

**AIVOJEN SYVIEN OSIEN STIMULAATIO
HOITORESISTENTISSÄ MASENNUKSESSA**

**Anne-Maria Vainionpää
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Maaliskuu 2012**

VAINIONPÄÄ ANNE-MARIA:
AIVOJEN SYVIEN OSIEN STIMULAATIO HOITORESISTENTISSÄ MASENNUKSESSA

Kirjallinen työ, 47 s.
Ohjaajat: LT Kaija Huuhka ja professori Esa Leinonen
Maaliskuu 2012

Avainsanat: hoitoresistentti masennus, deep brain stimulation, DBS

Masennus on yleinen mielenterveyden häiriö. Kliinisesti merkittävän masennuksen vuosiprevalenssi suomalaisessa aikuisväestössä on 6,5 % ja vakavan masennustilan noin 5 %. Myös kansanterveyden kannalta masennus on keskeinen mielenterveyden häiriö. Tämä johtuu masennustilojen yleisyydestä väestössä jo nuorissa ikäryhmissä, niiden suuresta hoidon tarpeesta, masennuksesta aiheutuvasta työ- ja toimintakyvyttömyydestä sekä itsemurhakuolleisuudesta.

Masennuksen hoidossa voidaan käyttää vaikuttavaksi osoitettua psykoterapiaa, depressiolääkehoitoa tai molempia yhtäaikaaisesti sekä joissakin tapauksissa sähköhoitoa, transkraniaalista magneettistimulaatiohoitoa tai kirkasvalohoitoa. Noin kaksi kolmasosa masennuslääkettä säännöllisesti käyttävistä saa selvän hoitovasteen. Kuitenkin vain noin kolmasosa potilaista hyötyy huomattavasti ensimmäisestä hoitoyrityksestä ja seuraavilla hoitoyrityksillä hyötyvien osuus aina vain pienenee. Jos kaksi asianmukaisesti toteutettua lääkehoitoyritystä ei ole johtanut selvään vasteeseen, on kyseessä ns. hoitoresistentti masennus.

Aivojen syvien osien pitkäaikainen sähköstimulaatio (deep brain stimulation, DBS) on 1950-luvulla kehitetty menetelmä, jolla on nykyään vakiintunut asema Parkinsonin taudin oireiden hoidossa. DBS:ää on tutkittu myös mm. epilepsian, sarjoittaisen päänsäryn, Touretten syndrooman, dystonian ja vapinasairauksien hoidossa. Psykiatrisissa häiriöissä DBS on ollut käytössä ja tutkimuksen kohteena pakko-oireisen häiriön, hoitoresistentin masennuksen ja myös laihuushäiriön hoidossa.

Tässä työssä tarkastellaan aivojen syvien osien stimulaatiota hoitoresistentin masennuksen hoidossa käsittelevää kirjallisuutta. Työn tavoitteena on selvittää, minkälaisia tuloksia DBS:llä on saatu hoitoresistentin masennuksen hoidossa ja mille aivoalueille elektrodeja on asennettu. Lisäksi tarkastellaan, millä kriteereillä potilaita on hoitomuotoon valittu sekä millaisia riskejä tai komplikaatioita hoitomuotoon voi liittyä.

DBS:ää masennuksen hoidossa käsittelevissä tutkimuksissa stimulaatiokohteeksi on valittu eri aivoalueita. Eri tutkimuksissa ja eri aivoalueille asennetuilla DBS:llä saadut masennuksen hoitotulokset ovat kuitenkin samankaltaisia. Tutkimuksesta riippuen 29–55 % potilaista sai kliinisesti merkittävän vasteen ja 30–35 % potilaista oli remissiossa vuoden stimulaation jälkeen. Tutkimuksissa havaitut DBS:n haittavaikutukset olivat suurelta osin ohimeneviä ja hoidettavissa stimulaattoria säätämällä. Kyseessä on kuitenkin invasiivinen hoitomuoto, jolla saattaa olla myös vakavia haittavaikutuksia. DBS soveltuu siten käytettäväksi vain hyvin valikoidulle osalle vaikeaa masennusta sairastavista potilaista, jotka eivät ole saaneet vastetta asianmukaisesti toteutetuista masennuksen hoidossa tehokkaiksi osoitetuista hoitomuodoista. Hoitoresistentin masennuksen hoidossa DBS on vielä kokeellinen hoitomuoto. Ennen DBS:n laajempaa käyttöä hoitoresistentin masennuksen hoidossa sen pitkäaikaisesta tehosta ja turvallisuudesta varmistuminen on tärkeää. Tähänastiset tutkimustulokset ovat lupaavia, ja DBS saattaa tulevaisuudessa olla uusi hoitovaihtoehto vaikeaa ja hyvin hoitoresistenttiä masennusta sairastaville potilaille.

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	1
2	HOITORESISTENTTI MASENNUS	3
2.1	Masennuksen määritelmä ja diagnoosi.....	3
2.2	Masennuksen hoitomuodot.....	5
2.2.1	Lääkehoito.....	6
2.2.2	Psykoterapia	8
2.2.3	Masennuksen muut hoitomuodot	9
2.3	Hoitoresistentti masennus.....	11
2.3.1	Hoitoresistentin masennuksen määritelmä.....	11
2.3.2	Hoitoresistentin masennuksen lääkehoito	13
2.4	Masennuksen neuroanatomia	16
3	AIVOJEN SYVIEN OSIEN STIMULAATIO	18
3.1	Käyttöaiheet.....	18
3.2	Leikkauksen kulku	19
3.3	Riskit ja komplikaatiot	20
3.4	Vaikutusmekanismi.....	21
4	AIVOJEN SYVIEN OSIEN STIMULAATIO HOITORESISTENTISSÄ MASENNUKSESSA	23
4.1	Kirjallisuushaun toteutus.....	23
4.2	Masennuksen hoidossa stimuloitavat aivoalueet.....	24
4.2.1	Subcallosal cingulate gyrus.....	24
4.2.2	Nucleus accumbens.....	25
4.2.3	Ventral internal capsula	26
4.2.4	Lateral habenula.....	26
4.3	Potilaiden valintakriteerit	27
4.4	Aivojen syvien osien stimulaatiolla masennuksen hoidossa saavutetut tulokset.....	29
4.4.1	SCG-DBS.....	29
4.4.2	NAcc-DBS	32
4.4.3	VC/VS-DBS.....	33
4.4.4	LHb-DBS	34
4.4.5	Yhteenvedo tuloksista.....	35
4.5	Haittavaikutukset, komplikaatiot ja vaikutukset kognitioon.....	37
5	POHDINTA	40
	LÄHTEET.....	43

1 JOHDANTO

Masennus on yleinen mielenterveyden häiriö. Terveys 2000 –tutkimuksen perusteella kliinisesti merkittävän masennuksen vuosiprevalenssi suomalaisessa aikuisväestössä on 6,5 % ja vakavan masennustilan 4,9 % (Pirkola ym. 2005). Masennustilat ovat naisilla noin 1,5–2 kertaa yleisempiä kuin miehillä (Depressio: Käypä hoito -suositus 2010). Naissukupuolen lisäksi masennukseen sairastumisen riskiä lisääviä tekijöitä ovat mm. nuori aikuisikä tai keski-ikä, matala sosioekonominen asema, matala koulutus- tai tulotaso, avioero tai leskeksi jääminen, työttömyys ja tupakointi tai nikotiiniriippuvuus (Isometsä 2009).

Myös kansanterveyden kannalta masennus on keskeinen mielenterveyden häiriö ja ylipäättään yksi yleisimpiä kansanterveysongelmia kaikki sairaudet mukaan lukien. Tämä johtuu masennustilojen yleisyydestä väestössä jo nuorissa ikäryhmissä, suuresta hoidon tarpeesta, masennuksesta aiheutuvasta työ- ja toimintakyvyttömyydestä sekä masennukseen liittyvästä itsemurhakuolleisuudesta ja -yrityksistä. (Isometsä 2009.) Suomessa masennuksen vuoksi alkaneiden sairauspäiväraha- ja työkyvyttömyyseläkkeiden lukumäärät ovat kaksinkertaistuneet 1990-luvulta alkaen. Vuonna 2007 masennuksen perusteella alkoi yli 32 000 sairauspäivärahaa ja uudelle työkyvyttömyyseläkkeelle jäi 4 600 henkilöä. Masennuksen aiheuttamia kustannuksia kertyy myös vajaatehoisista työsuorituksista ja hoitojärjestelmän kuluista. (Depressio: Käypä hoito -suositus 2010.) Vaikka työikäisten miesten itsemurhien määrä on vähentynyt viimeisten parinkymmenen vuoden aikana, työikäisten naisten itsemurhien määrä on säilynyt viime vuosikymmenet samansuuruisena. Vuonna 2009 työikäisten miesten itsemurhia oli 630 ja naisten 232. (SVT: Kuolemansyyt 2009.) Merkittävä osa itsemurhaan kuolleista on kärsinyt mielenterveyden häiriöistä.

Masennustila diagnosoidaan yhtenevien kriteereiden mukaan. Masennuksen hoidossa voidaan käyttää vaikuttavaksi osoitettua psykoterapiaa, masennuslääkehoitoa tai molempia yhtäaikaaisesti sekä joissakin tapauksissa psykiatrista sähköhoitoa, transkraniaalista magneettistimulaatiohoitoa tai kirkasvalohoitoa. Valtaosa masennuspotilaista voidaan hoitaa perusterveydenhuollossa. Psykiatriseen erikoissairaanhoidon lähettäminen on aiheellista, kun kyseessä on vaikea-asteinen tai psykoottinen masennustila, lääkehoidolle resistentti masennustila tai vaikeasti monihäiriöinen tai itsetuhoinen potilas. Potilas on syytä ohjata erikoissairaanhoidon myös, mikäli masennus uhkaa

potilaan pidempiaikaista työ- ja toimintakykyä perusterveydenhuollon hoidosta huolimatta. (Depressio: Käypä hoito -suositus 2010.)

Aivojen syvien osien pitkäaikainen sähköstimulaatio (deep brain stimulation, DBS) on alkujaan 1950-luvulla kehitetty menetelmä, jolla on nykyään vakiintunut asema Parkinsonin taudin oireiden hoidossa. Lisäksi DBS:ää on tutkittu mm. epilepsian, sarjoittaisen päänsäryn, Touretten syndrooman, dystonian ja vapinasairauksien hoidossa. Psykiatriassa DBS on ollut tutkimuskohteena ja sitä on käytetty pakko-oireisen häiriön, hoitoresistentin masennuksen ja laihuushäiriön hoidossa. (Blomstedt ym. 2011.) Vaikka DBS on osoitettu kliinisesti tehokkaaksi hoitomenetelmäksi erilaisissa neurologisissa ja psykiatrisissa sairaustiloissa ja häiriöissä, sen terapeuttista mekanismia ei vielä täysin ymmärretä (Giacobbe ym. 2009). Menetelmässä aivojen syviin osiin tarkkaan paikannetuille aivoalueille asennetaan kirurgisesti elektrodit, joiden kautta aivoihin johdetuilla sähköimpulsseilla hillitään yliaktiivisten aivoalueiden ja hermorojen toimintaa. Sähköimpulssien taajuutta ja pulssinleveyttä sekä jännitettä säätämällä määritetään kullekin potilaalle yksilöllisesti optimaaliset stimulaatioparametrit (Blomstedt ym. 2011). Masennuksen hoidossa aivojen syvien osien stimulaatio on tällä hetkellä kokeellinen menetelmä.

Tässä tutkimuksessa tarkastellaan aivojen syvien osien stimulaatiota hoitoresistentin masennuksen hoidossa käsittelevää kirjallisuutta. Tavoitteena on mm. selvittää, minkälaisia tuloksia DBS:llä on saatu hoitoresistentin masennuksen hoidossa ja mille aivoalueille elektrodeja on eri tutkimuksissa asennettu, millä kriteereillä potilaita on hoitomuotoon valittu sekä millaisia riskejä tai komplikaatioita hoitomuotoon voi liittyä.

2 HOITORESISTENTTI MASENNUS

Masennustila on yleinen, herkästi uusiutuva ja osalla potilaista myös kroonistuva oireyhtymä. Masennustilan synty voidaan ymmärtää monitekijäisenä prosessina, jossa perimä, temperamentti, varhaiset traumat, ajankohtainen stressi ja näiden tekijöiden keskinäiset, kumulatiiviset vaikutukset ovat altistavia tekijöitä (Melartin ja Isometsä 2009). Suurin osa masennustiloista ilmaantuu jonkin merkittävän kielteisen elämäntapahtuman jälkeen. Kielteisiin elämäntapahtumiin liittyvä akuutti tai krooninen psykososiaalinen stressi on masennuksen keskeinen riskitekijä. Vaikeissa elämäntilanteissa kokemus ympäristöltä saadusta tuesta voi suojata masennukselta. (Melartin ja Isometsä 2009.) Useissa tutkimuksissa on osoitettu joidenkin lapsuudenaikaisten vakavien kielteisten elämäntapahtumien kuten vanhemman kuoleman, fyysisen ja emotionaalisen kaltoin kohtelun sekä seksuaalisen hyväksikäytön lisäävän masennuksen ja muiden mielenterveyshäiriöiden riskiä aikuisiällä (Widom ym. 2007, Melartin ja Isometsä 2009). Lapsuudessa koettu vakava stressi voi vaikuttaa pysyvästi stressinsäätelyjärjestelmien toimintaan, millä on sekä lyhyt- että pitkäkestoisia vaikutuksia psyykkiseen ja somaattiseen terveyteen (Karlsson ym. 2007). Kaikkien masennustilojen taustalla ei silti ole traumakokemuksia, eivätkä kaikki traumoja kokeneet masennu. Lapsen kokemuksen muodostuminen mielenterveyden häiriöille altistavaksi riippuu lukuisista tekijöistä, kuten perimästä, temperamentista, saadusta hoivasta, iästä, stressin kestosta ja myöhemmistä korjaavista kokemuksista. (Melartin ja Isometsä 2009.) Kaksostutkimukset osoittavat, että depressioalttius on ainakin osin periytyvää. Toisaalta masennustilat ovat sekä geneettisesti että oirekuvaltaan heterogeenisiä. (Melartin ja Isometsä 2009.) Toistaiseksi ei ole todennettu yhtään geenimuunnosta, joka suoraan selittäisi masennuksen esiintymistä (El Hage ym. 2009). Todennäköistä on, että ainakin osa alttiusgeenien kielteisistä vaikutuksista ilmenee vain tiettyjen ympäristötekijöiden vallitessa. Sairastumisriskiin vaikuttavat siten lukuisat geenit, niiden mahdolliset yhdysvaikutukset ja ympäristötekijät yhdessä. (Melartin ja Isometsä 2009.) Yhden geenivariantin vaikutus depressioriskiin on joka tapauksessa pieni.

2.1 Masennuksen määritelmä ja diagnoosi

Masennukselle on tyypillistä matala mieliala, mielihyvän kokemuksen puute ja voimavarojen vähentyminen. Masennustila diagnosoidaan Suomessa kansainvälisen diagnoosiluokitusjärjestelmän ICD-10:n mukaan (WHO 1992). Masennustilan oirekriteerejä ovat

masentunut mieliala suurimman osan aikaa, kiinnostuksen tai mielihyvän menettäminen asioihin, jotka ovat tavallisesti kiinnostaneet tai tuottaneet mielihyvää sekä vähentyneet voimavarat tai poikkeuksellinen väsymys. Muita oirekriteerejä ovat itseluottamuksen tai omanarvontunnon väheneminen, perusteettomat tai kohtuuttomat itsetsyytökset, toistuvat kuolemaan tai itsemurhaan liittyvät ajatukset tai itsetuhoisen käyttäytyminen, subjektiivinen tai havaittu keskittymisvaikeus, joka voi ilmetä myös päättämättömyytenä tai jatkailuna, psykomotorinen muutos (kiihtymys tai hidastuneisuus), joka voi olla subjektiivinen tai havaittu, unihäiriöt ja ruokahalun lisääntyminen tai väheneminen, johon liittyy painon muutos. Masennustilan diagnoosi edellyttää, että ensimmäisestä kolmesta kriteeristä täyttyy vähintään kaksi ja kaikista kymmenestä kriteerioireesta esiintyy vähintään neljä. Lisäksi havaittuja masennustilan oireita on esiintynyt yhtäjaksoisesti vähintään kahden viikon ajan ja oireet ovat vaikeusasteeltaan kliinisesti merkittäviä. Masennuksen vaikeusastetta arvioidaan ICD-10:ssä oireiden lukumäärän mukaan (lievä 4–5, keskivaikea 6–7 ja vaikea kolme ensimmäistä ja yhteensä 8–10 oiretta), mutta sitä voidaan arvioida myös oiremittareiden esim. Hamiltonin depressioasteikon (Hamilton Depression Rating Scale, HAMD), Montgomery–Åsbergin depressioasteikon (Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale, MADRS) ja Beckin depressioasteikon (Beck Depression Inventory, BDI) avulla tai masennustilaan liittyvän toimintakyvyn heikkenemisen perusteella (Beck ym. 1961, Hamilton 1960, Montgomery ja Åsberg 1979). (Depressio: Käypä hoito -suositus 2010.) Psykoottisessa masennustilassa esiintyy masennusoireiden lisäksi harhaluuloja tai hallusinaatioita.

Yhdysvalloissa ja usein kansainvälisessä kirjallisuudessa depressio määritellään DSM-IV-kriteerien mukaisesti (APA 2000). DSM-IV:n masennustilan diagnoosi ei eroa kovin merkittävästi ICD-10:n masennusdiagnoosista, joskin DSM-IV vaatii yhden oireen enemmän eli yhteensä viisi kliinisesti merkittävää kärsimystä tai haittaa aiheuttavaa oiretta, jotka ovat esiintyneet vähintään kahden viikon ajan. Oireet eivät saa johtua ruumiillisesta häiriöstä. DSM-IV-oirekriteerejä ovat masentunut mieliala, merkittävästi vähentynyt mielenkiinto tai mielihyvän kokeminen, merkittävä painon lasku tai nousu, unettomuus tai liiallinen nukkuminen, psykomotorinen kiihtyneisyys tai hitaus, väsymys tai voimattomuus, arvottomuuden tunteet tai kohtuuttomat tai aiheettomat syyllisyydentunteet, toistuva kuoleman ajattelu, itsemurha-ajatukset tai itsemurhayritys tai -suunnitelma. Masennustilan diagnoosiin vaaditaan siis vähintään viisi oiretta ja vähintään yksi oireista on joko masentunut mieliala tai mielenkiinnon ja mielihyvän menettäminen. (Isometsä 2009.)

