

AIVOJEN SYVIEN OSIEN STIMULAATIO (DEEP BRAIN STIMULATION) HOITORESISTENTIN MASENNUSTILAN JA PAKKO-OIREISEN HÄIRIÖN HOIDOSSA

LK Sanna Saarikallio
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
ohjaajat LT Merja Viikki, prof. Esa Leinonen, LT
Kaija Huuhka

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö

SANNA SAARIKALLIO - Aivojen syvien osien stimulaatio (deep brain stimulation) hoitoresistentin masennustilan ja pakko-oireisen häiriön hoidossa

Kirjallinen työ, 22 s.

Ohjaajat: Lääketieteen tohtori Merja Viikki, professori Esa Leinonen, Lääketieteen tohtori Kaija Huuhka

Joulukuu 2011

Avainsanat:

aivojen syvien osien stimulaatio (deep brain stimulation), hoitoresistentti masennustilan, pakko-oireinen häiriö

TIIVISTELMÄ:

Aivojen syvien osien stimulaatio (deep brain stimulation, lyh. DBS) on neurokirurginen menetelmä, joka on vakiintunut hoitomuoto Parkinsonin taudin liikehäiriöiden hoidossa. Sittemmin DBS on noussut uudeksi kokeelliseksi hoitomuodoksi psykiatristen häiriöiden, kuten pakko-oireisen häiriön ja hoitoresistentin masennustilan hoidossa. Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on arvioida tähän mennessä julkaistun aiheeseen liittyvän kirjallisuuden pohjalta menetelmän turvallisuutta, tehokkuutta ja haasteita. DBS:n avulla on saatu lupaavia hoitotuloksia tilanteissa, joissa perinteiset lääkehoidot tai psykiatrinen sähköhoito eivät ole potilasta hyödyttäneet. Hoitoresistenssi on ongelma sekä pakko-oireisessa häiriössä että vaikeassa masennuksessa. Pakko-oireisista potilaista n. 25 % ei saa vastetta perinteiselle lääkehoidolle ja psykoterapialle, masennuksessa vastaava prosentti on n. 30. Lupaavista hoitotuloksista huolimatta tulee DBS:ään suhtautua edelleen tutkimusnäkökulmasta. Aivojen neuroverkostot ovat monimutkainen kokonaisuus, eikä kummankaan häiriön hoidossa ole vielä löydetty aivoaluetta, jolle kohdennettu stimulaatio antaisi muita parempia hoitotuloksia. Koska kyseessä on invasiivinen toimenpide, tulee potilaiden valintaan kiinnittää tarkkaa huomiota ja pitää mielessä myös DBS:ään liittyvät riskit.

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	1
1.1	PAKKO-OIREINEN HÄIRIÖ	1
1.2	MASENNUS JA HOITORESISTENTTI MASENNUS	1
1.3	PSYKOKIRURGIAN HISTORIAA	4
1.4	AIVOJEN SYVIEN OSIEN STIMULAATION TEKNINEN TOTEUTUS	5
1.5	AIVOJEN SYVIEN OSIEN STIMULAATIOON LIITTYVÄT RISKIT	6
2	KIRJALLISUUSHAKU	7
3	TULOKSET	8
3.1	DBS PAKKO-OIREISEN HÄIRIÖN HOIDOSSA	8
3.2	DBS HOITORESISTENTIN DEPRESSION HOIDOSSA	12
3.3	HAITALLISET TAPAHTUMAT, SIVUVAIKUTUKSET JA TURVALLISUUS	14
4	POHDINTA	16
5	JOHTOPÄÄTÖKSET	19
	LÄHTEET	20

1 JOHDANTO

1.1 Pakko-oireinen häiriö

Pakko-oireisessa häiriössä potilaan toimintaa ohjaavat pakkoajatukset eli obsessiot ja pakkotoiminnot eli kompulsiot (engl. obsessive compulsive disorder, lyh. OCD). Pakkotoiminnoilla pyritään useimmiten lievittämään obsessioiden aiheuttamaa ahdistusta. Yleisiä pakkoajatuksia ovat mm. kontaminaatiopelko ja pakonomainen epäily, ja yleisiä pakkotoimintoja ovat mm. toistuva tarkistaminen ja käsien peseminen (1). Oireet ovat pitkäaikaisia ja epämiellyttäviä, aiheuttavat potilaalle ahdistusta ja vaikuttavat negatiivisesti jokapäiväiseen elämään. Elinaikainen esiintyvyys OCD:lle on 2–3 % (2).

Pakko-oireisen häiriön etiologia ei ole täysin tiedossa. Geneettisillä tekijöillä on tärkeä merkitys. Tiedetään että pakko-oireisesta häiriöstä kärsivän lähisukulaisella on 20 %:n riski sairastua ja saada pakko-oireita. Kortiko-striato-talamo-kortikaalisia ratayhteyksiä ja näiden välisiä toiminnanhäiriöitä pidetään pakko-oireiselle häiriölle keskeisinä. Uusien toiminnallisten kuvantamismenetelmien avulla on myös todettu orbitofrontaalialueen, cingulumin ja striatumin yliaktiivista toimintaa. (1)

Hoidon perustan muodostavat selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät yhdistettynä kognitiiviseen käyttäytymisterapiaan. Hoidoista huolimatta n. 25–30 % potilaista kärsii vakavasta elämää rajoittavista oireista (2). Oireet rasittavat sosiaalisia suhteita kahdella kolmasosalla ja johtavat helposti eristäytymiseen. Noin 40 % potilaista on työkyvyttömyyseläkkeellä, ja itsemurhayrityksiä esiintyy ainakin kymmenesosalla. (1)

1.2 Masennus ja hoitoresistentti masennus

Masennuksella eli depressiolla voidaan tarkoittaa monta eri asiaa. Jokainen kokee hetimitäin elämänsä aikana masennuksen tunteita kohdatessaan menetyksiä tai pettymyksiä. Mielialan vaihtelut ja alle kaksi viikkoa kestävät masennusvaiheet ovat normaaliin tunne-elämään kuuluvia reaktioita. Kun puhutaan kliinisesti depressioista, tarkoitetaan vakavampia masennusoireyhtymiä. Tässä kirjallisuuskatsauksessa depressio-sanalla tarkoitetaan juuri kliinistä depressiota eli masennustilaa. ICD-10 jaottelee depressiot yksittäiseen masennustilaan (F32) ja toistuvaan masennusjaksoon. DSM-IV -luokitus käyttää myös nimitys-

tä vakava masennustila (engl. major depressive disorder, MDD). Masennustilassa oireiden tulee kestää yli kaksi viikkoa, oireiden tulee olla kliinisesti merkittäviä ja vaikuttaa negatiivisesti elämänlaatuun. Masennuksen oireita on yhteensä kymmenen. Niitä ovat masentunut mieliala, mielihyvän menetys eli anhedonia, uupumus, itseluottamuksen menetys, kohtuuton itsekritiikki, toistuvat kuolemaan liittyvät ajatukset tai itsetuhoinen käytös, keskittymiskyvyttömyyden tunne, psykomotorinen hidastuneisuus tai kiihtyneisyys, unihäiriöt ja ruokahalun ja painon muutos. Jotta depression diagnostiset kriteerit täyttyvät, tulee esiintyä vähintään kaksi ensimmäisistä kolmesta edellä luetelluista oireesta ja lisäksi loppuista mainituista tulee ilmetä vähintään kaksi oiretta. Oireiden lukumäärän mukaan masennus jaotellaan lievään (4–5 oiretta), keskivaikeaan (6–7 oiretta) tai vaikeaan (8–10 oiretta). Psykoottiseen masennukseen kuuluu vaikea-asteisen masennuksen lisäksi harhaluuloja ja aistiharhoja. Jaotteleminen on tärkeää, koska pitkälti sen perusteella valitaan jokaiselle potilaalle yksilöllinen hoitostrategia. Vaikeusasteen, oireiden ja hoitotulosten arviointiin käyttökelpoisia kyselykaavakkeita ovat mm. Beckin depressiokysely (BDI) ja suomalainen DEPS-seulontakysely, jotka potilas täyttää itse. Psykiatriseen haastatteluun perustuvat Montgomery-Åsbergin (MADRS) ja Hamiltonin depressioasteikko (HDRS, HAM-D). (1, 3)

