

NEUROFYZIOLOGIE OBRANNÉHO CHOVÁNÍ

souborný článek

Robert Roman^{1,3}
Miroslav Světlák^{1,2}
Alena Damborská^{1,3}
Miloslav Kukleta³

¹Fyziologický ústav LF MU v Brně

²Psychiatrická klinika LF MU a FN
Brno

³Středoevropský technologický
institut (CEITEC), MU v Brně

Kontaktní adresa:

PhDr. Miroslav Světlák, Ph.D.
Psychiatrická klinika
Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: svetlak@email.cz

SOUHRN

Roman R, Světlák M, Damborská A,
Kukleta M. Neurofyziologie obranné-
ho chování

Obranné chování je u vyšších živočichů řízeno nervovým systémem. Při detekci nebezpečí se u savců včetně člověka aktivují velmi podobné struktury a mechanismy, které zajišťují fyziologické odpovědi v mozku i v těle. Člověk v situacích ohrožení je navíc schopen popsat doprovázející pocit, např. strach nebo úzkost. Někdy jsou však výše jmenované pocity nepřiměřeně silné nebo neodpovídající dané situaci. Takové stavy řadíme do skupiny onemocnění označovaných jako úzkostné poruchy. Je prokázáno, že při vzniku některých z nich hrají významnou roli mozkové struktury, které se aktivují při detekci nebezpečí. Porozumění neurofyziologickým mechanismům obranného chování může být proto v této souvislosti užitečné pro klinickou praxi.

Klíčová slova: mozkový systém obrany, obranná odpověď, paměť, emoce, pocity.

SUMMARY

Roman R, Světlák M, Damborská A,
Kukleta M. Neurophysiology of de-
fence behaviour

Defence behaviour in higher animals is orchestrated by nervous system. In mammals including humans, detection of threat activates very similar structures and mechanisms providing physiological responses of the brain and body. Human beings are moreover able to describe accompanying feelings, e.g. fear or anxiety. In anxiety disorders, however, these feelings are exaggerated or inadequate for a given situation. Results of recent studies bring the evidence that at least in some anxiety disorders brain structures activated by threat play an important role. In this context, the understanding of neurophysiological mechanisms of defence behaviour seems to be beneficial for clinical use.

Key words: brain defense system, defense response, memory, emotions, feelings.

ÚVOD

Současné znalosti o neuronálních okruzích tvořících strukturální podklad obrany proti ohrožení vycházejí ze studií, které se snažily objasnit neurofyziologický podklad emocí, konkrétně strachu jako všeobecně přijímané základní emoce. Díky kauzálnímu vztahu nebezpečí–

strach si neurovědci začali klást otázky, jak nervový systém nebezpečí detekuje, na nebezpečí odpovídá a související informace uchovává v paměti. Většina poznatků pochází ze studií tzv. klasického podmiňování strachu u laboratorních potkanů (vzhledem k současným znalostem je korektní

používat termín klasické podmiňování obranné odpovědi). Detailní mapování neuronálních okruhů, ve kterých se senzorické informace o nebezpečí zpracovávají, ukládají do paměti a kde se obranná odpověď spouští, prokázalo účást amygdaly, hipokampu, prefrontálního kortexu a dalších struktur nejen u potkanů, ale i u dalších savců. V zahraniční literatuře se pro označení těchto neuronálních okruhů u zvířat používá pojem „defense system nebo defense circuits“^{1,2} který lze přeložit jako systém obrany. V následujícím textu budeme ve stejném významu používat anatomicky specifitější pojem „mozkový systém obrany“.

Neuronální okruhy zajišťující obranu proti ohrožení nelze u člověka z etických důvodů studovat stejným způsobem. Díky moderním neinvazivním neurovědeckým metodám a výsledkům lezionálních studií však byla účást významných struktur mozkového systému obrany u zvířat prokázána také u lidí v experimentech analogických anebo zaměřených na studium emocí.^{3–23} Řada vědců se pak shoduje v názoru, že základní mechanismy obranného chování přítomné u savců se uplatňují také u člověka. Ukazuje se, že poznatky z této oblasti výzkumu mozku pomáhají objasnit patogenetické mechanismy některých psychiatrických onemocnění (např. úzkostné poruchy).

Na tomto místě je nutné ještě zmínit, že chování u lidí zahrnuje prvky naučené a racionální. Díky neuronálním okruhům umožňujícím vědomou modifikaci obranné odpovědi a plánování strategie řešení nebezpečných situací je lidské obranné chování v porovnání se zvířaty mnohem komplexnější.²⁴ Neurofyzilogické mechanismy těchto procesů jsou zatím nejasné.

V úvodní části článku přinášíme moderní pohled na chápání emocí, v jehož kontextu vymezíme význam pojmů strach a obranná odpověď. Dále popíšeme mozkový systém obrany u laboratorních potkanů, jehož analogie se předpokládá i u člověka. Navazují informace o neurofyzilogických korelátech pocitů se zaměřením na strach a úzkost. Na závěr nastíníme využití uvedených znalostí pro chápání a léčení patologických stavů, jako jsou např. úzkostné poruchy.

VROZENÁ A UČENÍM ZÍSKANÁ OBRANNÁ ODPOVĚĎ

Obrana proti poškození nebo ohrožení patří k základním schopnostem živých organismů. Nervový systém živočichů řídí vrozenou obrannou odpověď na biologicky významné podněty signalizující nebezpečí, např. pachy predátora, varovné zvukové signály příslušníků stejného druhu, výraz strachu nebo agrese ve tváři ostatních jedinců, otevřený prostor, ztráta pevné půdy pod nohama.¹ Obranná odpověď může být spuštěna i biologicky neutrálními podněty, které získaly význam nebezpečí: 1) na základě asociace s nebezpečím; 2) pozorováním chování příslušníků stejného druhu v nebezpečné situaci; 3) slovní instrukcí. Jako příklad si můžeme uvést situaci, kdy se bojíme určitého místa v našem okolí proto, že jsme 1) zde byli přepadeni; 2) zde byli svědky přepadení nebo 3) se doslechli, že na tomto místě byl někdo přepaden. První situace je příkladem, kdy se uplatňuje asociativní učení, zbývající dvě patří do kategorie sociálního učení.²⁵

V současné době se člověk stává zřídka obětí volně žijících zvířecích predátorů. Běžněji se setkává s ohrožením psychologickým (např. psychická šikana, zkoušení ve škole) nebo fyzickým (např. úrazy a smrt při automobilových a leteckých neštěstích, sportovní úrazy, nemoci, zdravotní rizika spojená s kouřením nebo zářením), případně ohrožením ztrátou zaměstnání, majetku, sociálního postavení nebo rodinného příslušníka. Navíc, lidská představivost a fantazie umožňují vytvářet účinné podněty aktivující mozkový systém obrany i bez jejich reálné přítomnosti.²⁶

JE STRACH EMOCE NEBO POCIT?

