

# The pathogenesis of anxiety syndromes in the concepts of Jaak Panksepp and Joseph LeDoux: implications for pharmacotherapy and psychotherapy

Patogeneza zespołów lękowych w koncepcjach Jaaka Pankseppa i Josepha LeDoux: implikacje dla farmakoterapii i psychoterapii

Sławomir Murawiec<sup>1</sup> , Justyna Danel<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Poradnia Zdrowia Psychicznego Harmonia, Grupa Luxmed

<sup>2</sup> Faculty of Medical Sciences, Medical University of Silesia, Poland;  
Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny, Polska

## ABSTRACT

**Objectives.** This paper describes two theories of the pathogenesis of anxiety disorders (by Jaak Panksepp and Joseph LeDoux) and analyses the impact of theory assumptions on the clinical aspects of pharmacotherapy and psychotherapy.

**Literature review.** In studying anxiety, Panksepp emphasises its evolutionary and neurobiological dimensions. He formulates his assumptions based on empirical

research. He describes seven basic emotional systems, including at least two responsible for the response of individuals to danger, which proceeds unconsciously. Within the single fear system, LeDoux and Pine describe a two-system concept, consisting of a system based on a cognitive appraisal and a system based on defensive behaviours and physiological responses.

Targeted anxiolytic treatment should be accompanied by the recognition of the pathomechanism of anxiety and the use of the best possible therapeutic method. Depending on the genesis of the patient's response to danger, different therapeutic approaches can be used.

**Conclusions.** Both Panksepp and LeDoux refer to the original patterns of response to danger. However, the detailed exploration and characterisation of the neurobiology of the human brain, including the use of functional imaging, may make it possible to tailor anti-anxiety therapies (both pharmacotherapy and psychotherapy) to the individual patient.

## STRESZCZENIE

**Cel.** Prezentowana praca skupia się na omówieniu dwóch teorii patogenezy zespołów lękowych, autorstwa Jaaka Pankseppa i Josepha LeDoux, oraz na analizie wpływu tych założeń na aspekty kliniczne farmakoterapii i psychoterapii.

**Przegląd piśmiennictwa.** Panksepp, badając lęk, podkreślał jego ewolucyjny i neurobiologiczny wymiar. Formułował swoje założenia w oparciu o badania



Received: 10.04.2023

Accepted: 26.04.2023

## KEYWORDS:

- emotions
- anxiety
- pharmacotherapy
- fear
- neurobiology
- basic emotional command systems

## SŁOWA KLUCZOWE:

- emocje
- lęk
- farmakoterapia
- strach
- neurobiologia
- podstawowe systemy emocjonalne mózgu

## CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

dr Sławomir Murawiec

Poradnia Zdrowia Psychicznego Harmonia, Grupa Luxmed

email: [smurawiec@gmail.com](mailto:smurawiec@gmail.com)

empiryczne. Opisał siedem podstawowych systemów emocjonalnych, w tym co najmniej dwa odpowiadające za reakcję osobników na niebezpieczeństwo przebiegającą w sposób nieuświadomiony. LeDoux i Pine w odniesieniu do pojedynczego systemu strachu/lęku opisali koncepcję dwusystemową, w ramach której mamy z jednej strony system opartego na subiektywnie przeżywanej warstwie reakcji jednostki na zagrożenie oraz z drugiej strony system oparty na mobilizacji systemów obronnych na poziomie odpowiedzi fizjologicznej i reakcji behawioralnych. Celowane leczenie przeciwłękowe powinno wiązać się z poznaniem patomechanizmu wystąpienia stanu

lękowego oraz zastosowaniem najlepszej możliwej metody terapeutycznej. W zależności od genetyki określonej reakcji pacjenta na niebezpieczeństwo można stosować różne podejścia terapeutyczne.

**Wnioski.** Zarówno koncepcja Pankseppa, jak i LeDoux odwołują się do pierwotnych schematów odpowiedzi na niebezpieczeństwo. Jednak szczegółowe odkrywanie i opisywanie neurobiologii ludzkiego mózgu, w tym wykorzystanie obrazowania funkcjonalnego, może umożliwiać dopasowywanie terapii przeciwłękowych (zarówno farmakoterapii, jak i psychoterapii) do konkretnego pacjenta.

## Introduction

The concepts discussed in this paper are intended to build a solid neuroscience-based foundation for psychopharmacological treatment. As pointed out by Davis and Montag (2019), Jaak Panksepp, as a young psychology student working in a hospital, realised that learning about emotions was a key element that could allow the creation of more effective treatments for psychiatric patients. Therefore, he changed his career path from clinical psychology to a science that we now call neuroscience. He also realised that this required experiments with different levels of brain function which are only available in basic research. He creatively developed neurobiology of emotions, becoming an inspiration for countless other researchers and laying the foundations for the development of neuropsychology. The work by Joseph LeDoux provides deep insights into the diverse mechanisms of action of psychotropic drugs (LeDoux and Pine, 2016). This shows that both concepts have much to do with clinical utility and even go a step further setting it as a goal, especially in the field of psychiatric pharmacotherapy.

Evolutionarily, fear remains one of the primary emotions experienced by humans regardless of origin, race, or nationality (Ekman, 1984). In both fear and anxiety, there are classically three basic components: physiological arousal, cognitive appraisal, and behavioural response (Barlow, 2002). Fear is defined as an emotion that arises in response to identifiable objects and situations accompanied by strong physiological arousal (Seligman *et al.*, 2003). Anxiety is an anticipation of a potential threat, a negative event, or a future danger that may or may not occur (Seligman *et al.*, 2003). To date, published studies discussing the pathogenesis of anxiety disorders have largely focused on describing and listing concepts described in the literature without identifying their clinical application. This paper discusses two theories of the pathogenesis of anxiety disorders (by Jaak Panksepp and Joseph LeDoux) and analyses the impact of theory

assumptions on the clinical aspects of pharmacotherapy and psychotherapy.

## The concept of Jaak Panksepp

Jaak Panksepp is recognised as the founder of the concept of affective neuroscience, a field of knowledge whose main interest is the neural basis of emotions (Cwojdzńska and Rybakowski, 2015). In the course of his scientific work, he describes the organisation of the structures responsible for feeling emotions. He considers the brain's unconditioned and instinctive responses to be the basis of secondary processes (learning) and tertiary processes (higher cognitive processes) (Panksepp, 2015). In studying anxiety, Panksepp emphasises its evolutionary and neurobiological dimensions (Panksepp, 2011; 2015). He formulates his assumptions based on empirical research. He focuses on the assessment of mammals and his numerous studies show that emotions in animals and humans arise in systems consisting of brain centres and their connections (neuronal circuits), which are central to the formation of key emotions and the body's response to key emotions (Panksepp, 2015). According to Panksepp, the systems of brain centres and neuronal circuits are the basic-emotion command systems of the brain. They combine anatomical, functional, and neurophysiological elements of the nervous system. Each system is made up of specific brain structures (anatomical component) with corresponding functions (functional component) which act via specific neurotransmitters and neuromodulators (neurophysiological component). The overarching goal of each system is to direct key survival-critical complex information-processing functions and modulate behaviour (Panksepp, 2011; 2015). Panksepp believes that the brain's basic emotional systems enable the survival of the individual and the species, thus demonstrating evolutionary significance. In his studies, he describes the seven basic emotional systems

of the brain. Their names are inconsistent even in the author's own studies, which may be due to inaccurate translation in the Polish literature. Panksepp's systems include SEEKING, RAGE/ANGER, FEAR/ANXIETY, LUST, CARE, PANIC/SEPARATION, and PLAY (Panksepp *et al.*, 1984). Panksepp's emotional systems are located in evolutionarily older areas of the brain and are related to well-defined behavioural responses. He calls the systems the "evolutionary memories" (Panksepp, 2017). They have psychobehavioural functions that promote the learning necessary for the species to survive (Panksepp, 2017). The knowledge gained using them enables the new cortex to make decisions based on both information that is evolutionarily necessary for survival and information acquired by the species over time (Panksepp, 2017). Based on the research, the author assigns brain structures corresponding to their anatomical background to each of the seven systems and describes the neurobiological basis of their functioning through neurotransmitters and neuromodulators involved in the functioning of specific systems.

According to Panksepp's theory, the SEEKING system is one of the basic emotional systems of the brain, involved in motivation and the discovery of new stimuli. It is responsible for the individual's desire to explore the world around them and to seek out new experiences (Panksepp, 2011). Neuroanatomically, the seeking system consists of the following structures of the central nervous system: nucleus accumbens, the mesolimbic and mesocortical tracts, the lateral hypothalamus, and the periaqueductal grey matter (PAG) (Panksepp, 2011). This system is closely linked to the reward system. The main neurotransmitter involved is dopamine (arousal, +) and others include glutamic acid (+), opioids (+), neurotensin (+), and orexin (+) (Panksepp, 2011). The release of dopamine and the activation of the seeking system allow for a feeling of reward when a goal is achieved. However, the functioning of the seeking system is not geared towards achieving specific, predetermined goals. According to Panksepp, this system is responsible for the motivation to explore and discover the living environment without an endpoint (Panksepp, 2011).