Masennuksen etiologia on hyvin monitekijäinen. Alttiuteen vaikuttavat geenit, välittäjäaineet, hermoverkostot, elämäkokemukset sekä sosiaalinen ympäristö. Riski sairastua masennukseen on 2–3-kertainen, jos suvussa esiintyy masennusta ensimmäisen asteen sukulaisella. Hermovälittäjäaineista erityisesti serotoniini, dopamiini ja noradrenaliini toimivat masennukseen sairastuneen potilaan synapseissa syystä tai toisesta epätarkoituksenmukaisesti. Masennuslääkkeillä pyritään vaikuttamaan juuri näihin hermovälitysjärjestelmiin. Myös hormonitoiminta poikkeaa masennuspotilaalla normaalista. Etenkin ns. HPA-akselin, eli hypotalamuksen, aivolisäkkeen ja lisämunuaiskuoren välisen hormonaalisen säätelyjärjestelmän, on todettu toimivan poikkeavasti. (1)

Aivojen kuvantamismenetelmien avulla on saatu tärkeää tietoa rakenteellisista ja aineenvaihdunnallisista muutoksista, joita masennusta sairastavan aivoissa eri aivoalueilla tapahtuu. On löydetty aivoalueita, jotka toimivat yliaktiivisesti ja toisia, joiden toiminta puolestaan on vaimentunut. Otsalohkossa on todettu osalla potilaista pienentynyt tilavuus pihtipaimun etuosassa (lat. gyrus cinguli) sekä orbitaalisen aivokuoren alueella. Hippokampuksen tilavuus on pienentynyt lievästi noin 10 %:lla vaikeaa ja toistuvaa masennusta sairastavista potilaista. Depressiopotilaiden manteliumakkeissa on neuropatologisissa tutkimuksissa todettu lievää solukatoa. Toiminnallisella magneettikuvantamisella (lyh. fMRI) sekä positiivisissä tutkimuksella (lyh. PET) on kerätty tietoa masennuspotilaiden aivoissa ilmene-

vistä aineenvaihdunnan muutoksista. Yksinkertaistaen voidaan todeta, että aineenvaihdunta on kiihtynyt limbisen järjestelmän alueella ja heikentynyt aivokuorella eli cortexilla. Limbinen järjestelmä osallistuu keskeisesti juuri tunne-elämän säätelyyn. Tietoisemmasta tunteensäätelystä vastaava kortikaalisen alueen aktivaatio on läheisessä yhteydessä limbiseen järjestelmään. Tärkeimpiä mielialan säätelyyn liittyviä aivoalueita ovat otsalohkossa aivokuorella dorsaalinen ja ventraalinen lateraalinen alue (Broadmanin alueet 9, 46, 10, 47) sekä orbitaalinen ja ventromediaalinen frontaalinen alue (Broadmanin alueet 11, 32, 10). Vaikeimmissa masennustiloissa toiminta edellä mainituilla alueilla on eniten hidastunut. Myös gyrus cingulin takaosassa ja tyvitumakkeissa aineenvaihdunta on useimmiten heikentynyttä. Sen sijaan limbisen järjestelmän alueella kiihtynyttä toimintaa on todettu useimmiten manteliumakkeessa ja pihtipoimun etuosassa (Broadmanin alue 24, 25). (1)

Depressiosta kärsii joka vuosi vähintään viisi prosenttia aikuisista, ja koko elämänsä aikana sen käy läpi yli 20 % naisista ja yli 10 % miehistä. Itsemurhia, joissa taustalla on depressio, tehdään Suomessa vuosittain n. 600–700. Samasta syystä johtuvia epäonnistuneita itsemurhayrityksiä on arviolta vähintäänkin kymmenkertainen määrä. (1)

Keskivaikeassa ja vaikeassa masennuksessa toimintakyky laskee usein huomattavasti. Masennus on Suomessa yksi tavallisimmista työkyvyttömyyden syistä, ja masennustilojen takia myönnettyjä työkyvyttömyyseläkkeitä on vuosittain noin 4500 ja sairauspäiväkausia yli 30 000 (1). Määrät ovat kaksinkertaistuneet 1990-luvulta alkaen. Vuonna 2010 syntyi kustannuksia masennuksesta johtuvista eläkemenoista 523 milj. euroa ja sairauspoissaoloista 116 milj. euroa (4). Depression vaikutus ihmisen elämänlaatuun on huomattava ja pahimmillaan erittäin invalidisoiva. Lisäksi depressioon liittyy usein samanaikaisesti päihteiden haitallista käyttöä sekä ahdistuneisuus- ja persoonallisuushäiriöitä, jolloin puhutaan monihäiriöisyydestä. (1, 3)

Depression hoito perustuu pääasiassa masennuslääkkeisiin ja psykoterapiaan. Psykoterapia on osoitettu tehokkaaksi hoitomuodoksi lievän ja keskivaikean masennustilan hoidossa. Masennuslääkkeitä käytetään ensisijaisesti, kun kyseessä on vaikea tai psykoottinen masennus. Psykoottisessa masennuksessa masennuslääkkeen rinnalle lisätään myös psykoosilääke. Muita hoitomuotoja ovat lisäksi kirkasvalohoito, transkraniaalinen magneettistimulaatio ja psykiatrinen sähköhoito (engl. electroconvulsive therapy, lyh. ECT). Aivojen syvien osien stimulaation lisäksi myös vagaalinen hermostimulaatio on uusi neuromodulaatiohoitomuoto, jonka teho ja asema ovat vastaavasti vielä arvioinnin kohteena. (3)

Vakavan masennuksen (lyh. MDD, engl. major depressive disorder) elinikäiseksi prevalenssiksi oli ilmoitettu vaihdellen eri lähteissä 6–12 % (5). Noin 80 % hoidetuista potilaista sairastuu vielä uuteen masennusjaksoon elämänsä aikana. Noin kolmasosa näistä potilaista kärsii ns. hoitoresistentistä masennuksesta (engl. treatment-resistant depression, lyh. TRD). Potilaan katsotaan sairastavan hoitoresistenttiä masennusta, kun häntä on hoidettu asianmukaisesti kahdella tai useammalla masennuslääkkeellä. Lääkehoidon onnistumismahdollisuudet vähenevät tämän jälkeen, ja vaikeissa tapauksissa lisätäänkin muun hoidon rinnalle esimerkiksi psykiatrasta sähköhoitoa. (1, 3, 5)

1.3 Psykokirurgian historiaa

Aivojen syvästimulaation yhteydessä on hyvä muistaa psykokirurgian historia ja tapahtumat, jotka saattavat nostaa ihmisten mieleen ristiriitaisia tunteita. Psykokirurgialla tarkoitetaan siis neurokirurgisia toimenpiteitä psykiatristen häiriöiden hoidossa.

Vuonna 1935 Agaz Moniz ja Pedro Lima suorittivat ensimmäisen kerran toimenpiteen, jossa katkaistiin otsalohkon hermoratayhteydet syvempiin aivoalueisiin, toimenpidettä nimitettiin lobotomiaksi. Moniz palkittiin myöhemmin Nobelin palkinnolla. Vuonna 1936 tehtiin ensimmäinen lobotomia orbitan kautta. Toimenpiteen tekijä, neurologiaan ja psykiatriaan erikoistunut Walter Freeman, suoritti toimenpiteen ilman kirurgista erityiskoulutusta. Vuosien 1936–1955 välillä tehtiin Yhdysvalloissa yhteensä n. 20 000 psykokirurgista toimenpidettä. Niiden indikaatiot ja tulokset vaihtelivat, ja tutkimustuloksia tältä ajalta on raportoitu hyvin vähän. Osassa toimenpiteistä saatiin aikaan oireiden lievenemistä, mutta haittavaikutukset saattoivat olla katastrofaalisia. Potilaat tulivat apaattisiksi ja persoonallisuus saattoi muuttua huomattavasti. Lobotomialla on siksi huono maine psykiatristen hoitojen historiassa. 1960-luvulla kehitettiin uusia lääkkeitä psykiatristen sairauksien hoitoon ja samalla kirurgiset menetelmät menettivät suosiotaan. (6, 7, 8)

Kokonaan psykokirurgiasta ei luovuttu, vaan toimenpiteitä tehtiin edelleen muutamissa pienissä keskuksissa ympäri maailmaa. Toimenpiteet tarkentuivat ja leesioiden koko pieni, kun turvauduttiin stereotaktisen kirurgian tuomiin mahdollisuuksiin (6). Esimerkiksi pakko-oireisen häiriön hoidossa tehdyt anteriorinen capsulotomia ja anteriorinen cingulotomia antoivat kohtuullisen hyviä tuloksia. (6, 7, 8)

Historiallista taustaa vasten on ymmärrettävää, että aivojen syvien osien stimulaatio osana psykokirurgiaa herättää edelleen keskustelua. Esim. Sanchez epäilee artikkelissaan, onko syvä aivostimulaatio lainkaan psykokirurgiaa (9). Hän rinnastaa elektrodien asentamisen aivoihin vastaavanlaiseksi toimenpiteeksi kuin sydämen tahdistimen asentamisen, jota ei katsota sydänkirurgiaksi. Syvä aivostimulaatio, verrattuna leesioden tekoon, on toimenpiteenä reversiibeli, eli elektrodit voidaan haluttaessa poistaa, eikä aivoihin siis aiheuteta pysyviä vaurioita.

