

Praca poglądowa Review

MAGDALENA LINKE¹, SŁAWOMIR MURAWIEC²

Wpływ leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI na przetwarzanie informacji emocjonalnych w leczeniu depresji – wyniki badań kognitywnych i neuroobrazowych

The influence of SSRI antidepressant on emotional processing in depression treatment – cognitive and neuroimaging research

¹III Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii

²Centrum Zdrowia Psychicznego Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE

Artykuł stanowi pracę poglądową poświęconą opracowaniu najnowszych wyników badań kognitywnych oraz neuroobrazowych dotyczących efektów leczenia depresji lekami z grupy SSRI (selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, jak citalopram i escitalopram). Wpływ leków przeciwdepresyjnych na funkcjonowanie OUN (ośrodkowego układu nerwowego) oraz występowanie objawów depresji w przedstawionych pracach wpisuje się w poznawczy paradygmat tego zaburzenia. Wyniki zaprezentowanych badań wskazują na wpływ leków z grupy SSRI na procesy przetwarzania emocjonalnego (m.in. tendencji koncentrowania się na emocjach negatywnych), które są ściśle związane występowaniem depresji. Już jednorazowa dawka tych leków powoduje wzrost tendencji do przetwarzania bodźców o pozytywnym zabarwieniu emocjonalnym poprzez aktywację specyficznych dla procesów przetwarzania emocjonalnego struktur mózgowych, takich jak jądra migdałowe.

SUMMARY

The paper presents the latest cognitive and neuroimaging data for SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) antidepressant drug treatment (eg. citalopram and escitalopram). Effects of antidepressant on central nervous system and depression symptoms in presented research refer to cognitive model of depression. Results suggest that SSRI antidepressant drugs have influence on emotional processing (emotional bias) which is strongly connected to depression. Even acute SSRI administration increase positive bias due to specific brain area activation (eg. amygdala).

Słowa kluczowe: depresja, leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI, citalopram, escitalopram, poznawczy model depresji, przetwarzanie emocjonalne

Key words: depression, SSRI antidepressant drugs, citalopram, escitalopram, cognitive model of depression, emotional processing

WSTĘP

Wyniki badań prowadzonych w ostatnim dziesięcioleciu doprowadziły do sformułowania nowych hipotez dotyczących mechanizmów działania leków przeciwdepresyjnych. Hipotezy te biorą pod uwagę wpływ tej grupy leków na automatyczne sposoby przetwarzania informacji o znaczeniu emocjonalnym

przez odpowiednie obwody neuronalne mózgu. Zarówno wyniki badań neurokognitywnych jak i neuroobrazowania czynności mózgu wykonane po podaniu leków przeciwdepresyjnych wskazują, że po podaniu leków z grupy SSRI lub leków innych grup, mają miejsce złożone procesy zlokalizowane na wielu poziomach jego organizacji. Wyniki tych badań doprowadziły do sformułowania neuropoznawczej hipotezy

działania leków przeciwdepresyjnych. Według niej efekt działania leków tej grupy jest obserwowany stosunkowo szybko (w ciągu godzin od ich podania) i dotyczy wpływu na automatyczne sposoby przetwarzania informacji emocjonalnych. Na poziomie funkcji mózgu polega na modulacji aktywności jąder migdałowatych i innych struktur zaangażowanych w przetwarzanie informacji emocjonalnych. Te zmiany prowadzić mogą to modyfikacji emocjonalnych, poznawczych i behawioralnych właściwości osoby poddanej leczeniu, których pośrednim (i niekoniecznym) efektem może być poprawa w zakresie objawów depresyjnych i lękowych.

Poniżej omówiono wyniki badań na których oparte są powyższe hipotezy. W pierwszej części zostały przedstawione wyniki badań neurokognitywnych, w dalszej części pracy badań opartych o neuroobrazowanie, które są komplementarne wobec badań kognitywnych. Wszystkie one wskazują na bardzo dynamiczny w czasie i złożony co do lokalizacji i wpływu na funkcje poznawcze oraz objawy depresyjne i lękowe efekt działania leków. Co więcej poważne różnice mogą występować pomiędzy poszczególnymi lekami, nawet o tak zbliżonym mechanizmie działania jak citalopram i escitalopram.