Moderní neurovědecký pohled na emoce a pocity shrnuje Joseph LeDoux a Antonio Damasio v knize *The principles of neural science*.²⁷ *Emoce* (emoční stavy) jsou chápány jako automatické fyziologické víceméně nevědomé odpovědi organismu spouštěné v okamžiku, kdy mozek detekuje biologicky významné podněty. V mozku tyto odpovědi zahrnují změny v úrovni nabuzení (arousal) a změny kognitivních funkcí (pozornost, paměť, rozhodování). Mění se také tělesný stav díky aktivaci neuronálních sítí, které řídí změny v systému autonomním (řízení vnitřních orgánů), endokrinním (uvolnění hormonů) a somatickém motorickém (výraz ve tváři, postoj, svalové napětí). Funkčně se emoce nacházejí mezi jednoduchými reflexy a homeostatickým řízením na straně jedné a kognitivními procesy na straně druhé. Umožňují organismu rychle vyvolat pro danou situaci specificky výhodné chování. *Pocity* představují vědomé prožívání emočních stavů a předpokládá se, že usnadňují učení a rozšiřují adaptabilitu nervového systému v odpovědi na biologicky významné podněty.

Základní emoce jsou z pohledu psychologů chápány jako stavy, které jsou univerzálně vyjadřované a rozpoznávané lidmi po celém světě, jsou přítomny i u jiných živočišných druhů a jsou pevně ukotvené v mozkových okruzích díky evoluci. Doposud však nepanuje shoda v názoru na počet základních emocí a na mechanismy, které jsou jejich podkladem. Termín strach je např. používán ve smyslu vědomého prožívání nebezpečné situace anebo je jím označována autonomní, endokrinní a behaviorální odpověď organismu spouštěná nebezpečím. Protože u lidí se tyto odpovědi a vědomé prožívání často objevují současně, může to vést k mylnému předpokladu, že jsou zprostředkovány stejnými mozkovými okruhy.²⁸

Na základě výše uvedených skutečností a z důvodu sjednocení výzkumu doporučuje LeDoux²⁸ používat slovo strach pouze pro vědomý prožitek jedince v ohrožení. Pro autonomní, endokrinní a behaviorální odpověď navrhuje termín „ohrožením vyvolaná obranná odpověď“, zkráceně „*obránná odpověď*“. Terminologie použitá v následujícím textu vychází z tohoto rozdělení.

AKTIVNÍ A PASIVNÍ FORMA OBRANY

Mozkový systém obrany hodnotí význam podnětů zachycených různými senzorickými systémy. Pokud je podnět

nebo situace vyhodnocena jako nebezpečná, spouští se vrozená nebo učením získaná obranná odpověď.¹ Vyšší živočichové včetně člověka při detekci nebezpečí mohou vykazovat: a) dočasnou nehybnost (ztuhnutí, freezing); b) rozmanité formy útěku (odletí, uplave, uteče...) nebo boje (vokalizace, naježení srsti, „bojové postavení“, fyzický střet s protivníkem). Ztuhnutí představuje tzv. pasivní formu obranné odpovědi a umožňuje „stát se neviditelným v očích predátora“ nebo připravuje organismus na následnou aktivní obrannou akci. Také se objevuje tehdy, kdy situace nemá řešení, např. vystavení laboratorního zvířete bolestivé stimulaci v prostoru, ze kterého nelze uniknout. Vyhnutí se nebezpečí, útěk nebo boj vede k řešení nebezpečné situace a patří do aktivní formy obranné odpovědi.

KLASICKÉ PODMIŇOVÁNÍ OBRANNÉ ODPOVĚDI

Většina poznatků o neurofyzilogických mechanismech obranné odpovědi pochází ze studií klasického podmiňování obranné odpovědi u zvířat, zejména laboratorních potkanů.²⁹ Identifikované struktury a mechanismy jsou u všech zkoumaných obratlovců velmi podobné.¹ Do jisté míry byly prokázány i u člověka na základě lezionálních studií^{6,23} nebo studií využívajících funkční magnetickou rezonanci,^{7,18,22} pozitronovou emisní tomografii^{18,22} nebo registraci kožní vodivosti¹⁶ v analogických experimentálních protokolech.

Při klasickém podmiňování obranné odpovědi může emočně neutrální podnět, např. tón, získat averzivní význam na základě asociace s podnětem nebezpečným, např. slabým elektrickým bolestivým impulsem. Bolestivý podnět (nepodmíněný podnět, NP) sám o sobě spouští obrannou odpověď, např. zvýšení srdeční frekvence a nehybnost. Opakovanou prezentací tónu současně s bolestivým podnětem se zvíře naučí, že tón signalizuje nebezpečí. Samotný tón (podmíněný podnět, PP) pak obrannou odpověď vyvolá také.

AMYGDALA A JEJÍ ROLE VE VYTVÁŘENÍ PODMÍNĚNÉ OBRANNÉ ODPOVĚDI

Amygdala je párová podkorová struktura, která je tvořena několika jádry. Ačkoliv zpracovává široké spektrum biologicky významných informací, její úloha v podmiňování obranné odpovědi je u různých živočichů přibližně stejná.¹ V neuronálních okruzích účastnicích se obranné odpovědi je laterální jádro amygdaly (LA) nazýváno jako hlavní vstupní brána pro senzorycké informace všech modalit včetně bolesti.²⁷ Zde dochází k vytváření vazby mezi biologicky významnými a neutrálními podněty, což nazýváme asociativním učením. Senzorické informace se do LA dostávají přímou cestou z talamu (s výjimkou čichových) nebo nepřímou ze senzoryckých asociativních kortikálních oblastí.²⁶ Přímé subkortikální dráhy talamo-amygdalární slouží k velmi rychlému přenosu hrubě zpracovaných

senzoryckých informací. Nepřímé dráhy talamo-kortiko-amygdalární přenášejí s určitým zpožděním informace již detailně zpracované. Subkortikální cesta tedy umožňuje detekovat nebezpečné podněty velmi rychle bez časově náročné kompletní analýzy podnětu a připravuje amygdalu na vyhodnocování následných informací přijatých pomalejší kortikální cestou.³⁰ Kortikální zpracování senzorycké informace není bezpodmínečně nutné u podmiňování s jednoduchými podněty, ale hraje roli u podnětů složitějších.³¹

Zpracované informace amygdalu opouštějí z centrálního (CA) a bazálního (BA) jádra.^{32,33} Eferentní spoje z CA končí v laterálním hypotalamu (autonomní složka); na paraventriculárním jádře hypotalamu (endokrinní složka – aktivace hypotalamo-hypofyzární osy), na periaqueductální šedi (behaviorální složka; např. freezing) a na modulačních systémech mozku (serotoninergní, noradrenergní, dopaminergní a cholinergní; úroveň nabuzení). Výstupy BA končí v ventrálním striatu (motivační složka instrumentálního chování), na prefrontálních oblastech (exekutivní funkce) a polymodálních asociativních oblastech (kognitivní funkce). Propojení laterálního jádra s jádrem centrálním je zajištěno převážně nepřímo přes bazální nebo vložená jádra. Zatímco CA je klíčové přinejmenším pro expresi vrozené pasivní obranné reakce, jako např. nehybnost a zvýšení krevního tlaku, výstupy z BA jsou podkladem naučené aktivní obranné akce, jako např. útěk do bezpečí.