1.4 Aivojen syvien osien stimulaation tekninen toteutus

Aivojen syvien osien stimulaatio (engl. deep brain stimulation, DBS) on neurokirurginen toimenpide, joka on ollut jo kauan käytössä Parkinsonin taudin, liikehäiriöiden sekä essentiellin vapinan hoidossa. Stimulaatio kohdennetaan syviin subkortikaalisiin aivoalueisiin, ja se suoritetaan bilateraalaisesti asennettavien elektrodien avulla. Elektrodien paikat valitaan sen mukaan, mitä oireita tai sairautta lähdetään hoitamaan. (10)

Ensimmäisessä vaiheessa potilaan aivoista otetaan varjoainetehosteinen magneettikuva, josta voidaan paikantaa kohdealueet ja verisuonirakenteet. Elektrodien koordinaatit laskeaan magneettikuvasta tietokoneohjelman avulla. Tämä suunnitteluvaihe on erityisen tärkeä leikkauksen turvallisuuden kannalta, tässä vaiheessa elektrodien kulkureitti suunnitellaan nimenomaan verisuonirakenteita välttämällä. Leikkauspäivän aamuna potilaan kalloon kiinnitetään paikallisuudutuksessa kehikko ja aivoista otetaan vielä tietokonetomografiakuva, joka tietokoneella yhdistetään edellispäivänä otettuun magneettikuvaan. Tietokonetomografiakuvalla varmistetaan merkkilankojen avulla koordinaattien paikat potilaan aivoissa. Stereotaktiseen kehikkoon (Lexel) asetettujen koordinaattien avulla leikkauksen tarkkuus on noin 1,0 mm. Kalloon porataan bilateraalisesti kaksi reikää. Dura avataan ja ohjaimen avulla viedään elektrodit aivokudokseen molempiin hemisfääreihin kohti syvempiä aivorakenteita potilaan ollessa hereillä. (10, 11)

Tahdistimen kaltainen ohjelmoitava pulssigeneraattori liitetään elektrodien johtoihin, jotka on tunneloitu yleensä vasemman rinnan alueelle. Generaattori implantoidaan potilaan rinnalle ihonalaiskudokseen. Tämä toimenpide tehdään yleisanestesiassa. Tahdistimeen voidaan yksilöllisesti ohjelmoida haluttu jännitemäärä, taajuus ja pulssin leveys, jolla stimulaatiota annetaan. (10)

1.5 Aivojen syvien osien stimulaatioon liittyvät riskit

Koska aivojen syvien osien stimulaatio on ollut jo vakiintuneessa käytössä Parkinsonin taudin hoidossa, ovat siihen liittyvät riskit hyvin tiedossa. Invasiivisen toimenpiteen yhteydessä haitat on tietysti punnittava tarkasti ja verrattava niitä mahdollisesti saavutettavissa oleviin hyötyihin. DBS on kuitenkin reversiibeli toimenpide, eli elektrodit voidaan tarvittaessa poistaa, jos potilas ei saa hoidosta havaittavia hyötyjä tai mikäli komplikaatioita ilmenee. (11)

Yleisesti tunnettuja haittoja ovat itse toimenpiteeseen ja elektrodien asettamiseen liittyvät ongelmat, verenvuodot, infektiot ja pahimmassa tapauksessa aivohalvaus. Viimeksi mainittu on pahin komplikaatio, joka liittyy avoimeen aivokirurgiaan. Liikehäiriöiden hoidossa DBS:n avulla Blinder ym. (2005) arvioivat aivoverenvuodon (engl. intra cerebellar hemorrhage, lyh. ICH) mahdollisuuden riskiksi 3,3 % jokaista asennettua elektrodia kohti (12). Infektiot ovat toinen mahdollinen komplikaatio, jonka riskin on arvioitu olevan 3–5 %. Profylaktinen antibiootti aloitetaan useimmiten automaattisesti heti elektrodien asettamisen jälkeen. Jos potilaalle ilmaantuu infektion merkkejä, antibioottihoidon lisäksi tarvittaessa poistetaan osa laitteistoa, joko elektrodit, osa johdoista tai solisluun alle asetettu tahdistin. Laitteistoon liittyviä toimintahäiriöitä voi myös ilmetä: johdot tai tahdistin voivat mennä rikki, pattereista voi loppua virta tai elektrodien johdot voivat liikkua aivoissa. (11)

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on tarkastella aivojen syvien osien stimulaatiota uutena hoitomuotona hoitoresistentin masennustilan ja pakko-oireisen häiriön hoidossa. Tavoitteena on vertailla eri anatomisten stimulaatiokohteiden hoitotuloksia, arvioida riskejä ja DBS:n turvallisuutta sekä nostaa esiin jatkotutkimusten kannalta oleellisia kysymyksiä.

2 KIRJALLISUUSHAKU

Systemaattinen kirjallisuushaku suoritettiin Ovid Medline (1948 to November Week 3 2011) -tietokannasta. Hakusanalla "deep brain stimulation" saadut tulokset yhdistettiin and-operaattorilla termeihin "obsessive-compulsive disorder" , "depressive disorder" , "major depression disorder" ja "treatment-resistant depression". Koska tarkastelun ulkopuolelle haluttiin rajata Parkinsonin tauti ja muut neurologiset sairaudet, joissa aivostimulaatiota on käytetty, tehtiin vielä haku termillä "nervous system disease" ja tarkemmin vielä otsikossa ilmenevänä asiasanana "Parkinsons disease". Näiden hakujen tulokset suljettiin pois edellä mainituista not-operaattoria käyttäen. Lopuksi hakutuloksia rajattiin vielä englanninkielisiin alkuperäisartikkeleihin ja tapauselostukset ja kirjeet artikkelityyppeinä suljettiin pois. Hakustrategialla saatiin yhteensä 69 artikkelia. Lisäksi tarkasteluun otettiin haun ulkopuolelta muutamia artikkeleita, jotka esiintyivät saatujen artikkeleiden lähdeviitteissä.

3 TULOKSET

Tähän kirjallisuuskatsaukseen valittiin tarkempaa tarkastelua varten alkuperäisiä ja hyvin toteutettuja tutkimuksia, jotka oli julkaistu marraskuuhun 2011 mennessä. Tällaisia julkaisuja löytyi aivojen syvien osien stimulaatiosta pakko-oireisessa häiriössä kahdeksan ja hoitoresistentissä masennuksessa viisi. Näistä osa oli jatkoa jo aikaisemmin julkaistuille tutkimuksille, joissa raportoitiin potilaiden voinnista pidemmän seuranta-ajan jälkeen. Artikkelihauulla saatiin lisäksi tutkimuksia, joissa hoitomuotona oli käytetty transkraniaalista magneettistimulaatiota, epiduraalista kortikaalstimulaatiota ja vagaalista hermostimulaatiota. Näiden artikkeleiden arviointi jätettiin tämän tarkastelun ulkopuolelle. Lisäksi hakutulosten joukossa oli useita pääkirjoituksia, uutisia ja kommentteja sekä historiallisia artikkeleita ja katsausartikkeleita. Alkuperäistutkimusten määrä jäi siis lopulta varsin pieneksi. Syynä tähän oli tapauselostusten jättäminen hakujen ulkopuolelle.