Erotusdiagnostisesti masennustila on tärkeä erottaa kaksisuuntaisesta mielialahäiriöstä, jossa henkilöllä on aiemmin esiintynyt yksi tai useampi maaninen, hypomaaninen tai sekamuotoinen sairausjakso. On myös aiheellista selvittää, ettei masennus johdu suoraan jostakin somaattisesta

sairaudesta. Kliinisesti keskeisimpiä poissuljettavia somaattisia sairauksia ovat kilpirauhasen ja keskushermoston sairaudet sekä pahanlaatuiset taudit kuten tietyt syövä. Näiden lisäksi on suljettava pois potilaan käyttämän lääkehoidon (erityisesti kortikosteroidit ja eräät sydän- ja verenpainelääkkeet) sekä päihderiippuvuuden tai päihteiden väärinkäytön suoraan aiheuttamat masennustilat. (Isometsä 2009.) Masennusta sairastavilla potilailla monihäiriöisyys on myös yleistä. Masennuksen vuoksi hoitoa hakevista enemmistö kärsii samanaikaisesti myös jostakin muusta psyykkisestä oireyhtymästä, kuten ahdistuneisuus-, persoonallisuus- tai päihdehäiriöstä (Depressio: Käypä hoito -suositus 2010).

2.2 Masennuksen hoitomuodot

Masennuksen hoidossa voidaan käyttää biologisia, psykologisia tai potilaan sosiaaliseen ympäristöön vaikuttavia menetelmiä (Isometsä 2009). Hoitomuodon valintaan vaikuttavat sekä masennustilan vaikeusaste että eri hoitomuotojen saatavuus. Muita huomioon otettavia tekijöitä ovat mm. potilaan psykiatrinen monihäiriöisyys, kokemus aiempien hoitoyritysten tehosta ja haitoista, itsemurhavaara, toimintakyky, somaattinen terveydentila sekä potilaan omat toiveet. (Isometsä 2009.)

Masennuksen hoidossa yleisimmin käytetyt hoitomuodot ovat psykoterapia ja masennuslääkehoito. Masennuslääkkeet ja psykoterapia ovat yhtä tehokkaita hoitumuotoja lievissä ja keskivaikeissa masennustiloissa, joissa niitä voidaan käyttää vaihtoehtoisina tai yhtäaikaisesti. Vaikeissa ja psykoottisissa masennustiloissa on aina syytä käyttää masennuslääkehoitoa. Psykiatrinen sähköhoito on tehokas oirekuvaltaan vaikeassa tai psykoottisessa depressiossa. Sen käyttöä tulee harkita erityisesti silloin, kun lääkehoito ei ole tehonnut tai muutoin tarvitaan nopeasti tehoavaa hoitoa esimerkiksi itsemurhavaaran vuoksi. Psykiatrissa sähköhoitoa voidaan harkitusti käyttää myös keskivaikean, usealle lääkehoitoyritykselle resistentin masennustilan hoidossa. (Depressio: Käypä hoito -suositus 2010.)

Hoitomuodoista riippumatta masennuspotilas tarvitsee säännöllistä seurantaan sekä akuuttivaiheen aikana että vähintään puolen vuoden ajan sen jälkeen. Seurantakäynneillä kartoitetaan hoitosuunnitelman toteutumista, oiretason toipumista ja hoidon tuloksellisuutta. Hoidon tehoa voidaan arvioida kartoittamalla potilaan tilaa arviointiasteikkojen (esimerkiksi HAMD tai MADRS) tai kyselylomakkeiden (BDI) avulla. (Depressio: Käypä hoito -suositus 2010.)

2.2.1 Lääkehoito

Masennustilaa tai toistuvaa masennustilaa voidaan hoitaa tehokkaasti masennuslääkkeiden avulla (Depressio: Käypä hoito -suositus 2010). Aivojen monoaminergiseen hermovälitykseen (erityisesti serotoniini-, 5-HT, ja noradrenaliinisysteemeihin, NA) vaikuttavilla lääkkeillä on todettu selvä masennusta lievittävä vaikutus. Tällä tavoin vaikuttavia lääkkeitä ovat trisykliset masennuslääkkeet (tricyclic antidepressant, TCA), selektiiviset monoamiinioksidiaasin (MAO) estäjät (monoamine oxidase inhibitors, MAOI), selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI) sekä lukuisat muut masennuslääkkeet. (Holtzheimer ja Nemeroff 2006.)

Masennuksen hoitoon käytettävät lääkkeiden pääasialliset vaikutusmekanismit ovat

- 1) noradrenaliinin tai serotoniinin takaisinoton estäminen synapsiraossa (trisykliset masennuslääkkeet, SSRI, SNRI ja tietyt muut masennuslääkkeet)
- 2) serotoniinia, noradrenaliinia ja dopamiinia presynaptisessa hermopäätteessä hajottavan entsyymin, monoamiinioksidiaasin, toiminnan estäminen (MAOI)
- 3) presynaptisen ja/tai postsynaptisen monoamiinivälittäjänereseptorin toiminnan estäminen tai stimuloiminen jollakin muulla mekanismilla. (Holtzheimer ja Nemeroff 2006.)

Masennuslääkkeiden kliininen vaste alkaa hitaasti ja maksimaalinen teho saavutetaan vasta useiden viikkojen käytön jälkeen. Serotonergisen tai noradnergisen hermovälityksen tai molempien aktivoituminen on masennuslääkkeiden tärkein välitön vaikutusmekanismi (Nutt 2002 artikkelissa Isometsä ja Syvälahti 2004). Masennuslääkkeiden myöhemmin ilmaantuva vaste liittyy hermovälityksen herkkyuden muutoksiin, kohdaneuronien signaalitransduktiojärjestelmien ja geeniekspression aktivoitumiseen sekä hermokasvutekijöiden ja neuroprotektiivisten tekijöiden aktiivisuuden kasvuun (Isometsä ja Syvälahti 2004). Masennuslääkkeillä lienee sekä neurokemiallisia että neurotrofisia vaikutuksia (Manji ym. 2003). Selektiivisetkin lääkkeet vaikuttavat aivoissa laaja-alaisesti; serotoniiniselektiivisiä lääkkeitä käytettäessä myös noradrenaliinivaikutus voimistuu (Isometsä ja Syvälahti 2004).

Trisykliset masennuslääkkeet ja MAO:n estäjät ovat vanhimpia edelleen käytössä olevia masennuslääkkeitä. Trisykliset masennuslääkkeet estävät noradrenaliinin ja/tai serotoniinin takaisinottoa presynaptisessa hermopäätteessä. Toisaalta näillä lääkkeillä on myös monenlaisia

haittavaikutuksia. Tavallisimpia ovat antikolinergiset haittavaikutukset kuten suun kuivuminen, ummetus, näön hämärtyminen ja virtsaamisvaikeudet. Antihistaminergisia haittavaikutuksia ovat väsyttävä vaikutus ja painonnousu. (Isometsä 2009.)

SSRI- ja SNRI-lääkkeet ovat nykyään laajimmin käytettyjä masennuslääkkeitä, koska ne aiheuttavat trisyklisiä masennuslääkkeitä vähemmän sivuvaikutuksia ja toisaalta niillä on vähemmän haitallisia yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. SSRI-lääkkeet estävät selektiivisesti serotoniinin takaisinottoa presynaptiseen hermopäätteeseen. Niillä on suoraa vaikutusta noradrenaliini-, dopamiini-, asetyylikoliini- ja histamiinijärjestelmiin vasta hyvin korkeilla annoksilla. SNRI-lääkkeet puolestaan estävät sekä serotoniinin että noradrenaliinin takaisinottoa hermopäätteessä. SSRI- ja SNRI-lääkkeiden sivuvaikutukset liittyvät pääasiassa kohonneeseen serotoniinipitoisuuteen, ja niitä ovat mm. pahoinvointi, maha-suolikanavan oireet, päänsärky, univaikeudet, kiihtyneisyys ja seksuaaliset haittavaikutukset. Useimmat haittavaikutukset kuitenkin esiintyvät hoidon alussa ja lievittyvät käytön jatkuessa. (Holtzheimer ja Nemeroff 2006.) Seksuaaliset haitat saattavat jatkua pidempään.

Suomessa myynnissä olevia TCA-lääkkeitä ovat klomipramiini, trimipramiini, amitriptyliini, nortriptyliini ja doksepiini, SSRI-lääkkeitä ovat fluoksetiini, sitalopraami, paroksetiini, sertraliini, fluvoksamiini ja essitalopraami sekä SNRI-lääkkeitä ovat duloksetiini, milnasipraani ja venlafaksiini. Muiden masennuslääkkeiden ryhmään kuuluvia Suomessa käytössä olevia lääkkeitä ovat bupropioni, mirtatsapiini, mianseriini, tratsodoni ja agomelatiini. Selektiivisistä MAO:n estäjistä Suomessa on käytössä ainoastaan moklobemidi. (Lääkkeet ja hinnat 2011.)

Akuuttihoidon tavoitteena on täydellinen tai lähes täydellinen oireettomuus eli remissio (Depressio: Käypä hoito -suositus 2010). Seurannan aikana arvioidaan saavutettua lääkevastetta. Etenkin kliinisissä tutkimuksissa vasteen ja remission määrittelemiseen käytetään yleisesti vakiintuneiden oiremittareiden, kuten HAMD- tai MADRS-masennusasteikon perusteella asetettuja raja-arvoja. Useimmiten hoitovasteelle asetettu kriteeri on 50 %:n tai sitä suurempi alenema HAMD- tai MADRS-masennusasteikkojen pisteissä, kun taas remission raja-arvoina käytetään useimmiten alle kahdeksaa pistettä HAMD-asteikolla, 8–12 pistettä MADRS-asteikolla tai alle kymmentä pistettä Beckin 21-kohtaisessa masennuskyselyssä (Depressio: Käypä hoito -suositus 2010, Jääskeläinen ja Miettunen 2011, Lepola ja Koponen 2008). Remission saavuttamiseksi masennuksen akuuttivaiheen hoidossa on tärkeää oireiden nopea lievittyminen, jolloin mahdollistetaan parempi hoitoon sitoutuminen ja toisaalta remissio saavutetaan nopeammin (Lepola ja Koponen 2008). Ellei mitään viitettä hoitovasteesta ilmene neljän viikon kuluessa, voi jo tässä vaiheessa olla syytä vaihtaa

toiseen masennuslääkkeeseen. Yleensä vastetta on syytä arvioida kriittisesti, kun täyttä hoitoannosta on käytetty 6–8 viikon ajan. Ellei selvää vastetta ole havaittavissa, on tehoton lääke syytä vaihtaa toiseen. (Depressio: Käypä hoito -suositus 2010.)

Masennuslääkehoitoa on syytä jatkaa ensimmäisen masennusjakson jälkeen vähintään puolen vuoden ajan ja uusiutuneiden jaksojen jälkeen tätä pidempään (Isometsä 2009). Jatko- ja ylläpitohoidon tavoitteena on estää oireiden palaaminen ja uuden sairausjakson puhkeaminen. Tällöin keskeisiksi tekijöiksi nousevat jäännösoireiden vähäisyys ja hoidosta aiheutuvat haittavaikutukset. (Lepola ja Koponen 2008.) Masennuslääkehoitoa on syytä jatkaa pitkäaikaisena uusiutumisen estohoitona, jos potilas on elämänsä aikana kärsinyt toistuvista vähintään keskivaikeista masennustiloista. Ylläpitohoidon aloittaminen on suositeltavaa, kun kyseessä on kolmas elämänaikainen masennusjakso. Jos sairausjaksot ovat olleet vaikeita tai psykoottisia tai niihin on liittynyt vakavaa itsetuhoisuutta tai pitkäaikaista tai vaikeaa toimintakyvyn heikkenemistä, on syytä harkita pitkäaikaista ylläpitohoitoa jo varhemmin. Ylläpitohoidon avulla voidaan pienentää merkittävästi masennuksen uudelleen puhkeamisen todennäköisyyttä. (Depressio: Käypä hoito -suositus 2010.)

2.2.2 Psykoterapia

Masennustilojen hoidossa psykoterapioiden tavoitteena on saada potilas toipumaan ja toimintakyky paranemaan vaikuttamalla masennusta ylläpitäviin mielikuviin, ajattelumalleihin, tunne-elämään, minäkäsitykseen ja toimintatapoihin. Lyhytterapiat vaihtelevat kestoltaan muutamasta käyntikerrasta 20–30 käyntikertaan. Pitkäkestoista terapiaa annetaan tyypillisesti 1–3 kertaa viikossa vuodesta useaan vuoteen. (Depressio: Käypä hoito -suositus 2010.) Lyhytpsykoterapia sopii lähinnä potilaille, joilla on lievä tai korkeintaan keskivaikea masennustila, joiden ongelmat ovat kapea-alaisia ja joiden yleiset hoitosedellytykset ovat hyvät (Isometsä 2009). Masennuksen hoidossa vaikuttavaksi osoitettuja terapiamuotoja ovat kognitiivinen psykoterapia, interpersonaalinen terapia ja psykodynaaminen psykoterapia (Depressio: Käypä hoito -suositus 2010).

Psykodynaamisen ajattelun mukaan oireiden taustalla on osin tai kokonaan tiedostamattomia tekijöitä, joita potilas ei mielessään tunnista (Aaltonen ym. 2009). Psykodynaaminen terapia perustuu ajatukseen, että yksilön lapsuudenkokemukset ja aiemmat ratkaisemattomat ristiriidat vaikuttavat ihmisen nykyiseen elämäntilanteeseen. Psykodynaamisessa terapiassa pyritään

toistuvien ristiriitojen ymmärtämiseen, tiedostamiseen ja oivaltamiseen. (Cuijpers ym. 2008.) Terapian tavoitteena on masennustilalle altistavien kehityksellisten ongelmien selvittely ja minuuden vahvistaminen. Psykodynaamisessa lyhytpsykoterapiassa valitaan hoidon kohteeksi jokin tietty ongelma-alue, jonka käsittelyyn terapiassa keskitytään. Pidemmässä psykodynaamisissa psykoterapioissa on mahdollisuus käsitellä monimuotoisempia ongelmia perusteellisemmin kuin lyhytpsykoterapiassa eikä hoidossa rajata käsiteltävää aluetta samalla tavalla kuin lyhytpsykoterapiassa. (Isometsä 2009.)

Kognitiivisen psykoterapian lähtökohtana on, että potilaan uskomukset eli kognitiot liittyvät myös hänen tunnetilaansa, että nämä kognitiot ovat tietoisia tai voidaan muuttaa tietoisiksi ja näitä uskomuksia muuttamalla voidaan myös muuttaa potilaan tunnetilaa. Terapian tehtävänä on auttaa potilasta tunnistamaan masennusta synnyttävät ja sitä ylläpitävät uskomukset ja havaitsemaan tunteisiin liittyvät negatiiviset uskomukset eli negatiiviset automaattiset ajatukset. Kognitiivisen psykoterapian tavoitteena on masennustilaa aiheuttavien ja ylläpitävien asenne- ja käyttäytymismallien muuttuminen ja ongelmanratkaisukeinojen lisääntyminen. (Isometsä 2009.) Kognitiivista terapiaa voidaan toteuttaa lyhytterapiana tai pidempikestoisena terapiana (Aaltonen 2009).

Interpersoonallinen psykoterapia on alun perin masennuksen hoitoon kehitetty lyhytpsykoterapeuttinen hoitomuoto, jonka lähtökohtana on käsitys, että useimmat masennustilat alkavat jonkin kielteisen elämänmuutoksen jälkeen. Hoidon tavoitteena on auttaa potilasta tunnistamaan masennuksen alkuun liittyvä elämänmuutos ja löytää keinoja sopeutua muuttuneeseen elämäntilanteeseen. Interpersoonallisessa psykoterapiassa keskeistä on masennustilaa aiheuttavien ja ylläpitävien ihmissuhdeongelmien, rooliristiriitojen tai menetysten käsittely. Terapiassa keskitytään tähänhetkisiin vuorovaikutussuhteisiin. (Isometsä 2009.)

2.2.3 Masennuksen muut hoitomuodot

Psykiatrinen sähköhoito (electroconvulsive therapy, ECT) annetaan nukutuksen aikana johtamalla elektrodien kautta aivoalueen läpi heikko sähköärsyke. Hoidon tavoitteena on aiheuttaa potilaalle paikallisalkuinen, yleistyvä epileptinen purkaus, joka synnyttää toonis-kloonisen kouristuskohtauksen. Toistuvilla ja riittävän pitkäkestoisilla epileptisillä purkauksilla on todettu olevan etenkin vaikeaa masennusta tehokkaasti lievittävä vaikutus. Psykiatrissa sähköhoitoa annetaan tavallisesti 2–3 kertaa viikossa useimmiten yhteensä 6–12 kerran sarjahoitona. (Huuhka

2009, Partonen ym. 2009.) Psykiatrisen sähköhoidon keskeisiä käyttöaiheita ovat vaikeat, psykoottiset tai melankoliset masennustilat, vaikeaan masennukseen liittyvä itsemurhavaara ja lääkeresistentti vaikea masennustila. Psykiatrinen sähköhoito on vaikeissa masennustiloissa tehokkaampi ja nopeavaikutteisempi kuin masennuslääkehoito (Isometsä 2009). Psykiatrisen sähköhoidon tavallisin haittavaikutus on ohimenevä muistivaikeus. Vaikka psykiatrinen sähköhoito lievittää tehokkaasti vaikeaa masennustilaa, oireet uusiutuvat suurella osalla potilaista 2–4 kuukauden kuluessa hoidon päättymisestä. Lääkehoidolla voidaan osittain estää oireiden uusiutumista. (Partonen ym. 2009.) Psykiatrinen sähköhoito ei tavallisesti ole masennustilan ensisijainen hoitovaihtoehto, mutta sitä pidetään tehokkaimpana vaikean ja psykoottisen masennustilan akuuttihoitovaihtoehtona (Nemeroff 2007).

Masennustilan hoidossa psykiatrissa sähköhoitoa uudempi hoitomuoto on aivojen magneettistimulaatiohoito. Transkraniaalisessa magneettistimulaatiohoidossa (trans-cranial magnetic stimulation, TMS) aivoja stimuloidaan kallon läpi johdetulla magneettikentällä. Potilasta ei tarvitse nukuttaa hoidon ajaksi. (Isometsä 2009.) TMS on turvallinen hoitomuoto, ja sillä on vain vähän haittavaikutuksia. Hoidon teho on usein melko vaatimaton. Hoitomuoto soveltuu lievempien masennustilojen hoitamiseen potilaille, jotka eivät ole hoitoresistentejä. (Depressio: Käypä hoito -suositus 2010.)