Laterální a bazální jádra amygdaly obsahují silnou inhibiční síť, která udržuje nízkou spontánní aktivitu neuronů těchto jader a tlumí generování akčních potenciálů na neutrální podněty. Nové podněty bez současné asociace s biologickým významem sice vyvolávají zvýšenou neuronální odpověď, ale ta s opakovanou prezentací slabne. Pokud je nový podnět asociován s událostí významnou, zvýšená odpověď neuronů přetrvává.³³

Pro vytváření obranné reakce na podmíněný podnět a její ukládání je klíčová konvergence časově souvisejících informací o PP a NP na stejných neuronech laterálního jádra amygdaly.³³ V průběhu podmiňování se zvyšuje účinnost synaptického přenosu zapojených neuronů (glutamatergní synapse) na podkladě dlouhodobé potenciace. Zvyšuje se množství receptorů na postsynaptické membráně a počet synapsí mezi zúčastněnými neurony. Dochází ke stabilizaci paměťového záznamu procesem tzv. konsolidace, probíhajícíím řádově v hodinách. Jednu konsolidovaný paměťový záznam může být modulován, nemůže však být zcela eliminován; hovoříme o dlouhodobé paměti. Zvýšená účinnost synaptického přenosu v LA, ale také v CA a dalších strukturách, se udržuje i poté, co došlo k vyhasnutí schopnosti PP spustit obrannou odpověď, tzv. extinkci (viz dále).

ÚLOHA PERIAQUEDUKTÁLNÍ ŠEDI V OBRANNÉ ODPOVĚDI

Periaqueductální šed (PAG) je oblast šedé hmoty ve středním mozku, která neúplně obkružuje aqueductus cerebri. Zejména studie na potkanech objasnily anatomické spoje

této struktury i její funkční zapojení v obranné odpovědi.³⁴ Vedle podstatné obousměrné komunikace s centrálním, bazálním a laterálním jádrem amygdaly získává PAG informace také z prefrontálního a insulárního kortexu. Výstupy končí v hypotalamu, talamu, mozkovém kmeni a spinální míše. Dorzolaterální část PAG se podílí na řízení aktivní obranné strategie, zatímco ventrolaterální část na řízení strategie pasivní.³⁵ V neuronech PAG se také detekují vnitřní fyziologické signály, jako je např. hyperkapnie, které mohou rovněž spouštět obrannou odpověď.³⁶ Jako jedna ze struktur mozkového systému modulujícího přenos a vnímání bolestivých informací zprostředkovává na opioidech závislou i nezávislou analgesii.³⁷ Aktivitu spinálních motoneuronů ovlivňuje PAG ve spolupráci s vermis mozečku.³⁸ V této souvislosti může být zajímavé, že vermis mozečku prostřednictvím spojů s dalšími strukturami mozkového systému obrany může podmiňování obranné odpovědi ovlivňovat také.³⁹

ÚLOHA KONTEXTU PŘI VYVOLÁVÁNÍ A PODMIŇOVÁNÍ OBRANNÉ ODPOVĚDI

Kontext se uplatňuje v obou případech. Příkladem role kontextu při vyvolávání obranné odpovědi mohou být rozdíly v intenzitě odpovědi při spatření zmije na pěšině v lese a v teráriu. Ve druhém případě bude její intenzita nesporně nižší, pokud vůbec bude nebezpečí vnímáno.

Úloha kontextu při podmiňování se detailněji studuje testováním tzv. kontextuálního podmiňování. V těchto experimentech, podobně jako při klasickém podmiňování, je neutrální zvukový podnět spojován s bolestí v určitém experimentálním prostoru. Výsledkem takového učení je stav, kdy pokusné zvíře vykazuje obrannou reakci nejen na zvukový podnět, ale i na samotný prostor, ve kterém k podmiňování docházelo.⁴⁰ Je zřejmé, že mechanismem kontextuálního podmiňování se proměna původně neutrálních podnětů na podněty signalizující nebezpečí může rozšiřovat téměř neomezeně. V běžném životě to znamená, že zúčastněné neuronální okruhy přiřazují význam nebezpečí v dané situaci celé řadě podnětů různých modalit a nikoli pouze podnětu izolovanému.

U laboratorních potkanů se na vytvoření a udržení kontextuálních asociací s nebezpečím podílí hipokampus, perirhinální kortex a septum^{41,42} (roli hraje modulační vliv hormonu uvolňujícího kortikotropin, CRH),³⁵ s nižší účinností také intersticiální jádro stria terminalis (neuronální populace v blízkosti amygdaly a nc. accumbens).⁴³ Kontextuální reprezentace, sestavená v hipokampu ze vstupů z asociačních senzoričeských kortikálních oblastí, je v LA integrována s nepodmíněným podnětem. Výstupy z CA pak zajišťují expresi obranné odpovědi.^{32,43} Na základě vytvořené asociace pak zvýšení úrovně nabuzení v daném kontextu může představovat další NP, který je schopen přes LA posílit na amygdale závislou asociaci mezi kontextem a nebezpečím. Při déletrvajícím nebo nejistém nebezpečí se díky projekcím z jiné subpopulace neuronů centrálního jádra amygdaly zvyšuje aktivita intersticiálního jádra stria terminalis. Uvedený mecha-

mus se pravděpodobně podílí na udržování obranné odpovědi a zdá se, že by mohl být podkladem úzkostných stavů u zvířat i u člověka.⁴⁴

AMYGDALA A KORTIKÁLNÍ ZPRACOVÁNÍ PODNĚTŮ

Amygdala obousměrně komunikuje se senzoričeskými korovými oblastmi všech modalit. Vstupní informace pocházejí ze sekundárních a polymodálních asociačních korových oblastí, výstupní projekce však končí v primárních senzoričeských oblastech.⁴⁵ Tímto způsobem může amygdala modulovat kortikální aktivitu časného zpracování podnětů ještě před vytvořením definitivní kortikální reprezentace. Zpracování určitých podnětů tak může být tlumeno nebo posilováno, a to i v případě, že na ně není zaměřena pozornost. Právě útlum časného zpracování podnětů by mohl být u člověka jedním z neurofyziologických mechanismů psychologického konstruktů, tzv. percepční obrany,²⁶ kdy určité nepříjemné nebo ohrožující podněty nevnímáme nebo je vnímáme zkresleně či nepřesně. Příkladem může být popření události u traumatizujících zážitků. Z psychologického úhlu pohledu si lze představit tuto formu obrany jako blok při vytváření vjemů v děsivé situaci.

