

## CZY NEUROSCIENCE WYJAŚNIA EFEKTY PSYCHOTERAPII SCHIZOFRENII?

### DO NEUROSCIENTIFIC RESEARCHES EXPLAIN THE EFFECTIVENESS OF PSYCHOTHERAPY?

Katedra Psychiatrii CM UJ  
Kierownik: prof. dr hab. Jacek Bomba

**schizophrenia  
neuroscience**

*Autorzy przedstawiają przykłady badań neuroscience związanych z przebiegiem poszczególnych zaburzeń psychicznych. Na ich podstawie stawiają pytania co do możliwości wychwytu zmian w przebiegu psychoterapii schizofrenii, biorąc pod uwagę jej złożoność i niejednorodność.*

**Summary:** Neuroscientific researches explaining the effectiveness of psychotherapy went in three directions. The first, basing on a theory of memory explicit (declarative memory, consciousness) and implicit (non-declarative memory, unconsciousness) aims at the reinterpretation of the mechanisms of psychotherapy. This method is useful in analyzing effects of cognitive psychotherapy but also psychoanalytic orientated psychotherapy which is basing on interpretations and insight.

The second current in such research is connected with the possibility neuroimaging gives to evaluate changes occurring in the course of therapy. According to this method it is possible to show biological mechanisms of therapeutic alliance or reduction of basic fear. The third and last direction investigates changes in metabolism of neural cells in the brain under the influence of pharmacotherapy and psychotherapy. Results of these investigations are particularly interesting showing more specifically changes in the course of psychotherapy rather than pharmacotherapy of depressive disorder. Most of the investigations concern depressive or obsessive – compulsive disorder because of a high homogeneity of these disorders. In schizophrenia, which in contradistinction to them is quite a heterogeneous one, it is difficult to construct a useful scientific design. But the possibility which neuroscience offers to explain the effects of psychotherapy is still nonetheless present.

Od początków dwudziestego wieku nie ma wśród psychiatrów zgody ani jednoznacznego dowodu naukowego na potwierdzenie tezy Kraepelina o nozologicznej jednorodności zaburzeń, nazywanych za Bleulerem schizofrenią. Choć w ciągu niemal stu lat od publikacji tezy Bleulera powstało wiele nowych ujęć i koncepcji wyjaśniających jej istotę — obecnie, pod wpływem psychiatrii amerykańskiej, większość psychiatrów posługuje się nazwą wprowadzoną przez Bleulera na określenie tego zaburzenia rozumianego tak, jak je ujął i nazwał Kraepelin: *dementia praecox*.

Przy braku konsensusu co do granic, istoty i kryterialnych objawów diagnostycznych pewną zgodność udało się jednak osiągnąć. Dotyczy ona złożonej patogenezy schizofrenii. W latach sześćdziesiątych przyjęto, że uczestniczą w niej czynniki biologiczne i psychospołeczne. Pierwsze miały odpowiadać za podatność człowieka na schizofrenię, drugie — za uruchomienie tej choroby.

Koncepcja podatności na zranienie i stres (*vulnerability*) w genezie i dynamice zaburzeń z grupy schizofrenii posłużyła, między innymi, do sformułowania teoretycznych podstaw koncepcji leczenia, nazwanej leczeniem zintegrowanym lub — za Alanem [1] — leczeniem dostosowanym do potrzeb. W różnych wariantach obejmuje ono leczenie farmakologiczne, psychoterapeutyczne, rodzinne, system oddziaływań środowiskowych i społecznych.

Leczenie farmakologiczne ma, w porównaniu z innymi komponentami leczenia zintegrowanego stosunkowo dobrze rozbudowane wyjaśnienie działania substancji chemicznych oraz koncepcje teoretyczne patogenezy schizofrenii. Stanowi je teoria neuroprzebieżnikowa schizofrenii i wyjaśnienie działania leków na drodze modulacji neurotransmisji. Teorie te poddają się operacjonalizacji i umożliwiają prowadzenie eksperymentalnych badań, na przykład na zwierzęcych modelach zaburzenia. Dają też punkt wyjścia syntezy nowych leków.

