

Pohľad do mozgu

Ako psychoterapia mení mozog

Peter Minárik

Sanofi-aventis Pharma Slovakia, s.r.o., Bratislava
Adresa: Peter Minárik, Sanofi-aventis Pharma Slovakia,
s.r.o., Žilinská 7-9, 811 05 Bratislava, Slovensko

Psychoterapia má svoje nezastupiteľné miesto v liečbe psychiatrických ochorení. Medicínsky prínos psychoterapie bol vyhodnotený v množstve klinických štúdií. Dnes kvalita dôkazov o prínose psychoterapie v jednotlivých odvetviach medicínskej praxe má v mnohých prípadoch silu medicíny založenej na dôkazoch (evidence based medicine). Z nedávno publikovaných výsledkov v tejto oblasti je možné ako príklad uviesť využitie psychoterapie (kognitívnej terapie, behaviorálnej terapie, kognitívno behaviorálnej terapie) v liečbe hypochondrickej poruchy (Thomson a Page, 2007), alebo kombinácia psychoterapie (behaviorálnej terapie, kognitívno behaviorálnej terapie) a antidepresíva v liečbe panickej poruchy s/bez agorafóbie (Furukawa a spol., 2007).

Zostáva však paradoxom, že naše poznatky o neurobiologickom základe psychoterapie sú veľmi obmedzené. Prielom v tejto oblasti nastal až v posledných rokoch vďaka využitiu moderných zobrazovacích techník ako sú fMRI (functional magnetic resonance imaging), PET (positron emission tomography) a SPECT (single photon emission computed tomography). Uvedené zobrazovacie techniky umožňujú sledovať zmeny metabolickej aktivity v mozgu u pacienta alebo prietoku krvi jednotlivými časťami mozgu, čo odráža taktiež

intenzitu metabolickej aktivity. V štandardnom usporiadaní štúdie sa registrácia u jednotlivých pacientov s daným ochorením robí pred začatím liečby a po jej skončení (Linden, 2006). Zobrazovacie techniky neumožňujú určenie molekulárnych dráh pôsobenia psychoterapie, ale pomáhajú definovať cieľové oblasti mozgu pre výskum molekulárnej psychiatrie.

Moderný výskum duševných porúch ukázal, že tieto majú svoju genetickú zložku a tiež bol potvrdený vplyv okolia. Výsledný stav je výsledkom vzájomnej interakcie génov a vplyvu okolia. Na základe uvedenej skutočnosti je možné logicky predpokladať vplyv psychoterapie na aktivitu procesov prebiehajúcich v mozgu a to na úrovni metabolických procesov a/alebo na úrovni expície génov (Mundo, 2006). Pozornosť sa hlavne sústreďuje na oblasť depresívnej poruchy, obsesívno-kompulzívnej poruchy a vybraných úzkostných porúch (fóbie).

Priekopníckymi prácami boli štúdie s použitím PET techniky s využitím fluórdeoxyglukózy, ktoré ukázali, že v prípade pacientov s obsesívno-kompulzívnou poruchou dochádza k zvýšenému bazálnemu metabolizmu glukózy v oblasti pravého spodinového mozgového jadra. Liečba s využitím antidepresíva zo skupiny SSRI fluoxetínu alebo psychoterapie (behaviorálna terapia) bola rovnako účinná v reverzibilnej korekcií uvedeného bazálneho metabolizmu glukózy. Zníženie bazálneho metabolizmu glukózy korelovalo so zlepšením klinického obrazu pacientov (Baxter a spol., 1992). Nasledujúce práce potvrdili uvedenú skutočnosť a ukázali tiež na ďalšie skutočnosti v oblasti pravej hemisféry, ako je zvýšenie mozgovej aktivity meranej už spomínanou PET-fluórdeoxyglukóza technikou v oblasti medzi štruktúrami mozgu – orbitofrontálny závit a spodinové mozgové jadro – a v oblasti medzi štruktúrami mozgu – orbitálny závit a talamus. V prípade použitia kognitívno behaviorálnej terapie došlo k podstatnému zníženiu metabolickej aktivity v uvedených častiach mozgu. Zníženie metabolickej aktivity opäť korelovalo so zlepšením klinického obrazu pacientov. Z uvedených experimentálnych výsledkov je zjavné, že tieto štruktúry mozgu majú úlohu pri symptómoch obsesívno-kompulzívnej poruchy (Schwartz a spol., 1996). Uvedené skutočnosti boli nezávisle potvrdené meraním zvýšeného prietoku krvi v mozgu s využitím počítačovej tomografie (Nakatani a spol., 2003).