Do kortikálního zpracování senzoričeských informací zasahuje amygdala také nepřímo, a to prostřednictvím svých výstupů do modulačních systémů mozku zvyšujících úroveň nabuzení.²⁶ Předpokládá se, že tímto mechanismem se účastní řízení a zaměřování pozornosti na nebezpečné podněty nebo podněty signalizující možné nebezpečí.^{3,46}

PAMĚŤOVÉ SYSTÉMY V OBRANNÉ ODPOVĚDI

Informace o podnětech asociovaných s bolestivou nebo jinak nepříjemnou zkušeností se u zvířat ukládá na neuronech laterálního a centrálního jádra amygdaly a neuronech souvisejících kortikálních oblastí.³³ Opětovné setkání s takovými podněty spouští obrannou odpověď bezprostředně. U člověka pak analogicky vytvořená asociace spouští obrannou odpověď bez účasti vědomí. Tento typ emočního učení a paměti se řadí do kategorie *implicitní*, *nedeclarativní*. Amygdala je u lidí aktivována i při sublimální prezentaci evolučně významných podnětů (hadí, pavouci, rozzlobený výraz ve tváři), což potvrzuje její úlohu při zpracování nebezpečí bez účasti vědomí.^{7,47}

Na ukládání informací o nebezpečí se u člověka podílí také hipokampus a další struktury mediálního temporálního laloku s využitím mechanismů *explicitní*, *deklarativní* paměti.^{48,49} Tento typ paměti slouží pro vědomé vybavování si lidí, míst a věcí. Takto naučené ukazatele nebezpečí tedy mohou být vyvolány vědomě. Pacienti s lézí hipokampu odpovídají podmíněnou obrannou odpovědí na PP, ale situaci, při které probíhalo PP-NP podmiňování, si vědomě nevybaví.⁴ Pacienti s lézí amygdaly obrannou

odpověď na PP nevykazují, nicméně si pamatují, že PP má vztah k NP.^{13,27}

Amygdala a hipokampální komplex, jako významné struktury dvou nezávislých paměťových systémů, spolu interagují.⁵⁰ Amygdala může modulovat vytváření a ukládání na hipokampu závislé explicitní paměti, např. zaměřením pozornosti na významný podnět.³ U potkanů je popsán i jiný mechanismus interakce, který je zprostředkovaný stresovými hormony.⁵¹ Sled jednotlivých kroků je následující: amygdala detekuje emočně významný podnět, zvýšená sympatická aktivita spustí uvolňování adrenalinu a glukokortikoidů z nadledvin, cirkulující adrenalin (neprochází hematoencefalickou bariérou) vazbou na adrenergní receptory aferentních vláken n. vagus aktivuje neurony nucleus tractus solitarii (NTS) v mozkovém kmeni, noradrenergní neurony NTS přímo nebo nepřímo přes locus coeruleus projikují do bazálního a laterálního jádra amygdaly. Noradrenalinem modulovaná aktivita neuronů BA a LA pak cestou přímých spojů ovlivňuje neuronální populace hipokampu. Cirkulující glukokortikoidy navíc v NTS a v amygdale potencují signální děje noradrenalinem aktivované.

REGULACE OBRANNÉ ODPOVĚDI

Integrální součástí fungování systému obrany je schopnost modifikace obranné odpovědi při měnících se okolních podmínkách. Děje se tak různými typy procesů, které ovlivňují fyziologické, behaviorální a prožitkové složky obranné odpovědi.⁵² Základním procesem modifikace, společným pro zvířata i člověka, je tzv. vyhasínání neboli extinkce. Jedná se o postupné snižování exprese podmíněné obranné odpovědi při opakované prezentaci samotného PP bez posilujícího vlivu NP. Vyhasínání je typem učení, při kterém se vytváří nová asociace mezi podnětem a jeho významem. Znamená to, že PP dříve související s ohrožením nyní signalizuje bezpečí. Nový paměťový záznam však nepřepisuje původně uloženou asociaci mezi PP a NP. Obranná odpověď na PP u zvířat se může totiž znovu objevit např. při změně kontextu, po prezentaci samotného NP nebo se objeví spontánně v průběhu času.^{29,53}

Studie na zvířatech a nověji i u lidí se shodují na tom, že pro vyhasínání schopnosti PP vyvolat obrannou odpověď je klíčová interakce mezi amygdalou, ventromediálním prefrontálním kortexem (vmPFC) a hipokampem.^{9,24,54} Týká se to jak ukládání nového významu PP do paměti, tak jeho vyzvedávání z paměti a jeho kontextové modulační. Z animálních studií vyplývá, že v amygdale dochází v průběhu vyhasínání ke stejným změnám na glutamatergických synapsích jako při učení podmíněné obranné odpovědi na jednoduchý podmíněný podnět. Repa et al.⁵⁵ identifikovali u potkanů v průběhu vyhasínání obranné odpovědi dvě funkčně odlišné neuronální populace v LA, u jedné skupiny odpověď na PP klesala a u druhé zůstávala stejně vysoká. Amygdala tak udržuje v paměti obě asociace, tzn. PP-bezpečí a PP-nebezpečí.

Pro snižování exprese obranné odpovědi v průběhu vyhasínání je klíčová účast vmPFC, konkrétně infralimbického kortexu u potkanů⁵⁶ nebo subgenuální přední cingulární oblasti u lidí.²⁰ Zvýšená aktivita těchto neuronů při prezentaci PP inhibuje u potkanů odpověď neuronů

CA.⁵⁷ Podkladem nového paměťového záznamu jsou trvalé změny účinnosti synaptického přenosu na neuronech vmPFC stejně jako v LA. Tloušťka této kortikální oblasti u člověka koreluje s individuální schopností tuto paměť využívat.⁸ U potkanů je navíc prokázáno, že pro spuštění obranné odpovědi při pozdější prezentaci PP je rozhodující i kontextuální informace, zajištěná hipokampem a jeho projekcemi do vmPFC a amygdaly.

