

MECHANIZM NEUROPLASTYCZNOŚCI I JEGO ZNACZENIE DLA PSYCHOTERAPII ORAZ OCENY JEJ SKUTECZNOŚCI

THE MECHANISM OF NEUROPLASTICITY AND SIGNIFICANCE FOR PSYCHOTHERAPY AND THE EVALUATION OF ITS EFFECTIVENESS

Samodzielna Pracownia Neuropedagogiki Stosowanej w Instytucie Nauk Pedagogicznych
Uniwersytetu Opolskiego

neuroplasticity brain damage psychotherapy

Autor — korzystając z bogatego piśmiennictwa — odnosi wyniki badań na temat mechanizmów neuroplastyczności do wybranych aspektów psychoterapii. Wskazuje także, w jakich obszarach neuro-nauka pozwala formułować sugestie dotyczące praktyki psychoterapeutycznej oraz weryfikować biologiczne mechanizmy wpływające na jej skuteczność.

Summary: The paper introduces the mechanism of neuroplasticity, specifically the ability of the brain to develop new neurons (neurogenesis) and new connections between nerve cells (synaptogenesis) and to develop glial cells. The author presents the evidence proving the existence of neuroplasticity by giving examples of people with serious brain damage who function normally and, above all, of people living with almost no brain or with one hemisphere, or with post-stroke defects. However, the main purpose of this paper is to present the current state of knowledge of the importance of the brain plasticity for the course of psychotherapy, as well as for assessing its effectiveness. The author gives many examples which seem to lend credence to the proposition that recognized psychotherapies (mainly psychodynamic, interpersonal, and cognitive-behavioral ones) actually alter the brain in patients beneficially suffering from obsessive-compulsive disorder, schizophrenia, depression, or panic disorder. These changes most frequently occur in the amygdala and the caudate nucleus (responsible for emotions and learning), the hippocampus (responsible for memory and spatial orientation) and the prefrontal cortex (responsible for planning and behavior modification). The final part of the paper comprises the content concerning the pharmacological support of the cognitive behavioral therapy aimed at „plasticizing” memory taking „erasing” traumatic memories into consideration.

Jeszcze do niedawna neuroplastyczność była ziemią nieznaną — a niewątpliwie nieznaną w psychoterapii. Dzisiaj już wiadomo, że mózg jest plastyczny, przystosowujący i zdolny do zmiany. Jest to z pewnością największe odkrycie dotyczące mózgu w ciągu minionych dwóch stuleci, wynoszące nas ponad, jak to określił Norman Doidge [1, s. 18], „ciemne lata neuroplastyczności” i wręcz rewolucjonizujące tradycyjną wiedzę, że struktury mózgu nie mogą być modyfikowane. Niewątpliwie też odkrycie fenomenu plastyczności mózgu ma ogromne znaczenie dla teorii i praktyki psychoterapii, a przede wszystkim może ułatwić ustalenie rzeczywistej jej skuteczności.

Odkrycie neuroplastyczności

W 2000 roku Eric Kandel [2] został uhonorowany Nagrodą Nobla za zademonstrowanie plastyczności synaptycznej (zwanej synaptogenezą) u ślimaka morskiego *Aplysia* — to znaczy powstawania i wzmacniania połączeń między komórkami nerwowymi jako efekt ekspozycji na stymulację. Stanowiło to zarazem potwierdzenie zasady Hebba (pojęcie wprowadzone w 1949 roku przez kanadyjskiego psychologa o tym nazwisku) [3]. W uproszczeniu zasada ta mówi o tym, że neurony razem pobudzone łączą się we wspólnie sieci neuronów. Im silniej są stymulowane, tym mocniejsze są ich powiązania.

Jednak już dużo wcześniej, bo na przełomie lat pięćdziesiątych i sześćdziesiątych XX wieku, Mark Rosenzweig [4] odkrył neuroplastyczność u szczurów. Wykazał, że szczury umieszczone w pojemniku z drabinkami, zabawkami, tunelami i urządzeniami do biegania — co nazwał „wzbogaconym” środowiskiem — w teście labiryntowym zachowują się wyraźnie lepiej od tych, które przebywały w sterylnych pojemnikach czy w „ubogim” otoczeniu. W badaniach autopsyjnych szczury pochodzące z bogatszego środowiska miały zdecydowanie większe mózgi.

Niezwykłe i ekscytujące w eksperymentach Rosenzweiga było to, że poddawanie gryzoni zróżnicowanym bodźcom wywoływało różne skutki. Gdy na przykład zasłaniano im oczy i umieszczano je w środowisku stymulującym dotykowo, to widoczne były zmiany w obszarach mózgu odpowiadających za zmysł dotyku.

Pobudzanie mózgu prowadziło do jego fizycznych i chemicznych zmian, co tłumaczy polepszenie zdolności poznawczych, a zwłaszcza uczenia się. Kiedy modyfikowano stymulację, skupiając wymagania na wybranej części mózgu, a potem na innej, zmiany następowały w konkretnym rejonie mózgu. To odkrycie ma niewątpliwie ogromne znaczenie dla praktyki terapeutycznej.

Otoczenie fizyczne terapii

Zatem dzięki neuroplastyczności można, poprzez tworzenie odpowiedniego „fizycznego środowiska terapeutycznego”, uzyskiwać lepsze i bardziej celowe „efekty terapeutyczne”. Wyjaśnia to potrzebę zadbania o odpowiednie zaaranżowanie i wyposażenie pomieszczenia przeznaczonego do prowadzenia psychoterapii. Wymagane są w nim wygodne krzesła lub fotele dla terapeuty i pacjentów; unikać jednak trzeba umieszczania ich po przeciwnych stronach biurka bądź innego tworzącego barykadę mebla, chociaż dopuszczalny jest tu niski stolik okolicznościowy. Gabinet powinien mieć dobrą wentylację czy nawet klimatyzację, właściwą temperaturę powietrza i oświetlenie — nie za jaskrawe ani też nie za jasne i nie za ciemne. Z najmłodszymi pacjentami najkorzystniej spotykać się w otoczeniu pełnym zabawek, a także z dostępem do kredek, farbek i innych materiałów do rysowania i malowania zgodnych z wiekiem dzieci [5].

