

Neuropsychologiczna poznawcza hipoteza działania leków przeciwdepresyjnych – przegląd piśmiennictwa

Neuropsychological cognitive hypothesis of antidepressant drug action – literature review

Sławomir Murawiec¹, Anna Mosiołek²

¹ Centrum Zdrowia Psychicznego IPiN w Warszawie
Kierownik: dr n. med. K. Prot

² Klinika Psychiatrii Oddziału Fizjoterapii Warszawskiego UM, Szpital Tworowski w Pruszkowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. B. Łoza

Summary

Depression is a state characterised by the psychobiological symptoms included in the international classifications. People suffering from depression, apart from the primary and auxiliary symptoms of this disorder, have specific emotional-cognitive schemas. They tend to interpret a neutral sign as a negative one more often. According to some researchers, using antidepressants can change an “automatic” way of interpretation of a negative information. These authors describe two stages of an antidepressant drug effect. The first phase depends on a direct drug effect. The second one requires some positive experiences and reinforcements. The later activity of antidepressant drugs is an effect of an interval between a direct influence on emotional data processing and a later indirect influence on a mood. The drug activity follows a way from the automatic to conscious brain processes. The cognitive treatment influence „up down” on the emotional data processing through the effects connected with conscious evaluation of the signs and experiences.

Słowa kluczowe: depresja, farmakoterapia, neuropsychologia

Key words: depression, pharmacotherapy, neuropsychology

Opóźnienie zauważalnej poprawy nastroju jest uważane za równoznaczne z opóźnionym działaniem leków przeciwdepresyjnych. Prace Catherine J. Harmer [1, 2] oraz Harmer i wsp. [3], poświęcone kognitywnemu neuropsychologicznemu modelowi działania leków przeciwdepresyjnych, podważają przekonanie o odroczonym początku działania leków z tej grupy, choć nie kwestionują faktu, że poprawa nastroju następuje u osób przyjmujących lek systematycznie przez dłuższy czas. Zdaniem Harmer początek działania leków przeciwdepresyjnych następuje szybko, w ciągu kilku godzin od ich podania. Wywierają one jednak początkowo swój wpływ na przetwarzanie informacji o charakterze emocjonalnym, a dopiero w późniejszym okresie, i w sposób być może pośredni, wpływają na poprawę nastroju.

Dotychczas publikowane koncepcje dotyczące opóźnienia w obserwowalnym efekcie działania leków przeciwdepresyjnych wiązały ten fakt kliniczny z zachodzeniem zmian neuroadaptacyjnych w ośrodkowym układzie nerwowym. Takie zmiany neuroadaptacyjne jak down-regulacja postsynaptycznych receptorów serotoniner-gicznych i noradrenergicznych oraz desensytyzacja autoreceptorów dla 5-HT i NA odpowiadały, jak przypuszczano, za odroczenie efektów działania leków przeciwdepresyjnych [3]. Według Harmer i wsp. jest to jednak wyłącznie pewna koncepcja objaśniająca obserwowalne fakty kliniczne, która jednakże nie może być traktowana jako jedyne możliwe, a zwłaszcza pełne wyjaśnienie mechanizmów działania leków przeciwdepresyjnych [3].

Hipoteza dotycząca mechanizmów działania leków przeciwdepresyjnych zaproponowana przez Harmer mówi, że na poziomie neuropsychologicznym leki te działają poprzez normalizację negatywnego zakłócenia przetwarzania informacji, które charakteryzuje osoby z depresją i lękiem. Zdaniem Harmer [1, 2] oraz Harmer i wsp. [3] działanie to następuje stosunkowo szybko po podaniu leku. Tego rodzaju zmiany dotyczące przetwarzania informacji nie osiągają jednak natychmiastowo poziomu pozwalającego na subiektywne spostrzeżenie przez jednostkę zachodzących zmian. Natomiast efekt zmienionego sposobu przetwarzania informacji o charakterze emocjonalnym w bardziej pozytywny sposób kumuluje się z czasem, prowadząc do stopniowych zmian w uzyskiwaniu wzmocnień w kontaktach społecznych, zmian zachowania, a następnie nastroju, w miarę doświadczania kolejnych sytuacji interpersonalnych i społecznych. Według tej koncepcji odroczone w czasie działanie leków przeciwdepresyjnych nie wynika z opóźnienia procesów neurobiologicznych, ale jest spowodowane odstępem pomiędzy bezpośrednim działaniem tych leków na przetwarzanie informacji o charakterze emocjonalnym a następującym później, i w sposób pośredni, ich wpływem na nastrój.