U člověka se uplatňují i vůlí řízené modifikace obranné odpovědi. V průběhu těchto regulací se aktivují dorzolaterální a ventrolaterální prefrontální kortikální oblasti, které prostřednictvím spojů s vmPFC podporují mechanismy vyhasínání.^{24,58}

ÚLOHA NEUROTRANSMITERŮ A HORMONŮ PŘI MODULACI OBRANNÉ ODPOVĚDI (ANIMÁLNÍ STUDIE)

Excitační a inhibiční interakce neuronů amygdaly jsou pod vlivem různých hormonů a také dopaminergních, cholinergních a serotoninergních neuromodulačních systémů, do kterých centrální jádro amygdaly projikuje. Receptory jednotlivých neuromodulátorů jsou v amygdalárních jádrech různě zastoupeny, stejně tak jako receptory pro glukokortikoidy, estrogény, opioidní peptidy, oxytocin, vasopresin, hormon uvolňující kortikotropin a neuropeptid Y.³³

Noradrenalin posiluje na amygdale závislé vytváření obranné odpovědi na PP. Zvyšuje také excitabilitu neuronů mediálního prefrontálního kortexu (mPFC) podílejících se na uložení nového významu PP v procesu vyhasínání. Zvýšená hladina glukokortikoidů podporuje trvalejší zvýšení aktivity neuronů amygdaly důležité zejména pro konsolidaci paměťového záznamu.⁵⁹ Infúze CRH do laterálního jádra amygdaly zvyšuje intenzitu naučené obranné odpovědi.⁶⁰ Estrogény působí facilitačně na proces vyhasínání schopnosti PP vyvolat obrannou odpověď, tento efekt snižuje hormonální antikoncepce, která tlumí produkci estrogenů.⁶¹ Blokáda cholinergního působení v hipokampu vede k potlačení vlivu kontextu při vyhasínání.⁶² Endogenní opioidní systém a cholecystokinin regulují intenzitu vyvolané obranné odpovědi a proces vyhasínání; neuropeptid Y posiluje proces vyhasínání.⁶³ Není bez zajímavosti, že stimulace n. vagus urychluje vyhasínání schopnosti PP vyvolat obrannou odpověď.⁶⁴

SOCIÁLNÍ UČENÍ OBRANNÉ ODPOVĚDI

Verbální komunikace nebo pozorování obranného chování příslušníka stejného druhu představuje alternativní, bezpečný a ekonomický způsob, jakým lze získat odpovídající informace o potenciálně škodlivých podnětech. Tyto formy sociálního učení jsou ve výsledku stejně účinné jako učení asociativní vycházející z přímé zkušenosti s nebezpečím.

Na základě výsledků výzkumů u primátů a potkanů vytvořili Olsson a Phelps²⁵ model mozkových okruhů, ak-

tivovaných při pozorování obranného chování jiných příslušníků stejného druhu, který zahrnuje vedle amygdaly, hipokampu a senzoryckých korových oblastí také mPFC a striatum. Bazální a laterální jádra amygdaly mají zejména u primátů silné vzájemné propojení se zrakovými korovými oblastmi, především s inferotemporální oblastí, která se aktivuje při rozpoznávání tváří a výrazů ve tváři. Zdá se, že zde vytvářené somatosenzorické reprezentace detekovaných emočních výrazů jsou dostačující i bez dalších kognitivních operací. Tento pohled by odpovídal modelu tzv. zrcadlových neuronů a jejich úloze při emoční percepci a empatii. Senzorické vstupy z výše uvedených korových oblastí přivádějí do LA informace o zachyceném výrazu utrpení nebo strachu ve tváři příslušníka stejného druhu, který představuje vlastní averzivní podnět (NP). Jeho význam je v LA ještě modifikován vstupy z mPFC, které souvisejí s percepcí a interpretací emočního stavu pozorovatele při sledování nebezpečné události a chápáním sociálního kontextu. Další vstupy z předního cingulárního kortexu a přední insuly jsou podkladem kortikální reprezentace empatické bolesti. Vztah mezi PP a NP se ukládá jak v LA, tak do kortikálních reprezentací vytvořených hipokampem a souvisejícími strukturami deklarativní paměti. Mechanismy exprese obranné odpovědi na takto identifikované nebezpečí jsou stejné jako mechanismy obranné odpovědi, získané klasickým podmiňováním. Účast amygdaly, mPFC, předního cingulárního kortexu a insuly v tomto typu sociálního učení je potvrzena také u člověka s použitím fMRI.²¹

Informace o nebezpečí, získaná u lidí na základě slovní instrukce, je pro symbolickou povahu slov vytvářena odlišným mechanismem. Výsledky fMRI studie ukazují zvýšenou aktivaci zejména levé amygdaly a insulárního kortexu.¹⁹ V modelu tohoto typu učení se předpokládá,²⁵ že k učení dochází pouze v kortikálních oblastech, zejména na levé hemisféry. Uložení do dlouhodobé paměti je pak závislé na hipokampu a dalších strukturách deklarativní paměti. Vytvořená kortikální reprezentace vztahu mezi podněty a nebezpečím působí na výstupní jádra amygdaly společně s informací o vnímání bolesti, zprostředkovanou insulárním kortexem. Exprese obranné odpovědi se opět děje cestou přes CA. Setkání se s PP pak vyvolá obrannou reakci, přičemž doprovázející zvýšení úrovně nabuzení může představovat další NP a tím sekundárně umocňovat význam nebezpečí vytvořené kortikální reprezentace. Prostřednictvím projekcí do LA se tak posílí na amygdale závislá asociace mezi PP a nebezpečím, která nebyla po slovní instrukci napoprvé tak silná.

Sociální učení představuje jeden z klíčových faktorů v etiologii úzkostných poruch. Dítě se učí reagovat na podněty stejným způsobem jako jeho rodiče, aniž by mělo svou vlastní reálnou zkušenost s podnětem. Příkladem může být úzkostná matka, která svým chováním dítěti signalizuje nebezpečí i v situacích, které nebezpečí nepředstavují.

NEURÁLNÍ KORELÁTY POCITU STRACHU

Pocity jsme v úvodu definovali jako vědomé prožívání emocí. Lane a Schwartz⁶⁵ toto prožívání navíc rozdělují do

více úrovní. V porovnání s detailními znalostmi o fyziologických a behaviorálních komponentách emočních odpovědí jsou neurofyziologické koreláty prožitkové komponenty emočních stavů dosti nejasné. Damasio a Carvalho předpokládají,⁶⁶ že na vytváření pocitů se podílejí struktury mozku kmene a kortexu, které získávají topograficky organizované informace o tělesném stavu – nucleus tractus solitarii, parabrachiální jádro, periaqueductální šed, hluboké vrstvy colliculus superior, insulární a somatosenzorický kortex. Při prožívání různých emocí se vedle zmíněných struktur mění vzorec aktivit i v cingulárním kortexu a v hypotalamu. Oblasti insulárního kortexu, které jsou aktivovány během vybavování si pocitů, jsou také aktivovány během vědomého vnímání bolesti a teploty.⁶⁷ Nc. accumbens a ventrální tegmentum tvoří neurální podklad motivační složky pocitů. Zdá se, že neurofyziologické koreláty „základních“ pocitů, např. strachu, jsou vázány na podkorové i korové oblasti. U složitějších sociálních pocitů, jako jsou např. pocity viny, více převažují oblasti korové.⁶⁶

Vznik pocitu strachu je vysvětlován následujícím způsobem.¹ Nebezpečím vyvolané změny autonomní, endokrinní a motorické jsou v těle snímány viscerálními a somatickými aferentními systémy (interocepce), změny chemického složení krve pak přímo ve specializovaných oblastech mozku (circumventrikulární orgány). Získané informace se stávají součástí tzv. organismického stavu. K jeho vytvoření ještě přispívají informace o samotném podnětu, o fyzikálním a sociálním prostředí, o neuronálních okruzích aktivovaných nebezpečným podnětem, o úrovni nabuzení nebo informace o podnětu uložené v dlouhodobé deklarativní paměti. Předpokládá se, že vstup pocitu strachu do vědomí se objevuje v okamžiku, kdy se vytvořený organismický stav dostává do tzv. kognitivního pracovního prostoru, tedy okruhů zahrnujících prefrontální a parietální kortikální oblasti.

