za događaj, a drugi o emotivnoj reakciji. Uvodimo pretpostavku da je vremenska zavisnost procesa obrade "emotivnih" informacija eksponencijalna sa karakteristiknim periodom  $\tau$  (tau), tako da je  $\tau$  obrnuto proporcionalno brzini. Nameće se pitanje: da li je moguće prepoznati  $\tau$  u ponašanju ljudi i kako se ono može meriti? Naša pretpostavka je da je  $\tau$  direktno vezano za drugu bazicnu osobinu licnosti - *otvorenost* (opisanu gore). Pretpostavljamo da neurofiziološki mehanizam koji leži u osnovi individualnih razlika u otvorenosti igra ključnu ulogu u obradivanju traumatskih informacija. Viši nivo otvorenosti znaci da je osoba kognitivno fleksibilnija, pa joj, prema tome, treba manje vremena (manje  $\tau$ ) da asimiluje novu informaciju koja je izazvala emotivno pobudjenje. Nizak nivo otvorenosti karakteriše rigidan kognitivan sistem, kojem mi pripisujemo veliko  $\tau$  (spora obrada). Direktna predikcija ove hipoteticne relacije je da osobe koje pate od post-traumatskog stresnog poremećaja (PTSP) imaju niske ocene na merama otvorenosti. Empirijski rezultati su diskutovani u odeljku o nelinearnosti.

Zbog trećeg pitanja uvedena je velicina koju smo nazvali koping faktor<sup>2</sup>  $\kappa$  (kapa) i koju takođe vezujemo za neurotizam. I koping faktor se menja sa učenjem iz stresnog iskustva i to direktnije nego stresni prag. Uprkos cinjenici da je porast osetljivosti opšta reakcija koja se javlja odmah po traumatskom događaju, dugoročne posledice takvog događaja mogu biti različite: neke pojedince ojača ovakvo iskustvo, a neki postanu osetljiviji. Kad je osoba izložena stresoru, ona reaguje na određen način. Latentni period (od nekoliko sati do nekoliko dana) između događaja i pojave senzitivacije je period u kojem ljudi ocenjuju sopstveno ponašanje. Samoprocena je verovatno glavna determinanta "znaka" krajnjeg efekta stresa: ako je ponašanje u stresnoj situaciji ocenjeno kao uspešno, pozitivan ishod (povećan prag) je verovatniji i obrnuto. Ako sa  $N_+$  oznacimo broj stresnih iskustava u prošlosti koje je osoba ocenila kao uspešno prebrođene, a sa  $N_-$  broj neuspešnih, onda će njihov odnos  $N_+/N_-$  odrediti završnu promenu praga. Koping faktor je prirodni logaritam od  $N_+/N_-$ . Ako je  $\kappa$  pozitivan (više uspešno nego neuspešno rešenih stresnih situacija u prošlosti), osoba će biti ojačana stresom, a ako je manji, bice vulnerabilnija.

Iz definicije stresnog praga, vidi se da je ta velicina direktna veza između HPA ose i memorijskog sistema. Mehanizam povratne sprege između ova dva sistema ogleda se u sledecem. Sigma zadaje nivo stresora pri kome se uključuje "alarmni" režim funkcionisanja HPA ose - uticaj memorijskog sistema na HPA. Neki od hormona HPA ose (bar jedan)

---

<sup>2</sup> Termin "koping" je odomacen kod nas, a uzet je iz engleskog: coping - hvatanje u koštac, prevladavanje.

pomaže zapisivanju stresnog iskustva u memoriju, gde ono ucestvuje u modifikaciji stresnog praga - uticaj HPA ose na memorijski sistem.

Numericko rešenje modela simulira tri faze odgovora na pojedinacan stresor kratkog trajanja: 1) ekscitacija HPA ose i regulacija primarnog odgovora (minuti - sati); 2) opšta senzitivizacija - privremeno sniženje praga (dani) i 3) oporavak (meseci).