Harmer uważa, że zmiany w zakłóceniu przetwarzania informacji o charakterze emocjonalnym po podaniu leków przeciwdepresyjnych nie powodują bezpośrednio poprawy nastroju osoby leczonej. Zapoczątkowują wyłącznie proces odbudowy funkcji poznawczych i psychologicznych na nowej podstawie, pozbawionej istniejącego uprzednio negatywnego zakłócenia w zakresie przetwarzania informacji. Tego rodzaju teoria jest spójna z poznawczymi teoriami depresji, które uznają specyficzne zakłócenia przetwarzania informacji za kluczowe dla etiologii depresji oraz dla jej utrzymywania się.

Według Harmer i wsp. [3, 4, 5] oraz Arnone i wsp. [6] wpływ leków przeciwdepresyjnych na osoby nimi leczone jest obecny od samego początku ich podawania. Jest on następnie wzmacniany przez zmiany w interakcjach społecznych, zachowaniach w kontekście relacji, a następnie przez zmiany nastroju osoby leczonej. Powtarzające się doświadczenia interpretowane w pozytywnym kontekście (a przynajmniej bez negatywnego zakłócenia ich interpretacji, charakterystycznego dla depresji) dostarczają osobie leczonej nowych informacji na własny temat i przywołują pozytywne skojarzenia emocjonalne. Następuje proces odmiennej niż poprzednio interpretacji oraz „przeuczania” osoby z objawami depresji na nowy sposób doświadczania zdarzeń i interpretacji emocjonalnych. Być może mają w tym kontekście znaczenie procesy

neuroplastyczności, która jest wzmacniana przez podawanie leków przeciwdepresyjnych. Wpływ tej grupy leków na neuroplastyczność, a poprzez to na poprawę procesów pamięciowych, może dodatkowo wzmacniać zachodzące w trakcie terapii procesy uczenia się [3].

Zdaniem Harmer i wsp. [3] jakościowe zmiany w przetwarzaniu informacji mogą wyjaśniać poprawę w zakresie tak złożonego zjawiska, jakim jest depresja, ponieważ kontroler uwagi – „centrum sterujące mózgu” – rozstrzyga, jak odbierane są bodźce o charakterze emocjonalnym. To, że leki przeciwdepresyjne zmniejszają koncentrację na negatywnych bodźcach, oznacza, że mózg jest ponownie otwarty na informacje o pozytywnym wydźwięku emocjonalnym i pozytywne interpretacje doświadczeń (pozytywne schematy poznawcze). Zmiana odbioru bodźca, powodująca zmniejszenie oddziaływań negatywnych i wzmocnienie pozytywnych emocji, może w konsekwencji doprowadzać do zmiany nasilenia lub wręcz ustąpienia depresji. Działania te, powtarzające się w czasie, mogą także skutkować lepszą odpowiedzią na bodźce środowiskowe, poprawą nastroju oraz zmniejszeniem się wycofania z kontaktów społecznych. Mniejsze zaangażowanie w negatywne tematy może uwalniać możliwości przetwarzania przez mózg np. procesów pamięciowych. Zmiana sposobu doświadczania wewnętrznych i zewnętrznych faktów może mieć w ten sposób potencjalnie bardzo szeroki wpływ na różne aspekty depresji.

Zniekształcenia poznawcze w depresji

Zniekształcenia poznawcze są według koncepcji kognitywnych ważnym elementem etiologicznym i sprzyjającym utrzymywaniu się wielu stanów psychopatologicznych, w tym depresji. Ważna w kontekście omawianego tematu jest uwaga, że „Zazwyczaj zniekształcenia te są niezauważalne i stanowią powszechną cechę myśli automatycznych i przekonań leżących u ich podłoża” [7, s. 45]. Tak więc polegają one na automatycznym, pozostającym poza świadomą kontrolą, zakłóceniu przetwarzania informacji, które prowadzi do zniekształceń w doświadczaniu i interpretowaniu interakcji i zachowań społecznych własnych i w relacjach z innymi osobami.