The RAGE/ANGER system is responsible for mobilising an individual's body to fight or flee when threatened. As with other basic emotional systems, the anger system is associated with specific brain structures, including the amygdala, the bed nucleus of the striatum terminalis (BNST, a forebrain limbic structure), and the medial and periaqueductal part of the hypothalamus to the periaqueductal grey matter (PAG). Neurotransmitters of the anger system include substance P (+), glutamic acid (+), and acetylcholine (+) (Panksepp, 2011).

The FEAR/ANXIETY system is a warning system. It is responsible for the individual's response to threatening situations and allows for the avoidance of potential danger. Emotions, such as anxiety and fear in mammals, arise in situations where life or health is threatened or

when an individual receives signals in an unknown and unpredictable environment. Neuroanatomically, the fear system encompasses areas from the medial and lateral amygdala through the medial hypothalamus to the periaqueductal grey matter. The main neurotransmitters involved include glutamic acid (+), corticotiberin, cholecystokinin, alpha-melanotropin, and neuropeptide Y (Panksepp, 2011).

The LUST system is responsible for the feeling of sexual desire in situations where the body is ready to reproduce and the nervous system receives signals to perceive the other individual as attractive. Neurobiologically, the lust system is located in the central nervous system in the following structures: the corticomедial part of the amygdala, the bed nucleus of the stria terminalis, the prelimbic part of the hypothalamus, the ventral part of the tegmentum of midbrain, and the periaqueductal grey matter. The following transmitters are involved in the generation of arousal in this system: corticosteroids, vasopressin, oxytocin, lutropin, and cholecystokinin (Panksepp, 2011).

The CARE system is responsible for building interpersonal bonds. Its functioning influences the motivation to care for others, empathy, the formation of social bonds, and the commitment to care for other individuals. It is localised in the anterior cingulate region, the bed nucleus of the stria terminalis, the prelimbic cortex, the ventral part of the tegmentum of midbrain, and the periaqueductal grey matter. The neurotransmitters that make up the care system include oxytocin (+), prolactin (+), dopamine (+), and opioids (+/-) (Panksepp, 2011).

The PANIC/SEPARATION system involves feeling emotions, such as anxiety, in response to the threat of losing an attachment object. It is responsible for feelings of loss and suffering (e.g. feelings of losing a parent), regulates anxiety in situations of loss, and is crucial, along with the care system, for building bonds. The central nervous system structures involved in this system include the anterior cingulate region, the bed nucleus of the stria terminalis, the prelimbic cortex, the dorsomedial hypothalamus, and the periaqueductal grey matter. Neurotransmitters of the separation anxiety system include opioids, oxytocin, prolactin, corticotiberin, and glutamic acid (Panksepp, 2011).

The last of the systems described by Panksepp is the PLAY system responsible for feeling the urge for spontaneous, creative, and pleasurable activities, including those related to the sexual sphere. Neuroanatomically, the play system comprises the following areas: the dorsomedial part of the interbrain, parafascicular nucleus, and the periaqueductal grey matter. The main neurotransmitters involved are opioids (+), glutamic acid (+), acetylcholine (+), and cannabinoids (+) (Panksepp, 2011).

According to Panksepp, in terms of anxiety, the overarching role of systems is to direct signals and influence the body's behavioural response to threat. Of the seven systems, at least two affect the feeling and regulation

**Table 1.** Summary of neuroanatomical and neurochemical factors of basic brain systems according to the concept of Panksepp (2011)

Basic emotional system (as defined by Panksepp)	Main brain structures that make up the system	Basic neurotransmitters of the system
SEEKING	Nucleus accumbens, mesolimbic and mesocortical tracts, lateral hypothalamus, periaqueductal grey matter	Dopamine (+), glutamic acid (+), opioids (+), neurotensin (+), orexin (+)
RAGE	Amygdala nucleus, bed nucleus of the striatum terminalis, medial and periaqueductal part of the hypothalamus to the periaqueductal grey matter	Substance P (+), glutamic acid (+), acetylcholine (+)
FEAR	Medial and lateral area of the amygdala, medial part of the hypothalamus to the periaqueductal grey matter	Glutamic acid (+), corticotiberin, cholecystokinin, alpha-melanotropin, and neuropeptide Y
LUST	Medial cortical part of the amygdala, bed nucleus of the striatum terminalis, prelimbic part of the hypothalamus, ventral part of the tegmentum of midbrain, periaqueductal grey matter	Corticosteroids (+), vasopressin, oxytocin, lutropin, cholecystokinin
CARE	Anterior cingulate region, bed nucleus of the striatum terminalis, prelimbic cortex, ventral part of the tegmentum of midbrain, periaqueductal grey matter	Oxytocin (+), prolactin (+), dopamine (+), opioids (+/-)
PANIC	Anterior cingulate region, bed nucleus of the stria terminalis, prelimbic cortex, dorsomedial hypothalamus, and periaqueductal grey matter	Opioids (-), oxytocin (-), prolactin (-), corticotiberin (+), glutamic acid (+)
PLAY	Dorsomedial part of the interbrain, parafascicular nucleus, periaqueductal grey matter	Opioids (+/-), glutamic acid (+), acetylcholine (+), cannabinoids

of emotions: the FEAR system and the SEPARATION system. In addition, both these systems shape the other five systems, influencing their activity in circumstances that generate an individual's anxiety (Panksepp, 2011). The aim of the former is an action focused on avoidance and escape from threats. According to Panksepp, in both animals and humans, the stimulation of the areas of the brain that build the fear system is responsible for the feeling of mortal fear, even if the individual is not currently in danger but has previously been harmed in identical circumstances (Panksepp, 2011). The purpose of the separation system is to signal the need for care. In animals and humans, distinct stimuli, such as crying, allow young individuals to inform caregivers of their need for care, especially when lost or isolated. Jaak Panksepp also described the similarities between opioid withdrawal in addicts and the suffering in those who ended their relationships. He noted that opioid addicts often came from socially excluded families. Based on these observations, he hypothesised that opioids may be related to the sensation of separation in mammals. Shortly thereafter, it was shown that low doses of morphine attenuated the reaction to the stimulus (separation) in pups (Panksepp *et al.*, 1980).

The basic command systems of the brain described above do not exhaust the entire complexity of its functioning. However, they constitute a basic level with further levels of mental life located above it. The first level, described above, relies on emotional and instinctual brain activity. Panksepp believes that this level is based on emotional primordial processes that are instinctual

and take the form of mammalian evolutionary “memory” (Żechowski, 2017). The second level covers memory and learning; it is dealt with by behaviourism, the neuroscience that studies behaviour, learning, and conditioning (Żechowski, 2017). Third-level processes include cognitive functions, thought, planning, reflexivity, emotion regulation and “free will”, or what Panksepp calls intention-in-action and Fonagy calls mentalisation (Żechowski, 2017). These processes are linked to centres located mainly in the frontal cortex. As Żechowski concludes, first-level processes constitute the unconditioned emotional and instinctual basis of life. Secondary (noetic) processes are based on knowledge (learning, conditioning, habituation, sensitisation) and third-level processes rely on self-knowledge (reflection). An important role is played by the relationships between the different processes as they constitute levels processing the same mental process rather than isolated functions. Top-level processes enable the integration of cognitive and affective elements that can become available for reflection and insight. Panksepp describes the interplay between these successive levels as “nestedness” and circularity, reflecting the mutual influence of bottom-up and top-down processes.

### The concept of Joseph LeDoux

The theory developed by Joseph LeDoux, referring to the evolutionary nature of anxiety, starts from similar neurobiological assumptions as those of Panksepp (LeDoux and

Pine, 2016). LeDoux, together with Pine, citing research by other scientists (Barlow, 2002), assume that the response mechanism of individuals to a threat is universal and has not changed over the course of evolution (LeDoux and Pine, 2016). Instead of a single FEAR system (as defined by Panksepp), they propose a two-system concept. One component of this system is based on a conscious response to danger and the other on a behavioural and physiological response to the stress stimulus, in which consciousness does not play a role (LeDoux and Pine, 2016). LeDoux and Pine's concept of two anxiety systems is based on two information-processing pathways in the brain: the slower (more detailed) cortical pathway and the faster (less accurate) subcortical pathway. LeDoux and Pine note that the amygdala, along with the rest of the subcortical structures, is not responsible for experiencing the emotion of fear on its own (LeDoux and Pine, 2016). They believe that the task of evolutionarily older structures is to locate danger and respond to the present and possible danger. They argue that no conscious sense of fear arises in the individual as a result of arousal of the amygdala nucleus and that these circuits merely detect and organise defensive reactions. They call this component of the anxiety system the defensive survival circuit. They further point out that subjective feelings of fear or anxiety are not a response of subcortical pathways, so far described in many studies as a core component of systems associated with feelings of anxiety (Fanselow and Poulos, 2005; Lang and Davis, 2006; LeDoux, 1996; Panksepp, 2011). Instead, they depend on neural centres located in the higher-order association cortex and responsible for cognitive processes, such as attention and learning. The authors note that although the threat response mechanism is evolutionarily primordial, humans are capable of becoming aware of brain activity in the course of a stress response (LeDoux and Pine, 2016). Based on the studies (Luo *et al.*, 2010; Vuilleumier and Pourtois, 2007; Whalen *et al.*, 2004; Hariri *et al.*, 2002) they demonstrate that in individuals who are unaware of a threat, there is no activation of cortical areas, whereas in both conscious and unconscious individuals, the amygdala is involved in the response to the stimulus (LeDoux and Pine, 2016). The amygdala and subcortical structures, hitherto understood as a complete and sole component of the anxiety system, appear in LeDoux's theory as the result of a global response of the brain and body to a threat to manage resources in the most effective way and influence the chances of survival. In response to the activation of the defensive survival circuit, the body goes into a state of arousal and vigilance. The threshold for the body's additional defence responses is lowered and behaviours that are less important from a survival perspective, such as sexual behaviour, are inhibited. LeDoux points out that although the evolutionary response of the body to a threat is mechanical, humans have the capacity to subjectively experience an emotion called fear