3.1 DBS pakko-oireisen häiriön hoidossa

Nuttin ym. (1999) olivat ensimmäisiä, jotka julkaisivat neljä tapusta aivojen syvien osien stimulaatiolla hoidetuista OCD-potilaista. Stimuloinnin kohteena oli capsula internan etuosa (lat. anterior genu capsulae interna, engl. anterior limb of internal capsule, lyh. ALIC). He raportoivat kolmen neljästä potilaasta hyötynneen hoidosta, mutta tulokset pohjautuivat ainoastaan kliinisiin havaintoihin, eikä validoituja mittareita ollut käytössä. (13)

Myöhemmin Abelson ym. (2005) valitsivat saman aivoalueen, eli capsula internan etuosan aivojen syvien osien stimuloinnin kohteeksi pilottiluonteisessa tutkimuksessa pakko-oireisen häiriön hoidossa neljällä potilaalla (14). Anatominen kohde valittiin myös sillä perusteella, että aiemmin neurokirurgisella leesioinnilla, anteriorisella capsulotomialla, oli saavutettu OCD-potilailla kohtuullisia tuloksia. Siksi haluttiinkin verrata, voisiko DBS suunnattuna samalle alueelle korvata toimenpiteen. Anteriorisella capsulotomialla on kirjallisuuden mukaan saavutettu 35 % oireiden lieveneminen 45 %:lla toimenpiteen saaneista potilaista (15). Pakko-oireiden vaikeutta arvioitiin tässä Abelsonin tutkimuksessa useilla testeillä, joita olivat Y-BOCS (Yale-Brown obsessive compulsive scale), HAM-D (17-item Hamilton Depression Scale), GAF (Global assesment of functioning) ja HAM-A (Hamilton Anxiety Scale). Y-BOCS toimi ensisijaisena vastemittarina ja positiiviseksi vasteeksi määriteltiin

Y-BOCS pisteiden lasku yli 35 %:lla. Neljästä potilaasta yksi sai DBS:sta dramaattisen vasteen. Hänen ahdistus- ja pakko-oireensa lievenivät ja mieliala koheni huomattavasti. Y-BOCS pisteet vähenivät 67 %. Toinen potilas sai kohtalaisen vasteen. Hänellä Y-BOCS pisteet parantuivat 17 %:lla ensimmäisessä sokkoutetussa stimulaatiossa. Tällä potilaalla arvioitiin ilmenneen kuitenkin huomattavaa plasebovaikutusta, sillä potilas raportoi huomattavaa oireiden lievenemistä Y-BOCS-pisteillä varmennettuna myös valesstimulaation aikana. Kahdelle muulle potilaalle DBS ei antanut merkittäviä tuloksia. (14)

Vuonna 2006 Okun ym. julkaisivat tutkimustuloksensa DBS:n käytöstä pakko-oireisen häiriön hoidossa. Stimuloinnin kohteeksi valittiin jälleen capsula internan etuosa ja lisäksi nucleus accumbens. Otokoko tutkimuksessa oli 5 potilasta. Potilaat kärsivät vaikeasta, kroonisesta pakko-oireisesta häiriöstä, ja heitä oli hoidettu edeltävästi useilla eri tavoilla ilman mainittavia tuloksia. Tutkimuksessa verrattiin aktiivisen stimuloinnin ja valesstimuloinnin eroa, eli tarkoituksena oli eliminoida plasebovaikutuksen mahdollisuus. Potilaat toimivat itse omina verrokkeinaan. Elektrodiin asentamisen jälkeen potilaat saivat sokkoutetusti 30 päivän ajan joko aktiivisesti aivojen syvästimulaatiota tai valesstimulaatiota eli ns. 0V-stimulointia. Elektrodit sijaitsivat neljässä eri pisteessä capsula internan ja nucleus accumbensin alueilla, ja stimuloinnin voimakkuutta vaihdeltiin eri kerroilla 0, 2, 4 ja 8 Voltin välillä. Potilaat arvioivat stimuloinnin ja valesstimuloinnin vaikutukset subjektiivisesti, ja ulkopuolinen tarkkailija kirjasi ylös muutokset mm. käytöksessä ja autonomisen hermoston toiminnassa. Tutkimus antoi tarkempaa tietoa hoidon paikantamisesta capsula internan etuosan ja nucleus accumbensin alueille tulevia tutkimuksia varten. Plaseboefektin huomioiminen onnistui tässä tutkimusasetelmassa hyvin. Tutkijat jakoivat annetut hoidot analyysia varten kolmeen luokkaan, jotka olivat aktiivinen-, plasebo- ja vale-DBS. Potilaat saivat aktiivisen DBS hoidon aikana myös 0V-stimuloiteja (plasebo DBS), joista saatuja vasteita verrattiin niihin stimuloitukertoihin, jotka olivat kokonaan valesstimuloiteja (engl. sham-stimulation). Tuloksia vertaamalla tutkijat arvioivat plasebovaikutuksen suuruudeksi 17 %. (16)

Rauch ym. (2006) arvioivat aivojen syvien osien stimulaation vaikutusta kuudella vaikeasta pakko-oireisesta häiriöstä kärsivällä potilaalla. Tutkimuksessa tarkasteltiin DBS:n akuutteja vaikutuksia aivojen eri alueilla, ja aineenvaihdunnan ja verenkierron muutokset todettiin PET-kuvauksella. Potilaat valittiin Clevelandissa menellään olleesta tutkimuksesta, jossa arvioitiin DBS:n vaikutusta kymmeneen OCD-potilaaseen. Stimuloitavana aivoalueena oli VC/VS (ventral capsulae/ventral striatum). Aineenvaihdunnan muutoksia aivoissa verrattiin terveisiin verrokkeihin. Stimuloinnin taajuutta muunneltiin ja kuvantaminen tehtiin kolmesti: aluksi korkealla sitten pienemmällä frekvenssillä ja perustasolla ilman stimulointia. Tut-

kimusryhmä oletti etukäteen, että stimulointi aiheuttaisi aktiivisuuden muutoksia aivoissa frontaalisten tyvitumakkeiden ja talamuksen välisissä radoissa. Aktivaation muutokset näkyivätkin kuvantamisen avulla orbitofrontalisella korteksilla, anterior cingulum korteksilla, striatum ja globus palliduksen alueella sekä talamuksessa. Tulokset vastasivat hyvin aikaisempia käsityksiä OCD:n neuroanatomisista alueista ja taustalla vaikuttavista patofysiologiasta. (17)

Malletin ym. (2008) raportoimassa tutkimuksessa oli mukana 16 hoitoresistenttiä OCD-potilasta, jolle annettiin DBS-hoitoa subtalaamisen nucleuksen alueelle. Tutkimus oli kaksoissokkoutettu ja potilaat satunnaistettiin kahteen ryhmään, joissa he saivat vuorotellen aktiivista- ja vale-DBS-hoitoa. Seuranta-aika oli 10 kuukautta. Tuloksia mitattiin Y-BOCS-pisteillä. Kolmen kuukauden aktiivisen stimulaation jälkeen 75 %:lla potilaista Y-BOCS-pisteet olivat laskeneet 25 %:llä tai enemmän. (18)

Goodman ym. (2010) tutkivat aivojen syvien osien stimulointia pilottiluonteisesti kuudella OCD-potilaalla. Anatomiseksi kohteeksi aivoissa valittiin capsula internan etuosa ja läheinen VC/VS alue. Tutkimukseen valittiin potilaita, joiden OCD-oireet olivat erittäin vaikeat. Potilaat olivat käyneet muut mahdolliset hoitokeinot läpi tuloksetta, ja kriteerit neurokirurgiselle ablaatiolle täyttyivät. Heidän sairaushistoriansa oli kestänyt vähintään 5 vuotta ja lähtötilanteessa Y-BOCS-pisteet ylittivät 28. Lisäksi kaikilla potilailla ilmeni samanaikaisesti myös vaikea masennus. Tutkimus tehtiin sokkoutetusti, 30 päivää elektrodien asentamisen jälkeen potilaat saivat joko volestimulointia tai oikeaa stimulointia. Tämän jälkeen myös ne, joiden DBS-generaattori ei ollut vielä kytketty päälle, alkoivat saada aktiivista stimulointia. Etukäteen positiiviseksi hoitovasteeksi määriteltiin 35 %:n lasku Y-BOCS-pisteissä tai Y-BOCS-pisteiden lasku absoluuttisesti alle 16:n. Potilaat täyttivät myös lukuisia muita kyselyitä, jotta eri mittareita saatiin vertailtua keskenään. Käytössä olivat mm. HAM-D, POMS (engl. Profile of Mood States), elämänlaatua mittaava SF-36 sekä kognitiivisia toimintoja mittaava WCST (engl. Wisconsin Card Sorting Test). Edellä määriteltyjen kriteerien pohjalta neljä kuudesta potilaasta olivat reagoineet hoitoon 12 kuukauden seurannan jälkeen. Myös kaksi muuta potilasta, jotka Y-BOCS-kriteerien mukaan eivät saaneet positiivista hoitovastetta, halusivat jatkaa DBS:n käyttöä. He kokivat subjektiivisesti, että heidän ahdistus-, masennus- tai tic-oireensa lievenivät hoidon aikana, vaikka määriteltyjen mittarien avulla vaste ei ollutkaan riittävä. (19)