Zniekształcenia poznawcze wymieniane przez Popiel i Pragłowską [7] to:

- uogólnianie (nadużywanie kwantyfikatorów „zawsze”, „nigdy”, „wszystko”)
- myślenie dychotomiczne, gdy przy istnieniu wielu możliwości dostrzegane są tylko dwie z nich
- negatywne przepowiadanie przyszłości związane z nieuwzględnianiem prawdziwości lub siły przesłanek, na której budowane jest wnioskowanie
- katastrofizacja
- personalizacja, przykładowo przypisywanie sobie winy lub uważanie się za sprawcę negatywnych zdarzeń, które wydarzyły się niezależnie od danej osoby
- „czytanie w myślach” (spodziewanie się, aby druga osoba domyśliła się intencji i oczekiwań danej osoby)
- uzasadnienie emocjonalne (traktowanie własnych emocji jako przesłanki prawdziwości faktów)

- minimalizowanie, pomijanie pozytywnych informacji na własny temat oraz na temat pozytywnych skutków własnych działań
- selektywna uwaga, mechanizm, który powoduje, że wybiórczo wychwytywane są te informacje, które potwierdzają uprzednio istniejące negatywne założenia, a następnie ulegają generalizacji
- nadużywanie imperatywów (słów takich, jak „muszę, powinienem”).

Nie wszystkie zniekształcenia poznawcze równie łatwo dają się uchwycić w trakcie badań eksperymentalnych. W badaniach zespołu, którego publikacje są omawiane w tej pracy, zwraca się uwagę na następujące zniekształcenia poznawcze w depresji [4]:

- większą tendencję do zapamiętywania negatywnych niż pozytywnych informacji jako odnoszących się do siebie
- interpretowanie ważnych sygnałów społecznych, takich jak ekspresja emocjonalna twarzy, jako bardziej negatywnych lub mniej pozytywnych, niż czynią to zdrowe osoby.

Badania przeprowadzone wśród zdrowych ochotników pokazały, że leki przeciwdepresyjne szybko wywierają wpływ na przetwarzanie informacji o znaczeniu emocjonalnym, nawet przy braku subiektywnie odczuwanego wpływu na nastrój [2, 5]. Pojedyncza dawka reboksetyny zwiększała u badanych rozpoznawanie szczęścia w testach ekspresji mimiki twarzy, szybkość odpowiedzi na pozytywne informacje odnoszące się do nich, oraz ułatwiała przypominanie sobie pozytywnych emocji. Podobny efekt obserwowano po podaniu citalopramu [2] i mirtazapiny [6].

W innym badaniu [4] autorzy oceniali wpływ pojedynczej dawki reboksetyny, w porównaniu z podaniem placebo, wywierany na przetwarzanie informacji emocjonalnych w grupie nie leczonych pacjentów z dużą depresją oraz zdrowych ochotników.

W badaniu uczestniczyło 33 pacjentów z depresją (średnia wieku 37 lat, 15 osób płci męskiej) oraz 31 zdrowych ochotników dobranych pod względem płci i wieku. Badani otrzymywali reboksetynę w pojedynczej dawce 4 mg lub placebo. Wyjściowo pacjenci z depresją gorzej rozpoznawali mimikę emocji szczęścia i zdziwienia w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Nie stwierdzono natomiast między tymi grupami różnic, jeśli chodzi o rozpoznawanie innych emocji. Podanie reboksetyny ułatwiała osobom z depresją i z grupy porównawczej rozpoznawanie mimiki szczęśliwego wyrazu twarzy. Nie stwierdzono wpływu na rozpoznawanie ekspresji mimicznych innych emocji. Na początku badania pacjenci z depresją ujawniali negatywne zniekształcenie w zadaniu dotyczącym kategoryzowania i przypisywania emocji. Podanie reboksetyny zmniejszało czas odpowiedzi na pozytywne, w porównaniu z negatywnymi, punkty skali zarówno u osób z depresją, jak i u zdrowych ochotników. Pacjenci z depresją ujawniali także przed badaniem gorszą zdolność zapamiętywania cech opisywanej osobowości. Odnosiło się to zwłaszcza do przypominania sobie pozytywnych cech. Natomiast podanie reboksetyny poprawiało wykonywanie tego zadania. Działanie to było stwierdzone wyłącznie w grupie osób z depresją.

Wyniki omawianego badania wskazują, że podanie leku przeciwdepresyjnego może modyfikować przetwarzanie informacji emocjonalnych u osób z depresją. Poprawa w zakresie rozpoznawania ekspresji mimicznej pozytywnych emocji, zmniejszenie

czasu potrzebnego do rozpoznawania pozytywnej autocharakterystyki oraz poprawa pamięci pozytywnych informacji nastąpiła u tych osób, pomimo braku poprawy subiektywnie odczuwanego nastroju. Zakres i nasilenie tych zmian były u osób z depresją zbliżone lub większe niż u zdrowych ochotników.

