

TAPIO PERÄMÄKI
PsK

MIKA KOIVISTO
FT, dosentti, yliopistonlehtori
mika.koivisto@utu.fi

Turun yliopisto,
käyttäytymistieteen ja filosofian
laitos, psykologian oppiaine

Psykoteraapian vaikutukset aivotoimintoihin masennustilassa

- Aivojen kuvantamismenetelmien kehitys on mahdollistanut psykoteraapian vaikutusten objektiivisen mittaamisen aivotoimintojen tasolla.
- Psykoteraapian keskeisimmät vaikutukset järjestelmätasolla masennustilassa olivat etuotsalohkon alueiden yliaktivaation normalisoituminen ja limbisten alueiden aktivaation lisääntyminen lepotilassa.
- Psykoteraapia normalisoi tunteiden käsittelystä vastaavien aivoalueiden, kuten etuotsalohkon ja limbisten alueiden, reaktioita tunnepitoisiin ärsykkeisiin.
- Etummaisen pihtipoimun vähäinen aktivaatiotaso oli selvimmin hyvää hoitovastetta ennustava tekijä.
- Tulevaisuudessa voi olla mahdollista hyödyntää aivojen kuvantamista sopivan hoitomuodon valinnassa masennuspotilaille.

Noin joka kymmenes suomalainen perusterveydenhuollon asiakas kärsii masennuksesta (1). Erilaiset lyhyet psykoteraapiamuodot näyttävät toimivan hyvin masennuksen hoidossa (2,3). Psykoteraapian vaikutuksia on perinteisesti mitattu kliinisillä arvioilla tai potilaan omaan arviointiin perustuvilla asteikoilla. Tässä katsauksessa tarkastelemme, voidaanko masennustilan psykoteraapian vaikutuksia todeta objektiivisesti, mittaamalla aivojen eri alueilla tapahtuvaa toimintaa moderneilla aivojen kuvantamismenetelmillä, ku-

Masennustilaan liittyvät aivotoiminnan poikkeavuudet

Tärkeimpiä vakavaan masennustilaan liittyviä muutoksia aivotoiminnoissa systeemitasolla ovat mantelitimakkeen liiallinen aktiivisuus (4), etummaisen pihtipoimun vähentynyt aktiivisuus (5,6) sekä etuotsalohkon aktiivisuuden häiriöt (7,8,9). Mantelitimake liittyy keskeisesti tunteiden muodostukseen ja vaikuttaa autonomisen sympaattisen hermoston toimintaan ja erityisesti ahdistuneisuuden kokemiseen. Se vaikuttaa myös oppimiseen ja muistiin, koska sillä on yhteyksiä etuotsalohkon alueille, aivotursoon ja tyvitumakkeisiin (4). Aivotursolla on keskeinen rooli muistitoiminnoissa ja tyvitumakkeiden toiminta liittyy mielihyvän ja positiivisten tunteiden kokemiseen (10). Etummaisen pihtipoimu osallistuu tunteiden säätelyyn ja kognitiiviseen päätöksentekoon (5,11).

Etuotsalohko on keskeinen aivoalue toiminnanohjauksessa, päätöksenteossa ja tunteiden säätelyssä. Vakavaan masennukseen liittyy ventromediaalisen etuotsalohkon yliaktivaatiota ja dorsolateraalisen etuotsalohkon aliaktivaatiota (12). Ventromediaalisen etuotsalohkon yliaktivaatio on ollut yhteydessä lisääntyneeseen herkistymiseen kivulle, ahdistuneisuuteen, jännittyneisyyteen ja depressiiviseen ruminaatioon eli jatkuvaan negatiivisten tunteiden ja ajatusten läpikäymiseen. Dorsolateraalisen etuotsalohkon aliaktivaatio voi puolestaan tuottaa

Etuotsalohko on keskeinen aivoalue tunteiden säätelyssä.

ten positroniemissiotomografialla (PET) ja toiminnallisella magneettikuvauksella (fMRI). Nämä menetelmät mittaavat aivojen verenkierrossa ja aineenvaihdunnassa tapahtuvia muutoksia ja ovat herkkiä kognitiivisissa toiminnoissa eli tiedonkäsittelyssä ja tunteiden käsittelyssä tapahtuville muutoksille. Rajaamme katsauksen ei-psykoottiseen yksisuuntaiseen vakavaan masennustilaan, koska masennuksen muista muodoista ei toistaiseksi ole olemassa riittävästi relevanttia kuvantamistutkimusta.