Optymizm–pesymizm

Zdaniem Elanie Fox [6] sieci neuronowe, które stanowią podłoże optymizmu i pesymizmu są bardzo plastyczne i podatne na zmianę. W tym kontekście mówi ona

o „słonecznym” (optymistycznym) i „chmurnym” (pesymistycznym) mózgu. Wiadomo dziś, że niewielkie zmiany w zachowaniu mające służyć unikaniu tego, co dla człowieka przykre, albo dążeniu do tego, co miłe, stają się po pewnym czasie jego drugą naturą. Te różnice skutkują powstaniem spójnych sposobów reagowania na świat. Jeżeli jednak sieci neuronowe, które kontrolują reakcje lękowe, wzmocnią się i zaczną przeważać, umysł może rozwinąć zbyt pesymistyczną postawę. W skrajnych przypadkach może to doprowadzić do zaburzeń lękowych i depresji. W tej sytuacji Fox mówi o „chmurnym” mózgu. Natomiast optymalne zdrowie psychiczne wynika z silnych i gęstych sieci „słonecznego” mózgu, które mogą sprzyjać prawdziwemu rozkwitowi i dobrostanowi psychicznemu. Skłonności te są głęboko zakotwiczone i niezmiernie trudno je zmienić — chociaż nie jest to w pełni niemożliwe. Co istotne, wiadomo już, że jesteśmy w stanie przechylić szalę — pokonać pesymizm i rozwinąć bardziej optymistyczny styl myślenia.

Udowadniają to zwłaszcza dane pochodzące z terapii osób cierpiących na depresję i zaburzenia lękowe, które charakteryzuje pesymizm zarówno co do przeszłości, jak i przyszłości. Stwierdzono na przykład, że leki antydepresyjne są skuteczne, gdyż oddziałują na uporczywe negatywne zniekształcenia poznawcze, znamienne dla depresji. Osoby chorujące na depresję lepiej pamiętają negatywne zdarzenia niż pozytywne, a antydepresanty mogą zniwelować te zniekształcenia. Tak samo terapie, takie jak poznawczo-behawioralna, bądź techniki, takie jak medytacja oparta na uważności, są skuteczne w zmianie szkodliwych zniekształceń, typowych dla zaburzeń lękowych i depresji. Taka zmiana dotycząca „toksycznej” tendencyjności umysłu prowadzi do wyraźnej poprawy zdrowia psychicznego [6].

Uszkodzenia mózgu

O tym, jak bardzo plastyczny jest ludzki mózg i potrafi przystosować się do nawet najbardziej ekstremalnych warunków, jest przykład pacjenta, nazywanego przez francuskich naukowców z University in Marseille jako Monsieur Mathieu dla zachowania jego anonimowości. Skierowano go do neurologa z powodu dokuczliwego bólu nóg. Po wykonaniu badania przy użyciu rezonansu magnetycznego okazało się, że ten prowadzący normalne życie urzędnik państwowy właściwie nie ma mózgu. Jak wytłumaczył badający ten niesamowity przypadek Lionel Feuillet, większość czaszki tego mężczyzny stanowiła komora wypełniona płynem mózgowo-rdzeniowym, otoczona cienką warstwą tkanki nerwowej, której objętość oceniono na blisko jedną czwartą prawidłowej ilości mózgu dorosłego człowieka. Pomimo tak olbrzymiego niedoboru, nie miał trudności z pamięcią i innymi funkcjami poznawczymi, a także pobudzeniowymi (np. przeżywaniem emocji i uczuć) oraz zmysłami i utrzymywaniem równowagi. Choć jego iloraz inteligencji (IQ) wynosił zaledwie 75, przy przeciętnej 100, to w żadnym razie nie można było go zaliczyć do osób upośledzonych umysłowo [7].

O fenomenie neuroplastyczności i wynikających z niego niezwykłych zdolności adaptacyjnych mózgu przekonują odkrycia Velii Gardin z University College London, która badała sposób przetwarzania informacji przez komórki nerwowe u osób z wadą słuchu. Prezentowała ona filmy osobom głuchym czytającym z ruchu warg

albo posługującym się językiem migowym i w tym czasie śledziła pracę ich mózgów. Okazało się, że chociaż osoby te treść filmów poznawały dzięki patrzeniu, to jednak w proces rozumienia mowy był angażowany obszar kory słuchowej odpowiadający w mózgu za przetwarzanie informacji dźwiękowych, a nie wzrokowych. Gardin tłumaczy to plastycznością mózgu, który mimo utraty słuchu uczy się kojarzyć i łączyć bodźce wizualne z dźwiękowymi, co umożliwia mu utrzymanie ciągłej zdolności do przetwarzania informacji językowych.

Lecz najbardziej przekonującym i zarazem zadziwiającym przykładem tego, jak niezwykle plastyczny jest ludzki mózg, są osoby normalnie funkcjonujące po chirurgicznym usunięciu jednej z półkul mózgu, czyli po tzw. hemisferektomii. Tego typu zabiegi chirurgiczne są stosowane jako jedyna szansa u osób cierpiących na ciężką lekooporną padaczkę. Przeprowadza się je u pacjentów, u których ogniska epileptyczne zlokalizowane są w jednej z półkul bądź jej części. Wiele mówiący jest tu przypadek dziewięcioletniej Cameron Mott, u której w wieku trzech lat zaczęła się rozwijać wyjątkowo ciężka odmiana padaczki. Po upływie sześciu lat od pierwszych napadów u dziewczynki lekarze ze szpitala klinicznego Uniwersytetu Johns Hopkinsa podjęli decyzję o przeprowadzeniu hemisferektomii. Już po niespełna miesiącu od operacji opuściła klinikę o własnych siłach. Co więcej, oznajmiła, że ma zamiar zostać zawodową baletnicą [7].

Badacze twierdzą, że właśnie bardzo młody wiek pacjentów jest jednym z najistotniejszych czynników, przyczyniających się do zwiększenia skuteczności tego typu zabiegów oraz adaptacji mózgu do tak drastycznej sytuacji. Mózg dziecka charakteryzuje bowiem dużo większa niż u dorosłych neuroplastyczność. Ta niesamowita szybkość przystosowania się dziecięcego mózgu wynika przede wszystkim z jego dużej łatwości synaptogenezy, tworzenia nowych połączeń między neuronami. Od nich to właśnie zależy powstawanie struktur będących w stanie przejąć funkcje pełnione uprzednio przez zdefektowane albo usunięte fragmenty mózgu [8].

