

MASENNUSLÄÄKEHOIDON TULEVAISUUDEN NÄKYMÄT

Manninen Mervi ja Nummi Martta
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen laitos
Psykiatria
2009

Tampereen yliopisto

Lääketieteen laitos

Psykiatria

MANNINEN MERVI JA NUMMI MARTTA: MASENNUSLÄÄKEHOIDON TULEVAISUUDEN
NÄKYMÄT

Kirjallinen työ, 71 s.

Ohjaaja: professori Esa Leinonen

2009

Depressio, agomelatiini, tianeptiini, BDNF, glukokortikoidit

Maailmalla masennuksen elinaikaiseksi prevalenssiksi on arvioitu jopa 21 % maailman väestöstä. Suomessa lievistä masennustiloista kärsii elinaikanaan noin 10–15 %, vakavista masennustiloista noin 5 % ja psykoottisista depressioista vajaa 1 % aikuisväestöstä. Koska masennustilat ovat yleisiä jo nuorilla, niiden hoidon tarve on suuri ja ne aiheuttavat työ- ja toimintakyvyttömyyttä sekä itsemurhakuolleisuutta, niiden kansanterveydellinen merkittävyys on suuri. Tällä hetkellä markkinoilla olevista masennuslääkkeistä SSRI-lääkkeet ovat laajimmin käytettyjä masennuslääkkeitä, koska niiden haittavaikutukset ovat vähäisiä verrattuna muihin käytössä oleviin masennuslääkkeisiin. Kliinisissä kokeissa jopa 20 % potilaista lopettaa lääkehoidon haittavaikutusten vuoksi tai muista hoitomyöntyvyyteen vaikuttavista syistä.

Tämän työn, masennuslääkehoidon tulevaisuuden näkymät, tarkoituksena oli koota yhteen tutkimuksia uusista lupaavista masennuslääkevaihtoehdoista. Olemme keskittyneet erityisesti agomelatiiniin, hermokasvutekijöihin vaikuttaviin aineisiin ja antiglukokortikoideihin. Kävimme läpi 22 tutkimusta, joista osa täytti laadukkaan tutkimuksen kriteerit sokkoutuksineen ja placebokontrolleineen ja osa taas oli vasta hypoteesin asteella.

Agomelatiini näyttäisi tutkimusten perusteella olevan vähintään yhtä tehokas masennuslääke kuin markkinoilla jo olevat masennuslääkkeet. Lisäksi sen vaikutus alkaa nopeasti eikä sen antoajankohdalla näyttäisi olevan merkitystä. Pitkäaikaiskäytössä se vaikuttaisi ehkäisevän relapseja. Sivuvaikutusprofiililtaan agomelatiini on plasebon kaltainen, eikä se näytä aiheuttavan vieroitusoireita. Tianeptiini on osoittautunut useissa hyvin tehdyissä tutkimuksissa tehokkaaksi ja hyvin siedetyksi masennuslääkkeeksi verrattuna sekä plaseboon että nykyisiin masennuslääkkeisiin. Hermokasvutekijä BDNF:n merkitystä depressiossa ja itse BDNF:n antidepressiivisiä vaikutuksia on hypotetisoitu ja hypoteeseja tukevat myös useat eläinkokeet. AMPA-reseptoreita potentioivilla aineilla on mahdollisesti synergisiä vaikutuksia kliinisesti tehokkaiden masennuslääkkeiden kanssa, ja niillä voidaan nopeuttaa terapeuttisen vaikutuksen alkua. Kiertävä kortisolitaso on yhteydessä depressio-oireisiin ja eksogeeninen kortikosteroidi-injektio näyttäisi vähentävän masennuksen oireita. Tämän vuoksi myös kortikotropiinia vapauttavaan hormoniin (CRH) vaikuttamalla voidaan vaikuttaa masennuksen oireisiin. Ainakin eläinkokeissa CRH₁-antagonistin on todettu vähentävän ahdistusta. Galaniini on neuropeptidi, joka vaikuttaa moniin välittäjäainejärjestelmiin. Sen vuoksi galaniinin anksiolyyttinen ja anksiogeeninen vaikutus riippuu muun muassa vaikutuspaikasta. Galaniinireseptoriantagonistin on todettu aiheuttavan anksiolyyttisiä vaikutuksia eläinkokeissa. Lukuisissa eläinkokeissa on havaittu nikotiini-injektion anksiolyyttinen vaikutus. Laajat tutkimukset ovat paljastaneet, että nikotiini helpottaa ahdistusoireita vain tupakasta vierottuvilla yksilöillä eikä sillä ole yksinään anksiolyyttistä vaikutusta tupakoimattomiin henkilöihin. Nikotiini stimuloi HPA-akselia ja dopamiinijärjestelmää ja sillä saattaa olla vaikutusta myös muihin masennusoireita sääteleviin järjestelmiin. Eläinkokeissa on havaittu endokannabinoidijärjestelmään liittyvällä FAAH-inhibiittorilla olevan annoksesta riippuvainen ja serotonergisten antidepressanttien kaltainen vaste masennusoireisiin ilman tyypillisiä endokannabinoidireseptorivälitteisiä haittavaikutuksia. Sillä ei näytä olevan väärinkäyttöpotentiaalia tai merkittäviä lääkeinteraktioita.

1 JOHDANTO	4
1.1 Käytössä olevat masennuslääkkeet.....	5
1.2 Miksi uusia masennuslääkkeitä tarvitaan?.....	6
2 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET, AINEISTO JA MENETELMÄT	9
3 TULOKSET	12
3.1 Agomelatiini.....	12
3.2 Tianeptiini	25
3.3 Hermokasvutekijät	28
3.4 Glutamaatti.....	35
3.5 Glukokortikoidit.....	39
3.6 Galaniini.....	44
3.7 Nikotiini	48
3.8 FAAH-inhibiittori	52
4 POHDINTA.....	57
4.1 Johtopäätöksiä agomelatiinista	57
4.2 Tianeptiini toimii päinvastoin kuin SSRI-lääkkeet.....	58
4.3 Hermokasvutekijöiden mahdollisuudet	59
4.4 Glutamaattijärjestelmän merkitys depressiossa ja sen hoidossa.....	60
4.5 Glukokortikoidien vaikutus mielialaan.....	61
4.6 Muiden aineiden mahdollisuudet masennuksen hoidossa	63
LÄHTEET.....	66

1 JOHDANTO

Maailmalla masennuksen elinaikaiseksi prevalenssiksi on arvioitu jopa 21 % maailman väestöstä. World Health Organization on ennustanut, että vuoteen 2020 mennessä masennus on toiseksi yleisin kuolinsyy siitä aiheutuvien komplikaatioiden, kuten stressin ja sydän- ja verisuonitapahtumien vuoksi. (Schechter ym. 2005) Suomessa lievistä masennustiloista kärsii elinaikanaan noin 10–15 %, vakavista masennustiloista noin 5 % ja psykoottisista depressioista vajaa 1 % aikuisväestöstä (Huttunen 2008a). Masennustilat ovat yleisiä jo nuorilla ja niiden hoidon tarve on suuri. Tämän vuoksi ne aiheuttavat työ- ja toimintakyvyttömyyttä ja itsemurhakuolleisuutta. Masennuksen kansanterveydellinen merkittävyys on suuri. (Isometsä 2008)