Toinen uudempi masennuksen hoitomuoto on vagushermostimulaatio (vagus nerve stimulation, VNS). Stimulaattori asennetaan kirurgisesti rintakehän yläosaan ihon alle, ja siitä lähtevät stimulaatioelektrodit kiinnitetään vasemman vagushermon ympärille (Kaila ym. 2008). Tällä tavoin vasenta vagushermaa voidaan stimuloida sähköisesti. Vagushermostimulaatiohoidon mahdollinen kohderyhmä ovat potilaat, joilla on vaikea-asteinen masennustila ilman psykoottisia oireita eikä asianmukaisesti toteutetuilla, yleisesti hyväksytyillä hoitomenetelmillä ole saatu toivottua tulosta. Vagushermostimulaatiohoidosta vaikeassa masennustilassa on kuitenkin vasta vähän luotettavaa näyttöä ja vagushermostimulaatiota käytetään Suomessa hyvin harvoin masennustilojen hoidossa. Toisaalta esimerkiksi Yhdysvaltain viranomaiset ovat hyväksyneet kyseisen hoitomuodon. (Kaila ym. 2008.)

2.3 Hoitoresistentti masennus

2.3.1 Hoitoresistentin masennuksen määritelmä

Noin kaksi kolmasosaa masennuslääkettä säännöllisesti käyttävistä masennuspotilaista saa selvän vasteen lääkehoidosta, joka noin 40–50 %:lla merkitsee oireiden melko täydellistä häviämistä (remissio) noin 6–8 viikon aikana (Depressio: Käypä hoito -suositus 2010). Kuitenkin vain osa hyötyy ensimmäisestä hoitoyrityksestä. Amerikkalaisen STAR*D-tutkimuksen mukaan reilu kolmannes (36,8 %) potilaista sai remission ensimmäisestä lääkehoidosta ja toisen lääkehoitoyrityksen jälkeen noin 30 % saavutti remission. Kokonaisuudessa remissioluku 1–4 hoitoyrityksen jälkeen oli noin 70 %. Lisäksi havaittiin, että hoidosta hyötävien osuus pienenee aina siirryttäessä vasteeltaan riittämättömästä lääkehoitoyrityksestä seuraavaan erityisesti toisen hoitoyrityksen jälkeen. Myös mitä useampia hoitoyrityksiä remission saavuttamiseksi vaadittiin, sitä suurempi oli oireiston uusiutumisen (relapsin) riski. (Rush ym. 2006.)

Noin 15–30 % masennuspotilaista ei saa selvää lääkevastetta toisessakaan asianmukaisessa lääkehoitoyrityksessä (Isometsä ja Syvälahti 2004). Jos kaksi asianmukaisesti toteutettua lääkehoitoyritystä ei ole johtanut selvään vasteeseen, on kyseessä ns. lääkeresistentti masennustila (Depressio: Käypä hoito -suositus 2010). Jotta lääkehoitoyritys olisi asianmukainen, se on tehtävä tehokkaaksi osoitetulla masennuslääkkeellä, annosten on oltava vaikuttavia ja hoitoyrityksen on kestettävä vähintään neljä viikkoa, yleensä 6–8 viikkoa (Isometsä ja Syvälahti 2004). Lisäksi joidenkin määritelmien mukaan käytettyjen masennuslääkkeiden tulisi kuulua eri lääkeryhmiin (Emea 2002). Kyseisen tilan määritelmä ei ole täysin vakiintunut; joskus lääkeresistentistä masennustilasta puhutaan jo yhden epäonnistuneen lääkehoitoyrityksen jälkeen (Isometsä ja Syvälahti 2004).

Hoitoresistentin masennustilan arvioimiseksi ja luokittelemiseksi on pyritty kehittämään erilaisia malleja. Thasen ja Rushin (1997) mallissa hoitoresistentti masennustila jaetaan viiteen eri asteeseen (Taulukko 1). Taulukossa 2. on esitetty toinen hoitoresistentin masennustilan vaikeusastetta kuvaava malli, joka perustuu aiempien hoitoyritysten pisteyttämiseen niiden lukumäärän ja intensiteetin perusteella. Saadun pistemäärän suuruus kuvaa masennustilan hoitoresistenssin astetta. (Fava 2003.)

Syitä sille, miksi joku hyöttyy masennuslääkkeestä mutta toinen ei, tunnetaan huonosti. Lääkeresistentissä potilasryhmässä on todennäköisesti monia piirteitä, jotka yleisestikin liittyvät masennuksen huonompaan ennusteeseen. Tällaisia ovat masennuksen suurempi vaikeusaste, kroonisuus, aiempien masennusjaksojen suuri määrä ja psykiatrinen monihäiriöisyys. Lääkehoidon tuottama hyöty voi olla huonompi myös siksi, että erilaiset kasautuneet psykososiaaliset rasitetekijät, kuten läheisiin ihmissuhteisiin liittyvät menetykset ja ristiriidat, työttömyys ja sosiaaliseen syrjäytymiseen liittyvät ongelmat, ylläpitävät ja vahvistavat masennustilaa. Merkittäväällä osalla potilaista esiintyy myös somaattisia sairauksia, jotka voivat altistaa masennukselle tai vahvistaa masennustilaa. (Isometsä ja Syvälahti 2004.)

Taulukko 1. Thasen ja Rushin malli hoitoresistentin masennuksen vaikeusasteen arvioimiseksi (mukaeltu artikkelista Thase ja Rush 1997).

Taso 1	Epäonnistunut asianmukainen hoitoyritys yhdellä masennuslääkkeellä
Taso 2	Epäonnistunut asianmukainen hoitoyritys monoterapiana kahdella eri lääkeryhmään kuuluvalla masennuslääkkeellä
Taso 3	Taso 2 ja epäonnistunut hoitoyritys trisyklisellä masennuslääkkeellä
Taso 4	Taso 3 ja epäonnistunut hoitoyritys MAO:n estäjällä
Taso 5	Taso 4 ja puutteellinen vaste psykiatriseen sähköhoitoon

Taulukko 2. Hoitoresistentin masennuksen luokittelu Massachusetts General Hospital (MGH) -mallin mukaisesti (mukaeltu artikkelista Fava 2003).

1	Epäonnistunut asianmukainen vähintään 6 viikon mittainen hoitoyritys masennuslääkkeellä (1 piste jokaista hoitoyritystä kohden)
2	Masennuslääkeannoksen optimointi, lääkityksen keston optimointi tai toisen lääkehoidon yhdistäminen masennuslääkehoitoyritykseen (0,5 pistettä jokaista optimointimenetelmää kohden kuhunkin lääkehoitoyritykseen liittyen)
3	Psykiatrinen sähköhoito (lisätään kokonaispistemäärään 3)

Aiempien hoitoyritysten lukumäärän on todettu olevan hoitoresistentin masennustilan hoitovastetta luotettavimmin ennustava tekijä. Huono vaste masennuslääkitykseen ennakoii myös huonompaa

hoitotulosta myös muilla hoitokeinoilla, kuten vagushermostimulaatiolla, transkraniaalisella magneettistimulaatiolla, psykiatrisella sähköhoidolla. (Mathew 2008.) Lääkehoitokokeilun osoittautuessa tuloksettomaksi tulisi toisaalta myös arvioida uudelleen diagnoosin oikeellisuutta sekä harkita mahdollisia lisätutkimuksia somaattisen sairauden poissulkemiseksi (Fava 2003). Lisäksi on tärkeää tarkastella laajasti psykiatrista monihäiriöisyyttä (Isometsä ja Syvälahti 2004).

2.3.2 Hoitoresistentin masennuksen lääkehoito

Mikäli potilas ei ole saanut riittävää vastetta ensimmäisestä masennuslääkkeestä tai lääkkeen käyttö on sivuvaikutusten vuoksi lopetettu, masennuslääkkeen vaihtaminen toiseen on todennäköisesti hyödyllistä (Isometsä ja Syvälahti 2004). Siirtyminen SSRI-lääkkeen jälkeen eri lääkeryhmän masennuslääkkeeseen, esimerkiksi venlafaksiiniin tai mirtatsapiiniin, saattaa olla hieman tuloksellisempaa kuin SSRI-ryhmässä pysyminen (Isometsä ja Syvälahti 2004).

Kahden masennuslääkkeen yhtäaikainen käyttö on nykyisin varsin yleistä, mutta sitä koskeva tieteellinen näyttö on yhä puutteellista (Isometsä ja Syvälahti 2004). Kahden masennuslääkkeen yhdistäminen voi olla mielekäästä silloin, kun lääkkeet vaikuttavat synergistisesti, esimerkkinä serotoniinin takaisinoton estäjän ja postsynaptisia 5-HT_{2A}-reseptoreja salpaavan masennuslääkkeen, mirtatsapiinin, yhdistäminen (Isometsä ja Syvälahti 2004, Marek ym. 2003). Toinen mielekäs pyrkimys lääkeyhdistelmissä on saada aikaan primaaristi laajempi vaikutus hermovälitykseen yhdistämällä esimerkiksi SSRI-lääke noradrenaliinin takaisinottoa estävään reboksetiiniin tai dopamiinin ja noradrenaliinin takaisinottoa estävään bupropioniin. Toisaalta tehostettu vaikutus voi olla saavutettavissa jo yhdellä laajemmin vaikuttavalla lääkeaineella, esimerkiksi venlafaksiinilla suuremmilla annoksilla. (Isometsä ja Syvälahti 2004.) Joissakin tutkimuksissa on myös saatu parempia hoitotuloksia käytettäessä suurempaa SSRI-lääkeannosta monoterapiana kuin hoidettaessa SSRI-lääkkeen ja trisyklisen masennuslääkkeen yhdistelmällä (Shelton ym. 2010). Muutamissa tutkimuksissa on saatu viitteitä bupropionin ja SSRI- tai SNRI-lääkkeen yhdistelmän tehokkuudesta vaikeaa masennusta sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet riittävää hoitovastetta SSRI- tai SNRI-monoterapiahoidosta (Gulrez ym. 2012, Zisook ym. 2006).

Eräs hoitoresistentin masennuksen lääkehoitostrategia on augmentaatio eli eri lääkeryhmän lääkkeen lisääminen masennuslääkkeen rinnalle lääkehoitovasteen tehostamiseksi (Philip ym. 2010). Tällaisia vaihtoehtoja ovat esim. toisen polven psykoosilääkkeen tai buspironin

yhdistäminen SSRI-lääkkeeseen tai masennuslääkkeen ja litiumin yhteiskäyttö (Depressio: Käypä hoito -suositus 2010).

Masennuslääkkeen yhdistäminen litiumiin on kaikista lääkeresistentin depression hoitokeinoista parhaiten dokumentoitu. Litiumaugmentoinnin vaikutusmekanismit liittyvät sekä serotoniinivälityksen vahvistumiseen että litiumin neurotrofisiin vaikutuksiin. Litium voidaan yhdistää mihin tahansa masennuslääkkeeseen, mutta hoito edellyttää seerumin litiumpitoisuuden seuranta. (Isometsä ja Syvälahti 2004.) Litiumaugmentoinnin tehokkuus on osoitettu useissa tutkimuksissa, mutta suurimmassa osassa tutkimuksia on tutkittu litiumin yhteiskäyttöä trisyklisen masennuslääkkeiden kanssa. Tutkimuksia, joissa litium on lisätty käytössä olevaan SSRI-lääkitykseen, on tehty vain muutamia ja tulokset eri tutkimusten välillä ovat ristiriitaisia; joskin osassa tutkimuksia positiivisia. (Philip ym. 2010, Shelton ym. 2010.)

Masennuslääkkeen ja toisen polven psykoosilääkkeen yhdistelmä on hyödyllinen psykoottisen masennustilan hoidossa. Toisen polven psykoosilääkkeiden tehoa masennuslääkkeen lisänä on tutkittu myös hoitoresistentin masennustilan hoidossa. Aripipratsoli on osoittautunut tehokkaaksi augmentaatiolääkkeeksi usean eri masennuslääkkeen kanssa hoitoresistentissä masennuksessa (Philip ym. 2010). Myös olantsapiinin tehoa yhteiskäytössä SSRI-lääkkeen kanssa on tutkittu useissa tutkimuksissa. Tutkimustulokset olantsapiinin tehosta augmentaatiossa ovat osittain ristiriitaisia, mutta osa tutkimuksista tukee olantsapiinin tehoa lisälääkkeenä hoitoresistentissä masennuksessa. Lisäksi tutkimusten mukaan yhdistelmähoidolla hoitovaste saavutetaan monoterapiaa nopeammin. (Shelton ym. 2010.) Barbeen ym. (2004) tutkimuksessa olantsapiini osoittautui risperidonia, ketiapiinia ja tsiprasidonia tehokkaammaksi augmentaatiolääkkeeksi hoitoresistentissä masennuksessa. Risperidonin tehosta augmentaatiolääkkeenä on saatu positiivisia viitteitä (Shelton 2010), mutta osittain ristiriitaisten tulosten vuoksi sitä ei voitane pitää ensisijaisena vaihtoehtona (Philip ym.2010). Ketiapiinin käytöstä augmentaatiolääkkeenä hoitoresistentin masennuksen hoidossa on rajoitetusti tietoa, mutta joissakin tutkimuksissa on saatu myös positiivisia viitteitä sen tehosta yhteiskäytössä masennuslääkkeen kanssa (Shelton 2010).

Muiden lääkeryhmien lääkkeitä buspironia (5HT_{1A}-reseptorien osittainen agonisti) käytetään usein SSRI-lääkkeen augmentaatioon mm. hyvän siedettävyytensä takia. Lääkeresistenssissä masennustilassa sen tehosta on ristiriitaista tietoa (Isometsä ja Syvälahti 2004), mutta jotkut tutkimukset kuitenkin tukevat buspironin ja SSRI-lääkkeen yhteiskäyttöä hoitoresistentissä masennuksessa (Shelton ym. 2010).

Kilpirauhashormoneja on käytetty masennuslääkityksen tehon lisääjänä myös eutyreoottisilla potilailla (Isometsä ja Syvälahti 2004). Suurin osa tutkimuksista on tehty trijodityroniinilla (T3, ei myynnissä Suomessa) (Philip ym. 2010). Tyroksiinia (T4) koskevia lumekontrolloituja satunnaistettuja kokeita ei sen sijaan ole tehty (Isometsä ja Syvälahti 2004). Trijodityroniinin ja SSRI-lääkkeen yhteiskäytön tehosta eri tutkimuksissa saadut tulokset ovat osin ristiriitaisia, mutta osa tutkimuksista tukee trijodityroniinin tehoa augmentaatiolääkkeenä. Hyvänä puolena kilpirauhashormonin käytössä masennuslääkkeen rinnalla on sen hyvä siedettävyys ja eräisiin muihin augmentaatiovaihtoehtoihin verrattuna vähäiset sivuvaikutukset. (Shelton ym. 2010.)

Yksittäisissä tutkimuksissa on tutkittu myös monia muita augmentaatiomahdollisuuksia. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa käytettyjen epilepsialääkkeiden valproaatin ja karbamatsapiinin tehosta lääkeresistentissä yksisuuntaisessa masennustilassa ei ole vakuuttavaa näyttöä (Isometsä ja Syvälahti 2004). Lamotrigiinin mahdollisesta tehosta augmentaatiokeinona hoitoresistentissä masennuksessa on empiiristä tietoa, ja osa tutkimuksista tukee sen tehoa masennuslääkkeen lisänä. Tutkimustulokset ovat kuitenkin osin ristiriitaisia. (Shelton ym. 2010.) Lisää tutkimuksia tarvitaan, mutta lamotrigiini saattaa olla hyödyllinen tavanomaiselle hoidolle resistentissä masennuksessa (Isometsä ja Syvälahti 2004). Dopaminergisen transmission lisääminen on teoreettisesti mielenkiintoinen hoitomahdollisuus. Pieniä, avoimia tutkimuksia on tehty mm. pergolidista, amantadiinista ja pramipeksolista. Lisää tutkimuksia kuitenkin tarvitaan. (Isometsä ja Syvälahti 2004.) Avoimissa kokeissa on myös saatu viitteitä foolihapon mahdollisista hyödyistä (Isometsä ja Syvälahti 2004, Shelton ym. 2010). Lisäksi viime vuosina on kiinnostuttu omega-3- ja -6-rasvahappojen merkityksestä hermovälityksessä, erityisesti serotoniinin aineenvaihdunnassa (Isometsä ja Syvälahti 2004). Yksittäisissä tutkimuksissa on saatu viitteitä omega-3-rasvahappojen mahdollisesta tehosta masennuslääkkeiden lisänä (Shelton ym. 2010).

Yhteenvetona voidaan todeta, että päästrategioita lääkeresistentin masennustilan lääkehoidossa ovat

- 1) välittömän vaikutusmekanismin vaihtaminen toiseen; esimerkiksi siirtyminen serotoniinin takaisinotosta muuhun vaikutusmekanismiin
 - 2) siirtyminen yhteen välittäjäaineeseen kohdistuvasta masennuslääkkeestä laajemmin vaikuttavaan
 - 3) masennuslääkkeiden synergistinen yhtäaikaikäyttö
 - 4) lääkevaikutuksen tehostaminen (augmentointi) synergistisesti vaikuttavalla muulla lääkkeellä.
- (Isometsä ja Syvälahti 2004.)

Hoitoresistentissä vaikeassa masennustilassa myös muut hoitomuodot kuten psykiatrinen sähköhoito tulevat kyseeseen.

2.4 Masennuksen neuroanatomia

Aivojen rakenteellisen kuvantamistutkimuksen, magneettikuvauksen ja tietokonetomografian, löydökset ovat masennuspotilailla usein normaalit, mutta lieviä poikkeavuuksia voi esiintyä (Isometsä 2009, Melartin ja Isometsä 2009). Useissa tutkimuksissa masennuspotilailla on kuitenkin havaittu poikkeavuuksia aivojen eri osien rakenteissa. Kuvantamistutkimuksissa on havaittu harmaan aineen tilavuuden olevan pienentynyt orbitaalaisella ja mediaalisella prefrontaalaisella aivokuorella sekä ventraalisessa striatumissa. Lisäksi kolmannen aivokammion on havaittu olevan laajentunut. (Manji ym. 2003.) Masennusta sairastavilla potilailla on havaittu muutoksia myös amygdalan, anteriorisen cingulumin ja ventromediaalisen aivokuoren alueilla (Mayberg 2009). Hippokampuksen tilavuuden on todettu olevan jonkin verran pienentynyt etenkin vaikeita ja toistuvia masennusjaksoja sairastaneilla (Savitz ja Drevets 2009). Ruumiinavauksissa tehtyjen löydösten perusteella on havaittu masennusta sairastaneiden aivoissa gliasolujen katoa, mutta tämä solukato ei paikannu yhdelle tietylle aivoalueelle (Mayberg 2009).