Nie oznacza to, że osoby dorosłe są pozbawione takich możliwości. Najnowsze odkrycia przeczą wcześniejszym przekonaniom, jakoby mózgi dorosłych nie są zdolne do tworzenia nowych sieci neuronowych i w efekcie do likwidacji powstałych w nich defektów. O tym, że tak nie jest, świadczy choćby zjawisko neuroplastyczności obserwowane u osób, które doznały udaru mózgu; nagłego zatoru tętnicy w czaszce, wywołującego stan niedokrwienia części mózgu, z powodu którego dochodzi do obumarcia części komórek nerwowych, a nawet do wyłączenia z działania większych obszarów mózgu. Lecz po jakimś czasie, zwykle po upływie około sześciu miesięcy, okazuje się, że upośledzone funkcje, np. połowicza dyskineza (niemożność poruszania którąś połową ciała) lub brak mowy, mijają — mózg w fenomenalny sposób sam się regeneruje — przywraca dawną sprawność czy po prostu leczy [9].

Dysponowanie coraz większą wiedzą o mechanizmach plastyczności mózgu sprzyja tworzeniu nowych terapii dla osób z różnymi uszkodzeniami mózgu. W przypadku pacjentów po doznanym udarze mózgu możliwe jest dzisiaj dokładne zaplanowanie rehabilitacji uwzględniającej, który rejon mózgu został zdefektowany przez odcięcie dopływu krwi, oraz dobranie zestawu konkretnych ćwiczeń mających służyć jak najszybszemu powstaniu nowych synaps.

Scott Frey z University of Missouri opowiada się za koniecznością zmiany sposobu, w jaki pacjenci trenują uszkodzoną przez niedotlenienie połowę ciała. Zajmuje się on mechanizmami neuroplastyczności u osób po amputacjach i w swych badaniach z wykorzystaniem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI) wykazał, że po operacyjnym usunięciu dominującej kończyny, np. prawej ręki, mózg niemal od razu zaczyna uczyć się korzystać z lewej ręki, angażując jednocześnie obie półkule, a nie tylko jedną z nich. Według Freya sugeruje to, że możliwość osiągnięcia pełnych zdolności ręki niedominującej jest dzięki temu zdecydowanie większa. Z tego względu — zdaniem Freya — warto ćwiczyć nie tę dominującą stronę ciała, która uległa defektowi, lecz tę słabszą [7].

Psychoterapia a plastyczność mózgu

Neuroplastyczność coraz bardziej generuje wiele emocji w psychoterapii, gdzie dobre nowiny nie są aż tak częste. Rośnie grono klinicystów zainteresowanych tym zjawiskiem i doniesieniami o badaniach nad jego znaczeniem w terapii oraz dla oceny jej faktycznej skuteczności. Przykładem są badania prowadzone przez Jeffrey'ego Schwartza, profesora w UCLA School of Medicine w Kalifornii, który używa nazwy „samosterującej się neuroplastyczności” (self-directed neuroplasticity) w terapii zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych (obsessive-compulsive disorder — OCD) [10]. Klasycznym przykładem OCD jest ktoś, kto uporczywie myśli o bakteriach i co chwilę myje dłonie, aby się ich ustrzec. Schwartz wyraża pogląd, że dzięki plastyczności mózgu można doprowadzić do powstania u pacjentów nowych połączeń między komórkami nerwowymi. Leczeni przez niego pacjenci uczyli się na własnym przykładzie, że mózg ma zdolności do zmieniania swojej struktury w taki sposób, że sygnały czy impulsy mogą być identyfikowane jako jedyne w swoim rodzaju. Zmiany fizjologiczne pojawiające się wraz ze zmianami mentalnymi były potwierdzane przez obraz zmian mózgu widocznych na skanach, które pacjenci mogli oglądać. Dochodziło tu do specyficznego sprzężenia zwrotnego; zmiany w sposobach myślenia czy oceny sytuacji odpowiedzialnej za obsesje i kompulsje powodowały zmiany w określonych obszarach mózgu, to zaś zobrazowane na skanach i pokazane pacjentom zachęcało ich do dalszej pracy nad sobą. Zatem czynnikiem leczącym okazało się systematyczne powtórne uczenie się emocjonalne. Jest to zarazem doskonały przykład tego, jak doświadczenia mogą uplastyczniać mózg, a ściślej wpływać na zmianę matrycy emocjonalnych i kształtowanie mózgu pacjenta.

W bardziej przekonujący sposób siłę wpływu doświadczeń na plastyczność mózgu wykazały inne badania dotyczące terapii tego samego zaburzenia, dawniej zwanego nerwicą natręctw. Objęto nimi pacjentów z wyjątkowo dużym przymusem ciągłego mycia rąk, nawet kilkaset razy każdego dnia. Badanie przy użyciu emisyjnej tomografii pozytronowej (PET) pozwoliło ustalić, że u pacjentów z OCD stymulacja przednich płatów czołowych utrzymuje się na poziomie wyższym od prawidłowego [11].

Połowę pacjentów objęto klasyczną farmakoterapią przy użyciu fluoksetyny (bardziej znaną pod nazwą handlową Prozac), drugą połowę zaś psychoterapią behawioralną. W czasie psychoterapii pacjenci byli systematycznie stawiani w sytuacjach

wywołujących u nich przymus (kompulsję) albo natrętną myśl (obsesję), lecz utrudniano im wykonanie czynności przymusowej, na przykład pacjentów odczuwających natrętną potrzebę mycia rąk stawiano przy umywalce, ale zabraniano z niej skorzystać. Równocześnie uczono ich, jak mają przeciwstawiać się myślom rodzącym u nich lęk i nakazującym wykonywanie określonych czynności (kompulsji), na przykład uporczywej myśli, że jeżeli nie umyją rąk, to zachorują na nieuleczalną czy nawet zagrażającą ich życiu chorobę. Natręctwa stopniowo zanikały i po kilku miesiącach tego typu sesji terapeutycznych chorzy pozbywali się ich całkowicie, tak samo jak po leczeniu farmakologicznym.

Tak prowadzoną terapię behawioralną stosuje się skutecznie od dziesiątków lat, lecz dopiero obserwacja i analiza obrazów uzyskanych przy użyciu emisyjnej tomografii pozytronowej pozwoliła przekonać się, na czym rzeczywiście polega jej dobroczynne, lecznicze działanie. Otóż zauważono, co było zaskakującym odkryciem, że u pacjentów po przebyciu tej terapii dochodziło do widocznego, analogicznie jak u chorych leczonych skutecznie fluoksetyną, wzrostu aktywności ważnej części mózgu odpowiadającej za emocje, a mianowicie jądra ogoniastego. Stąd przypuszczenie, że doświadczenia zmieniały sposób pracy mózgu — i usuwały dokuczliwe objawy — tak samo efektywnie jak farmaceutyki [12].