Najkonzistentnejšie výsledky pochádzajú z výskumov využitia psychoterapie u pacientov s úzkostnými poruchami, hlavne pri liečbe fóbií. Výhoda štúdií fóbií je daná možnosťou kontrolovane navodiť podmienky vedúce k vznikom symptómov, napr. kontakt s pavúkmi v prípade arachnofóbie. Kognitívno behaviorálna terapia má za následok zníženie metabolickej aktivity v limbických a paralimbických oblastiach mozgu. Je zaujímavé, že podobné zistenie bolo urobené aj u pacientov úspešne liečených s použitím antidepresív zo skupiny SSRI. Táto skutočnosť opäť naznačuje, že psychoterapia a farmakoterapia má isté spoločné biologické mechanizmy účinku. V oblasti úzkostných porúch boli štúdie zamerané na panickú poruchu, sociálnu fóbiu a arachnofóbiu.

V prípade sociálnej fóbie navodenej za kontrolovaných podmienok ako nevyhnutnosť vystúpenia s prejavom na verejnosti (vonkajší stimul), boli pomocou PET techniky sledované zmeny prietoku krvi (sekundárny parameter k neuronálnej aktivite) vo vybraných oblastiach mozgu. Výsledky ukázali na zvýšenú aktivitu v oblasti amygdaly a hipokampusu. Úspešná liečba kognitívno behaviorálnou terapiou alebo antidepresívom zo skupiny SSRI citalopramom viedla k redukcii aktivity v amygdale a hipokampe. Ide o zaujímavé zistenie, že farmakologická a psychoterapeutická liečba viedli zhodne k zmenám aktivity v rovnakej časti limbického systému (Furmark a spol., 2002).

Výskum arachnofóbie s použitím fMRI techniky ukázal, že u senzitivných jedincov pri navodení symptómov zámernými vonkajšími stimulmi (premietanie obrázkov a následne filmov o pavúkoch) došlo k aktivácií pravého laterálneho prefrontálneho kortexu, parahipokampového závitú a oblastí kortexu spojených s vizuálnymi vnemami. Autori prisudzujú aktiváciu laterálneho prefrontálneho kortexu použitiu metakognitívnych stratégií cielených na samoregulácii strachu vzniknutého vplyvom vonkajších stimulov (pavúkmi), zatiaľ čo aktivácia parahipokampového závitú môže byť vo vzťahu k automatickej aktivácii pamäti vedúcej k obrannému správaniu. Po úspešnom ukončení kognitívno behaviorálnej terapie u jedincov nebola zistená žiadna významne zvýšená aktivita v laterálnom prefrontálnom kortexe a parahipokampom závitú pri opakovanom navodení vonkajších stimulov. Z uvedenej skutočnosti možno vyvodíť záver, že daná psychoterapia môže viesť k regionálnym adaptačným zmenám v mozgu u jedincov s úzkostnými poruchami (Paquette a spol., 2003). Podobne aj ďalšia štúdia s pacientmi trpiacimi arachnofóbiou so zámerne navodenými symptómami (fyzický kontakt s pavúkmi) s využitím fMRI techník potvrdila účinnosť kognitívno-behaviorálnej terapie, ktorá viedla k poklesu aktivity v oblasti predného cingulárneho kortexu a inzulý po opakovanom vystavení vonkajším stimulom. Zvýšená aktivita v uvedených dvoch oblastiach mozgu je spojená s arachnofóbiou, zatiaľ čo pokles uvedenej aktivity koreluje s úspešnosťou liečby. Zníženie aktivity v uvedených dvoch oblastiach môže odrážať zoslabenie afektívnej odpovede k pavúkom po úspešnej liečbe (Straube a spol., 2006).

V oblasti výskumu panicky poruchy prebehla štúdia s použitím PET-fluórdeoxyglukóza techniky zameraná na vyhodnotenie kognitívno-behaviorálnej terapie. Závažnosť panicky poruchy sa hodnotila podľa stupnice Panic Disorder Severity Scale. Úspešná psychoterapia hodnotená podľa poklesu skóre v uvedenej stupnici viedla k zmenám v metabolických aktivitách mozgu. V častiach mozgu pravý dolný spánkový závit, horný a dolný čelový závit sa zistila znížená metabolická aktivita, naopak v oblasti hlavne ľavej hemisféry dolný čelový závit, stredný spánkový závit a inzulá zvýšená metabolická aktivita. Je možné zhrnúť, že kognitívno-behaviorálna terapia môže pozitívne meniť metabolizmus mozgu u jedincov s panickou poruchou (Praško a spol., 2004).