VERTAISARVIOITU



KIRJALLISUUTTA

- 1 Vuorilehto M, Melartin T, Isometsä E. Depressive disorders in primary care: recurrent, chronic and comorbid. *Psychol Med* 2005;35:673–82.
- 2 Cuijpers P, van Straten A, Andersson G, van Oppen P. Psychotherapy for depression in adults: a metaanalysis of comparative outcome studies. *J Cons Clin Psychol* 2008;76:909–22.
- 3 Paunio T, Lindfors O, Kalska H ym. Psykoterapiaprosessit nyt ja tulevaisuudessa. *Suom Lääkäril* 2012;67:2547–53.
- 4 Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:423–33.
- 5 Fu CH, Williams SC, Cleare AJ ym. Neural responses to sad facial expressions in major depression following cognitive behavioral therapy. *Biol Psychiatry* 2008;64:505–12.
- 6 Siegle G, Carter C, Thase M. Use of fMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. *Am J Psychiatry* 2006;163:735–8.
- 7 Brody AL, Saxena S, Stoessel P ym. Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:631–40.
- 8 Ritchey M, Dolcos F, Eddington KM, Strauman TJ, Cabeza R. Neural correlates of emotional processing in depression: changes with cognitive behavioral therapy and predictors of treatment response. *J Psychiatr Res* 2011;45:577–87.
- 9 Yoshimura S, Okamoto Y, Onoda K ym. Cognitive behavioral therapy for depression changes medial prefrontal and ventral anterior cingulate cortex activity associated with self-referential processing. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014;9:487–93.
- 10 Keedwell PA, Andrew C, Williams SC, Brammer MJ, Phillips ML. The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2005;58:843–53.
- 11 Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 2000;4:215–22.
- 12 Maletic V, Robinson M, Oakes T, Iyengar S, Ball SG, Russell J. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *Int J Clin Pract* 2007;61:2030–40.
- 13 Arnsten AF. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:410–22.

psikomotorista hidastumista, apatiaa sekä puutteita tarkkaavaisuudessa ja työmuistissa (12,13).

Katsauksen rajaus

Katsauksemme keskittyy kognitiiviseen käyttäytymisterapiaan ja interpersonaaliseen psykoterapiaan yksisuuntaisen masennustilan hoidossa, koska ne soveltuvat kokeelliseen interventio- ja aivotutkimukseen hyvin selkeän aikarajauksensa ja rakenteensa vuoksi. Kognitiivisella käyttäytymisterapialla pyritään vaikuttamaan madaltuneen mielialan, sosiaalisen vetäytymisen ja negatiivisen ajattelutavan muodostamaan haitalliseen kehään ja korjaamaan masennusta ylläpitäviä epäedullisia kognitiivisia prosesseja (14). Interpersonaalinen psykoterapia on alun perin masennuksen hoitoon kehitetty ajallisesti rajattu ja vaiheittain etenevä hoitomuoto, jossa tarkastelun kohteena ovat erityisesti yksilön sosiaaliset suhteet ja verkostot (15). Siinä potilasta autetaan löytämään keinoja ratkaista sosiaalisia, ihmissuhteisiin liittyviä ongelmia lisäämällä potilaan ymmärrystä omasta mielialastaan käyttäen apuna roolin vaihtamisen, roolikiistojen, menetyksen ja ihmissuhteissa ilmenevien puutteiden käsitteitä.

Otimme mukaan PsycINFO- ja PubMed-hauissa löytyneet näitä kahta terapiamuotoa soveltaneet tutkimukset, jotka oli julkaistu vertaisarvioituissa tieteellisissä julkaisuissa (1.6.2014 mennessä) ja joissa oli sovellettu aivotointojen kuvantamismenetelmää systeemitasolla. Jaottelimme tutkimukset seuraavassa katsauksessa sen mukaan, onko aivotointoja mitattu levossa (ilman samanaikaista tiedonkäsittelytehtävää) vai tehtävän aikana, esimerkiksi havainnoitaessa tunnepitoista aineistoa.

Psykoterapian vaikutukset aivotointoihin Aivotointojen mittaukset levossa

Lepotilassa tehdyissä mittauksissa tutkittava makaa mittaustilanteessa omissa ajatuksissaan ilman, että hänelle annetaan mitään erityistä tehtävää. Tällöin on todennäköistä, että aivotointojen aktivaatiossa todettavat ryhmäerot heijastelevat eri ryhmille luonteenomaisia ajattelumalleja. Esimerkiksi masennuspotilaiden taipumus käydä läpi negatiivisia tunteitaan ja kokemuksiinsa saattaa heijastua dorsolateraalisten etuotsalohkojen lisääntyneenä aktivaationa (12).

Levossa tehdyissä mittauksissa interpersonaalisen psykoterapian (7) ja kognitiivisen käyttäytymisterapian (18,19) on todettu vähentävän aktivaatiota etuotsalohkoissa. Yhdessä tutkimuksessa (16) neljästä tätä vaikutusta ei todettu. Brody ym. (7) havaitsivat alkumittauksessa masentuneiden ryhmässä voimakkaampaa aineenvaihduntaa oikean puolen dorsolateraaliossa etuotsalohkossa ja vasemmalla ventrolateraaliossa etuotsalohkossa verrattuna terveiden ryhmään. Psykoterapian jälkeen oikean puoleisen ventrolateraalisen ja dorsolateraalisen etuotsalohkon aktivaatio väheni. Toisessa tutkimuksessa (18) hyvä hoitovaste liittyi vähentyneeseen aktivaatioon dorso- ja ventrolateraaliossa etuotsalohkolla sekä mediaalisella ja alemmalla otsalohkolla. Kolmannessa tutkimuksessa (19) masentuneilla todettiin psykoterapian jälkeen vähentyntä aktivaatiota etuotsalohkojen dorso- ja ventrolateraaliossa sekä mediaalisilla alueilla.