Denys ym. (2010) valitsivat DBS:n kohteeksi nucleus accumbensin tutkiessaan hoidon vaikutusta 16 potilaalla, jotka kärsivät hoitoresistentistä pakko-oireisesta häiriöstä. Asetelma oli

suunniteltu siten, että potilaat saivat aluksi kahdeksan kuukauden ajan DBS-hoitoa aktiivisesti nucleus accumbensin alueelle. Sen jälkeen potilaat saivat satunnaistetusti ja kaksois-sokkoutetusti joko aktiivista- tai valesstimulointia. Tutkimuksen lopussa oli vielä 12 kuukauden avoin vaihe, jolloin sokkoutus purettiin. Oiremittarina toimi tässäkin tutkimuksessa Y-BOCS-asteikko, ja merkittäväksi vasteeksi määriteltiin etukäteen oirepisteiden lasku 35 %:lla. Tulokset olivat lupaavia. Yhdeksän potilasta 16:sta sai merkittävän vasteen, heidän Y-BOCS-pisteensä laskivat keskimäärin 72 %. Lopun avoimessa vaiheessa Y-BOCS-pisteet olivat laskeneet kaikkien mukana olevien (n=14) kesken keskimäärin 46 %. Myös ahdistus- ja masennusoireet lievenivät huomattavasti. (20)

Toisesta nucleus accumbensin (lyh. NA) alueelle unilateraalisesti suunnatusta aivojen syvien osien stimulaatiosta raportoivat Huff ym. (2010). He tutkivat DBS:n vaikutusta OCD-potilailla ja mahdollisuutta asentaa vain yksi elektrodi toiseen, tässä tapauksessa oikeaan, aivopuoliskoon. Tutkimus oli kaksoissokkoutettu ja plasebokontrolloitu (engl. sham-controlled). DBS-hoitoa annettiin potilaille (n=10) kolmen kuukauden ajan, jonka jälkeen laite kytkettiin pois päältä kolmen kuukauden ajaksi tai päinvastoin. Lopuksi tutkimuksessa oli ns. avoin vaihe, jossa kaikki osallistujat saivat aktiivihoidon. Tulosten arviointikriteerinä oli Y-BOCS-pisteiden lasku, ja lisäksi arvioitiin mm. masennusta, ahdistusta, elämänlaatua ja kognitiota. Y-BOCS-pisteet laskivat keskimäärin kaikkien osallistujien kesken 12 kuukauden aikana 32,2:sta 25,4:ään. Kymmenestä potilaasta viisi sai osittaisen vasteen, joka tässä tutkimuksessa oli määritelty 25 %:n laskuksi Y-BOCS-pisteissä. Lisäksi yhden potilaan Y-BOCS-pisteet laskivat 35 %. (21)

Thalaaminen pedunculus oli DBS:n kohteena viidellä OCD-potilaalla Jimenez-Ponce ym. (2009) raportoimassa tutkimuksessa. Potilaat (n=5) kärsivät hoitoresistentistä pakko-oireisesta häiriöstä. Stimulointi tehtiin bilateraalisesti ja parametrit säädettiin kaikille vakioitusti: 5 Volttia, 450 mikrosekuntia ja 130 Hertsiä. Kliinistä vastetta mitattiin Y-BOCS- ja GAF-asteikoilla. Arvioinnit tehtiin kolme ja 12 kuukautta hoidon aloituksen jälkeen. Y-BOCS-pisteet laskivat keskimäärin 35 pisteestä 17,8 pisteeseen. Kaikki viisi potilasta saivat merkittävän vasteen, Y-BOCS-pisteiden laskettua keskimäärin 49 %. (22)

Pakko-oireisen häiriön hoidossa DBS-kohteena ovat olleet capsula internan etuosa, VC/VS, nucleus accumbens, thalaaminen pedunculus ja lisäksi subtalaaminen nucleus. Viimeksi mainitusta on toistaiseksi julkaistu vain yksittäisiä tapaustutkimuksia, joten tulokset tämän alueen DBS-hoidoista jätettiin tarkastelun ulkopuolelle. Tapausselostukset antavat viitteitä myös subtalaamisen nucleuksen DBS-hoidon lupaavista tuloksista (23).

3.2 DBS hoitoresistentin depression hoidossa

Mayberg ym. (2005) tutkivat aivojen syvien osien stimulaatiota kuudella hoitoresistentistä masennuksesta kärsivällä potilaalla. DBS:n kohteeksi valittiin Broadmanin alue 25, eli pihti-poimun etuosa (engl. subgenual cingulate region, lyh. SCG). Potilaat eivät olleet aiemmin saaneet apua lääkehoidosta ja psykoterapiasta. Kahdella potilaalla oli kokeiltu myös sähköhoitoa tuloksetta. Potilaat olivat kaikki käyneet läpi vähintään neljä eri masennuslääkekokeilua tuloksetta, eli he täyttivät hoitoresistentin masennuksen kriteerit. Sisäänottokriteerinä oli myös yli 20:n HAM-D-pisteet lähtötilanteessa. Hoitovaikutusta arvioitiin kuuden kuukauden ajan juuri HAM-D-asteikolla. Kliininen vaste määriteltiin etukäteen niin, että HAM-D-pistemäärä laskee yli 50 % alkuperäisestä, ja remissio määriteltiin HAM-D-pisteiksi 8 tai alle. Seuranta-ajan lopussa, kuusi kuukautta DBS:n aloituksen jälkeen, neljä kuudesta potilaasta oli saavuttanut kliinisen vasteen tai remission. Potilaille tehtiin PET-kuvaukset ennen ja jälkeen DBS-hoidon, joilla määriteltiin aineenvaihdunnan ja verenkierron muutoksia stimulaation kohteena olleella aivoalueella. Muutoksia verrattiin terveisiin samanikäisiin verrokkeihin. PET-kuvauksessa todettiin, että DBS-hoidosta hyötyneiden potilaiden aivoissa aineenvaihdunta hidastui BA 25 -alueella. (24)

Lozano ym. (2008) raportoivat jatkoa edellä mainitulle Maybergin ym. (2005) tutkimukselle. Artikkelissa arvioidaan yhteensä 20 potilaan hoitotulokset, eli edellä mainittujen kuuden potilaan lisäksi otoskokoa on kasvatettu 14 uudella potilaalla. Kaikki potilaat täyttivät vaikean hoitoresistentin masennuksen kriteerit. Heitä arvioitiin myös SCID-1/P (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Patient Edition) -haastattelulla, ja oireiston vaikeusastetta mitattiin HAM-D-asteikolla. Muita käytettyjä asteikkoja, joilla arvioitiin potilaan psyykkistä tilaa, olivat BAI (Beck Anxiety Inventory), BDI (Beck Depression Inventory) sekä CGI-S (Clinical Global Impressions for - severity) -kyselyt. Lisäksi potilaiden kognitiota ja älykkyyttä arvioitiin neuropsykologisilla testeillä alkutilanteessa sekä kolmen, kuuden ja 12 kuukauden jälkeen hoidon aloittamisen. Hoitotulokset olivat lupaavia. Kuusi kuukautta hoidonaloituksen jälkeen 60 %:lla potilaista HAM-D-pisteet olivat laskeneet vähintään 50 %:lla, eli he olivat saaneet kliinisen vasteen hoidolle, ja 35 % potilaista oli saavuttanut remission. Vuoden kuluttua DBS:n aloituksen jälkeen 55 % potilaista oli säilyttänyt hoitovasteen ja 35 % oli remissiossa. Toimintakyvyn parantumista kuvaa se, että kuusi 17 potilaasta, jotka eivät olleet hoidon aloitushetkellä työelämässä, palasi töihin usean vuoden työkyvyttömyyskauden jälkeen. (25)