U pacientov s veľkou depresívnou poruchou bolo zobrazovacími technikami zistené zvýšenie metabolickú aktivity

v prefrontálnom kortexe, spodinovom mozgovom jadre, talame a naopak zníženie metabolickú aktivity v spánkovom laloku (Brody a spol., 2001). Predpokladá sa, že dorzálne mozgové štruktúry (napr. dorzolaterálny prefrontálny kortex) majú zníženú aktivitu a ventrálne mozgové štruktúry (napr. ventrolaterálny prefrontálny kortex) zvýšenú aktivitu počas veľkej depresívnej poruchy (Drevets, 1998). V prípade veľkej depresívnej poruchy bol študovaný prietok krvi jednotlivými časťami mozgu (parameter odrážajúci metabolickú aktivitu mozgu) s využitím SPECT zobrazovacej metódy u pacientov liečených antidepresívom zo skupiny SNRI venlafaxínom alebo interpersonálnou psychoterapiou. U pacientov liečených venlafaxínom bola zistená zvýšená metabolická aktivita v oblasti pravých bazálnych ganglií a pravého zadného spánkového kortexu. V skupine pacientov liečených interpersonálnou psychoterapiou bola zvýšená metabolická aktivita zaznamenaná v oblasti pravých bazálnych ganglií a limbického pravého zadného cingulárneho kortexu (Martin a spol., 2001). Interpersonálna psychoterapia v porovnaní s antidepresívom zo skupiny SSRI paroxetínom bola študovaná aj PET-fluórdeoxyglukóza technikou. Po skončení liečby skupina liečená paroxetínom mala zníženú metabolickú aktivitu v oblasti ľavého a pravého prefrontálneho kortexu a predného cingulárneho závitú. V skupine pacientov liečených interpersonálnou psychoterapiou bola znížená metabolická aktivita zaznamenaná len v oblasti pravého prefrontálneho kortexu a predného cingulárneho závitú (Brody a spol., 2001). Obe práce ukázali, že interpersonálna psychoterapia bola rovnako účinná v normalizácii uvedených metabolických abnormalít ako antidepresíva paroxetín a venlafaxín. Aj keď na druhej strane zníženie hodnôt v Hamiltonovej škále depresie bolo väčšie pri antidepresívach (Brody a spol., 2001; Martin a spol., 2001).

Celkový obraz je zrejme oveľa zložitejší. Bude nevyhnutné rozlíšiť, ktoré oblasti mozgu prispievajú k zlepšeniu symptómov ochorenia a ktoré prispievajú k samotnému mechanizmu danej liečby (Etkin a spol., 2005). Ďalšie práce ukázali, že v prípade pacientov s veľkou depresívnou poruchou liečených kognitívno-behaviorálnou terapiou v porovnaní s pacientmi liečenými antidepresívom paroxetínom pozorujeme metabolické zmeny merané PET technikou s využitím fluórdeoxyglukózy v rovnakých, ale aj rozdielnych častiach mozgu ako odpovede na liečbu. V prípade psychoterapie bola zistená zvýšená metabolická aktivita glukózy v oblastiach mozgu – hipokampus, Brodmanova oblasť 24, naopak znížená metabolická aktivita v dorzálnom, ventrálnom a mediálnom frontálnom kortexe. U pacientov liečených paroxetínom bol tento obraz odlišný, zvýšená metabolická aktivita v prefrontálnej oblasti a znížená metabolická aktivita v oblasti hipokampu a Brodmanovej oblasti 25 (Goldapple a spol., 2004). Môžeme zhrnúť, že kognitívno-behaviorálna terapia podobne ako antidepresíva ovplyvňuje depresiu pôsobením v špecifických limbických a kôrových oblastiach. Špecifické zmeny napr. vo frontálnom kortexe a hipokampe môžu odrážať špecifický mechanizmus psychoterapie v porovnaní s liečbou s antidepresívom paroxetínom (Beauregard, 2007).