TRANSMISJA SEROTONINY

Transmisja serotonergiczna jest zaangażowana w wiele procesów fizjologicznych, takich jak regulacja nastroju, kontrola impulsywności, sen, uwaga i inne funkcje poznawcze jak pamięć i uczenie się, a także odżywianie czy libido. Jest ona również istotna dla modulacji lęku, impulsywności, zachowań suicydalnych i innych zachowań gwałtownych (Akimova i wsp., 2009). Zmiany reaktywności obwodów neuronalnych opartych na neurotransmisji serotonergicznej wywołane przez podanie leków z grupy SSRI mogą być wskaźnikami odpowiedzi na leczenie (Windischberger i wsp., 2010). Windischberger i wsp. ujmują to zagadnienie następująco: ponieważ leki z grupy SSRI hamują aktywność presynaptycznego transportu serotoniny to ich działanie prowadzi do wzrostu jej poziomu w przestrzeni pozakomórkowej. Te zmiany wiążą się z mechanizmami samo-regulacji w grzbietowym jądrze szwu, co z kolei wywiera efekt neuromodulacyjny wobec regionów korowych i limbicznych mózgu, takich jak jądra migdałowate i kora czołowa. W rezultacie działanie leków przeciwdepresyjnych związane jest ze zmianami w przetwarzaniu bodźców emocjonalnych: nasileniem przetwarzania sygnałów o wartości pozytywnej i osłabieniem przetwarzania negatywnych stymulacji emocjonalnych.

BADANIA NEUROPOZNAWCZE

Wzrost zainteresowania wpływem terapii lekami przeciwdepresyjnymi na przetwarzanie emocjonalne w ostatnich latach, zaowocował licznymi pracami poszukującymi między innymi odpowiedzi na pytanie czy wczesne zmiany (po jednorazowym podaniu leku) w przetwarzaniu emocjonalnym wywołane działaniem tej grupy leków są odpowiedzialne za kliniczną reakcję (odpowieź) pacjentów na te leki.

Liczne badania prowadzone w grupach zdrowych osób dostarczyły interesujących wyników. Stwierdzono w nich po pierwsze, że obniżenie poziomu serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym powoduje zmiany w przetwarzaniu emocjonalnym podobne do występujących w depresji. Zmiany te, to między innymi zwolnienie reakcji na pozytywne bodźce werbalne (Murphy i wsp., 2002), spadek zdolności zapamiętywania informacji zabarwionych pozytywnym afektem i wzrost podatności na interferencję negatywnymi bodźcami w zadaniach angażujących pamięć operacyjną (Klaassen i wsp., 2002 za: Harmer, 2008; Evers i wsp., 2006). Dowiedziono również, że zmniejszenie skłonności do koncentrowania się na pozytywnych emocjach (*positive emotional bias*) wywołane zablokowaniem tryptofanu, prekursora syntezy serotoniny, powoduje wzrost reakcji neuronalnej na bodźce emocjonalne w brzusznoprzyśrodkowej korze przedczołowej i ośrodkach podkorowych, co jest obserwowane jako zaburzona reakcja neuronalna u pacjentów z depresją (Elliot i wsp., 2002). Zmniejszenie ilości tryptofanu w organizmie zdrowych osób, powodowało również, z jednej strony, obniżenie zdolności rozpoznawania wzorców zachowań związanych ze strachem (np. rozpoznawalności twarzy wyrażających strach) (Harmer i wsp., 2003), z drugiej zaś powodowało wzrost reakcji ciała migdałowatego na te bodźce (van der Veen i wsp., 2007). Wynik ten jest spójny z obserwacjami wzmożonej reakcji ciała migdałowatego na bodźce nacechowane emocjonalnie negatywnie u osób cierpiących z powodu depresji.

Z kolei badania, w procedurze których podawano inhibitory selektywnego wychwyty zwrotnego serotoniny wywoływały przeciwne efekty do opisanych wyżej. Na poziomie neuronalnym obserwowano spadek aktywacji ciała migdałowatego w reakcji na bodźce awersyjne (Del-Ben i wsp., 2005; Aderson i wsp., 2007), zaś na poziomie behawioralnym wzrost reakcji na bodźce pozytywne (Harmer i wsp., 2003; Harmer i wsp., 2008; Tranter i wsp., 2009; Browning i wsp., 2007).

