

Anksioznost: psihodinamski i neurobiološki dijalog

/ Anxiety: Psychodynamic and Neurobiologic Dialogue

Rudolf Gregurek¹, Andrea Ražić Pavičić², Rudolf Gregurek ml.³

¹Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, ²Klinika za psihološku medicinu Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, ³Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

/ ¹University of Zagreb School of Medicine, Zagreb University Hospital Centre, ²Department of Psychological Medicine, Zagreb, ³University of Rijeka School of Medicine, Rijeka, Croatia

Postoji širok raspon normalne anksioznosti koja se smatra zdravom pod normalnim okolnostima. Patološku anksioznost karakterizira ekcesivnost, pervazivnost i nemogućnost kontrole te interferira sa čovjekovom sposobnosti funkcioniranja. Etiologija anksioznosti se može razmotriti s psihodinamskog, biološkog i neuroznanstvenog aspekta. Epigenetskim procesom naše iskustvo određuje koji će geni biti uključeni, a koji isključeni. Locirani su određeni geni čija varijabilnost u ekspresiji neurona „visceralnog mozga“ modulira sjećanje straha i somatskih reakcija na anksioznost. Mozak je organ adaptacije koji se izgrađuje iskustvom tijekom razvoja te se ponovno izgrađuje tijekom psihoterapije. Psihoterapija djeluje na način da upotrebljava plastičnost mozga kako bi uzrokovala formiranje novih sinaptičkih veza koje će biti snažnije od onih prijašnjih i koje će se vremenom više koristiti. Što više razumijemo kako mozak funkcionira, to bolje možemo realizirati kohezivni plan liječenja s ciljem podržavanja ravnoteže i razvoja mozga.

/ There is a wide range of normal anxiety which is considered healthy under normal circumstances. Pathological anxiety is characterized by excessiveness, pervasiveness and inability to control it as well as interference with the ability to function. The aetiology of anxiety may be considered from the psychodynamic, biological and neuroscience perspective. In the epigenetic process, our experience determines which genes will be involved and which excluded. Certain genes have been located, the variability of which in the expression of „visceral brain“ neurons modulates remembrance of fear and somatic reactions to anxiety. The brain is an organ of adaptation which is built by experience during development and rebuilt during psychotherapy. Psychotherapy works in such a way that it uses the brains plasticity to cause forming of new synaptic connections which will be stronger than the earlier ones and which will be used more over time. The more we understand how the brain functions, the better a cohesive treatment plan we can realize, with the aim of supporting balance and development of the brain.

ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Andrea Ražić Pavičić, dr. med.
Klinika za psihološku medicinu
KBC Zagreb
Kišpatićeva 12
10 000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 01/2376392;
E pošta: anrazic@gmail.com

KLJUČNE RIJEČI / KEY WORDS:

Anksioznost / Anxiety
Etiologija / Aetiology
Psihodinamika / Psychodynamics
Neurobiologija / Neurobiology

Svaka osoba tijekom svog životnog vijeka doživi osjećaj anksioznosti. Anksioznost je psihološko, fiziološko i ponašajno stanje inducirano, u životinja i ljudi, aktualnom ili potencijalnom opasnosti (1). Anksioznost također može biti odraz patološkog stanja uma s obzirom da konstantan strah od nepoznatog, nedefiniranog i nerealnog dolazi iz iznutrašnjosti osobe (2).

Strah i anksioznost su postali jaki sinonimi zbog čega ih ljudi teško razlikuju. Prema Freudu, anksioznost je strah od nepoznatog, kada osoba ne zna opisati čega se boji. Pojam straha se koristi kada je osoba sposobna opisati čega se točno boji. Svaki dan doživljavamo mnoštvo emocija koje utječu na naše ponašanje. Većina od njih nema veliki utjecaj, no s porastom intenziteta emocija i utjecaj na naše ponašanje je veći (3).

