

Psykologiske, neurologiske og cellulære virkningsmekanismer ved mindfulnessstræning

Rasmus Jentoft Boutrup¹, Malene Munk Jørgensen¹, Niels Gregersen², Lars Frost^{3,4}, Heidi Aagaard⁵, Dorthe Djernis⁶, Anne Maj van der Velden^{4,7} & Jesper Dahlgaard^{1,2}

STATUSARTIKEL

- 1) Center for Sundhedsfremme og Rehabilitering, VIA University College
- 2) Molekylær Medicinsk Forskningsenhed, Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitetshospital
- 3) Hjerteklinikken, Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Silkeborg
- 4) Institut for Klinisk Medicin, Health, Aarhus Universitet
- 5) Rehabiliteringscenter for Muskelsvind, Aarhus
- 6) Institut for Geovidenskab og Naturforvaltning, Det Natur- og Biovidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
- 7) Psychiatric institute, Oxford Universitet

Ugeskr Læger
2019;181:V11180784

Andelen af danskere, der har et højt stressniveau, er øget [1], og det er bekymrende, fordi stress påvirker livskvaliteten og er en risikofaktor for kronisk tab af funktionsevne og udvikling af angst og depression [2]. I en stor dansk undersøgelse fandt man, at stress var associeret til komorbiditet for en lang række fysiske og mentale tilstande og var en uafhængig prædikator for risiko for død [3]. Anvendelse af evidensbaserede interventioner til stressreduktion kan derfor potentielt forbedre livskvaliteten, have en sygdomsforebyggende effekt og øge levealderen.

Mindfulnessbaseret terapi (MBT) er en betegnelse for adfærdsmæssige træningsformer med meditation og yoga. Ved MBT træner man evnen til at rette opmærksomheden på tanker, følelser og kropslige fornemmelser i nuet på en undersøgende og ikkedømmende måde [4].

I effektstudier har man påvist reducerede symptomer på stress, angst og depression og forbedring af livskvalitet i forskellige populationer efter mindfulnessbaseret stressreduktion og mindfulnessbaseret kognitiv terapi [5, 6]. For at optimere effekten af MTB mangler vi at forstå, hvem disse interventioner virker bedst for, og hvordan de virker [7].

Vi præsenterer her undersøgelser af MBT og mulige virkningsmekanismer, som medierer de observerede effekter. Foreløbig forskning tyder på, at MBT har en række psykologiske, neurale og cellebiologiske virkninger, som kan udgøre nogle af de mekanismer eller årsagssammenhænge, der medierer de sundhedsfremmende effekter [8].

KOBLING MELLEML STRESS OG SUNDHED

Psykosocialt stress betegnes som: »et særligt forhold mellem en person og dens miljø, som opfattes af personen at kræve flere ressourcer end vedkommende har til rådighed og herved udgøre en trussel for personens trivsel« [9]. Eksempler er skilsmisse, traume, forringet socioøkonomisk status m.m. Stressresponsen aktiveres, når personen oplever eller forestiller sig potentielt truende situationer med tilhørende ubehagelige tanker, følelser og kropsfornemmelser [8].

Stressresponsen tilpasser organismen til stressende situationer via fysiologisk justering i krop-sind-homøodynamikken. Processen kaldes allostase og vedligeholder fysiologisk stabilitet [10]. I processerne indgår der neurale, hormonelle og cellebiologiske/biokemiske systemer, herunder immunsystemet, sympathicus-binyremarv-aksen og hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen (HPA) [2].

Hvor allostase er adaptivt som kortvarigt stressrespons, bliver de allostatiske reguleringsmekanismer dysfunktionelle ved længerevarende stressaktivering, hvilket benævnes *allostatic load* [10], der indvirker negativt på den mentale og fysiske sundhed [8, 10] og kan medføre en række patofysiologiske tilstande [8].