Harmer i jej współpracownicy (2003) przeprowadzili badanie na 24 zdrowych kobietach, w wieku

od 21 do 59 lat. Ochotniczki zostały przydzielone losowo do dwóch grup: kontrolnej, która otrzymała placebo oraz eksperymentalnej, która otrzymała 10 mg (dożylnie) citalopramu. Po 30 minutach od podania leku, osoby badane wykonały test rozpoznawania emocji twarzy. Był to komputerowy test, w którym wykorzystano zmodyfikowane zdjęcia twarzy z testu Pictures of Affects Ekmana i Friesena (1976). Twarze przedstawiały sześć podstawowych emocji: szczęście, smutek, strach, zaskoczenie, złość i obrzydzenie, twarz neutralną oraz twarze o różnym nasileniu emocji podstawowych. Łącznie osobom badanym prezentowano 250 twarzy (40 prezentacji dla każdej emocji podstawowej, cztery dla każdego nasilenia emocji oraz dziesięć prezentacji twarzy neutralnej). Czas ekspozycji każdego bodźca wynosił 500 ms, a zadaniem badanych była jak najszybsza ocena rodzaju przedstawianej emocji za pomocą odpowiednich przycisków. Przed podaniem leków (w grupie kontrolnej placebo) oraz po wykonaniu testu psychologicznego, u badanych kobiet oceniano subiektywny stan nastroju (na ile w danym momencie czują się szczęśliwe, smutne, czują lęk, obrzydzenie, złość, niepokój i pobudzenie) za pomocą analogowej skali oraz skali BFS (The Befindlichkeits Scale, von Zerrsen i współpracownicy, 1974). U osób, które otrzymały lek przeciwdepresyjny w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej, zaobserwowano wzrost wykrywania spośród twarzy tych, przedstawiających szczęście oraz strach jak również skrócenie czasu reakcji na te twarze. Znaczące było to, że pomimo wystąpienia istotnych zmian w reakcji na bodźce pozytywne nie zaobserwowano zmian w subiektywnie odczuwanym nastroju. Podobnych wyników dostarczyło kolejne badanie Harmer i jej współpracowników (2008), które dotyczyło wpływu jednorazowo podanej dawki inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny na przetwarzanie bodźców emocjonalnych. W badaniu wzięło udział 60 zdrowych ochotników losowo przydzielonych do dwóch grup. Jedna z nich otrzymała dawkę 60 mg duloksetyny, druga placebo. Badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Następnie uczestnicy wykonali baterię testów dotyczących przetwarzania emocjonalnego. W jej skład wchodziły trzy zadania. Jako pierwsze badani wykonywali opisany wyżej test mierzący rozpoznawanie emocji twarzy. Następnie proszono ich o wykonanie zadania angażującego pamięć emocjonalną. Badanym przedstawiono na ekranie monitora po kolei 60 cech charakteru (zaczepniętych z listy 555 cech charakteru Andersona z 1968), w skład których wchodziły cechy skrajnie niemiłe (np. despotyczny, wrogi) oraz skrajnie miłe (np. uczciwy, wesoły). Zadaniem badanych

było jak najszybsze zaklasyfikowanie prezentowanych cech do dwóch kategorii: miłe i niemiłe. Po 15 min od zakończenia tego zadania, badani byli proszeni o odtworzenie z pamięci jak największej liczby prezentowanych wcześniej cech charakteru. Umożliwiało to dodatkowo ocenę wrażeń negatywnych oraz pozytywnych cech. Ostatnie zadanie polegało na wywoływaniu emocjonalnych reakcji warunkowych (negatywne reakcje emocjonalne tj. wstręt, strach, itp. wywołane szokującymi, nieprzyjemnymi bodźcami wzrokowymi). Uzyskane wyniki pokazały, że podanie badanym osobom duloksetyny spowodowało wzrost liczby poprawnych rozpoznań twarzy przedstawiających obrzydzenie i szczęście oraz wystąpienie większej ilości intruzji pozytywnych cech charakteru w teście odtwarzania materiału z pamięci, w porównaniu z osobami, które otrzymały placebo. Nie wykazano natomiast żadnych różnic między badanymi grupami jeśli chodzi o negatywne, emocjonalne reakcje warunkowe. Badania te pokazują, że nawet jednorazowo podana dawka leku przeciwdepresyjnego może być wystarczająca, aby wzmocnić procesy przetwarzania pozytywnych bodźców emocjonalnych. Wyniki tych badań pokazują również wzrost reakcji emocjonalnych na bodźce negatywne. Efekt ten wystąpił w wielu innych badaniach, gdzie pod uwagę brano wpływ jednorazowej dawki leku przeciwdepresyjnego z grupy SSRI na przetwarzanie emocjonalne. Jest to zgodne z klinicznym obrazem pacjentów depresyjnych, u których na początku farmakoterapii obserwuje się wzrost poziomu lęku i niepokoju. Natomiast dłuższe przyjmowanie leku z grupy SSRI (np. citalopramu; Harmer, 2008) redukuje procesy przetwarzania emocjonalnego związane ze strachem. Po tygodniu przyjmowania citalopramu, u pacjentów zaobserwowano redukcję percepcji twarzy przedstawiających strach, złość i obrzydzenie oraz zmniejszenie reakcji zaskoczenia (*startle respons*) na bodźce związane ze strachem.