Kaikissa neljässä lepotilassa tehdyissä tutkimuksissa todettiin myös aivotointojen vilkastuvan psykoterapian jälkeen, mutta mitään selkeää aluetta, jossa vilkastumista tapahtuisi johdonmukaisesti eri tutkimuksissa, ei näytä olevan. Aivotointojen vilkastuminen ei kuitenkaan tapahdu etuotsalohkon alueilla, vaan sitä on todettu muualla, esimerkiksi ohimolohkossa (7) ja muistiin liittyvässä aivotursossa (18) sekä positiivisten tunteiden muodostumiseen (17) liittyvissä tyvitumakkeissa (16) ja pihtipoimun alueilla (16,18).

Tutkimusten päätulokset on esitetty taulukossa 1. Keskeisiksi psykoterapian vaikutuksiksi levossa toteutetuista mittauksista voidaan todeta etuotsalohkon aktivaation vähentyminen sekä aivorunkoa ympäröivän, tunteiden käsitteilyyn osallistuvan limbisen järjestelmän alueiden aktivaation voimistuminen.

Aivotointojen mittaukset prosessoinnin aikana

Lepotilassa tehtävissä mittauksissa ei voi tutkia kontrolloidusti sitä, miten masennuksen psykoterapia vaikuttaa tarkemmin määritelyihin kognitiivis-emotionaalisiin prosesseihin. Kognitiivisen lähestymistavan mukaan masennustilan keskeiset ongelmat liittyvät ajattelun ja tulkinnan vääristymiin, joista seuraa negatiivisia tunteita (14). Niinpä on luontevaa tutkia aivotointoja kuvantamalla, muuttaako psykoterapia masentuneiden aivotointoja tunnepitoista

TAULUKKO 1.

Aivoaktivaation muutokset psykoterapian jälkeen.

ACC = etummainen pihtipoimu, DACC = dorsaalinen etummainen pihtipoimu, DMPFC = dorsomediaalinen etuotsalohko, OFC = orbitofrontaalinen aivokuori, VACC = ventraalinen etummainen pihtipoimu, PCC = taaempi pihtipoimu, VLPFC = ventrolateraalinen etuotsalohko, DLPFC = dorsolateraalinen etuotsalohko, MPFC = mediaalinen etuotsalohko, SFG = ylempi otsapoimu.

Tutkimus	Vertailuryhmät (n)	Vähentynyt aktivaatio psykoterapian jälkeen	Lisääntynyt aktivaatio psykoterapian jälkeen	Huomioitavaa
Brody ym. (7)	interpersonaalinen psykoterapia (14), paroksetiini (10), terveet (16)	vasen ACC, oikea VLPFC, oikea DLPFC, häntätumake, talamus	aivosaaari, vasen ohimolohko	PET, mittaukset levossa
Martin ym. (16)	interpersonaalinen psykoterapia (13), venlafaksiini (15)		oikea PCC, oikeanpuoleiset tyvitumakkeet	SPECT, mittaukset levossa, ei vertailuryhmää
Goldapple ym. (18)	kognitiivinen käyttäytymisterapia (17), paroksetiini (13)	DLPFC, VLPFC, MPFC, alempi ohimolohko, alempi päälakilohko	DACC, aivoturso	PET, mittaukset levossa, ei vertailuryhmää
Kennedy ym. (19)	kognitiivinen käyttäytymisterapia (12), venlafaksiini (12)	lateraalinen OFC, vasen DMPFC	oikea takaraivon-ohimolohkon alue	PET, mittaukset levossa
Fu ym. (5)	kognitiivinen käyttäytymisterapia (16), terveet (16)	mantelitulmake-aivoturso	DACC, SFG, alempi päälakilohko, precuneus	fMRI, surullisten kasvojen implisiittinen prosessointi
Ritche ym., (8)	kognitiivinen käyttäytymisterapia (22), terveet (14)	mantelitulmake (negatiivisten ja neutraalien kuvien yhteydessä)	VMPFC, mantelitulmake, häntätumake, aivoturso (positiivisiin kuviin)	fMRI, positiivisten, negatiivisten ja neutraalien kuvien prosessointi
Yoshimura ym. (9)	kognitiivinen käyttäytymisterapia (23), terveet (15)	MPFC, VACC (negatiivisten sanojen yhteydessä)	MPFC, VACC (positiivisten sanojen yhteydessä)	fMRI positiivisten ja negatiivisten itseen liittyvien piirresanojen prosessointi

- 14 Beck JS. What are the basic principles of treatment? Kirjassa: Beck JS, toim. Cognitive behavior therapy: Basics and beyond. New York: Guilford Press 2011;6-11.
- 15 Weissman MM, Markowitz JC, Klerman G. An outline of IPT. Kirjassa: Klerman G, Markowitz JC, Weismann MM, toim. Comprehensive guide to interpersonal psychotherapy. New York: Basic Books 2008;19-26.
- 16 Martin SD, Martin E, Rai SS, Richardson MA, Royall R. Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride: preliminary findings. Arch Gen Psychiatry 2001;58:641-8.
- 17 Surguladze S, Brammer MJ, Keedwell P ym. A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. Biol Psychiatry 2005;57:201-9.

aineistoa sisältävien tehtävien aikana. Näin on tehty kolmessa kognitiivisen käyttäytymisterapian vaikutuksia selvittäneessä tutkimuksessa (5,8,9).