Psykosociale stressorer opfattes forskelligt af forskellige mennesker. Den subjektive opfattelse af psykosocialt stress giver mulighed for at udfordre vanemæssig tænkning og følelsesmæssige reaktioner på begivenheder, der udløser stress. Adfærdsmæssige og psykosociale interventioner som MBT, der bevidstgør om egne følelser og tankemønstre, kan derfor være med til at facilitere en reduktion i niveauet af, hvor belastende en stressor opfattes, med reduktion i stressresponsen til følge.

MINDFULNESSBASERET TERAPI SOM BEHANDLING OG PSYKOLOGISKE VIRKNINGSMEKANISMER

MBT har til formål at: 1) styrke bevidstheden om funktionelle og dysfunktionelle følelses- og tankemønstre, 2) styrke evnen til at regulere opmærksomheden i forhold til disse mønstre og 3) øge selvmedfølelsen (en venlig og omsorgsfuld relateren til sig selv) gennem psykoedukation og træning i bevidst nærvær [8]. Et forløb varer otte uger, med 2-2½ times ugentlige sessio-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Mindfulnessbaseret terapi (MBT) er evidensbaserede interventioner med sundhedsfremmende virkninger og anvendes til behandling af kroniske smerter, stress, angst og depression.
- ▶ Ny forskning tyder på, at MBT har en række psykologiske, neurale og cellebiologiske virkninger, som udgør nogle af de mekanismer, der medierer de sundhedsfremmende effekter.
- ▶ Kliniske undersøgelser af MBT til opnåelse af sundhedsfremme pågår med lovende resultater inden for rehabilitering af kræftsenfølger (f.eks. søvnproblemer), kronisk obstruktiv lungesygdom og hjertesygdom.

ner. Med yoga, meditation og kognitiv adfærdsterapi trænes evnen til at bringe opmærksomheden tilbage til nuet og blive bevidst om automatiske tanker, vurderinger, følelser og kropslige fornemmelser. Desuden trænes evnen til at relatere til sig selv (egne oplevelser og reaktioner) på en mere venlig og selvmedfølende måde. Endelig trænes metakognitiv afstand (decentration) til negative tankemønstre og evnen til at sætte spørgsmålstegn ved tankers sandhedsværdi. I review af virkningsmekanismer fokuseres der primært på psykologiske mål ved brug af selvrapporterede psykometriske spørgeskemaer før og efter MBT. Resultaterne herfra har vist, at MBT kan øge selvmedfølelse, opmærksomhed, metakognition og decentering samt evnen til bedre at kunne regulere dysfunktionelle følelses- og tankemønstre, men forskningen er endnu på et tidligt stadium [11].

NEUROLOGISKE VIRKNINGSMEKANISMER

Langvarigt stress kan påvirke den neurale funktion og struktur, herunder reducere af hippocampus' volumen, nedsat antal kortikosteroide receptorer i hippocampus og limbisk-frontale forbindelsesmønstre [8, 12].

Man har i flere studier undersøgt MBT's effekt på neural funktionel og strukturel plasticitet [13]. F.eks. har et studie med MR-skanning vist ændret densitet og aktivitet i amygdala [13], som er et område, der indgår i stressreaktivitet, angst og sårbarhed. Et andet MR-skanningsstudie viste øget kortikal tykkelse og øget densitet af den grå masse i hippocampus, som er et område, der er forbundet med depressionssårbarhed, hukommelse og følelsesregulering [13]. Ligeledes er der med MR-skanning fundet strukturelle ændringer i posterior cingulate cortex, tempo-parietal *junction* og cerebellum [13]. Dog er de færreste studier blevet gentaget, og deltagerantallet har generelt været begrænset. I et nyere review af opgavebaserede MR-skanningsstudier fandt man, at den mest konsistente ændring efter MBT var i insulaaktivitet [14]. Insula er en central region, der er impliceret i opmærksomhedsregulering, kropsbevidsthed og følelsesregulering [14]. Generelt er forskningen på et tidligt stadium, og relationen mellem symptomforbedring og neuralplasticitet er underbelyst i litteraturen. Det kan derfor ikke udelukkes, at neurale ændringer delvist er en følge af symptomreduktion og ikke alene en direkte træningseffekt.