Podobnych wyników dostarczają badania prowadzone w grupie pacjentów z depresją, co sugeruje, że model działania leków przeciwdepresyjnych tworzony na podstawie wyników badań prowadzonych na zdrowych ochotnikach jest odpowiedni również dla pacjentów cierpiących na tę chorobę. Tranter i współpracownicy (2009) badali wpływ leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI i NaRI na procesy przetwarzania emocjonalnego. W badaniach wzięło udział 108 pacjentów depresyjnych, losowo przydzielonych do dwóch grup. Jedna grupa przez sześć tygodni otrzymywała lek z grupy SSRI, druga reboksetynę. Umiejętność rozpoznawania emocji twarzy oceniano za pomocą komputerowego testu. Badanie wykona-

no trzykrotnie: przed zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych oraz po dwóch i sześciu tygodniach ich podawania. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że po dwóch tygodniach przyjmowania obydwu rodzajów leków u pacjentów istotnie wzrosła poprawność rozpoznawania takich emocji, jak wstęś, szczęście i zaskoczenie. Po sześciu tygodniach farmakoterapii nie zaobserwowano dalszych zmian. Oba leki wpłynęły również na zmniejszenie objawów depresyjnych, z przewagą efektu dla leku z grupy SSRI. U badanych osób wystąpiła również dodatnia korelacja pomiędzy wzrostem poprawności rozpoznawania szczęśliwych twarzy w ciągu dwóch pierwszych tygodni przyjmowania leków przeciwdepresyjnych a poprawą stanu klinicznego uzyskaną u nich po sześciu tygodniach leczenia. Im wyższa była poprawność rozpoznawania szczęśliwej twarzy u pacjenta po dwóch tygodniach przyjmowania leków, tym wyższe wyniki otrzymywał on po sześciu tygodniach na skalach subiektywnego poczucia dobrostanu i funkcjonowania społecznego, a niższe na skali objawów (Clinical Outcomes of Routine Evaluation). Efekt farmakoterapii na przetwarzanie emocji twarzy pojawił się wcześniej i nie uległ dalszej zmianie pomiędzy drugim a szóstym tygodniem terapii. Wzrost poprawności rozpoznawania szczęśliwej twarzy okazał się być istotnym czynnikiem wpływającym na ustępowanie symptomów depresji (wyjaśniał 20% wariacji). Oznacza to, że zmiana w przetwarzaniu emocji wywołana lekami przeciwdepresyjnymi może być ważnym wskaźnikiem poprawy stanu w depresji.

Opisane wyżej badania są zgodne z hipotezami mówiącymi o tym, że rozpoznawanie różnych stanów emocjonalnych angażuje odmienne systemy neuronalne, a przekąźnictwo serotonergiczne może odgrywać specyficzną rolę w rozpoznawaniu stanów szczęścia, obrzydzenia i strachu. Wyniki przedstawionych badań wskazują również, że zmianom w rozpoznawaniu emocji, po przyjęciu pierwszej dawki leku, nie towarzyszyły zmiany w subiektywnie ocenianym nastroju. Może to sugerować, że pomiar tendencji koncentrowania się na określonych emocjach jest bardziej czułym wskaźnikiem zmian zachodzących w wyniku ingerowania w działanie serotoniny niż subiektywnie oceniany nastrój, co jest spójne z hipotezami wskazującymi na to, że działanie serotoniny jest związane z podatnością na zaburzenia nastroju, ale nie odgrywa bezpośredniej roli w powstawaniu samego nastroju (Ruhe i wsp., 2007). Badania te pokazują również pewne podobieństwo działania leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI do działania terapii poznawczo-behawioralnej, w tym sensie, że oba oddziaływania prowadzą do zmiany oceny do-

świadczanych emocji. Różnica między innymi polega na tym, że leki przeciwdepresyjne zaczynają działać stosunkowo szybko i wpływają na automatyczne (nieświadome) przetwarzanie bodźców emocjonalnych, które w miarę upływu czasu zaczyna wpływać na procesy świadomego oceniania tych bodźców. Natomiast terapia poznawczo-behawioralna zmienia świadomą ocenę doświadczanych emocji, co wtórnie ma wpływać na automatyczną część procesów przetwarzania emocjonalnego. Wyniki przedstawionych badań rzucają nowe światło na działanie leków przeciwdepresyjnych. Pokazują one, że już pierwsza dawka leku antydepresyjnego powoduje wzrost procesów pozytywnego przetwarzania emocjonalnego bodźców, tym samym podważają dotychczasowe przekonanie, że efekty działania tych leków pojawiają się dopiero po dłuższym okresie ich przyjmowania. Zwracają uwagę również na to, jak ważną rolę odgrywają wczesne zmiany, zachodzące pod wpływem leków, w tendencji do koncentrowania się na określonych emocjach na późniejsze zmiany nastroju.