Suomessa käytössä olevan ICD-10-luokituksen mukaan masennuksen tyypillisimmät oireet ovat masentunut mieliala, mielihyvän menetys, uupumus, itseluottamuksen tai itsearvostuksen menetys, kohtuuton itsekritiikki tai perusteeton syyllisyyden tunne, toistuvat kuolemaan tai itsetuhoon liittyvät ajatukset tai itsetuhoisen käytös, päättämättömyyden tai keskittymiskyvyttömyyden tunne, psykomotorinen hidastuminen tai kiihtyneisyys, unihäiriö ja ruokahalun ja painon muutos. Masennustilan F32-F33 -diagnoosi edellyttää ainakin kaksi seuraavista oireista: masentunut mieliala, mielihyvän menetys ja uupumus. Lisäksi diagnoosi edellyttää yhteensä neljän ensin kuvatun kymmenen oireen esiintymistä yhtä aikaa vähintään kahden viikon ajan. (Isometsä 2008)

Masennus eli depressio voidaan luokitella oirekuvan mukaan lievään, keskitasoiseen, vaikeasteiseen sekä psykoottiseen masennustilaan. Jos oireet haittaavat vain hieman ammatillista tai sosiaalista toimintaa, on kyseessä lievä depressio. Vaikeassa masennuksessa oireita on runsaammin ja ne haittaavat merkittävästi toimintakykyä ja ihmissuhteita. Keskivaikeasta masennustilasta kärsivän oireet rajoittavat sosiaalista ja ammatillista selviämistä, mutta eivät niin merkittävästi kuin vakavassa masennuksessa. Psykoottisessa masennustilassa esiintyy harhaluuloja tai syyttäviä depressiivisiä kuuloharhoja, joskus myös skitsofreenikoille tyypillisiä merkityselämyksiä, ajatuksen siirtoa tai vaikutuselämyksiä. Lisäksi masennustiloista voidaan erottaa melankoliset, epätyypilliset depressiot sekä kaamosmasennus. Oirekuvalla on merkitystä hoidon kannalta ja erityisesti lääkehoidon suunnittelussa. (Huttunen 2008a)

Masennus on sekä elämyksellinen että biologinen tila. Masennuksen syntyyn vaikuttavat siten myös erilaiset neurobiologiset tekijät, joihin lääkehoidolla pyritään vaikuttamaan. Masennustilojen taustalla on ajateltu olevan ainakin keskushermoston noradrenergisten, dopaminergisten,

serotonergisten tai kolinergisten toimintojen tai niiden välisen toiminnan tasapainon häiriö. Uusia teorioita ovat häiriöt välittäjäaineiden kulkua säätelevissä kalvopumpuissa, hermosignaalia postsynaptisessa hermosolussa säätelevissä toisiolähehtien toiminnoissa tai hermosolujen ja synapsien uusiutumista säätelevien kasvutekijöiden vaikutuksissa. Lisäksi on esitetty, että masennusalttius voisi liittyä keskushermoston biologisten rytmien desyntonisaatioon. Myös on arveltu, että pitkittynyt stressi voisi laukaista hypotalamus-aivolisäke lisämunuaiskilpirauhastoimintojen häiriötilan. (Huttunen 2008b)

1.1 Käytössä olevat masennuslääkkeet

Nykyisin käytössä olevia masennuslääkeryhmiä ovat trisykliset masennuslääkkeet, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI), noradrenergiset ja spesifiset serotonergiset (NaSSA) lääkkeet, serotoniinin 2a-reseptorin salpaaja ja takaisinoton estäjä (SARI-lääke), monoamino-oksidaasin (MAO) estäjät, noradrenaliinin takaisinoton estäjä (NRI-lääke) ja noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinoton estäjä. Trisykliset masennuslääkkeet ovat vanhimpia käytössä olevia sedatiivisia masennuslääkkeitä, joiden hyödyt tietyissä potilasryhmissä (esimerkiksi vaikeasti masentuneet, muille lääkkeille reagoimattomat tai psykoottisesti masentuneet potilaat) ovat edelleen kiistattomat. Ne estävät sekä serotoniinin että noradrenaliinin takaisinottoa ja niillä on myös reseptorivaikutuksia. Niillä on kuitenkin runsaasti antikolinergisia ja alfa-adrenergisia haittavaikutuksia (mm. syljenerityksen väheneminen, painon nousu, sydämen johtumisnopeuden hidastuminen), joiden vuoksi uudemmat lääkkeet ovat syrjäyttäneet niiden käyttöä. SSRI-lääkkeet ovat tällä hetkellä laajimmin käytettyjä masennuslääkkeitä, koska niiden haittavaikutukset ovat vähäisiä verrattuna trisyklisiin masennuslääkkeisiin. Niillä ei ole antikolinergisia haittavaikutuksia, mutta niistä osa inhiboi maksan CYP-entsyymejä, eli ne vaikuttavat muiden lääkkeiden (mm. beetasalpaajien) plasmapitoisuuksiin. Yleisimmät SSRI-lääkkeiden haitat ovat erilaiset vatsavaivat, motorinen levottomuus, unettomuus, seksuaalitoimintojen häiriöt ja harvinainen mutta hengenvaarallinen serotoniinioireyhtymä muiden serotonergisten lääkkeiden käytön yhteydessä. (Huttunen 2008b)

SNRI-lääkkeiden haittavaikutukset ovat samankaltaiset kuin SSRI-lääkkeiden serotonergiset haittavaikutukset, mutta ne estävät vain heikosti CYP-entsyymejä. NaSSA-lääkkeet ovat sedatiivisia ja anksiolyyttisiä. Niillä ei ole merkittäviä antikolinergisia haittavaikutuksia tai seksuaalitoimintojen häiriöitä, mutta ne aiheuttavat painon nousua, kolesteroli- ja

triglyseridipitoisuuksien nousua sekä liiallista sedaatiota sekä harvinaista mutta vakavaa agranylosoytoosia. SARI-lääke (tratsodoni) on sedatiivinen, antihistamiininen ja vähäisesti antikolinerginen masennuslääke. Vatsavaivat ovat harvinaisempia kuin SSRI-lääkkeillä, mutta hankalin käyttöä rajoittava, joskin harvinainen, haittavaikutus on priapismi eli kivulias pitkittynyt erektio. Uuden polven MAO-estäjät estävät MAO-A-entsyymiä reversiibelisti. Niiden yleisimmät haittavaikutukset ovat lievä pahoinvointi, ärtyisyys ja unettomuus sekä päänsärky. Niiden käyttöä rajoittaa erityisesti se, että niitä ei tule käyttää yhdessä SSRI- tai SNRI-lääkkeiden kanssa serotoniinireseptorin riskin vuoksi ja niiden käytön lopettamisen jälkeen on pidettävä 2–5 viikon tauko ennen SSRI-lääkkeiden aloitusta. NRI-lääkkeellä (reboksetiini) on selektiivinen noradrenerginen vaikutus, joten se eroaa muista masennuslääkkeistä. Sen tavallisimmat haittavaikutukset ovat suun kuivuminen, ummetus, hikoilu, unettomuus, takykardia, hypotensio ja virtsaamisvaikeudet, jotka aiheutuvat sympatomimeettisestä ja noradrenergisestä vaikutuksesta. Noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinoton estäjää (bupropioni) käytetään Suomessa lähinnä tupakoinnin lopettamisen yhteydessä ilmeneviin vieroitusoireisiin mutta se kehitettiin alun perin masennuslääkkeiksi. Sen haittavaikutuksia ovat unettomuus, kuivuminen, kouristukset, pahoinvointi ja vapina, ja sen yhteiskäyttö MAO-estäjien kanssa on kontraindisoitu hypertensiivisen kriisiriskin vuoksi. (Huttunen 2008b)