Alan Brunet, profesor na Wydziale Psychiatrii McGill University w Montrealu, wykorzystał plastyczność mózgu do terapii pacjentów zmagających się z zaburzeniem stresowym pourazowym, zwanym też PTSD. Były to ofiary molestowania w dzieciństwie, wypadku samochodowego, porwania czy gwałtu, u których te silnie traumatyczne zdarzenia ciągle tkwiły w umysłach i powodowały wiele przykrych dolegliwości i cierpień. Brunet wskazuje na powodzenie połączenia farmakoterapii i neuroplastyczności. Pacjenci zażywali najpierw leki tłumiące emocje wynikające z urazowych przeżyć, a potem proszono ich o wielokrotne rekonstruowanie, przywoływanie w pamięci zdarzenia. Pacjenci, niezależnie od płci, dokonali zmian w „okablowaniu” mózgu, przerwali obwód pamięci o traumie z ich systemem identyfikowania zagrożeń. Ten proces umożliwia każdemu pacjentowi umieszczenie wspomnień (reminiscencji) w nowych katalogach w mózgu, nie w wirtualnej teraźniejszości, lecz w odpowiednim dla nich miejscu — prawdziwej przeszłości. Jest to generalna zasada działania plastyczności mózgu: neurony, które układają się w ogniska niezależne, tworzą zarazem połączenia niezależne. Ten nowy rodzaj terapii zaburzenia stresowego pourazowego z powodzeniem wykorzystuje to, że kiedy pacjent pamięta urazowe przeżycie, obszary mózgu odpowiedzialne za pamięć przechodzą w stan bardziej plastyczny i leczenie przebiega w środowisku o zwiększonej neuroplastyczności [13].

Klinicyści z Kalifornii przeprowadzili treningi poznawcze, aby pomóc pacjentom chorującym na schizofrenię, borykającym się z problemami poznawczymi towarzyszącymi ich ogólnemu stanowi psychicznemu. Właśnie wobec pacjentów, ujawniających trudności z postrzeganiem, procesami poznawczymi, zapamiętywaniem informacji, neuropsycholodzy Sophia Vinogradov i Michael Merzenich wykorzystali odpowiednio opracowane programy komputerowe, wspomagające ich funkcje poznawcze. Na podstawie neuroobrazowania ustalono, że ćwiczenia poznawcze zmieniły obszary kory

przedczołowej — zwłaszcza te odpowiedzialne za skupienie uwagi i rozwiązywanie problemów — u pacjentów ze schizofrenią, zbliżając obraz mózgu do obrazu zdrowych osób. Ponadto stwierdzono u osób ze schizofrenią dużo niższą zawartość w mózgu białka typu BDNF (brain-derived neurotrophic factor) — neurotrofinę, pełniącą wiodącą rolę w organizacji sieci neuronowych i plastyczności sieci synaptycznej, zwaną również „pożywką dla mózgu”. Żywotność neuronów BDNF zależy od nazywanej przez neurofizjologów „specyficznej stymulacji podtrzymującej”, tzn. możliwości mózgu do zmian jako efektu specyficznych i długotrwałych stymulacji. Treningi kognitywne przywracające prawidłowy poziom BDNF są kolejnym dowodem potwierdzającym możliwości dokonywania neurologicznych zmian w mózgu [14].

Zmiany w mózgu

Za sprawą pojawienia się możliwości śledzenia czynności neuronów zaczęto domniemywać czy spekulować, że pojawiła się szansa ustalenia czy psychoterapia faktycznie zmienia mózg. I rzeczywiście dysponujemy już badaniami, w których podjęto próbę wyjaśnienia, co dzieje się w mózgu w wyniku psychoterapii.

D.Y. Liggan i J.Kay [15] podjęli próbę wytłumaczenia różnych form terapii w kontekście ich możliwego wpływu na równowagę mózgu (homeostazę) poprzez uaktywnienie danych jego struktur. W efekcie ustalili, że w wypadku terapii behawioralnej skupiającej się na prostych sposobach uczenia się i zapamiętywania — bazujących na warunkowaniu klasycznym i sprawczym — zmiany są widoczne w jądrze podstawy, hipokampie i jądrze migdałowatym. W przypadku terapii poznawczej, kiedy jest ona wykorzystywana w celu modyfikacji niewłaściwego i irracjonalnego przetwarzania informacji, opartego na zniekształcających konstruktach poznawczych, dostrzegalny jest jej wpływ na wzrost pobudzenia pierwotnej kory przedczołowej, a wtórnie na struktury podkorowe. Natomiast psychoterapia psychodynamiczna, koncentrująca się w dużej mierze na relacjach interpersonalnych, w dość wyraźny sposób aktywizuje liczne sieci neuronalne w obszarze korowo-podkorowym, obejmując w istotnej mierze lateralizację czynności psychicznych w obu półkulach mózgowych.

Zamieszczone do tej pory wyniki badań dotyczących zmian zachodzących w mózgu po odbyciu psychoterapii u pacjentów chorujących na depresję, zaburzenia osobowości z pogranicza (borderline) i zaburzenia lękowe wskazują, że terapia poznawczo-behawioralna (CBT), terapia dialektyczno-behawioralna, psychoterapia interpersonalna i psychoterapia psychodynamiczna zmieniają funkcjonowanie mózgu u pacjentów z rozpoznaną dużą depresją (major depressive, MDD, wg klasyfikacji DSM-V), zaburzeniem obsesyjno-kompulsywnym (OCD), zespołem lęku napadowego, fobią specyficzną, fobią społeczną, zaburzeniem stresowym pourazowym i zaburzeniem osobowości borderline [16, 17]. Nie znaczy to jednak, że inne terapie nie wpływają na zmianę struktury i funkcjonowanie mózgu, a tylko, że ilość badań w tym względzie jest jeszcze zbyt uboga, by takie oddziaływania w pełni potwierdzić.