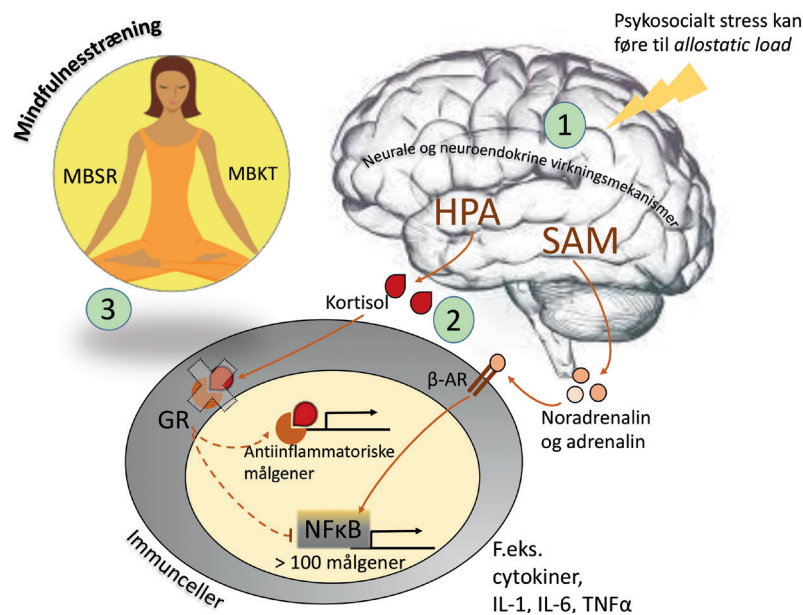
NEUROENDOKRINE VIRKNINGSMEKANISMER OG INFLAMMATION

Det neuroendokrine respons på stress medieres af HPA. Sekretionen af glukokortikoider, primært kortisol, fra binyrerne øges. Kortisol bindes til glukokortikoidreceptoren (GR) i målcellerne. Dette fører til øget transkrip-

tion af antiinflammatoriske gener (Figur 1). Kortisol-GR-komplekset inhiberer transkriptionsfaktoren nukleær faktor-kappa B (NF- κ B), hvorved transkriptionen af proinflammatoriske gener hæmmes. Omvendt fører kronisk stress og *allostatic load* til dysregulering i sekretionen af kortikosteroide (glukokortikoider og mineralokortikoider) og nedsat følsomhed af GR (i hjernen og immuncellerne), hvilket fører til manglende inhibering af NF- κ B-medieret inflammation. Denne ubalance i reguleringen menes at spille en central rolle for de fysiologiske konsekvenser og de sundhedsskadelige effekter af langvarig stress [15]. Øget aktivering af NF- κ B og kronisk *low-grade*-inflammation er associeret med f.eks. depression, kardiovaskulær sygdom, type 2-diabetes, autoimmune og inflammatoriske sygdomme samt kræft [8, 16].

FIGUR 1

Signalvej, som kobler mindfulnessbaseret terapi og inflammation via neuroendokrine virkningsmekanismer. 1. *Allostatic load* er et udtryk for, at kroppens allostatiske reguleringsmekanismer bliver dysfunktionelle under kronisk, psykologisk stresspåvirkning. 2. Under stress aktiveres HPA-aksen, hvilket medfører frisætning af glukokortikoider (f.eks. kortisol), og SAM-aksen, hvilket medfører frisætning af katekolaminerne noradrenalin og adrenalin. Kortisol er kendt for sin antiinflammatoriske effekt, som blandt andet medieres gennem binding til glukokortikoidreceptorerne, som er ligandaktiverede transkriptionsfaktorer, der udøver regulering af gentranskription gennem både hæmmende og fremmende mekanismer. Ved *allostatic load* er der dels observeret glukokortikoidresistens, dels forstyrrelse af den inhiberende effekt, som GR har på NF- κ B-transkriptionsfaktorerne. Dette menes at forårsage et skift, som medfører øget ekspresion af NF- κ B-regulerede inflammatoriske gener og hermed et systemisk inflammatorisk respons. 3. Randomiserede kontrollerede forsøg med krop-sind-interventioner har vist en stimulering af antiinflammatoriske GR-medierede signalveje samt reduktion af NF- κ B-medierede proinflammatoriske signalveje. Dette tyder på, at denne type interventioner virker inflammationsdæmpende via påvirkning af genekspression.