Emocije nam pomažu pronaći ravnotežu u našem okruženju te nam također pomažu u prilagođavanju našeg ponašanja situaciji s kojom se suočavamo. Primarne emocije su ljutnja, strah, ugoda, tuga i gađenje. Možemo ih podijeliti u dvije skupine: pozitivne i negativne. Negativne emocije, poput straha, aktiviraju mehanizme obrane i izbjegavanje, ne pomažu u rješavanju problema, već u odvajanju sebe od drugih. Pozitivne emocije, poput ugone, drže nas veselima i pomažu nam da se nosimo s problemima s kojima se suočavamo. Strah je emocija koja ima ključnu ulogu u evoluciji i prirodnoj selekciji. Također je jedna od nekoliko emocija koje dijelimo sa nižim sisavcima. Baš zbog te poveznice nije teško istraživati strah i njegove učinke na životinjama i uspoređivati rezultate s ljudskim ponašanjem (4). Strah je najbolji aktivator reakcije na stres jer ima širok niz perifernih i neuroendokrinih promjena koje nam pomažu preživjeti. Strah također utječe na mozak, mijenjajući način na koji emocionalni i kognitivni sistemi procesu-

iraju informaciju (2). Iako su ti mehanizmi od pomoći kada je to potrebno, kasnija su prijetnja zbog potencijalne kronične aktivacije, koja kada je pokrenuta, može uzrokovati posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) i neke fizičke simptome (5).

Psihodinamski pojmovi tjeskobe su izgubili znanstvenu utemeljenost sredinom prošlog stojeća, jer su bihevioralne teorije uže i empirijski utemeljenije. Navedene teorije su jaki temelj u liječenju anksioznosti. S druge strane, glavni problem bihevioralnih teorija je da one ne mogu objasniti sve slučajeve anksioznosti. Psihoanaliza je omogućila iznimno utjecajnu teoriju razvoja tjeskobe te također pokazuje način na koji se tjeskoba održava (3).

U biologiji, izraz anksioznost je povezana sa svjesnosti i podražajem svjesnog na opasnost. Kada se živi organizam suočava s opasnosti, reagira na samo dva načina: borbom ili bijegom. Kada se čovjek suočava s opasnosti anksioznost je prvi signal. Anksioznost može stimulirati ljudsko biće da se bori, povlači, te pokazuje hiperaktivnost i svjesnost. Ako anksioznost aktivira svjesnost i spremnost, tada osoba može prevladati sve poteškoće s kojom je suočena kako bi postigla svoj cilj. Ova se vrsta anksioznosti naziva normalnom i korisna je. Ona nam pomaže da postanemo svjesni i spremni na sve probleme s kojima se moramo baviti, a isto tako budi osjećaj zadovoljstva i radosti kada je zadatak dovršen (1).

Da bismo razumjeli anksioznost na biološkoj razini potrebno je poznavati fiziologiju i anatomiju mozga te neurotransmitere. Farmakološka istraživanja pokazuju da kod anksioznosti postoji hiperaktivnost noradrenergičke jezgre, lokusa ceruleusa i noradrenergičkih puteva. Također je uočeno da niže razine serotoninergičkih i GABA neurona uzrokuju anksiozne poremećaje. Tehnički otkrića nam pomažu odrediti određene regije i strukture središnjeg živčanog sustava koje su odgovorne za kon-

dicioniranje i integriranje osjećaja straha te proizvodnju adekvatnog odgovora. Ove neuroznanstvene spoznaje temelje se na Pavlovljevem (klasičnom) kondicioniranju. Modernim slikovnim prikazima mozga locirao se Papezov krug, limbički sustav i kompleks jezgara amigdale koji su primarna struktura odgovorna za procese učenja i kondicioniranje straha (6).

Psihodinamski aspekti anksioznosti

Glen Gabbard pruža moderan način razumijevanja psihodinamskih aspekata anksioznih poremećaja. Mnoge su se Freudove ideje pokazale točnima od strane neuroznanstvenika. Dokazano je da u amigdalama postoji memorijski sustav za odgovore na anksioznost koja obrađuje podražaje, bez povezanosti sa svjesnom memorijom (7).