Dve važne implikacije modela su: 1) direktna korelacija između neurotizma i bazalnog nivoa kortizola - preko  $\sigma$  (i bez stresa) i 2) osobe kod kojih je stresna reakcija produžena (veliko  $\tau$ ) imaju nizak nivo otvorenosti.

## STABILNOST KOMPLEKSNIH SISTEMA

Vratimo se na kompleksne sisteme i podsetimo se na to da svaki netrivialan oblik ponašanja zahteva nelinearnost. Njihova dinamika se opisuje sistemima nelinearnih diferencijalnih jednačina koje je često nemoguće rešiti analitički, tj. bez pomoći računara. Ipak, matematički aparat teorije stabilnosti je dovoljan za analizu opšteg karaktera takvih procesa (Nicolis & Prigogine, 1977)<sup>3</sup>. Njime se mogu ispitati tipovi ponašanja i uslovi za njihove promene.

O stabilnosti govorimo kad razmatramo otvorene termodinamicke sisteme, kao što su, naravno, biološki. Za razliku od klasičnih termodinamičkih sistema koji posle dovoljno dugog vremena dostignu apsolutno ravnotežno stanje, otvoreni funkcionišu daleko od ravnotežne tačke i stalno su izloženi fluktuacijama. Oni imaju samo stanja privremene dinamičke ravnoteže - stacionarna stanja (koja su na relativnom, a ne apsolutnom minimumu slobodne energije). Ispitati stabilnost znači ispitati da li će se sistem izveden iz ravnoteže (stacionarnog stanja) pod dejstvom fluktuacija vratiti u to stanje ili će preći u neko novo (drugi lokalni energetski minimum). Ovi prelazi se dešavaju pri određenim odnosima parametara koji se nazivaju tačke bifurkacije i mogu se odrediti analizom stabilnosti.<sup>4</sup>

## ANALIZA STABILNOSTI HPA OSE

HPA osa radi u bazalnom (homeostatskom) režimu sa karakterističnim dnevnim ritmom - jedan maksimum i jedan minimum. U zdravom organizmu, HPA osa je podešena tako da u

---

<sup>3</sup> Postoje stručnije knjige o samoj analizi stabilnosti, ali ova knjiga je jedna od najboljih za uvod u neravnotežne sisteme, teoriju i metode analize stabilnosti, a uključuje i biološke primere.

<sup>4</sup> Jedan od mogućih oblika iz širokog spektra ponašanja nelinearnih sistema je deterministički haos o kojem se mnogo govori i nikako ga ne treba izjednačavati sa nelinearnom dinamikom što je primećeno u nekim radovima.

uslovima stresa trenutno pojaca svoju aktivnost i da se što pre vrati na bazalni nivo po uklanjanju spoljnog stresora.

Vecina postojećih matematičkih modela HPA ose (citiranih u: Savic i Jelic, 2003) je pravljena u farmaceutske svrhe, tj. sa ciljem da se predvidi nivo kortizola (glukokortikoida, krajnjeg proizvoda ove hormonske kaskade) posle davanja nekog preparata, tako da su ti modeli fenomenološki. Vremenska periodičnost se u njima najčešće modeluje nekom trigonometrijskom funkcijom koja najbolje "fituje" merenjima i čije se poreklo ne objašnjava. Nedostatak fenomenoloških modela i jeste u tome što oni samo opisuju, ali ne objašnjavaju uoceno ponašanje.

Savic i Jelic (2003) su konstruisale pet varijanti modela bazalne aktivnosti HPA ose. Svih pet verzija je konstruisano po pravilima hemijske kinetike u kojima svaki član ima suštinsko fizicko-hemijsko objašnjenje. Osnovu čini sistem od tri diferencijalne jednačine koje opisuju proizvodnju i trošenje hormona uz inhibitornu povratnu spregu koju pravi kortizol. Model je postepeno uslozňjavan da bi se obezbedio što manji gubitak potencijalno važnih informacija aproksimacijama, a svaka uvedena modifikacija ima empirijsko opravdanje. Zatim je ispitana dinamika tih modela pomocu analize linearizovane stabilnosti da bi se odredio izvor vremenske periodičnosti koja se vidi u realnosti.