or anxiety. However, brain activity in this area requires the existence of the concept of fear in the mind and the ability to represent and verbalise it. Hence, LeDoux concludes that the feeling of fear is not a direct product of the survival circuit and the result of its arousal. He believes that the feeling people call anxiety or fear is a cognitive interpretation. The mechanism of action of anxiety proposed by him is as follows. In a threatening situation, the lateral part of the amygdala nucleus is activated, which initiates a behavioural response to the threat (physiological changes) via projections to its central part and activates defensive actions (avoidance) via the projections to the basal nuclei and the nucleus accumbens. The ventral medial prefrontal cortex and the hippocampus perform control functions and the BNST is activated when the threat is uncertain (in risk assessment). LeDoux finds support for the validity of division of the fear system in the fact that patients with damage to areas of the amygdala nucleus may feel fear, while a person who does not feel this emotion may, when exposed to a subliminal stimulus generating a threat, manifest a peripheral physiological response, even if unaware of the danger. As a result of these analyses, LeDoux concludes that the experience of fear and anxiety does not necessarily show a close correlation with behavioural and physiological responses (LeDoux and Pine, 2016).

### Implications for pharmacotherapy and psychotherapy

Treatment of anxiety disorders in children and adults includes both psychotherapy and pharmacotherapy (Strawn *et al.*, 2012). Numerous studies suggest that concurrent psychotherapy enhances the benefits of pharmacotherapy (Beidel, 2007; Strawn, 2012; Walkup, 2008). A multimodal approach (psychotherapy and pharmacotherapy) can target specific patient problems in different ways. Over the past 40 years, a wealth of data has accumulated on the efficacy of pharmaceuticals in the treatment of anxiety disorders (Strawn *et al.*, 2012). A broader look at the neurobiological functioning of the brain and the basic emotional systems described by Jaak Panksepp, especially the two that he links to the concept of anxiety, leads to the following conclusions:

- The term "anxiety", borrowed from colloquial language, encompasses a range of neurophysiological processes resulting from the action of various neuromodulators and neurotransmitters in different areas of the brain in response to signals and circumstances that vary in their importance for survival.
- Awareness of these connections is not insignificant for clinical psychiatry, making it possible to determine the basis of a patient's anxiety – a distinction between the anxiety associated with a sense of threat (activation of the FEAR system) and the anxiety associated with loss (activation of the separation distress system);

- This distinction can influence therapeutic decisions. Panksepp defines benzodiazepines as inhibitors of anxiety system (fear) effects and drugs acting on the serotonergic system (e.g., SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors) as inhibitors of separation distress system effects (Panksepp, 2011; Yovell, 2009).
- Panksepp's approach to anxiety may influence the direction of research into the derivation of new drugs for the treatment of anxiety, for example oxytocin (Nelson and Panksepp, 1998; Panksepp, 2009) or other substances.
- The proposed division makes it possible to see the impact that activation of one anxiety-related system has on the activity of the other systems, which can lead, for example, to inhibition of activities related to exploration of the environment, pleasure-seeking, motivation, play, and caring for loved ones (SEEKING, PLAY and CARE systems).
- The proposed division helps to understand research focusing on the effects of anxiety on the activity of neurotransmitters, neuromodulators, and numerous brain areas.

The effect on anxiety symptoms is included in the characteristics of many of the drugs used in psychopharmacotherapy. Some are described explicitly as anti-anxiety, while the spectrum of action of others includes action in anxiety disorders, such as generalised anxiety disorder and other disorders with associated anxiety (e.g., depression with associated anxiety). Based on Panksepp's knowledge of emotional systems, it is possible to organise information about the effects of anti-anxiety medication into a certain cognitive structure. According to Panksepp, the neurological systems influencing the experience of anxiety are different. Consequently, different drugs will act on the FEAR system and the PANIC system. The former, related to the detection of life-threatening situations, responds to drugs from the benzodiazepine group, and the latter, focused on the processing of a situation of loss of an important object or value, responds to drugs from the SSRI group. Although, in basic terms, both groups of pharmacotherapeutics produce an anti-anxiety effect, these are two different types of response to two different situations and require different pharmacological treatments. Moreover, supposing the hypothesis that there are more than two anxiety processing systems is true, it is clear why other drugs, such as pregabalin which elicits a specific response in generalised anxiety disorder, are introduced into the treatment of anxiety disorders (Frampton, 2014). Generalised anxiety disorder is characterised by a different form of anxiety than the two described above, which may mean that a substance with a specific mechanism of action has a therapeutic effect on its symptoms if a different neurobiological process underlies it. Drugs affect mental function on many levels and to varying degrees. This assumption is relevant for drugs used in

the treatment of anxiety disorders, such as those in the SSRI group, which, by acting on the serotonin-dopamine system, can affect motivational and emotional processes by inhibiting them (Stahl, 2009). Unlike SSRI drugs, bupropion, as a dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor, does not produce this type of effect. According to a recently published study (Langley *et al.*, 2023), people taking SSRI drugs often experience an indifference and flattening of emotions, which applies to both rewarding and punishing (negative) stimuli. The authors of the study suggest that the efficacy of SSRI drugs in the treatment of depression is related to a reduction in the processing of negative emotions. However, a reduction in the processing of positive emotions coexists in parallel with it, leading to an overall effect of indifference. The molecular basis for the observed effect is an increase in serotonergic activity, stimulating serotonin type 3 receptors on GABAergic interneurons on dopaminergic cells, which, through their activation, cause a reduction in the experience of positive emotions (Goodwin *et al.*, 2017). Individuals taking SSRI pharmacotherapeutics become less sensitive to positive reinforcement and therefore the effect on behaviour exerted by both positive and negative stimuli is reduced, which means that SSRI antidepressants can have a multilevel effect. According to Young *et al.*, these pharmacotherapeutics show an inhibitory effect on irritability and aggression, which relates to their effect on the Panksepp's RAGE system (Young *et al.*, 2014). The same drugs can affect the processing of emotional information, which can lead to an improvement in mental status and the resolution of depressive symptoms (Godlewska and Harmer, 2021).

In line with LeDoux and Pine's concept that feelings of fear and anxiety result from a more complex process than a system of basic defensive behaviours, drugs used in animal research, making animals defensive or avoidant in difficult situations, will not necessarily have an effect on reducing anxiety and fear in humans (LeDoux and Pine, 2016). The authors believe that the incomplete response to benzodiazepines, SSRIs, or other anti-anxiety substances in humans may reflect the effects of these drugs in the systems proposed by researchers. As the listed compounds can act on both cortical and subcortical areas of the brain (Wiggins, 2014; Zezula, 1988), a key issue is to determine the extent to which the clinical efficacy of a given drug reflects changes in a particular system. Clinicians judge whether a therapy is effective based on the improvement in well-being reported by patients (Coric *et al.*, 2010). It is expected that drugs that inhibit the anxiety system in animals should also reduce feelings of anxiety in humans. However, the new drugs do not meet the expectations set for them, which opens the door for researchers to re-evaluate the anti-anxiety drug design process. According to LeDoux and Pine, the differences in the effects of drugs in animals and humans can be justified by the effect that these drugs show on

behavioural inhibition on the one hand (Gray, 1985) and on feelings of anxiety on the other (LeDoux, 2015). According to the concept proposed by the authors, the sense of anxiety should be separated into two distinct systems: unconscious (behavioural) and conscious (emotion-related), unlike in previous approaches. In describing the impact of their theory on the pharmacotherapy of anxiety, LeDoux and Pine cite, among others, a study indicating the failure of an attempt to transfer to humans the effects that have been shown in rodents, i.e., the response to manipulation of the receptors for corticotropin (CRH), despite the fact that the CRH antagonists used in rats show affinity for the receptor for CRH in humans (118) (Hauger *et al.*, 2012). CRH antagonists have an inhibitory effect on defensive behaviour and related physiological responses in animals but produce a negligible clinical effect in humans, supporting the concept of two anxiety systems proposed by LeDoux and Pine. It is known that both SSRIs and benzodiazepines can have an inhibitory effect on the experience of anxiety in humans. However, the authors note that it is important to check whether the therapeutic effect described by the patient is the result of a reduction in anxiety per se or the result of a general fading of emotions experienced (LeDoux and Pine, 2016). The researchers emphasise that advances in the pharmacotherapy of anxiety require a thorough understanding of the mechanisms of action of psychotropic substances. The very concept of LeDoux and Pine indicates that emotions, including anxiety, are cognitively complex states. The researchers emphasise that it is important for pharmacotherapy of anxiety to determine the extent to which the effect of medication on feelings of anxiety is due to changes in cognitive processes, such as changes in attention and memory (including working and long-term memory), rather than simply a reduction in the range of emotions experienced (LeDoux and Pine, 2016). If a drug's anti-anxiety effect is due to a general emotional fading or impaired cognitive processing, the term "anti-anxiety" is not entirely correct, given the mechanism of its therapeutic properties (LeDoux and Pine, 2016).