1.2 Miksi uusia masennuslääkkeitä tarvitaan?

1960-luvulta lähtien on ollut vallalla käsitys, että masennus johtuu monoamiinien, erityisesti serotoniinin, noradrenaliinin ja dopamiinin, hermovälityksen vajaatoiminnasta. Tämä ns. monoamiinihypoteesi on yksinkertaisimmassa muodossaan osoittautunut virheelliseksi, sillä lääkevaste alkaa hitaammin kuin hypoteesi olettaa. Tämän vuoksi hypoteesia on muokattu koskemaan myös reseptoritoimintaa. Viime vuosina on kuitenkin alettu kiinnittää huomiota myös signaalivälitykseen solukalvolla sekä solun sisäisiin muutoksiin ja geenien ilmentymiseen. Serotonergisilla ja noradrenergisillä masennuslääkkeillä voidaan kuitenkin tehokkaasti hoitaa masennusta, joten monoamiinihermovälityksen häiriöt liittyvät masennuksen syntyyn. On kuitenkin epäselvää, kuinka keskeisessä asemassa ne ovat. (Isometsä 2008) Kaikki eivät kuitenkaan hyödy nykyisistä masennuslääkkeistä riittävästi, joten on mielekästä etsiä uusia masennuksen syntyyn vaikuttavia syitä. Jo nyt tutkimuksen kohteena on monia täysin uudella mekanismilla vaikuttavia lääkkeitä.

Masennuslääkkeitä säännöllisesti käyttävistä potilaista noin kaksi kolmasosaa saa selvän lääkevasteen, joka noin puolessa tapauksista tarkoittaa oireiden melko täydellistä häviämistä 6–8 viikon aikana. Toipuminen jatkuu vielä tämänkin jälkeen. Kliinisissä kokeissa jopa 20 % potilaista lopettaa lääkehoidon haittavaikutusten vuoksi tai muista hoitomyöntyvyyteen vaikuttavista syistä. (Depressio: Käypä hoito -suositus 2004) Nykyisten lääkkeiden hitaan lääkevasteen alkamisen ja jonkinasteisten haittavaikutusten yleisyyden vuoksi uusien lääkevaihtoehtojen löytäminen on tärkeää. Hoitomyöntyvyyden kannalta on erilaisten haittavaikutusten minimoiminen erityisen olennaista masentuneilla potilailla.

Masennustilat ovat hyvin yleisiä myös ikääntyvässä väestössä. Taustalla on usein sellaisia ongelmia (yksinäisyys, kuoleman pelko, somaattiset sairaudet), joita voidaan hoitaa psykoterapian keinoin mutta masennuslääkkeistä voi olla hyvin merkittävää hyötyä. Vanhuspotilaiden lääkehoidossa tulee ottaa huomioon monia erityispiirteitä. Ikääntymisen myötä sydämen ja verenkierron teho vähenee, munuaisten toiminta hidastuu ja maksan toimintakyky heikentyy. Plasman proteiinipitoisuus saattaa olla pienempi, joten lääkeaineiden vapaa plasmapitoisuus saattaa olla suhteellisesti korkeampi. Monet vanhuspotilaat ovat herkempiä lääkkeiden periferisille ja neurologisille haitoille. Lääkkeiden siedettävyyden ja interaktioiden muiden lääkkeiden kanssa ovat keskeisessä asemassa lääkkeen valinnassa. Vanhusten kyky sietää lääkkeitä vaihtelee huomattavasti. Osa potilaista sietää ja tarvitsee varsin suuriakin annoksia, kun taas toisilla vaste saadaan jo hyvin pienillä annoksilla. Vanhusten psykiatrisessa lääkehoidossa tulisi noudattaa tiettyjä periaatteita: lääkkeiden aloitusannostuksen tulee olla pieni, annoksen noston tulee tapahtua pienin askelin pitkällä aikavälillä, monilääkitystä tulee välttää, haittavaikutuksia tulee seurata tihein välein, annostelun tulee olla mahdollisimman yksinkertaista ja lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa tulee tarvittaessa mitata ja seurata. SSRI-lääkkeet ovat tällä hetkellä hyvän siedettävyytensä ja vähäisen sedatiivisuutensa vuoksi ensisijainen vaihtoehto vanhusten masennuksen lääkehoidossa. SSRI-lääkkeet inhiboivat maksan CYP-isoentsyymejä, joten paljon lääkkeitä käyttävillä vanhuksilla lääkeinteraktioiden mahdollisuus on suuri. Trisyklisten masennuslääkkeiden käyttö vanhuksilla on ongelmallista, koska niillä on antikolinergisia haittavaikutuksia ja ne aiheuttavat ortostaattista hypotensiota. Niitä ei voida käyttää potilailla, joilla on sydämen johtumishäiriöitä. (Huttunen 2008c) Koska vanhusten lääkehoidossa on niin paljon huomiota vaativia erityispiirteitä, olisi optimaalista löytää lääkeaineita, joilla on vähän haittavaikutuksia, vähäinen toksisuus ja yksinkertainen annostelu.

Vakavaan masennukseen liittyy suuri itsemurhavaara. Suomessa tapahtuu vuosittain noin tuhat depressioniin liittyvää itsemurhaa. Depressiopotilailla on usein käytössään masennuslääkkeitä, joten niiden käyttö itsemurhatarkoituksessa on todennäköistä verrattuna muihin itsemurhatapoihin. (Pelkonen 2003) Trisyklisten masennuslääkkeiden tavallisimmat hoitoannokset ovat 100–300 mg/vrk (Huttunen 2008b) ja vaarallinen annos on vain yhden gramman luokkaa. Yliannostus aiheuttaa antikolinergisen oireyhtymän: tajunnantason laskun, kouristelua, sydämen johtumishäiriöitä ja rytmihäiriöitä. Myrkytysten hoito vaatii tehohoitovalmiuden. SSRI-lääkkeet aiheuttavat yleensä lieviä myrkytyksiä, joiden yhteydessä tavataan keskushermosto-oireita ja autonomisen hermoston oireita. Yliannostusten yhteydessä mahdollisesti kuolemaan johtava serotonerginen oireyhtymä on mahdollinen erityisesti yhteisvaikutuksena muiden lääkkeiden kanssa ja se vaatii tehohoitoa. (Alaspää 2008) Nuorten masennuslääkkeiden käyttöön liittyy mahdollisesti alkuvuikkojen aikana lisääntyneet itsemurha-ajatukset erityisesti suisidaalisilla nuorilla. Tämä selittyy ilmeisesti masennuslääkkeiden aiheuttamalla lisääntyneellä ahdistuksella hoitoviikkojen alussa. Aikuisillakin on havaittu vastaavaa ahdistuneisuuden ja sitä kautta itsemurhariskin lisääntymistä. (Huttunen 2008c) Masentuneiden potilaiden itsemurhariskin kannalta olisi tärkeää, että masennuslääkkeiden toksisuus olisi mahdollisimman pieni.