Zaujímavým prípadom je porovnanie vplyvu psychodynamickej psychoterapie na hustotu sérotonínových transportérov v strednom mozgu a dopamínových transportérov v striate u pacientov s atypickou depresiou v porovnaní s pacientmi s typickou depresiou. Rozdelenie pacientov na skupinu s atypickou depresiou a typickou depresiou bolo urobené podľa definície DSM IV. Sérotonínové transportéry regulujú sérotonínový prenos mechanizmom vycytávania sérotonínu zo synaptickej štrbiny. Niektoré štúdie ukázali na zníženú hustotu sérotonínových transportérov v strednom mozgu u pacientov s veľkou depresívnou poruchou v porovnaní so zdravými jedincami, na druhej strane iné štúdie túto skutočnosť nepotvrdili (Joensuu a spol., 2007; Herold a spol., 2006). V prípade pacientov s atypickou depresiou pomocou SPECT techniky s využitím špecifických značených ligandov bola zistená signifikantne zvýšená hustota sérotonínových transportérov v strednom mozgu po skončení psychodynamickej psychoterapie. Uvedený rozdiel nemožno jednoducho vysvetliť rozdielmi v klinickom obraze depresie počas 12-mesačnej liečby meranými pomocou Hamiltonovej škály depresie. Pri dopamínových transportéroch nebol zistený žiadny rozdiel medzi uvedenými dvomi skupinami pacientov (Lehto a spol., 2007). Autori predpokladajú doteraz neznámy adaptačný mechanizmus u pacientov s atypickou depresiou, ktorý sa prejavuje zvýšenou biosyntézou sérotonínových transportérov alebo zvýšeným počtom sérotonínových nervových zakončení, čo v oboch možnostiach vedie k zvýšeniu sérotonínovej aktivity. V prípade potvrdenia uvedených skutočností ďalšími štúdiami bude možné usudzovať, či psychoterapia má podobný mechanizmus účinku ako sérotonínové antidepresíva (Lehto a spol., 2007).

Zobrazovacie techniky majú svoje technické limity. Otázkou zostáva, čo nám môžu povedať o molekulárnych mechanizmoch pôsobenia psychoterapie. Jeden zo všeobecných záverov môže byť, že výsledky štúdií psychoterapeutických intervencií s využitím zobrazovacích techník sú v zhode s doterajšími poznatkami o neurochemických a neurobiologických modeloch duševných porúch. Druhým záverom je skutočnosť, že existuje paralela medzi farmakologickými a psychoterapeutickými intervenciami (Linden, 2006). Zostáva otvorená otázka, ktoré z neurotransmitterov sú dôležité pri psychoterapeutickej liečbe. V tejto oblasti sa však pohybujeme v oblasti úvah vychádzajúcich z nepriamych dôkazov. Antidepresíva zo skupiny SSRI sa viažu na sérotonínové transportéry v oblastiach mozgu, kde zobrazovacie techniky ukázali na znížený prietok krvi alebo metabolizmus glukózy v skupine pacientov, u ktorých bola úspešná farmakologická liečba s SSRI, napr. amygdala v prípade sociálnej fóbie alebo striatum v prípade obsesívno-kompulzívnej poruchy. Pretože spätné vycytávanie sérotonínu predstavuje na molekulovej úrovni energeticky náročný proces, môže zníženie metabolickej aktivity po liečbe s SSRI odrážať zníženú aktivitu sérotonínových transportérov v dôsledku naviazania sa molekúl SSRI (Linden, 2006; Beauregard, 2007). U pacientov liečených kognitívno-behaviorálnou terapiou v prípade obsesívno-kompulzívnej poruchy bolo pozorované zníženie metabolickej aktivity glukózy v striate (Baxter a spol.,

1992). Podobne u pacientov so sociálnou fóbiou bol zistený znížený prietok krvi v limbickej oblasti po kognitívno-behaviorálnej terapii (Furmark a spol., 2002). Uvedená skutočnosť podporuje záver, že mechanizmus pôsobenia psychoterapie minimálne pri úzkostných poruchách môže byť daný sérotonínovým systémom (Linden, 2006).