Tego rodzaju działania leków przeciwdepresyjnych były badane także po upływie 7 dni przyjmowania ich w grupie zdrowych ochotników. Zaobserwowano analogiczne efekty podawania leków w postaci modulacji przetwarzania informacji emocjonalnych. Działanie to dotyczyło zwłaszcza zmniejszenia się percepcji negatywnej ekspresji mimicznej oraz poprawy w zakresie przypominania sobie pozytywnych stanów emocjonalnych [2].

Poszczególne leki należące do kategorii środków przeciwdepresyjnych mogą wywierać zróżnicowany wpływ na objawy lękowe w depresji, w różnych okresach leczenia. Niektóre doniesienia wskazywały, że podanie leków z grupy SSRI może początkowo modyfikować przetwarzanie informacji emocjonalnych w kierunku nasilenia przetwarzania informacji o zagrożeniu (np. w postaci większego rozpoznawania ekspresji mimicznej lęku). Tego typu efekty są zgodne z obserwacjami klinicznymi, wskazującymi na nasilenie objawów lękowych w początkowym okresie leczenia środkami z grupy SSRI; w dłuższym okresie leczenia leki te mogą dawać efekt przeciwny, obserwowany jako zmniejszenie się nasilenia objawów lękowych. Natomiast zastosowanie mirtazapiny powodowało od początku (podanie pojedynczej dawki 15 mg) zmniejszenie przetwarzania sygnałów związanych z lękiem u zdrowych ochotników [6], wywoływało więc w odniesieniu do wymiaru informacji wzbudzających przestraszyć efekt podobny, jak przyjmowanie powtarzanych dawek leków z grupy SSRI.

Inne badania

Badania dotyczące efektów podawania leków przeciwdepresyjnych w omawianym kontekście były prowadzone także w odniesieniu – na poziomie neurobiologicznym – do depresji i lęku. Opublikowane wyniki tych badań, wykonanych z zastosowaniem techniki funkcjonalnego MRI, wskazywały, że leki przeciwdepresyjne modyfikują funkcje obwodów neuronalnych odpowiedzialnych za przetwarzanie informacji emocjonalnych. Przykładowo, nadmierna aktywność obwodów limbicznych w odpowiedzi na bodźce negatywne obserwowana w depresji była niwelowana po leczeniu przeciwdepresyjnym trwającym 8 tygodni [2]. Jednak tego typu efekty były obserwowane także w znacznie krótszym czasie. Norbury i wsp. [8] badali techniką fMRI efekt podawania citalopramu w ciągu 7–10 dni w podwójnie ślepej próbie z randomizacją w grupie zdrowych ochotników. Oceniano odpowiedź jądra migdałowego na bodźce w postaci pozytywnej i negatywnej ekspresji emocjonalnej. Stwierdzono, że podanie citalopramu modyfikuje odpowiedź jądra migdałowego. W grupie osób, którym podawano aktywny lek, obserwowano zwiększenie się odpowiedzi jądra migdałowego na ekspresję mimiczną szczęścia w porównaniu z odpowiedzią w grupie osób, którym podawano placebo. W tym czasie u osób, którym podawano citalopram, nie stwierdzono zmian w subiektywnie odczuwanym nastroju lub w odniesieniu do odczuwania lęku. Obserwowany efekt był zlokalizowany w jądrze migdałowatym,

natomiast – co ciekawe – nie obejmował hipokampa. Oznaczałoby to, że uaktywnia się część mózgu odpowiedzialna za błyskawiczne i bezwarunkowe reakcje związane z negatywnymi emocjami i sytuacją zagrożenia, natomiast informacje nie uruchamiają „bramki” hipokampa. Zdaniem autorów wynik tego badania wskazuje, że citalopram wywiera szybko bezpośredni wpływ na przetwarzanie informacji emocjonalnych przez jądro migdałowe. Jego podawanie może zmieniać pozostający poza świadomością osoby leczonej „automatyczny” sposób przetwarzania sygnałów zagrożenia i negatywnych bodźców. Autorzy tego badania wskazują także, że może istnieć różnica w przetwarzaniu informacji emocjonalnych związanych z lękiem i depresją. W tym pierwszym przypadku mają znaczenie procesy szybkiego przetwarzania sygnałów (krótka ekspozycja wzbudza lęk), w tym drugim – bardziej trwałe i strategiczne procesy emocjonalno-poznawcze przyczyniają się do występowania depresji. Może to wynikać ze zróżnicowanej odpowiedzi na ekspresję emocjonalną w zależności od różnych paradygmatów prowadzonych badań (np. czasu ekspozycji wyrazu mimicznego w trakcie przeprowadzania badania).