Erikoissairaanhoidossa masennuksen hoidon yhteydessä sairausloman tarve vaihtelee. Noin viidesosa jää pysyvästi työkyvyttömäksi. Suomessa masennustiloihin liittyvä työkyvyttömyys on tavallisimpia työkyvyttömyyden syitä. Masennuksen vuoksi työkyvyttömyyseläkkeitä myönnetään vuosittain yli 4 000, ja eläkkeiden määrä on koko ajan ollut nousussa. (Isometsä 2008) Eläkkeellä ja sairauslomalla olevien tulot ovat rajalliset, joten lääkkeiden hinnalla on merkitystä hoitomyöntyvyyden kannalta. Tämän vuoksi tulisi kehittää entistä edullisempia masennuslääkkeitä.

2 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET, AINEISTO JA MENETELMÄT

Tämän työn tarkoitus on luoda katsaus kehitteillä oleviin uusiin masennuslääkkeisiin ja niiden etuihin verrattuna olemassa oleviin lääkkeisiin. Nykyisiin masennuslääkkeisiin liittyvien haittavaikutusten, yliannostushaittojen ja vanhusten lääkehoitoon liittyvien ongelmien vuoksi uusien masennuslääkkeiden kehittäminen on järkevää. Potilaiden hoitomyöntyvyyden kannalta edellä mainitut asiat ja lisäksi uusien lääkkeiden hinta ovat oleellisia asioita joihin olemme erityisesti katsauksessa keskittyneet. Työn tarkoitus on keskittyä erityisesti agomelatiiniin, hermokasvutekijöihin vaikuttaviin aineisiin ja antilukokortikoideihin masennuslääkkeinä.

Katsaustamme varten haimme tutkimuksia ja artikkeleita Ovid Medlinen kautta. Käytetty Medline-versio oli OvidSP_UI02.00.00.105 (Source ID 37079), joka sisältää artikkeleita vuosilta 1996–2008, ja lisäksi mukana oli Medlinen Daily Updaten artikkelit.

Aloitimme hakemalla artikkeleita agomelatiinista. Haimme ensin pelkästään hakusanalla ”agomelatine”, jolla saimme 71 tulosta. Rajasimme hakua (additional limits -kohdasta) kontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin ja satunnaistettuihin kliinisiin tutkimuksiin, mikä antoi tulokseksi 11 artikkelia. Kävimme läpi nämä 11 tutkimusta ja valitsimme niistä seitsemän työhön sopivaa laadukasta artikkelia. Näistä kolmesta ei ollut saatavilla muuta kuin abstraktit, joten valitsimme lopulta neljä kokonaisuudessaan saatavilla olevaa tutkimusta. Lisäksi etsimme Elsevier SD Freedom Collection -tietokannasta samojen tekijöiden tutkimuksia ja valitsimme sieltä yhden, joka käsitteli samaa aihetta kuin yksi tutkimus, jota ei ollut saatavilla. Teimme uuden haun, jossa käytimme hakusanaa ”depression” emmekä rajanneet vielä tässä vaiheessa hakua. Saimme tulokseksi 25 258 artikkelia. Tämän jälkeen yhdistimme haun ”agomelatine” (71 artikkelia) hakuun ja saimme seitsemän artikkelia, joista valitsimme kaksi mukaan työhön. Näin ollen saimme agomelatiinista 7 artikkelia, joita käsittelemme työssä.

Hermokasvutekijöihin vaikuttavia lääkkeitä haimme yhdistämällä ”depression”-haun (25 258 artikkelia) ja uuden haun, jossa käytimme hakusanaa ”bDNF”. Medline ehdotti yhdistettäväksi haun (combine selections with OR) sanoihin ”Brain-Derived Neurotrophic Factor” (kyseessä Medlinen subject heading) ja saimme näin 112 artikkelia tulokseksi. Emme kuitenkaan tyytyneet tähän, vaan haimme artikkeleita uudelleen ”depression”-sanalla, mutta tällä kertaa rajasimme hakua alaotsikkoon ”drug therapy”, joka antaa tulokseksi vain lääkehoitoa käsittelevät artikkelit. Tulokseksi saimme 3 614 artikkelia masennuksesta ja yhdistimme tämän aikaisemmin

hakemaamme ”bdnf” -hakuun (5 728 artikkelia). Tästä saimme tulokseksi 42 artikkelia, joista otsikoiden ja abstraktien perusteella valitsimme lopulta neljä artikkelia, jotka vaikuttivat työhön sopivilta. Yhtä näistä ei kuitenkaan löytynyt kokonaisuudessaan Ovid Medlinesta, Elsevier SD Freedom Collectionista tai kirjaston tietokannoista, joten valitsimme samojen tekijöiden (Rantamäki & Castren) toisen artikkelin, joka käsitteli samaa aihetta. Tämän artikkelin löysimme hakemalla tekijöiden nimellä Elsevier SD Freedom Collection -tietokannasta.

Glukokortikoidireseptoreihin vaikuttavia lääkeaineita haimme yhdistämällä edellä käytettyyn lääkehoitoon rajattuun ”depression” -hakuun (3 614 artikkelia) hakusanan ”glucocorticoids” (22 836). Tästä saimme 12 artikkelia, joista lopulta valitsimme vain yhden. Lisäksi haimme hakusanoilla ”glucocorticoid receptor”, jossa Medline ehdotti subject heading -hakusanaksi ”Receptors, Glucocorticoid”. Näin saimme 4 143 artikkelia ja yhdistämällä tämän haun edellä mainittuun lääkehoitoon rajattuun ”depression”-hakuun saimme 12 artikkelia, joista emme kuitenkaan valinneet yhtäkään, koska ne eivät sopineet työhömme. Yritimme myös hakua sanalla ”hydrocortisone” yhdistettynä lääkehoitoon rajattuun ”depression”-hakuun, mutta tällä emme saaneet työhön sopivia artikkeleita. Hakusanalla ”stress hormone” saimme 590 artikkelia ja yhdistämällä tämä lääkehoitoon rajattuun ”depression”-hakuun saimme kahdeksan artikkelia, joista valitsimme vielä kaksi tutkimusta tähän kategoriaan ja toisaalta yhden muun tutkimuksen, joka käsittelee nikotiinia ja nikotiinireseptoria. Haimme vielä hakusanalla ”antiglucocorticoid agents”, jolla saimme 7 artikkelia, joista valitsimme yhden mukaan työhön.

Muita uusia potentiaalisia masennuslääkkeitä haimme käyttämällä jälleen lääkehoitoon rajattua ”depression”-hakua ja yhdistämällä siihen hakusanan ”novel” (28 5736 artikkelia). Nämä yhdistämällä saimme 124 artikkelia. Rajasimme hakua jälleen additional limits -kohdasta koskemaan vain ihmisiä (”humans”). Näin saimme 81 artikkelia ja lisäsimme vielä rajaukseksi publication year -kohdasta vuosien 2006–2008 artikkelit. Näin saimme 36 artikkelia, joista valitsimme kolme sopivalta vaikuttavaa tutkimusta.

Tianeptiinia käsitteleviä artikkeleita haimme hakusanalla ”tianeptine”, joka antoi tulokseksi 218 artikkelia. Lisäksi käytimme hakusanaa ”antidepressants”, jolloin Medline ehdotti myös hakusanaa Antidepressive Agents (yhteensä 19 449 artikkelia). Nämä kaksi hakua yhdistämällä saimme 135 artikkelia. Tähän yhdistimme vielä hakusanan ”novel” (285 736 artikkelia), jolloin tulokseksi tuli 16 artikkelia, joista valitsimme kaksi mukaan työhön.