Toiminnallisissa kuvantamistutkimuksissa on havaittu frontaalisen aivokuoren ja cingulumin alueen aktiivisuuden olevan poikkeavaa masennusta sairastavilla potilailla. Lisäksi tutkimuksissa on saatu viitteitä poikkeavasta aktiivisuudesta limbisillä ja paralimbisillä alueilla (amygdala, anteriorinen temporaalinen alue ja insulan alue) ja subkortikaalisilla alueilla (tyvitumake ja talamus). (Mayberg 2009.) Masennuspotilailla lateraalisen prefrontaalisen aivokuoren aineenvaihdunta on havaittu vaimentuneeksi kun taas mediaalisella prefrontaalaisella aivokuorella ja subgenuaal cingulate - alueella aineenvaihdunta on vilkastunut (Abosch ja Cosgrove 2008). Prefrontaalisen aivokuoren aktiivisuudella ja masennuksen vaikeusasteella on osoitettu olevan käänteinen riippuvuussuhde (Mayberg 2009). Masennuspotilailla tämän aivoalueen aineenvaihdunta on siis pienentynyt (Mayberg 2003). Masennuksen vaikeusasteen on osoitettu korreloivan myös subgenuaal cingulate - alueen yliaktiivisuuden kanssa siten, että ko. aivoalueen aineenvaihdunnan havaittiin lisääntyneen sitä enemmän, mitä korkeammat olivat HAMD-pisteet (Abosch ja Cosgrove 2008, Osuch ym. 2000).

Masennuksessa esiintyy mielialaan, kognitiivisiin toimintoihin ja motoriikkaan liittyviä oireita. Rauch (2003) on jakanut masennukseen liittyvät anatomiset rakenteet kahteen kategoriaan: dorsaaliseen ja ventraaliseen alueeseen. Dorsaaliseen alueeseen kuuluu anteriorinen, dorsaalinen ja lateraalinen prefrontaalinen kuorikerros, dorsal anterior cingulate -aivokuori sekä parietaalinen ja

premotorinen aivokuori. Ventraaliseen alueeseen puolestaan kuuluu subgenuaal anterior cingulate ja anterior insular -aivokuori sekä orbitofrontaalinen kuorikerros. Masennuksen kognitiivisten ja motoristen muutosten ajatellaan liittyvän dorsaalisen alueen epänormaaliin toimintaan, kun taas mielialaoireet selittyisivät paralimbisen ventraalisen alueen muuttuneella toiminnalla. Dorsaalisen alueen aktiivisuuden on havaittu pienentyneen masennusta sairastavilla potilailla kun taas ventraalisen alueen toiminta näyttäisi olevan yliaktiivista. (Rauch 2003.) Yksinkertaistettu yleiskuva aivojen toiminnan häiriöistä masennuksessa on, että aivokuoren aineenvaihdunta on vaimentunut ja limbisen järjestelmän aineenvaihdunta on vilkastunut (Melartin ja Isometsä 2009).

Aivojen kuvantamistutkimukset ovat siten vahvistaneet, että masentuneen aivot eivät toimi normaalisti; joidenkin aivoalueiden aineenvaihdunta on yliaktiivista, kun taas joidenkin aivoalueiden toiminta on vaimentunut (Giacobbe ym. 2009). Vaikeaa masennusta sairastavilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa on havaittu aivojen paikallisten alueiden aineenvaihdunnan normalisoituvan alkutilanteeseen verrattuna potilaan toivuttua masennuksesta. Potilailla, joita on hoidettu lääkehoidolla, psykoterapialla, psykiatrisella sähköhoidolla tai transkraniaalisella magneettistimulaatiolla, on todettu muutoksia kortikaalisilla (prefrontaalinen, ventraalinen prefrontaalinen ja parietaalinen), limbisillä ja paralimbisillä (pihtipoimu, amygdala ja insula) sekä subkortikaalisilla aivoalueilla. (Mayberg 2003.)

Kliinisten ja biokemiallisten tutkimusten, hermoston kuvantamislöydösten ja ruumiinavauksista saadun tiedon perusteella on epätodennäköistä, että masennus olisi yhden aivoalueen tai yhden välittäjäainesysteemin sairaus (Mayberg ym 2005). Sen sijaan masennuksen ajatellaan olevan moniulotteinen systeemitason häiriö, joka vaikuttaa erillisiin mutta toiminnallisesti muihin kytkeytyviin hermoratoihin (Mayberg 2003).

3 AIVOJEN SYVIEN OSIEN STIMULAATIO

3.1 Käyttöaiheet

Aivojen syvien osien stimulaatiossa (deep brain stimulation, DBS) aivoihin stereotaktisesti vietyjen elektrodien välityksellä aivokudokseen johdetaan jatkuvasti lyhyitä, korkeataajuisia sähköimpulsseja, joilla pyritään vaikuttamaan hermoverkkojen toimintaan (Kuhn ym. 2010). Aivoihin stereotaktisesti viedyillä elektrodeilla toteutettavaa aivojen syvien osien pitkäkestoista stimulaatiota alettiin tutkia psykiatristen sairauksien hoidossa 1950-luvun alussa (Sjöberg ja Blomstedt 2011). Varsinaisesti aivojen syvien osien stimulaatiota, DBS:ää, alettiin käyttää 1980- ja 1990-lukujen vaihteessa liikehäiriöiden, erityisesti Parkinsonin taudin, hoidossa (Blomstedt ym. 2011). Nykyään DBS:n tavallisin käyttöaihe on pitkälle edenneen Parkinsonin taudin oireiden lievitys, jolloin stimulaatiokohteeksi soveltuvat subtalaaminen tumake tai globus palliduksen sisäsyrjä. Parhaimmillaan hoito vähentää motorisia oireita, vapinaa, jäykkyyttä ja liikkeiden jähmeyttä sekä tasaa päivittäistä tilanvaihtelua useiden vuosien ajaksi. Maailmanlaajuisesti DBS:ää on käytetty jo kymmenientuhansien parkinson-potilaiden hoidossa. (Heikkinen ja Pälvimäki 2008.)

Viime vuosina DBS:n käyttöä on tutkittu myös epilepsian, Touretten syndrooman, vapinasairauksien, dystonian ja tiettyjen päänsärkytyyppien oireiden lievittämisessä ja hoidossa. Psykiatristen häiriöiden, kuten hoitoresistentin masennuksen, pakko-oireisen häiriön ja syömishäiriöiden hoidossa menetelmä on ollut myös tutkimuksen kohteena ja käytössä. (Sironi 2011.) Nykykäytännön mukaisesti psykiatristen häiriöiden neurokirurgisessa hoidossa käytetään nimenomaan aivojen syvien osien sähköstimulaatiota. Tämän menetelmän käyttöä puoltavat sen mini-invasiivisuus ja se, että toimenpide on reversiibeli. Elektrodien asentamisen yhteydessä syntynyt mikrotrauma ei aiheuta pysyviä muutoksia aivotoiminnassa. (Heikkinen ja Pälvimäki 2008.)

3.2 Leikkauksen kulku

DBS-toimenpiteessä stimulaatioelektrodit asennetaan molempiin aivopuoliskoihin ennalta valittuihin kohteisiin (Dumitriu ym. 2008). Aivoalue eli kohde, johon elektrodi asetetaan, riippuu hoidettavasta sairaudesta. DBS-laitteisto koostuu neljästä komponentista: stereotaktisesti haluttuun aivojen osaan vietävästä stimulaatioelektrodista, elektrodin paikoillaan pitävästä lukko-osasta, ohjelmoitavasta pulssigeneraattorista ja elektrodin pulssigeneraattoriin yhdistävästä johtimesta (Goodman ja Alterman 2012).

Leikkaus tehdään yleensä paikallispuudutuksessa potilaan ollessa hereillä, jotta stimulaation tehoa voidaan arvioida jo leikkauksen aikana etenkin Parkinsonin taudissa. Potilaalle tehdään varjoainetehosteinen MRI-kuvaus, josta paikannetaan elektrodien kohteena olevat aivoalueet ja verisuonirakenteet. Elektrodien koordinaatit lasketaan MRI-kuvasta tietokoneohjelman avulla. Tämä suunnitteluvaihe on erityisen tärkeä leikkauksen turvallisuuden kannalta; tässä vaiheessa elektrodien kulkureitit suunnitellaan nimenomaan verisuonirakenteita välttämällä. Leikkauspäivän aamuna potilaan kalloon kiinnitetään paikallispuudutuksessa kehikko, jossa on kupariset merkkilangat. Kehikon kanssa otetaan potilaan aivoista vielä CT-kuva, joka yhdistetään tietokoneella edellispäivänä otettuun MRI-kuvaan. CT-kuvalla varmistetaan merkkilankojen avulla koordinaattien paikat suhteessa potilaan aivoihin. Tämän jälkeen koordinaatit asetetaan ns. Lexelin stereotaktiseen kehikkoon, jonka avulla DBS-elektrodit ohjataan kohteeseen n. 1 mm tarkkuudella. DBS-elektrodeissa on neljä tietyllä etäisyydellä toisistaan olevaa kontaktia. (Blomstedt ym. 2011.) Kukin kontakti voidaan aktivoida toisistaan riippumatta (Dumitriu ym. 2008). Leikkauksen aikana kutakin kontaktia voidaan stimuloida ja samanaikaisesti arvioida stimulaation mahdollista tehoa ja sivuvaikutuksia. Kun elektrodin paikka on optimaalinen, se kiinnitetään kalloon. Seuraavassa vaiheessa pulssigeneraattori asennetaan yleisanestesian aikana solisluun alle ihonalaiskudokseen. Pulssigeneraattori yhdistetään stimulaatioelektrodeihin ihon alla kulkevien johtimien avulla. (Blomstedt ym. 2011.)

Psykiatrisia häiriöitä hoidettaessa stimulaattori ohjelmoidaan tavallisesti 1–2 päivää leikkauksen jälkeen. Elektrodien eri kontaktien jännitettä, pulssinleveyttä ja taajuutta muuttamalla etsitään yksilöllisesti kullekin potilaalle sopivat stimulaatioparametrit (Blomstedt ym. 2011). Erilaisten stimulaatioparametrikombinaatioiden suuri määrä tekee stimulaattorin säätämisestä haastavaa (Goodman ja Alterman 2012). Liikehäiriöitä hoidettaessa oikeat parametrit löytyvät tavallisesti jo muutaman säätökerran jälkeen. Psykiatrisissa häiriöissä sopivien stimulaatioparametrien löytäminen

on kuitenkin monimutkaisempaa, koska stimulaation välittömät vaikutukset ovat huomaamattomampia ja kokemusta on liikehäiriöiden hoitoon verrattuna vähemmän. (Blomstedt ym. 2011.) Psykiatrisissa häiriöissä stimulaation kliininen vaste voi tulla huomattavallakin viiveellä, ja lisäksi stimulaattorin säätäminen perustuu potilaan kertomien subjektiivisten oireiden muutokseen (Dumitriu ym. 2008).

3.3 Riskit ja komplikaatiot

Yleisesti ottaen DBS:ää pidetään turvallisena hoitomuotona ja siihen liittyvien komplikaatioiden riski on pieni. Toisaalta DBS:llä on myös potentiaalisesti vakavia haittavaikutuksia, joista potilaan tulee olla tietoinen. (Dumitriu ym. 2008.) DBS:n etuna on kuitenkin useimpien sivuvaikutusten palautuva luonne. Sivuvaikutuksia voidaan hallita stimulaatioparametreja muuttamalla tai kytkemällä stimulaattori pois toiminnasta. (Blomstedt ja Hariz 2006.)

DBS:n sivuvaikutukset ja komplikaatiot voidaan jakaa stimulaatiosta aiheutuviin sivuvaikutuksiin, laitteistosta johtuviin komplikaatioihin ja kirurgisiin komplikaatioihin (Blomstedt ym. 2011, Videnovic ja Metman 2008). Yleisimpiä stimulaatiosta aiheutuvia haittavaikutuksia Parkinsonin tautia hoidettaessa (sekä subtalaamista nucleusta että globus pallidus internusta stimuloitaessa) ovat olleet psykiatriset oireet ja käyttäytymisen muutokset (esim. sekavuus, masennus ja kognitiiviset muutokset) (Videnovic ja Metman 2008).

Laitteistosta johtuvat komplikaatiot voivat aiheutua laitteiston toimintahäiriöstä, elektrodiviasta, ulkopuolisesta sähkömagneettisesta vaikutuksesta tai infektiosta. Nämä komplikaatiot ovat harvinaisia. (Blomstedt ym. 2011.) Infektioriskin suuruus on Parkinsonin taudin stimulaattorihoidossa ollut laajoissa aineistoissa 2,4 %:n luokkaa (Videnovic ja Metman 2008). Yleensä infektiot eivät ole hengenvaarallisia ja ne voidaan hoitaa laitteiston poistamisella ja antibiootihoidolla (Goodman ja Alterman 2012). Kirurgisista komplikaatioista vakavin on aivokudoksen sisäinen verenvuoto (intracerebral haemorrhage, ICH). Laajoissa aineistoissa aivoverenvuodon riski on arvioitu noin 2 %:n suuruiseksi (Videnovic ja Metman 2008). Aivoverenvuoto voi olla pieni ja oireeton tai johtaa vakaviin neurologisiin puutosoireisiin (Blomstedt ym. 2011).

Pulssigeneraattorin virtalähteenä on paristo, joka on vaihdettava tietyin väliajoin. Pariston käyttöaikaan vaikuttaa kliinisen vasteen saavuttamiseksi tarvittavat stimulaatioparametrit.

Liikehäiriöitä hoidettaessa pariston vaihtoväli voi olla jopa 7–8 vuotta. Vaikka pariston vaihtaminen on kirurgisena toimenpiteenä lyhyt ja yksinkertainen, se lisää hoidon kokonaiskustannuksia. Ladattavilla virtalähteillä varustettujen pulssigeneraattorien kehitys on poistamassa tämän ongelman. (Goodman ja Alterman 2012.)

Psykiatristen häiriöiden hoidossa käytettävä DBS-laitteiston asentamisen leikkaustekniikka on kehitetty liikehäiriöiden hoidossa saatujen kokemusten perusteella. Monilta osin psykiatristen häiriöiden hoidossa käytetyt aivoalueet ovat kuitenkin liikehäiriöiden hoidossa stimuloitavia aivoalueita helpommin kohdennettavissa. Esimerkiksi nucleus accumbens (NAcc) ja subcallosal cingulate gyrus (SCG; Brodmannin alue 25) ovat anatomisina alueina laajempia ja paremmin T1-painotteisessa MRI-tutkimuksessa kuvautuvia kuin liikehäiriöiden hoidossa stimuloitavat aivoalueet. Toiseksi nämä alueet sijaitsevat aivojen osassa, jossa DBS:n mahdollisesti aiheuttamat sivuvaikutukset (kuten lihassupistukset, kivuliaat tuntoharhat tai katsedeviaatiot) ovat epätodennäköisempiä. Toisin kuin liikehäiriöitä hoidettaessa näillä aivoalueilla stimulaatio ei aiheuta välitöntä, jo leikkauksen aikana ilmenevää, positiivista vastetta, minkä vuoksi leikkaus voidaan kokonaisuudessaan tehdä myös yleisanestesiassa. Toisaalta välittömän stimulaatiiovasteen puuttumisen huonona puolena on leikkauksenaikaisen oikein kohdistetusta elektrodista saatavan palautteen puuttuminen. (Goodman ja Alterman 2012.)

3.4 Vaikutusmekanismi

Vaikka DBS on osoittautunut kliinisesti tehokkaaksi hoitomuodoksi useissa eri neuropsykiatrisissa sairauksissa, sen terapeutista vaikutusmekanismia ei täysin ymmärretä (Giacobbe ym 2009). Ennen syvän aivostimulaation mekanismin tarkastelua on tärkeää ymmärtää, miten sähköstimulaatio vaikuttaa aivokudoksessa. Aivokudoksen stimulaatio voi vaikuttaa solutasolla monin eri tavoin. Stimulaatio voi vaikuttaa suoraan elektrodeja ympäröivien neuronien soomaosiin, stimuloitavasta hermotumakkeesta lähteviin aksoneihin eli efferentteihin aksoneihin, muusta aivojen osasta tuleviin stimuloitavassa hermotumakkeessa synapsoiviin aksoneihin eli afferentteihin aksoneihin ja elektrodin läheltä kulkeviin toiselta aivoalueelta lähteneisiin ja eri aivoalueelle päättyviin aksoneihin. Lisäksi stimulaatio vaikuttaa eri tavoin eri solutyyppeihin. Hermosolujen stimulaatiiovaste riippuu myös stimulaatioparametreista kuten taajuudesta, amplitudista, pulssinleveydestä ja kestosta. (Dumitriu ym. 2008.)

DBS:n vaikutusmekanismia käsittelevät tutkimukset ovat keskittyneet pääasiassa selvittämään stimulaation vaikutuksia Parkinsonin taudin kannalta keskeisiin hermoverkkoihin (Dumitriu ym. 2008). Laajojen, sekä ihmisillä että eläinkokeilla, eri menetelmin tehtyjen tutkimusten perusteella on esitetty neljä DBS:n vaikutusmekanismia selittävää mallia (Dumitriu ym. 2008, McIntyre ym. 2004). Erään teorian mukaan stimulaatio estää aktiopotentiaalien synnyn neuroneissa vaikuttamalla jänniteherkkien ionikanavien toimintaan (depolarisaation estyminen) (Beurrier ym. 2001). Toisen mallin mukaan DBS:n toiminta perustuu neuronin postsynaptiseen inhibitioon stimulaation aktivoitessa ensisijaisesti inhibitorisia afferentteja hermosyitä (Dostrovsky ym. 2000). Urbanon ym. (2002) teorian mukaan DBS:n toiminta perustuu synapsien toiminnan estymiseen. Vaikka stimulaatioalueen solut eksitoituvat, signaalivälitys synapsissa estyy, koska korkeasta stimulaatiotaajuudesta johtuen hermovälittäjäaineet kuluvat loppuun. (Dumitriu ym. 2008.) Montgomeryn ja Bakerin (2000) esittämän mallin mukaan DBS:n mekanismin taustalla on patologisen hermoverkoston toiminnan muuttuminen stimulaation vaikutuksesta (Dumitriu ym. 2008).