NEUROVĚDECKÝ POHLED NA STRACH A ÚZKOST

Strach a úzkost jsou různé pocity, které se liší v trvání zvýšené úrovně nabuzení, v typu vyvolávajícího nebezpečí, ve vnímání bolesti, částečně i ve strukturálním podkladu. Jejich společným rysem je negativní valence.^{44,68} Oba pocity za fyziologických podmínek zvyšují schopnost adaptace a pravděpodobnost přežití.

Na základě výsledků animálních i humánních studií^{68,69} je možné tyto dva pocity charakterizovat následovně. Strach je prožitková odpověď na bezprostředně hrozící reálné nebezpečí. Je doprovázen sníženým vnímáním bolesti a behaviorální odpovědí typu ztuhnutí nebo útěk/boj vedoucí k vyhnutí se nebezpečí. Po úspěšném vyřešení ohrožující situace pocit strachu rychle odeznívá. Úzkost je prožitková odpověď na signály, vycházející z nejasných náznaků potenciálně nebezpečných situací. Je provázena déletrvajícím zvýšenou ostražitostí (hypervigilance) a zvýšeným vnímáním bolesti a tělesného stavu. Protože nebezpečí není jisté ani jasně definované, není možné se mu cíleně vyhnout.

Někteří jedinci zažívají strach nebo úzkost ve větší míře než ostatní. Předpokládá se, že podkladem zvýšeného a častějšího vnímání strachu (rys osobnosti) je nedostatečné fungování procesu vyhasínání. Naučené obranné chování přetrvává i po prokazatelném vymizení objektivního nebezpečí. Původně uvědomovaná odpověď se při častějším opakování může stát automatickou, spouštěnou bez účasti vědomí. Podkladem úzkostného rysu osobnosti se zdá být hypersenzitivita vyhodnocovacích neuronálních okruhů. Opakované nadhodnocování potenciálního nebezpečí v nejednoznačných situacích vede k přetrvávající nadměrné úrovni nabuzení a ostražitosti.⁶⁸

Někdy jsou pocity strachu a úzkosti tak silné, že zásadně ovlivňují normální život jedince. Klinicky se tyto stavy dle Mezinárodní klasifikace nemocí 10 řadí do tzv. úzkostných poruch. U některých z nich je prokázána genetická predispozice.²⁷ Výzkumy podmíněné obranné odpovědi nebo úlekové odpovědi⁴⁴ ukazují, že na vzniku jednotlivých příznaků úzkostných poruch se podílejí anatomické nebo funkční změny neuronálních okruhů mozku systému obrany, konkrétně jeho klíčových struktur – amygdaly,¹⁰ hipokampu,⁵ ventromediálního prefrontálního kortexu¹¹ a insuly.¹⁷ Podrobnější informace o vztahu zmíněných struktur k jednotlivým úzkostným poruchám lze nalézt např. v přehledovém článku Shina a Liberzona.⁷⁰

VYUŽITÍ SOUČASNÝCH ZNALOSTÍ O MOZKOVÉM SYSTÉMU OBRANY ZVÍŘAT V KLINICKÉ PRAXI

Pochopení neuronálních mechanismů systému obrany, tak jak o nich bylo pojednáno v předchozím textu, nabízí z našeho pohledu základní teoretickou výbavu pro klinickou praxi.

Je evidentní, že detekce nebezpečí a vyvolaná obranná odpověď je výsledkem činnosti dvou částečně nezávislých neuronálních systémů – implicitního (bez účasti vědomého zpracování) a explicitního (vědomé zpracování). V pozadí psychopatologie pak stojí porucha regulace emoční odpovědi, která je výsledkem narušení anatomické a funkční interakce a integrace mezi těmito systémy.

V klinické praxi se často setkáváme s tím, že pacient přichází s řadou příznaků, které svědčí pro aktivaci systému obrany, pacient však není schopen tento stav vědomě přiřadit ke správnému významu. Příčiny mohou být násle-

dující: 1) v průběhu života se pacient nenaučil své emoční stavy identifikovat a regulovat; 2) pacient byl vystaven nebezpečí v raném dětství, kdy explicitní zpracování nebylo dostatečně vyvinuto; 3) okolnosti ohrožení (autonehoda, požár) vedly pouze k aktivaci implicitních procesů. Nižší míra vědomého zpracování implicitních paměťových procesů je asociována s nižší schopností regulace afektu a impulzivního a automatického chování.^{14,71}

Společným cílem většiny psychoterapeutických přístupů při léčbě úzkostných poruch je vědomé zpracování obsahů implicitní paměti. To umožňuje pacientovi identifikaci emočního stavu a nabízí způsoby vůlí řízené kognitivní regulace, které zahrnují přehodnocení významu nebezpečné události a zaměření pozornosti na méně ohrožující aspekty situace.²⁴ Vytváří se tak možnost nového vztahování se k sobě a světu. Čerstvá zkušenost je pak podkladem pro tvorbu nových obsahů implicitní paměti, čímž se zvyšuje repertoár možných adaptivních reakcí pacienta.

Pro klinickou praxi psychoterapeuta může být také zajímavý poznatek o stabilitě paměťových záznamů. Nader et al.⁷² a další autoři ukazují, že při opětovném vybavení jednou uložených informací se odpovídající paměťový záznam stává po určité době znovu nestálým a vyžaduje novou stabilizaci závislou na syntéze proteinů, tzv. rekonsolidaci. Zdá se, že vhodná farmakologická,¹² ale i psychoterapeutická intervence (např. metoda EMDR – desenzibilizace a přepracování pomocí očních pohybů) v rekonsolidačním období slibuje další možnosti terapeutické regulace nežádoucích obranných odpovědí.

ZÁVĚR

Výsledky studií zvířecích i u člověka se shodují na tom, že mnoho složek obranné odpovědi je u savců zajišťováno stejnými strukturami a mechanismy. Součástí mozkového systému obrany jsou procesy implicitní s významným postavením amygdaly a explicitní, kde klíčovou roli hrají hipokampus a další struktury mediálního temporálního laloku. Kortikální oblasti prefrontálních laloků se pak podílejí na automatické i vůlí řízené regulaci obranné odpovědi. Současné znalosti neuronálních mechanismů systému obrany se staly podkladem nových psychoterapeutických postupů (např. kognitivně-behaviorální terapie). Umožňují hlubší pochopení etiologie úzkostných poruch a také změn prožívání a chování navozených psychoterapií.