AMPA-reseptoreita koskevia artikkeleita etsimme hakusanalla ”ampa”, jolloin Medline ehdotti lisäksi hakusanaa ”alpha-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic Acid”. Nämä yhdistämällä saimme 7 830 artikkelia. Lisäksi haimme sanalla ”novel antidepressants”, jolla saimme 52 artikkelia. Yhdistämällä nämä kaksi hakua tuli tulokseksi 2 artikkelia, jotka molemmat otimme työhön.

3 TULOKSET

3.1 Agomelatiini

Serotoniini (5-HT) toimii aivojen käpylisäkkeessä melatoniini-nimisen hormonin synteesin lähtöaineena (Scheinin ym. 2003). Melatoniini säätelee erilaisia sirkadiaanisia (24 tunnin) rytmejä, kuten uni-valverytmiä (Howland 2007). Valo säätelee melatoniinin synteesiä, joten sen synteesi on voimakkainta yöllä ja sammuu lähes kokonaan päivänvalon vaikutuksesta. Vuodenajoittain lisääntyvillä eläinlajeilla valoisuuden muutokset säätelevät melatoniinisynteesin ja melatoniinireseptorien kautta hypotalamus-aivolisäke-sukupuolirauhasakselin toimintaa ja sukupuolihormonien tuotantoa. On arveltu, että melatoniinilla olisi merkitystä vuorokausirytmien säätelyssä ja että eräät depression muodot, kuten kaamosmasennus, voisivat johtua tämän säätelyn häiriöstä. (Scheinin ym. 2003)

Agomelatiini on melatoniinin agonisti ja selektiivinen 5-HT_{2C}-antagonisti. Sillä on suuri affiniteetti melatoniinin MT₁- ja MT₂-reseptorialatyyppeihin ja lisäksi 5-HT_{2C}-reseptoriin. (Papp ym. 2003) MT₁- ja MT₂-reseptoreihin sitoutuminen normalisoi häiriintyneen sirkadiaanisen rytmin ja häiriintyneen uni-valverytmin. 5-HT_{2C}-reseptoriin sitoutuminen taas liittyy agomelatiinin antidepressiivisiin ja anksiolyyttisiin vaikutuksiin ja lisääntyneeseen hidasaaltouneen, joka yleensä vähenee depressiossa. (Howland 2007) Agomelatiini sitoutuu melatoniinireseptoreihin lähes yhtä tehokkaasti kuin melatoniini, ja sen on useissa tutkimuksissa osoitettu korjaavan kokeellisesti häirityn sirkadiaanisen rytmin. Sisäisen sirkadiaanisen rytmin häiriintymisen on väitetty olevan yksi tärkeä tekijä depression patofysiologiassa, ja depression yhtenä ydinoireena ovatkin erilaiset unihäiriöt. (Papp ym. 2003) Agomelatiini ei vaikuta serotoniinin, dopamiinin tai noradrenaliinin takaisinottoon, mutta sen 5-HT_{2C}-reseptorisalpaus lisää sekundaarisesti noradrenaliinin ja dopamiinin määrää frontaalilla aivoalueella. Muiden antidepressanttien tavoin myös agomelatiini lisää hermosolujen kasvua hippokampuksen alueella. Nämä ominaisuudet voivat myös vaikuttaa sen antidepressiivisiin ominaisuuksiin. (Howland 2007)

Agomelatiini metaboloituu pääosin (90 %) maksassa sytokromi P450-1A2-entsyymin avulla. Sillä ei ole aktiivisia tai toksisia metaboliitteja. Lääkkeet, jotka inhiboivat tätä entsyymiä (esimerkiksi fluvoksamiini), vähentävät agomelatiinin metaboliaa ja lisäävät sen seerumipitoisuutta. Yhteiskäytössä tällaisten lääkkeiden kanssa agomelatiinin annosta tulisi pienentää ja

sivuvaikutuksia seurata, joskaan toksisuus ei liene todennäköistä. 1A2-entsyymiä indusoivien lääkkeiden (esimerkiksi omepratsoli ja nikotiini) voitaisiin olettaa vähentävän agomelatiinin seerumipitoisuutta, mutta tämän vaikutuksen kliininen merkitys on epäselvä. Annoksen nostaminen tällaisilla potilailla lienee suositeltavaa. Maksavaurio voi myös vaikuttaa agomelatiinin metaboliaan, mutta sen suuri terapeuttinen leveys ja vähäinen toksisuus ovat sen etu. Agomelatiinin ei ole todettu vaikuttavan muiden lääkkeiden metaboliaan, koska se ei merkittävästi vaikuta maksaentsyymeihin. Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta agomelatiinin metaboliaan. Sen turvallisuudesta lapsilla ja raskaana olevilla ei ole näyttöä, mutta muissa tutkimuksissa ei ole havaittu viitteitä mahdollisista riskeistä näissä potilasryhmissä. (Howland 2007)

Puolassa vuonna 2003 tehdystä tutkimuksesta tutkittiin agomelatiinin vaikutusta rottien depressioniin (Papp ym. 2003) Tutkimuksessa käytettiin kroonista lievää stressimallia (CMS, Chronic Mild Stress Model), jonka on todettu kuvaavan hyvin ihmisillä esiintyvää depressiota ja siihen liittyvää anhedoniaa (mielihyvän tuntemisen kyvyttömyyttä) ja unihäiriöitä. Tutkimuksessa käytetyt rotat (n = 336) opetettiin ensin juomaan 1-prosenttista sokeriliuosta, jonka jälkeen rotat paastosivat 14 tuntia. Paaston jälkeen kulutetun sokeriliuoksen määrä mitattiin. Kymmenen vastaavan testin jälkeen eläimet jaettiin sokeriliuoksen kulutuksen perusteella kahteen samanlaiseen ryhmään. Toinen näistä ryhmistä altistettiin lievälle krooniselle stressille ja toinen ryhmistä toimi kontrolliryhmänä. Stressiryhmässä erilaisia altisteita annettiin viikon jaksoissa yhteensä yhdeksän viikon ajan. Jokaisen yhden viikon stressijakson aikana kaikkia altisteita oli kahdessa periodissa. Altisteita olivat paasto (ruoka tai vesi), 45 asteen häkin kallistus, valon ja pimeyden vaihtelu (2 tunnin välein), häkin pohjan kastelu, kahden rotan yhteishäkki, vilkkuva valo (150 välähdystä/min) ja ei altisteita. Altisteita käytettiin 10–14 tuntia jatkuvasti sekä yö- että päiväaikaan. Kontrolliryhmä oli tutkimuksen ajan eri huoneessa, eikä se ollut kontaktissa tutkittavan ryhmän kanssa. Kontrolliryhmän rotat paastosivat 14 tuntia ennen viikoittaista sokeriliuoksen kulutuksen mittausta. Muutoin ruokaa ja vettä oli tarjolla jatkuvasti. Stressimallin aloittamisesta kahden viikon kuluttua sekä stressikokeen että kontrolliryhmän eläimet jaettiin vielä samankaltaisiin alaryhmiin (kahdeksan eläintä ryhmässä) sokerinkulutuksen perusteella ja seuraavat 5 tai 7 viikkoa rotat saivat intraperitoneaalisen injektion joko illalla tai aamulla. Iltalääkeryhmässä rotat saivat plaseboa (apuaineena käytetty 1-prosenttinen hydroksietyyliseluloosaususpensio tislatussa vedessä 1 ml/kg), agomelatiinia (10 ja 50 mg/kg), melatoniinia (10 ja 50 mg/kg) ja imipramiinia (10 mg/kg) tai fluoksetiinia (10 mg/kg) seitsemän viikon ajan. Kuudennen viikon kohdalla eläimet saivat yksittäisen annoksen melatoniinin antagonistia puoli tuntia ennen sokeritestiä. Seitsemännen viikon ajan rotat saivat injektionsa normaalisti ilman antagonistia ja viimeinen sokeritesti suoritettiin

