

## Wygaszanie reakcji emocjonalnej jako nowy cel farmakoterapii zaburzeń lękowych

### Extinction of emotional response as a novel approach of pharmacotherapy of anxiety disorders

Małgorzata Lehner<sup>1</sup>, Aleksandra Wisłowska-Stanek<sup>2</sup>, Adam Płaźnik<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Zakład Neurochemii IPiN w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Płaźnik

<sup>2</sup> Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik: prof. dr hab. A. Członkowski

#### Summary

Studies on the neurobiological background of anxiety indicate that the pathogenesis of anxiety may be related to the process of an extinction of aversive memories. It has been suggested that disruption of selective attention for emotional stimuli may confer the risk for mental disorders, such as phobias and post-traumatic stress disorder, PTSD. Differences in the effects of local neuronal and hormonal activities of the HPA axis on emotional memory formation, might underlie individual differences in the emotional reactivity. Studies on molecular and cellular mechanisms responsible for individual fear extinction may serve as the basis of search for more effective forms of clinical treatment of anxiety. Behavioural therapy of phobias and PTSD can be facilitated by D-cycloserine (the agonist at the glycine site of the NMDA receptor), ligands stimulating endogenous cannabinoid system and by glucocorticosteroids. Although all these substances stimulate different central mechanisms, they appear to act synergistically, to improve the behavioural therapy.

*Słowa kluczowe:* serotonina, GABA, reakcja lękowa, PTSD, wygaszanie reakcji lękowej, D-cykloseryna, agoniści endogennych kannabinoli, glikokortykosteroidy

*Key words:* serotonin, GABA, fear response, PTSD, fear extinction, D-cycloserine, endocannabinoid receptor agonists, glucocorticosteroids

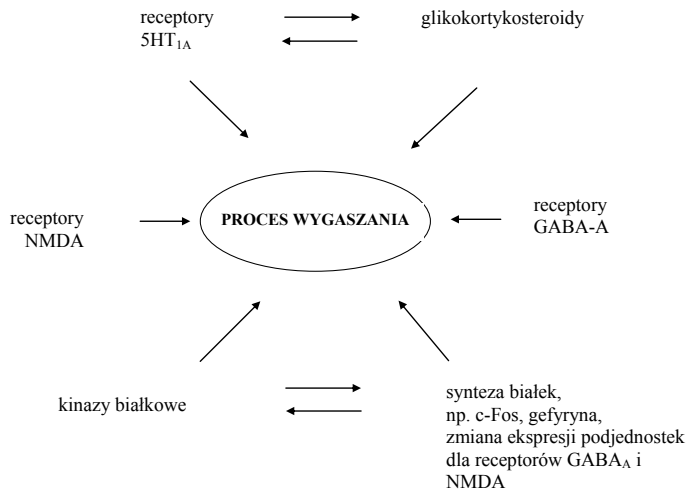
#### Wprowadzenie

Różne rodzaje zachowań lękowych, m.in. większa lub mniejsza lękliwość i agresywność, wynikają z odmiennej, genetycznie uwarunkowanej zmienności w budowie sieci neuronalnych i funkcji hormonalnych, które wpływają na procesy pamięci emocjonalnej [1, 2, 3]. Badania neurobiologicznego podłoża reakcji lękowych pozwalają przypuszczać, że patogeneza zaburzeń lękowych może być związana z indywidu-

alnymi różnicami w procesie „wygaszania” reakcji emocjonalnej. Stwierdzono, że nieumiejętne selekcjonowanie bodźców emocjonalnych może leżeć u podłoża wielu chorób psychicznych, takich jak fobie, lęk paniczny oraz zespół stresu pourazowego (ang. PTSD).

Teoretyczne założenia wskazują, że po zadziałaniu bodźca lękowego dochodzi w mózgu do kodowania informacji o zaistniałej sytuacji i wytworzenia neuronalnej reprezentacji tego bodźca (śladu pamięciowego), który pozwala na interpretację sygnału o wystąpieniu zagrożenia w przyszłości. W złożonym i wieloetapowym procesie pamięci można wyróżnić następujące fazy: zapamiętywanie, konsolidacja (ang. *consolidation*) – przekształcanie informacji o bodźcach w ślad pamięciowy, przypominanie – odtwarzanie śladów pamięciowych (ang. *retrival*). Zmieniające się warunki środowiska wymuszają adaptację do nowej sytuacji. Po zadziałaniu bodźca awersyjnego, który jest porównywany z zapamiętanym wzorcem, w zależności od oceny bodźca w aktualnej sytuacji, informacja o nim podlega albo procesowi ponownej konsolidacji (ang. *reconsolidation*) albo wygaszaniu (ang. *extinction*).

Dla prawidłowego funkcjonowania organizmu podstawowe znaczenie mają szeroko rozumiane procesy neuroplastyczne, w tym procesy wygaszania reakcji (np. w trakcie adaptacji do bodźców stresowych). Badania procesów adaptacyjnych pozwalają przypuszczać, że wygaszanie nie jest reakcją bierną, nie może być utożsamiane z zapominaniem, lecz stanowi jedną z form uczenia się. Wykazano, że proces ten ma wspólne ośrodkowe mechanizmy molekularne z klasycznym zjawiskiem uczenia się: wiąże się z długotrwałą potencjalizacją (ang. *long term potentiation*), aktywacją receptorów NMDA i GABA, aktywacją kinaz i wymaga syntezy białek [4]. W procesach adaptacyjnych ważną rolę odgrywa również przekazywanie serotonergiczne i oś podwzgórze–przysadka–nadnercza (rys. 1). W zjawisku adaptacji istotny udział ma tworzenie nowych, specyficznych obwodów hamujących, które zapewniają utrzymanie równowagi w komunikacji synaptycznej [4] (rys. 1).



Rys. 1. Główne czynniki związane z procesem wygaszania

Patologiczne procesy związane z reakcją wygaszania występują nie tylko w przypadku zaburzeń lękowych, lecz są również bardzo ważne w przypadku innych schorzeń, np. powrotu do nałogu w uzależnieniach od substancji psychoaktywnych, czy rozniecaniu kolejnych napadów drgawkowych w padaczce (tzn. torowania pobudliwości neuronalnej). Postęp w zakresie poznania zjawisk związanych z mechanizmami wygaszania lęku otwiera perspektywy tworzenia nowych grup leków wspomagających leczenie zaburzeń emocjonalnych, które nie tylko będą tłumiły lęk, ale przywrócą prawidłowe funkcje adaptacyjne.