Nieco inaczej ma się sprawa z teoretycznymi podstawami pozostałych komponentów zintegrowanego leczenia. Psychologiczne i socjologiczne koncepcje genezy zaburzeń schizofrenicznych, łącznie z antypsychiatrycznym zakwestionowaniem ich istnienia w latach siedemdziesiątych, chociaż bardzo atrakcyjne, nie poddawały się rygorom naukowego myślenia obowiązującego we współczesnej medycynie.

Siła argumentacji naukowej oraz niewątpliwa efektywność leków przeciwpsychotycznych w kontroli objawów zaburzeń schizofrenicznych pozwala na łatwe zapomnienie, że koncepcja neuroprzebieżnikowa wymagała znacznej redukcji i zawężenia pola obserwacji naukowej do określonych substancji chemicznych. Model schizofrenii oparty na teoriach neuroprzebieżnikowych jest w istocie zredukowaniem jej do metabolicznej choroby mózgu.

Taka redukcja, zdaniem wielu badaczy schizofrenii, jest nadmierna, uniemożliwia bowiem wyjaśnienie funkcjonowania mózgu w zdrowiu i chorobie. Alanen, cytując Flecka, wzbraniał się przed ujmowaniem ludzkiego funkcjonowania jako retorty chemicznej [1]. Wprowadzając ideę leczenia schizofrenii dostosowanego do potrzeb, podsumowywał wieloletnie doświadczenia psychiatry łączącego praktykę kliniczną z badaniami naukowymi i weryfikowaniem wprowadzanych na bieżąco zmian organizacyjnych w leczeniu chorych na te zaburzenia. Kierunek tych zmian zmierzał do rozszerzenia spektrum metod terapii od psychoanalitycznie zorientowanej psychoterapii do włączania systemowej terapii rodzin i wsparcia środowiskowego, bez rezygnacji z farmakoterapii. Całościowe, zintegrowane, holistyczne podejście terapeutyczne wydaje się od dawna jedynym sensownym rozwiązaniem w leczeniu chorych cierpiących na zaburzenia z grupy schizofrenii. Tak ujmował wskazania do leczenia Kępiński [2, 3], opierając się na domniemaniu możliwości wyjaśnienia funkcjonowania człowieka w zdrowiu i w chorobie w oparciu o jego relacje z innymi i organizację czynnościowych struktur mózgu. W latach sześćdziesiątych ubiegłego wieku podjął próbę zbudowania biologicznego modelu czynności psychicznych, który nazwał

modelem metabolizmu informacyjnego.

Alanen, Kępiński czy Fleck nie mogli przyjąć modelu neuroprzekaźnikowego za wystarczający ze względu na humanistyczne podstawy ich myślenia psychiatrycznego. Rozwój nauki o mózgu (neuroscience) pokazuje, z całkiem innej perspektywy, że mieli rację. Zdobyta w ostatniej dekadzie wiedza kazała porzucić nadzieje na wyjaśnienie występowania chorób psychicznych, w tym zaburzeń z grupy schizofrenii, obecnością jednej mutacji genetycznej. Genetyka molekularna pozwoliła dostrzec, że matryca pamięci zawarta w chemicznej strukturze genu jest punktem wyjścia budowania białek i konstruowania funkcjonalnych połączeń neuronalnych, a jej uruchomienie i rodzaj aktywności jest związany ze środowiskiem. Co więcej, nie idzie tu o środowisko chemiczne — dostarczanie substratów niezbędnych do syntezy — ale o całość oddziaływań otoczenia. Zostało to udowodnione na drodze badań wpływu stresu na ekspresję genów.

Drugim znaczącym czynnikiem rozszerzającym naszą wiedzę o związku czynności mózgu z oddziaływaniami środowiskowymi są wyniki badań nad wpływem relacji matka—dziecko na rozwój czynnościowych struktur mózgu. Badania prowadzone głównie na zwierzętach, ale także, gdy możliwe jest stosowanie metod nieinwazyjnych, również na ludziach, dostarczają dowodów na wpływ tej relacji na rozwój struktur czynnościowych (połączeń neuronalnych) między jądrem migdałowatym (amygdalea) a korą przedczołową [4, 5] oraz na sprawność neurohormonalną układu reakcji na stres. Te szczegółowe (można też uważać, że fragmentaryczne) dane dostarczają wyjaśnień wyników badań już od dawna wskazujących na zwiększone ryzyko wystąpienia schizofrenii u osób, które doznały deprivacji kontaktu rodzicielskiego w dzieciństwie — z badań zespołu Agid [6] wynika, że aż 3,8-krotnie, jeśli utrata rodzica ma miejsce przed 17 rokiem życia, a 4,3-krotnie — jeśli przed 9 rokiem życia. Istotność tych osiągnięć badawczych leży w tym, że budują pomost między biologicznym a psychologicznym podejściem do rozumienia zaburzeń psychicznych i ich leczenia.