Tvorac psihoanalitičke paradigme je Sigmund Freud. Psihoanalitički model se temelji na Freudovom djelu, a kasnije su ga proširili njegovi sljedbenici. Model se temelji na pretpostavci da je ljudsko ponašanje određeno intrapsihičkim impulsima, željama, motivima i konfliktima (8).

Za Freuda postoje tri faze razvoja koncepta anksioznosti. Prvo razdoblje (radovi između 1893. i 1895.) povezano je s neurozom straha i njezinim odnosom sa seksualnom životom (8). U drugom razdoblju (između 1909. i 1917.) Freud je razradio odnos između anksioznosti i potisnutog libida (9-12), dok u trećem razdoblju (između 1926. i 1932.) on raspravlja o odnosu anksioznosti i mentalnog aparata (13-15). U svom kapitalnom djelu „Inhibicija, simptom i anksioznost“ Freud je dao svoje konačne stavove o teoriji anksioznosti (13).

Freud je opisao odnos između anksioznosti, boli i tuge za objektom. Bol je osobna reakcija na gubitak objekta, dok je anksioznost reakcija na opasnost koja nastaje gubitkom i, pomicanjem, na reakciju prijetnje gubitka. Gubitak objekta uzrokuje bol koja unosi u ego nepre-

mostivu količinu ekscitacije, koja se onda doživljava kao anksioznost zbog straha od bespomoćnosti. Kako bi se spriječilo pojavljivanje boli i straha od bespomoćnosti, signalna anksioznost prepoznaje katastrofu i upozorava ego da upotrijebi obrambene mehanizme koje će se biti u stanju nositi s opasnošću (14).

Ukratko, ova teorija se temelji na konceptu opasnosti i „opasnih situacija“, a temelji se na dva glavna stupa: 1) anksioznost se javlja kao signalni odgovor u svrhu pripreme osobe na opasnu situaciju, 2) ego je središte anksioznosti, a ponekad može biti čak i uzrok, bilo da ponavlja anksioznost zbog vlastite procjene (erotizirajuća anksioznost) ili instinktivno kao znak prijeteće opasnosti. Funkcionalna tjeskoba je određena dvama aspektima:

1. Povijesni aspekt, anksioznost kao signal je ponavljanje infantilnih anksioznih iskustava stvarajući u isto vrijeme neku vrstu zaštite od povratka potisnutog;
2. Simbolički aspekt, funkcija anksioznosti je u isto vrijeme i simbolična jer je sama po sebi simbolički opasna situacija.

Kao univerzalna reakcija ljudskog bića anksioznost se često javlja kao situacijsko uvjetovan poremećaj i samo dodatno promatranje nam obično omogućava da razlikujemo normalnu, neurotičnu i psihotičnu anksioznost (13).

Teorija objektnih odnosa

Osim Freudove teorije, u kasnijem razvoju psihoanalize, izniknula je druga značajna teorija - teorija objektnih odnosa. Bez ove teorije ne bismo bili u stanju objasniti potrebu komuniciranja s drugim osobama (16-18).

Teorija objektnih odnosa naglašava važnost najranijih interakcija s drugim ljudima iz našeg okruženja kao temeljnog kamena u izgradnji ida, ego i superega. Točnije, od rođenja pa nadalje, na naše odnose s drugima u velikom stupnju utječu snažne emocije koje čine spe-

cifična sjećanja i integriraju nas u društvo prema našem ponašanju. Pozitivna iskustva nam pomažu da se formiramo u zrele osobe, a isto vrijedi i za negativna iskustva. Svako iskustvo se pojedinačno obrađuje i pohranjuje u našu memoriju (19).