Fu ym. (5) havaitsivat alkumittauksessa, että masentuneilla mantelitulmake ja aivoturso aktivoituivat surullisten kasvojen havaitsemisen yhteydessä voimakkaammin kuin terveillä verrokeilla. Masentuneiden alkumittauksessa todettiin lisäksi dorsaalisen etummaisen pihtipoimun, ylempään otsalohkopoimun, alemman päälakilohkon ja precuneuksen (taaemman päälakilohkon mediaalinen osa) vähentynyttä aktivaatiota. Psykoterapian jälkeen mantelitulmakeen ja aivoturson aktiivisuus oli vähentynyt eikä eroa verrokkiryhmään enää havaittu. Dorsaalisen etummaisen pihtipoimun ja muiden yhteydessä mainittujen alueiden poikkeava aktiivisuus suorituksen aikana voimistui hoitajakson jälkeen samalle tasolle terveiden henki-

löiden kanssa. Psykoterapia näytti siis normalisoivan kasvoniilmeiden prosessoinnin aikana tapahtuvia tunteiden käsittelyyn liittyviä aivo-toimintoja.

Myös Ritche ym. (8) havaitsivat masennustilan psykoterapian vaikuttavan mantelitulmakeen toimintaan, kun tehtävänä oli kokea tunnepitoisten kuvien herättämät tunteet ja ajatukset ja arvioida kuvien miellyttävyyttä. Mantelitulmakeen aktivaatio väheni epämiellyttävien ja neutraalien kuvien yhteydessä ja lisääntyi miellyttävien kuvien yhteydessä. Lisäksi alkututkimuksessa masentuneilla havaittu aliaktivaatio ventromediaalisessa etuotsalohkossa epämiellyttävien ja neutraalien kuvien yhteydessä korjaantui.

Yoshimura ryhmineen (9) tutki ryhmäpsykoterapian vaikutuksia masentuneiden aivotointaan itseen liittyvien piirresanojen käsittelytehtävän aikana. Masentuneiden ryhmään kuu-

- 18 Goldapple K, Segal Z, Garson C ym. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:34–41.
- 19 Kennedy SH, Konarski JZ, Segal ZV ym. Differences in brain glucose metabolism between responders to CBT and venlafaxine in a 16-week randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007;164:778–88.
- 20 Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. *An Overview*. Kirjassa: Beck AT, Emery G, Rush AJ, Shaw BF, toim. *Cognitive therapy of depression*. New York: Guilford Press 1979;1–34.
- 21 Hollon SD, Thase ME, Markowitz JC. Treatment and prevention of depression. *Psychol Sci Public Interest* 2002;3:39–77.
- 22 Costafreda SG, Khanna A, Mourao-Miranda J, Fu CH. Neural correlates of sad faces predict clinical remission to cognitive behavioural therapy in depression. *Neuroreport* 2009;20:637–41.
- 23 Konarski JZ, Kennedy SH, Segal ZV ym. Predictors of nonresponse to cognitive behavioural therapy or venlafaxine using glucose metabolism in major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009;34:175–9.
- 24 Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC ym. Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:417–22.
- 25 Hirvonen J, Hietala J, Kajander J ym. Effects of antidepressant drug treatment and psychotherapy on striatal and thalamic dopamine D2/3 receptors in major depressive disorder studied with [¹¹C] raclopride PET. *J Psychopharmacol* 2011;25:1329–36.
- 26 Karlsson H, Hirvonen J, Kajander J ym. Research letter: psychotherapy increases brain serotonin 5-HT_{1A} receptors in patients with major depressive disorder. *Psychol Med* 2010;40:523–58.
- 27 Barsaglini A, Sartori G, Benetti S, Petttersson-Yeo W, Mechelli A. The effects of psychotherapy on brain function: a systematic and critical review. *Progr Neurobiol* 2014;114:1–14.

luvut olivat kaikki saaneet lääkehoitoa vähintään kahdeksan viikon ajan masennusoireiden merkittävästi vähenemättä, ja lääkitystä jatkettiin tutkimuksen ajan. Alkumittauksessa masentuneilla henkilöillä havaittiin itseen liittyvien negatiivisten piirresanojen prosessoinnin aikana yliaktivaatiota mediaalisella etuotsalohkolla. Kognitiivisen käyttäytymisterapiajakson jälkeen mediaalisen etuotsalohkon ja ventraalisen etummaisesta pihtipoimun aktiivisuus oli lisääntynyt positiivisten piirresanojen yhteydessä ja vähentynyt negatiivisten piirresanojen yhteydessä.

Tutkimusten päätulokset on koottu taulukkoon 1. Yksi keskeisimmistä masennukseen liittyvistä negatiivisista ilmiöistä on tulkintaharha, jossa epäselviä tai positiivisia tapahtumia tulkitaan negatiivisiksi (20). Tutkimuksissa havaittiinkin vakavasti masentuneilla limbisten alueiden ja erityisesti mantelitulmakkeen aktivoituvan voimakkaammin kuin terveillä negatiivisten ärsykkeiden yhteydessä. Kaikissa tutkimuksissa todettiin psykoterapian jälkeen negatiivisten ärsykkeiden prosessointiin liittyvien alueiden aktivaation vähentymistä. Lisäksi tutkimuksissa, joissa käytettiin myös positiivisia ärsykejä, aktivaatio reaktioissa niihin lisääntyi.