LITERATURA

1. LeDoux JE. Rethinking the emotional brain. *Neuron* 2012; 73 (4): 653–676.
2. Misslin R. The defense system of fear: behavior and neurocircuitry. *Neurophysiologie Clinique / Clinical Neurophysiology* 2003; 33 (2): 55–66.
3. Anderson AK, Phelps EA. Lesions of the human amygdala impair enhanced perception of emotionally salient events. *Nature* 2001; 411 (6835): 305–309.
4. Bechara A, Tranel D, Damasio H et al. Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science* 1995; 269 (5227): 1115–1118.
5. Bremner JD, Randall P, Scott TM et al. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152 (7): 973–981.
6. Feinstein JS, Adolphs R, Damasio A, Tranel D. The human amygdala and the induction and experience of fear. *Current Biology* 2011; 21 (1): 34–8.
7. Habel U, Windischberger C, Derntl B et al. Amygdala activation and facial

- expressions: Explicit emotion discrimination versus implicit emotion processing. *Neuropsychologia* 2007; 45 (10): 2369–2377.
8. Hartley CA, Fischl B, Phelps EA. Brain structure correlates of individual differences in the acquisition and inhibition of conditioned fear. *Cerebral Cortex* 2011; 21 (9): 1954–1962.
 9. Hermans D, Craske MG, Mineka S et al. Extinction in human fear conditioning. *Biological Psychiatry* 2006; 60 (4): 361–368.
 10. Indovina I, Robbins TW, Núñez-Elizalde AO et al. Fear-conditioning mechanisms associated with trait vulnerability to anxiety in humans. *Neuron* 2011; 69 (3): 563–571.
 11. Kim MJ, Whalen PJ. The structural integrity of an amygdala-prefrontal pathway predicts trait anxiety. *Journal of Neuroscience* 2009; 29 (37): 11614–11618.
 12. Kindt M, Soeter M, Vervliet B. Beyond extinction: erasing human fear responses and preventing the return of fear. *Nature Neuroscience* 2009; 12 (3): 256–258.
 13. LaBar KS, LeDoux JE, Spencer DD et al. Impaired fear conditioning following unilateral temporal lobectomy in humans. *Journal of Neuroscience* 1995; 15 (10): 6846–6855.
 14. Lane RD, Reiman EM, Axelrod B et al. Neural correlates of levels of emotional awareness: evidence of an interaction between emotion and attention in the anterior cingulate cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience* 1998; 10 (4): 525–535.
 15. Linnman C, Rougemont-Bücking A, Beucke JC et al. Unconditioned responses and functional fear networks in human classical conditioning. *Behavioural Brain Research* 2011; 221 (1): 237–245.
 16. Olsson A, Phelps EA. Learned fear of “unseen” faces after Pavlovian, observational, and instructed fear. *Psychological Science* 2004; 15 (12): 822–828.
 17. Paulus MP, Stein MB. Interoception in anxiety and depression. *Brain Structure and Function* 2010; 214 (5-6): 451–463.
 18. Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *NeuroImage* 2002; 16 (2): 331–348.
 19. Phelps EA, O'Connor KJ, Gatenby JC et al. Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. *Nature Neuroscience* 2001; 4 (4): 437–441.
 20. Phelps EA, Delgado MR, Nearing KI et al. Extinction Learning in Humans. *Neuron* 2004; 43 (6): 897–905.
 21. Olsson A, Nearing KI, Phelps EA. Learning fears by observing others: the neural systems of social fear transmission. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 2006; 2 (1): 3–11.
 22. Sehlmeier C, Schöning S, Zwitserlood P et al. Human fear conditioning and extinction in neuroimaging: A systematic review. *PLoS ONE* 2009; 4 (6): e5865.
 23. Schmolck H, Squire LR. Impaired perception of facial emotions following bilateral damage to the anterior temporal lobe. *Neuropsychology* 2001; 15 (1): 30–8.
 24. Hartley CA, Phelps EA. Changing fear: the neurocircuitry of emotion regulation. *Neuropsychopharmacology* 2009; 35 (1): 136–146.
 25. Olsson A, Phelps EA. Social learning of fear. *Nature Neuroscience* 2007; 10 (9): 1095–1102.
 26. LeDoux JE. Cognitive-emotional interactions: Listen to the brain. In: Lane RD, Nadel L, editors. *Cognitive neuroscience of emotion*. New York: Oxford University Press; 2000: 129–155.
 27. LeDoux JE, Damasio AR. Emotions and feelings. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ, editors. *Principles of neural science*. New York: McGraw-Hill; 2012: 1079–1094.
 28. LeDoux JE. The slippery slope of fear. *Trends in Cognitive Sciences* 2013; 17 (4): 155–156.
 29. Pavlov IP. *Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex*. London: Oxford University Press; 1927.
 30. Li XF, Stutzmann GE, LeDoux JE. Convergent but temporally separated inputs to lateral amygdala neurons from the auditory thalamus and auditory cortex use different postsynaptic receptors: in vivo intracellular and extracellular recordings in fear conditioning pathways. *Learning & Memory* 1996; 3 (2-3): 229–242.
 31. Jarrell TW, Gentile CG, Romanski LM, McCabe PM, Schneiderman N. Involvement of cortical and thalamic auditory regions in retention of differential bradycardiac conditioning to acoustic conditioned stimuli in rabbits. *Brain Research* 1987; 412 (2): 285–294.
 32. Cardinal RN, Parkinson JA, Hall J, Everitt BJ. The contribution of the amygdala, nucleus accumbens, and prefrontal cortex to emotion and motivated behaviour. *International Congress Series* 2003; 1250: 347–370.
 33. LeDoux JE. The amygdala. *Current Biology* 2007; 17 (20): 868–874.
 34. Brandão ML, Zanoveli JM, Ruiz-Martinez RC et al. Different patterns of freezing behavior organized in the periaqueductal gray of rats: Association with different types of anxiety. *Behavioural Brain Research* 2008; 188 (1): 1–13.
 35. Borelli KG, Albrechet-Souza L, Fedoco AG et al. Conditioned fear is modulated by CRF mechanisms in the periaqueductal gray columns. *Hormones and Behavior* 2013; 63 (5): 791–799.
 36. Schmitel FG, de Almeida GM, Pitol DN et al. Evidence of a suffocation alarm system within the periaqueductal gray matter of the rat. *Neuroscience* 2012; 200: 59–73.
 37. Linnman C, Moulton EA, Barmettler G, Becerra L, Borsook D. Neuroimaging of the periaqueductal gray: State of the field. *NeuroImage* 2012; 60 (1): 505–522.
 38. Watson TC, Koutsikou S, Cerminara NL et al. The olivo-cerebellar system and its relationship to survival circuits. *Frontiers in Neural Circuits* 2013; 7: DOI:10.3389/fncir.2013.00072
 39. Sacchetti B, Scelfo B, Strata P. Cerebellum and emotional behavior. *Neuroscience* 2009; 162 (3): 756–762.
 40. Phillips RG, LeDoux JE. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci* 1992; 106 (2): 274–285.
 41. Corodimas KP, LeDoux JE. Disruptive effects of posttraining perirhinal cortex lesions on conditioned fear: Contributions of contextual cues. *Behavioral Neuroscience* 1995; 109 (4): 613–619.
 42. Sparks PD, LeDoux JE. Septal lesions potentiate freezing behavior to contextual but not to phasic conditioned stimuli in rats. *Behav Neurosci* 1995; 109 (1): 184–188.
 43. Fanselow MS. From contextual fear to a dynamic view of memory systems. *Trends in Cognitive Sciences* 2010; 14 (1): 7–15.
 44. Davis M, Walker DL, Miles L, Grillon C. Phasic vs sustained fear in rats and humans: role of the extended amygdala in fear vs anxiety. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35 (1): 105–135.
 45. Amaral DG, Price JL, Pitkanen A, Carmichael ST. Anatomical organization of the primate amygdaloid complex. In: Aggleton JP, editor. *The Amygdala: neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction*. New York: Wiley-Liss; 1992: 1–66.
 46. Kapp BS, Whalen PJ, Supple WF, Pascoe JP. Amygdaloid contributions to conditioned arousal and sensory information processing. In: Aggleton JP, editor. *The Amygdala: neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction*. New York: Wiley-Liss; 1992: 229–254.
 47. Öhman A, Mineka S. Fears, phobias, and preparedness: Toward an evolved module of fear and fear learning.