Jeszcze ciekawsze wydają się wyniki badań Kandela [za: 7] nad pamięcią. Rozszyfrowanie pamięci jako stymulacji ekspresji genów odpowiedzialnych za syntezę białek umożliwiających funkcjonowanie neuronu — pod wpływem doświadczenia (uczenie się) przyniosło mu Nagrodę Nobla. Redukcja, jakiej dokonał Kandel, polegała na wyborze mózgu zwierzęcego, najprostszego z możliwych, do prowadzenia badań uczenia się a więc zapamiętywania. Był to mózg ślimaka morskiego, który jest rzeczywiście niezwykle prosty w zestawieniu z mózgiem ludzkim. No i oczywiście nikt nie opisał schizofrenii ślimaków. Niemniej jednak, to na tym modelu udało się Kandelowi udowodnić, że uczenie się skutkuje zmianami biochemicznymi i czynnościowo-strukturalnymi.

Empiryczne badania nad neuronaukowym wyjaśnianiem efektywności psychoterapii posunięte zostały już dość daleko. Toczą się zasadniczo w trzech kierunkach. Opierając się na teorii pamięci *explicite* (pamięć deklaratywna, świadomość) i pamięci *implicit* (pamięć niedeklaratywna, podświadomość) — konstrukcjami stworzonymi na podstawie poznania neuroscience i na jej potrzeby — podejmuje się reinterpretację mechanizmów działania psychoterapii. Jest to metoda użyteczna w analizowaniu terapii behawioralno-poznawczej, ale także terapii analitycznej opartej na interpretacjach i przepracowaniu [8].

W innych badaniach wykorzystano możliwości czynnościowego neuroobrazowania i dokonano eksperymentalnej oceny zmian czynności mózgu w sytuacji terapeutycznej lub pod wpływem psychoterapii. Pozwoliło to na wyjaśnienie biologicznych mechanizmów terapeutycznej relacji interpersonalnej i udowodnienie możliwości np. redukcji lęku pod-

stawowego w psychoterapii. Trzeci nurt badań porównuje zmiany w nasileniu metabolizmu mózgowego, także za pomocą neuroobrazowania czynnościowego, pod wpływem leków psychotropowych i psychoterapii. I tu wyniki są niezwykle interesujące, ponieważ wykazują, na przykład w leczeniu depresji, większą specyficzną zmian pod wpływem psychoterapii niż pod wpływem leków przeciwdepresyjnych [9].

### **Psychoterapia w leczeniu osób ze schizofrenią**

Praktyka kliniczna i wyniki długotrwałych, prospektywnych badań nad przebiegiem zaburzeń schizofrenicznych [1] przemawiają raczej na korzyść stosowania leczenia zintegrowanego, w którym jest miejsce na psychoterapię. Podejmowano ją, wychodząc z różnych założeń teoretycznych oraz w różnych formach i modalnościach. Ale chyba żadna z nowoczesnych (dwudziestowiecznych) metod psychoterapii nie ogłosiła swojej nieskuteczności.

Poddawano krytycznej ocenie możliwość stosowania tych technik psychoterapii, których realizacja wymaga obciążenia pacjenta stresem rozwiązywania problemu, na przykład przepracowania uświadamianego w toku terapii psychoanalitycznej konfliktu intrapsychicznego. Wobec mniejszej umiejętności radzenia sobie ze stresem, co stanowi podstawę teorii *vulnerability*, oczywiście wydaje się unikanie w leczeniu sytuacji zwiększającej ryzyko wystąpienia dekompensacji psychicznej w stresie. Ale, nawet w terapiach psychodynamicznych, tylko niewiele podejść opiera się na nasilaniu stresu w wyniku interpretacji, a i te wymagają starannej kwalifikacji wstępnej. Głębokość konfliktów wewnątrzpsychicznych domniemywanych jako podłoże schizofrenii jest z założenia przeciwwskazaniem do ich stosowania (np. short term anxiety provoking psychotherapy).