viikon lopussa. Yhdessä aamulääkeryhmässä rotat saivat plaseboa ja agomelatiinia (10 ja 50 mg/kg). Viiden viikon kuluttua hoito lopetettiin, kuudennen viikon ajan rotat olivat ilman lääkitystä, ja tämän jälkeen suoritettiin vielä viimeinen sokeritesti. Muissa aamulääkeryhmissä rotat saivat plaseboa, agomelatiinia (50 mg/kg), melatoniinia (50 mg/kg) tai imipramiinia (10 mg/kg) seitsemän viikon ajan. Kuudennen viikon kohdalla eläimet saivat melatoniiniantagonisti-injektion puoli tuntia ennen sokeritestiä. Tämän jälkeen lääkitystä jatkettiin normaalisti vielä viikon ajan ja viimeinen sokeritesti tehtiin viikon 7 lopussa. (Papp ym. 2003)

Krooninen stressimalli aiheuttaa sokeriliuoksen kulutuksen vähittäisen laskun. Tämän mukaisesti ensimmäisen kahden stressiviikon jälkeen stressiryhmän sokerinkulutus oli laskenut merkittävästi verrattuna kontrolliryhmään. Pelkällä melatoniiniantagonisti-injektioilla ei ollut vaikutusta sokerin kulutukseen kummassakaan ryhmässä. Imipramiinin tai fluoksetiinin käyttö ei vaikuttanut sokerin kulutukseen kontrolliryhmässä. Molemmat lääkkeet lisäsivät sokerin kulutusta iltalääkeryhmän stressaantuneissa eläimissä merkittävästi (imipramiini $p < 0.01$, fluoksetiini $p < 0.05$) ja imipramiini lisäsi sokerin kulutusta aamulääkeryhmässä merkittävästi ($p < 0.05$). Lähtötasoon verrattuna sokerinkulutuksen lisääntyminen lääkityksen ansiosta oli tilastollisesti merkittävää kolmen viikon hoidon jälkeen ($p < 0.01$) ja lisääntyi edelleen hoidon jatkuessa. Sokerinkulutuksen lisääntyminen oli merkittävää myös verrattuna plaseboa saaneeseen ryhmään, eikä melatoniiniantagonisti-injektio vaikuttanut sokerinkulutukseen fluoksetiinia tai imipramiinia saaneissa stressaantuneissa eläimissä eikä kontrolliryhmässä. (Papp ym. 2003)

Iltana annettu agomelatiini ei vaikuttanut kontrollieläinten sokerinkulutukseen mutta lisäsi merkittävästi stressattujen eläinten sokerinkulutusta sekä aamu- että iltalääkeryhmässä ($p > 0.001$, $p < 0.05$). Tilastollisesti merkittävä lisääntyminen oli iltalääkeryhmässä nähtävissä neljän viikon hoidon jälkeen 50 mg/kg saaneilla eläimillä ja viiden viikon hoidon jälkeen 10 mg/kg saaneilla eläimillä. Aamulääkeryhmässä vaikutus näkyi kolmen viikon kuluttua pienempää annosta saaneilla ja jo viikon kuluttua suurempaa annosta saaneilla. Viikon jälkeen lääkkeen lopetuksesta (aamulääkeryhmä) sokerinkulutus pysyi samalla tasolla sekä kontrollieläimillä että stressatuilla eläimillä. Agomelatiinia iltaisin saaneisiin kontrollieläimiin melatoniiniantagonisti-injektio ei vaikuttanut, mutta stressiryhmässä se kumosi täysin agomelatiinin vaikutuksen sokerinkulutukseen. Suurempaa annosta saaneen ryhmän sokerinkulutus nousi antagonistitestiä edeltävälle tasolle viikon 7 loppuun mennessä, mutta pienempää annosta saaneen ryhmän sokerinkulutuksen nousu testin jälkeen ei ollut tilastollisesti merkittävää ($p = 0.171$). Aamulääkeryhmässä melatoniiniantagonistilla ei ollut vaikutusta sokerinkulutukseen. (Papp ym. 2003)

Melatoniniin ilta-annostelu myös lisäsi stressattujen eläinten sokerinkulutusta merkittävästi verrattuna kontrolliryhmään ($p < 0.001$). Aamulääkeryhmässä melatoninilla ei havaittu vaikutusta sokerinkulutukseen kontrolliryhmässä tai stressiryhmässä. Iltalääkeryhmässä melatoniniantagonisti kumosi täysin melatoniniin vaikutuksen ja sokerinkulutus palasi plaseboryhmän tasolle ($p < 0.01$). Aamulääkeryhmässä antagonisti ei vaikuttanut stressattujen tai kontrollieläinten sokerinkulutukseen. Iltalääkeryhmässä seuraavan viikon testissä suurempaa melatoniniannosta saaneessa ryhmässä sokerinkulutus palasi antagonistitestiä edeltävälle tasolle ja pienempää annosta saaneessa ryhmässäkin kulutus lisääntyi mutta ei merkittävästi ($p = 0.243$). (Papp ym. 2003)

Kokeen tuloksista voidaan päätellä, että krooniselle stressille altistuminen vähentää merkittävästi rottien sokeriliuoksen kulutusta ja perinteiset antidepressiiviset lääkeaineet kuten imipramiini ja fluoksetiini palauttavat sokerinkulutuksen normaalille tasolle tehokkaasti. Kokeessa havaittiin myös, että agomelatiinilla on samankaltainen vaikutus. Tärkeä havainto kokeessa oli myös se, että agomelatiinin antoajankohdalla ei ollut merkitystä vaikutuksen saavuttamiseen. Tämä viittaa siihen, että sen vaikutus ei perustu pelkästään sirkadiaaniseen rytmiin (kronobioottisiin ominaisuuksiin), koska tällöin lääkkeen vaikutus olisi suurimmillaan ilta-aikaan annettuna. Melatoniini vaikutti tehokkaasti vain, kun sitä annosteltiin ilta-aikaan. Tämäkin seikka puhuu sen puolesta, että agomelatiinin vaikutus perustuu kahteen eri mekanismiin, jotka riippuvat sen antoajankohdasta. Ilta-annoksen vaikutus perustunee siis nimenomaan melatoninireseptoreiden aktivointiin, mutta aamuannoksen vaikutus välittyy ainakin osin 5HT-_{2C}-reseptorin kautta. Merkittävä havainto oli myös se, että agomelatiinin annoksesta riippuvainen vaikutus tulee esiin nopeammin kuin perinteisten antidepressanttien, erityisesti kun lääke annetaan aamulla. Kokeen aikana verrattiin myös eri lääkkeitä saaneiden rottien painon muutosta plaseboa saaneiden ryhmään eikä agomelatiinilla ei ollut vaikutusta painoon. Tutkimuksen perusteella voidaan päätellä, että agomelatiinin kronobioottinen vaikutus on tarpeellinen sen antidepressiiviselle teholle, mutta se ei yksinään ole riittävä, vaan oletettavasti antidepressiiviset ominaisuudet vaativat sekä melatoniini- että 5HT-_{2C}-reseptorivaikutuksen. (Papp ym. 2003)

Tutkimuksen tuloksia ei suoraan voida soveltaa ihmisiin, vaan vastaavanlaisia tutkimuksia eri lääkkeiden tehoista tarvitaan validoimaan tämän tutkimuksen tulokset. Tutkimus on hyvin tehty, tutkimuspopulaatio on riittävän suuri ja koeasetelma on hyvin suunniteltu.

Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services lehdessä vuonna 2007 julkaistussa artikkelissa Howland on koonnut yhteen neljää satunnaistettua ja plasebokontrolloitua tutkimusta agomelatiinin lyhyt- ja pitkäaikaiskäytöstä ihmispotilailla. (Howland 2007) Seuraavassa käsitellään näistä tutkimuksista kahta ja loput tutkimukset käsitellään erikseen myöhemmin (ks. Loo ym. 2002, Kennedy ja Emsley 2006).

Kuuden viikon mittaisessa tutkimuksessa oli mukana 238 potilasta, jotka olivat 18–65-vuotiaita. Tutkimuksessa verrattiin 25 mg:n agomelatiiniannosta 50 mg:n päivittäiseen annokseen ja plaseboon. Mikäli potilaat eivät saaneet vastetta kahden viikon 25 mg:n päivittäisestä agomelatiiniannoksesta tai plasebosta, annosta nostettiin kaksoissokkoutetuissa olosuhteissa 50 mg:aan päivässä tai vastaavaan plaseboon. Molemmat annokset olivat merkitsevästi tehokkaampia kuin plasebo, Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) -pisteiden ero oli 3,44 ($p < 0,001$) ja Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) -pisteiden ero oli 0,45 ($p = 0,006$) sekä Clinical Global Impression Severity (CGI-S) -pisteiden ero 0,5 ($p = 0,006$). Vasteosuus agomelatiiniryhmässä oli 54,3 % kun taas plaseboryhmässä vasteosuus oli 35,5 % ($p < 0,05$). 111 potilaasta, jotka saivat agomelatiinia, 82 jatkoi 25 mg:n päivittäistä annosta ja 29 potilaan annokset nostettiin 50 milligrammaan. Haittavaikutusten kokonaismäärä oli samankaltainen agomelatiinilla (42 %) ja plasebolla (43 %). Useimmat haittavaikutukset olivat lieviä tai kohtalaisia. Keskeyttäneiden määrä oli hieman suurempi plaseboryhmässä (5,8 %) kuin agomelatiiniryhmässä (3,4 %). (Olie ja Kasper 2007)

Agomelatiinin pitkäaikaiskäyttöä on tutkittu yhdessä relapsien ehkäisyyn suunnatussa pitkäaikaistutkimuksessa. 492 potilasta iältään 18–65-vuotiaita saivat sokkouttamatonta hoitoa agomelatiinilla (25 tai 50 mg) kymmenen viikon ajan. Kahden viikon hoidon jälkeen hoitoon vastaamattomien 25 mg saaneiden potilaiden annosta nostettiin 50 mg:aan päivässä. 339 hoitoon vastannutta potilasta randomoitiin saamaan kaksoissokkoutetusti joko agomelatiinia (senhetkisellä annoksella) tai plaseboa 24 viikoksi, kunnes he kokivat relapsin tai keskeyttivät tutkimuksen. Kaiken kaikkiaan agomelatiinia saaneilla potilailla relapsien määrä oli vähäisempi (22 %) verrattuna plaseboon (47 %). Kaikista potilaista 70 % agomelatiinia saaneista suoritti tutkimuksen loppuun verrattuna 52 %:iin plaseboa saaneista. Sivuvaikutukset olivat ryhmien välillä samankaltaiset. Yleisin sivuvaikutus oli päänsärky (agomelatiini 10,3 %, plasebo 7,5 %), rhiniitti (6,7 % / 9,8 %) ja selkäkipu (6,1 % / 3,4 %). Agomelatiinin käyttöön ei liittynyt merkittäviä seksuaalitoimintojen häiriöitä, painonmuutoksia, sydän- ja verisuonivaikutuksia tai laboratorionkokeiden muutoksia. (Howland 2007)

Vuonna 2002 Loo, Hale ja D'haenen julkaisivat tutkimuksen, jonka tarkoituksen oli määrittellä agomelatiinille sopiva hoitoannos vakavan masennustilan hoitoon. Aikaisemmassa tutkimuksessa Loo et al. (2002) olivat verranneet viiden ja sadan milligramman annoksia neljän viikon ajan 28 potilaalla. Tutkimuksen perusteella molemmat hoitoannokset olivat tehokkaita masennuksen hoidossa ja hyvin siedettyjä, mutta viiden milligramman annos näytti olevan hieman paremmin siedetty kuin sadan milligramman agomelatiiniannos.

Loon, Halen ja D'haenenin tutkimuksessa verrattiin kaksoissokkoutetusti yhden, viiden ja 25 milligramman päivittäistä hoitoannosta plasebokontrolloidusti. Agomelatiinia verrattiin tutkimuksessa myös paroksetiiniin. Ennen tutkimusta potilaat saivat yhden viikon ajan plaseboa, jotta plaseboon voimakkaasti reagoivat (yli 20 %:n lasku Hamiltonin depressioasteikon, HAM-D, pisteissä) voitiin karsia pois tutkimuspopulaatiosta. Varsinaisen tutkimuksen kesto oli kahdeksan viikkoa ja mukaan pääsi 711 potilasta 102:sta eri keskuksesta Belgiassa, Ranskassa ja Iso-Britanniassa. Potilaat olivat iältään 18–65-vuotiaita, 238 miestä ja 473 naista. Tutkimuksen aikana muiden mielialaan tai sirkadiaaniseen rytmiin vaikuttavien lääkkeiden sekä vahvojen bentsodiatsepiinien käyttö oli kiellettyä. Lyhytvaikutteisia bentsodiatsepiineja potilaat saivat käyttää rajoitettuna annoksina. Ennen tutkimusta potilailla oli 1–4 viikon wash out -aika edellisten lääkkeiden lopettamisesta. Kaikki potilaat saivat tutkimuksen aikana päivittäin kaksi kapselia, joista toinen otettiin illalla ja toinen aamulla. Potilaat randomoitiin sokkoutetusti ryhmiin, ja he saivat agomelatiinia (1, 5 tai 25 mg iltaisin), paroksetiinia 20 mg (aamuisin) tai plaseboa. Ryhmien välillä ei ollut eroja sairastavuudessa. Tuloksia arvioitiin käyttämällä Hamiltonin depressioasteikkoa (Hamilton rating scale for depression, HAM-D), kliinistä globaalia vaikutelma-asteikkoa, (Clinical Global Impression, CGI) ja Montgomery-Åsbergin depressioasteikkoa (Montgomery-Åsberg depression rating scale, MARDs). Vasteena pidettiin yli 50 %:n laskua HAM-D-pisteissä. Remission rajana pidettiin HAM-D-pisteitä 7 tai alle. Tutkimuksen aikana analysoitiin erikseen myös vaikea-asteisesti masentuneiden (HAM-D lähtötasossa 25 pistettä tai yli) vaste lääkitykseen (33,5 % tutkimuspopulaatiosta). Kaikkiaan 26 % potilaista lopetti tutkimuksen ennen aikaisesti. 10 % lopetti tutkimuksen tehottomuuden vuoksi. Eniten tehottomuuden vuoksi lopettaneita oli plaseboryhmässä (13,7 %) ja vähiten 25 mg agomelatiinia saaneissa (6,6 %). Haittavaikutusten vuoksi lopettaneita oli agomelatiini 1 mg -ryhmässä 4,3 %, agomelatiini 25 mg -ryhmässä 8 % ja plaseboryhmässä 5,6 %. Jokaiselle potilaalle tutkimuksen aikana määritetyssä hoitokomplianssissa ei ollut eroa ryhmien välillä.