Psychoterapia a farmakoterapia

Z większości badań porównawczych wynika, że psychoterapia i leczenie lekami powodują podobne zmiany. Jednak są też dane empiryczne, na podstawie których można wyrokować o różnicach w prawidłowości działania tych odmiennych sposobów terapii. Z ważniejszych trzeba wymienić badanie przeprowadzone przez K. Goldapple i jego zespół [18], porównujące zmiany u pacjentów cierpiących na dużą depresję po terapii poznawczo-behawioralnej (CBT) oraz monoterapii paroksetyną. Podobnie w badaniu zrealizowanym przez H. Karlssona i jego współpracowników [19] stwierdzono widoczną różnicę między skutkami krótkoterminowej psychoterapii psychodynamicznej a leczeniem fluoksetyną w tej samej grupie pacjentów.

W innym badaniu pacjentów z rozpoznaną dużą depresją losowo przydzielono do dwóch grup, z których jedna brała udział w krótkoterminowej terapii psychodynamicznej, a drugą poddano leczeniu fluoksetyną [30]. Wyniki badań wykazały, że psychoterapia przyczyniła się do zwiększenia gęstości receptorów serotoniny 5-HT_{1A}, której obniżenie jest patofizjologicznym symptomem występowania dużej depresji, z kolei farmakoterapia nie spowodowała takich korzystnych zmian. Podawanie fluoksetyny zaś zwiększyło skuteczność działania neurotransmiterów dopaminergicznych na powierzchni bocznej wzgórza. Wzgórze to największa część międzymózgowia, będąca pewnego rodzaju „stacją przekaźnikową”, odbierającą bodźce zmysłowe — oprócz węchowych — i doprowadzającą je do kory mózgowej. Z wyników tych płynie wniosek, że proces poprawy u pacjentów cierpiących na dużą depresję (MDD) przebiega różnie w zależności od tego, czy pacjent zostanie objęty psycho- czy farmakoterapią. Istnieją także badania sugerujące, że ryzyko nawrotu objawów depresji jest mniejsze u pacjentów poddanych psychoterapii niż u tych leczonych tylko farmakologicznie [20, 21].

Ciekawe dane uzyskano przy użyciu badania EEG i badania neuroobrazowego, w których u pacjentów z rozpoznaną depresją porównywano zmiany w mózgu pojawiające się pod wpływem psychoterapii i leczenia farmakologicznego. M.E. Thase i jego współpracownicy [22] zaobserwowali, że zmiany w zakresie wzorca snu wynikające ze skutecznej psychoterapii poznawczo-behawioralnej są zbliżone do osiąganych po farmakoterapii działającej przeciwdepresyjnie. S.D. Martin i kierowana przez niego grupa badaczy [23], wykorzystując metodę SPECT (tomografia emisyjna pojedynczego fotonu), porównywali zmiany w mózgu w dwóch grupach pacjentów: w pierwszej w następstwie leczenia wenlafaksyną, w drugiej psychoterapią interpersonalną (IPP). Psychoterapia ta koncentruje się przede wszystkim na przywróceniu zaburzonych przez depresję relacji interpersonalnych z najbliższym środowiskiem (rodzinnym, zawodowym) i zarazem próbie uporania się z objawami depresji. W obu badanych grupach w wyniku terapii następowała aktywacja jąder podstawy po stronie prawej. Ponadto u pacjentów leczonych wenlafaksyną widoczna była aktywacja tylnej części płata skroniowego po stronie prawej, a u objętych psychoterapią interpersonalną w limbicznej części zakrętu obręczy po tej samej stronie. A.L. Brody i jego współpracownicy [24] przeprowadzili badania neuroobrazowe metodą PET u cierpiących na depresję leczonych paroksetyną bądź psychoterapią interpersonalną (IPP). Przed rozpoczęciem

terapii u pacjentów stwierdzono zwiększenie metabolizmu w korze przedczołowej, jądrze ogoniastym i wzgórzu, a także jego osłabienie w płacie skroniowym. Chociaż skuteczność farmakoterapii była wyraźnie większa niż psychoterapii interpersonalnej, w wyniku stosowania obu sposobów leczenia następowała normalizacja metabolizmu w podanych strukturach mózgu. Jedyna różnica wynikała z tego, że pod wpływem leczenia paroksetyną dochodziło do normalizacji kory przedczołowej po obu stronach, podczas gdy u objętych IPP skutek taki uzyskiwano jedynie w prawej jej części.

Terapia poznawczo-behawioralna a mózg

Najwięcej dowodów potwierdzających uruchamianie mechanizmu neuroplastyczności pod wpływem terapii dotyczy strategii poznawczo-behawioralnych (CBT, cognitive behavioral therapy) lub tylko poznawczych.

W wyniku stosowania CBT stwierdzono zmiany zarówno w rejonach mózgu odpowiadających za emocje, jak również za logiczne myślenie. Nieodpowiednie połączenia nerwowe w układzie limbicznym, a ściślej w ciele migdałowatym i hipokampie, są głównymi sprawcami doznawania różnego rodzaju fobii. Pierwsza struktura, odpowiadająca za przetwarzanie informacji o zabarwieniu emocjonalnym, przede wszystkim wynikających ze stresu i uczucia zagrożenia, pełni ważną rolę w ostrzeganiu przed niebezpieczeństwem, druga natomiast odgrywa niezmiennie istotną funkcję w procesach zapamiętywania (pamięć deklaratywna), w tym także traumatycznych wspomnień, odpowiada również za wyobraźnię przestrzenną. To właśnie te dwie symetryczne struktury należące do układu limbicznego „reperuje” terapia poznawczo-behawioralna [25].

Badania francuskich naukowców przy użyciu technik obrazowania mózgu wykazały, że CBT ma również dobroczynny wpływ na położoną w przedniej części płata czołowego korę przedczołową. Odpowiada za pamięć roboczą, planowanie ruchów i działań, rozważanie ich następstw, a także za ocenę kontekstu sytuacyjnego i w efekcie wpływa hamująco na spontaniczne i często gwałtowne stany emocjonalne. Osoby z uszkodzeniami tego obszaru nie umieją ocenić, w jakiej sytuacji dane zachowanie jest właściwe i uznawalne, a jakie nie. Ponadto defekty w korze przedczołowej mogą prowadzić do większej nerwowości i nasilenia impulsywnych zachowań [26].