W ostatnich latach na popularności zyskują te sposoby postępowania psychoterapeutycznego, które sprzyjają współpracy pacjenta w leczeniu, rozszerzają jego wiedzę o chorobie i metodach jej leczenia oraz zapobiegania nawrotom — takie jak psychoedukacja, te, które poprawiają jakość życia chorego i jego bezpośredniego otoczenia — takie jak terapia rodzinna, kognitywno-behawioralna i długoterminowa terapia grupowa z włączeniem różnych modalności niespecyficznych (na przykład sztuka).

Niezależnie od tego, jaka jest teoretyczna podstawa poszczególnych kierunków postępowania psychoterapeutycznego, podkreśla się znaczenie czynników określanych jako nieswoiste czynniki psychoterapeutyczne: oparcie emocjonalne w terapii, poczucie bezpieczeństwa w relacji indywidualnej lub grupowej, poczucie sensowności działania terapeutycznego.

Widać to wyraźnie w wynikach longitudinalnych badań krakowskich, w których subiektywny czynnik zadowolenia z relacji z terapeutą okazał się jednym z najważniejszych predyktorów przebiegu choroby [10]. Jeszcze dalej posuwa wnioskowanie Alanen [1], poszukując wskazań do dostosowania typu psychoterapii do potrzeb pacjenta, w tym także do takiego, który ma szansę w najlepszy sposób, w indywidualnym przypadku, stworzyć poczucie bezpieczeństwa i dać oparcie pacjentowi.

### **Badania nad efektami psychoterapii w leczeniu schizofrenii**

Opracowanie wzoru oceny efektów psychoterapii w leczeniu schizofrenii jest bardzo

trudne, jeśli w ogóle możliwe. Wyniki programów badawczych oceniających efektywność psychoterapii psychodynamicznej, rozpoczętych przed wprowadzeniem leczenia farmakologicznego, nie były optymistyczne [11]. Nasze własne, krakowskie prace nad oceną efektywności psychoterapii grupowej w leczeniu adolescentów ze schizofrenią [12], prowadzone metodą naturalistyczną (bez wstępnej kwalifikacji ani przypadkowego doboru porównywanych grup), w pięcioletniej katamnezie wskazywały na osiągnięcie celu terapeutycznego, jakim była poprawa subiektywnej potrzeby kontaktu interpersonalnego. Równocześnie jednak nie obserwowaliśmy poprawy umiejętności realizowania tej potrzeby.

Zmiany pozostawały też bez związku z dalszym przebiegiem choroby. Ale wyniki tego badania, podobnie jak i bardziej finezyjnych programów badawczych efektywności psychoterapii w leczeniu schizofrenii omawianych przez Alanena [1], są bardzo trudne do interpretacji głównie dlatego, że psychoterapia stanowi w nich jeden z elementów zintegrowanego postępowania leczniczego. Inny krakowski program [13] zmierzający do oceny efektów psychoterapii w leczeniu schizofrenii porównywał losowo dobraną grupę osób chorych leczonych w ramach programów, które różniły się między sobą obecnością komponentu oddziaływania grupowego i wczesnorehabilitacyjnego. Wieloletnia obserwacja prowadziła do wniosków, że elementy tworzące część psychoterapeutyczną programu leczenia mają korzystny wpływ na przebieg choroby, jeżeli stosowane są według określonych wskazań indywidualnych.

Wykorzystanie tych wyników w praktyce klinicznej wyraziło się dostosowywaniem programu terapeutycznego do potrzeb pacjentów. W szczególności w długoterminowym programie leczenia środowiskowego [14, 15] wzięto pod uwagę pomoc w budowaniu sieci podtrzymania społecznego, pracę z rodzinami, rehabilitację pomagającą znaleźć pracę, wsparcie w aktywnościach towarzyskich. Trafność takiego wyboru, zróżnicowanego, a zintegrowanego postępowania psychoterapeutycznego, wyraża się korzystnymi wynikami oceny poziomu jakości życia [16].

Wyniki badań krakowskich można dołączyć do tych, które odpowiadają twierdząco na pytanie, czy psychoterapia ma zastosowanie w leczeniu osób ze schizofrenią. Co więcej, podtrzymują też słuszność odpowiedzi wskazującej na celowość doboru sposobów postępowania psychoterapeutycznego do potrzeb i możliwości określonej osoby, a także i tej, która mówi, że psychoterapia powinna być uwzględniana w kompleksowym postępowaniu leczniczo-rehabilitacyjnym.