BADANIA NEUROOBRAZOWE

Innym paradygmatem badawczym, w którym analizowane są opisane wyżej zagadnienia są badania wykorzystujące metody funkcjonalnego neuroobrazowania. Ich celem jest badanie funkcjonowania obwodów neuronalnych przetwarzających informacje emocjonalne, istotnych w kontekście objawów depresyjnych i lękowych. Dotyczą one zarówno funkcjonowania tych obwodów po podaniu placebo, jak i zmian ich reaktywności indukowanych podaniem leków z grupy SSRI. Badania z wykorzystaniem funkcjonalnego neuroobrazowania dotyczą więc przede wszystkim tych obszarów mózgu, których działanie jest częścią obwodów neuronalnych przetwarzających informacje o zabarwieniu emocjonalnym, takich jak jądra migdałowate. Jednakże funkcje tego ważnego ośrodka są wplecione w złożony system wzajemnej modulacji i kontroli korowo-limbicznej. Toteż ta metoda badawcza dostarcza informacji na temat całych złożonych zmian funkcjonowania wielu obszarów mózgu.

Badania opublikowane przez Norbury i wsp. w 2007 i 2009 wskazują, że krótkotrwałe podawanie leków z grupy SSRI było związane z redukcją odpowiedzi jąder migdałowatych (mierzoną jako BOLD, *blood oxygenation level-dependent response*) na bodźce w postaci ekspozycji negatywnej mimiki twarzy prezentowane poza świadomą percepcją. W badaniu Norbury i wsp. opublikowanym w 2009 r. oceniano metodą funkcjonalnego rezonansu mag-

netycznego (fMRI) odpowiedź jąder migdałowatych na bodźce o charakterze negatywnym i pozytywnym w grupie 32 zdrowych ochotników. Badanie miało charakter podwójnie ślepej randomizowanej próby klinicznej. Osoby badane otrzymywały lek z grupy SSRI w dawce 20mg na dobę lub placebo w okresie 7-10 dni. W czasie badania fMRI badani wykonywali zadanie polegające na dokonaniu dopasowania wyrazów mimicznych twarzy o charakterze lękowym lub pozytywnym (emocja „szczęścia”). Osobom badanym prezentowano jednocześnie trzy obrazy twarzy, jeden w górnym rzędzie i dwa w dolnym. Zadaniem osób badanych było wskazanie w niższym rzędzie obrazu twarzy wyrażającej tę samą mimikę, która wyraża twarz przedstawioną powyżej. Oprócz właściwego badania percepcji emocjonalnej badani wykonywali zadanie kontrolne (rozpoznawanie kształtów).

Uzyskane dane wskazywały, że w okresie podawania leku przeciwdepresyjnego nie odnotowano subiektywnych zmian dotyczących nastroju lub poziomu lęku. Wszystkie osoby badane odpowiadały wolniej na ekspresję mimiczną lęku, niż na ekspresję mimiczną szczęścia i na zadanie kontrolne. Osoby, którym podawano placebo ujawniały obustronną odpowiedź jąder migdałowatych na obrazy ekspresji mimicznej lęku. Natomiast w grupie otrzymującej lek przeciwdepresyjny stwierdzono obustronnie silniejszą odpowiedź na wyraz mimiczny „szczęścia”. Odpowiedź na wyraz emocjonalny lęku nie różniła się pomiędzy grupami, była natomiast bardziej zmienna, jeśli chodzi o analizę aktywności jąder migdałowatych. W odniesieniu do aktywności innych obszarów mózgu stwierdzono wyższą aktywację we wzgórzu (obustronnie) i zakręcie wrzecionowatym, korze oczodołowo-czołowej, prawym zakręcie obręczy, prawym dolnym zakręcie czołowym i lewym zakręcie nadbrzeżnym u osób otrzymujących placebo w odpowiedzi na lękową, w porównaniu z pozytywną ekspresją emocjonalną twarzy.