Jednostavno rečeno, možemo reći da smo rođeni s određenim kapacitetom za percepciju, pamćenje i uspostavljanje reprezentacija naše percepcije te za postupno razvijanje simboličke misli ili sposobnosti apstraktnog razmišljanja i inteligencije. Zamislimo da je ego računalo koje upija, pohranjuje i uči kako sortirati i klasificirati određeni uzorak prioriteta. Također mora razlikovati važno od nevažnog, dobro od lošeg. Postupno učimo razlikovati ono što je unutra od onoga što je izvana i tako, vremenom naš je unutarnji svijet izgrađen. Najveći dio toga ostaje u nesvjesnoj memoriji ili predsvjesnom području (spremnik informacija koji ne koristimo cijelo vrijeme, ali možemo im pristupiti), dok je samo jedan mali dio u području svjesnog (20).

Biološki aspekti anksioznosti

Neurobiologiju anksioznosti možemo sagledati s neuroanatomskog, neurokemijskog i neuroendokrinog aspekta.

U neurokemijsku osnovu uključen je vjerojatno velik broj neurotransmitorskog sustava, no tri su vodeća. To su gama-amino-maslačna kiselina (GABA), noradrenalin (NA) i 5-hidroksi-triptamin (5-HT, serotonin) [21]. Benzodiazepini, lijekovi koji iskazuju svoje djelovanje preko GABA receptora, koriste se za pomoć osobama koje pate od akutne anksioznosti (22).

Serotonin je važan monoaminski neurotransmitter u anksioznosti, utječe na neuronske sustave sudjelujući u kontroli širokog spektra ponašanja. Ta ponašanja uključuju emocije koje su povezane sa strahom i anksioznosti. Svi serotoninergički neuroni izlaze iz *nuclei*

raphe te djeluju kao veza sa septalnim hipokampalnim sustavom i korteksom. Zbog tih veza ima važnu ulogu u emocionalnoj spoznaji (23).

Studije na životinjama su uspješno pokazale povezanost između različitih neurotransmitera i anksioznosti. Ove se vrste studija nazivaju „*knock out* studije“ jer određeni receptor u životinjskom genetskom kodu je inaktiviran. U studijama slučaja životinje koje su imale inaktivirani transporter ponovne pohrane serotonina pokazivale su abnormalnu reakciju na strah i anksioznost u nizu ponašajnih testova sukoba. To potvrđuje ulogu tog receptora u modulaciji anksioznosti (24).

U istraživanjima na ljudima je utvrđeno da su ljudi s kratkim serotoninским transporterom razvili bržu reakciju straha od ljudi s dužim serotoninским transporterom. Svi ovi rezultati su u skladu s nalazima na životinjskim modelima. Ipak, najbolji dokaz funkcije serotoninškog sustava u strahu i tjeskobi su farmakološki dokazi. Lijekovi koji mijenjaju funkciju serotonina imaju blagotvorno djelovanje na razne oblike anksioznosti. Najbolji lijekovi u liječenju anksioznosti su inhibitori ponovne pohrane serotonina koji omogućuju akumulaciju veće količine serotonina i na taj način pomažu u liječenju anksioznosti (23).

Noradrenalin je također važan neurotransmitter u anksioznosti. Noradrenalinski neuroni izlaze iz lokusa ceruleusa (LC) - središta povezanog s upozorenjima ili alarmima. Povećana razina noradrenalina uzrokuje veću razinu anksioznosti. U farmakologiji, blokatori noradrenalina snižavaju razinu noradrenalina i imaju za pacijenta isti učinak kao i inhibitori ponovne pohrane serotonina (25).

Početak 20. stoljeća znanstvenici su identificirali hipotalamus kao ključnu strukturu za kontrolu autonomnog živčanog sustava (26). Na temelju tih pretpostavki postojala je tzv. hipotalamička teorija emocija (27,28). Ame-

rički neurolog James Papez naveo je 1937. godine da je krug koji povezuje hipotalamus s limbičkim režnjem osnova za emocionalna iskustva. Papezov krug (ili medijalni limbički krug) je neuronski krug za kontrolu emocionalnih iskustava (29). Papezovu teoriju je kasnije preoblikovao i proširio američki neurolog Paul D. Maclean. Redefinirao je krug kao „visceralni mozak“ koji se sastoji od limbičkog režnja i njegovih glavnih veza u frontalnom mozgu – hipotalamusu, amigdalama i septumu (30). Tijekom vremena, krug frontalnog mozga za kontrolu emocionalnog izražavanja modificiran je tako da uključuje prefrontalni korteks (31).