Pakko-oireisen häiriön hoidossa yhtenä anatomisena kohdealueena aivojen syvien osien stimulaatiossa on ollut VC/VS-alue. Tälle alueelle suunnatulla DBS:lla on raportoitu pakko-oireiden vähenemistä, ja sivulöydöksenä masennuksen oireet ovat helpottaneet. Näiden havaintojen pohjalta Malone ym. (2009) lähtivät tutkimaan masennuksen DBS-hoitoa VC/VS-alueelle. Tutkimukseen valittiin 15 hoitoresistenttia masennusta sairastavaa potilasta. (26) Malone (2010) raportoi samoista tuloksista myöhemmin toisessa katsausartikkelissa, jossa hän oli lisännyt tuloksiin kaksi uutta potilasta otoskoon noustessa siis 17:ään (8). Tutkimukseen valitut potilaat olivat sairastaneet vaikeaa masennusta vähintään viiden vuoden ajan, joko kroonisena tai toistuvana. He olivat käyneet läpi vähintään viisi erilaista masennuslääkehoitoa ja lisäksi he olivat saaneet psykoterapiaa ja ainakin yhden bilateraalisen sähköhoitojakson. Jos potilaalla oli esiintynyt päihdeongelma, vaikea persoonallisuushäiriö, psykoottistasoista masennusta tai hänen arvioitiin olevan välittömässä itsemurhavaarassa, suljettiin potilas pois tutkimuksesta. Myös potilaat, joilla oli anestesiaan liittyviä kontraindiikaatioita, ja myös raskaana olevat, suljettiin tutkimuksen ulkopuolelle. Hoidontulosten arvioinnissa käytettiin mm. HAM-D-, MADRS- ja GAF-asteikkoja. HAM-D-asteikko oli ensisijaisena tulosten arvioinnissa. VC/VS-alueita stimuloitiin bilateraalisesti ja stimuloinnin frekvenssiä ja amplitudia säädettiin vasteen mukaan. Stimulaation frekvenssi vaihteli välillä 100 ja 130 Hz ja amplitudi välillä 2,5 ja 8 V. Ensimmäisen raportin tuloksissa 15 potilaalla HAM-D-lähtöpisteet olivat keskimäärin 33,1 ja kuuden kuukauden hoidon jälkeen 17,5 ja vuoden jälkeen 14,3. Muut mittarit antoivat samansuuntaiset tulokset. (8, 26)

McNeely ym. (2008) julkaisivat jatkoa Mayberg ym. tutkimukselle, jossa he raportoivat tarkemmin aivojen syvien osien stimulaatioita saaneiden TRD-potilaiden (n=6) kognitiivisen toimintakyvyn muutoksista. Potilaille tehtiin neuropsykologisia testejä, jotka mittasivat frontaalilohkon toimintaa ja yleistä kognition tasoa, mm. muistia, motorisia toimintoja ja oppimiskykyä. Testit suoritettiin ennen elektrodien asennusta ja seurannan aikana kolmen, kuuden ja 12 kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta. Lukuun ottamatta lievää puheen motoriikan hidastumista, jota ilmeni kolmen ja kuuden kuukauden seurantakäynneillä, mutta oli väistynyt 12 kuukauden seurantakäynnillä, ei negatiivisia neuropsykologisia haittavaikutuksia tullut esiin. Artikkelin kirjoittajat toteavat, että huolimatta pienestä otoskoosta voidaan DBS:a pitää potilaan kognitiivisen toimintakyvyn kannalta turvallisena toimenpiteenä. (27)

3.3 Haitalliset tapahtumat, sivuvaikutukset ja turvallisuus

DBS:n haitalliset tapahtumat ja sivuvaikutukset olivat suurimmassa osassa tutkimuksista kattavasti raportoituna. Yleisesti voidaan todeta, että aivojen syvien osien stimulaatio on toimenpiteenä hyvin siedetty ja melko turvallinen hoitomuoto, vaikka invasiiviseen toimenpiteeseen liittyy myös riskejä. Aivoverenvuoto on pahin komplikaatio, joka aivojen syvien osien stimulaatioon liitetään. Tässä kirjallisuuskatsauksessa käsitellyissä alkuperäistutkimuksissa raportoitiin ainoastaan yksi aivoverenvuoto Mallet ym. (2008) tutkimuksessa (18). Kouristukset ovat toinen hankala toimenpidettä seuraava haittatapahtuma. Lozano ym. (2008) tutkimuksessa esiintyi yhdellä potilaalla kouristuskohtaus heti elektrodien asentamisen jälkeen. Kouristus hoidettiin fenytoiinilla, jota potilas sai kolmen seuraavan kuukauden ajan. Uusia kouristuskohtauksia ei ilmaantunut. (25) Muissa tässä mukana olleissa julkaisuissa ei kouristuskohtauksia raportoitu esiintyneen. Lozano ym. (2008) raportoivat myös toimenpiteen jälkeisistä infektioista. 20 potilaasta neljälle tuli haavainfektio ja yksi sai pinnallisemman päänahan selluliittiin. Kolmen potilaan laitteisto jouduttiin poistamaan infektion takia, mutta asennettiin myöhemmin uudelleen. Lopuilla infektiot saatiin hoidettua antibiooteilla. (25) Maybergin ym. (2005) raportoimassa tutkimuksessa yhdellä kymmenestä potilaasta ilmeni myös pinnallinen haavainfektio (24). Malletin ym. (2008) tutkimuksessa raportoitiin kaksi infektiota (18).

Muita yleisiä raportoituja sivuvaikutuksia olivat päänsärky, pahoinvointi, kipu toimenpidealueella, päänahan kutina ja tunnottomuus sekä intubaation jälkeinen kurkkukipu. (19, 23, 25)

Stimulaation aloitukseen liittyi jonkin verran ei-toivottuja tuntemuksia, kuten aistihavaintoja ja somaattisia kokemuksia. Kaikki ilmaantuivat minuuttien kuluessa stimuloinnin aloituksesta, ja oireet poistuivat nopeasti, kun stimuloinnin parametreja muutettiin, eli yleensä stimulaation voimakkuutta pienennettiin. Ohimeneviä tunnekokemuksia raportoivat Goodman ym. (2010) tutkimuksessaan. Näitä olivat mm. euforia, hihittely, ahdistus, paniikkikohtaus ja surullisuus. Myös haju- ja makuharjoja esiintyi (16, 19). Kaikki edellä luetellut oireet olivat ohimeneviä ja poistuivat laitteiden parametrien säädön jälkeen tai lievenivät ajan kuluessa. Hypomaniaa ilmeni Goodmanin ym. (2010) tutkimuksessa neljällä kuudesta potilaasta (19). Koningin ym. (2011) mukaan ohimenevä hypomania on yleinen stimulaation aloitukseen liittyvä akuutti sivuvaikutus, ja se liittyy pääasiassa VC/VS ja nucleus accumbensin alueille kohdistuneeseen stimulaatioon (23). Nukahtamisvaikeudet olivat myös Goodmanin ym. (2010) tutkimuksessa yleisiä raportoituja haittoja. Heidän kuuden potilaan ai-

neistossaan yksi kärsi DBS:n aiheuttamana unettomuudesta. Tämä saatiin kuitenkin lievittämään, kun potilaan käyttämän essitalopraamin annosta pienennettiin puoleen aikaisemmasta. (19)

Haq ym. (2011) raportoivat myöhemmin jatkoa alkuperäisille Goodmanin ym. (2010) saaduille tutkimustuloksille. He olivat huomanneet, että viisi kuudesta OCD-potilaasta joko hymyilivät tai naurivat stimulaation aikana, ja he halusivat tutkia ilmiötä tarkemmin. He paikansivat alueet capsula internan etuosan ja nucleus accumbensin alueilta, joilta nauru ja hymyily saatiin heti stimulaation alkaessa esiin. Kahden vuoden seuranta-aikana kävi ilmi, että alkuperäisessä stimulaatiossa esiintyvä hymyily ja nauru olisivat yhteydessä OCD-potilaiden Y-BOCS-pisteiden laskuun. Tämä lienee merkittävä löydös tulevia tutkimuksia ajatellen, jolloin klinikko pystyy mahdollisesti heti stimulaation alkaessa ennakoimaan hoidon vastetta. (28)

Joissain tutkimuksissa raportoitiin mielialan laskua ja ahdistusta stimulaation loppuessa, esim. patterien heikennyttyä tai muun laitevirian takia. Mieliala alkoi nopeasti korjaantua, kun stimulaatio saatiin uudelleen aloitettua. (19, 29)

Denys ym. (2010) tutkimuksen 16 potilaan tutkimusjoukossa ilmeni lievää unohtelua viidellä potilaalla ja sanojen löytämisen vaikeutta kolmella potilaalla (20). Useissa tutkimuksissa (14, 19, 24, 25) tehtiin neuropsykologiset testit kattavasti ennen stimuloinnin aloitusta ja toistuvasti seuranta-aikana, eikä minkäänlaisia kognitiivisia haittoja tullut ilmi.