Autorzy tego badania wskazują, że podawanie leku z grupy SSRI było związane ze zwiększoną reaktywnością jąder migdałowatych na obrazy przedstawiające pozytywną ekspresję mimiczną („szczęścia”), przy braku obserwowalnego wpływu na nastrój. Efekt ten dotyczył jąder migdałowatych i nie rozciągał się na zmiany aktywności hipokampa. Zdaniem autorów rezultat ten wskazuje na szybkie, bezpośrednie efekty działania leków z grupy SSRI na przetwarzanie informacji emocjonalnych w ciele migdałowatym. W dyskusji autorzy zwracają uwagę na różne funkcje poszczególnych obszarów ciała migdałowatego, które to zagadnienie nie zostało uwzględnione w tym badaniu. Badania Etkina i wsp. sugerowały, że w obrębie

tej struktury można wyróżnić obszary odpowiedzialne za świadome (grzbietowa część ciała migdałowatego) oraz nieświadome (część brzuszno-boczna) przetwarzanie informacji związanych z zagrożeniem.

Autorzy zwracają także uwagę na komplementarność uzyskanych wyników z rezultatami poprzednich badań. W omawianym tu badaniu stwierdzono bowiem zwiększoną odpowiedź ciała migdałowatego na wyraz mimiczny szczęścia, podczas gdy w cytowanych wyżej wcześniejszych badaniach stwierdzono zmniejszoną odpowiedź na ekspresję mimiczną lęku. W obu tych badaniach zastosowano jednak zadania o zróżnicowanym charakterze jeśli chodzi o nieświadome i świadome przetwarzanie informacji (bodźce pod progowe i nad-progowe). Zdaniem Norbury’ego i wsp. (2009) w czasie przetwarzania podprogowych (nieświadomych) sygnałów zagrożenia, leki z grupy SSRI hamują „automatyczną” odpowiedź jąder migdałowatych, natomiast w czasie przetwarzania jawnych (świadomych) bodźców emocjonalnych nie wywierają wpływu na przetwarzanie emocji lęku. Jednakże, szybkie, automatyczne przetwarzanie informacji o zagrożeniu może mieć większe znaczenie dla emocji lęku, natomiast dłuższe, bardziej świadome może mieć większe znaczenie dla powstawania depresji. W takim kontekście działanie leków SSRI na pod-progowe i nad-progowe bodźce o charakterze ekspresji mimicznej może odzwierciedlać ich wpływ, odpowiednio, na przetwarzanie informacji istotne dla emocji lękowych i depresyjnych.

W tym kontekście można zwrócić uwagę jak niezwykle złożony charakter mają omawiane tu badania, jak wiele zmiennych trzeba brać pod uwagę dla ich zrozumienia i interpretacji i jak skomplikowanym procesem jest działanie nawet dobrze znanych, stosowanych na co dzień leków. Działanie to może mieć swoją sekwencję czasową kolejnych efektów (zróżnicowany wpływ po podaniu jednorazowym, kilkukrotnym i w długim okresie czasu), może mieć odmienny wpływ na przetwarzanie bodźców o charakterze nieświadomym i świadomym, może mieć zróżnicowany wpływ na różne wymiary emocjonalne np. lęku i depresji, może mieć swoisty wpływ na aktywności różnych obszarów mózgu, może także zależeć od postaci leku np. tego czy podajemy mieszaninę racemiczną, czy jedną postać allosteryczną leku (*citalopram versus escitalopram*).

Tym kolejnym zagadnieniem zajęli się Windischberger i wsp. (2010) przeprowadzając badanie porównujące osoby z użyciem neuroobrazowania, którym podawano citalopram, escitalopram oraz placebo. Autorzy tego badania także wychodzą z założenia, które są podstawą tego opracowania, to znaczy

z hipotezy, że redukcja objawów klinicznych depresji w czasie leczenia lekami SSRI jest związana ze zmianami w przetwarzaniu informacji emocjonalnych, czyli z nasilaniem przetwarzania emocji pozytywnych i zmniejszeniem przetwarzania informacji o charakterze negatywnym. Jednakże dodają do omówionych już wyżej zagadnień pytanie o wpływ składu leku dla efektów jego działania. Citalopram jest mieszaniną racemiczną (w proporcji 1:1) prawo- i lewoskrętnych enancjomerów tej samej substancji, różniących się jedynie konfiguracją przestrzenną. Forma lewoskrętna (S-enancjomer) jest 25-40 razy silniejszym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny niż forma prawoskrętna (R-enancjomer). Dotychczasowe badania wskazują, że S-enancjomer (escitalopram) jest głównie odpowiedzialny za efekt przeciwdepresyjny, a R-enancjomer być może przeciwdziała oczekivanym efektom podawania citalopramu.