Ciekawym wsparciem dla omawianych tu kwestii jest pochodzące z innego ośrodka badanie Tanga i wsp. [9]. Zajęli się oni w swojej pracy próbą odpowiedzi na pytanie o wpływ podawania leków przeciwdepresyjnych na cechy osobowości osób z dużą depresją. Spośród pięcioczynnikowego modelu osobowości wybrali dwie cechy, mianowicie neurotyzm i ekstrawersję. Neurotyzm opisują jako tendencję do odczuwania negatywnych emocji i emocjonalnej niestabilności. Cechę ekstrawersji opisują jako społeczną ekstrawersję, dominację, tendencję do odczuwania pozytywnych emocji.

Dotychczasowe badania wskazywały, że neurotyzm jest czynnikiem ryzyka wystąpienia oraz chroniczności dużej depresji. Natomiast dane na temat związku pomiędzy ekstrawersją a wystąpieniem dużej depresji nie są jednoznaczne, w niektórych badaniach stwierdzano odwrotną korelację pomiędzy nimi. Na podstawie badań bliźniąt uważa się, że neurotyzm może odzwierciedlać znaczną część genetycznej podatności na wystąpienie dużej depresji. Autorzy ci zwracają uwagę, że istnieje niewiele badań na temat wpływu leczenia lekami przeciwdepresyjnymi z grupy SSRI na osobowościowe czynniki ryzyka wystąpienia depresji. Sami pacjenci informują, że przyjmowanie leków z tej grupy sprawia, że są odporniejsi na stres, mniej wrażliwi na odrzucenia, bardziej aktywni i ożywieni.

Najczęściej te opisywane zmiany, dotyczące modyfikowania cech osobowości osób przyjmujących leki SSRI, łączone są z efektem działania przeciwdepresyjnego. Osoby depresyjne opisują same siebie, w okresie trwania epizodu obniżenia nastroju, jako bardziej neurotyczne i mniej ekstrawertywne. Trzeba więc brać pod uwagę w opisie cech osobowości obecność depresji. Dotychczasowa hipoteza mówi, że zmiana cech osobowości w trakcie leczenia przeciwdepresyjnego wynika po prostu ze zmiany nastroju. Gdy depresja ustępuje, zmiany wywołane stanem depresyjnym cofają się, a w konsekwencji cechy osobowości ulegają przekształceniom. Hipoteza ta widzi zmiany cech osobowości osób depresyjnych w trakcie leczenia jako produkt uboczny poprawy symptomów depresyjnych.

Jednakże badania neurobiologiczne wskazują, że zarówno neurotyzm jak i ekstrawersja mają przynajmniej po części swoje podłoże w działaniu systemu serotonergicznego. Tak więc, leki takie, jak SSRI mogą wywierać wpływ bezpośrednio na

obie te cechy osobowości poprzez modyfikowanie działania systemu serotoninowego, a nie pośrednio poprzez wpływ na nastrój.

Badaniem [9] objęto 240 osób z depresją o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, które zostały przydzielone losowo do następujących grup:

- 120 osób otrzymywało paroksetynę przez 16 tygodni
- 60 osób uczestniczyło w terapii poznawczej (CT, cognitive therapy) przez 16 tygodni
- 60 osób otrzymywało placebo.

Na początku badania średni wynik oceny neurotyczności wynosił 34 (1,9 odchylenia standardowego powyżej normy dla populacji ogólnej), a średni wynik ekstrawersji 20 (1,3 poniżej średniej dla populacji). Po ośmiu tygodniach badania grupa pacjentów otrzymujących placebo różniła się istotnie od grupy leczonej paroksetyną i CT. Pacjenci przyjmujący paroksetynę ujawniali 6,8 razy większą zmianę w ocenie neurotyzmu i 3,5 razy większą zmianę w ocenie ekstrawersji, w stosunku do pacjentów otrzymujących placebo, dobranych pod względem tego samego stopnia poprawy objawów depresyjnych. Zarówno paroksetyna jak i CT wywierała większy wpływ na objawy depresji, ocenę neurotyzmu i ekstrawersji w porównaniu z placebo.