Neuroscience discoveries can influence psychotherapeutic interventions, enabling the appropriate selection

of the form of psychotherapy to meet the patient's needs. For example, therapy that focuses on reassessment or conscious use of emotion regulation strategies may not be perfect for patients who initially show hyperactivity in subcortical circuits. For these patients, becoming aware of the emotion may not have as much impact on treatment as blocking the circuit in the anxiety system as proposed by LeDoux. Such patients may benefit more from pharmacotherapy and psychotherapy focused on the response to specific stimuli that trigger the body's response (LeDoux and Pine, 2016). In contrast, patients with normal activity in subcortical structures but with an altered activity profile in cortical circuits may benefit more from therapy that focuses on reassessment of the situation, understanding the mechanism of anxiety onset and creating coping strategies to deal with this emotion as part of the first line of treatment (LeDoux and Pine, 2016).

## Conclusions

The results of the studies and the resulting concepts by Jaak Panksepp and Joseph LeDoux provide useful information to conduct precision pharmacotherapy. Given what is known about the brain's basic emotional systems, different neurobiological systems determine the states referred to in common and scientific language as fear and anxiety. With this knowledge, more precise choices in pharmacotherapy are possible depending on which neurobiological system has been induced in response to a given environmental stimulus relevant to the individual's survival. According to LeDoux's concept, the terms "anxiety" and "fear" correspond to experiences at a conscious level, but it is possible to induce the action of the body's physiological defence systems without the individual becoming aware of the basis of the experienced state. LeDoux also points out that the anti-anxiety effect of substances used in the pharmacotherapy of psychiatric disorders can describe a range of diverse actions, whether an actual effect on anxiety, emotional fading, or an effect on cognition, attention, and memory processes. ■

## Wstęp

Koncepcje omówione w tej pracy stawiają sobie za cel budowanie solidnych, opartych na neurobiologii, podstaw leczenia psychofarmakologicznego. Jak wskazują Davis i Montag (2019), Jaak Panksepp jako młody student psychologii pracujący w szpitalu zrozumiał, że poznanie emocji jest kluczowym elementem, który może pozwolić na stworzenie bardziej efektywnych sposobów

leczenia pacjentów psychiatrycznych. Z tego powodu zmienił ścieżkę kariery z psychologii klinicznej na drogę badacza, w dziedzinie, którą współcześnie nazywamy neuroscience. Zrozumiał wtedy także, że wymaga to doświadczeń eksperymentalnych uwzględniających różne poziomy działania mózgu, które są dostępne wyłącznie w badaniach podstawowych, i twórczo rozwinął dziedzinę neurobiologii emocji, stając się inspiracją dla niezliczonej liczby innych badaczy i kładąc podwaliny

pod rozwój neuropsychoanalizy. Z kolei prace Josepha LeDoux dostarczają głębokiego wglądu w zróżnicowane mechanizmy działania leków psychotropowych (LeDoux i Pine, 2016). Obie więc koncepcje nie tylko nie stronią od użyteczności klinicznej, ale wręcz stawiają ją sobie za cel, szczególnie w zakresie farmakoterapii psychiatrycznej.

Ewolucyjnie strach pozostaje jedną z podstawowych emocji doświadczanych przez ludzi bez względu na pochodzenie, rasę czy narodowość (Ekman, 1984). Zarówno w strachu, jak i lęku klasycznie wyróżnia się trzy podstawowe elementy: pobudzenie fizjologiczne, ocenę poznawczą i reakcję behawioralną (Barlow, 2002). Strach definiuje się jako emocję pojawiającą się w odpowiedzi na możliwe do zidentyfikowania przedmioty i sytuacje, którym towarzyszy silne pobudzenie fizjologiczne (Seligman i wsp., 2003). Lęk jest natomiast stanem oczekiwania na potencjalne zagrożenie, negatywne zdarzenie lub przyszłe niebezpieczeństwo, które może, ale nie musi wystąpić (Seligman i wsp., 2003). Dotychczas publikowane opracowania omawiające patogenezę zaburzeń lękowych skupiają się w znacznej części na opisie i wyliczeniu opisanych w literaturze koncepcji bez określenia ich klinicznego zastosowania. Prezentowana praca skupia się na omówieniu dwóch teorii patogenezy zespołów lękowych, autorstwa Jaaka Pankseppa i Josepha LeDoux, oraz analizie wpływu tych założeń na aspekty kliniczne farmakoterapii i psychoterapii.

### Koncepcja Jaaka Pankseppa

Jaak Panksepp jest uznawany za twórcę pojęcia afektywnej neuronauki (ang. *affective neuroscience*), dziedziny wiedzy, której głównym przedmiotem zainteresowania są neuronalne podstawy emocji (Cwojdzńska i Rybakowski, 2015). Badacz w trakcie swojej działalności naukowej opisywał organizację struktur odpowiedzialnych za odczuwanie emocji. Bezwarunkowe i instynktowne odpowiedzi mózgu uważał za podstawę procesów drugorzędowych (uczenia się) i trzeciorzędowych – związanych z wyższymi procesami poznawczymi (Panksepp, 2015). Panksepp, badając lęk, podkreślał jego ewolucyjny i neurobiologiczny wymiar (Panksepp, 2011; 2015). Formułował swoje założenia w oparciu o badania empiryczne. Skupiał się na ocenie ssaków, a w licznych badaniach wykazywał, że emocje u zwierząt i ludzi powstają w zespołach złożonych z ośrodków mózgu i ich połączeń (obwodów neuronalnych), które mają zasadnicze znaczenie dla powstawania kluczowych emocji oraz odpowiedzi organizmu na te emocje (Panksepp, 2015). Opisywane przez Pankseppa zespoły ośrodków mózgu i obwodów neuronalnych są według niego podstawowymi systemami emocjonalnymi mózgu (ang. *basic-emotion command systems*). Łączą one w sobie anatomiczne, funkcjonalne i neurofizjologiczne elementy układu nerwowego. Na każdy system składają się konkretne struktury mózgu

(komponenta anatomiczna), pełniące odpowiadające im funkcje (komponenta funkcjonalna), które działają za pomocą określonych neuroprzekaźników i neuromodulatorów (komponenta neurofizjologiczna). Nadrzędnym celem każdego zespołu jest kierowanie kluczowymi do przeżycia, złożonymi funkcjami przetwarzania informacji i modulowanie zachowania (Panksepp, 2011; 2015). Według badacza, podstawowe systemy emocjonalne mózgu umożliwiają przetrwanie jednostki i gatunku, wykazując tym samym znaczenie ewolucyjne. W swoich opracowaniach Jaak Panksepp opisał siedem podstawowych systemów emocjonalnych mózgu. Ich nazewnictwo zmieniało się nawet w opracowaniach samego twórcy, co może wiązać się z nieścisłościami w literaturze polskiej, wynikającymi z tłumaczenia nazw poszczególnych systemów. Na potrzeby tego opracowania autorzy posługiwali się będą nazwami oryginalnymi z proponowanymi tłumaczeniami w nawiasach. Wśród systemów Pankseppa wymienia się SEEKING (system poszukiwania), RAGE/ANGER (gniew), FEAR/ANXIETY (strach), LUST (pożądanie seksualne), CARE (sprawowanie opieki), PANIC/SEPARATION (lęk separacyjny), PLAY (zabawa) (Panksepp i wsp., 1984). Systemy emocjonalne, które opisywał, zlokalizowane są w starszych ewolucyjnie obszarach mózgowia i mają związek ze ściśle określonymi reakcjami behawioralnymi. Autor nazywał wymienione zespoły „wspomnieniami ewolucyjnymi” mózgu (Panksepp, 2017); pełnią one funkcje psychobehawioralne, które promują uczenie się niezbędne gatunkowi do przetrwania (Panksepp, 2017). Zdobywana za ich pośrednictwem wiedza umożliwia korze nowej podejmowanie decyzji, zarówno w oparciu o informacje ewolucyjnie niezbędne do przetrwania, jak i nabyte przez gatunek z biegiem czasu (Panksepp, 2017). Na podstawie badań autor każdemu z siedmiu systemów przypisał struktury mózgu odpowiadające ich anatomicznemu podłożu oraz opisał neurobiologiczne podstawy ich funkcjonowania za pomocą neurotransmiterów i neuromodulatorów biorących udział w działaniu określonych systemów.

Według teorii Pankseppa system poszukiwania (SEEKING system) jest jednym z podstawowych systemów emocjonalnych mózgu, zaangażowanym w motywację i odkrywanie nowych bodźców. Jest on odpowiedzialny za chęć osobnika do eksplorowania otaczającego świata oraz poszukiwania nowych doświadczeń (Panksepp, 2011). Pod względem neuroanatomicznym na system poszukiwania składają się następujące struktury ośrodkowego układu nerwowego: jądro półleżące, drogi mezo- limbiczne i mezo-kortykalne, boczna część podwzgórza, istota szara okołowodociągowa (PAG) (Panksepp, 2011). System ten jest ściśle powiązany z układem nagrody. Głównym neuroprzekaźnikiem zaangażowanym w jego działanie jest dopamina (pobudzanie, +), do pozostałych należą: kwas glutaminowy (+), opioidy (+), neurotensyna (+), oreksyna (+) (Panksepp, 2011). Uwolnienie dopaminy i aktywacja systemu poszukiwania pozwala na uzyskanie



uczucia nagrody po osiągnięciu celu. Jednakże działanie systemu poszukiwania nie jest ukierunkowane na osiągnięcie konkretnych, z góry zdeterminowanych celów. Według Pankseppa, system ten odpowiada za motywację do eksploracji i odkrywania środowiska życia bez określonego punktu końcowego (Panksepp, 2011).