### **Neurobiologiczne podłoże zaburzeń lękowych**

Zaburzenia lękowe należą do powszechnych schorzeń psychicznych – występują u ok. 10% populacji. Stanowią one poważny problem społeczny i ekonomiczny, i wciąż brakuje skutecznych form ich leczenia. Zaburzenia lękowe są nierozzerwalnie związane z procesami pamięciowymi, co ma szczególne znaczenie w patogenezie zespołu stresu pourazowego, fobii, zespołu lęku napadowego. Obecnie trudno jest jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, jakie procesy neuroplastyczne powodują powstawanie i utrzymywanie się stanu nadmiernej lęklivosti, spowodowanego prawdopodobnie brakiem zdolności selektywnego wygaszania pamięci awersyjnej.

W poszukiwaniu nowych sposobów leczenia zaburzeń lękowych badacze koncentrują swoją uwagę na analizie podłoża neurobiologicznego na podstawie modeli genetycznych lub indywidualnych różnic zachowania zwierząt eksperymentalnych w testach behawioralnych [1, 2]. Obserwowane zaburzenia mogą odzwierciedlać występowanie różnych fenotypów zachowania lękowego. Badania neurobiologiczne wskazują, że w przebiegu wygaszania reakcji emocjonalnej dochodzi do osłabienia funkcji kory mózgu, kontrolującej ekspresję reakcji emocjonalnej w strukturach limbicznych: ciała migdałowate, hipokampy [3, 5]. Zmiany związane z wygaszaniem reakcji lękowej mogą dotyczyć zarówno ekspresji genów, jak i funkcji receptorów neuroprzebieżnikowych, aktywności czynników wzrostowych oraz innych procesów dotyczących funkcjonowania OUN, prowadzących do zmian pobudliwości struktur mózgu i przebudowy lokalnych sieci neuronalnych.

Szczególnym typem zaburzenia lękowego, u którego podłoża prawdopodobnie leżą zaburzenia wygaszania lęku, jest PTSD. Występuje on u osób, które przeżyły ekstremalny uraz psychiczny. Powszechnie wiadomo, że traumatyczne wydarzenia są bardziej pamiętane niż wydarzenia o charakterze obojętnym [5], niemniej jednak u pacjentów z PTSD pamięć wydarzeń pourazowych jest tak silna, że zaburza ich prawidłowe funkcjonowanie nawet przez wiele lat. U pacjentów tych różne czynniki kojarzące się z traumą (czynniki kontekstowe), np. sceny oglądane w telewizji czy artykuły w gazetach, stanowią potencjalną przyczynę destrukcyjnych wspomnień, nocnych koszmarów, pomimo braku realnego zagrożenia. Ciągłe przypominanie i powtórne przeżywanie przykrych zdarzeń powoduje ich rekonsolidację i jest prawdopodobną przyczyną choroby [5].

### **Modele przedkliniczne**

Modele przedkliniczne pozwalają na dokładniejsze poznanie neurobiologii zaburzeń psychicznych i umożliwiają poszukiwanie nowych form terapii. Szeroko

stosowaną metodą badania reakcji lękowych jest warunkowanie lękowej reakcji zwierząt na kontekst awersyjny (ang. *contextual fear conditioning*), rodzaj uczenia się opisywanego przez Pawłowa, w którym bodziec-kontekst, początkowo bez znaczenia emocjonalnego, po skojarzeniu z bodźcem awersyjnym, staje się emocjonalnym czynnikiem odbieranym jako negatywny [6]. Informacja o bodźcu powstała na skutek warunkowania może utrzymywać się bardzo długo, gdyż stanowi podstawę uruchamiania reakcji na zagrożenie. Dostosowanie organizmu do zmieniających się warunków środowiska jest podstawową funkcją układu nerwowego i obejmuje wachlarz reakcji fizjologicznych i emocjonalnych, które mogą znacznie różnić się wśród osobników tego samego gatunku. Dlatego wydaje się, że model lęku warunkowanego pozwala na badanie etiologii zaburzeń lękowych (np. zespołu stresu pourazowego) i odtwarza sytuację, w której może dochodzić do nadmiernego „wzmocnienia” pamięci bodźca stresowego, i w ten sposób upośledzenia normalnego funkcjonowania organizmu [6]. Wiedza o neuronalnych mechanizmach odpowiedzialnych za procesy warunkowania jest dość ugruntowana, jednak przyczyny, które decydują o nadmiernie silnym „utrwaleniu śladu pamięciowego”, nie są znane. Wydaje się, że szeroko rozumiane procesy neuroplastyczne, w tym przebudowa neuronalna, mają podstawowe znaczenie dla inicjacji i rozwoju reakcji wygaszania (adaptacji).

### **Rola kory mózgu i jąder limbicznych w procesie wygaszania reakcji lękowych**

#### **Kora przedczołowa**

Wyniki badań neuroobrazowania i z użyciem modeli zwierzęcych świadczą, że integracyjną rolę w procesach nabywania i wygaszania reakcji emocjonalnej odgrywa kora przedczołowa oraz projekcja kora czołowa–struktury limbiczne (ciała migdałowe, hipokamp), a zwłaszcza kontrolny wpływ kory na funkcje ciała migdałowatego [4]. Według najnowszych doniesień w procesie wygaszania u pacjentów z objawami zespołu stresu pourazowego zmienia się aktywność mózgu w obszarach zakrętu obręczy i kory przyśrodkowej w reakcji na prezentowane negatywne bodźce [5]. Wykazano, że struktury przedniego zakrętu obręczy, zaangażowane w przetwarzanie informacji z okolic czołowych i korowo-podkorowych, biorą udział w pobudzeniu innych okolic korowych oraz kontroli i hamowaniu pobudzeń płynących z części podkorowych mózgu do kory mózgu. Ponadto, u pacjentów z PTSD obserwowano istotne zwiększenie się przepływu krwi w prawostronnych obszarach limbicznych i paralimbicznych, w korze prawej wyspy (wewnętrzna przyśrodkowa część kory płata skroniowego) oraz zmniejszenie się regionalnego przepływu krwi po lewej stronie w obrębie struktur skroniowych i obszaru Broca. Przypuszcza się, że osłabienie aktywności obszarów korowych może powodować pogorszenie się ich wpływu kontrolnego w różnych rejonach mózgu i odpowiadać za podatność na rozwój zaburzeń lękowych u części osób narażonych na bodźce stresowe. Wykazano, że u osób z zaburzeniami lękowymi aktywność obszarów podkorowych dominuje nad aktywnością korową mózgu [5]. Efektem takiej reorganizacji czynności psychicznych jest nie w pełni świadome przetwarzanie negatywnych bodźców emocjonalnych i występowanie objawów PTSD:

zmniejszenie się zdolności panowania nad emocjami, dystansu do nich, utrudnienie powrotu do normalnego funkcjonowania [5].