Ritcheyn tutkimusryhmän (8) masentuneilla havaitsemat ventromediaalisen etuotsalohkon vähentyneet aktiivisuustasot vertailuryhmään verrattuna poikkeavat muista tutkimuksista. Maletic ym. (12) totesivat ventromediaalisen etuotsalohkon yliaktivaation liittyvän masennuksessa havaittavaan depressiiviseen ruminaatioon ja ahdistuneisuuden tunteeseen. Ritchey ym. puolestaan ehdottavat, että aliaktivaatio viittaisi masentuneiden puutteelliseen tunteiden säätelyyn. Ventromediaalisen etuotsalohkon poikkeavuudet masennuksen yhteydessä ja psykoterapian siihen aiheuttamat muutokset kaipaavat tarkempaa lisätutkimusta.

Psykoterapian vaikuttavuuden ennustaminen aivojen kuvantamisen avulla

Kognitiivisen käyttäytymisterapian on todettu olevan hyvä hoitomuoto masennukseen 40–60 %:lle potilaista (20). Jotkut sitä saaneista eivät kuitenkaan hyödy siitä. Olisi hyödyllistä selvittää, onko mahdollista arvioida psykoterapian sopivuutta potilaalle jo ennen hoidon aloittamista. Aivojen toiminnallinen kuvantaminen

on varteenotettava keino kliinistä hoitovastetta ennustavien muuttujien kehittämiseen masennuksen hoidon avuksi.

Konarski ym. (23) vertasivat levossa ennen hoitoa tehdyissä mittauksissa positiivisesti kognitiiviseen käyttäytymisterapiaan tai venlafaksiinihoitoon reagoivia masentuneita hoitoon vastaamattomien ryhmiin. Hoitoon vastaamattomilla havaittiin molemmissa hoitoryhmissä subgenuaalisen ja pregenuaalisen etummaisesta pihtipoimun yliaktivaatiota suhteessa hoitoon positiivisesti reagoivien ryhmään. Tutkimuksen selvin puute oli hoitoon positiivisesti vastanneiden pieni otoskoko, jonka vuoksi yksityiskohtaisempi tilastollinen vertailu kahden hoitomuodon välillä ei ollut mahdollista.

Siegle, Carter ja Thase (6) tutkivat tunnepitoisiin ärsykkeisiin liittyvien aivoaktivaatioiden yhteyttä myöhempään hoitotulokseen. Kuvantamisen aikana tehtävänä oli arvioida tunnepitoisten sanojen sopivuutta itseensä. Kuvantamisen jälkeen masentuneiden ryhmä (n = 14) kävi läpi 16 istuntoa kognitiivista käyttäytymisterapiaa. Koehenkilöt, joiden etummaisesta pihtipoimun alimmaisten etuosien reaktiivisuus tunnepitoisiin ärsykkeisiin oli keskimääräistä heikompaa sekä mantelitulmakkeen aktivaatio keskimääräistä voimakkaampaa, hyötyivät terapiasta eniten. Tulokset voidaan tulkita niin, että sellaiset masentuneet, jotka reagoivat voimakkaasti tunteillaan ilman kykyä hallita niitä, hyötyvät psykoterapiasta eniten.

Fu ym. (5) havaitsivat, että potilailta ennen kognitiivista käyttäytymisterapiaa mitattu dorsaalisen etummaisesta pihtipoimun, oikean keskimmäisen otsapöydän, oikean insulan ja alemman otsapöydän sekä tyvitumakkeisiin kuuluvan putamenin heikko aktiivisuus ja vastaavasti vasemman alemman otsalohkopöydän yliaktiivisuus surullisten kasvojen näkemisen aikana ennustivat logistisessa regressioanalyysissä masennusoireiden vähentymistä. Kliininen toipuminen vakavasta masennuksesta pystyttiin ennustamaan oikein 86 %:lla koehenkilöistä. Tulokset viittaavat mahdollisuuteen käyttää etummaisesta pihtipoimun aktivaatiota kognitiivisen käyttäytymisterapian tuloksellisuuden ennakoinnin apuna.

Costafreda ym. (22) pyrkivät toistamaan Fun ym. saaman tutkimustuloksen etummaisesta pihtipoimun roolista vakavasta masennuksesta toipumisen ennustamisessa. Fu kollegoineen

TAULUKKO 2.

Psykoterapian vaikuttavuuden ennakointi aivoaktivaatioiden perusteella.

ACC = etummainen pihtipoimu, VACC = ventraalinen etummainen pihtipoimu, DACC = dorsaalinen etummainen pihtipoimu, DLPFC = dorsolateraalinen etuotsalohko, VMPFC = ventromediaalinen etuotsalohko.