System gniewu (RAGE/ANGER) odpowiada za mobilizację organizmu osobnika do walki lub ucieczki w stanach zagrożenia. Podobnie jak w przypadku innych podstawowych systemów emocjonalnych system gniewu związany jest z konkretnymi strukturami mózgu, do których zalicza się: ciało migdałowate, jądro łożyskowe prążka końcowego (BNST – struktura limbiczna przodomózgowia), przyśrodkową i okołopierścieniową część podwzgórza do istoty szarej okołowodociągowej (PAG). Do neuroprzekaźników zespołu gniewu należą: substancja P (+), kwas glutaminowy (+), acetylocholina (+) (Panksepp, 2011).

System strachu (FEAR/ANXIETY) jest systemem ostrzegawczym. Odpowiada za reakcję osobnika na sytuacje zagrożenia i pozwala na uniknięcie potencjalnego niebezpieczeństwa. Emocje takie jak lęk i strach u ssaków pojawiają się w sytuacjach, gdy życie lub zdrowie są zagrożone lub gdy osobnik odbiera sygnały związane z nieznanym i nieprzewidywalnym środowiskiem. Pod względem neuroanatomicznym system strachu obejmuje obszary od środkowego i bocznego ciała migdałowatego przez przyśrodkową część podwzgórza do istoty szarej okołowodociągowej. Głównymi neuroprzekaźnikami zaangażowanymi w działanie zespołu są: kwas glutaminowy (+), kortykoliberyna, cholecystokinina, alfa-melanotropina i neuropeptyd Y (Panksepp, 2011).

System pożądania seksualnego (LUST) kieruje odczuwaniem popędu seksualnego w sytuacjach, gdy ciało jest gotowe do rozmnażania się, a układ nerwowy otrzymuje sygnały związane z odbiorem drugiego osobnika jako atrakcyjnego. Pod względem neurobiologicznym zespół systemu pożądania seksualnego sytuuje się w ośrodkowym układzie nerwowym w następujących strukturach: korowo-przyśrodkowej części ciała migdałowatego, jądrze łożyskowym prążka końcowego, części przedwzrostkowej podwzgórza, brzusznej części nakrywki śródmózgowia, istocie szarej okołowodociągowej. Udział w generowaniu pobudzeń w tym systemie biorą następujące przekaźniki: kortykosteroidy, wazopresyna, oksytocyna, lutropina, cholecystokinina (Panksepp, 2011).

System sprawowania opieki (CARE) odpowiada za budowanie więzi międzyosobniczych. Jego funkcjonowanie wpływa na motywację do opieki nad innymi, empatię, tworzenie więzi społecznych oraz zaangażowanie w troskę o inne osobniki. Zespół ten lokalizuje się w przednim obszarze obręczy, jądrze łożyskowym prążka końcowego, korze przedwzrostkowej, brzusznej części nakrywki śródmózgowia oraz istocie szarej okołowodociągowej. Do neuroprzekaźników tworzących system sprawowania opieki należą: oksytocyna (+), prolaktyna (+), dopamina (+) oraz opioidy (+/-) (Panksepp, 2011).

System lęku związanego z separacją (PANIC/SEPARATION) wiąże się z odczuwaniem emocji, takich jak lęk, w odpowiedzi na niebezpieczeństwo utraty obiektu przywiązania. Odpowiada za uczucie utraty i cierpienia (np. uczucie utraty rodzica), reguluje lęk w sytuacji straty i jest kluczowy, obok systemu sprawowania opieki, dla budowania więzi. Struktury ośrodkowego układu nerwowego wchodzące w skład tego systemu to: przedni obszar obręczy, jądro łożyskowe prążka końcowego, kora przedwzrostkowa, grzbietowo-przyśrodkowa część podwzgórza oraz istota szara okołowodociągowa. Do neuroprzekaźników systemu lęku separacyjnego należą: opioidy, oksytocyna, prolaktyna, kortykoliberyna, kwas glutaminowy (Panksepp, 2011).

Ostatnim z systemów opisanych przed Pankseppa jest system zabawy (PLAY), odpowiedzialny za odczuwanie ochoty na spontaniczne, kreatywne i przyjemne działania, również te związane ze sferą seksualną. Pod względem neuroanatomicznym w skład systemu zabawy wchodzi obszary: grzbietowo-przyśrodkowa część międzymózgowia, przypęczkowie, istota szara okołowodociągowa. Głównymi neuroprzekaźnikami zaangażowanym w jego działanie są: opioidy (+), kwas glutaminowy (+), acetylocholina (+), kannabinoidy (+) (Panksepp, 2011).

W przypadku lęku, według Pankseppa, nadrzędną rolę systemów jest kierowanie sygnałami i wpływanie na odpowiedź behawioralną organizmu na zagrożenie. Spośród siedmiu opisanych przez badacza systemów co najmniej dwa wpływają na odczuwanie i regulację tych emocji: system strachu (FEAR) oraz system lęku związanego z separacją (SEPARATION). Ponadto oba z nich modelują pozostałe 5 systemów, wpływając na ich aktywność w okolicznościach generujących lęk osobnika (Panksepp, 2011). Celem pierwszego jest działanie skupione na unikaniu i ucieczce od zagrożeń. Według badacza, zarówno u zwierząt, jak i u ludzi, pobudzenie obszarów mózgu budujących system strachu odpowiada za poczucie „śmiertelnego lęku”, nawet jeśli obecnie osobnikowi nie zagraża niebezpieczeństwo, ale wcześniej został skrzywdzony w podobnych okolicznościach (Panksepp, 2011). Celem systemu lęku związanego z separacją jest natomiast sygnalizowanie potrzeby opieki. U zwierząt i ludzi wyraźne bodźce, na przykład płacz, pozwalają młodym osobnikom informować opiekunów o potrzebie opieki, zwłaszcza w przypadku zagubienia lub izolacji. Ponadto Jaak Panksepp opisał podobieństwa między odstawieniem opioidów u osób uzależnionych a cierpieniem opisywanym u osób przeżywających zakończone związki. Dodatkowo zauważył, że osoby uzależnione od opioidów często pochodziły z rodzin społecznie wykluczonych. Na bazie tych obserwacji Panksepp postawił hipotezę, że opioidy mogą być związane z odczuwaniem separacji u ssaków. Niedługo po tym wykazano, że niskie dawki morfiny łagodziły u szczepniętą reakcję na bodziec, jakim była separacja (Panksepp *et al.*, 1980).

**Tabela 1.** Podsumowanie kluczowych czynników neuroanatomicznych i neurochemicznych tworzących podstawowe systemy emocjonalne w mózgu ssaków, według koncepcji Pankseppa (2011)

Podstawowy system emocjonalny według Pankseppa	Główne struktury mózgu wchodzące w skład systemu	Podstawowe neuroprzekaźniki systemu
SEEKING / system poszukiwania	jądro półleżące, drogi mezolimbiczne i meзокortykalne, boczna część podwzgórza, istota szara okołowodociągowa	dopamina (+), kwas glutaminowy (+), opioidy (+), neurotensyna (+), oreksyna (+)
RAGE / system gniewu	jądro migdałowe, jądro łożyskowe prążka końcowego, przyśrodkowa i okołopierścieniowa część podwzgórza do istoty szarej okołowodociągowej	substancja P (+), kwas glutaminowy (+), acetylocholina (+)
FEAR / system strachu	obszar środkowy i boczny ciała migdałowego, przyśrodkowa część podwzgórza do istoty szarej okołowodociągowej	kwas glutaminowy (+), kortykoliberyna, cholecystokina, alfa-melanotropina i neuropeptyd Y
LUST / system pożądania seksualnego	korowo-przyśrodkowa część ciała migdałowego, jądro łożyskowe prążka końcowego, część przedwzrokowa podwzgórza, brzuszna część nakrywki śródmózgowia, istota szara okołowodociągowa	kortykosteroidy (+), wazopresyna, oksytocyna, lutropina, cholecystokina
CARE / system sprawowania opieki	przedni obszar obręczy, jądro łożyskowe prążka końcowego, kora przedwzrokowa, brzuszna część nakrywki śródmózgowia, istota szara okołowodociągowa	oksytocyna (+), prolaktyna (+), dopamina (+), opioidy (+/-)
PANIC / system lęku związanego z separacją	przedni obszar obręczy, jądro łożyskowe prążka końcowego, kora przedwzrokowa, grzbietowo-przyśrodkowa część podwzgórza oraz istota szara okołowodociągowa	opioidy (-), oksytocyna (-), prolaktyna (-), kortykoliberyna (+), kwas glutaminowy (+)
PLAY / system zabawy	grzbietowo-przyśrodkowa część międzymózgowia, przypęczkowie, istota szara okołowodociągowa	opioidy (+/-), kwas glutaminowy (+), acetylocholina (+), kannabinoidy