### Ciała migdałowe

Coraz więcej danych wskazuje, że ciała migdałowe pełnią pierwszoplanową rolę wśród struktur układu limbicznego, związanych z przetwarzaniem emocji. Badania anatomiczne pokazują, że ciała migdałowe mają bogate bezpośrednie połączenia ze wszystkimi sensorycznymi obszarami kory mózgu, wzgórzem i podwzgórzem. Wielokrotne analizy wykazały, że ciała migdałowe są aktywne podczas nabywania, przechowywania i przypominania informacji awersyjnych, których skutkiem są zmiany behawioralne [7, 8, 9]. Ciała migdałowe stanowią kompleks jąder zróżnicowanych pod względem morfologicznym, biochemicznym i funkcjonalnym, a szczególną rolę pełni jądro podstawno-boczne, ponieważ jego uszkodzenie lub inaktywacja hamuje proces kojarzenia awersyjnego [7]. Dowiedziono, że struktura ta ma fundamentalne znaczenie w tworzeniu się pamięci emocjonalnej, tzn. procesu szczególnie istotnego w regulacji reakcji lękowej. Wydaje się, że zjawiska zachodzące na poziome synaps w tej części ciała migdałowego są szczególnie istotne dla kojarzenia informacji o bodźcu warunkowym (np. światło, dźwięk, określona sytuacja) z bodźcem bezwarunkowym (np. bólowym) [10]. Rola ciała migdałowego nie ogranicza się jedynie do wartościowania bodźców negatywnych, badania dowodzą, że jądra podstawno-boczne są również zaangażowane w nabywanie informacji o bodźcach pozytywnych. Ogólnie przyjmuje się, że za pośrednictwem ciał migdałowych doświadczenia zmysłowe zyskują określoną wartość emocjonalną. Struktura ta wraz z hipokampem jest miejscem procesów, które „filtrują” i kształtują percepcję oraz przechowywanie i odtwarzanie informacji, istotnych dla oceny sytuacji, do której jednocześnie docierają informacje o charakterze pozytywnym i negatywnym.

### Zmiany morfologiczne

Brak kooperacji między obszarami korowymi, a także między korą i innymi strukturami układu limbicznego, może wynikać ze zmian morfologicznych spowodowanych nadmiernym lub długotrwałym ich pobudzeniem. W wielu badaniach obserwowano, na skutek działania bodźców stresowych, zmiany atroficzne w korze przedczołowej, ciałach migdałowych i hipokampach oraz wzrost połączeń synaptycznych między obszarem brzuszno-hipokampa, przyśrodkowo-grzbietowego wzgórza i przedczołowej kory przyśrodkowej [6, 11, 12]. U myszy, w warunkach krótkotrwałego stresu, wykazano deficyty reakcji wygaszania reakcji lękowej oraz znaczące skrócenie zakończeń apikalnych dendrytów neuronów w obszarze kory przedczołowej (ang. *infralimbic*), który komunikuje się w istotnym stopniu z ciałem migdałowym [13]. W przebiegu długo trwających zaburzeń lękowych obszary kory przedczołowej i hipokampa ulegają atrofii oraz zmniejsza się ich aktywność, natomiast w przebiegu krótkotrwałych zaburzeń awersyjnych ciała migdałowe stają się bardziej aktywne i powiększają swoją objętość (z kolei w wyniku długotrwałych zaburzeń lękowych zmniejsza się ich wielkość) [11].

### Oś podwzgórze–przysadka–nadczołowa (HPA)

Według jednej z hipotez prawdopodobną przyczyną zmian neuroanatomicznych w stresie jest rozregulowanie osi HPA, co w konsekwencji powoduje długotrwałe, nadmierne wydzielanie glikokortykosteroidów, prowadzące do degeneracji neuronów (apoptozy) i upośledzenia funkcji hipokampa. Przypuszcza się, że procesom tym sprzyjają predyspozycje neurobiologiczne, które również mogą mieć istotny wpływ na rozwój PTSD. Jak wspomniano, w przebiegu długo trwających zaburzeń lękowych obszary kory przedczołowej i hipokampa ulegają atrofii i zmniejsza się ich aktywność. Ciało migdałowe, na skutek krótkotrwałych zaburzeń awersyjnych, staje się bardziej aktywne i powiększa swoją objętość, a w wyniku długotrwałych zaburzeń lękowych zmniejsza się ich wielkość [5]. W tych procesach ważną rolę odgrywiają glikokortykosteroidy. Najnowsze wyniki badań wskazują na udział receptorów dla glikokortykosteroidów w reakcji wygaszania awersyjnego, np. w takich zaburzeniach, jak fobie i stres pourazowy. Mechanizm działania kortykosteronu związany jest głównie z wewnątrzkomórkowymi receptorami dla glikokortykosteroidów i jest uzależniony od aktywacji DNA oraz wpływu na ekspresję innych genów [14, 15]. Receptory dla glikokortykosteroidów, które wpływają na zaburzenia lękowe i funkcje poznawcze, charakteryzuje różny poziom powinowactwa do kortykosteronu. Pierwszy podtyp receptora (dla mineralokortykosteroidów) ma większe powinowactwo, a drugi (dla glikokortykosteroidów) cechuje się mniejszym stopniem powinowactwa do kortykosteronu [14, 15]. Wykazano, że zaburzenie równowagi w ekspresji receptorów mineralo- i glikokortykosteroidowych, np. zmniejszenie się liczby receptorów mineralokortykosteroidowych, powoduje osłabienie procesu wygaszania śladów pamięciowych, natomiast wzrost liczby receptorów glikokortykosteroidowych ułatwia konsolidację pamięci awersyjnej, co może nasilać reakcje lękowe [14].

Opisano bezpośrednie interakcje kompleksu kortykosteron–receptor z czynnikami transkrypcyjnymi: jądrowym czynnikiem kappa B (NFkB), czynnikiem AP1, czynnikiem jądrowym aktywowanych komórek T (NFAT) oraz przekaźnikiem sygnału i aktywatorem transkrypcji (STAT) [14, 15]. Jest to szczególnie ważne w aspekcie rozumienia reakcji wygaszania jako procesu aktywnego, będącego wyrazem adaptacji do zmieniających się warunków. Chociaż uważa się, że hipokampy hamują aktywność osi podwzgórze–przysadka–nadczołowa, to z niektórych badań przedklinicznych wyłania się koncepcja wskazująca, że mogą one także ją stymulować, np. pobudzenie obszaru CA1 lub zakrętu zębatego hipokampa zwiększało sekrecję kortykosteronu [14]. U pacjentów z zaburzeniami lękowymi, między innymi z zespołem stresu pourazowego, odnotowano zmniejszony podstawowy poziom kortyzolu, zahamowanie reaktywności osi HPA po podaniu deksametazonu i osłabioną reakcję hormonalną na stres [16]. Przyczyną tego zjawiska jest prawdopodobnie zaburzenie ujemnego sprzężenia zwrotnego: HPA – glikokortykosteroidy, związane ze zwiększoną „wrażliwością” receptorów glikokortykosteroidowych, zlokalizowanych w hipokampie [16].