Zašto je pitanje porekla vremenske periodičnosti toliko važno?

Glukokortikoidi su globalni regulatori mnogih drugih hormonskih i metaboličkih procesa. Pravilan ritam njihove sekrecije je zato od suštinske važnosti za organizam. Ako bi se on poremetio, sinhronizacija mnogih vitalnih procesa bi se narušila i efekti bi mogli da budu letalni. Postoji velika razlika u opštoj dinamici između dva moguća slucaja: 1) pejsmejeri koji zadaju ritam su nezavisni od dinamike hormona i 2) dinamika sistema HPA ose (sukcesivna proizvodnja hormona sa autoregulacijom kortizolom) generiše oscilacije.

Ovaj drugi slucaj - intrinzične oscilacije HPA ose - bi mogao da vodi u prilično složene vremenske šeme, narocito kad se na njih superponiraju spoljni stimuli. U tom slucaju postoji mogućnost da dode do višestruko periodične, kvazi-periodične ili čak haotične dinamike.

Analiza svih pet varijanti modela pokazuje da HPA osa ne generiše oscilacije, što su kontra-intuitivni rezultati sa metodološkog stanovišta. To narocito važi za model sa kašnjenjem, jer se kod takvih sistema jednačina obično javljaju oscilacije (Baker et al, 1999). Dakle, sistem HPA ose je asimptotski stabilan i ne osciluje uopšte. Ono što vidimo - pravilne dnevne varijacije koncentracije kortizola - je isključivo posledica odgovaranja ovog sistema na vremenski periodični signal koji dolazi iz nekog drugog dela mozga (za koji empirijski znamo da postoji). Numeričko rešenje čak i najjednostavnije verzije ponudjenog modela, kad se uvede nezavisni periodični aktivator, dobro simulira realnu sliku.

Cinjenica da se cirkadijalni ritam održava i u vecini stresom izazvanih poremećaja govori u prilog dobijenim rezultatima, tj. stabilnosti HPA ose.





## LITERATURA <sup>5</sup>

- Baker, C.T.H. , Bocharov, G.A. and Rihan, F.A. (1999) A report on the use of delay differential equations in numerical modelling in the Biosciences. *Numerical Analyses Report No 343*. University of Manchester, Department of Mathematics.
- Costa, P.T. and McCrae, R.R. (1992) NEO PI-R Professional Manual, Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI). Odessa: Psychological Assessment Resources, Inc.
- McCrae, R.R. (1996) Social consequences of experiential openness. *Psychological Bulletin* **120**, 323-337.
- Meinhardt, H. (1982) *Models of Biological Pattern Formation*. London: Academic Press.
- Nicolis, G. and Prigogine, I. (1977) *Self-Organization in Nonequilibrium Systems: From Dissipative Structures to Order through Fluctuations*. New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Putnam, F.W. (1997) *Dissociation in Children and Adolescents*. New York: The Guildford Press.
- Savic, D. and Jelic, S. (In preparation) A theoretical study of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis dynamics. *Journal of Theoretical Biology*.
- Savic, D., Knežević, G. and Opacic, G. (1999) Individualne razlike u stresnom odgovoru - uvod u matematički model, [Individual differences in stress response - Introduction to mathematical model]. *Psihijatrija Danas* **31**, 339-361.
- Savic, D., Knezevic, G. and Opacic, G. (2000) Mathematical Model of Stress Reaction: Individual Differences in Threshold and Duration. *Psychobiology* **28**, 581-592.

---

<sup>5</sup> Spisak literature u našim navedenim radovima je veliki, pa se zainteresovan čitalac upućuje na njih.