4 POHDINTA

Artikkelihauulla löydettiin alun perin suurehkolta vaikuttanut artikkelimäärä. Hakutuloksista oli tarkoituksella rajattu pois tapausselostukset, joten alkuperäisten tutkimusartikkelien määrä jäi pieneksi. Tutkimusten otoskokojen pienuus myös yllätti. Pakko-oireisen häiriön hoidossa DBS on ollut hieman pidempään käytössä kuin hoitoresistentissä masennuksessa, mikä heijastui suoraan artikkeleiden ja hoidettujen potilaiden määrään. Koning ym. (2011) arvioivat, että yhteensä n. 100 OCD-potilasta olisi tähän mennessä saanut aivojen syvien osien stimulaatiota, kohdennettuna viidelle eri aivoalueelle (23). Vastaava luku DBS:n käytöstä hoitoresistentin masennuksen hoidossa on arviolta n. 40, ja stimuloitavina aivoalueina ovat olleet VS/VS ja Broadmanin alue 25.

Haynes ym. (2010) muistuttavat katsausartikkelissaan, että DBS ja tiedot sen vaikutusmekanismista perustuvat edelleen enemmän empiiriseen tietoon kuin tieteelliseen näyttöön. Vaikutuksen taustalla ei ehkä olekaan pelkkä inhibitorinen vaikutus, kuten aiemmin arveltiin, koska tulokset eivät ole olleet yhteneväisiä ablaatiolla tai farmakologisella inhibitiolla aikaansaatuisten muutosten kanssa. (2) Hoidon epäselvän vaikutusmekanismin ja aivojen neuroverkostojen monimutkaisten rakenteiden vuoksi on tärkeää, että aivojen syvien osien stimulaatioon tullaan suhtautumaan vielä pitkään kokeellisena hoitomuotona. Mitä aivoissa tapahtuu stimulaation aikana ja sen jälkeen, on vielä tarkkaan ottaen selvittämättä, joten ennen ja jälkeen hoidon tehtävät kuvantamistutkimukset ovat myös oleellisia.

Esimerkiksi hoitoresistentin masennuksen hoidossa ei ole vielä päästy yhteisymmärrykseen siitä, mikä olisi parhaaseen hoitotulokseen johtava stimulaation anatominen kohdealue. Sama pätee osittain myös OCD:n hoitoon. Monet anatomiset alueet, jotka ovat aivojen syvien osien stimulaation kohteena, ovat kohteita, joita on aiemmin leesioitu. Stimulaatiokohteita ei voikaan vielä päättää lopullisesti, sillä uusia parempia anatomisia kohteita saattaa löytyä myöhemmin. Todennäköisesti merkityksellisempää kuin yksittäinen anatominen kohdealue on stimulaation vaikutuksen leviäminen kohteesta hermoverkostoja pitkin eri aivoalueille. (30)

Rauch ym. (2006) vertailevat artikkelinsa loppuyhteenvedossa, että aivojen syvien osien stimulaatio OCD-potilailla on neurokirurgiseen ablaatioon verrattuna turvallisempi ja tehokkaampi hoitomuoto. DBS on reversiibeli, koska elektrodit voidaan tarvittaessa poistaa, kun taas ablaatio on aina pysyvä. Lisäksi stimuloinnin parametreja voidaan DBS:ssä säätää yksilöllisiä tarpeita vastaaviksi (17). Tutkimusten välillä oli tässä suhteessa myös eroavai-

suuksia. Osassa tutkimuksista stimuloinnin voimakkuus oli vakioitu kaikille samaksi (22), kun suurimmassa osassa tutkimuksista stimulaation voimakkuutta vaihdeltiin vasteen mukaan ja oikeita parametreja testattiin vasteen perusteella.

Tämän tutkimuksen kohteena olleissa julkaisuissa oli hajontaa etenkin hoitoresistentin masennuksen sisäänottokriteereissä. Osassa tutkimuksista potilaat olivat käyneet läpi kaksi tai useampia masennuslääkehoitoja sekä psykoterapian (24), osassa oli todettu hoitoresistenssi myös psykiatriselle sähköhoidolle (26). Malone (2010) ottaa kantaa katsausartikkelissaan, että potilaan hoitoon reagoimattomuus tulisi olla todettu sekä lääkkeille ja psykoterapialle, eli ei-invasiivisille toimenpiteille, ja DBS:ää käytettäisiin vasta ns. viimeisenä mahdollisuutena (8). Rabins ym. (2009) toteavat, että potilaan tulisi olla vastaamaton perinteisille näyttöön perustuville lääketieteen hoitokäytännöille ja sairauden tulee olla vakava, krooninen ja toimintakykyä rajoittava. Potilaan tila siis oikeuttaa invasiivisen toimenpiteen, johon liittyy suuri komplikaation mahdollisuus (30). Jotta potilas olisi soveltuva aivojen syvien osien stimulaatioon, tulee hänen myös itsensä pystyä sitoutumaan hoitoon. Yksi ongelma läpikäydyissä julkaisuissa oli, että poissulkukriteereitä ei kaikissa tutkimuksissa ollut tarkkaan käyty läpi. Malone (2010) rajasi ulos katsauksestaan potilaat, joilla ilmeni päihdeongelma, vaikea persoonallisuushäiriö, psykoottistasoinen depressio tai välitön itsemurhavaara (8). Denys ym. (2010) puolestaan mainitsee poissulkukriteereiksi lisäksi esim. skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön tai merkittävän ja huonossa hoitotasapainossa olevan neurologisen tai lääketieteellisen sairauden (20). DBS-elektrodien asentaminen vaatii myös nukuttamisen, joten potilaan tulee olla anestesiakelpoinen.

Useimmissa tutkimuksissa oli määritelty etukäteen kliinisen vasteen raja-arvot, mutta ei suinkaan kaikissa. Eri tutkimuksissa hoitovasteelle määritellyt pistemäärät myös vaihtelivat. Yleisimmät käytetyt mittarit olivat pakko-oireisessa häiriön arvioinnissa Y-BOCS ja depression oireiden kartoituksessa HAM-D eli HRDS. Esim. Koning ym. (2011) olivat valinneet DBS:n käyttöä OCD-potilaiden hoidossa käsitelleeseen katsausartikkeliinsa vain julkaisuja, joissa hoidon tuloksia oli mitattu Y-BOCS-asteikolla. (23)

Oireiden lievittymistä mitattiin siis eri tutkimuksissa eri tavoin. Se, miten oireiden lieveneminen määriteltiin eri mitta-asteikoilla, vaihteli eri tutkimusten välillä. Rabinsin ym. (2009) mielestä näitä potilaita tutkittaessa tulisi aina mitata mielialaa, käyttäytymistä ja kognitioita, ei vain tiettyjä häiriökohtaisia oireita, sillä muutoin esim. haitalliset sivuvaikutukset voivat jäädä huomioimatta ja raportoimatta. Hoitoresistentin masennuksen hoidossa itsemurhariskin arvioiminen nousee tärkeään asemaan. Ei ole myöskään tarkkaan määritelty, keitä

hoitotiimeihin tulisi kuulua. Moniammatillisen yhteistyön merkitys korostuu ja potilaiden tulee olla tarkassa psykiatrisessa hoitokontaktissa koko hoidon ajan. Rabinsin ym. (2009) mukaan hoitotiimiin tulisi minimissään kuulua neurokirurgin ja neurologin, joilla on kokemusta DBS:n käytöstä, ja psykiatrin, joka on asiantuntija hoidon kohteena olevassa psykiatrisessa häiriössä. Neuropsykologien tulisi osallistua potilaiden tutkimuksen sisäänottokriteerien arviointiin sekä jälkiseurantaan. Suosituksena on, että hoito keskitettäisiin suurempiin keskuksiin, joista löytyy tarvittava ja asianmukainen tietotaito. (30)

Tutkimuksissa saatujen tulosten arviointia hankaloittavat pienet osallistujamäärät, jolloin tilastollista merkitsevyyttä ei pystytä luotettavasti testaamaan. Otokokojen kasvattaminen saattaa jatkossakin olla hankalaa, koska suurien potilasmäärien saaminen tutkimuksiin on vaikeaa ja kustannukset nousevat herkästi liian suuriksi. DBS:n teho, turvallisuus ja kustannustehokkuus vaativat kuitenkin paljon jatkoselvityksiä.