Wykazano ponadto, że długotrwała aktywacja receptorów mineralo- i glikokortykosteroidowych przez kortykosteron zmienia także skład podjednostek receptorów

AMPA dla kwasu glutaminowego (GluR-1, R-2, R-3, R-4) i NMDA (R-1, R-2A, R-2B, R-2C), nasilając napływ  $\text{Ca}^{2+}$  do komórek (tzn. prowadząc do ich aktywacji) [14].

### **Rola układu noradrenergicznego**

Aktywność układu noradrenergicznego jest istotna z uwagi na mechanizm powstawania rekonsolidacji pamięci wydarzeń awersyjnych, która może się potęgować podczas każdorazowego przypominania ich sobie. Noradrenalina reguluje procesy uczenia się, szczególnie w początkowej fazie zapamiętywania w czasie konsolidacji, czyli przekształcania informacji o bodźcach w ślad pamięciowy. Silna aktywacja miejsca syntezy noradrenaliny, tzn. neuronów miejsca sinawego, wpływa hamująco na obszary kory mózgu, które kontrolują emocje, oraz na proces wygaszania reakcji lękowej. Jednocześnie wzrost aktywności miejsca sinawego powoduje aktywację ciał migdałowych uczestniczących w przetwarzaniu bodźców lękowych. Wynikiem tych przeciwstawnych efektów działania noradrenaliny może być zmniejszenie lub brak kontroli reakcji emocjonalnych [17, 18, 19]. W badaniach klinicznych u pacjentów cierpiących na PTSD zaobserwowano wzrost stężenia noradrenaliny w płynie mózgowo-rdzeniowym, który korelował pozytywnie z intensywnością objawów lękowych. Ponadto w modelach badań przedklinicznych wykazano, że stymulacja receptorów beta-adrenergicznych w ciałach migdałowych wzmacniała proces przypominania sytuacji lękowej [19, 20]. Jest to szczególnie istotne w przypadku prowadzenia terapii kognitywno-behawioralnej ze stosowaniem technik ekspozycyjnych. Jeżeli podczas ekspozycji zdarzeń traumatycznych występuje u pacjenta nadmierne pobudzenie noradrenergiczne, to wówczas może ono spowodować utrwalenie śladu pamięciowego i nasilenie objawów lęku. Podobne procesy mogą zachodzić spontanicznie, np. podczas snu, i mogą być przyczyną słabszej skuteczności terapii behawioralnej [18].

### **Rola układu serotonergicznego**

Wykazano, że serotonina wpływa na sposób oddziaływania kortykosteronu na OUN [9, 10]. Zarówno przedkliniczne, jak i kliniczne badania neuroanatomiczne i farmakologiczne, oceniające skuteczność agonistów receptora  $5\text{-HT}_{1A}$  (np. buspironu) oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, wskazują na priorytetową rolę receptorów  $5\text{-HT}_{1A}$  w procesach adaptacji awersyjnej i regulacji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza [14, 15]. Stwierdzono, że w warunkach adaptacji do sytuacji stresowej lub po leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi dochodzi do zmniejszenia się liczby hamujących autoreceptorów presynaptycznych  $5\text{-HT}_{1A}$  w jądrach szwu (miejsce produkcji serotoniny) i wzrostu liczby receptorów postsynaptycznych  $5\text{-HT}_{1A}$  w strukturach przodomózgowia i układu limbicznego [14, 15].

Kortykosteron reguluje również aktywność hydroksylazy tryptofanu, enzymu kontrolującego syntezę serotoniny, oraz może zmniejszać ekspresję receptorów  $5\text{-HT}_{1A}$  w zakręcie zębatym hipokampa, prowadząc do osłabienia syntezy i wydzielania serotoniny [15]. Nieprawidłowa interakcja między układem serotonergicznym a osią podwzgórze–przysadka–nadnercza jest ważnym mechanizmem zaburzeń emocjonalnych.

U zwierząt różniących się reaktywnością w teście uniesionego labiryntu krzyżowego (model reakcji lękowej) wykazano, że zwierzęta bardziej lękliwe charakteryzowały się podwyższoną koncentracją receptorów 5-HT<sub>1A</sub> w hipokampach i większą gęstością transporterów dla serotoniny [2]. Interesujące, że wielokrotne podanie paroksetyny u zwierząt bardziej lękliwych nasilało w znacznym stopniu aktywność układu 5-HT i stopniowo normalizowało przekąźnictwo serotoninergiczne [2]. U chorych na depresję, po podaniu ipsapironu (agonisty receptorów 5-HT<sub>1A</sub>), wykazano wzrost wydzielania kortyzolu i zmniejszenie się wrażliwości postsynaptycznych receptorów 5-HT<sub>1A</sub> na glikokortykosteroidy, prawdopodobnie wskutek upośledzenia drogi przekazywania sygnału przez system wtórnych przekąźników związanych z białkiem G [21]. Wykazano, że efektywny poziom hiperpolaryzacji błon komórkowych neuronów w obszarze CA1 (tzn. zahamowanie iskrzenia neuronów) po podaniu serotoniny uzyskuje się dopiero po aktywacji receptorów zarówno dla mineralo- jak i glikokortykosteroidów, co występuje np. w warunkach podwyższonego poziomu kortykosteronu [14, 15]. Hiperpolaryzacja hipokampów prowadzi do zahamowania ich funkcji i jest związana z efektem przeciwlękowym [22].

Najnowsze badania wskazują na uwarunkowania genetyczne dotyczące funkcjonowania układu serotoninergicznego związanego z polimorfizmem dla genu transportera serotoniny (rejon 5-HTTLPR) i genu kodującego hydroksylazę-2 tryptofanu (rejon G-703T). W badaniu uczestniczyła grupa pacjentów cierpiących na fobię społeczną, którzy po 8-tygodniowym stosowaniu placebo wykazywali poprawę samopoczucia. Za pomocą technik neuroobrazowania (PET) i mapowania genotypu obserwowano (po zadziałaniu bodźca lękowego – publiczne wystąpienie) zmniejszenie się aktywności w ciałach migdałowatych jedynie u osób, które były homozygotyczne i miały dłuższe allele genu transportera serotoniny i genu kodującego hydroksylazę-2 tryptofanu [23].