Hipokampus ima toničku inhibitornu kontrolu nad hipotalamičkim sustavom odgovora na stres i ima ulogu u negativnoj povratnoj sprezi na os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (32).

Amigdala je limbička struktura koja se sastoji od sklopa jezgara u medijalnom dijelu temporalnog režnja. Veći napredak u razumijevanju uloge funkcije amigdale i njezine povezanosti s emocijama, uključujući strah, postignut je kada su se znanstvenici vratili Pavlovljevoj metodi klasičnog uvjetovanja (kondicioniranja) (33). Evolucijski, čovjek je razvio niz mehanizama obrane od kojih su neki bazirani na sposobnosti anticipacije i izbjegavanje opasnih, potencijalno za život ugrožavajućih situacija. Neuronski krugovi koji su uključeni u procese pamćenja i obradu emocija imaju ključnu ulogu u tim mehanizmima. Svaki novi poticaj je ugrađen i temelji se na prirodni poticaja odgovarajućeg ponašanja te psihološkim i somatskim reakcijama koje, osim karaktera, moraju odgovarati intenzitetu nastalog podražaja. Znanstvenici su se u istraživanju tih puteva koristili metodom klasičnog uvjetovanja. Istraživali su mehanizme kojima životinje predviđaju opasne ili ugodne događaje. U tim studijama koristio se poticaj povezan s emocijama (bezuvjetni

poticaj), koji je bio ili neugodan, prijeteći, povezan sa strahom, ili pak nagrađujući i s nagradom povezan događaj, kojima je prethodio emotivno neutralni poticaj, uglavnom zvuk ili svjetlosni impuls (kondicioniranje tipa s) (34-37). Elektrofiziološke studije su pokazale da uvjetovani podražaji koji su prethodili onima nepovoljnim kondicioniranjem straha jačaju sinaptičke veze između auditivnog talamusa i lateralne jezgre amigdale te aktiviraju simpatički sustav inducirajući sekreciju hormona stresa, kao što su CRH (hormon koji oslobađa kortikotropin) u hipotalamusu, ACTH (adrenokortikotropni hormon) u adenohipofizi i glukokortikoidi iz adrenalnog korteksa, a koji tijelo dovode do kataboličkog stanja. U normalnim okolnostima povezani su sa stvarnim prijetnjama i strahovima koji su snažni i korisni evolucijski adaptivni mehanizmi važni za ljudski opstanak i izbjegavanje potencijalne opasnosti, ako ne i za život opasnih situacija. Međutim, ako su ti mehanizmi disregulirani, stvara se jaka etiološka podloga za razvoj anksioznih poremećaja (31). Amigdala obrađuje emocionalno značajne vanjske stimuluse i inicira odgovarajući bihevioralni odgovor te je odgovorna za ekspresiju straha i agresije kao i za obrambeno ponašanje specifično za svaku vrstu, te ima ulogu u formiranju i vraćanju sjećanja povezanih s emocijama i strahom (32).

Bazolateralna amigdala (BLA) i medijalni prefrontalni korteks (mPFC) moduliraju anksioznost i socijalno ponašanje. Aktivacija veze BLA-mPFC umanjuje socijalnu interakciju, dok inhibicija te veze olakšava socijalnu interakciju. Rezultati provedenog istraživanja pokazuju uzročnu povezanost između aktivnosti veze BLA-mPFC i dvosmjernu modulaciju između ponašanja povezanog s anksioznošću i socijalnog ponašanja. Osnovni neuronski krugovi koji kontroliraju anksioznost široko su distribuirani u subkortikalnim i kortikalnim područjima (38).