Windischberger i wsp. (2010) włączyli do badania 24 zdrowych ochotników, spośród których badanie ukończyło 18 osób, u których wykonano trzy kolejne badania fMRI. Badani otrzymywali 20 mg citalopramu, lub 10 mg escitalopramu albo placebo w okresie 10 dni. Badanie miało charakter podwójnie ślepej próby kontrolowanej względem placebo. Zadaniem osób badanych było dopasowanie ekspresji mimicznej twarzy widzianej w dolnym rzędzie do uwidocznionej w górnej części prezentowanego obrazka w czasie wykonywania skanów fMRI. Zadaniem kontrolnym było dopasowanie kształtów figur geometrycznych. Tak jak w omówionym poprzednio badaniu w warunkach podawania placebo stwierdzono silną obustronną aktywację jąder migdałowych w odpowiedzi na prezentację ekspresji mimicznej emocji na odtwarzanych ochotnikom badanym obrazach. W grupach otrzymujących citalopram i escitalopram stwierdzono redukcję reaktywności prawego ciała migdałowego, w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo. (Windischberger i wsp., 2010).

Najbardziej wyraźny efekt podania leków był obserwowany w obszarach mózgu posiadających największą koncentrację połączeń serotonergicznych i wysoki poziom transportera serotoniny, takich jak jądra migdałowe, kora okołohipokampalna i przyśrodkowe zakręty czołowe. Natomiast podanie placebo nie było związane ze zmianami dotyczącymi aktywności obszarów o innerwacji serotonergicznej, a maksymalny efekt podania placebo dotyczył kory wzrokowej. Nie obserwowano tego efektu po podaniu obu aktywnych leków.

W omawianym badaniu wykazano redukcję aktywności prawego ciała migdałowego w odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne. Także inni badacze

stwierdzali podobny efekt po podaniu citalopramu, chociaż w niektórych badaniach redukcja reaktywności ciała migdałowego była obserwowana obustronnie lub była zlokalizowana po stronie lewej (być może na wyniki te wpływa ręczność pacjentów, niestety w prezentowanych badaniach nie znalazła się informacja czy była to zmienna kontrolowana). Jednakże wiele badań wspiera tezę o dominacji prawej półkuli w zakresie przetwarzania informacji o znaczeniu emocjonalnym. Elektryczna stymulacja prawego ciała migdałowego jest związana z indukowaniem negatywnych emocji, takich jak lęk i przygnębienie, natomiast tego samego rodzaju stymulacja lewego ciała migdałowego wywołuje bardziej zróżnicowane efekty emocjonalne (od negatywnych do pozytywnych). W grupie, której podawano placebo obserwowano aktywację obu ciał migdałowych, bardziej zaznaczoną jednak po stronie prawej. Być może zmiany w aktywności jąder migdałowych po podaniu aktywnych leków związane były z wyjściowym poziomem reaktywności jąder zlokalizowanych w obu półkulach mózgu.

W odniesieniu do podania obu leków, citalopramu i escitalopramu, stwierdzono bardziej wyraźne zmniejszenie reaktywności jąder migdałowych w grupie otrzymującej escitalopram (w porównaniu do placebo). Nie stwierdzono natomiast tej różnicy, kiedy oba leki były porównywane pomiędzy sobą. Co istotne, podanie escitalopramu było związane ze znaczącym zmniejszeniem reaktywności przyśrodkowego płata czołowego w obu półkulach mózgu. Dane te wskazują na silną modulację aktywności obszarów korowych i jąder migdałowych przez escitalopram. Występowały także wyraźne różnice dotyczące wpływu escitalopramu na przyśrodkowe płaty czołowe (obustronnie), prawy zakręt wrzecionowaty i lewy zakręt okołohipokampalny. Zdaniem autorów, obserwowane w badaniach neuroobrazowych, różnice pomiędzy wpływem obu leków na aktywność różnych obszarów mózgu wyjaśniają różnice w klinicznych efektach działania obu leków, stwierdzane w badaniach przeprowadzanych na poziomie objawowym.

Opisane w artykule badania odnoszą się do poznawczego modelu powstawania depresji. Zakłada on, że przyczyną objawów w depresji jest negatywna tendencyjność poznawcza, czyli zakłócenie automatycznego sposobu przetwarzania informacji o znaczeniu emocjonalnym. Zakłócenie to polega na nadmiernej selektywności uwagi wobec negatywnych aspektów doświadczenia oraz blokowaniu pozytywnych doświadczeń i wspomnień, na wzmożonych reakcjach na negatywne bodźce oraz na ciągłym oczekiwaniu („przewidywaniu”) negatywnych wydarzeń (Beck, 2010; 2008). Zaletą tego modelu jest jego