Opisane wyżej podstawowe systemy dowodzenia mózgu nie wyczerpują oczywiście całej złożoności jego funkcjonowania. Są jednak pewnym podstawowym piętnem, powyżej którego znajdują się kolejne poziomy życia psychicznego. Pierwszy poziom, opisany wyżej, ma charakter emocjonalno-popędowej aktywności mózgu. U jego podstaw leżą według Pankseppa emocjonalne procesy pierwotne, które mają charakter instynktowny i są formą ewolucyjnej „pamięci” ssaków (Żechowski, 2017). Drugi poziom to zakres pamięci i uczenia się – zajmuje się nim behawioryzm, neuronauka badająca zachowania, uczenie oraz warunkowanie (Żechowski, 2017). Procesy trzeciego poziomu obejmują funkcje poznawcze, myślenie i planowanie, ale także refleksyjność, regulację emocji oraz „wolną wolę”, czyli to, co Panksepp nazywa Intencją-w-Działaniu, a Fonagy mentalizacją (Żechowski, 2017). Procesy te powiązane są z ośrodkami zlokalizowanymi głównie w korze czołowej. Jak podsumowuje Żechowski, procesy pierwszego poziomu są emocjonalno-popędową, nieuwarunkowaną podstawą życia. Procesy wtórne (noetyczne) oparte są na wiedzy (uczeniu się, warunkowaniu, habituacji, sensytyzacji), procesy trzeciego poziomu na samowiedzy (refleksji). Istotną rolę odgrywają relacje pomiędzy poszczególnymi procesami, które nie są izolowanymi funkcjami, ale piętnami przetwarzania tego samego procesu psychicznego. Procesy najwyższego poziomu umożliwiają integrację

elementów poznawczych z afektywnymi, które mogą stać się dostępne dla refleksji i wglądu. Panksepp opisuje wzajemną relację pomiędzy tymi kolejnymi piętnami jako „zagnieżdżenie” i cyrkularność, co odzwierciedla wzajemny wpływ procesów przebiegających oddolnie (*bottom-up*) i odgórnie (*top-down*).

### Koncepcja Josepha LeDoux

Teoria opracowana przez Josepha LeDoux, nawiązująca do ewolucyjnego charakteru lęku, wychodzi z podobnych założeń neurobiologicznych co założenia Pankseppa (LeDoux i Pine, 2016). LeDoux wraz z Pine'em, powołując się na badania innych naukowców (Barlow, 2002), zakładali, że mechanizm odpowiedzi osobników na zagrożenie jest uniwersalny i nie zmieniał się w toku ewolucji (LeDoux i Pine, 2016). W miejsce pojedynczego systemu strachu/lęku (FEAR Pankseppa) zaproponowali oni koncepcję dwusystemową; jeden z elementów tego systemu opiera się na świadomej reakcji na niebezpieczeństwo, a drugi na behawioralnej i fizjologicznej reakcji na bodziec stresowy, w której świadomość nie odgrywa roli (LeDoux i Pine, 2016). Koncepcję dwóch systemów lęku LeDoux i Pine oparli na dwóch ścieżkach przetwarzania informacji w mózgu: wolniejszej – bardziej szczegółowej ścieżce korowej – oraz szybszej – mniej dokładnej ścieżce

podkorowej. Autorzy zauważyli, że ciało migdałowe wraz z pozostałymi strukturami podkorowymi samodzielnie nie jest odpowiedzialne za doświadczanie emocji strachu (LeDoux i Pine, 2016). Według naukowców, zadaniem struktur starszych ewolucyjnie jest lokalizowanie niebezpieczeństwa i reagowanie na terażniejszość i możliwe niebezpieczeństwo. Autorzy twierdzą też, że w wyniku pobudzenia jądra migdałowego nie powstaje w jednostce uświadomione poczucie strachu, a obwody te jedynie wykrywają i organizują reakcje obronne. Tę składową systemu lęku autor nazywa obronnym obwodem przetrwania. Naukowcy wskazują ponadto, że subiektywne uczucie strachu lub niepokoju nie jest odpowiedzią dróg podkorowych, opisywanych dotychczas w wielu opracowaniach jako główny element systemów związanych z poczuciem lęku (Fanselow i Poulos, 2005; Lang i Davis, 2006; LeDoux, 1996; Panksepp, 2011), natomiast zależą one od ośrodków nerwowych mieszczących się w korze asocjacyjnej wyższego rzędu, odpowiedzialnych za procesy poznawcze, takie jak uwaga czy uczenie się. Autor zauważa, że chociaż mechanizm odpowiedzi na zagrożenie ma charakter ewolucyjnie pierwotny, ludzie są zdolni do uświadamiania sobie aktywności mózgu w przebiegu reakcji stresowej (LeDoux i Pine, 2016). Na podstawie analizowanych badań (Luo *et al.*, 2010; Vuilleumier i Pourtois, 2007; Whalen *et al.*, 2004; Hariri *et al.*, 2002) naukowcy udowadniają, że u osób nieświadomych zagrożenia nie dochodzi do aktywacji obszarów korowych, natomiast zarówno u osób świadomych, jak i nieświadomych zagrożenia ciało migdałowe jest zaangażowane w odpowiedź na bodziec nim będący (LeDoux i Pine, 2016). Ciało migdałowe i struktury podkorowe, rozumiane dotychczas jako kompletny i jedyny element systemu lęku, pojawiają się w teorii LeDoux jako wynik globalnej reakcji mózgu i ciała na zagrożenie, aby w sposób jak najefektywniejszy zarządzać zasobami i wpłynąć na szanse przeżycia. W odpowiedzi na aktywację obronnego obwodu przetrwania organizm przechodzi w stan pobudzenia i czujności, próg dla dodatkowych reakcji obronnych organizmu obniża się, a mniej ważne z perspektywy przetrwania zachowania, takie jak zachowania seksualne, są hamowane. LeDoux wskazuje, że choć ewolucyjna odpowiedź organizmu na zagrożenie jest mechaniczna, ludzie mają zdolność do subiektywnego doświadczania emocji nazywanych strachem lub lękiem. Aktywność mózgu w tym obszarze wymaga jednak istnienia w umyśle pojęcia strachu i możliwości jego reprezentowania oraz werbalizacji. Stąd też LeDoux wysnuwa wniosek, że uczucie strachu nie jest bezpośrednim produktem działania obwodu przetrwania i wynikiem jego pobudzenia. Poczucie nazywane przez ludzi lękiem bądź strachem jest zdaniem naukowca interpretacją poznawczą. A zatem system działania lęku zaproponowany przez autora przedstawia się tak: w sytuacji zagrożenia dochodzi do aktywacji bocznej części jądra migdałowego, które poprzez projekcję do jego centralnej części zapoczątkowuje behawioralną reakcję

na zagrożenie (zmiany fizjologiczne), za pośrednictwem projekcji do jąder podstawnych i jądra półleżącego aktywuje działania obronne (unikanie), brzuszno-przyśrodkowa kora przedczołowa i hipokamp sprawują funkcje kontrolne, a BNST jest aktywowana, kiedy zagrożenie nie jest pewne – by ocenić ryzyko. LeDoux znajduje poparcie dla zasadności podziału systemu lęku w tym, że pacjenci z uszkodzeniem obszarów jądra migdałowego mogą odczuwać strach, a osoba nieodczuwająca tej emocji może, w przypadku narażenia na bodziec podprogowy generujący zagrożenie, przejawiać obwodową odpowiedź fizjologiczną, nawet jeśli nie jest świadoma niebezpieczeństwa. W wyniku tych analiz LeDoux wnioskował, że doświadczanie strachu i lęku nie musi wykazywać ściślejszej korelacji z odpowiedzią behawioralną i fizjologiczną (LeDoux i Pine, 2016).

### Implikacje dla farmakoterapii i psychoterapii

Leczenie zaburzeń lękowych u dzieci i dorosłych obejmuje zarówno psychoterapię, jak i farmakoterapię (Strawn *et al.*, 2012). Liczne badania sugerują, że równoczesna psychoterapia wzmacnia korzyści farmakoterapii (Beidel, 2007; Strawn, 2012; Walkup, 2008). Podejście multimodalne (psychoterapia i farmakoterapia) może w różny sposób ukierunkować działania terapeutyczne na określone problemy pacjenta. W ciągu ostatnich 40 lat zgromadzono wiele danych mówiących o skuteczności farmaceutyków w leczeniu zaburzeń lękowych (Strawn *et al.*, 2012). Szersze spojrzenie na neurobiologiczne działanie mózgu oraz na opisane przez Jaaka Pankseppa podstawowe systemy emocjonalne, a szczególnie na te dwa, które autor wiąże z pojęciem lęku, prowadzi ku następującym wnioskom:

- używany w języku zapożyczonym z potocznego termin „lęk” obejmuje szereg procesów neurofizjologicznych, będących wynikiem działania różnych neuromodulatorów i neuroprzekaźników w różnych obszarach mózgu w odpowiedzi na zróżnicowane co do swojego znaczenia dla przetrwania sygnały i okoliczności;
- świadomość tych powiązań pozostaje nie bez znaczenia dla psychiatrii klinicznej – umożliwia rozróżnienie podstaw występowania lęku u pacjenta: na związany z poczuciem zagrożenia (aktywacja systemu FEAR) i na związany z utratą (aktywacja układu dystresu separacyjnego);
- taki podział może wpływać na decyzje terapeutyczne. Panksepp wyróżnia benzodiazepiny jako inhibitor działania układu lęku (FEAR), a leki działające na układ serotonergiczny (np. SSRI, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny) jako inhibitory działania układu dystresu separacyjnego (Panksepp, 2011; Yovell, 2009);
- podejście do lęku prezentowane przez Pankseppa może wpływać na kierunek badań nad pozyskiwaniem

nowych leków, które znajdują zastosowanie w leczeniu lęku, na przykład oksytocyna (Nelson i Panksepp, 1998; Panksepp, 2009) czy inne substancje;

- zaproponowany podział umożliwi dostrzeżenie wpływu, jaki aktywacja jednego z systemów związanych z lękiem wywiera na aktywność pozostałych systemów, co może prowadzić na przykład do zahamowania działań związanych z eksploracją otoczenia, poszukiwaniem przyjemności, motywacją, zabawą oraz opieką nad bliskimi (układy SEEKING, PLAY i CARE);
- zaproponowany podział umożliwi zrozumienie badań skupiających się na wpływie lęku na aktywność neuroprzekazników, neuromodulatorów i licznych obszarów mózgu.