ZAKLJUČAK – INTEGRACIJA PSIHODINAMSKIH I BIOLOŠKIH SPOZNAJA U LIJEČENJU ANKSIOZNIH POREMEĆAJA

Osobu je potrebno sagledati u cjelini, shvatiti da je svaka osoba posebna i jedinstvena te da nije samo skup simptoma koji se koriste za dijagnosticiranje ICD-a ili DSM-a i određivanje terapije u skladu sa standardnim algoritmom (39).

Suvremeni pristupi liječenju stavljaju naglasak na učinkovito liječenje. Psihoterapija je za pacijenta u osnovi proces učenja i kao takva predstavlja način mijenjanje veza u mozgu. U tom smislu, psihoterapija u konačnici koristi biološke mehanizme za liječenje mentalne bolesti. Posao terapeuta je, bez obzira koristi li lijekove ili ne, da ponovno uspostavi mentalno zdravo stanje (40).

Freud je vjerovao da većina psihijatrijskih poremećaja ima organsku podlogu te je anticipirao primjenu lijekova. Freud je 1914. napisao: „Moramo biti svjesni činjenice da će se naše privremene ideje na području psihologije jednog dana vjerojatno temeljiti na organskim substrukturama. U članku „Nacrt psihoanalize“, Freud kaže: „Možda ćemo u budućnosti naučiti da pomoću kemijskih tvari upravljamo i utječemo na količinu energije i njezinu raspodjelu u mentalnom aparatu“ (41).

Nedavna su neurobiološka istraživanja potvrdila Freudovo izvorno zapažanje da u osnovi postoje dva oblika anksioznosti: jedan oblik je uvelike determiniran psihološkim aspektima dok drugi oblik izazivaju autonomni biološki faktori izvan područja psihološkog konteksta. Freud je smatrao da je ego psihološko sjedište anksioznosti, suvremena neurobiološka istraživanja identificirala su *locus coeruleus* kao biološko sjedište anksioznosti. Postojanje neuronskog mehanizma za anksioznost ne isključuje svrhovitost i učinkovitost psihoterapijskih tehnika. Učinkovita psihoterapija naj-

vjerojatnije rezultira dugoročnim strukturnim i funkcionalnim promjenama u mozgu koje su povezane s promjenama u ekspresiji gena. Mozak je organ adaptacije koji se izgrađuje iskustvom tijekom razvoja te se ponovno izgrađuje tijekom psihoterapije. Na neuronskoj razini, integracija i komunikacija neurona povezane su sa osjećajima, spoznajom i ponašanjem. Na psihološkoj razini, integracija je povezana sa sposobnošću doživljavanja važne životne situacije koja se razrješava uz uključivanje minimalne obrane. Iz perspektive neuroznanosti psihoterapija se može shvatiti kao poseban oblik sigurnog okruženja koje je stvoreno da bi se olakšali rast neurona i integracija neuronskih veza. Terapijska okolina je u stvari okolina koja je individualno prilagođena, u skladu sa simptomima i potrebama pacijenta (40).

Našu neuronsku mrežu određuju dva tipa učinaka: prvi je genetika i taj je dio individualan, a drugi dio čine vanjski faktori koji uključuju okolinu koja oblikuje našu genetiku. Proces oblikovanja genetike sastoji se u stvari od aktiviranja i inaktiviranja određenih gena koji se ne koriste, što uzrokuje da dijelovi neuronske mreže prestaju raditi zbog inaktivacije. Oblikovanje ovisi o više faktora životnog stila, kao što su, na primjer, prehrana i vježbanje (42).

Sinaptičke veze i komunikacija ne nestaju. Psihoterapija djeluje na takav način da upotrebljava plastičnost mozga kako bi uzrokovala formiranje novih sinaptičkih veza koje će biti snažnije od onih prijašnjih i koje će se vremenom više koristiti. Psihoterapija može također inhibirati upotrebu neželjenih sinaptičkih veza. Prema Stahlu, medikacija može pomoći u olakšavanju procesa i poboljšanju zdravstvenog stanja te stoga smatra sinergiju lijekova i psihoterapije idealnim pristupom (43).