Aivojen syvien osien stimulointi on hoitomuotona uusi psykiatristen häiriöiden hoidossa. Sillä on saatu lupaavia tuloksia, mutta sen käyttöön liittyy vielä paljon ratkaisemattomia kysymyksiä. Rabins ym. (2009) pohtivat eettisiä näkökulmia aivojen syvien osien stimulaation käytöstä mielialaan, käytökseen ja ajatteluun liittyvissä psykiatrisissa häiriöissä. Heidän mukaansa aiheeseen liittyy vielä monia asioita, joista ei ole päästy alalla toimivien kesken yhteisymmärykseen. Tulevaisuudessa tarkoituksena on saada aikaan yhteneväiset hoitokäytännöt ja turvata aivojen syvien osien stimulaatiolla hoidettavien potilaiden turvallisuus. DBS on sosiaalisesti ja kulttuurisesti herkkä aihe psykokirurgiaan liittyvän historian takia. Myös Rabins ym. (2009) painottavat, että aivojen syvien osien stimulaatiota käytettäessä tulisi aina, etenkin tutkimusryhmien ulkopuolella, hakea DBS:n käytölle eettisen lautakunnan hyväksyntä. (30)

5 JOHTOPÄÄTÖKSET

Aivojen syvien osien stimulaatio on uusi varteen otettava hoitomuoto vakavasta hoitoresistentistä masennustilasta tai pakko-oireisesta häiriöstä kärsivälle potilaalle. Hoitomuoto antaa kliinikolle uuden työkalun siinä vaiheessa, kun perinteiset hoitovaihtoehdot on jo käyty läpi tuloksetta. Kyse on kuitenkin invasiivisesta neurokirurgisesta toimenpiteestä, joten riskit tulee punnita tarkkaan. Potilaan tulee olla hoitoresistentti perinteisille hoitotoimille, oireiden tulee olla vakavat ja elämää rajoittavat, jotta on oikeutettua asentaa elektrodeja syvälle potilaan aivoihin. Aivojen syvien osien stimulaatiolla on saatu tutkimuksissa lupaavia tuloksia aikaan. Parhaimmillaan potilaiden toimintakyky on parantunut dramaattisesti, mutta lisätutkimuksia aiheesta tarvitaan vielä runsaasti.

LÄHTEET

1. Psykiatria. Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T, (toim) 5. painos, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki, 2007.
2. Haynes WIA, Mallet L. High-frequency stimulation of deep brain structures in obsessive-compulsive disorder: the search for a valid circuit. *European Journal of Neuroscience*. 2010;(32)1118-1127.
3. Depressio. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. [www.dokumentti] 21.10.2010 [haettu 5.11.2011] www.kaypahoito.fi
4. Masto-hankkeen (2008–2011) loppuraportti. Masennusperäisen työkyvyttömyyden vähentämiseen tähtäävän hankkeen toiminta ja ehdotukset. [www-dokumentti] 30.3.2011. [haettu 2.12.2011] http://www.stm.fi/julkaisut/nayta/_julkaisu/1557700
5. Brunoni AR, Teng CT, Correa C, Imamura M, Brasil-Neto JP, Boechat R, Rosa M, Caramelli P, Cohen R, Del Porto JA, Boggio PS, Fregni F. Neuromodulation approaches for the treatment of major depression: challenges and recommendations from a working group meeting. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2010;68(3):433-51.
6. Perminder S, Sachdev and Xiaohua Chen. Neurosurgical treatment of mood disorders: traditional psychosurgery and the advent of deep brain stimulation, *Current Opinion in Psychiatry* 2008, 22:25-31.
7. Leinonen E. Biologisten hoitojen kehitys 1900-luvun psykiatriassa. *Suomen Lääkärelehti*. 2010;65(35)2771-2775.
8. Malone DA. Use of deep brain stimulation in treatment-resistant depression. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2010;3(77)77-80.
9. Sanchez P. Is Deep brain stimulation a form of psychosurgery? *Australian psychiatry* 2007; 15:197-204.
10. Howland RH. Neurosurgical Approaches to Therapeutic Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Journal of Psychosocial Nursing*. 2008; 46:4:15-19.
11. Department of Neurosurgery, University of Pittsburgh. Deep brain stimulation.[www-dokumentti] 11-2001. [haettu 5.11.2011] <http://www.neurosurgery.pitt.edu/imageguided/movement/stimulation.html>
12. Binder DK, Rau GM, Starr PA. Risk factors for hemorrhage during microelectrode-guided deep brain stimulator implantation for movement disorders. *Neurosurgery*. 2005;56(4):722-32.
13. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet*. 1999;354(9189):1526.
14. Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, Albucher RC, Harrigan M, Taylor SF, Martis B, Giordani B. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*. 2005;57(5):510-6.
15. Mindus P, Rasmussen SA, Lindquist C. Neurosurgical treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: Implications for understanding frontal lobe function. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994;6:467-477.

16. Okun MS, Mann G, Foote KD, Shapira NA, Bowers D, Springer U, Knight W, Martin P, Goodman WK. Deep brain stimulation in the internal capsule and nucleus accumbens region: responses observed during active and sham programming. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007;78(3):310-4.
17. Rauch SL, Dougherty DD, Malone D, Rezaei A, Friehs G, Fischman AJ, Alpert NM, Haber SN, Stypulkowski PH, Rise MT, Rasmussen SA, Greenberg BD. A functional neuroimaging investigation of deep brain stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Neurosurgery*. 2006;104(4):558-65.
18. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, du Montcel ST, Yelnik J, Chereau I, Arbus C, Raoul S, Aouizerate B, Damier P, Chabardes S, Czernecki V, Ardouin C, Krebs MO, Bardinet E, Chaynes P, Burbaud P, Cornu P, Derost P, Bougerol T, Bataille B, Mattei V, Dormont D, Devaux B, Verin M, Houeto JL, Pollak P, Benabid AL, Agid Y, Krack P, Millet B, Pelissolo A, STOC Study Group. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(20):2121-34.
19. Goodman WK, Foote KD, Greenberg BD, Ricciuti N, Bauer R, Ward H, Shapira NA, Wu SS, Hill CL, Rasmussen SA, Okun MS. Deep brain stimulation for intractable obsessive compulsive disorder: pilot study using a blinded, staggered-onset design. *Biological Psychiatry*. 2010; 67(6):535-42.
20. Denys D, Mantione M, Figeet M, van den Munckhof P, Koerselman F, Westenberg H, Bosch A, Schuurman R. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2010; 67(10):1061-8.
21. Huff W, Lenartz D, Schormann M, Lee SH, Kuhn J, Koulousakis A, Mai J, Daumann J, Maarouf M, Klosterkötter J, Sturm V. Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year. *Clinical Neurology & Neurosurgery*. 2010;112(2):137-43.
22. Jimenez-Ponce F, Velasco-Campos F, Castro-Farfan G, Nicolini H, Velasco AL, Salin-Pascual R, Trejo D, Criales JL. Preliminary study in patients with obsessive-compulsive disorder treated with electrical stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurgery*. 2009;65:203-9.
23. de Koning PP, Figeet M, van den Munckhof P, Schuurman PR, Denys D. Current status of deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a clinical review of different targets. *Current Psychiatry Reports*. 2011;13(4):274-82.
24. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwab JM, Kennedy SH. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. 2005; 45(5):651-60.
25. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock C, Kennedy SH. Subcallosal Cingulate Gyrus Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Biological Psychiatry*. 2008;64:461-467.
26. Malone DA Jr, Dougherty DD, Rezaei AR, Carpenter LL, Friehs GM, Eskandar EN, Rauch SL, Rasmussen SA, Machado AG, Kubu CS, Tyrka AR, Price LH, Stypulkowski PH, Giftakis JE, Rise MT, Malloy PF, Salloway SP, Greenberg BD. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*. 2009;65(4):267-75.

27. McNeely HE, Mayberg HS, Lozano AM, Kennedy SH. Neuropsychological Impact of Cg25 Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression Preliminary Results Over 12 months. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 2008;196:405-410.
28. Haq IU, Foote KD, Goodman WG, Wu SS, Sudhyadhom A, Ricciuti N, Siddiqui MS, Bowers D, Jacobson CE, Ward H, Okun MS. Smile and laughter induction and intraoperative predictors of response to deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder. *Neuroimage*. 2011;54:1:S247-55.
29. Greenberg BD, Gabriels LA, Malone DA Jr, Rezai AR, Friehs GM, Okun MS, Shapira NA, Foote KD, Cosyns PR, Kubu CS, Malloy PF, Salloway SP, Giftakis JE, Rise MT, Machado AG, Baker KB, Stypulkowski PH, Goodman WK, Rasmussen SA, Nuttin BJ. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Molecular Psychiatry*. 2010;15(1):64-79.
30. Rabins P, Appleby BS, Brandt J, DeLong MR, Dunn LB, Gabriëls L, Greenberg BD, Haber SN, Holtzheimer III PE, Mari Z, Mayberg HS, McCann E, Mink SP, Rasmussen S, Schlaepfer TE, Vawter DE, Vitek JL, Walkup J, Mathews DJH. Scientific and Ethical Issues Related to Deep Brain Stimulation for Disorders of Mood, Behavior and Thought. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(9)931-937.