Badanie przeprowadzone przez Baxtera [11] z użyciem tomografii emisji pozytronowej (PET) pokazały, że u pacjentów z zaburzeniem obsesyjno-kompulsywnym (OCD) biorących udział w terapii behawioralno-poznawczej (CBT) i leczonych imipraminą, notuje się zmniejszenie nadaktywności w jądrze ogoniastym. Następne badania z wykorzystaniem technik obrazowania mózgu potwierdziły te dane. Kolejne badania przy użyciu PET, tym razem pacjentów depresyjnych, ujawniły obniżenie się aktywności w ich płacie przedczołowym pod wpływem psychoterapii interpersonalnej i leków przeciwdepresyjnych. Stwierdzono także wyrównany metabolizm w obszarze czołowym mózgu po stosowaniu CBT u pacjentów z rozpoznaną fobią społeczną. Wyniki tych badań weryfikują hipotezę zakładającą, że różnego rodzaju zaburzenia psychiczne prowadzą do mniej lub bardziej typowych niekorzystnych zmian w aktywności mózgu, które mogą ulec poprawie pod wpływem psychoterapii.

Realizowane pod tym kątem prace badawcze dowodzą, że psychoterapia bazuje na korowych mechanizmach góra-dół (top-down mechanisms), a farmakoterapia działa na podstawie podkorowych mechanizmów dół-góra (bottom-up mechanisms). Jest to zgodne z postrzeganiem mózgu jako neuroplastycznego organu. Takie dychotomiczne spojrzenie znajduje także potwierdzenie w badaniach prezentujących efekt placebo w obszarach korowych, w przeciwieństwie do obszarów podkorowo limbicznych i pnia mózgu, w stosowaniu fluoksetyny w leczeniu dużej depresji. Z tych badań płynię wnioski, że nie istnieje oddzielenie, ale raczej interakcyjne przekształcenie procesów psychologicznych w biologiczne i na odwrót, spowodowane pracą mózgu.

M.K. Shear i kierowany przez niego zespół [27] stwierdzili, że u pacjentów ze zdiagnozowanym zespołem lęku napadowego stosowanie terapii poznawczej prowadziło do zwiększenia ich odporności na pojawianie się napadu lęku po infuzji mleczanu, do którego dochodziło przed taką terapią. Natomiast R. Joffe i jego współpracownicy [28] określali stężenie hormonów tarczycy u osób z rozpoznaną depresją objętych terapią poznawczą. Ostatecznie ustalili, że po pomyślnym zakończeniu psychoterapii u jej uczestników dochodziło do spadku stężenia tyroksyny, podczas gdy u pacjentów, którzy okazali się oporni na oddziaływania terapeutyczne, stężenie tego hormonu było zwiększone.

Plastyczna pamięć

Chociaż neurobiolodzy od niedawna badają mózg przy użyciu metod obrazowania, pojawiły się koncepcje, które zmierzają do wytłumaczenia, w jaki sposób powstają złe wspomnienia. Kiedy ktoś doświadcza czegoś przykrego czy wręcz traumatycznego, rejon mózgu zwany wzgórzem przekazuje informacje zmysłowe do jądra migdałowatego. Ono z kolei kategoryzuje to nieprzyjemne wspomnienie jako emocjonalnie ważne i przechowuje je w pamięci długotrwałej, by w przyszłości ustrzec się przed podobnymi niebezpieczeństwami. Sieci neuronalne znajdujące się w hipokampie zaczynają konstruować mapę wspomnienia już po kilku godzinach od zaistniałego zdarzenia. Powiązane z tym zdarzeniem synapsy (połączenia między neuronami) ulegają wzmocnieniu pod wpływem procesu zwanego „długotrwałym wzmocnieniem synaptycznym”, który prowadzi do zapisania zdarzeń w formie wspomnień. Zdaniem Steve’a Ramireza, neuronaukowca z Massachusetts Institute of Technology, kiedy człowiek zapamiętuje, różne rejony jego mózgu „prowadzą dialog ze sobą”, by możliwie najwierniej utrwalić wszystkie aspekty doświadczenia — obrazy, dźwięki, smaki, zapachy i doznania kinestetyczne. Jednak proces „odpamiętywania” powoduje, że są one podatne na modyfikacje. Chociaż człowiek jest przekonany, że pamięć to dokładne odzwierciedlenie jego minionych doświadczeń, to jednak w rzeczywistości jego wspomnienia ciągle ulegają zmianom dzięki dopływającym do niego nowym informacjom. Proces ten nazwano rekonsolidacją pamięci. Co więcej, istnieją dowody wskazujące na „ruchliwość” wspomnień w mózgu. Potwierdzają one tezę o plastyczności pamięci i zdają się podważać pogląd, że wspomnienia z czasem ulegają krystalizacji [29].

„Wyciszenie” czy nawet całkowite „wygaszenie” urazowego wspomnienia wymaga wytworzenia nowych, mniej zagrażających czy lękotwórczych skojarzeń, wyzwalanych przez te same „wskazówki” zmysłowe. W takim razie nawet powstałe dawno temu wspo-

mnienia mają jakiś potencjał zmiany i plastyczności. Psychoterapeuci korzystają z niego podczas tzw. ekspozycji — procedury terapeutycznej polegającej na konfrontowaniu pacjentów w bezpiecznym otoczeniu z tym, co rodzi u nich obawy i lęk, co w efekcie sprzyja uzyskaniu poczucia kontroli. Ten proces wymaga wzajemnej komunikacji między różnymi częściami mózgu: hipokamp przekazuje do kory przedczołowej informację o zmianie warunków zdarzenia, co hamuje pracę neuronów — i uwarunkowaną reakcję lękową — w jądrze migdałowatym. Lecz u niektórych osób występują zakłócenia przebiegu tego procesu, co utrudnia im uporanie się z ciągle powracającymi i niechcianymi wspomnieniami. Neurobiolodzy przyznają, że wciąż nie wiadomo, dlaczego ludzie reagują w tak różny sposób na traumatyczne przeżycia [29]. Gregory J. Quirk, neuronaukowiec z University of Puerto Rico, tłumaczy to tym, że kora przedczołowa u niektórych osób ma słabiej rozwiniętą sieć połączeń synaptycznych z jądrem migdałowatym i w związku z tym nie są w stanie „uspokoić” mózgu komunikatami typu: „Wycisz się, nic ci nie grozi” lub „Spokojnie, to już przeszłość” [30].