Sva istraživanja učenja i načina na koji pamtimmo ne pomažu nam samo da razumijemo psihoterapiju nego nam također daju novu perspektivu anksioznih poremećaja koji uključuju nemogućnost kontrole straha, opsesija, kom-

pulzija i deluzija. Za kraj valja napomenuti da bi se najveći pomak prema naprijed postigao boljom suradnjom između neurobiologa i psi-

hoterapeuta u nastojanju da se pronađu veze između neurobioloških i psihoterapeutskih procesa (44,45).

LITERATURA

1. Schore AN. A century after Freud's Project: Is a rapprochement between psychoanalysis and neurobiology at hand? *J Am Psychoanal Assoc* 1997; 45: 841-67.
2. LaBar KS, LeDoux JE. Coping with danger: the neural basis of defensive behaviours and fearful feelings. U: McEwen BS, ur. *Handbook of Physiology, The Endocrine System, Coping with the Environment: Neural and Endocrine Mechanisms*. New York: Oxford University Press, 2001.
3. James W. The Physical Basis of Emotion. *Psychological Review* 1894; 1: 516-29.
4. Panksepp J. *Affective Neuroscience: The Foundations of Human and Animal Emotions*. New York: Oxford University Press, 1998.
5. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Rev* 2000; 21: 55-89.
6. Barlow DH. *Anxiety and its disorders: The nature and treatment of anxiety and panic*. New York: The Guilford Press, 2002.
7. Gabbard GO, Goodwin FK. Clinical psychiatry in transition: integrating biological and psychosocial perspectives. U: Dickstein LJ, Riba MB, Oldham JM, ur. *American Psychiatric Press Review of Psychiatry*, vol. XV. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1996.
8. Freud S, Breuer J. (1893) *Studies in hysteria*. Standard edition, vol XVI. London: Hogarth Press, 1966.
9. Freud S. (1910) *The future prospects of psychoanalytic therapy*. Standard edition, London: Hogarth Press, 1953.
10. Freud S. (1912) *Recommendations to physicians practicing psychoanalysis*. Standard edition, London: Hogarth Press, 1953.
11. Freud S. (1912) *The dynamics of transference*. In: Strachey J, ur. *Standard edition of the complete works of Sigmund Freud*, vol XII. London: Hogarth Press, 1958.
12. Freud S. (1916) *Fixation to traumas – the unconscious*. Standard edition, vol. XII. London: Hogarth Press, 1966.
13. Freud S. (1926) *Inhibitions, Symptoms and Anxiety*. Standard edition, vol. XX. London: Hogarth Press, 1973.
14. Freud S. *Mourning and melancholia*. Standard edition, vol. IV. London: Hogarth Press, 1966.
15. Freud S. *The Interpretation of dreams*. Standard edition, vol. IV. London: Hogarth Press, 1966.
16. Gabbard GO. *Psychodynamic Psychiatry in Clinical Practice: The DSM-IV Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.
17. Greenberg JR, Mitchell JR. *Object Relations in Psychoanalytic Theory*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1983.
18. Horner AJ. *Psychoanalytic Object Relations Therapy*. Northvale, NJ: Jason Aronson, 1991.
19. Klein M. (1937) *Love, guilt and reparation*. U: *The Writings of Melanie Klein*, vol. III. London: Hogarth Press, 1975.
20. Klein M. *Some theoretical conclusions regarding the emotional life of the infant*. U: Heimann P, Isaacs S, Riviere J, ur. *Developments in psychoanalysis*. London: Hogarth, 1952.
21. Oruč L, Memić A, Kapur L, Krehić J. Biološka osnova anksioznih poremećaja. *Medix* 2007; 71: 79-83.
22. Zwanzger P, Rupprecht R. Selective GABAergic treatment for panic, Investigations in experimental panic induction and panic disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30: 167-75.
23. McKittrick CR, Magarinos AM, Blanchard DC, Blanchard RJ, McEwen BS, Sakai RR. Chronic social stress reduces dendritic arbors in CA3 of hippocampus and decreases binding to serotonin transporter sites. *Synapse* 2000; 36: 85-94.
24. Gross C, Santarelli L, Brunner D, Zhuang X, Hen R. Altered fear circuits in 5-HT-sub(1A) receptor KO mice. *Biol Psychiatry* 2000; 48:1157-63.
25. Levine ES, Litto WJ, Jacobs BL. Activity of cat locus coeruleus noradrenergic neurons during the defence reaction. *Brain Res* 1990; 531: 189-95.
26. Karplus JP, Kreidl A. *Gehirn und Sympathicus*. VII: Über beziehungen der hypothalamuszentren zu blutdruck und innerer sekretion. *Pfluegers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere* 1927; 215: 667-70.
27. Bard PA. Diencephalic mechanism for the expression of rage with special reference to the sympathetic nervous system. *Am J Physiol* 1928; 84: 490-515.
28. Cannon WB. *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear, and Rage*. New York: Appleton, 1929.
29. Snider RS, Maiti A. Cerebellar contributions to Papez circuit. *J Neurosci Res* 1976; 2: 133-46.
30. MacLean PD. Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain). *Electroencephalography Clin Neurophysiol* 1952; 4: 407-18.
31. Popov VI, Bocharova LS. Hibernation-induced structural changes in synaptic contacts between mossy fibres and hippocampal pyramidal neurons. *Neuroscience* 1992; 48: 53-62.
32. Martin EI, Ressler KJ, Binder E, Nemeroff CB. The Neurobiology of Anxiety Disorders: Brain Imaging, Genetics, and Psychoneuroendocrinology. *Psychiatr Clin N Am* 2009; 32: 549-75.
33. Weiskrantz L. Behavioral changes associated with ablation of the amygdaloid complex in monkeys. *J Comp Physiol Psychol* 1956; 49: 381-91.
34. Maren S. Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Annual Rev Neurosci* 2001; 24: 897-931.
35. Mountney C, Sillberg V, Kent P, Anisman H, Merali Z. The role of gastrin-releasing peptide on conditioned fear: differential cortical and amygdaloid responses in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 189: 287-96.