AR = androgenreceptor; GR = glukokortikoidreceptoren; HPA = hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen; IL = interleukin; MBKT = mindfulnessbaseret kognitiv terapi; MBSR = mindfulnessbaseret stressreduktion; NF- κ B = nukleær faktor-kappa B; SAM = symphaticus-binyremarv-aksen; TNF = tumornekrosefaktor.

En metaanalyse fra 2017 [17] viste, at MBT kan sænke kortisolniveauet samt forbedre reguleringen af det sympatiske nervesystem og HPA. Nedregulering af NF- κ B, interleukin (IL)-1B, IL-6 og IL-8 blev observeret hos personer, der var pårørende til demente og udførte MBT, og sammenholdt med en aktiv kontrolgruppe [18]. *Creswell et al* [19] fandt ved en fire måneders opfølgning nedsat IL-6-ekspression efter MBT ved afslappende træning. I et systematisk review [20] af 18 studier af MBT var der en generel nedregulering af gener i relation til NF- κ B. Forskningen understøtter, at regulering af NF- κ B-signalvejen kan være en profylaktisk mekanisme mod inflammationsrelaterede psykiske og fysiske lidelser.

MEKANISMER, DER ER RELATERET TIL MITOKONDRIEL FUNKTION, OXIDATIVT STRESS OG TELOMERLÆNGDE

I et relativt nyt forskningsområde, der endnu ikke er fuldt undersøgt, har man ved anvendelse af biomarkører påvist, at stress kan indvirke på det cellulære miljø, hvad angår mitokondriel funktion, oxidativt stress og afkortning af telomerenderne på kromosomerne. Mitokondrierne er essentielle for vedligeholdelse og regulering af det cellulære mikromiljø, og mitokondriel dysfunktion (MD) er associeret med sygdom, f.eks. neurodegenerative [21] og psykiatriske lidelser [22]. En af mekanismerne ved MD er stressinduceret dysregulering af glukokortikoider, særligt kortisol. I et studie med raske kvinder var kronisk øget stressniveau associeret med cellulær ældning i form af øget oxidativt stress, forkortede telomerer og nedsat telomeraseaktivitet [23]. Forkortning af telomererne er forbundet med patofysiologiske processer, der øger risikoen for kardiovaskulære sygdomme, diabetes, kræft og parkinsonisme [23, 24]. Hos raske udøvere af afslapningsøvelser, der indeholdt mindfulnessmeditation og mindfulnessbevægelse, var en gruppe gener, som indgår i mitokondriel oxidativ fosforylering og metabolisme opregulerede [8]. I et andet studie med pårørende til demente [23] var der en øget telomeraseaktivitet på 43% efter 12 minutters yoga og meditation dagligt i otte uger. I den aktive kontrolgruppe, som lyttede til afslappende musik, blev der kun observeret en forbedring på 3,7%. Senest har *Blackburn*, der er nobelprismodtager for den molekylære beskrivelse af telomerernes natur, & *Epel* [23] beskrevet, hvorledes MBT kan bremse telomerforkortningen. Forfatternes konklusion er underbygget ved inddragelse af samtlige randomiserede kliniske forsøg på området og en metaanalyse fra 2014 baseret på fire randomiserede undersøgelser med en samlet effektstørrelse på $d = 0,46$.

Interventioner, der bidrager til øget mitokondriel funktion og bremser telomerforkortningen, kan derved

tænkes at have en forebyggende og sundhedsfremmende effekt.