Koska hoitoresistentin masennuksen hoidossa stimuloitavat aivoalueet ovat ominaisuuksiltaan ja solukoostumuksiltaan hyvin erilaisia kuin liikehäiriöiden hoidossa stimuloitavat aivojen osat, edellä kuvatut teoriat eivät välttämättä ole suoraan sovellettavissa tarkasteltaessa DBS:n vaikutusmekanismeja masennuksen hoidossa (Dumitriu ym. 2008). Lisäksi viive stimulaation aloituksesta kliinisen vasteen ilmenemiseen vaihtelee huomattavasti eri häiriöiden välillä. Liikehäiriöiden hoidossa vaste vapinaan ja rigiditeettiin saavutetaan sekunneissa tai minuuteissa, kun taas dystoniaan saadaan vaste vasta viikkojen stimulaation jälkeen (Krack ym. 2002). Psykiatrisia häiriöitä, kuten pakko-oireista häiriötä tai hoitoresistenttiä masennusta, hoidettaessa DBS:n hoitovaste alkaa ilmetä vasta viikkojen tai kuukausien kuluessa (Goodman ym. 2010, Lozano ym. 2008). Aivojen pitkäaikaisella stimulaatiolla on siten sekä lyhytkestoisia että pidemmän aikavälin vaikutuksia hermoverkkojen toimintaan (Johnson ym. 2008). DBS:n vaikutusmekanismi saattaaakin osittain liittyä hermosolujen ja synapsivälityksen muovautumiseen pitkäkestoisen stimulaation aikana (Shen ym. 2003). On mahdollista, että DBS:n vaste masennuksen hoidossa aiheutuu ainakin osittain synapsiyhteyksissä tapahtuneista muutoksista (Dumitriu 2008). DBS:n teho masennuksen hoidossa saattaa siten perustua, ainakin osittain, siihen, että DBS muuttaa hermoverkkojen epänormaalia aktiivisuutta ja pyrkii siten palauttamaan hermoston normaalia toimintaa (Lozano ym. 2008). DBS:n vaikutusmekanismia ei siis vielä täysin ymmärretä, mutta todennäköisesti sen vaikutustapa on moninainen ja taustalla on yhden vaikutustavan sijaan useita erilaisia mekanismeja (Benabid 2007).

4 AIVOJEN SYVIEN OSIEN STIMULAATIO HOITORESISTENTISSÄ MASENNUKSESSA

4.1 Kirjallisuushaun toteutus

Kirjallisuushaku tehtiin PubMed- ja Medline-tietokannoista etsimällä englanninkielisiä DBS:ää ja masennusta käsitteleviä artikkeleita. Hakutermeinä käytettiin PubMed-haussa ”depression” ja ”deep brain stimulation” yhdistelmää ja Medline-haussa ”major depressive disorder” ja ”deep brain stimulation” yhdistelmää. PubMed-haussa löytyi 513 artikkelia, ja Medline-haku antoi 285 artikkelia. Artikkelien valinta tehtiin otsikon ja tiivistelmän perusteella. DBS:ää pakko-oireiseen häiriöön liittyvän masennuksen hoidossa käsitteleviä artikkeleita ei valittu tähän katsaukseen. Samoin tutkimukset, joissa hoitoresistentin masennuksen lisäksi potilaalla oli jokin muu psykiatrinen häiriö tai aiemmin psykiatrisen tai neurologisen sairauden vuoksi tehty neurokirurginen toimenpide, jätettiin pois tästä katsauksesta. Saman tutkimusryhmän julkaisemista tutkimuksista valittiin viimeisin tai laajimmin tuloksia käsitellyt artikkeli.

Edellä kuvattujen hakukriteerien perusteella hakutuloksista valikoitui kolme alkuperäistutkimusta ja yksi tapausselostus, joissa DBS oli asennettu yhteensä 44:lle hoitoresistenttiä masennusta ja kahdelle kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoresistenttiä masennusjaksoa sairastavalle potilaalle. Kussakin tutkimuksessa elektrodit oli asennettu eri aivoalueille. Lisäksi löytyi yksi monikeskustutkimus, jonka potilasaineisto sisältyy mahdollisesti osittain jo yhteen edellä mainituista alkuperäistutkimuksista. Puigdemont ym. (2012) ovat myös julkaisseet lyhyen ja pidemmän aikavälin (1 vuosi) tulokset aivojen syvien osien stimulaatiosta hoitoresistentissä masennuksessa kahdeksalla potilaalla, joille DBS-elektrodit oli asennettu bilateraalaisesti subgenuaal cingulate gyrukseen (Broadmanin alueet 24–25). Näitä tuloksia ei ole käsitelty tässä katsauksessa, koska ko. alkuperäisartikkeli ei ollut kokonaisuudessaan käytettävissä.

4.2 Masennuksen hoidossa stimuloitavat aivoalueet

DBS:ää masennuksen hoidossa käsittelevissä tutkimuksissa on tarkasteltu stimulaation tehoa neljällä eri aivoalueella. Näitä aivoalueita ovat subcallosal cingulate gyrus (SCG), nucleus accumbens (NAcc), ventral internal capsule/ventral striatum (VC/VS) ja lateral habenula (LHb) (Bewernick ym. 2010, Lozano ym. 2008, Lozano ym. 2012, Malone ym. 2009, Mayberg ym. 2005, Sartorius ym. 2010).

4.2.1 Subcallosal cingulate gyrus

Maybergin tutkimusryhmä on tutkinut subcallosal cingulate gyrus (SCG) -alueelle asennetun DBS:n tehoa masennuksen hoidossa. SCG valittiin stimuloitavaksi alueeksi, koska aiempien tutkimusten perusteella SCG:n on havaittu olevan yliaktiivinen hoitoresistentissä masennuksessa (Mayberg ym. 2005). SCG:n aktiivisuuden on toisaalta havaittu myös pienenevän alkutilanteeseen verrattuna potilailla, jotka ovat toipuneet masennuksesta lääkehoidon aloituksen jälkeen (Mayberg ym. 1999).

SCG on synapsien välityksellä yhteydessä masennuksen patofysiologian kannalta keskeisiin kortikaalisiin ja subkortikaalisiin aivoalueisiin. Näitä aivoalueita ovat pregenual anterior cingulate, midcingulate ja posterior cingulate, ventromediaalinen ja dorsomediaalinen frontaalinen kuorikerros sekä hypotalamus, amygdala, hippokampus, nucleus accumbens ja aqueductusta ympäröivä aivoalue. SCG on siten vuorovaikutuksessa hermoston osiin, jotka ovat masennuksen eri osa-alueiden, kuten mielialan, kognitiivisen toimintojen, uni- ja vuorokausirytmien, ruokahalun, kortisolierityksen säätelyn, kipuaistimuksen muokkauksen ja tunnesäätelyn, taustalla. (Lozano ym. 2008.)

Lozanon ym. (2008) tutkimuksessa kahdeksalle potilaalle, jotka olivat saaneet merkittävän hoitovasteen SCG-alueelle asennetulla DBS:llä, tehtiin positroniemissiotomografiatutkimukset (positron emission tomography, PET) stimulaatiosta johtuvien aineenvaihduntamuutosten havaitsemiseksi eri aivoalueilla. Positiivisen stimulaatiovasteen saaneilla potilailla havaittiin aineenvaihdunta-aktiivisuuden muutos laajasti aivojen limbisillä ja kortikaalisilla alueilla.

Merkittävä aktiivisuuden pieneneminen havaittiin orbitaalisisella alueella, mediaalisessa frontaalisisessa kuorikerroksessa ja insulassa, kun taas aktiivisuuden lisääntyminen havaittiin lateraalisisella prefrontaalisisella korteksilla, parietaalialueella, anteriorisessa midcingulumissa ja posteriorisella cingulumin alueella. Nämä aivoalueet, joihin DBS:n havaittiin vaikuttavan, ovat samoja aivoalueita, joihin subcallosal cingulate gyrukselta tiedetään olevan yhteyksiä. Näin ollen tutkimuksen perusteella havaittiin DBS:n aiheuttavan muutoksia aivojen aktiivisuudessa laajalti SCG:n vaikutusalueilla. Nämä SCG-DBS:n aiheuttamat muutokset kognitiivisilla ja limbisillä aivoalueilla tarjoavat biologisen selitysmallin DBS:lla hoidettavien potilaiden masennusoireiden lievittymiselle. (Lozano ym. 2008.)

4.2.2 Nucleus accumbens

Schlaepfer ym. (2008) ovat tutkineet nucleus accumbensiin (NAcc) asennetun DBS:n tehoa hoitoresistentissä masennuksessa kolmella potilaalla. NAcc valittiin stimuloitavaksi kohteeksi, koska ventraalinen striatum ja erityisesti nucleus accumbens ovat keskeisiä alueita palkkio- ja mielihyväninformaation käsittelyssä. Tämän alueen toiminnan on todettu olevan häiriintynyt masennusta sairastavilla potilailla. Toiseksi NAcc toimii yhdysväylänä tunnetiloja säätelevän limbisen järjestelmän ja motoristen aivoalueiden välillä. Lisäksi ventraalisen striatumin anatominen sijainti mahdollistaa monien aivoalueiden aktiivisuuden samanaikaisen stimuloimisen. Nucleus accumbensiin tulee hermoratoja useilta keskiaivojen alueilta, esimerkiksi ventraaliselta tegmentaliselta alueelta, amygdalasta, orbitofrontaalisiselta kuorikerrokselta ja hippokampuksesta. NAcc:lla on yhteyksiä limbisen järjestelmän lisäksi prefrontaalisisille alueille kuten Brodmannin alueen 25 subgenuaal cingulateen. (Schlaepfer ym. 2008.) Nämä hermoyhteydet masennukseen läheisesti liittyvien aivoalueiden kanssa tekevät nucleus accumbensista kiinnostavan stimulaatiokohteen (Hauptman ym. 2008).

Bewernick ym. (2010) tutkimuksessa tarkasteltiin nucleus accumbens -alueelle asennetun DBS:n vaikutuksia aivojen aineenvaihduntaan masennusta sairastavilla potilailla. PET-tutkimuksissa havaittiin NAcc alueen stimulaation aiheuttavan muutoksia kortikaalisten ja subkortikaalisten alueiden metaboliassa. Metabolinen aktiivisuus väheni orbitaalisisella prefrontaalisisella aivokuorella (orbital prefrontal cortex, OFC), subgenuaal cingulate -alueella, posteriorisella cingulate cortexilla, talamuksessa ja nucleus caudatussessa. Tutkimuksen perusteella voidaan olettaa, että NAcc:n modulointi vaikuttaa anatomisten ja toiminnallisten yhteyksien välityksellä limbiseen järjestelmän

ja prefrontaalsiin alueisiin, ja tämä normalisoisi masennukseen liittyvää yliaktiivisuutta näillä aivoalueilla. (Bewernick ym. 2010.)

4.2.3 Ventral internal capsula

Malone ym. (2009) ovat tutkineet ventral internal capsule/ventral striatum -alueelle asennetun DBS:n tehoa masennuksen hoidossa. VC/VS valittiin stimuloitavaksi alueeksi aiemmissa, DBS:ää pakko-oireisen häiriön hoidossa käsittelevissä tutkimuksissa tehtyjen havaintojen perusteella. VC/VS-alueetta stimuloitaessa havaittiin paitsi pakko-oireiden myös masentuneisuuden lievittyvän. Tämän tutkimushavainnon sekä aikaisempien cortico-basaali-hermoverkostoon vaikuttaneista neurokirurgisista toimenpiteistä, kuten cingulotomian ja capsulotomian, saatujen tulosten perusteella VC/VS valittiin stimulaation kohteeksi. (Malone ym. 2009.) Anatomisesti tämä alue sijaitsee hyvin lähellä Schlaepferin ym. (2008) tutkimuksessaan valitsemaa stimulaatioaluetta, nucleus accumbensia.

Tutkittaessa DBS:ää pakko-oireisen häiriön hoidossa VC/VS alueen stimulaation on havaittu vaikuttavan hermoverkoston välityksellä myös muihin alueisiin kuten orbitofrontaaliseen kuorikerrokseen ja subgenuaaliseen cingulate cortexiin (Van Laere ym. 2006).

4.2.4 Lateral habenula

Lateraaliinen habenula on osa habenulaa, joka sijaitsee väliaivojen dorsaaliosassa kolmannen aivokammion molemmilla puolilla (Geisler ja Trimble 2008). Lateraaliseen habenulaan tulee hermoratoja laajasti etuaivojen eri alueelta ja sieltä lähtee efferenttejä hermoratoja serotonergisiin (dorsaalinen ja mediaalinen raphe tumake), dopaminergisiin (ventraalinen tegmentaali-alue ja substantia nigra pars compacta) ja kolinergisiin (lateraalinen dorsaalinen tegmentaali-alue) hermotumakkeisiin. Koska lateraalilla habenulalla on tärkeä merkitys keskiaivojen aminergisten systeemien säätelyssä, muutokset lateraalisen habenulan aktiivisuudessa saattavat ilmetä mm. poikkeavana mielialana. (Geisler ja Trimble 2008.) Lisäksi mm. kuvantamistutkimusten ja eläinkokeiden perusteella on saatu viitteitä lateraalisen habenulan yliaktiivisuudesta masennuksen

aikana (Sartorius ja Henn 2007). Edellä kuvatun perusteella Sartorius ym. (2010) ehdottavat lateraalista habenulaa mahdollisesti lupaavaksi uudeksi stimulaatioalueeksi masennuksen hoidossa.

4.3 Potilaiden valintakriteerit

Potilaiden valintakriteerit olivat melko yhtenevät kaikissa neljässä tutkimuksessa, joihin osallistui enemmän kuin yksi potilas. Koska kyseessä on invasiivinen ja kokeellinen hoitomuoto, muiden masennuksessa tehokkaiksi todettujen hoitomuotojen tuli olla laajasti kokeiltuna ennen DBS-asennuksen harkintaa. Kaikki eri tutkimuksiin valitut potilaat sairastivat vaikeaa ja hyvin hoitoresistentiksi osoittautunutta masennustilaa.

Bewernickin ym. (2010) tutkimuksessa sisäänottokriteereinä pidettiin vähintään 21 pistettä Hamiltonin 28-kohtaisessa depressioasteikossa (HAMD-28) ja alle 45 pistettä GAF-toimintakykyasteikossa (Global Assessment of Function, GAF). Samansuuruista pistemäärää Hamiltonin 24-kohtaisessa depressioasteikossa (HAMD-24) pidettiin kriteerinä Malonen ym. (2009) tutkimuksessa. Lozano ym. (2008) määritteli vähimmäispistemääräksi 20 Hamiltonin 17-kohtaisessa depressioasteikossa (HAMD-17). Potilaalla tuli olla taustalla vähintään neljä vakavaa masennusjaksoa tai yli kahden vuoden mittainen krooninen masennusjakso. Lisäksi ensimmäisen masennusjakson alusta tuli olla kulunut vähintään viisi vuotta (Bewernick ym. 2010, Malone ym. 2009). Malonen ym. (2009) tutkimuksessa nykyisen masennusjakson vähimmäiskestoksi oli määritetty 2 vuotta ja Lozanon ym. (2008) tutkimuksessa 1 vuosi. Vakavan masennuksen diagnoosin varmentamiseksi potilaille tehtiin strukturoitu diagnostinen SCID-I-haastattelu (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, SCID-I) (Bewernick ym. 2010, Lozano ym. 2008, Malone ym. 2009).

Masennuksen tuli olla myös hoitoresistentti usealle yleisesti tehokkaaksi todetulle hoitomuodolle. Potilaat eivät olleet saaneet vastetta asianmukaisesti toteutetuilla lääkehoidoilla. Kunkin lääkehoidon edellytettiin kestäneen tutkimuksesta riippuen vähintään 5 tai 6 viikkoa suurimmalla suositeltavalla annoksella tai suurimmalla potilaan sietämällä annoksella. Hoidon tuli sisältää lääkehoito ainakin kolmella eri lääkeaineryhmiin kuuluvalla masennuslääkkeellä ja vähintään kahdella eri lääkkeellä toteutettua augmentaatioyritystä, jossa masennuslääkkeen rinnalle oli lisätty litium, trijodityroniini, stimulantti, psykoosilääke, epilepsialääke, buspironi tai toinen

masennuslääke. Lääkeyhdistelmähoidon keston oli oltava vähintään 3 viikkoa suositusannoksella tai potilaan sietämällä suurimmalla annoksella. (Bewernick ym. 2010, Malone ym. 2009.) Osassa tutkimuksista riittävinä lääkehoitoyrityksinä pidettiin hoitoa ainakin neljällä eri lääkityksellä suurimmalla mahdollisella annoksella. Käytettyjä lääkkeitä olivat SSRI-lääkkeet, venlafaksiini, bupropioni, MAO:n estäjä, trisykliset masennuslääkkeet sekä masennuslääkkeen lisänä litium, toisen polven psykoosilääke tai epilepsialääke. (Lozano ym. 2008, Mayberg ym. 2005.) Useiden erilaisten lääkitysten lisäksi masennusta oli hoidettu myös psykiatrisella sähköhoidolla (yli kuusi bilateraalisesti annettua sähköhoitokertaa) sekä yksilöpsykoterapialla (vähintään 20 terapiaistuntoa kokeneella psykoterapeutilla) (Bewernick ym. 2010, Lozano ym. 2008, Malone ym. 2009).

Sisäänottokriteerien ohella myös poissulkukriteerit olivat eri tutkimusten välillä melko yhteneviä. Lozanon ym. (2008) tutkimuksessa potilaita, joilla oli aivoverenkiertohäiriön riskitekijöitä, aiempi päähän kohdistunut trauma tai neurodegeneratiivinen sairaus, ei otettu mukaan tutkimukseen. Osassa tutkimuksista puolestaan tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli merkittävä neurologinen häiriö, aivotoimintaan vaikuttava sairaus tai kliinisesti merkittävä poikkeavuus preoperatiivisessa MRI-tutkimuksessa (Bewernick ym. 2010, Malone ym. 2009). Myöskään potilaiden, joilla oli muu psykiatrinen sairaus, psykoottisia oireita, päihteiden väärinkäyttöä, päivittäistä alkoholinkäyttöä tai DSB-laitteiston asennukseen liittyvä kirurginen kontraindikaatio, ei katsottu soveltuvan tutkimukseen (Bewernick ym. 2010, Lozano ym. 2008, Malone ym. 2009). Tosin Malonen ym. (2009) monikeskustutkimuksessa yksi tutkimuskeskuksista hyväksyi tutkimukseen paitsi vakavaa masennusta myös kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavia potilaita.