36. Mountney C, Anisman H, Merali Z. Effects of gastrin-releasing peptide agonist and antagonist administered to the basolateral nucleus of the amygdala on conditioned fear in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 200: 51-58.
37. Shah A, Jhavar SS, Goel A. Analysis of the anatomy of the Papez circuit and adjoining limbic system by fiber dissection techniques. *J Clin Neurosci* 2012; 19: 289-98.
38. Felix Ortiz AC, Burgos Robles A, Bhagat ND, Leppla CA, Tye KM. Bidirectional modulation of anxiety-related and social behaviors by amygdala projections to the medial prefrontal cortex. *Neuroscience* 2016; 321: 197-209.
39. Gregurek R. Posttraumatic stress disorder from neurophysiology to psychotherapy: A Croatian experience. U: Widera-Wysoczanska A, Kuczynska A, ur. *Interpersonal Trauma and its Consequences in Adulthood*. Newcastle upon Tyne, UK: Cambridge Scholars Publishing, 2010.
40. Cozolino L. *The neuroscience of psychotherapy: building and rebuilding the human brain*. New York: Norton Professional Books, 2002.
41. Freud S. (1895) *Project for a Scientific Psychology*. Standard edition, London: Hogarth Press, 1950.
42. Kandel E. Biology and the future of psychoanalysis: a new intellectual framework for psychiatry. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 505-24.
43. Stahl SM. Psychotherapy as an epigenetic „drug“: psychiatric therapeutics target symptoms linked to malfunctioning brain circuits with psychotherapy as well as with drugs. *J Clin Pharm Therap* 2012; 37: 249-53.
44. Gregurek R. Psychotherapy in 21st century. *Psychiatria Danubina* 2012; 24: 13-48.
45. Marćinko D, Rudan V, Begić D. Psihoterapija u eri znanosti. *Soc psihijat* 2005; 33: 117-21.