Pytanie, jakie stawiamy sobie teraz, dotyczy możliwości wyjaśnienia mechanizmów, które dają terapeutyczny efekt.

Zależnie od podstawowego systemu założeń teoretycznych psychoterapii, możemy odwoływać się do psychoanalitycznej idei rekonstrukcji *ego* i wzmacniania jego mechanizmów obronnych, lub do neopschoanalitycznej — rekonstrukcji *self* i możliwości nawiązania relacji z obiektem, albo, opierając się na założeniach teorii uczenia się, poszukiwać wyjaśnienia w opanowywaniu skuteczniejszych społecznie zachowań, czy wreszcie szukać w zmianie stereotypów poznawczych źródeł redukcji negatywnych emocji.

Przykładem niech będzie próba zbadania, czy i w jaki sposób w toku terapii zmieniają się sposoby radzenia sobie z sytuacjami trudnymi. Odwołując się do teorii podatności na stres, postrzega się psychoterapię jako sposób zmieniający metody radzenia sobie ze

stresem na bardziej efektywne.

Badanie prowadzono na oddziale dziennym, na którym psychoterapeutyczny komponent postępowania obejmuje codzienne zebrania społeczności, codzienną psychoterapię grupową zorientowaną na komunikację i budowanie wglądu w chorobę oraz zajęcia nastawione na ekspresję pozawerbalną i podnoszenie kompetencji społecznych: m.in. zajęcia ruchowe, taneczne, trening umiejętności społecznych, psychorysunek, milieu. Równolegle każdy pacjent pozostaje w indywidualnym kontakcie terapeutycznym dostosowanym do jego potrzeb i możliwości. Oceniano zmiany w repertuarze mechanizmów obronnych za pomocą kwestionariusza DSQ 40 [17], porównując wyniki przed leczeniem i po leczeniu, a także zmiany w obrazie psychopatologicznym mierzone za pomocą skali PANSS [18]. Wyniki badania, zgodnie z oczekiwaniami, wykazały znaczącą statystycznie poprawę w stosowaniu przez leczonych mechanizmów obronnych ocenianych jako dojrzałe. Ponadto stwierdzono, że niższy poziom objawów negatywnych, mierzonych za pomocą PANSS oraz wyższe na początku leczenia wskaźniki posługiwania się dojrzałymi mechanizmami obronnymi wiązały się z korzystniejszymi wynikami terapii. Nie wykazano natomiast wpływu poprawy w zakresie mechanizmów obronnych na zmniejszenie się natężenia objawów.

Uzyskanie wyniku budzą u prowadzących pewne wątpliwości. Zbliżone są do takich, jakie często uzyskuje się, badając efektywność leczenia. Osoby łatwiej poddające się leczeniu osiągają większe korzyści. Nadal jednak nie wiadomo, dlaczego.

Jedną z możliwości poszukiwania wyjaśnienia jest rola niespecyficznych czynników psychoterapii, a w szczególności warunków umożliwiających pacjentowi znalezienie poczucia bezpieczeństwa, oparcia w relacji terapeutycznej.

Neuroscience i techniki obrazowania czynnościowego mózgu otwierają dzisiaj nadzieje na znalezienie odpowiedzi na kilka kluczowych w tym zakresie pytań. W psychoterapii interpersonalnej osób depresyjnych udało się wykazać zmiany normalizacyjne w metabolizmie w korze przedczołowej, jądrze ogoniastym i wzgórzu (spadek aktywności) oraz płatach skroniowych (wzrost) [19]. W wyniku terapii behawioralnej osób z zespołem obsesyjno-kompulsywnym wykazano spadek aktywności metabolicznej w prawym jądrze ogoniastym [20]. Na podstawie tych doniesień można ostrożnie wnosić o wpływie psychoterapii na aktywność czynnościowych struktur mózgowych związanych z regulacją emocji, głównie lęku. Zapewne zatem można zbudować wzór badania zmian rozkładu i dynamiki aktywności mózgu podczas i w wyniku psychoterapii osób ze schizofrenią. Wydaje się jednak, że w dotychczasowych badaniach nieprzypadkowo skupiono się na badaniach takiego efektu u osób z depresją i zespołem obsesyjno-kompulsywnym. W porównaniu z tymi dwoma — zaburzenia schizofreniczne cechują się większą niejednorodnością, co znacznie komplikuje opracowanie planu badawczego. Ale możliwość zwrócenia się ku neuronauce w celu wyjaśnienia roli oddziaływań psychoterapeutycznych dopiero się zarysowuje.