Osassa tutkimuksista raskaus sekä välitön itsemurhavaara tai itsetuhoisen käytös viimeisen vuoden aikana katsottiin esteeksi DBS:n asennukselle (Lozano ym. 2008, Malone ym. 2009). Lisäksi potilailta edellytettiin kykyä sitoutua pitkäaikaiseen seurantaan (Lozano ym. 2008, Mayberg ym. 2005). Malonen ym. (2009) tutkimuksessa potilaiden tuli olla 18–55-vuotiaita, kun taas Lozanon ym. (2008) tutkimuksessa potilaat saivat olla korkeintaan 60-vuoden ikäisiä.

4.4 Aivojen syvien osien stimulaatiolla masennuksen hoidossa saavutetut tulokset

Tähän katsaukseen valituissa tutkimuksissa DBS on asennettu neljälle eri aivoalueelle. Laajimmin masennuksen hoidossa on toistaiseksi tutkittu subcallosal cingulate gyrus -alueelle asennettua DBS:ää (SCG-DBS). Hieman pienemmällä potilasmäärillä on tutkittu DBS:n vaikutusta stimuloitaessa nucleus accumbens (NAcc-DBS) ja ventral internal capsule/ventral striatum -aluetta (VC/VS-DBS). Lateraaliseen habenulaan asennetusta DBS:stä (LHb-DBS) on masennuksen hoidossa tehty yksi tapaustutkimus. Edellisten aivoalueiden lisäksi Jimenez ym. (2005) ovat tutkineet inferior thalamic peduncle -alueelle asennetun DBS:n vaikutusta yhdellä toistuvan vakavan masennuksen lisäksi epävakaa persoonallisuushäiriötä ja bulimiam sairastavalla potilaalla. Kaikki syvää aivostimulaatiota masennuksen hoidossa käsittelevät tutkimukset ovat avoimia, ei-kontrolloituja, tutkimuksia. Ainoastaan yksi tutkimus oli alun perin suunniteltu toteutettavaksi sokkoutetusti. Sokkoutuksesta kuitenkin luovuttiin, koska stimulaation ollessa kytkettynä pois potilaiden oireet vaikeutuivat huomattavasti. Lisäksi havaittiin masentuneisuuden lisääntyvän huomattavasti myös stimulaattorin vahingossa kytkettyä pois toiminnasta. (Schlaepfer ym. 2008, Bewernick ym. 2010.)

4.4.1 SCG-DBS

Mayberg ym. (2005) julkaisivat ensimmäisen tutkimuksen syvästä aivostimulaatiosta hoitoresistentin masennuksen hoidossa. Tässä pilottitutkimuksessa DBS asennettiin valkeaan aineeseen lähelle subgenual cingulate gyrusta (Brodmannin alue 25). Lozano ym. (2008) tutkimuksessa kahdellekymmenelle masennuspotilaalle asennettiin DBS subcallosal cingulate gyrus -alueelle (SCG). Seuranta-aika oli 12 kuukautta. Tutkimuksessa oli Maybergin ym. (2005) alkuperäisen tutkimuksen lisäksi 14 uutta potilasta. Kaikilla potilailla oli diagnosoitu vakava masennustila; tosin yhden potilaan diagnoosiksi vaihtui tutkimuksen aikana kaksisuuntainen mielialahäiriö (tyyppi II). DBS:n vastetta mitattiin Hamiltonin 17-kohtaisella depressioasteikolla (HAMD-17). Hoitovasteen rajaksi asetettiin vähintään 50 %:n lasku HAMD-17-pisteissä. Mikäli pistemäärä oli korkeintaan 7, potilaan katsottiin olevan remissiassa. (Lozano ym. 2008.)

Potilaat olivat DBS:n asennushetkellä keskimäärin 47,4 ($\pm 10,4$) -vuotiaita. Nykyinen masennusjakso oli kestänyt keskimäärin 6,9 ($\pm 5,6$) vuotta ja vakavia masennusjaksoja oli ollut keskimäärin 3,9 ($\pm 3,1$). Kaikki potilaat olivat käyneet psykoterapiassa ja potilaista 17 oli saanut psykiatrasta sähköhoitoa nykyisen masennusjakson aikana. Depressiopisteet HAMD-17-asteikolla olivat ennen toimenpidettä keskimäärin 24,4 ($\pm 3,5$). Potilaiden lääkitys säilytettiin muuttumattomana vähintään 4 viikkoa ennen toimenpidettä. Toimenpidehetkellä potilailla oli käytössä keskimäärin 4,2 lääkettä. Lääkitys pyrittiin pitämään muuttumattomana tutkimuksen ajan ja uusia masennuslääkityksiä ei aloitettu ensimmäisten 6 kuukauden kuluessa toimenpiteestä. (Lozano ym. 2008.)

Keskimääräiset HAMD-17-pisteet pienenevät merkittävästi jo kuukauden kuluttua stimulaation aloituksesta. 40 % potilaista sai hoitovasteen jo viikko stimulaation aloituksen jälkeen ja yksi potilas oli tässä vaiheessa remissiossa. Tulosten havaittiin paranevan seurannan aikana, ja yhä suurempi osa potilaista hyötyi stimulaattorihoidosta. Kuuden kuukauden stimulaation jälkeen 60 % potilaista oli saanut hoitovasteen ja 35 % oli remissiossa. Nämä tulokset säilyivät läpi seuranta-ajan, ja 12 kk:n kuluttua stimulaation aloituksesta merkittävän vasteen oli saanut 55 % potilasta ja remission (tai 1 pisteen yli remissiorajan eli $\text{HAMD-17} \leq 8$) oli saavuttanut 35 % potilaista. Masennusoireet lievittyivät kokonaisvaltaisesti DBS-hoidon aikana, ja HAMD-17-pisteet laskivat niin mielialan, ahdistuneisuuden, somaattisten oireiden kuin unihäiriöiden osa-alueilla. Maksimaalinen vaste mielialaan saavutettiin 3 kk stimulaation aloituksesta, kun taas ahdistuneisuuden, unihäiriöiden ja somaattisten oireiden lievittymiseen kului pidempi aika. (Lozano ym. 2008.)

Kennedy ym. (2011) ovat julkaisseet pidemmän, 3–6 vuoden, seurannan tulokset aiemmin Maybergin ym. (2005) ja Lozanon ym. (2008) julkaisemalle potilasryhmälle. Seurantaan osallistui alkujaan 20 potilasta, ja seuranta-aika oli keskimäärin 3,5 vuotta. Neljä potilasta ei kuitenkaan osallistunut 12 kk:n seurantakäynnille, ja kolmannen vuoden seurannassa oli mukana 14 potilasta. Yhdeksän potilasta osallistui seurantaan neljän vuoden ajan ja neljää potilasta seurattiin kuuden vuoden ajan. (Kennedy ym. 2011.)

Merkittävä vaste DBS:lle havaittiin siis 55 %:lla potilaista vuoden stimulaation jälkeen. Tämä tulos säilyi lähes samana koko seuranta-ajan. Potilaista 45 % sai vasteen 2 vuoden ja 60 % 3 vuoden stimulaation jälkeen. Viimeisimmällä tutkimuskäynnillä (3–6 vuoden seuranta-aika) vasteen oli

saavuttanut 55 % (11/20) potilaista. Suurin osa potilaista, joka sai vasteen pitkän ajan seurannassa, oli saanut vasteen jo vuoden stimulaation jälkeen. Myös remissioluvut säilyivät seuranta-aikana lähes samansuuruisina. Potilaista oli remissiassa 20 % 2 vuoden ja 40 % 3 vuoden seurannan jälkeen sekä 35 % viimeisimmällä tutkimushetkellä. Myös keskimääräinen HAMD-pistemäärä laski merkittävästi seuranta-aikana. Lisäksi potilaiden toimintakyky parani. Ennen DBS:n asennusta vain 10 % potilaista oli työelämässä ja vuoden stimulaation jälkeen luku oli 50 %. Kun huomioidaan myös vapaaehtoistyöhön osallistuminen, 65 % potilaista osallistui työn kaltaiseen toimintaan. DBS-hoitovasteen saaneista potilaista 90,9 % palasi työelämään. Kokonaisuudessaan potilaiden tarvitsema lääkitys väheni DBS:n asennuksen jälkeen. (Kennedy ym. 2011.)

SCG-alueelle asennetun DBS:n tehosta masennuksen hoitomuotona on tehty myös monikeskustutkimus. Lozano ym. (2012) ovat julkaisseet monikeskustutkimuksen tulokset SCG-DBS:llä saavutetusta hoitovasteesta hoitoresistentissä masennuksessa. Tutkimus suoritettiin kolmessa eri tutkimuskeskuksessa, ja siihen osallistui yhteensä 21 potilasta. Artikkelista ei käy yksiselitteisesti ilmi, kuinka moni potilaista on ollut mukana Lozanon ym. (2008) aiemmin julkaiseman tutkimuksen aineistossa. Potilaista 11 kuitenkin osallistui tutkimukseen kahdessa muussa keskuksessa, minkä perusteella voidaan olettaa, että ainakin 52 % potilaista on uusia aiemmin julkaistuun aineistoon verrattuna. Potilaille asennettiin DBS-elektrodit aivojen subcallosal cingulate gyrus -alueelle. Seuranta-aika oli 12 kuukautta. Stimulaatiovastetta mitattiin HAMD-17-depressioasteikolla ja positiiviseksi stimulaatiovasteeksi määritettiin vähintään 50 %:n pieneneminen HAMD-17-pisteissä. (Lozano ym. 2012.)

Potilaat olivat keskimäärin 47,3 ($\pm 6,1$) -vuotiaita. Heillä oli ollut keskimäärin 7,2 ($\pm 5,8$) masennusjaksoa, ja nykyinen masennusjakso oli kestänyt keskimäärin 5,0 ($\pm 3,7$) vuotta. Kaikkia potilaita oli yritetty hoitaa psykoterapialla, ja 18 potilasta oli saanut psykiatrasta sähköhoitoa. HAMD-17-pisteet olivat ennen stimulaatiota keskimäärin 27,6 ($\pm 4,5$). (Lozano ym. 2012.)

Tutkimuksessa positiivisen hoitovasteen saavutti potilaista 57 % 1 kuukauden, 48 % 6 kuukauden ja 29 % 12 kuukauden stimulaation jälkeen. Mikäli potilas sai vasteen 3 kk:n stimulaation jälkeen, vaste oli tavallisesti havaittavissa myös seuranta-ajan lopussa. Potilaiden HAMD-17-pistemäärä pieneni keskimäärin 43,3 % ($\pm 31,3$ %) 6 kk:n ja 41,1 % ($\pm 23,0$ %) 12 kk:n stimulaation jälkeen. Kokonaisuudessaan suurin osa potilaista hyötyi stimulaatiosta ainakin jonkin verran. Muutos

masennuspisteissä havaittiin myös merkittävänä kliinisenä kokonaisvaltaisena toipumisena ja masennuksen vakavuuden lievittymisenä. (Lozano ym. 2012.)

Verrattaessa tuloksia kuuden kuukauden ja vuoden hoidon jälkeen stimulaatiovasteen saaneiden potilaiden osuus pieneni. Kuitenkin huomattavalla osalla potilaista HAMD-17-pistemäärä oli 6–12 kk:n seurannassa 40–50 % lähtötasoa matalampi. 12 kk stimulaation aloituksesta 29 %:lla potilaista pistemäärä oli laskenut vähintään 50 %, mutta toisaalta potilaista 62 %:lla pistemäärä pieneni vähintään 40 % alkupistemäärään verrattuna. Tässä monikeskustutkimuksessa todennettiin, että DBS-elektrodit voidaan luotettavasti kohdentaa SCG-aivoalueelle ja SCG-DBS:n kliininen teho hoitoresistentin masennuksen hoidossa on vakaa ja toistettavissa eri keskuksissa. (Lozano ym. 2012.)

4.4.2 NAcc-DBS

Bewernickin ym. (2010) tutkimuksessa tarkasteltiin striatumiin (aivojuovioon) kuuluvaan nucleus accumbensiin (NAcc) asennetun DBS:n pitkäaikaisvaikutuksia kymmenellä potilaalla. Tutkimus on jatkoa Schlaepferin ym. (2008) julkaisemalle tutkimukselle, jossa NAcc-DBS asennettiin kolmelle potilaalle. Stimulaatioelektrodit asennettiin siten, että ensimmäinen kontakti sijaitsi nucleus accumbensin kuoriosassa, toinen nucleus accumbensin ydinosassa, kolmas ventraalisessa capsula internassa ja neljäs mediaalisessa capsula internassa. Potilaat olivat keskimäärin 46,6 (\pm 11,7) -vuotiaita. Kaikki potilaat sairastivat vakavaa hoitoresistenttiä masennusta. Potilaiden nykyinen masennusjakso oli kestänyt keskimäärin 10,8 vuotta ja potilailla oli taustalla keskimäärin 8,3 erilaista lääkehoitoyritystä. DBS:n asennushetkellä potilaat käyttivät keskimäärin 4,3 mielialäläkettä. Lääkitys pidettiin muuttumattomana vähintään kuusi viikkoa ennen DBS:n asennusta. Kaikkia potilaita oli hoidettu myös psykiatrisella sähköhoidolla ja psykoterapialla ilman vastetta. (Bewernick ym. 2010.)

DBS:n tehoa masennusoireiden lievittämisessä mitattiin tutkimuksessa Hamiltonin 28-kohtaisella depressioasteikolla (HAMD-28). Hoitovasteeksi määritettiin HAMD-28-pistemäärän pieneneminen 50 %:lla stimulaation aloitusta edeltävään pistemäärään verrattuna. Mikäli HAMD-28-pisteet olivat alle 10, potilaan katsottiin olevan remissiossa. (Bewernick ym. 2010.)

12 kuukautta stimulaation aloituksen jälkeen 50 % potilaista oli saanut hoitovasteen. Kolmen potilaan luokiteltiin olevan remissiossa. Keskimääräinen HAMD-28-pistemäärä parani jatkuvasti seurannan aikana. Kuukausi stimulaation aloituksen jälkeen HAMD-28-pisteet olivat laskeneet keskimäärin alkutilanteen 32,5:stä 23,8:aan. Tulos säilyi lähes samansuuruisena koko vuoden seuranta-ajan ja HAMD-28-pistemäärä oli vuoden stimulaation jälkeen keskimäärin 20,8. Pitkäaikaistulosten lisäksi tutkimuksessa havaittiin DBS:llä olevan myös välittömiä, stimulaatioparametreja muutettaessa ilmeneviä, vaikutuksia. Näitä ovat esim. masentuneen mielialan, ahdistuneisuuden ja mielihyvän kokemisen vaikeuden vähentyminen. Välittömästi ilmenneet vaikutukset kestivät korkeintaan kaksi viikkoa eivätkä ennustaneet pidemmän aikavälin hoitotulosta. (Bewernick ym. 2010.)

4.4.3 VC/VS-DBS

Malone ym. (2009) ovat julkaisseet 15 potilaan aineiston tulokset DSB:n tehosta hoitoresistentissä masennuksessa. Tässä kolmessa eri lääketieteen klinikassa toteutetussa tutkimuksessa (monikeskustutkimuksessa) potilaille asennettiin DBS-elektrodit ventraalisen capsulan/ventraalisen striatumin alueelle. Elektrodit sijoitettiin siten, että ensimmäinen kontakti kohdennettiin ventraaliseen striatumiin, seuraava ventraalisen striatumin ja ventraalisen capsulan rajalle ja loput kaksi kontaktia dorsaalidemmin capsula internan anteriorisen osan alueelle. Seuranta-aika oli vähintään 6 kuukautta, ja osaa potilaista oli seurattu 4 vuoden ajan. Hoidon tuloksia mitattiin 24-kohtaisella Hamiltonin depressioasteikolla (HAMD-24). Merkitseväksi hoitovasteeksi määriteltiin vähintään 50 %:n lasku HAMD-24-pisteissä. Remission pistemäärärajaksi asetettiin korkeintaan 10 HAMD-24-pistettä. (Malone ym. 2009.)

Tutkimuksen 15 potilaasta neljällätoista oli krooninen tai toistuva vakava masennus ja yhdellä potilaalla oli toistuva kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvä masennus. Potilaat olivat keskimäärin 46,3 ($\pm 10,8$) -vuotiaita ja olivat sairastaneet masennusta keskimäärin 21,0 ($\pm 10,9$) vuotta. Kaikkien potilaiden nykyinen masennusjakso oli kestänyt vähintään kaksi vuotta. 13 potilasta oli saanut psykiatrista sähköhoitoa nykyisen masennusjakson aikana. Yli puolella potilaista oli diagnosoitu masennuksen ohella jokin muu psykiatrinen häiriö kuten persoonallisuushäiriö. Kuudella potilaalla ei ollut muuta samanaikaista psykiatrista häiriötä tai se oli remissiossa. Valtaosalle potilaista ei tehty muutoksia mielialalääkitykseen ensimmäisten 6 kuukauden aikana. (Malone ym. 2009.)

Ennen leikkausta HAMD-24-pistemäärä oli keskimäärin 33,1 ($\pm 5,5$). Masennuspisteissä havaittiin merkittävä lasku seurannan aikana. Maksimaalinen pisteiden lasku ilmeni kolmen kuukauden stimulaation jälkeen, ja tämä tulos säilyi myös 12 kk:n seurannassa. Lisäksi toimintakykyä kuvaavat GAF-pisteet nousivat merkittävästi seurannan aikana. Kuukausi stimulaation aloituksen jälkeen 20 % potilaista oli saanut hoitovasteen. 46,7 %, 40 % ja 53,3 % potilaista oli saanut merkittävän stimulaatiovasteen 3 kk:n, 6 kk:n ja kokonaisseuranta-ajan (keskimäärin 23,5 kk) kuluttua. Kuuden kk:n stimulaation jälkeen 20 % ja viimeisimmällä kontrollikäynnillä (keskimäärin 23,5 kk) 40 % potilaista oli remissiossa. HAMD-24-pistemäärä oli ennen stimulaatiota keskimäärin 33,1 ($\pm 5,5$). Kuusi kk ja 12 kk DBS:n asennuksen jälkeen HAMD-24 pisteet olivat vastaavasti 17,5 ($\pm 8,2$) ja 18,5 ($\pm 6,8$). (Malone ym. 2009.)