OPSUMMERING

MBT kan reducere og lindre symptomer på stress, angst og smerte samt forebygge depression. Forskningen tyder på, at nogle af virkningsmekanismerne er selvmedfølelse, opmærksomhed samt regulering af dysfunktionelle følelses- og tankemønstre. MBT kan influere på neurologiske, inflammatoriske, metaboliske og endokrine systemer i en sundhedsfremmende retning. Omfanget af evt. publikationsbias er ukendt, og der kan peges på nogle videnskabelige udfordringer ved undersøgelserne. F.eks. modificeres MBT til forskellige kliniske målgrupper, hvilket er en styrke for den enkelte intervention, men kan svække sammenligneligheden. Yderligere er det vanskeligt at blinde MBT for deltagere, og aktive kontrolgrupper (»behandlinger«), der har ligheder, men samtidig adskiller sig fra MBT, er ønskelige. Selvrapporterede spørgeskemaer anvendes i alle studier og kan introducere bias. Cellulære og neurale kliniske mål i kombination med spørgeskemaer kan være med til at sikre en bedre forståelse af de fundne resultater. I fremtidige studier bør man derfor fokusere på, hvordan MBT's psykologiske, neurale og cellulære virkningsmekanismer interagerer og påvirker den kliniske effekt hos forskellige patientgrupper.

MINDFULNESSBASERET THERAPI KLINISKE ANVENDELSESMULIGHEDER

Stress, angst, depression og smerte

MBT er effektiv til behandling af stress, angst og smerte samt til forebyggelse af depression [5, 6, 25]. I visse lande indgår MBT i de nationale retningslinjer til forebyggelse af depression, f.eks. hos The National Institute for Health Care Excellence i Storbritannien. Nedenfor oplister vi forskning i nyere anvendelsesmuligheder af MBT, men hvor volumen af forskningen er mindre end den her nævnte.

Rehabilitering ved kræftsenfølger

Baseret på en række metaanalyser har MBT vist sig at være en effektiv intervention mod kræftrelaterede søvnproblemer, træthed og produktion af inflammatoriske cytokiner [26].

Rehabilitering ved kronisk obstruktiv lungesygdom

I en metaanalyse af psykologiske interventioner i rehabilitering af kronisk obstruktiv lungesygdom fandt man klinisk signifikant effekt af MBT på angst og åndenød [27], og MBT førte til reduktion i angst og depression og forhindrede en forøgelse af niveauet af tumornekrosefaktor- α , som steg signifikant i kontrolgruppen [28].

Hjerterehabilitering

Stress øger risikoen for hjerte-kar-sygdomme, og hjertesygdom kan udløse stress, angst og depression, hvilket yderligere forringer prognosen [29] og understreger det psykosociale behandlingsbehov, som er anbefalet i national klinisk retningslinje for hjerterehabilitering. MBT hos hjertepatienter kan øge livskvalitet, reducere depression og angst samt sænke det systoliske og diastoliske blodtryk [30].

SUMMARY

Rasmus Jentoft Boutrup, Malene Munk Jørgensen, Niels Gregersen, Lars Frost, Heidi Aagaard, Dorthe Djernis, Anne Maj van der Velden & Jesper Dahlggaard:

Psychological, neurological and cell-mediated mechanisms by mindfulness-based therapy
Ugeskr Læger 2019;181:V11180784

In this review, we present clinical studies on mindfulness-based therapy (MBT) with a focus on mediating mechanisms for its health promoting effects. These constitute awareness, self-compassion, regulation of dysfunctional patterns of thoughts and emotions, neural network and cellular processes. Among cellular processes are inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and telomere shortening, which all contribute to the molecular pathophysiology of several of today's lifestyle diseases. Finally, we address applications, where strong evidence exists for the clinical impact of MBT.