#### Piśmiennictwo

1. Alanen YO. Schizofrenia, jej przyczyny i leczenie dostosowane do potrzeb. Warszawa: IPiN; 2000.
2. Kępiński A. Rytm życia. Kraków: WL; 1972.
3. Kępiński A. Schizofrenia. Warszawa: PZWL; 1972.
4. Schore AN. Effects of a secure attachment relationship on right brain development, affect regulation, and

- infant mental health. *Inf. Ment. Health J.* 2001; 22 (1–2), 7–66.
5. Schore AN. The effects of early relational trauma on right brain development, affect regulation, and infant mental health. *Inf. Ment. Health J.* 2001; 22 (1–2): 201–269.
  6. Agid O, Shapira B, Zislin J, Ritsner M, Hanin B, Murad H, Troudart T, Bloch M, Horesco-Levy U, Lerer B. Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 1999; 4: 163–172.
  7. Kandel ER, Mack S. A parallel between radical reductionism in science and in art. W: LeDoux J, Dębiec J, Moss H, red. *The Self. From soul to brain. Annals of the New York Academy of Sciences* 2003, v. 1001.
  8. Cozzolino LJ. *Neuronauka w psychoterapii*. Poznań: Zysk i s-ka; 2004.
  9. Rybakowski J. Neurobiologiczne aspekty teorii i praktyki psychoterapii. *Psychiatr. Pol.* 2002; 36: 1: 5–15.
  10. Cechnicki A. Analiza wpływu wybranych czynników na wyniki leczenia chorych na schizofrenię w oddziale dziennym. Wyniki badań. *Psychoter.* 1992 (3): 37–46.
  11. McGlashan T.H.: The Chesnut Lodge follow-up study. I. Follow-up methodology and study sample. II. Long-term outcome of schizophrenia and the affective disorders. *Arch. Gen. Psychiatr.* 1984, 89, 196–204.
  12. Orwid M, Badura W, Bomba J, Mellibruda L, Pajor Z. 5-year follow-up study of adolescent schizophrenics psychopathological dynamics and results of group psychotherapy. W: Jørstad, Ugelstad E, red. *Schizophrenia 75. Psychotherapy Family Studies*. Oslo: Universitetsforlaget 1975/6.
  13. Cechnicki A. Analiza wpływu wybranych czynników na wyniki leczenia w obszarze społecznym. Krakowskie prospektywne badania przebiegu schizofrenii. W: *Badania nad schizofrenią*. 1998, I (1), s. 37–48.
  14. Cechnicki A. Dziesięć lat oddziały dziennego dla chorych na schizofrenię — opis programu terapeutycznego. *Psychoter.* 1992; 2:
  15. Cechnicki A, Kaszyński H. Programy rehabilitacji zawodowej i pracy dla osób chorych na schizofrenię — rozwiązania krakowskie. *Post. Psychiatr. Neurol.* 2000; 9: 427–434.
  16. Cechnicki A, Valdes M. Związki między jakością życia osób chorych na schizofrenię a nasileniem zaburzeń chorobowych. *Wiad. Psychiatr.* 2001; 4 (4): 1–9.
  17. Andrews G, Singh M, Bond M. The Defence Style Questionnaire. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1993; 181: 246–256.
  18. Cichocki Ł. Zmiana mechanizmów obronnych ego u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii w trakcie terapii w oddziale dziennym. *XLI Zjazd Naukowy Psychiatrów Polskich*, Warszawa 2004.
  19. Brody AL, Saxena S, Stoessel P, Gillies LA, Fairbanks LA, Allborzian S, Phelps ME, Huang S-C, Wu HM, Ho MK, Au SC, Maidment K, Barter LR. Regional brain metabolite changes in patients with depression treated with paroxetine or interpersonal therapy. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2001; 58: 631–640.
  20. Baxter LR, Schwartz M, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Mazziotta JC, Alayraki A, Selin CE, Freng HK, Munford PL. Caudate glucose metabolite changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1992; 49: 681–689.