4.4.4 LHb-DBS

Sartorius ym. (2010) ovat tutkineet lateraaliseen habenulaan (LHb) asennetun DBS:n vaikutusta yhdellä vakavaa psykoottista masennusta sairastavalla potilaalla. Elektrodit asetettiin afferenttiin hermokimppuun, stria medullaris thalamiin, juuri ennen lateraalista habenulaa. Potilas oli sairastanut vakavaa masennusta 46 vuotta ja oli ainakin 9 vuoden ajan ollut hoitoresistentti tavanomaisille masennuksen hoitomuodoille. Potilas oli saanut vasteen psykiatrisesta sähköhoidosta, mutta masennuksen uusiutumisen estämiseksi ylläpitosähköhoitoa oli annettava kahden viikon välein eikä hoitoväliä onnistuttu pidentämään. (Sartorius ym. 2010.)

DBS:n asennusvaiheessa potilas oli edeltävästi annetun kuuden psykiatrisen sähköhoitokerran jälkeen remissiossa. Neljä viikkoa stimulaation aloittamisen jälkeen potilaan masennus uusiutui, ja hän sai tällöin 35 pistettä Hamiltonin 21-kohtaisella depressioasteikolla (HAMD-21) mitattuna. Noin neljän kuukauden kuluttua stimulaation aloituksesta potilas saavutti remission (HAMD-21-pistemäärä 3). Potilaan ollessa remissiovaiheessa stimulaattori kytkettiin onnettomuuden yhteydessä epätarkoituksenmukaisesti pois toiminnasta muutaman päivän ajaksi, jolloin potilaan masennusoireet palasivat. Stimulaatiota jatkettaessa potilas saavutti uuden remission (HAMD-21-pistemäärän 0) 12 viikon kuluttua. (Sartorius ym. 2010.)

4.4.5 Yhteenveto tuloksista

Yhteenveto aivojen syvien osien stimulaatiota masennuksen hoidossa käsittelevistä tutkimuksista on esitetty taulukossa 3. Kaikissa tutkimuksissa potilaiden lukumäärä oli vähäinen; 1–21 potilasta. Myös seuranta-aika oli kaikissa tutkimuksissa suhteellisen lyhyt; useimmiten 12 kuukautta. Suurin potilasmäärä on subcallosal cingulate gyrukseen asennetun DBS:n vaikutusta masennuksen hoidossa tarkastelevassa kahdessa tutkimuksessa (Lozano ym. 2008, Lozano ym. 2012). Näistä toisen tutkimuksen potilaista on julkaistu tuloksia myös pidemmän, 3–6 vuoden, seuranta-ajan jälkeen (Kennedy ym. 2011).

Eri tutkimuksissa saavutetut hoitotulokset eivät sellaisenaan ole täysin vertailukelpoisia. Kaikissa tutkimuksissa DBS:n vastetta mitattiin HAMD-asteikolla, mutta eri tutkimuksissa käytettiin asteikosta eri versioita (17-, 21-, 24- ja 28-kohtainen HAMD). Lisäksi potilaiden seuranta-aika eri tutkimuksissa vaihteli, ja yhdessä tutkimuksessa osaa potilaista oli seurattu vain 6 kuukauden ajan. Lisäksi osassa tutkimuksista potilaiden lääkitys pidettiin muuttumattomana vähintään 6 kuukautta stimulaation aloituksen jälkeen, kun taas osassa tutkimuksista joidenkin potilaiden lääkitystä muutettiin ensimmäisten 6 kuukauden aikana (Lozano ym. 2008, Malone ym. 2009).

Eri tutkimuksissa ja eri aivoalueille asennetuilla DBS:llä saadut masennuksen hoitotulokset ovat kuitenkin hyvin samankaltaisia. Lozanon ym. (2008) tutkimuksessa 55 % potilaista sai hoitovasteen SCG-alueelle asennetulla DBS:llä vuoden seurannassa. NAcc-alueelle asennetulla DBS:llä saavutettiin puolestaan hoitovaste 50 %:lle masennuspotilaista vuoden stimulaation jälkeen (Bewernick ym. 2010). Remissiolumut olivat näissä tutkimuksissa vastaavasti 35 % ja 30 % (Bewernick ym. 2010, Lozano ym. 2008). SCG-DBS:llä saavutetut hoitotulokset säilyivät samankaltaisina myös kahden ja kolmen vuoden seurannassa (Kennedy ym. 2011). Toisaalta SCG-alueelle asennetun DBS:n tehosta masennuksen hoidossa tehdyssä monikeskustutkimuksessa vain 29 % potilaista sai hoitovasteen vuoden stimulaation jälkeen. Kuitenkin 62 %:lla potilaista depressiopisteet pienenevät vähintään 40 % alkupistemäärään verrattuna. Hoitovasteen rajana pidetään kuitenkin depressiopisteiden laskua 50 %:lla. (Lozano ym. 2012.) VC/VS-alueelle asennetun DBS:n tehosta ei ole tietoa 12 kk:n seuranta-aikana, mutta hoitovasteen saaneiden potilaiden osuus on 6 kk:n stimulaation jälkeen hieman alhaisempi kuin esimerkiksi Lozanon ym. (2008) tutkimuksessa, mutta keskimäärin 23,5 kuukauden stimulaation jälkeen vaste on samaa suuruusluokkaa kuin muissa pitkäaikaisemmissä seurannoissa (Malone ym. 2009).

Taulukko 3. DBS:stä masennuksen hoidossa julkaistut artikkelit.

Tutkimus	Potilaiden lukumäärä	Stimuloitava aivoalue	Seuranta-aika	Tulokset
Bewernic ym. 2010	10	Nucleus accumbens (NAcc)	12 kk	50 % sai hoitovasteen (HAMD-28-pisteiden lasku vähintään 50 %) 30 % potilaista saavutti remission (HAMD-28 alle 10) Keskimääräinen muutos HAMD-28-pisteissä: 32,5–20,8
Lozano ym. 2008	20 ¹	Subcallosal cingulate gyrus (SCG)	12 kk	60 % potilaista sai hoitovasteen 6 kk ja 55 % 12 kk kohdalla (HAMD-17-pisteiden lasku vähintään 50 %) Remission saavutti 35 % potilaista (sekä 6 kk että 12 kk kohdalla) (HAMD-17 alle 8) Keskimääräinen muutos HAMD-17-pisteissä: 24,4–12,6
Lozano ym. 2012	21 ²	Subcallosal cingulate gyrus (SCG)	12 kk	48 % potilaista sai hoitovasteen 6 kk ja 29 % 12 kk kohdalla (HAMD-17-pisteiden lasku vähintään 50 %) HAMD-17-pistemäärä laski keskimäärin 41,1 % ± 23,0 %
Malone ym. 2009	15 ³	Ventraalinen capsula/ventraalinen striatum (VC/VS)	6 kk – 4 vuotta	40 % sai hoitovasteen 6 kk:n seurannassa ja 53,3 % seurannan lopussa (keskimäärin 23,5 kk) (HAMD-24-pisteiden lasku vähintään 50 %) Remission saavutti 20 % 6 kk:n seurannassa ja 40 % seurannan lopussa (HAMD-24 korkeintaan 10) Keskimääräinen muutos HAMD-24-pisteissä: 33,1 – 17,5 (6 kk)
Sartorius ym. 2010	1	Lateraalinen habenula (LHb)	Reilu 1 vuosi	Remissio n. 4 kk stimulaation aloituksesta (HAMD-21-pisteet 3)

- 1) 20 potilasta, joista yhden potilaan diagnoosiksi vaihtui tutkimuksen aikana kaksisuuntainen mielialahäiriö (tyyppi II).
- 2) Monikeskustutkimus (3 tutkimuskeskusta). Tutkimuspotilaat saattavat olla osittain samoja kuin Lozanon ym. (2008) aiemmin julkaisemassa tutkimuksessa. Tieto ei käy yksiselitteisesti ilmi artikkelista. 11 potilaista osallistui kuitenkin tutkimukseen kahdessa muussa keskuksessa, eivätkä nämä tulokset sisältyne muihin taulukossa esitettyihin aineistoihin.
- 3) 15 potilasta, joista yhdellä oli kaksisuuntainen mielialahäiriö (tyyppi I). Kolmessa eri yksikössä toteutettu monikeskustutkimus.

4.5 Haittavaikutukset, komplikaatiot ja vaikutukset kognitioon

Lozanon ym. (2008) tutkimuksessa neljällä potilaalla ilmeni leikkauksen jälkeinen haavainfektio ja kolmen potilaan DSB-laitteisto jouduttiin tämän vuoksi poistamaan. Nämä tapaukset olivat tutkimuksen alkuvaiheessa kuuden ensimmäisen leikatun potilaan joukossa, ja myöhemmin DBS:n asennusprosessia muutettiin. Yhdellä potilaista ilmeni yleistynyt kouristuskohtaus leikkauspäivänä, ja neljällä potilaalla oli päänsärkyä tai kipua pulssigeneraattorin asennuskohdassa. Seitsemällä potilaalla ei ilmennyt mitään haittavaikutuksia. Stimulaation aikana yhdelläkään potilaista ei ilmennyt hypomaniata. (Lozano ym. 2008.) Saman potilasjoukon pitkäaikaisseurannassa ei ilmennyt yhtään DBS-laitteiston rikkoutumisesta tai stimulaattoriparametrien muutoksesta aiheutunutta haittatapahtumaa. Seurannan aikana kaksi potilasta teki itsemurhan masennusjakson uusiuduttua. Kaksi muuta potilasta yritti itsemurhaa ensimmäisen seurantavuoden aikana. (Kennedy ym. 2011.)

Edellisten tutkimuksen kanssa samalle aivoalueelle eli SCG:een asennetun DBS:n vaikutuksia tutkineessa monikeskustutkimuksessa vähemmän vakavista haittavaikutuksista yleisin oli pahoinvointi ja oksentelu. Stimulaation aikana yksi potilaista teki itsemurhan ja yksi potilas yritti itsemurhaa. Molemmat tapaukset tapahtuivat DBS-hoidon ensimmäisillä viikoilla. Tutkijat kuitenkin huomauttavat, että hoitoresistenttiin masennukseen sairautena liittyy kohonnut itsemurhariski. Yleisesti ottaen kirurginen toimenpide oli hyvin siedetty eikä minkään haittavaikutuksen ajateltu johtuvan itse stimulaatiosta. Myöskään yllättäviä haittavaikutuksia ei ilmennyt tutkimuksen aikana. (Lozano ym. 2012.) Koska tähän tutkimukseen osallistuneet potilaat ovat mahdollisesti osittain samoja kuin Lozanon ym. (2008) tutkimuksessa, myös haittavaikutuksista osa saattaa koskea samoja potilaita kuin edellisessä kappaleessa kuvatut haitat.

NAcc-DBS:ää käsittelevässä tutkimuksessa havaittuja kirurgiseen toimenpiteeseen liittyviä haittavaikutuksia olivat mm. silmän turpoaminen, nielemishäiriö ja kipu. Stimulaatioparametrien säätämiseen liittyvinä sivuvaikutuksina esiintyi mm. ihon punoitusta, ahdistuneisuuden tai jännittyneisyyden lisääntymistä ja hikoilua. Kaikki haittavaikutukset olivat ohimeneviä ja välittömästi korjattavissa stimulaattorin säätöjä muuttamalla. Seuranta-aikana yksi potilaista yritti itsemurhaa ja yksi potilas menehtyi itsemurhan seurauksena. Näiden vakavien tapahtumien katsottiin olevan stimulaattorihoidosta riippumattomia. (Bewernic ym. 2010.)

Malonen ym. (2009) VC/VS-DBS-tutkimuksessa vakavaksi DBS:ään liittyväksi haittavaikutukseksi luokiteltavia ongelmia olivat takaraivokipu yhdellä potilaalla ja johtimen rikkoutuminen yhdessä tapauksessa. Lisäksi kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavalla potilaalla ilmeni kaksi hypomaanista jaksoa seurannan aikana. Yleisimmät vähemmän vakavat haittavaikutukset olivat masentuneisuuden lisääntyminen ja/tai itsetuhoajatukset, unettomuus ja hypomania. Masennusoireiden lisääntymisen havaittiin useassa tapauksessa liittyvän stimulaation loppumiseen joko pariston loppuun kulumisen tai laitteiston epätarkoituksenmukaisen poiskytketymisen yhteydessä. Hypomaniaa havaittiin kahdella potilaalla, joista toinen oli kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastava potilas. DBS-laitteistoa ei jouduttu poistamaan yhdessäkään tapauksessa haittavaikutusten vuoksi. Stimulaatioparametrejä muutettaessa havaittiin usein lyhytaikaisia mielialanvaihteluja ja ahdistuneisuutta, mutta nämä haitat poistuivat stimulaattoria säädettäessä. (Malone ym. 2009.)

Tutkimuksessa, jossa yhdelle potilaalle asennettiin DBS lateraaliseen habenulaan, ainoana sivuvaikutuksena esiintyi potilaalle stimulaattorin säädön yhteydessä ilmenevä 2–3 minuuttia kestävä voimakas väsymyksen tunne, joka kuitenkin nopeasti väistyi itsestään. Muita sivuvaikutuksia tai komplikaatioita ei esiintynyt. (Sartorius ym. 2010.)

Kokonaisuudessaan tutkimuksissa havaituista haittavaikutuksista suurin osa oli ohimeneviä ja hoidettavissa stimulaatioparametrejä muuttamalla. Leikkaukseen liittyvänä haittana esiintyi yleisimmin kipua. Laitteiston rikkoutumisesta tai viasta johtuvat haitat olivat harvinaisia. Osassa tutkimuksista potilas yritti itsemurhaa tai kuoli itsemurhan seurauksena seurannan aikana. Näiden vakavien tapausten katsottiin olevan DBS-hoidosta riippumattomia ja liittyvän todennäköisimmin vaikeaan masennukseen. Lisäksi koska seuranta-ajat ovat DBS:ää masennuksen hoidossa käsittelevissä tutkimuksissa lyhyitä, mahdollisista pitkäaikaiseen aivostimulaatioon liittyvistä haitoista tai vaikutuksista ei ole vielä olemassa tutkimustietoa.

Kolmessa eri tutkimuksessa yhteensä 40 potilaalle tehtiin neuropsykologiset tutkimukset kognitiivisten toimintojen muutosten havaitsemiseksi DBS-hoidon aikana (Bewernic ym. 2010, Lozano ym. 2008, Malone ym. 2009). Lozanon ym. (2008) tutkimuksessa, jossa DBS asennettiin SCG-alueelle, neuropsykologiset tutkimukset tehtiin sekä ennen leikkausta että 3 kk, 6 kk ja 12 kk stimulaation aloituksen jälkeen. Tässä tutkimuksessa DBS:llä ei havaittu olevan kognitiivisia haittavaikutuksia (Lozano ym. 2008). Bewernicin ym. (2010) tutkimuksessa potilaille tehtiin

neuropsykologiset testaukset ennen leikkausta ja NAcc-DBS:n asennuksen jälkeen 6 kuukauden välein. DBS:n ei havaittu vaikuttavan heikentävästi kognitiivisiin taitoihin kuten älykkyyteen, kielellisiin taitoihin, tiedonkäsittelynopeuteen, toiminnanohjaukseen, oppimiseen tai muistiin (Bewernic ym. 2010). Samanlainen tulos saatiin myös Malonen ym. (2009) tutkimuksessa, jossa kymmenelle potilaalle tehtiin yksityiskohtaiset neuropsykiatriset tutkimukset VC/VS-DBS:n asennuksen jälkeen. Sartorius ym. (2010) tutkimuksen yhden potilaan aineistossa kognitiivisia haittavaikutuksia tarkkailtiin Mini mental -muistikyselyllä (Mini Mental State Examination, MMSE) ja DemTect-dementiakyselyllä. Näiden tutkimusten perusteella potilaan kognitio tulkittiin normaaliksi (Sartorius ym. 2010).

5 POHDINTA

Eri tutkimuksissa ja eri aivoalueille asennetuilla DBS:llä saadut masennuksen hoitotulokset ovat hyvin samankaltaisia. SCG-alueelle asennetulla DBS:llä 55 % potilaista sai hoitovasteen ja 35 % oli remissiossa vuosi stimulaation aloituksesta (Lozano ym. 2008). Nämä hoitotulokset säilyivät myös kahden ja kolmen vuoden seurannassa (Kennedy ym. 2011). NAcc-alueelle asennetulla DBS:llä hoitovasteen sai 50 % ja remissiossa oli 30 % masennuspotilaista vuoden stimulaation jälkeen (Bewernick ym. 2010). VC/VS-alueelle asennetun DBS:n tehosta ei ole tietoa 12 kk:n seuranta-aikana, mutta keskimäärin 23,5 kuukauden stimulaation jälkeen vaste on samaa suuruusluokkaa kuin muissa pitkäaikaisemmissä seurannoissa (Malone ym. 2009). Toisaalta SCG-DBS:n tehosta masennuksen hoidossa tehdyssä monikeskustutkimuksessa vain 29 % potilaista sai merkittävän hoitovasteen vuoden stimulaation jälkeen. Kuitenkin 62 %:lla tämän tutkimuksen potilaista depressiopisteet pienenevät vähintään 40 % alkupistemäärään verrattuna. (Lozano ym. 2012.) Tuloksia arvioitaessa on lisäksi muistettava, että kaikki DBS:llä hoidetut potilaat sairastivat pitkäaikaista, vaikeaa ja hyvin hoitoresistenttiä masennusta eivätkä potilaat olleet hyötynneet useista eri masennuksen hoitoyrityksistä.

Tutkimuksissa havaitut DBS:n haittavaikutukset olivat suurelta osin ohimeneviä ja hoidettavissa stimulaattoria säätämällä. Kyseessä on kuitenkin invasiivinen hoitomuoto, jolla saattaa olla myös vakavia haittavaikutuksia. DBS soveltuu siten käytettäväksi vain hyvin valikoidulle osalle vaikeaa masennusta sairastavista potilaista, jotka eivät ole saaneet hoitovastetta asianmukaisesti toteutetuista masennuksen hoidossa tehokkaiksi osoitetuista hoidoista. Toimenpidettä edeltävien masennuksen lääkehoitoyritysten tulee olla asianmukaisesti toteutettuja; lääkityksen tulee olla riittävän pitkäkestoinen ja hoidossa käytettävän lääkeannoksen on oltava riittävän suuri. Lääkehoidossa tulee olla kokeiltuna ainakin kolme eri lääkeaineryhmään kuuluvaa masennuslääkettä ja kaksi eri yhdistelmähoitoa, jossa masennuslääkitykseen lisätään litium, trijodityroniini, stimulantti, psykoosilääke, epilepsialääke, bupirooni tai toinen masennuslääke. Lisäksi potilaan on pitänyt saada psykiatrista sähköhoitoa ja vaikuttavaksi osoitettua psykoterapiaa.