Coraz częściej badacze próbują manipulować procesem konsolidacji, tzn. „zapisywania” wspomnień w ludzkim mózgu. W 2014 roku udało się to naukowcom z Centrum Genetyki Obwodów Neuronalnych — międzynarodowego projektu japońskiego Instytutu RIKEN oraz Massachusetts Institute of Technology. Neurobiolodzy z powodzeniem dokonali zmian wspomnień ze złych na dobre u samca myszy. Posłużyli się w tym celu tzw. optogenetyką, techniką polegającą na wprowadzaniu do komórek nerwowych sekwencji genu kodującej wrażliwe na światło białko. Tego typu białka przemieszczają się do błony komórkowej neuronu i dzięki światłu prowadzą do uaktywnienia albo zahamowania pracy komórki. Pozwoliło to ustalić, w którym miejscu w mózgu tworzą się wspomnienia gryzonia powstałe w wyniku porażenia go prądem elektrycznym. Zaobserwowano, że zaangażowana jest w ten proces zwłaszcza sieć neuronalna łącząca zakręt zębaty hipokampa z jądrem migdałowatym. Potem badacze pobudzali te obwody neuronalne przy użyciu laserów. Każdorazowo, gdy mysz przemieszczała się w dane miejsce w klatce, eksperymentatorzy wytwarzali negatywne wspomnienie — gryzoń dość szybko nauczył się bać tego obszaru. Następnie mysiemu samcowi pozwolono „poflirtować” z samiczką, jednocześnie stymulując te jego neurony, w których wryte było negatywne doświadczenie. W ten sposób zmieniono jakość wspomnienia z przykrego na przyjemne. Od chwili tej zmiany gryzoń swobodnie poruszał się po całej klatce i lękające go wcześniej miejsce przestało w nim wzbudzać jakikolwiek strach [31].

Rośnie grono badaczy sądzących, że można usprawnić pamięć za pomocą farmaceutyków. Mark Bouton i kierowana przez niego grupa naukowców z University of Vermont od kilkunastu lat badają skutki łączenia farmakoterapii przy użyciu antybiotyku (D-cykloseryny) z terapią poznawczo-behawioralną (CBT). Podaje się go w celu wygaszenia silnej reakcji emocjonalnej, zwłaszcza w leczeniu zaburzeń po stresie traumatycznym (PTSD). Lek ten wiąże się z receptorami NMDA (N-metylo-D-asparaginowymi), które pełnią istotną rolę w procesach zapamiętywania i uczenia się, a także mogą stymulować wytwarzanie glutaminianu w obszarze jądra migdałowatego, co służy powtórnemu utrwalaniu wspomnień. Do tej pory najlepsze efekty terapii po-

znawczo-behawioralnej wspomaganej podawaniem D-cykloseryny osiągnięto, kiedy pacjenci przyjmowali małe dawki leku 3–5 godzin przed sesją [32].

Jednak nie ma pełnej zgodności odnośnie terapeutycznego działania wspomnianego antybiotyku. W jednym z ostatnich badań wykazano nawet, że u pacjentów z rozpoznaniem PTSD, którym podawano D-cykloserynę, objawy choroby nasiliły się [32]. Zdaniem S.G. Hofmanna [33], aby lek można było aplikować bezpiecznie, terapeuci powinni dokładnie dobrać odpowiednią dawkę, czas jej podawania oraz interakcję z terapią poznawczo-behawioralną. Dodaje jednocześnie, że jeśli oddziaływanie terapeutyczne jest dużo słabsze od siły pierwotnego procesu warunkowania, pod wpływem którego powstało negatywne wspomnienie, przyjęcie leku może, paradoksalnie, wzmocnić ten jego element, który wyzwała reakcję lękową. Jeszcze inni zaobserwowali, że pacjenci, którzy z powodzeniem przeszli terapię i przyjmowali D-cykloserynę, osiągalni większą poprawę od tych, którym podawano placebo. Jednak u pacjentów, którzy nawet po sesji terapeutycznej doznawali silnego lęku, dostrzeżono mniejszą poprawę niż w grupie, która przyjmowała placebo [34].

Choć wyniki najnowszych badań prowadzonych przede wszystkim na zwierzętach nastroją optymistycznie, to niewątpliwie trzeba jeszcze wielu lat, by możliwe było „wykasowanie” ludzkiej pamięci lub wymazanie z niej uciążliwych czy traumatycznych wspomnień. Wiele rodzajów rzetelnych terapii już teraz wywołuje korzystne zmiany w mózgu, lecz jeśli neuronaukowcy odkryją, w jaki sposób do tego dochodzi, to być może uda im się uwolnić człowieka od zaburzeń lękowych.

Zakończenie

Roger Wolcott Sperry — amerykański neurobiolog, który w 1981 roku otrzymał Nagrodę Nobla za wybitne dokonania w dziedzinie neurobiologii — dostrzegł, że mózg człowieka jest znacznie bardziej złożony niż wszystkie nasze fizjologiczne układy razem wzięte. Wyraził to w następujący sposób: „Stopień i rodzaj wrodzonej indywidualności każdego z nas znajduje się w mózgu — w jego strukturach powierzchniowych, wewnętrznej sieci, organizacji, mikrostrukturze, chemii — powodując przypuszczalnie porównywalnie surowsze i bledsze różnice w rysach twarzy, liniach papilarnych” [35, s. 152]. Zgodnie z tym tokiem rozumowania nasz mózg czyni nas niepowtarzalnymi i wyjątkowymi.

Niewątpliwie dla psychoterapii wielka nadzieja i obietnica tkwi w neurobiologii. Oferuje ona bowiem wgląd w różnice między pacjentami, w odmienne sposoby myślenia, uczenia się, przetwarzania informacji, reagowania emocjonalnego — co jest uwarunkowane funkcjonowaniem różnych obszarów indywidualnie charakteryzujących ludzkie mózgi. Terapeuta, polegając na wiedzy o naturalnej plastyczności mózgu, może wykorzystywać jego potencjał do pozytywnej zmiany funkcjonowania pacjenta.

Trzeba jednak pamiętać, że badania nad neurobiologicznym aspektem psychoterapii są dalekie od doskonałości, zarówno merytorycznie, jak i metodologiczne. Co prawda dość zaawansowane technologicznie techniki obrazowania mózgu umożliwiają śledzenie pracy czy aktywności poszczególnych obszarów mózgu oraz zachodzących zmian, lecz ocena tych obserwacji jest dość powierzchowna i zbyt uproszczona. Wątpliwości

zdają się dotyczyć przede wszystkim tego, jak interpretować rejestrowane podczas badań mózgu obrazy, a również tego, że główny model, na jakim bazują analizy, to model poznawczy [36]. Mimo to najnowsza wiedza o pracy mózgu oraz możliwość prowadzenia badań neuroobrazowych i neurofunkcjonalnych pozwalają dokonywać coraz rzetelniejszych ustaleń dotyczących biologicznego wymiaru psychoterapii. W efekcie może to służyć poszukiwaniu związków między psychoterapią a neuroplastycznością czy też zwróceniu uwagi na możliwości biologicznego rozumienia psychoterapii i podzielenie się tą wiedzą nie tylko ze specjalistami.