- Psychological Review 2001; 108 (3): 483–522.
48. Fanselow MS. Contextual fear, gestalt memories, and the hippocampus. *Behavioural Brain Research* 2000; 110 (1–2): 73–81.
49. Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron* 2005; 48 (2): 175–187.
50. Phelps E. Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology* 2004; 14 (2): 198–202.
51. McGaugh JL, Roozendaal B. Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Current Opinion in Neurobiology* 2002; 12 (2): 205–210.
52. Gross JJ, Thompson RA. Emotion regulation: conceptual foundations. In: Gross JJ, editor. *Handbook of Emotion Regulation*. Guilford Press: New York; 2007: 3–24.
53. Bouton ME. Context and behavioral processes in extinction. *Learning & Memory* 2004; 11 (5): 485–494.
54. Quirk GJ, Mueller D. Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. *Neuropsychopharmacology* 2007; 33 (1): 56–72.
55. Repa JC, Muller J, Apergis J et al. Two different lateral amygdala cell populations contribute to the initiation and storage of memory. *Nat. Neurosci.* 2001; 4 (7): 724–731.
56. Quirk GJ, Garcia R, González-Lima F. Prefrontal Mechanisms in Extinction of Conditioned Fear. *Biological Psychiatry* 2006; 60 (4): 337–343.
57. Quirk GJ, Likhtik E, Pelletier JG et al. Stimulation of medial prefrontal cortex decreases the responsiveness of central amygdala output neurons. *Journal of Neuroscience* 2003; 23 (25): 8800–8807.
58. Maren S, Hobin JA. Hippocampal regulation of context-dependent neuronal activity in the lateral amygdala. *Learning & Memory* 2007; 14 (4): 318–324.
59. Rodrigues SM, LeDoux JE, Sapolsky RM. The influence of stress hormones on fear circuitry. *Annual Review of Neuroscience* 2009; 32 (1): 289–313.
60. Isogawa K, Bush DEA, LeDoux JE. Contrasting effects of pretraining, posttraining, and pretesting infusions of corticotropin-releasing factor into the lateral amygdala: attenuation of fear memory formation but facilitation of its expression. *Biological Psychiatry* 2013; 73 (4): 353–359.
61. Graham BM, Milad MR. Blockade of estrogen by hormonal contraceptives impairs fear extinction in female rats and women. *Biological Psychiatry* 2013; 73 (4): 371–378.
62. Zelikowsky M, Hast TA, Bennett RZ et al. Cholinergic blockade frees fear extinction from its contextual dependency. *Biological Psychiatry* 2013; 73 (4): 345–352.
63. Bowers ME, Choi DC, Ressler KJ. Neuropeptide regulation of fear and anxiety: Implications of cholecystokinin, endogenous opioids, and neuropeptide Y. *Physiology & Behavior* 2012; 107 (5): 699–710.
64. Peña DF, Engineer ND, McIntyre CK. Rapid remission of conditioned fear expression with extinction training paired with vagus nerve stimulation. *Biological Psychiatry* 2013; 73 (11): 1071–1077.
65. Lane RD, Schwartz GE. Levels of emotional awareness: a cognitive-developmental theory and its application to psychopathology. *Am J Psychiatry* 1987; 144 (2): 133–143.
66. Damasio A, Carvalho GB. The nature of feelings: evolutionary and neurobiological origins. *Nature Reviews Neuroscience* 2013; 14 (2): 143–152.
67. Craig AD. How do you feel – now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews Neuroscience* 2009; 10 (1): 59–70.
68. Sylvers P, Lilienfeld SO, LaPrairie JL. Differences between trait fear and trait anxiety: Implications for psychopathology. *Clinical Psychology Review* 2011; 31 (1): 122–137.
69. Hartley CA, Phelps EA. Anxiety and decision-making. *Biological Psychiatry* 2012; 72 (2): 113–118.
70. Shin LM, Liberzon I. The Neurocircuitry of Fear, Stress, and Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacology* 2009; 35 (1): 169–191.
71. Thayer JF, Lane RD. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of Affective Disorders* 2000; 61 (3): 201–216.
72. Nader K, Schafe GE, LeDoux JE. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature* 2000; 406 (6797): 722–726.

Carl R. Rogers

ZPŮSOB BYTÍ

Klíčová témata humanistické psychologie z pohledu jejího zakladatele



Carl R. Rogers založil své životní dílo na víře ve schopnost člověka růst. Jeho kniha *Způsob bytí* obsahuje osobní zkušenosti a reflexe, základní pojmy jeho psychotherapeutické metody i poznatky o výchově a vzdělávání. Jako jedno z posledních děl odráží *Způsob bytí* autorův osobní i profesionální vývoj od šedesátých do osmdesátých let.

Šíří svých témat a zaměřením na pozitivní profesionální vztah bude tato kniha bezpochyby podnětná pro všechny, kdo působí v pomáhajících profesích či studují některý z příslušných oborů – psychologii, medicínu, pedagogiku či filozofii.

455 Kč, Portál, druhé vydání, 340 stran, černobíle, 130 × 200 mm, brožované

Objednávky: Galén, Na Popelce 3144/10a, 150 00 Praha 5, tel.: 257 326 178, e-mail: objednavky@galen.cz

Přímý prodej: Zdravotnická literatura, Lipová 6, 120 00 Praha 2, tel.: 224 923 115