Masennuksessa, kuten muissakin psykiatrisissa häiriöissä, monihäiriöisyys on yleistä. Potilaan diagnoosin oikeellisuus tulee olla varmistettu ja toisaalta muut mahdollisesti samanaikaiset

psykiatriset häiriöt, kuten vaikea persoonallisuushäiriö, tulee olla poissuljettu. Samanaikainen muu psykiatrinen häiriö saattaa vaikuttaa DBS:llä saavutettavaan hoitovasteeseen, vaikka Malonen ym. (2009) tutkimuksessa ei pienessä potilasaineistossa havaittu eroa niiden potilaiden välillä, joilla oli masennusdiagnoosin ohella myös persoonallisuushäiriö verrattuna ainoastaan masennusta sairastaviin potilasiin. Diagnostiikassa voidaan käyttää apuna esimerkiksi SCID-haastatteluja. Lisäksi potilaan tulee soveltua kirurgiseen toimenpiteeseen eikä leikkaus saa aiheuttaa potilaalle tarpeettoman suurta pysyvien haittavaikutusten riskiä.

DBS on vaativa hoitomuoto ja potilaan tulee kyetä sitoutumaan pitkäaikaiseen seurantaan. Lisäksi DBS:n stimulaatioparametrien säätäminen on usein pitkä prosessi ja vaatii myös potilaalta kärsivällisyyttä. Potilaat tarvitsevat paitsi pitkäaikaista seurantaa myös tiivistä tukea. Toipuminen pitkäaikaisesta ja merkittävästi toimintakykyyn vaikuttaneesta sairaudesta voi olla potilaalle kriisi. Palaaminen normaaliin sosiaaliseen elämään ja mahdollisesti myös työelämään voi olla haastavaa.

Toistaiseksi DBS:n tehoa hoitoresistentin masennuksen hoidossa on tutkittu vähän ja tehdyissä tutkimuksissa on useita tulosten luotettavuutta ja yleistettävyyttä heikentäviä tekijöitä. DBS:n tehoa masennuksen hoidossa on tutkittu toistaiseksi vain hyvin pienellä potilasmäärällä. Myös seurantaajat vaihtelevat eri tutkimuksissa, eikä hoitomuodon pitkäaikaisvaikutuksista ole vielä luotettavaa tietoa. Lisäksi DBS:stä masennuksen hoidossa ei ole tehty kontrolloituja, sokkoutettuja tutkimuksia. Tämän vuoksi hoitomuodon lumevaikutusta ei voida täysin poissulkea. Lumevaikutuksen voidaan kuitenkin ajatella olevan epätodennäköinen, koska tutkimuksiin valittuja potilaita oli yritetty hoitaa jo useilla eri hoitomuodoilla mukaan lukien psykiatrinen sähköhoito. Lisäksi stimulaatiovasteen havaittiin säilyvän useilla potilailla yli vuoden ajan, ja toisaalta oireiden havaittiin palaavan tai lisääntyvän stimulaattorin kytkeydyttyä potilaan tietämättä epätarkoituksenmukaisesti pois toiminnasta. (Malone ym. 2009.)

Masennuksen hoidossa on tutkittu eri aivoalueiden stimulaatiota. Tutkimuksissa, joissa DBS on asennettu useammalle kuin yhdelle potilaalle, on tarkasteltu yhteensä kolmea eri stimulaatioaluetta. Tähänastisen tutkimustiedon perusteella ei voida sanoa, mikä jo tutkituista aivoalueista on optimaalinen masennusta hoidettaessa. On mahdollista, että masennuksen hoidossa ei ole olemassa yhtä optimaalista stimulaatioaluetta vaan eri aivoalueet ovat optimaalisia erityyppisten masennustilojen hoidossa (Blomstedt ym. 2011). Hoitoresistentti masennus on kuitenkin sairautena hyvin heterogeeninen. Vielä ei myöskään tiedetä, miksi osa potilaista hyötyy stimulaatiosta ja osa

ei. Mahdollisia hoitovasteeseen vaikuttavia tekijöitä ovat sairauden heterogeeninen luonne, anatomiset erot eri yksilöiden välillä, erot kliinisen vasteen saavuttamiseksi tarvittavissa stimulaatioparametreissa ja erot stimulaatiovasteen ilmenemiseen kuluneessa ajassa. (Lozano ym. 2012.)

Toistaiseksi DBS on masennuksen hoidossa kokeellinen hoitomuoto. Koska kyseessä on invasiivinen hoitomuoto, sen pitkäaikaisesta tehosta ja turvallisuudesta varmistuminen on tärkeää ennen hoitomuodon vakiintumista kliiniseen käyttöön. Vaikka tähänastiset tutkimustulokset ovatkin lupaavia, tarvitaan kuitenkin vielä lisää tutkimustietoa suuremmilla potilasmäärillä ja kontrolloiduissa olosuhteissa, jotta DBS:n tehosta ja turvallisuudesta masennuksen hoitomuotona voidaan varmistua. DBS saattaa kuitenkin olla tulevaisuudessa uusi hoitovaihtoehto vaikeaa ja hyvin hoitoresistenttiä masennusta sairastaville potilaille. Samalla kun DBS tutkimus etenee, saadaan mahdollisesti myös lisätietoa masennuksen neuroanomiasta.

LÄHTEET

Aaltonen J., Jaakkola L., Luutonen S., Pölönen R., Riikonen E. Masennuspotilaan psykoterapiat. *Duodecim* 2009;125,1787–94.

Abosch A., Cosgrove G. Biological basis for the surgical treatment of depression. *Neurosurgical Focus* 2008;25,E2:1-12.

American psychiatric association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition, text revision (DSM-IV-TR). Arlington: American Psychiatric Association 2000. tekstiviite: (APA 2000)

Barbee J., Conrad E., Jamhour N. The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2004;65,975-81.

Beck A., Ward C., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry* 1961;4,561-71.

Benabid A. What the future holds for deep brain stimulation. *Expert Rev. Med Devices* 2007; 4, 895-903.

Beurrier C., Bioulac B., Audin J., Hammond C. High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *Journal of Neurophysiology* 2001; 85, 1351–6.

Bewernick B., Hurlmann R., Matusch A., Kayser S., Grubert C., Hadrysiewicz B., Axmacher N., Lemke M., Cooper-Mahkorn D., Cohen M., Brockmann H., Lenartz D., Sturm V., Schlaepfer T. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry* 2010;67,110–6.

Blomstedt P., Hariz M. Are complications less common in deep brain stimulation than in ablative procedures for movement disorders? *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 2006;84,72–81.

Blomstedt P., Sjöberg R., Hansson M., Bodlund O., Hariz M. Deep brain stimulation in the treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;123,4-11.

Cuijpers P., van Straten A., Andersson G., van Oppen P. Psychotherapy for Depression in Adults: A Meta-Analysis of Comparative Outcome Studies. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2008;76,909–922.

Depressio [verkkodokumentti]. Käypä hoito –suositus. Suomalaisen lääkäriseura Duodecimin ja Suomen psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen lääkäriseura Duodecim 2010 [päivitetty 21.10.2010]. www.kaypahoito.fi. tekstiviite: (Depressio: Käypä hoito –suositus 2010)

Dostrovsky J., Levy R., Wu J., Hutchison W., Tasker R., Lozano A. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *Journal of Neurophysiology* 2000;84,570–4.

- Dumitriu D., Collins K., Alterman R., Mathew S. Neurostimulatory therapeutics in management of treatment-resistant depression with focus on deep brain stimulation. *Mount Sinai Journal of Medicine* 2008;75,263–75.
- El Hage W., Powell J., Surguladze S. Vulnerability to depression: what is the role of stress genes in gene x environment interaction? *Psychological Medicine* 2009;39,1407–1411.
- European agency for the evaluation of medicinal products. Evaluation of medicines for human use. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. [verkkojulkaisu] CPMP/EWP/518/97, Rev. 1. Lontoo: European medicines agency 2002 [viitattu:4.9.2011]. www.ema.europa.eu. tekstiviite: (Ema 2002)
- Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry* 2003;53, 649-59.
- Geisler S., Trimble M. The lateral habenula: No longer neglected. *CNS Spectrums* 2008;13,484-9.
- Giacobbe P., Mayberg H., Lozano A. Treatment resistant depression as a failure of brain homeostatic mechanisms: implications for deep brain stimulation. *Experimental Neurology* 2009;219,44-52.
- Goodman W., Foote K., Greenberg B., Ricciuti N., Bauer R., Ward H., Shapira N., Wu S., Hill C., Rasmussen S., Okun M. Deep brain stimulation for intractable obsessive compulsive disorder: Pilot study using a blinded, staggered-onset design. *Biological Psychiatry* 2010;67,535–42.
- Goodman W., Alterman R. Deep brain stimulation for intractable psychiatric disorders. *Annual Review of Medicine* 2012;63,511–24.
- Gulrez G., Badyal D., Deswal R., Sharma A. Bupropion as an augmenting agent in patients of depression with partial response. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2012;110,227-30.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1960;23,56-62.
- Hauptman J., DeSalles A., Espinoza R., Sedrak M., Ishida W. Potential surgical targets for deep brain stimulation in treatment-resistant depression. *Neurosurgical Focus* 2008;25,E3.
- Heikkinen E., Pälvimäki E-P. Neuromodulaatio. *Duodecim* 2008;124,2392–8.
- Holtzheimer P., Nemeroff C. Emerging targets for depression. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2006;7,2323-2339.
- Huuhka K. Electroconvulsive Therapy: Association of genetic polymorphisms with treatment resistant depression and treatment response. *Väitöskirja. Tampereen yliopisto* 2009.
- Isometsä E., Syvälahti E. Lääkeresistentin depression lääkehoidon suuntaviivoja. *Duodecim* 2004;120,821–30.
- Isometsä E. Masennushäiriöt. Kirjassa: Lönnqvist J., Heikkinen M., Henriksson M., Marttunen M., Partonen T., toim. *Psykiatria*. 5.-7. uudistettu painos. Jyväskylä: Kustannus Oy Duodecim, 2009, s.157-195.

- Jiménez F., Velasco F., Salin-Pascual R., Hernández J., Velasco M., Criaes J., Nicolini H. A patient with a resistant major depression disorder treated with deep brain stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurgery* 2005;57,585-93.
- Johnson M., Miocinovic S., McIntyre C., Vitek J. Mechanisms and targets of deep brain stimulation in movement disorders. *Neurotherapeutics* 2008;5,294–308.
- Jääskeläinen E., Miettunen J. Psykiatriset arviointiasteikot kliinisessä työssä. *Duodecim* 2011;127, 1719-25.
- Kaila M., Lehtonen M-L, Kärkkäinen M., Tiihonen J., Vagushermostimulaattori hoitoresistentin depression hoidossa. *Suomen Lääkärilehti* 2008;63,271-274.
- Karlsson L., Melartin T., Karlsson H. Lapsuuden stressi uhkaa aikuisiän terveyttä. *Suomen Lääkärilehti* 2007;62,3293-9.
- Kennedy S., Giacobbe P., Rizvi S., Placenza F., Nishikawa Y., Mayberg H., Lozano A. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: Follow-up after 3 to 6 years. *The American Journal of Psychiatry* 2011;168,502-10.
- Krack P., Fraix V., Mendes A., Benabid A., Pollak P. Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2002;17,Suppl. 3,S188–S197.
- Kuhn J., Gründler T., Lenartz D., Sturm V., Klosterkötter J., Huff W. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Deutsches Ärzteblatt International* 2010;107,105–13.
- Lepola U., Koponen H. Laadukas remissio on masennuksen lääkehoidon haaste. *Suomen Lääkärilehti* 2008;63,4103-4109.
- Lozano A., Mayberg H., Giacobbe P., Hamani C., Craddock R., Kennedy S. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry* 2008;64, 461–7.
- Lozano A., Giacobbe P., Hamani C., Rizvi S., Kennedy S., Kolivakis T., Debonnel G., Sadikot A., Lam R., Howard A., Ilcewicz-Klimek M., Honey C., Mayberg H. A multicenter pilot study of subcallosal cingulate area deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Journal of Neurosurgery* 2012;116,315-22.
- Lääkkeet ja Hinnat –tietokanta. Terveysportti, Duodecim [viitattu 21.9.2011]. www.terveysportti.fi/terveysportti/laakkeet.koti. tekstiviite: (Lääkkeet ja hinnat 2011).
- McIntyre C., Savastab M., Goff L., Jerrold L. Vitek J. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clinical Neurophysiology* 2004;115,1239–48.
- Malone D., Dougherty D., Rezai A., Carpenter L., Friehs G., Eskandar E., Rauch S., Rasmussen S., Machado A., Kubu C., Tyrka A., Price L., Stypulkowski P., Giftakis J., Rise M., Malloy P., Salloway S., Greenberg B. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry* 2009;65,267–75.
- Manji H., Quiroz J., Sporn J, Payne J., Denicoff K., Gray N., Zarate Jr. C., Charney D. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biological Psychiatry* 2003;53,707–42.

- Marek G., Carpenter L., McDougle C., Price L. Synergistic Action of 5-HT_{2A} Antagonists and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Neuropsychiatric Disorders. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28,402–12.
- Mathew S. Treatment-resistant depression: Recent developments and future directions. *Depression and anxiety* 2008;25,989-992.
- Mayberg H., Liotti M., Brannan S., McGinnis S., Mahurin R., Jerabek P., Silva J., Tekell J., Martin C., Lancaster J., Fox P. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: Converging PET findings in depression and normal sadness. *American Journal of Psychiatry* 1999;156,675–682.
- Mayberg H. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *British Medical Bulletin* 2003;65, 193–207.
- Mayberg H., Lozano A., Voon V., McNeely H., Seminowicz D., Hamani C., Schwalb J., Kennedy S. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005;45,651–60.
- Mayberg H. Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression. *The Journal of Clinical Investigation* 2009;119,717-25.
- Melartin T., Isometsä E. Miksi ihminen masentuu? *Duodecim* 2009;125,1771-9.
- Montgomery S., Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry* 1979;134,382-9.
- Nemeroff C. The burden of severe depression: A review of diagnostic challenges and treatment alternatives. *Journal of Psychiatric Research* 2007; 41,189–206.
- Osuch E., Ketter T., Kimbrell T., George M., Benson B., Willis M., Herscovitch P., Post R. Regional cerebral metabolism associated with anxiety symptoms in affective disorder patients. *Biological Psychiatry* 2000;48:1020-3.
- Partonen T., Lönnqvist J., Syvälahti E. Biologiset hoidot. Kirjassa: Lönnqvist J., Heikkinen M., Henriksson M., Marttunen M., Partonen T., toim. *Psykiatria. 5.-7. uudistettu painos*. Jyväskylä: Kustannus Oy Duodecim, 2009, s.703-740.
- Philip N., Carpenter L., Tyrka A., Price L. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: a re-examination for the modern era. *Expert Opin. Pharmacother.* 2010;11,709-22.
- Pirkola S., Isometsä E., Suvisaari J., Aro H., Joukamaa M., Poikolainen K., Koskinen S., Aromaa A., Lönnqvist J. DSM-IV mood-, anxiety- and alcohol use disorders and their comorbidity in the Finnish general population – results from the health 2000 study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2005;40,1-10.
- Puigdemont D., Pérez-Egea R., Portella M., Molet J., de Diego-Adeliño J., Gironell A., Radua J., Gómez-Anson B., Rodríguez R., Serra M., de Quintana C., Artigas F., Alvarez E., Pérez V. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus: further evidence in treatment-resistant major depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 2012;15,121-33.
- Rauch S. Neuroimaging and neurocircuitry models pertaining to the neurosurgical treatment of psychiatric disorders. *Neurosurgery Clinics of North America* 2003;14,213–23.

Rush A., Trivedi M., Wisniewski S., Nierenberg A., Stewart J., Warden D., Niederehe G, Thase M., Lavori P., Lebowitz B., McGrath P., Rosenbaum J., Sackeim H., Kupfer D., Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *The American Journal of Psychiatry* 2006;163,1905-17.

Sartorius A., Henn F. Deep brain stimulation of the lateral habenula in treatment resistant major depression. *Medical Hypotheses* 2007;69,1305–8.

Sartorius A., Kiening K., Kirsch P., von Gall C., Haberkorn U., Unterberg A., Henn F., Meyer-Lindenberg A. Remission of major depression under deep brain stimulation of the lateral habenula in a therapy-refractory patient. *Biological Psychiatry* 2010;67,e9-e11.

Savitz J., Drevets W. Imaging phenotypes of major depressive disorder: Genetic correlates. *Neuroscience* 2009;164,300–30.

Schlaepfer T., Cohen M., Frick C., Kosel M., Brodesser D., Axmacher N., Joe A., Kreft M., Lenartz D., Sturm V. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 2008;33,368–77.

Shelton R., Osuntokun O., Heinloth A., Corya S. Therapeutic options for treatment-resistant depression. *CNS Drugs* 2010;24,131-61.

Shen K., Zhu Z., Munhall A., Johnson S. Synaptic plasticity in rat subthalamic nucleus induced by high-frequency stimulation. *Synapse* 2003; 50,314–9.

Sironi V. Origin and evolution of deep brain stimulation. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 2011;5,1-5.

Sjöberg R., Blomstedt P. The psychological neuroscience of depression: Implications for understanding effects of deep brain stimulation. *Scandinavian Journal of Psychology* 2011;52,411–19.

Suomen virallinen tilasto (SVT): Kuolemansyyt [verkkojulkaisu]. ISSN=1799-5051. Vuosikatsaus 2009, 1. Kuolemansyyt vuonna 2009 . Helsinki: Tilastokeskus [viitattu: 15.3.2011]. tekstiviite: (SVT: Kuolemansyyt 2009)

Thase M., Rush A. When at first you don't succeed: Sequential strategies for antidepressant nonresponders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 1997;58,23-9.

Van Laere K., Nuttin B., Gabriels L., Dupont P., Rasmussen S., Greenberg B., Cosyns P. Metabolic imaging of anterior capsular stimulation in refractory obsessive-compulsive disorder: a key role for the subgenual anterior cingulate and ventral striatum. *Journal of Nuclear Medicine* 2006;47,740-7.

Videnovic A., Metman L. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Prevalence of adverse events and need for standardized reporting. *Movement Disorders* 2008;23,343–9.

World Health Organization. International classification of diseases, 10th Revision (ICD-10). Geneva: World Health Organization 1992. tekstiviite: (WHO 1992)

Widom C., DuMont K., Czaja S. A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64, 49–56.

Zisook S., Rush A., Haight B., Clines D., Rockett C. Use of bupropion in combination with serotonin reuptake inhibitors. *Biological Psychiatry* 2006;59,203–10.