Piśmiennictwo

1. Doidge N. *The brain that changes itself*. New York: Penguin Books; 2007.
2. Kandel ER. *Biology and the future of psychoanalysis: a new intellectual framework for psychiatry revisited*. *Am. J. Psych.* 1999; 4(156): 505–525.
3. Hebb DO. *The organization of behavior: a neropsychological theory*. New York: Wiley; 1949.
4. Rosenzweig M. Environmental complexity, cerebral change, and behavior. *Am. Psychol.* 1966; 21: 321–332.
5. Barker P. *Metafory w psychoterapii. Strategiczna terapia krótkoterminowa*. Gdańsk: GWP; 1997.
6. Fox E. *Między optymizmem a pesymizmem. Szczęście w rozumie*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 2013.
7. Lato A. Giętki mózg. *Świat Mózgu* 2016; 1(06): 34–35.
8. Draganski B. Temporal and spatial dynamics of brain structure changes turning extensive learning. *J. Neurosci.* 2006; 26: 6314–6317.
9. Mikołajewska E, Mikołajewski D. Neuroplastyczność w rehabilitacji po uszkodzeniach OUN — modele obliczeniowe. *Post. Rehab.* 2012; 26(1): 51–58.
10. Schwartz JM, Begley S. *Mind and the brain: neuroplasticity and the power mental force*. New York: Regan Books; 2002.
11. Baxter LR. Caudate glucose metabolism rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 1992; 49: 65–82.
12. Baxter LR. Local cerebral glucose metabolic rates obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 1987; 44: 116–133.
13. Arrowsmith-Young B. *Kobieta, która zmieniła swój mózg*. Wrocław: Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2.
14. Amen D. *Use your brain to change your age: secrets to look, feel, and think younger every day*. London: Judy Piatkus (Publishers) Ltd; 2014.
15. Liggan DY, Kay J. Some neurobiological aspects of psychotherapy. *J. Pract. Resp.* 1999; 8: 103–114.
16. Bomba J. Czy to możliwe, żeby psychoterapia nie zmieniała mózgu? *Psychoter.* 2012; 1(160): 5–11.
17. Rybakowski J. Neurobiologiczne aspekty teorii i praktyki. *Psychiatr. Pol.* 2002; tom XXXVI; 1: 5–15.
18. Goldapple K, Regal Z, Garson C. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch. Gen. Psychiatr.* 2004; 61: 34–41.
19. Karlsson H, Hirvonen J, Kajander J. Research letter: psychotherapy increases brain serotonin 5-HT1a receptors in patients with major depressive disorder. *Psychol. Med.* 2010; 40: 523–528.

20. McQueen G, Frodl T. The hippocampus in major depression evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research? *Molec. Psychiatr.* 2011; 16: 252–264.
21. Human C, Mayberg H, Stone S, Laxton A, Haber S, Lozano AM. The subcallosal cingulate gyrus in the context of major depression. *Biol. Psychiatr.* 2011; 69(4): 301–308.
22. Thase ME, Fasiczka AL, Berman SR, Simons AD, Reynolds CF. Electroencephalographic sleep profiles before and after cognitive behavior therapy of depression. *Arch. Gen. Psychiatr.* 1998; 55: 138–144.
23. Martin SD, Martin E, Rai SS, Richardson MA, Royall R, Eng C. Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride. *Arch. Gen. Psychiatr.* 2001; 58: 641–648.
24. Brody AL, Saxena S, Stoessel P, Gillies LA, Fairbanks LA, Alborzian S i wsp. Regional brain metabolic changes on patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy. *Arch. Gen. Psychiatr.* 2001; 58: 631– 640.
25. Hoffman SG, Sawyer AT, Witt AA, Oh D. The effect of mindfulness-based therapy on anxiety and depression: a meta-analytic review. *J. Cons. Clin. Psychol.* 2010; 78(2): 169–183.
26. Jaeggi SM, Buschkuhl M, Jonides J, Perrig WJ. Short- and longterm of cognitive training. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2011; 108(25): 10081–10086.
27. Shear MK, Fyer AJ, Ball G, Josephson S, Fitzpatrick M, Fitlin B i wsp. Vulnerability to sodium lactate in panic disorder patients given cognitive-behavioral therapy. *Am. J. Psychiatry* 1991; 148: 795–797.
28. Joffe R, Segal Z, Singer W. Change in thyroid harmonic levels following response to cognitive therapy in major depression. *Am. J. Psychiatry* 1996; 153: 411–413.
29. Redondo RL, Kim J, Arons AL, Ramirez S, Liu X, Tonegawa S. Bidirectional switch of the valence associated with a hippocampal contextual memory engram. *Nature* 2014; 513: 426–430.
30. Milad MR, Quirk GJ. Fear extinction as a model for translational neuroscience: ten years of progress. *Ann. Rev. Psychol.* 2012; 1(63): 129–151.
31. Lu S. Erasing bad memories. *Mon. Psychol.* 2015; 2: 42–45.
32. Litz BT, Salters-Pedneault K, Steenkamp MM, Hermos JA, Bryant RA, Otto MW i wsp. A randomized placebo-controlled trial of d-cycloserine and exposure therapy for posttraumatic stress disorder. *J. Psychiatr. Res.* 2012; 9(46): 1184–1190.
33. Hofmann SG. D-cycloserine for treating anxiety disorders: making good exposures better and bad exposures worse. *Depress. Anxiety* 2014; 31(3): 175– 177.
34. Smits JAJ, Rosenfield D, Otto MW, Powers MB, Hofmann SG, Telch MJ i wsp. Tart CD. D-cycloserine enhancement of fear extinction is specific to successful exposure sessions: evidence from the treatment of height phobia. *Biol. Psychiatr.* 2013; 73(11): 1054–1058.
35. Sperry R. Messages from the laboratory. *Eng. Sci.* 1974; 5: 151–163.
36. Shulman RG. Functional imaging studies. Linking mind and basic neuroscience. *Am. J. Psychiatry* 2001; 1(158): 11–20.

Adres: sikorski@uni.opole.pl