Pacjenci otrzymujący placebo ujawniali znaczący efekt placebo w odniesieniu do objawów depresyjnych (równy 75% efektu poprawy objawów depresji w grupach leczonych paroksetyną lub uczestniczących w CT). Jednocześnie pacjenci w grupie otrzymującej placebo ujawniali bardzo niewielkie zmiany dotyczące poziomu neurotyzmu i ekstrawersji. Nie było więc związku pomiędzy poprawą nastroju a modyfikacją cech osobowości.

Pacjenci leczeni paroksetyną zostali podzieleni na trzy grupy w zależności od wpływu leku na ocenę neurotyzmu (1/3 najlepszej poprawy, 1/3 pośredniego stopnia poprawy i 1/3 najłabszej poprawy). Współczynniki nawrotów depresji wynosiły odpowiednio w poszczególnych wymienionych grupach 35%, 54% i 84%.

Wynik tego badania, które nie dotyczyło bezpośrednio modyfikacji przetwarzania informacji przez leki przeciwdepresyjne, może dostarczać dodatkowych argumentów na poparcie złożonego i wieloczynnikowego działania tej grupy leków w terapii depresji.

Implikacje kliniczne

W ujęciu takim, jak zaprezentowane powyżej, działanie leków przeciwdepresyjnych wykazuje wiele zbieżności z poznawczymi teoriami depresji [1, 2, 3]. Zdaniem cytowanych tu autorów te „automatyczne”, pozostające poza świadomą kontrolą, procesy przetwarzania informacji o znaczeniu emocjonalnym podlegają modyfikacji przy podawaniu leków przeciwdepresyjnych, co wpływa pośrednio na nastrój. Wraz z upływem czasu od wdrożenia leczenia przeciwdepresyjnego zmiany te osiągają poziom świadomy w postaci np. obserwowanej poprawy nastroju. W ten sposób działanie leków ujmowane jest jako proces co najmniej dwufazowy. Pierwsza faza to odczuwanie bezpośredniego efektu działania leku, druga – to już zdobywanie pozytywnych doświadczeń i wzmocnień w interakcjach społecznych i interpretacji własnych zachowań. Być może pod wpływem

działania leków przeciwdepresyjnych modyfikacji ulegają pewne kluczowe emocjonalne i wzrokowe obwody neuronalne (np. redukcja wzrokowego i emocjonalnego sposobu przetwarzania negatywnych sygnałów społecznych, takich jak mimika twarzy innych osób i analogiczne bodźce) [1]. Istnieją badania, które wskazują na zmiany zachowania osób otrzymujących leki przeciwdepresyjne. Obserwowano u nich więcej zachowań zorientowanych na współpracę oraz poprawę asertywności.

Działanie terapii poznawczej wpływałoby więc na procesy przetwarzania informacji o znaczeniu emocjonalnym „od drugiej strony” (up-down), poprzez efekty dotyczące świadomej oceny sygnałów i doświadczeń, a dopiero następnie zmieniałoby automatyczne wzorce przetwarzania informacji [3]. Działanie leków podąża więc drogą od automatycznych procesów mózgowych ku świadomości, natomiast działanie terapii poznawczych drogą od świadomości ku modyfikacji automatycznych procesów przetwarzania informacji.

Jednym z wniosków, które formułuje Harmer [1, 2] na podstawie tego ujęcia, jest spojrzenie na problem osób nie odpowiadających na dany sposób leczenia, w przypadku leków powstaje bowiem pytanie, w jakim stopniu zmiany w przetwarzaniu informacji mogą przełożyć się na poprawę nastroju oraz na zmianę świadomości osoby leczonej. Brak reakcji na leczenie mógłby wynikać więc z czynników takich, jak niekorzystne warunki środowiskowe lub utrzymujące się długotrwale negatywne nastawienia. Są to czynniki, które mogą „przeciwdziałać” osiągnięciu powodzenia leczenia farmakologicznego. W takich przypadkach zmiany w automatycznym przetwarzaniu informacji emocjonalnych byłyby niewystarczające, aby mógł wystąpić efekt ustąpienia depresji.

W przypadku terapii poznawczych niepowodzenie w leczeniu może z kolei być związane z faktem, że negatywne sposoby automatycznego przetwarzania informacji są tak utrwalone, że próby modyfikacji i remodelowania (przeuczania) pochodzące z poziomu świadomości są niewystarczające, aby mogły doprowadzić do zmian.