V prípade depresívnej poruchy poznanie molekulovej cesty pôsobenia psychoterapie zostáva zatiaľ zahalené tajomstvom. Základ pre úvahy ponúkajú štúdie s nefarmakologickou liečbou depresie. Terapeutický účinok úplnej spánkovej deprivácie je spojený so zníženou obsadenosťou dopamínových receptorov D2 a tak so zvýšeným uvoľňovaním dopamínu a so zníženým prietokom krvi v bazálnom mozgovom jadre (Ebert a spol., 1994). Zníženie metabolizmu glukózy v prednom cingulárnom kortexe bolo zistené u pacientov s veľkou depresívnou poruchou, ktorí reagovali na interpersonálnu psychoterapeutickú liečbu (Brody a spol., 2001). Táto skutočnosť môže naznačovať na istú úlohu dopamínu v mechanizme účinku interpersonálnej psychoterapie. Na druhej strane nemožno vylúčiť vplyv iných neurotransmitterov. Zníženie metabolizmu glukózy v laterálnom prefrontálnom kortexe po interpersonálnej psychoterapii alebo kognitívno-behaviorálnej terapii sa pripisuje tiež zvýšenej koncentrácii serotonínu v synapse. Pravdepodobné výsledný efekt je výsledkom účinku viacerých neurotransmitterov. Zobrazovacie techniky identifikovali významné oblasti mozgu, napr. hipokampus, bazálne gangliá, laterálny prefrontálny kortex z hľadiska patofyziológie depresie a teraz je na molekulárnej psychiatrii vysvetliť vlastný mechanizmus.

Napriek istým limitom štúdií, ako napr. relatívne malé vzorky pacientov, korekcia na objemové zmeny v niektorých častiach mozgu, najmä lokálne zmeny v šedej kôre mozgovej, ukazujú, že psychoterapia spôsobuje zmeny v mozgu na úrovni metabolických procesov a/alebo géovej exprese (Gabbard, 2000). Niektoré z týchto zmien zodpovedajú procesom, ktoré sú navodené farmakoterapiou. Na druhej strane iné zmeny sú typické pre daný typ psychoterapie. Podľa niektorých autorov sa na psychoterapiu môžeme pozeráť ako na formu kontrolovaného učenia v kontexte terapeutického vzťahu (Etkin a spol., 2005). Prof. Eric R. Kandel, laureát Nobelovej ceny za medicínu v roku 2000, vyslovil názor, že psychoterapia môže viesť k dlhodobým zmenám správania cez učenie. Takýto typ učenia je sprevádzaný zmenami v géovej expresii, čo má za následok zmeny označované ako plasticita mozgu (Kandel, 1998).

Literatúra

Baxter, L.R. a spol.: Arch. Gen. Psychiatry, 49, 1992, s. 681-689.

Beauregard, M.: Progress Neurobiol., 81, 2007, s. 218-236.

Brody, A.L. a spol.: Arch. Gen. Psychiatry, 58, 2001, s. 631-640.

Drevets, W.C.: Annu Rev. Med., 49, 1998, s. 341-361.

Ebert, D. a spol.: Biol. Psychiatry, 35, 1994, s. 880-885.

- Etkin, A. a spol.:** J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci., 17, 2005, s. 145-158.
- Furmark, T. a spol.:** Arch. Gen. Psychiatry, 59, 2002, s. 425-433.
- Furukawa, T.A. a spol.:** The Cochrane Library, 2007, 4, CD004364.
- Gabbard, G.O.:** Br. J. Psychiatry, 177, 2000, s. 117-122.
- Goldapple, K. a spol.:** Arch. Gen. Psychiatry, 61, 2004, s. 34-41.
- Joensuu, M. a spol.:** Psychiatry Res., 154, 2007, s. 125-131.
- Lehto, S. M. a spol.:** Progress Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry, 31, 2007, v tlači.
- Herold, N. a spol.:** J. Neural. Transm., 113, 2006, s. 659-670.
- Linden, D.E.J.:** Molecular. Psychiatry, 11, 2006, s. 528-538.
- Kandel, E.R.:** Am. J. Psychiatry, 155, 1998, s. 457-469.
- Martin, S.D. a spol.:** Arch. Gen. Psychiatry, 58, 2001, s. 641-648.
- Mundo, E.:** J. Am. Acad. Psychoanal. Dyn. Psychiatry, 34, 2006, s. 679-691.
- Nakatani, E. a spol.:** Psychiatry Res., 124, 2003, s. 113-120.
- Paquette, V. a spol.:** Neuroimage, 18, 2003, s. 401-409.
- Praško, J. a spol.:** Neurol. Endocrinol. Lett., 25, 2004, s. 340-348.
- Schwartz, J.M. a spol.:** Arch. Gen. Psychiatry, 53, 1996, s. 109-113.
- Straube, T. a spol.:** Neuroimage, 29, 2006, s. 125-135.
- Thomson, A.B., Page, L.A.:** The Cochrane Library, 2007, 4, CD006520.

Do redakcie došlo 10.10.2007.