KORRESPONDANCE: Jesper Dahlggaard. E-mail: jesd@via.dk

ANTAGET: 29. maj 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 22. juli 2019

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATURLISTE: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Danskernes Sundhed. Sundhedsstyrelsen, 2018.
- Khan S, Khan RA. Chronic stress leads to anxiety and depression. *Ann Psychiatry Ment Health* 2017;5:14-7.
- Prior A, Fengler-Grøn M, Larsen KK et al. The association between perceived stress and mortality among people with multimorbidity: a prospective population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 2016;184:199-210.
- Kabat-Zinn J. Mindfulness-based interventions in context: past, present, and future. *Clin Psychol Sci Pract* 2003;10:144-56.
- Gotink RA, Chu P, Busschbach JJV et al. Standardised mindfulness-based interventions in healthcare: an overview of systematic reviews and meta-analyses of RCTs. *PLoS One* 2015;10:e0124344.
- Goldberg SB, Tucker RP, Greene PA et al. Mindfulness-based interventions for psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2018;59:52-60.
- van der Velden AM, Kuyken W, Dahlggaard J et al. A systematic review of mechanisms of change in mindfulness-based cognitive therapy in the treatment of recurrent major depressive disorder. *Clin Psychol Rev* 2015;37:26-39.
- Dahlggaard J, Jørgensen MM, van der Velden AM et al. Mindfulness, health, and longevity. I: Suresh I, Rattan S, Kyriazis M, red. *The science of hormesis in health and longevity*. Academic Press, 2018.
- Lazarus R, Folkman S. *Stress, appraisal and coping*. Springer, 1984.
- Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;35:2-16.
- Gu J, Strauss C, Bond R et al. How do mindfulness-based cognitive therapy and mindfulness-based stress reduction improve mental health and wellbeing? *Clin Psychol Rev* 2015;37:1-12.
- Frodl T, O'Keane V. How does the brain deal with cumulative stress? *Neurobiol Dis* 2013;52:24-37.
- Tang Y-Y, Hölzel BK, Posner MI. The neuroscience of mindfulness meditation. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:213-25.
- Young KS, van der Velden AM, Craske MG et al. The impact of mindfulness-based interventions on brain activity: a systematic review of functional magnetic resonance imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;84:424-33.
- Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M et al. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci* 2003;100:1920-5.
- McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual - mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med* 1993;153:2093-101.
- Pascoe MC, Thompson DR, Ski CF. Yoga, mindfulness-based stress reduction and stress-related physiological measures: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2017;86:152-68.
- Black DS, Cole SW, Irwin MR et al. Yogic meditation reverses NF-κB and IRF-related transcriptome dynamics in leukocytes of family dementia caregivers in a randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:348-55.
- Creswell JD, Taren AA, Lindsay EK et al. Alterations in resting-state functional connectivity link mindfulness meditation with reduced interleukin-6: a randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2016;80:53-61.
- Buric I, Farias M, Jong J et al. What is the molecular signature of mind-body interventions? *Front Immunol* 2017;8:670.
- Chaturvedi RK, Beal MF. Mitochondria targeted therapeutic approaches in Parkinson's and Huntington's diseases. *Mol Cell Neurosci* 2013;55:101-14.
- Manji H, Kato T, Di Prospero NA et al. Impaired mitochondrial function in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:293-307.
- Blackburn E, Epel E. *The telomere effect: a revolutionary approach to living younger, healthier, longer*. Grand Central Publishing, 2017.
- Maeda T, Guan JZ, Koyanagi M et al. Aging-associated alteration of telomere length and subtelomeric status in female patients with Parkinson's disease. *J Neurogenet* 2012;26:245-51.
- Kuyken W, Warren FC, Taylor RS et al. Efficacy of mindfulness-based cognitive therapy in prevention of depressive relapse. *JAMA Psychiatry* 2016;73:565-574.
- Rouleau CR, Garland SN, Carlson LE. The impact of mindfulness-based interventions on symptom burden, positive psychological outcomes, and biomarkers in cancer patients. *Cancer Manag Res* 2015;7:121-31.
- Wiles L, Cafarella P, Williams MT. Exercise training combined with psychological interventions for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2015;20:46-55.
- Farver-Vestergaard I, O'Toole MS, O'Connor M et al. Mindfulness-based cognitive therapy in COPD: a cluster randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2018;51:1702082.
- Pogosova N, Saner H, Pedersen SS et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: from theory to practice. *A Eur J Prev Cardiol* 2015;22:1290-306.
- Younge JO, Gotink RA, Baena CP et al. Mind-body practices for patients with cardiac disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:1385-98.