W uzupełnieniu powyższych rozważań nasuwa się wniosek o konieczności zwrócenia uwagi, jak te pozostające poza świadomością osoby leczonej procesy są spostrzegane i interpretowane. Osoby otrzymujące leki przeciwdepresyjne nie mają możliwości bezpośrednio dostrzec zachodzącej w nich zmiany przetwarzania informacji emocjonalnych, mogą natomiast subiektywnie dostrzec pewne przejawy zmian, np. zwiększenie się aktywności motorycznej, zmniejszenie częstości płaczu, obniżenie poziomu lęku, poprawę spostrzegania zmysłowego itp. To dopiero te subiektywne spostrzeżenia zwrotnie „mówią” osobie leczonej, że następuje modyfikacja samopoczucia i aktywności pod wpływem leczenia, i są następnie interpretowane jako ustępowanie objawów depresji.

Wnioski

Koncepcja Harmer [1, 2] oraz Harmer i wsp. [3, 4, 5] dostarcza bardzo interesujących punktów odniesienia dla obserwacji klinicznych dotyczących działania leków przeciwdepresyjnych oraz dla przypadków niepowodzenia w leczeniu. Podkreśla ona, że poprawa nastroju występująca po kilku tygodniach leczenia wymaga wielu złożonych wielopoziomowych procesów neurobiologicznych, psychologicznych oraz na poziomie interakcji społecznych. Zbliża także koncepcje działania leków do modeli psychologicznych – w tym wypadku modelu poznawczego depresji.

Нейропсихологическая познавательная гипотеза действия антидепрессивных препаратов. Литературный обзор

Содержание

Депрессия принадлежит к состояниям, характеризующимся психобиологическими симптомами, определенными международными классификациями. Однако, люди, страдающие этими нарушениями не только демонстрируют такие проявления депрессии, но и определенные эмоциональные схемы и познавательные элементы, такие как например большие тенденции к отношению к себе информации негативного характера. К этим же симптомам относятся эмоциональная экспрессия лица, как более негативная или менее позитивная, нежели у здоровых людей. Введение антидепрессивного лекарства может, по-мнению некоторых Авторов [1, 2, 9], изменить „автоматический” способ изменения факторов и информации с негативным окрашиванием. Авторы считают, что при этом присутствует двухфазное действие лекарства, причем первая фаза происходит на основании непосредственного эффекта действия лекарства, тогда как вторая фаза требует приобретения определенного количества позитивных опытов и укрепления. По-видимому, под влиянием действия противодепрессивных препаратов подвергаются модификации нейрональные круги, отвечающие за переформирование факторов с эмоциональным окрашиванием, а также и зрительным [3]. Гипотеза Хармер и сотр., относящаяся к отсрочку во время действия антидепрессивных лекарств обосновывает, что отсрочка не истекает из опоздания нейробиологических процессов, а является результатом промежутка между непосредственным влиянием на перестройку информации с эмоциональным характером и последствием поздней и косвенным влиянием на настроение. Действие лекарств идет по пути от автоматических процессов в мозге, происходящих на уровне сознания, тогда как действие познавательной терапии на познавательные процессы перестройки информации с эмоциональным значением, с другой стороны через эффекты, относящиеся в сознательной оценке сигналов и опытов.

Neuropsychologische kognitive Hypothese zur Wirkung von Antidepressiva – Literaturreview

Zusammenfassung

Die Depression ist ein Zustand mit psychobiologischen Symptomen, die mit internationalen Klafifizierungen bestimmt wurden. Jedoch haben die Personen, die an sie leiden, auch außer den sogenannten Grundsymptomen oder Zusatzsymptomen, auch bestimmte emotionell-kognitive Schemas, solche wie zB. eine größere Tendenz zum Interpretieren der Informationen als negativ, Interpretieren der Reize, solcher wie emotionelle Expression des Gesichts als negativ oder weniger positiv als es die gesunden Personen tun. Die Einnahme der Antidepressiva kann nach manchen Autoren die „automatische“ Verarbeitung der Reize und Informationen vom negativen Charakter ändern. Sie nehmen an, das die Medikation in zwei Phasen wirkt, dabei erfolgt die erste Phase direkt als Effekt der Wirkung des Medikaments, dagegen erfordert die zweite Phase eine Reihe positiver Erfahrungen und Verstärkungen. Wahrscheinlich unter dem Einfluss der Wirkung von Antidepressiva werden die neuronalen Netze modifiziert, die für die Verarbeitung der emotionellen und visuellen Reize verantwortlich sind. Die Hypothese von Harmer und Co. zur Zeitverschiebung der Wirkung der Antidepressiva nimmt an, dass diese Verschiebung nicht aus der Verspätung der neurobiologischen Prozesse hervorgeht, sondern ein Ergebnis des Intervalls zwischen dem direkten Einfluss auf die Informationsverarbeitung vom emotionellen Charakter und dem später folgenden und indirekt auf die Stimmung folgenden Einfluss. Die Wirkung der Medikation geht also auf dem Wege von den automatischen Hirnprozessen zu den Prozessen, die sich auf dem Level des Bewußtseins abspielen, dagegen wirkt sich die kognitive Therapie auf die Prozesse der Verarbeitung der Informationen vom emotionellen Charakter „von der anderen Seite“ (up-down) aus, durch die Effekte, die eine bewußte Beurteilung der Signale und Erfahrungen betreffen