Tutkimus	Koeryhmät (n)	Hyvään hoitovasteeseen liittyvät yliaktivaatiot	Hyvään hoitovasteeseen liittyvät aliaktivaatiot	Huomioitavaa
Siegle ym. (6)	kognitiivinen käyttäytymisterapia (14), terveet (21)	mantelimumake	subgenuaalinen ACC	fMRI, tunnepitoisten sanojen arviointi
Fu ym. (5)	kognitiivinen käyttäytymisterapia (16), terveet (16)	vasen alempi otsapoimu	DACC, oikea keskimmäinen otsapoimu, oikea aivosaaari/alempi otsapoimu, aivokuorukka	fMRI, surullisten kasvojen implisiittinen prosessointi
Konarski ym. (23)	kognitiivinen käyttäytymisterapia (12), venlafaksiini (12)		pregenuaalinen ACC, subgenuaalinen ACC	PET, mittaukset levossa
Costafreda ym. (22)	kognitiivinen käyttäytymisterapia (16)		ACC	fMRI, surullisten kasvojen implisiittinen prosessointi
Ritchey ym. (8)	kognitiivinen käyttäytymisterapia (22), terveet (14)	VMPFC, vasen etummainen ohimolohko ja oikea DLPFC (negatiivisten kuvien yhteydessä)		fMRI, positiivisten, negatiivisten ja neutraalien kuvien prosessointi
Yoshimura ym. (9)	ryhmämuotoinen kognitiivinen käyttäytymisterapia (23), terveet (15)		VACC (negatiivisten ärsykkeiden yhteydessä)	fMRI, positiivisten ja negatiivisten itseen liittyvien piirresanojen prosessointi

käytti ennustavuutta määritellessään samoja koehenkilöitä, joiden neuraalisten korrelaattien perusteella he olivat alkuperäisen mallinsa muodostaneet. Costafreda ym. havaitsivat riippumattomilla koehenkilöillä, että etummaisen pihtipoimun lisäksi hyvän hoitovasteen ennustajiksi osoittautuivat myös aktivaatiot ylä- ja keskiotsalohkon kuorilla, ylemmällä päälakilohkolla, taaemman päälakilohkon mediaaliosassa ja pikkuaivoissa. Toiminnallisen kuvantamisen avulla kyettiin erottelemaan henkilöt, jotka kognitiivisen käyttäytymisterapiajakson aikana toipuivat täysin. Masentuneilla, joilla surullisten kasvojen näkemiseen liittyvät aivoaktivaatiot olivat terveiden koehenkilöiden aktivaatioiden kaltaisia, hyvä hoitovaste oli todennäköisempi. Erottelumenetelmän sensitivisyys (herkkyys havaita hyvin hoitoon vastaavat) oli 71 % ja spesifisyys (kyky jättää valitsematta hoitoon vastaamattomat) oli 86 %.

Ritchey ym. (8) tutkivat ennen hoitoa, minkä aivoalueiden aktivaatitasoissa masennuspotilaat poikkesivat terveistä, ja selvittivät sen jäl-

keen, mitkä poikkeavista aktivaatioista olivat yhteydessä hyvään hoitovasteeseen kognitiivisen käyttäytymisterapiajakson jälkeen. Alkumittauksessa havaittu ventromediaalisen etuotsalohkon lisääntynyt kokonaisaktivaatio tunnepitoisten kuvien havaitsemisen aikana ennusti kognitiivisen käyttäytymisterapian vaikuttavuutta masennusryhmässä. Lisäksi hyvää hoitovastetta ennakoivat etummaisen ohimolohkon ja dorsolateraalisen etuotsalohkon voimakkaampi aktivoituminen epämiellyttävien kuvien aikana. Tämä voidaan Ritcheyn työryhmän mukaan tulkita siten, että potilaat, joilla ilmeni eniten taipumusta tulkita ärsykeitä negatiivisesti, hyötyivät eniten kognitiivisesta käyttäytymisterapiasta.

Yoshimuran ryhmän (9) tutkimuksessa masennusoireiden vähentyminen korreloi negatiivisesti alkumittauksen ventraalisen etummaisen pihtipoimun aktivaation kanssa kognitiivisessä käyttäytymisterapiassa itseen liittyvien negatiivisten piirresanojen prosessointitehtävän aikana. Eli henkilöt, joilla havaittiin alkumit-

tauksessa vähäistä ventraalisen etummaisen pihtipoimun aktivaatiota negatiivisten piirresanojen prosessoinnin aikana, hyötyivät eniten kognitiivisesta käyttäytymisterapiasta. Yoshimura kollegoineen tulkitsi ventraalisen etummaisen pihtipoimun aktivaation negatiivisten piirresanojen prosessoinnin aikana liittyvän tunteiden säätelyyn, erityisesti ruminointiin, koska kognitiivisen käyttäytymisterapiajakson jälkeen masentuneilla todettiin ruminaatiopistemäärän muutoksen ja ventraalisen etummaisen pihtipoimun aktivaation muutoksen välillä positiivinen korrelaatio: mitä vähemmän oli ruminointitapaumusta, sitä vähemmän esiintyi ventraalisen etummaisen pihtipoimun aktivaatiota.

Keskeiset tutkimustulokset on koottu taulukkoon 2. Vaikuttaa siltä, että etummainen pihtipoimu on tärkeä aivoalue masennuksen psykoterapian vaikuttavuutta yksilötasolla ennustettaessa. Sen vähäinen aktivaatio oli yhteydessä hyvään hoitovasteeseen viidessä kuudesta tutkimuksesta. On huomattava, että yleistys koskee pihtipoimuksi nimettyä laajempaa aluetta, ei niinkään tarkkoja anatomisia koordinaatteja.