W charakterystyce wielu leków stosowanych w psychofarmakoterapii zawarty jest wpływ na objawy lęku. Część z nich opisuje się wprost jako „działające przeciwłękowo”, a spektrum działania innych obejmuje działanie w zaburzeniach lękowych, np. w zaburzeniu lękowym uogólnionym albo w innych zaburzeniach z towarzyszącym lękiem (np. „depresja z towarzyszącym lękiem”). Na podstawie zgromadzonej wiedzy o systemach emocjonalnych Pankseppa można zorganizować informacje o działaniu leków przeciwłękowych w pewną strukturę poznawczą. Według autora systemy neurologiczne wpływające na przeżywanie lęku są różne. W związku z powyższym różne leki będą działały na system FEAR i system PANIC. Pierwszy z nich, związany z wykrywaniem sytuacji zagrożenia życia, reaguje na leki z grupy benzodiazepin, a drugi, skoncentrowany na przetwarzaniu sytuacji utraty ważnego obiektu lub wartości, reaguje na działanie leków z grupy SSRI. Mimo że w podstawowym rozumieniu obie grupy farmakoterapeutyków wywołują „działanie przeciwłękowe”, są to jednak dwa różne rodzaje reakcji – na dwie różne sytuacje – i wymagają odmiennych metod leczenia farmakologicznego. Co więcej, jeśli przyjąć hipotezę, wedle której istnieją więcej niż dwa systemy przetwarzania lęku, można zrozumieć wprowadzenie do leczenia zaburzeń lękowych innych leków, na przykład pregabaliny, wywołującej specyficzną odpowiedź w zaburzeniu lękowym uogólnionym (Frampton, 2014). Zaburzenie lękowe uogólnione charakteryzuje się odmienną postacią lęku niż dwa opisane powyżej, co może oznaczać, że substancja o specyficznym mechanizmie działania ma wpływ terapeutyczny na jego objawy, jeśli leży u jego podłoża inny proces neurobiologiczny. Leki oddziałują na funkcje psychiczne na wielu poziomach i w zróżnicowanym stopniu. To założenie jest istotne w przypadku leków stosowanych w terapii zaburzeń lękowych, takich jak te z grupy SSRI, które poprzez działanie na układ serotonina-dopamina mogą wpływać na procesy motywacji i emocji poprzez ich hamowanie (Stahl, 2009). W przeciwieństwie do leków z grupy SSRI bupropion, jako inhibitor wychwytu zwrotnego dopaminy i noradrenaliny, nie wywołuje tego typu działania. Według jednego z ostatnio opublikowanych badań

(Langley *et al.*, 2023) osoby przyjmujące leki z grupy SSRI często doświadczają efektu zubożenia i spłaszczenia emocji, który dotyczy zarówno bodźców nagradzających, jak i karzących (negatywnych). Autorzy badania sugerują, że skuteczność leków SSRI w terapii depresji jest związana z redukcją przetwarzania negatywnych emocji. Jednakże, równocześnie z opisanym wcześniej działaniem, współistnieje również zmniejszenie przetwarzania pozytywnych emocji, co prowadzi do ogólnego efektu zubożenia. Podłożem molekularnym obserwowanego efektu jest zwiększenie aktywności serotonergicznej, stymulujące receptory serotoninowe typu 3 na interneuronach GABAergicznym na komórkach dopaminergicznym, które poprzez ich aktywację powodują zmniejszenie odczuwania pozytywnych emocji (Goodwin *et al.*, 2017). Osoby przyjmujące farmakoterapeutyki z grupy SSRI stają się mniej wrażliwe na pozytywne wzmocnienia, a zatem zmniejsza się wpływ na zachowanie wywierany przez zarówno pozytywne, jak i negatywne bodźce. Co oznacza, że leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI mogą wykazywać wielopoziomowe działanie. Według Younga i współpracowników farmakoterapeutyki te wykazują działanie hamujące na drażliwość i agresję, co odnosi się do ich wpływu na system RAGE według Pankseppa (Young *et al.*, 2014). Jednocześnie te same leki mogą wpływać na przetwarzanie informacji o działaniu emocjonalnym, co może prowadzić do poprawy stanu psychicznego i ustąpienia objawów depresji (Godlewska i Harmer, 2021).

Zgodnie z koncepcją LeDoux i Pine’a, w której poczucie strachu i lęku wynikają z bardziej złożonego procesu niż system podstawowych zachowań obronnych, leki wykorzystywane w badaniach nad zwierzętami – czyniące zwierzęta defensywnymi czy unikającymi w trudnych sytuacjach – niekoniecznie wpłyną na redukcję lęku i strachu u ludzi (LeDoux i Pine, 2016). Według autorów niepełna odpowiedź na benzodiazepiny, SSRI czy inne substancje przeciwłękowe u ludzi może odzwierciedlać działanie tych leków w systemach zaproponowanych przez badaczy. Ponieważ wymienione związki mogą działać zarówno na korowe, jak i podkorowe obszary mózgu (Wiggins, 2014; Zezula, 1988), kluczową kwestią jest określenie stopnia, w jakim kliniczna skuteczność danego leku odzwierciedla zmiany w danym systemie. Klinicyści oceniają, czy terapia jest skuteczna, na podstawie poprawy samopoczucia zgłaszanej przez pacjentów (Coric *et al.*, 2010). Oczekuje się, że leki działające hamująco na system lęku u zwierząt powinny również u ludzi redukować uczucie niepokoju. Nowe leki nie spełniają jednak stawianych przed nimi oczekiwań, co otwiera przed badaczami pole do ponownej ewaluacji procesu projektowania leków przeciwłękowych. Różnice w działaniu leków u zwierząt i ludzi można, według LeDoux i Pine’a, uzasadnić, biorąc pod uwagę efekty, które leki te wykazują z jednej strony na hamowanie zachowań (Gray, 1985), a z drugiej – na poczucie lęku (LeDoux, 2015). Autorzy podkreślają, że – zgodnie z zaproponowaną przez

nich koncepcją – poczucie lęku należy rozdzielić na dwa odrębne systemy: nieuświadomiony (behawioralny) oraz uświadomiony (związany z emocjami), inaczej niż w dotychczasowych podejściach. LeDoux i Pine, opisując wpływ swojej teorii na farmakoterapię lęku, przytoczyli między innymi badanie (Hauger *et al.*, 2012) wskazujące niepowodzenie w próbie przeniesienia na ludzi efektów, które wykazano u gryzoni – odpowiedź na manipulację receptorów dla kortykotropiny (CRH), mimo że wykorzystani u szczurów antagoniści CRH wykazują powinowactwo do receptora dla CRH u ludzi (118). Antagoniści CRH wpływają hamująco na zachowania obronne i związane z nimi reakcje fizjologiczne u zwierząt, ale dają nieistotny efekt kliniczny u ludzi, co potwierdza koncepcję dwóch systemów lęku zaproponowaną przez LeDoux i Pine'a. Wiadomo, że zarówno leki SSRI, jak i benzodiazepiny mogą wpływać hamująco na odczuwanie niepokoju u ludzi. Autorzy zwracają jednak uwagę, że istotne jest, aby sprawdzać, czy opisywany przez pacjenta efekt terapeutyczny jest wynikiem redukcji lęku samego w sobie czy wynikiem ogólnego zblednięcia odczuwania emocji (LeDoux i Pine, 2016). Badacze podkreślają, że postęp w dziedzinie farmakoterapii lęku wymaga dokładnego poznania mechanizmów działania substancji psychotropowych. Sama koncepcja LeDoux i Pine'a wskazuje, że emocje, w tym lęk, są stanami złożonymi poznawczo, a naukowcy podkreślają, że istotne dla farmakoterapii lęku jest określenie, w jakim stopniu wpływ leków na poczucie lęku wynika ze zmian w procesach poznawczych, takich jak zmiany uwagi i pamięci (w tym pamięci roboczej i długotrwałej), a nie tylko z ograniczenia zakresu odczuwanych emocji (LeDoux i Pine, 2016). Jeżeli bowiem przeciwłękowe działanie leku wynika z ogólnego zblednięcia emocjonalnego lub upośledzonego przetwarzania poznawczego, termin „przeciwłękowy” jest nie do końca poprawny, biorąc pod uwagę mechanizm jego właściwości terapeutycznych (LeDoux i Pine, 2016).