L'hypothèse cognitive neuropsychologique concernant l'activité antidépressive des antidépresseurs – revue de littérature

Résumé

La dépression se caractérise par les symptômes psychobiologiques définis dans les classifications internationales. Pourtant les personnes souffrant de la dépression ont, sauf ces symptômes primaires ou secondaires, des schémas spécifiques, émotionnels-cognitifs par ex. elles ont la tendance à rapporter à elles-mêmes les informations négatives, elles interprètent les stimuli neutres comme plus négatifs ou plus positifs. D'après certains auteurs [1, 2, 9] la thérapie des antidépresseurs peut changer la façon « automatique » d'interpréter les stimuli et les informations comme négatifs. Ces auteurs décrivent deux étapes d'activité antidépressive de ces médicaments. L'étape première c'est l'effet direct, la seconde exige des expériences positives et de renforcement. Probablement sous l'influence des médicaments certains processus neuronaux se modifient en changeant la transformation des stimuli émotionnels et visuels. [3] L'hypothèse d'Harmer et des collaborateurs qui parlent du retardement de l'activité des antidépresseurs suppose que ce retardement ne résulte pas de retardement des processus neurobiologiques mais il résulte du délai entre la transformation des informations émotionnelles et entre l'influence (future et indirecte) des médicaments sur l'humeur. L'activité des médicaments passe des processus automatiques du cerveau au processus conscients, tandis que l'effet des thérapies cognitives – de la transformation des informations « d'autre part » à l'évaluation consciente des signes et des expériences.

Piśmiennictwo

1. Harmer CJ. *Serotonin and emotional processing: does it help explain antidepressant drug action?* Neuropharmacol. 2008; 55: 1023–1028.
2. Harmer CJ. *Antidepressant drug action: a neuropsychological perspective.* Depr. Anx. 2010; 27: 231–233.
3. Harmer CJ, Goodwin GM, Cowen PJ. *Why do antidepressants take so long to work? A cognitive neuropsychological model of antidepressant drug action.* Brit. J. Psychiatry 2009; 195: 102–108.
4. Harmer CJ, O'Sullivan U, Favaron E, Massey-Chase R, Ayres R, Reinecke A, Goodwin GM, Cowen PJ. *Effect of acute antidepressant administration on negative affective bias in depressed patients.* Am. J. Psychiatry 2009; 166 (10): 1178–1184.
5. Harmer CJ, Bhagwagar Z, Perrett DI, Völlm BA, Cowen PJ, Goodwin GM. *Acute SSRI administration affects the processing of social cues in healthy volunteers.* Neuropsychopharmacol. 2003; 28: 148–152.
6. Arnone D, Horder J, Cowen PJ, Harmer CJ. *Early effect of mirtazapine on emotional processing.* Psychopharmacol. 2009; 203: 685–691.
7. Popiel A, Pragłowska E. *Psychoterapia poznawczo-behawioralna. Teoria i praktyka.* Warszawa: Wydawnictwo Paradygmat; 2008.
8. Norbury R, Taylor MJ, Selvaraj S, Murphy SE, Harmer CJ, Cowen PJ. *Short-term antidepressant treatment modulates amygdala response to happy faces.* Psychopharmacol. 2009; 206: 197–204.
9. Tang TZ, DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam J, Shelton R, Schalet B. *Personality change during depression treatment: a placebo-controlled trial.* Arch. Gen. Psychiatry 2009; 66 (12): 1322–1330.

Adres: Sławomir Murawiec
Centrum Zdrowia Psychicznego
Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9

Otrzymano: 14.04.2010
Zrecenzowano: 15.06.2010
Otrzymano po poprawie: 7.07.2010
Przyjęto do druku: 20.07.2010