### Rola układu GABAergicznego

Kolejnym, nadrzędnym, jak się wydaje, filarem dyskutowanych zaburzeń prowadzących do pogorszenia się funkcji wygaszania awersyjnego, obok nadmiernego pobudzenia, jest zjawisko upośledzenia procesów hamowania, zachodzących w obrębie projekcji: kora przedczołowa–ciała migdałowate. Hipoteza ta opiera się na fakcie, że modyfikacje funkcji układu GABAergicznego, będącego głównym hamującym układem neuroprzekąźnikowym w OUN, silnie wpływają na procesy wygaszania awersyjnego [24]. Wyniki badań wskazują, że zmiany składu podjednostek i liczby receptorów GABAergicznym w jądrze drobnokomórkowym podwzgórza PVN (ang. *paraventricular nucleus*) i hipokampach mogą wpływać na aktywność osi HPA, a w konsekwencji na wydzielanie glikokortykosteroidów [14]. Badania przedkliniczne wykazały, że w warunkach przewlekłego stresu dochodzi do zmian w składzie podjednostek receptora GABA<sub>A</sub> – zaobserwowano zmniejszenie się syntezy mRNA dla podjednostek  $\beta 1$  i  $\beta 2$  receptora GABA<sub>A</sub> w PVN. Zmiany te są istotne dla regulacji czynności osi HPA, ponieważ występowanie podjednostki  $\beta 1-3$  wykazano na neuronach wydzielających CRF [25, 26, 27].



Prawidłowo funkcjonująca transmisja hamująca z udziałem postsynaptycznych receptorów GABA<sub>A</sub> inicjuje i stabilizuje połączenia neuronalne, istotne z punktu widzenia procesów pamięciowych. W ich tworzeniu współuczestniczy duża grupa białek synaptycznych. Do białek nasilających aktywację obwodów neuronalnych należy gefyryna, białko biorące udział w procesach postsynaptycznych związanych z przebudową sieci neuronalnych. Wyniki badań dowodzą, że formowanie się podjednostek receptora GABA na synapsach jest ułatwione dzięki wiązaniu gefyryny z podjednostką alfa receptora GABA<sub>A</sub> [27]. Wykazano ponadto, że gefyryna reguluje transmisję GABAergiczną w jądrach podstawno-bocznych ciała migdałowatego podczas nabywania i wygaszania reakcji lęku warunkowanego [25]. Według najnowszych danych gefyryna (białko kotwiczące) determinuje liczbę połączeń nie tylko w układzie GABAergicznym, ale również w układzie glutaminianergicznym, wpływając na skład podjednostek receptora NMDA, modyfikuje skład i konformację białek w części postsynaptycznej w odpowiedzi na procesy zachodzące w kompleksie białek presynaptycznych [26].

Opisane fakty pozostają w zgodzie z obowiązującymi teoriami dotyczącymi regulacji reakcji lękowej i podkreślającymi rolę zaburzonej równowagi pomiędzy układami neuroprzekaźników pobudzających i hamujących a osią podwzgórze–przysadka–nadnercza.

### **Perspektywy farmakoterapii zaburzeń lękowych na podstawie teorii wygaszania bodźców awersyjnych**

Liczne badania wskazują na istotną rolę procesów neuroplastycznych w zjawisku wygaszania reakcji lękowej. Jest to problem niezwykle istotny, ponieważ współcześnie stosowane środki farmakologiczne wpływają nioselektywnie na procesy wygaszania lęku, a jedynie osłabiają ekspresję objawów lękowych [28]. Uznaną terapią, opartą na wygaszaniu bodźców awersyjnych (desensytyzacji), jest terapia behawioralno-poznawcza, m.in. terapia ekspozycyjna [6]. Sama natura procesów związanych z wygaszaniem sprawia, że leki wpływające na wygaszanie mogą działać jedynie w „kontekście” (ponieważ informacja o uprzednio zaistniałej sytuacji awersyjnej – budzącej lęk, w nowych, neutralnych warunkach jest ponownie zapamiętywana jako obojętna), dlatego muszą być stosowane łącznie z terapią behawioralną. Poszukiwanie związków farmakologicznych zwiększających skuteczność terapii behawioralnej wydaje się szczególnie ważne ze względu na fakt, iż w istotnym odsetku pacjentów stosowanie tej metody leczenia nie przynosi oczekiwanych rezultatów [28, 29] (tabela 1). Leki wpływające na wygaszanie mogą być korzystne w leczeniu PTSD i fobii, wpływają bowiem na lęk związany z określoną sytuacją awersyjną, a nie na ogólny poziom lęku. Z uwagi na ten mechanizm związki te nie znajdują zastosowania w terapii innych typów zaburzeń lękowych, m.in. lęku uogólnionego. Poniżej omówiono kilka grup potencjalnych leków ułatwiających procesy wygaszania reakcji emocjonalnej. *Tabela 1 na następnej stronie*

#### **Agoniści receptorów NMDA**

Proces wygaszania reakcji lękowej ma wspólne ośrodkowe mechanizmy molekularne z klasycznym zjawiskiem uczenia się: wiąże się z długotrwałą potencjalizacją

Tabela 1. Substancje modyfikujące reakcje lękowe przez wpływ na procesy pamięciowe, związane z bodźcem awersyjnym

Lek/grupa	Mechanizm	Proces
Propranolol i inni antagoniści receptorów beta-adrenergicznych	blokowanie receptorów beta-adrenergicznych	hamują powstawanie śladu pamięciowego
Glikokortykosteroidy	pobudzenie receptorów dla glikokortykosteroidów	hamują proces przypominania i ponownej konsolidacji reakcji lękowej
D-cykloseryna agonista receptora NMDA	pobudzenie receptora NMDA	ułatwia proces wygaszania reakcji lękowej
Agoniści receptora kannabinolowego typu CB1	pobudzenie receptora CB1	ułatwiają proces wygaszania reakcji lękowej

(ang. *long term potentiation*) i aktywacją receptorów NMDA. Substancją, której wpływ na wygaszanie jest stosunkowo dobrze poznany w badaniach klinicznych, jest D-cykloseryna. Związek ten był stosowany w terapii gruźlicy i jest pozbawiony działania endotoksycznego, charakterystycznego dla większości agonistów receptora NMDA [28]. Wyniki metaanalizy badań przedklicyjnych (22 badania) i klinicznych (8 badań), przeprowadzonych w latach 1998–2007, sugerują wzmacniające działanie D-cykloseryny w procesie wygaszania reakcji emocjonalnej w PTSD oraz brak selektywnego działania anksjolitycznego [28]. Badania kliniczne na ogół oceniały wpływ D-cykloseryny na efekty behawioralnej terapii ekspozycyjnej. Wykazano, że D-cykloseryna była najbardziej efektywna, kiedy została podana pacjentom tuż przed terapią ekspozycyjną lub bezpośrednio po niej. W dawkach 50 lub 500 mg nasilała procesy wygaszania i osłabiała lęk u pacjentów z akrofobią (lęk wysokości) i fobią społeczną. Ważny jest fakt, że efekt terapeutyczny stosowanej w ten sposób D-cykloseryny utrzymywał się nawet do 3 miesięcy po zakończeniu terapii [28].