wielopoziomowość, gdyż zwraca on uwagę na interakcje czynników poznawczych (umysłowych), neuropsychologicznych oraz genetycznych w powstawaniu i utrzymywaniu się depresji, tym samym tworząc pomost między myśleniem biologicznym oraz psychologicznym na temat depresji. Badania prowadzone w tym paradygmacie dostarczyły nowych możliwości predykcji efektów leczenia depresji. Jak opisano wyżej zmiany w przetwarzaniu emocji (wzrost tendencyjności przetwarzania bodźców pozytywnych) zaobserwowane u osób chorych na depresję po pierwszych 2 tygodniach przyjmowania leków z grupy SSRI, były aż w 20% odpowiedzialne za poprawę ich stanu zdrowia osiągniętą po 6 tygodniach leczenia tymi lekami (Tranter i wsp., 2009). Omówione tu badania wskazują również na specyficzność działania leków z grupy SSRI związaną z obszarami mózgu zaangażowanymi w procesy przetwarzania emocjonalnego oraz z czasem podawania tych leków.

PIŚMIENNICTWO

1. Akimova E, Lanzenberger R, Kasper S The serotonin 1-A receptor in anxiety disorders. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 627-635.
2. Anderson IM, Del-Bem CM, McKie S, Richardson P i wsp. Citalopram modulation of neuronal responses to aversive face emotions: a functional MRI study. *Neuroreport* 2007; 18: 1351-1355.
3. Beck AT Rozwój poznawczego modelu depresji i jego neurobiologiczne korelaty. *Medycyna Praktyczna Psychiatria* 2010; 2(13): 17-28.
4. Beck AT The evaluation of the Cognitive Model of Depression and its neurobiological Correlates. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 969-977.
5. Browning M, Reid C, Cowen P i wsp. A single dose of citalopram increases fear recognition in healthy subjects. *Journal of Psychopharmacology* 2007; 21: 684-690.
6. Del-Ben CM, Deakin, JF, McKie S i wsp. The effect of citalopram pretreatment on neuronal responses to neuropsychological tasks in normal volunteers: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1724-1734.
7. Elliott R, Rubinsztin, JS, Shakian, BJ i wsp. The neural basis of mood-congruent processing biases in depression. *Archives of General Psychiatry* 2002; 59: 597-607.
8. Evers AE, van derVeen FM, Jolles J i wsp. Acute tryptophan depletion improves performance and modulates the BOLD responses during a Stroop task in healthy females. *Neuroimage* 2006; 32: 248-255.
9. Harmer CJ Serotonin and emotional processing: Does it help explain antidepressant drug action? *Neuropharmacology* 2008; 55: 1023-1028.
10. Harmer CJ, Bhagwagar Z, Perrett D i wsp. Acute SSRI administration affects the processing of social cues in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 148-152.
11. Harmer CJ, Heinzen J, Sullivan UO i wsp. Dissociable effect of acute antidepressant drug administration on subjective and emotional processing measures in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 2008; 199: 495-502.
12. Murphy FC, Smith KA, Cowen PJ i wsp. The effects of tryptophan depletion on cognitive and affective processing in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 2002; 163: 42-53.
13. Norbury R, Mackay CE, Cowen PJ i wsp. Short-term antidepressant treatment and facial processing. *Functional magnetic resonance imaging study. Br J Psychiatry* 2007; 190: 531-532.
14. Norbury R, Mackay CE, Cowen PJ i wsp. The effects of reboxetine on emotional processing in healthy volunteers: an fMRI study. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 1011-1020.
15. Norbury R, Taylor MJ, Selvaraj S i wsp. Short-term antidepressant treatment modulates amygdala responses to happy faces. *Psychopharmacology* 2009; 206: 197-204.
16. Ruhe HG, Mason NS, Schene AH Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 331-359.
17. Tranter R, Bell D, Gutting P i wsp. The effect of serotonergic and noradrenergic antidepressant on face emotion processing in depressed patients. *J Affect Disord* 2009; 118: 87-93.
18. Van der Veen FM, Evers EA, Deutz NE, Schmitt JA Effects of acute tryptophan depletion on mood and facial emotion perception related brain activation and performance in healthy women with and without a family history of depression. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 216-224.
19. Windischberger C, Lanzenberger R, Holik A i wsp. Area-specific modulation of neural activation comparing escitalopram and citalopram revealed by pharmacofMRI: a randomized cross-over study. *Neuroimage* 2010; 49: 1161-1170.

Adres korespondencyjny:

Magdalena Linke

III Klinika Psychiatryczna

Instytut Psychiatrii i Neurologii

ul. Sobieskiego 9

02-957 Warszawa

tel./fax (22) 218 22 18, e-mail: mlinke@ipin.edu.pl