Lopuksi

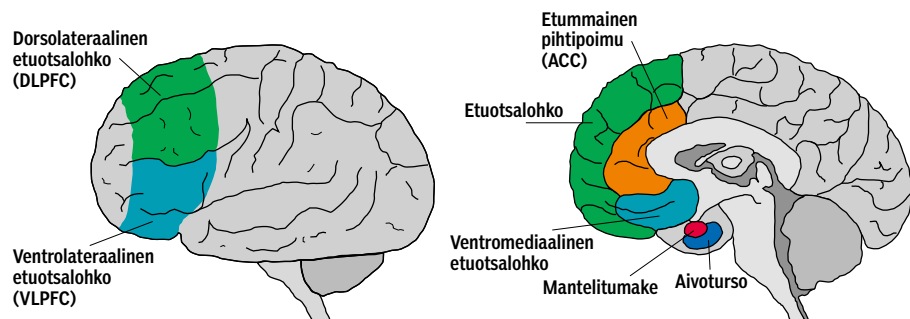
Ajattelu- ja tunneprosesseihin kohdistuvien psykoterapeuttisten interventioiden vaikutukset aivotoimintoihin ovat objektiivisesti mitattavissa nykyisillä kuvantamismenetelmillä. Tär-

keimmät psykoterapian aiheuttamat aivoaktivaation muutokset masennuksessa tapahtuvat etuotsalohkossa ja muilla tunteiden käsittelyyn kiinteästi liittyvillä alueilla, kuten etummaisessa pihtipoimussa, mantelitumakkeessa ja tyvitumakkeissa (kuva 1). Tunnepitoisten ärsykkeiden prosessoinnin aikana tehdyissä mittauksissa paljastui, että psykoterapia lisää etuotsalohkon mediaalisten osien ja limbisten alueiden aktivaatiota positiivisiin ärsykkeisiin ja vähentää aktivaatiota negatiivisiin ärsykkeisiin. Nämä muutokset voivat olla seurausta psykoterapian normalisoivasta vaikutuksesta masennuksessa tyypillisesti havaittuun tulkintaharhaan (20). Lisäksi psykoterapian jälkeisiä aktivaation vähentymisiä havaittiin otsalohkon alueilla, jotka on liitetty suppressointiin ja ruminointiin. Kaiken kaikkiaan masennuksen psykoterapian vaikutuksiin liittyvät aivoaktivaatiomuutokset kohdistuvat pääasiassa alueille, joiden tiedetään aiemman perustutkimuksen perusteella liittyvän kiinteästi tunteiden kokemiseen ja säätelyyn.

Masennuksen uusiutumisen todennäköisyys on pienempi psykoterapian lopettamisen jälkeen kuin lääkehoidon lopettamisen jälkeen (24), mikä viittaa siihen, että psykoterapia auttaa kehittämään sellaisia masennuksen hallintakeinoja, jotka säilyvät käytettävissä hoidon jälkeenkin. Onkin esitetty (18), että psykoterapia vaikuttaa etuotsalohkojen ja limbisen järjestelmän vuorovaikutukseen ylhäältä alas, ensisijaisesti

KUVA 1

Psykoterapian keskeisimmät vaikutukset masennuksen hoidossa olivat (A) etuotsalohkon alueiden yliaktivaation normalisoituminen lepotilassa sekä (B) limbisten alueiden, kuten mantelitumakkeen ja etummaisen pihtipoimun, aktivaation väheneminen reagoitaessa negatiivisiin tunnepitoisiin ärsykkeisiin ja voimistuminen reagoitaessa positiivisiin ärsykkeisiin. Etummaisen pihtipoimun heikko aktivaatiotaso ennen terapian aloittamista oli selvimmän hyvää hoitovastetta ennustava tekijä.



Etummaisesta pihtipoimun heikko aktiivisuus ennakoii hyvää hoitovastetta.

etuotsalohkojen ja pihtipoimun säätelytoimintoihin ja sitä kautta limbiseen järjestelmään vähentäen negatiivisia emootioita. Lääkehoito taas kohdistuu ensisijaisesti limbisiin alueisiin ja vaikuttaisi alhaalta ylös hilliten emootioita suuntaamasta tarkkaavaisuutta ja ajatuksia negatiivisiin sisältöihin.

Katsauksessa käsitellyt tutkimukset tarkastelevat koko aivojen tasolla tapahtuvaa aktivoitumista, jota mitattiin aivojen verenkierron muutoksiin perustuvilla kuvantamismenetelmillä. Ymmärtääksemme psykoterapian vaikutusmekanismeja vielä perustavammalla tasolla, tarvitaan molekyyli- ja hermosolutasolle keskittyviä tutkimuksia (25,26). Karlsson ym. (26) satunnaistivat masentuneet koehenkilöt psykoterapiaryhmään (lyhytkestoinen psykodynaaminen terapia) ja lääkehoitoryhmään (fluoksetiini) ja havaitsivat PET-mittauksella neljä kuukautta kestäneen psykoterapian lisäävän serotoniinireseptorien tiheyttä aivokuorella. Lääkehoidolla ei saatu vastaavaa vaikutusta, vaikka kliininen paraneminen hoitojakson jälkeen oli samanlaisia kummassakin ryhmässä.