Większość badań, w których oceniano efektywność D-cykloseryny, dotyczyła jednorazowych podań tego związku. Wydaje się, że wpływ D-cykloseryny zanika w czasie – przestaje się ujawniać po wielokrotnych codziennych podaniach, dlatego powinno się ją stosować wyłącznie przed sesjami psychoterapeutycznymi. Zastosowanie D-cykloseryny komplikuje jednak fakt, że u pacjentów jednocześnie leczonych lekami przeciwdepresyjnymi jej działanie jest osłabione [28].

#### Leki nasilające działanie endogennych kannabinoli

Innym kierunkiem poszukiwań nowych form terapii są próby oddziaływania poprzez układ endogennych kannabinoli. W badaniach przedklinicznych stwierdzono, że po zakończeniu sesji wygaszania dochodzi do wzrostu poziomu endogennych kannabinoli w jądrach ciała migdałowatego [20]. Sugeruje się, że w wygaszaniu reakcji na bodźce awersyjne istotną rolę odgrywa pobudzenie receptora typu 1 dla kannabinoli (CB1). Większość receptorów CB1 stanowią receptory presynaptyczne – ich pobudzenie reguluje uwalnianie innych neurotransmiterów, m.in. GABA i glutamianu; proces ten ma istotne znaczenie w tworzeniu plastyczności synaptycznej. Wykazano,

że myszy „knock-out” pozbawione ekspresji receptora CB1 charakteryzują się osłabieniem wygaszania reakcji lękowej, podczas gdy procesy nabywania i konsolidacji tej reakcji pozostają prawidłowe [29]. Dane z badań przedklinicznych wskazują także, że działanie agonistów receptora dla kannabinoli w dużym stopniu zależy od dawki: w małych dawkach wykazują działanie anksjolityczne, a w większych działanie prolękowe. Istnieją obiecujące dane przedkliniczne, wskazujące na potencjał przeciwłękowy substancji nasilających działanie endogennych kannabinoli, dowiedziono bowiem, że inhibitory amidowej hydroksylazy kwasów tłuszczowych (ang. *FAAH – fatty acid amid hydrolase* – enzym rozkładający kannabinole) wykazują działanie przeciwłękowe w teście uniesionego labiryntu [29]; stwierdzono również, że inhibitory wychwytu endogennych kannabinoli nasilają reakcje wygaszania awersyjnego [29].

Do tej pory brak randomizowanych badań klinicznych oceniających zastosowanie leków nasilających działanie endogennych kannabinoli w terapii zaburzeń lękowych. Niemniej jednak, na podstawie wieloletnich obserwacji osób przyjmujących marihuanę i inne kannabinole, stwierdzono (podobnie jak wynika to z badań przedklinicznych), że ich niskie dawki działają przeciwłękowo, wyższe zaś – prolękowo [29].

### Glikokortykosteroidy

W terapii zaburzeń lękowych próbuje się stosować także glikokortykosteroidy. Ich wpływ na pamięć jest złożony – mogą one ułatwiać proces wygaszania i hamować przypominanie zdarzeń awersyjnych. Efekt ten jest dawkozależny, glikokortykosteroidy bowiem niekiedy wykazują działanie przeciwne – mogą nasilać pamięć zdarzeń awersyjnych. Dane z badań przedklinicznych skłoniły do przeprowadzenia wstępnych badań klinicznych z zastosowaniem niewielkich dawek glikokortykosteroidów w terapii wybranych zaburzeń lękowych – fobii i PTSD. Oceniano wpływ leczenia kortyzolem (1 miesiąc) u pacjentów z PTSD. Stwierdzono, że podawanie kortyzolu w dawce 10 mg/dobę znacząco skraca czas przeżywania traumatycznych wspomnień, nie powodując przy tym poważnych działań niepożądanych i nie hamując jego endogennego wydzielania [30].

Dotychczasowe badania wskazują, że glikokortykosteroidy nie tylko hamują przypominanie awersyjnych wspomnień u osób z PTSD, ale również osłabiają lęk w fobiach. Najsilniejszy efekt występuje, jeśli są stosowane w skojarzeniu z psychoterapią [30]. Oceniano wpływ działania glikokortykosteroidów w czasie terapii ekspozycyjnej u pacjentów, u których zdiagnozowano fobię społeczną lub arachnofobię (lęk przed pajakami). Stwierdzono, że podawanie doustne 25 mg kortyzolu na 1 godzinę przed ekspozycją na bodziec stresowy znacząco obniżało odczuwanie lęku – zarówno przed ekspozycją, w jej trakcie, jak i po niej – u chorych z fobią. Ponadto zauważono, że u pacjentów otrzymujących placebo poziom lęku korelował negatywnie ze stężeniem kortyzolu we krwi. U pacjentów cierpiących na arachnofobię obserwowano ponadto, że kortyzol w dawce 10 mg, podany 1 h przed terapią ekspozycyjną (fotografia pajaka), powodował osłabienie lęku. Co ciekawe, podczas kolejnych sesji terapeutycznych stwierdzono, że efekt wygaszania utrzymywał się do 2 dni po ostatnim podaniu kortyzolu. Wydaje się, że wpływ glikokortykosteroidów na wygaszanie reakcji lękowej

jest selektywny, ponieważ hormony steroidowe nie wpływały na inne reakcje lękowe. Wstępne badania są zachęcające, niemniej jednak wymagają potwierdzenia w większych grupach pacjentów [30].

### Inne leki

Interesującym podejściem terapeutycznym jest blokowanie konsolidacji traumatycznych wydarzeń („wspomnień”). Liczne badania wskazują, że uwalnianie hormonów stresu (glikokortykosteroidów i katecholamin) ułatwia konsolidację pamięci epizodu awersyjnego [11, 14, 15, 17, 18, 19, 20]. Pilotażowe badania prowadzone przez Pitmana, w których ofiary wypadków losowo przydzielono do grupy leczonej propranololem (antagonistą receptorów beta-adrenergicznych) lub placebo, wykazały, że osoby z grupy propranololu charakteryzowały się zmniejszoną częstością występowania PTSD [31]. Przeciwlękowy wpływ antagonistów receptora beta-adrenergicznego związany był głównie z działaniem ośrodkowym, ponieważ efekty blokady przekazywania noradrenergicznego obserwowano nawet po wielu tygodniach po podaniu leku [6, 18].