Odkrycia neuronauki mogą wpłynąć na działania psychoterapeutyczne, umożliwiając odpowiedni dobór formy psychoterapii do potrzeb pacjenta. Na przykład terapia kładąca nacisk na ponowną ocenę lub świadome stosowanie strategii regulacji emocji może nie być idealna

dla pacjentów, którzy wyjściowo wykazują nadpobudliwość w obwodach podkorowych. Dla tych pacjentów uświadomienie emocji może nie mieć takiego wpływu na leczenie, jak blokowanie obwodu w systemie lęku według LeDoux. Tacy pacjenci większą korzyść mogą odnieść z farmakoterapii i psychoterapii skoncentrowanej na odpowiedzi na konkretne bodźce wyzwalające reakcję organizmu (LeDoux i Pine, 2016). Natomiast pacjenci o prawidłowej aktywności struktur podkorowych, ale ze zmienionym profilem aktywności w obwodach korowych, mogą odnieść większe korzyści z terapii kładącej nacisk na ponowną ocenę sytuacji, zrozumienie mechanizmu pojawiania się lęku i tworzenia strategii radzenia sobie z tą emocją, wprowadzonej w ramach pierwszej linii leczenia (LeDoux i Pine, 2016).

## Wnioski

Wyniki badań i przedstawione na ich podstawie koncepcje autorstwa Jaaka Pankseppa i Josepha LeDoux dostarczają użytecznych informacji, które mogą służyć prowadzeniu precyzyjnej farmakoterapii. Wiedza na temat podstawowych systemów emocjonalnych mózgu zwraca uwagę na fakt, że różne systemy neurobiologiczne leżą u podłoża stanów określanych w języku potocznym i naukowym jako strach i lęk. Dzięki tej wiedzy możliwy jest bardziej precyzyjny dobór farmakoterapii w zależności od tego, który z układów neurobiologicznych uległ wzbudzeniu w odpowiedzi na jaki bodziec środowiskowy mający znaczenie dla przetrwania jednostki. Koncepcja LeDoux zwraca uwagę, że słowa lęk i strach odpowiadają przeżyciom na poziomie świadomym, możliwe jest jednak wzbudzenie działania fizjologicznych systemów obronnych organizmu bez uświadomienia sobie przez jednostkę podłoża przeżywanego stanu. Ten sam badacz zwraca także uwagę, że „działanie przeciwłękowe” substancji stosowanych w farmakoterapii zaburzeń psychicznych może opisywać szereg zróżnicowanych działań, zarówno rzeczywiste działanie na lęk, jak i efekt zblednięcia emocjonalnego lub wpływu na procesy poznawcze, uwagi i pamięci. ■

Authors declare no conflict of interest and financial support. / Autorzy deklarują brak konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

## References / Piśmiennictwo

1. Barlow DH. Anxiety and its disorders: The nature and treatment of anxiety and panic. Wyd. 2, New York: Guilford Press. Nowy Jork 2002.
2. Beidel DC, Turner SM, Sallee FR, Ammerman RT, Crosby LA, Pathak S. SET-C versus fluoxetine in the treatment of childhood social phobia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46(12): 1622-32.
3. Coric V, Feldman HH, Oren DA, *et al.* Multicenter, randomized, double-blind, active comparator and placebo-controlled trial of a corticotropin-releasing factor receptor-1.

4. Cwojdzńska A, Rybakowski F. Operationalization of Jaak Panksepp's concept of brain emotional systems – Affective Neuroscience Personality Scales. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2015; 10(3), 102-9.
5. Davis KL, Montag C. Selected Principles of Pankseppian Affective Neuroscience. *Front Neurosci* 2019; 12: 1025.
6. Ekman P. *Approaches To Emotion*. Wyd. 1, Psychology Press, Nowy Jork 1984.
7. Fanselow MS, Poulos AM. The neuroscience of mammalian associative learning. *Annu Rev Psychol* 2005; 56: 207-34.
8. Frampton JE. Pregabalin: a review of its use in adults with generalized anxiety disorder. *CNS Drugs* 2014; 28(9): 835-54.
9. Godlewska BR, Harmer CJ. Cognitive neuropsychological theory of antidepressant action: a modern-day approach to depression and its treatment. *Psychopharmacology* 2021; 238(5): 1265-78.
10. Goodwin GM, Price J, De Bodinat C, Laredo J. Emotional blunting with antidepressant treatments: A survey among depressed patients. *J Affect Disord* 2017; 221: 31-35.
11. Gray JA. The neuropsychology of anxiety. *Issues Ment Health Nurs* 1985; 7(1-4): 201-28.
12. Hariri AR, Tessitore A, Mattay VS, Fera F, Weinberger DR. The amygdala response to emotional stimuli: a comparison of faces and scenes. *Neuroimage* 2002; 17(1): 317-23.
13. Hauger RL, Olivares-Reyes JA, Dautzenberg FM, Lohr JB, Braun S, Oakley RH. Molecular and cell signaling targets for PTSD pathophysiology and pharmacotherapy. *Neuropharmacology* 2012; 62(2): 705-14.
14. Lang PJ, Davis M. Emotion, motivation, and the brain: reflex foundations in animal and human research. *Prog Brain Res* 2006; 156: 3-29.
15. Langley C, Armand S, Luo Q, *et al.* Chronic escitalopram in healthy volunteers has specific effects on reinforcement sensitivity: a double-blind, placebo-controlled semi-randomised study. *Neuropsychopharmacology* 2023; 48(4): 664-70.
16. LeDoux JE. *The emotional brain: The mysterious underpinnings of emotional life*. Simon & Schuster. Chicago 1996.
17. LeDoux JE, Pine DS. Using Neuroscience to Help Understand Fear and Anxiety: A Two-System Framework. *Am J Psychiatry* 2016; 173 (11): 1083-93.
18. Luo Q, Holroyd T, Majestic C, Cheng X, Schechter J, Blair RJ. Emotional automaticity is a matter of timing. *J Neurosci* 2010; 30(17): 5825-9.
19. Nelson EE, Panksepp J. Brain substrates of infant-mother attachment: contributions of opioids, oxytocin, and norepinephrine. *Neurosci Biobehav Rev* 1998; 22(3): 437-52.
20. Panksepp J. Primary process affects and brain oxytocin. *Biol Psychiatry* 2009; 65(9): 725-7.
21. Panksepp J. The basic emotional circuits of mammalian brains: do animals have affective lives? *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35(9): 1791-804.
22. Panksepp J. Affective preclinical modeling of psychiatric disorders: taking imbalanced primal emotional feelings of animals seriously in our search for novel antidepressants. *Dialogues Clin Neurosci* 2015; 17(4): 363-79.
23. Panksepp J. The Psycho-Neurology of Cross-Species Affective/Social Neuroscience: Understanding Animal Affective States as a Guide to Development of Novel Psychiatric Treatments. *Curr Top Behav Neurosci* 2017; 30: 109-25.
24. Panksepp J, Fuchs T, Iacobucci P. The basic neuroscience of emotional experiences in mammals: The case of subcortical FEAR circuitry and implications for clinical anxiety. *Applied Animal Behaviour Science* 2011; 129(1): 1-17.
25. Panksepp J, Herman BH, Vilberg T, Bishop P, DeEsquinazi FG. Endogenous opioids and social behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 1980; 4(4): 473-87.
26. Panksepp J, Siviy S, Normansell L. The psychobiology of play: theoretical and methodological perspectives. *Neurosci Biobehav Rev* 1984; 8(4): 465-92.
27. Seligman MEP. Positive psychology: Fundamental assumptions. *The Psychologist* 2003; 16, 126-7.
28. Stahl SM. *Podstawy psychofarmakologii. Teoria i praktyka*. Tom 2. ViaMedica, Gdańsk 2009.
29. Strawn JR, Sakolsky DJ, Rynn MA. Psychopharmacologic treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2012; 21(3): 527-39.
30. Vuilleumier P, Pourtois G. Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia* 2007; 45(1): 174-94.
31. Walkup JT, Albano AM, Piacentini J, *et al.* Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety [published correction appears in *N Engl J Med* 2013; 31; 368(5): 490].
32. Whalen PJ, Kagan J, Cook RG, *et al.* Human amygdala responsiveness to masked fearful eye whites. *Science* 2004; 306(5704): 2061.
33. Wiggins JL, Bedoyan JK, Carrasco M, Swartz JR, Martin DM, Monk CS. Age-related effect of serotonin transporter genotype on amygdala and prefrontal cortex function in adolescence. *Hum Brain Mapp* 2014; 35(2): 646-58.
34. Young SN, Moskowitz DS, Rot M. Possible role of more positive social behaviour in the clinical effect of antidepressant drugs. *J Psychiatry Neurosci* 2014; 39(1): 60-5.
35. Yovell Y. Anxiety – one or two? International Neuropsychological Congress „Neuropsychological analysis: Who needs it?”. Paryż, 27-28.06.2009.
36. Zezula J, Cortés R, Probst A, Palacios JM. Benzodiazepine receptor sites in the human brain: autoradiographic mapping. *Neuroscience* 1988; 25(3): 771-95.
37. Żechowski C. Theory of drives and emotions – from Sigmund Freud to Jaak Panksepp. *Teoria emocji i popędów – od Sigmunda Freuda do Jaaka Pankseppa*. *Psychiatr Pol* 2017; 51(6): 1181-9.