Psykoterapian vaikuttavuuden ennustamista käsittelevissä tutkimuksissa havaittiin yleensä etummaisesta pihtipoimun pienentyneen aktivaation ennakoivan hyvää hoitovastetta. Etummaisesta pihtipoimun aktiivisuuden perusteella kyettiin ennustamaan toipumista tehokkaasti. Fun tutkimusryhmän (5) mukaan toipuminen kyettiin ennustamaan oikein noin 86 %:lla masentuneista; Costafreda kollegoineen (22) sai erottelumenetelmän sensitiivisyydeksi 71 % ja spesifisyydeksi 86 %. Jos menetelmä havaitaan lisätutkimuksissa luotettavaksi tavaksi ennakoita psykoterapiahoidon vaikuttavuutta ja sen laaja-alaisempi soveltaminen kliinisessä työssä tulee käytännöllisesti ja taloudellisesti realistiseksi, saattaisi hoitojen tehokkuus parantua ja turhista hoitojaksoista aiheutuvat kustannukset laskea huomattavasti.

Sekä psykoterapian vaikutusten että sen vaikuttavuuden ennustamiseen liittyvien aivokuvantamistutkimusten tuloksia on pidettävä alustavina. Tutkimuksia on vähän ja niiden otoskoot ovat pieniä. Myös tutkittujen potilasryhmien välillä on vaihtelua esimerkiksi masentuneiden kestossa, oireiden määrässä ja laadussa sekä mahdollisissa edeltävissä tai samanaikaisissa lääkityksissä. Spesifisiä sovellettuja psykoterapeuttisia interventioita ei tutkimusraporteissa yleensä kuvata, joten osa tulosten vaihtelusta saattaa johtua vaihtelusta interventioissa tai niitä antaneista terapeuteista. On myös selvää, että se, mitä tutkittavat tekevät ja tuntevat aivo toimintojen mittausten aikana, vaikuttaa siihen, mitkä spesifiset aivoalueet aktivoituvat. Tämän vuoksi taulukoissa 1 ja 2 ilmenevät erot eri tutkimuksissa havaituissa aktivaatioissa eivät välttämättä ole todellisia ”ristiriitaisuuksia”, vaan heijastavat sitä, että mittausten aikaiset kognitiivis-emotionaaliset vaatimukset (esim. lepo, kasvonilmeiden prosessointi, tunnepitoisten sanojen arviointi, sanojen liittäminen itseensä, kuvantunnistus) ovat vaihdelleet, jolloin myös tehtävän aikana aktiivisina olevat aivoalueet vaihtelevat. Mahdollisten kliinisten sovellusten suunnittelussa olisikin tärkeää kehittää standardoitu tehtäväsarja, joka esitetään psykometrinen testien tavoin aina kaikille tutkittaville samalla tavalla samanlaisissa olosuhteissa, jolloin eri henkilöiltä ja eri laboratorioista saatuja tuloksia voitaisiin vertailla keskenään tai normiaineistoon.

Jatkossa olisi myös hyödyllistä selvittää, voidaanko aivojen kuvantamista käyttäen luokitella masentuneita alaryhmiin ja tutkia erilaisten psykoterapeuttisten interventioiden vaikuttavuutta niissä. Myös muissa psykkisissä ongelmassa, esimerkiksi ahdistuneisuushäiriössä, on saatu rohkaisevia tuloksia psykoterapian vaikutusten tutkimisesta aivotointojen kuvantamismenetelmillä (27). Aivojen kuvantamistutkimuksen yhdistäminen yksilöllisiin ja persoonallisuuden piirteitä tarkastelemaan psykoterapiatutkimukseen voisi tarjota tulevaisuudessa hedelmällisiä työkaluja hoitotyön suunnitteluun ja toteutukseen. ●

English summary | www.laakarilehti.fi | in english
The effects of psychotherapy on brain function in depression

TAPIO PERÄMÄKI

MIKA KOIVISTO

Ph.D., Docent, University Lecturer
Department of Behavioral
Sciences and Philosophy,
University of Turku
E-mail: mika.koivisto@utu.fi

The effects of psychotherapy on brain function in depression

Modern brain imaging methods allow researchers to measure the effects of psychotherapy on brain function at system level. We review the influences of psychotherapy on brain function in major depression after cognitive-behavioral or interpersonal psychotherapies. Brain imaging in rest shows that the primary effects of psychotherapy are the decrease of over-activity in prefrontal cortex and increase of activity in limbic regions, for example in anterior cingulate and amygdala. During cognitive-emotional processing tasks, the activation levels of prefrontal cortex and limbic regions decrease in response to negative stimuli and increase in response to positive stimuli after successful psychotherapy. Thus, psychotherapy influences the activity of the brain areas which are involved in emotional processing by normalizing their functioning. A low activation level in anterior cingulate before the onset of psychotherapy predicted a good response to treatment. In future it may be possible to make use of brain imaging in planning therapeutic interventions for individuals suffering from specific types of depressive symptoms.