Zjawisko LTP (ang. *long term potentiation*), długotrwałego wzmocnienia synaptycznego, nie zawsze jest zależne od aktywacji receptorów NMDA. W reakcji wygaszania istotną rolę odgrywają także napięciозależne kanały wapniowe. Ich udział w LTP wykazano w połączeniach synaptycznych w projekcji wzgórze–jądra boczne ciała migdałowatego [20, 32]. Agoniści kanałów wapniowych, np. BayK8644, ułatwiają wygaszanie reakcji lękowej, natomiast antagoniści, np. nimodypina i werapamil, osłabiają reakcję wygaszania w dawkach, które nie wpływają na fazę nabywania lęku warunkowanego [32]. Wyniki wstępnych badań wskazują także na możliwość stosowania antagonistów receptora dopaminergicznego D2, np. sulpirydu, oraz antagonistów presynaptycznych receptorów adrenergicznych  $\alpha_2$ , np. yohimbiny, ułatwiających wygaszanie reakcji lękowych [32]. W najnowszych badaniach podkreśla się ponadto istotny wpływ endorfin, które przez aktywację receptorów mu-opioidowych nasilają wygaszanie reakcji lękowej [32]. Chociaż wymienione substancje oddziałują poprzez różne mechanizmy, mogą mieć działanie synergistyczne, wspomagające terapię behawioralną.

### Podsumowanie

Analiza procesów neurobiologicznych leżących u podłoża reakcji wygaszania na bodziec awersyjny może ułatwić wprowadzenie do terapii nowych substancji wykorzystujących różne mechanizmy działania. Z badań klinicznych wynika, że najbardziej obiecujące wydają się leki wpływające na układ glutaminergiczny (D-cykloseryna) i oś HPA (kortyzol). Istnieją również przesłanki wskazujące na potencjał leków nasilających działanie endogennych kannabinoli w terapii zaburzeń lękowych.

Praca finansowana w ramach grantu statutowego Instytutu Psychiatrii i Neurologii oraz grantu MNiSW Nr 0440/B/P01/2009/36.

## **Погашение эмоциональной реакции как новое задание фармакотерапии фобийных нарушений**

### **Содержание**

Исследования нейробиологического фона фобийных реакций указывают на факт, что патогенез фобийных нарушений может быть связан с процессом погашания эмоциональной реакции. Отмечено, что нарушение погашания эмоциональных раздражителей может лежать на почве многих психических заболеваний, таких как фобии, припадки паники, и синдром посттравматического стресса. Интенсивность и тип фобийных поведений, а также появление нейробиологических предрасположений, может истекать из иной нейрональной и гормональной конструкции, активности оси гипоталамус–надпочечник, влияющих на процессы эмоциональной памяти. Не исключено, что нарушение функционирования этих процессов приводит к появлению, поддержанию состояния ужасного страха, вызванного, по-видимому, отсутствием способности селективного погашения авersiveй памяти. Характеристика нейробиологических явлений, от которых зависит индивидуальная реакция фобии и погашения может облегчить изыскание новых форм фармакотерапии фобийных нарушений. Интересным способом вспомогания бихевиоральной теории (особенно в случае синдрома посттравматического стресса и фобии) является погашение травматических событий (воспоминаний) D- цикloserином (частичный агонист места глицинового рецептора NMDA), а также лекарства, усиливающие действие эндогенных каннабиолой и глюкокортикостероиды. Однако, указанные субстанции влияют на различные механизмы, то они могут действовать синергично, помогая проведение бихевиоральной терапии.

### **Der Transsexuelle F/M wird von Männern negativer als von Frauen beurteilt**

#### **Zusammenfassung**

Die Studien an der neurobiologischen Grundlage der Angstreaktion weisen darauf hin, dass die Pathogenese der Angststörungen mit dem Prozess der Extinktion der emotionalen Reaktion verbunden sein kann. Es wurde festgestellt, dass die Störung der Extinktion der emotionalen Reize die Grundlage vieler psychischer Erkrankungen sein kann, solcher wie Phobien, Anfallangst oder PTSD (posttraumatische Belastungsstörung, PTBS). Die Intensivität und die Art der Angstreaktionen und die neurobiologische Veranlagung können aus der differierten neuronalen und hormonellen Konstruktion, Aktivität der Achse Hypothalamus – Hypophyse - Nebenniere resultieren, die auf die Prozesse des emotionalen Gedächtnisses Einfluss haben. Man vermutet, dass die Störung im Funktionieren dieser Prozesse die Entstehung und das Fortbestehen des Zustandes der übermäßigen Ängstlichkeit verursacht, die wahrscheinlich durch Mangel an die selektive Extinktion des aversiven Gedächtnisses verursacht wird. Die Charakteristik der neurobiologischen Erscheinungen, von denen die individuelle Angstreaktion und ihre Extinktion abhängt, kann die Suche nach den neuen Formen der Pharmakotherapie der Angststörungen erleichtern. Eine interessante Methode der Unterstützung der behavioralen Therapie (besonders beim posttraumatischen Stress und Phobie) ist die Extinktion der traumatischen Ereignisse (Erinnerungen) durch D-Cycloserin (partieller NMDA - Glyzin-Rezeptor - Agonist), die Medikamente, die die Wirkung der endogenen Cannabinoide intensivieren, und Glukokortikosteroide. Obwohl die genannten Mittel auf unterschiedliche Mechanismen wirken, scheint es, dass sie synergistische Wirkung haben können, die die behaviorale Therapie unterstützt.

### **L’extinction de la réponse émotionnelle comme nouvel objectif de la pharmacothérapie des troubles anxieux**

#### **Résumé**

Les résultats des recherches concernant les fondements neurobiologiques de l’anxiété indiquent que la pathogénie des troubles anxieux peut se lier avec l’extinction de la réponse émotionnelle. On suggère que le trouble de cette extinction peut causer plusieurs maladies mentales telles que : phobies, panique, syndrome de PTSD. Le genre des troubles et leur intensité peuvent résulter de la construction

neuronale et hormonale, de l'activité de l'axe HPA influant sur la mémoire émotionnelle. On suppose que les troubles de leur fonctionnement causent l'anxiété excessive résultant probablement du manque de l'extinction sélective de la mémoire. La caractéristique de ces phénomènes neurobiologiques qui influent sur les réactions individuelles anxieuses et son extinction peuvent faciliter la recherche des nouvelles méthodes pharmaco thérapeutiques des troubles anxieux. L'extinction des souvenirs traumatiques par D-cycloserine (antagoniste de la place de glycine du récepteur NMDA), par les médicaments stimulants l'activité du système endogène de cannabinoles et par les glucocorticoïdes est une de ces méthodes nouvelles, surtout dans les cas des phobies ou de SSPT (Syndrome de stress post-traumatique). Bien que ces substances stimulent les mécanismes différents, il semble qu'elles peuvent aider la thérapie comportementale.

### Piśmiennictwo

1. Kabbaj M, Devine DP, Savage VR, Akil H. *Neurobiological correlates of individual differences in novelty-seeking behavior in the rat: differential expression of stress-related molecules*. J. Neurosci. 2000; 20: 6983–6988.
2. Keck ME, Sartori SB, Welt T, Müller MB, Ohl F, Holsboer F, Landgraf R, Singewald N. *Differences in serotonergic neurotransmission between rats displaying high or low anxiety/depression-like behaviour: effects of chronic paroxetine treatment*. J. Neurochem. 2005; 92: 1170–1179.
3. Lehner M, Taracha E, Skórzewska A, Turzyńska D, Sobolewska A, Maciejak P, Szyndler J, Hamed A, Bidziński A, Wisłowska-Stanek A, Płaźnik A. *Expression of c-Fos and CRF in the brains of rats differing in the strength of a fear response*. Behav. Brain Res. 2008; 188: 154–167.
4. Sotres-Bayon F, Bush DE, LeDoux JE. *Emotional perseveration: an update on prefrontal-amygdala interaction in fear extinction*. Learn. Mem. 2004; 11: 525–535.
5. Bremner JD, Elzinga B, Schmahl C, Vermetten E. *Structural and functional plasticity of the human brain in posttraumatic stress disorders*. Progr. Brain Res. 2008; 167: 171–186.
6. Hofmann SG. *Cognitive processes during fear acquisition and extinction in animals and humans: implications for exposure therapy in anxiety disorders*. Clin. Psychiatr. Rev. 2008; 28: 199–210.
7. LeDoux JE. *Emotion circuits in the brain*. Ann. Rev. Neurosci. 2000; 23: 155–184.
8. Davis M, Whalen PJ. *The amygdala: vigilance and emotion*. Mol. Psychiatry 2001; 6: 13–34.
9. Maren S. *Synaptic mechanisms of associative memory in the amygdala*. Neuron. 2005; 47: 783–786.
10. Yang YL, Lu KT. *Facilitation of conditioned fear extinction by D-cycloserine is mediated by mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase cascades and requires de novo protein synthesis in basolateral nucleus of amygdala*. Neurosci. 2005; 34: 247–260.
11. McEwen. *Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodelling in the brain*. Metabol. 2005; 54: 20–32.
12. Hugues S, Garcia R. *Reorganization of learning-associated prefrontal synaptic plasticity between the recall of recent and remote fear extinction memory*. Learn. Mem. 2007; 14: 520–524.
13. Izquierdo A, Wellman CL, Holmes A. *Brief uncontrollable stress causes dendritic retraction in infralimbic cortex and resistance to fear extinction in mice*. J. Neurosci. 2006; 26: 5733–5738.
14. Korte SM. *Corticosteroids in relation to fear, anxiety and psychopathology*. Neurosci. Biobehav. Rev. 2001; 25: 117–142.
15. de Kloet CS, Vermetten E, Geuze E, Kavelaars A, Heijnen CJ, Westenberg HG. *Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review*. J. Psychiatr. Res. 2006; 40: 550–567.
16. Rinne T, de Kloet ER, Wouters L, Goekoop JG, DeRijk RH, van den Brink W. *Hyperresponsiveness of hypothalamic-pituitary-adrenal axis to combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone challenge in female borderline personality disorder subjects with a history of sustained childhood abuse*. Biol. Psychiatry 2002; 52: 1102–1112.

17. Roozendaal B, de Quervain DJ, Schelling G, McGaugh JL. *A systemically administered beta-adrenoceptor antagonist blocks corticosterone-induced impairment of contextual memory retrieval in rats*. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2004; 81: 150–154.
18. Dębiec J. *Rola neuroprzekątnictwa noradrenergicznego w modulacji procesów rekonsolidacji pamięci. Nowe możliwości farmakoterapii stresu pourazowego*. *Farm. Psychiatr. Neurobiol.* 2006, 3–4: 133–140.
19. Roozendaal B, Castello NA, Vedana G, Barsegyan A, McGaugh JL. *Noradrenergic activation of the basolateral amygdala modulates consolidation of object recognition memory*. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2008; 90: 576–579.
20. McNally RJ. *Mechanism of exposure therapy: how neuroscience can improve psychological treatment of anxiety disorders*. *Clin. Psychol. Rev.* 2007; 27: 750–759.
21. Lesch KP, Mayer S, Disselkamp-Tietze J, Hoh A, Wiesmann M, Osterheider M, Schulte HM. *5-HT1A receptor responsivity in unipolar depression. Evaluation of ipsaspirone-induced ACTH and cortisol secretion in patient and controls*. *Biol. Psychiatry* 1990; 28: 620–628.
22. Płaźnik A, Kostowski W, Stefański R. *Limbic mechanisms of anxiolytics acting on 5-HT receptors*. *Pol. J. Pharmacol.* 1994; 46: 473–477.
23. Furmark T, Appel L, Henningsson S, Ahs F, Faria V, Linnman C, Pissiota A, Frans O, Bani M, Bettica P, Pich EM, Jacobsson E, Wahlstedt K, Orelund L, Långström B, Eriksson E, Fredrikson M. *A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety*. *J. Neurosc.* 2008; 28: 13066–13074.
24. Akirav I, Maroun M. *The role of the medial prefrontal cortex-amygdala circuit in stress effects on the extinction of fear*. *Neural. Plast.* 2007; 30: 878.
25. Chhatwal JP, Myers KM, Ressler KJ, Davis M. *Regulation of gephyrin and GABAA receptor binding within the amygdala after fear acquisition and extinction*. *J. Neurosc.* 2005; 25: 502–506.
26. Yu W, de Blas AL. *Gephyrin expression and clustering affects the size of glutamatergic synaptic contacts*. *J. Neurochem.* 2008; 104: 830–845.
27. Tretter V, Jacob TC, Mukherjee J, Fritschy JM, Pangalos MN, Moss SJ. *The clustering of GABA(A) receptor subtypes at inhibitory synapses as facilitated via the direct binding of receptor alpha 2 subunits to gephyrin*. *J. Neurosc.* 2008; 28: 1356–1365.
28. Norberg MM, Krystal JH, Tolin DF. *A meta-analysis of D-cycloserine and the facilitation of fear extinction and exposure therapy*. *Biol. Psychiatry* 2008; 63: 1118–1126.
29. Viveros MP, Marco EM, Llorente R, López-Gallardo M. *Endocannabinoid system and synaptic plasticity: implications for emotional responses*. *Neural. Plast.* 2007; 2007: 52908.
30. de Quervain DJ, Margraf J. *Glucocorticoids for the treatment of post-traumatic stress disorder and phobias: A novel therapeutic approach*. *Eur. J. Pharmacol.* 2008; 583: 365–371.
31. Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM, Healy AR, Cheema F, Lasko NB, Cahill L, Orr SP. *Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol*. *Biol. Psychiatry* 2002; 51: 189–192.
32. Barad M. *Fear extinction in rodents: basic insight to clinical promise*. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2005; 15: 710–715.

Adres: Małgorzata Lehner  
Zakład Neurochemii  
Instytut Psychiatrii i Neurologii  
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9

Otrzymano: 4.12.2008  
Zrecenzowano: 17.04.2009  
Otrzymano po poprawie: 28.05.2009  
Przyjęto do druku: 30.07.2009

Lekam - informacija o leku