Tutkimuksessa havaittiin, että loppuvaiheen HAM-D-pisteissä (agomelatiini 1 mg = $13,17 \pm 8,18$, 5 mg = $14,70 \pm 8,54$, 25 mg = $12,77 \pm 8,23$, plasebo = $15,34 \pm 8,87$) oli merkitsevä ero eri agomelatiiniannosten ja plasebon välillä ($p = 0,037$). Vain 25 mg:n agomelatiiniannos oli selkeästi tehokkaampi verrattuna plaseboon ($p < 0,05$, Dunettin t-testi). Yhden ja viiden milligramman annokset eivät merkitsevästi eronneet plasebosta. Hoitovasteen saaneita (yli 50 %:n parannus HAM-D-pisteissä) oli merkittävästi eniten 1 milligrammaa (62,5 %, $p = 0,021$) tai 25 milligrammaa (61,5 %, $p = 0,036$) agomelatiinia saaneissa verrattuna plaseboon. Agomelatiini 5 mg ja paroksetiini 20 mg eivät eronneet merkittävästi plasebosta. Remission saavutti selkeästi suurempi osa agomelatiinia 25 mg (30,4 %, $p < 0,01$) saaneiden ryhmässä ja paroksetiinia (25,7 %, $p < 0,05$) saaneiden ryhmässä verrattuna plaseboa (15,4 %) saaneisiin. Muissa ryhmissä tilastollisesti merkitsevää eroa remissioiden määrässä plaseboon verrattuna ei nähty. 25 mg:n agomelatiinin teho plaseboon verrattuna oli merkitsevää jo toisella hoitoviikolla, kun taas paroksetiinin hoitovaste oli merkitsevä vasta neljännellä viikolla, kun käytettiin HAM-D-pisteitä vasteen arvioinnissa. Myös MARDS- ja CGI-pisteissä havaittiin 25 milligrammalla agomelatiinia ja paroksetiinilla merkitsevä ero plaseboon verrattuna, kun taas muut agomelatiiniannokset eivät eronneet plasebosta. Vakavasti masentuneita (586) potilaita erikseen tarkasteltaessa agomelatiini 25 mg oli merkitsevästi tehokkaampi ($p < 0,05$) plaseboon verrattuna käytettäessä HAM-D-pisteitä, kun taas paroksetiini ei merkittävästi eronnut plasebosta ($p = 0,09$). Lopulliset HAM-D-pisteet olivat agomelatiiniryhmässä 13 ($14 \pm 6,40$), plaseboryhmässä 16 ($10 \pm 9,10$) ja paroksetiiniryhmässä 14 ($10 \pm 8,40$).

Tutkimuksen aikana 56,5 % potilaista ilmoitti ainakin yhden sivuvaikutuksen. Näitä potilaita oli hieman vähemmän agomelatiini 25 mg (51,1 %) ja plaseboryhmässä (54,7) verrattuna paroksetiiniryhmään (66 %). Suurin osa (85 %) sivuvaikutuksista oli lieviä tai kohtalaisia. Pahoinvoinnista kärsi selvästi useampi paroksetiinia saanut plaseboon verrattuna, kun taas agomelatiini 25 mg -ryhmässä pahoinvointi oli merkittävästi vähäisempää kuin plaseboryhmässä. Tutkimuksen aikana ei havaittu merkittäviä muutoksia elintoiminnoissa, painossa, EKG:ssa tai biologisissa parametreissa. Tutkimuksen aikana yksi potilaista yritti itsemurhaa ottamalla yliannostuksen agomelatiinia (18 kapselia 5 mg:n agomelatiinia) ja tuntemattoman määrän alkoholia. Potilas oli sairaalaan toimittaessa tajuissaan. Ainoastaan potilaan pulssi oli lievästi kohonnut mutta muutoin yliannostuksesta ei havaittu haittoja.

Tutkimuksessa havaittiin siis, että 25 mg:n agomelatiiniannos on tehokas masennuksen hoidossa. Myös suurempi annos voisi olla tehokas. Agomelatiinilla havaittiin myös kolmenkymmenen prosentin remissiomäärä, joka voisi viitata siihen, että agomelatiini on hyvä vaihtoehto remission

saavuttamiseen masentuneilla potilailla. Tutkimuksen perusteella agomelatiinin vaikutus tulee nopeammin esiin kuin paroksetiinin, mutta tätä seikkaa vahvistamaan tarvittaisiin vielä spesifisesti vaikutusnopeuden vertaamiseen suunnattu tutkimus. Tutkimukseen otettujen potilaiden keskimääräiset HAM-D-pisteet olivat 27,4, mikä osoittaa, että tutkimuksessa mukana olleista potilaista riittävän moni oli vakavasti masentunut, jotta erillinen analyysi tästä alapopulaatiosta voitiin suorittaa luotettavasti. Vakavasti masentuneet hyötyivät selvästi agomelatiinista kun taas paroksetiini ei tässä alapopulaatiossa eronnut plasebosta. Ahdistuksen lievittämisessä sekä agomelatiini että paroksetiini olivat merkittävästi parempia kuin plasebo. Tämän perusteella agomelatiinin tehon tutkiminen esimerkiksi paniikkihäiriöiden hoidossa voisi olla hyödyllistä. Tutkimuksen perusteella agomelatiini oli paremmin siedetty kuin paroksetiini. Yhtäkään sivuvaikutusta ei havaittu olevan merkittävästi enemmän agomelatiiniryhmässä verrattuna plaseboon ja sivuvaikutusten vuoksi keskeyttäneiden määrä oli vastaava agomelatiini- ja plaseboryhmässä. Maha-suolikanavan haitat paroksetiinin käyttäjillä taas olivat selkeästi yleisempiä kuin plaseboryhmässä. Agomelatiinin eduksi paroksetiiniin verrattuna voidaan lukea suurempi vasteen saaneiden määrä (61,5 % vs. 56,3 %) ja merkitsevä hoitovaste 25 mg:n agomelatiinille, mutta ei paroksetiinille yhdessä suuren agomelatiinilla saavutetun remission määrän kanssa. Tällaisia pieniä, mutta mahdollisesti merkittäviä eroja agomelatiinin ja SSRI-lääkkeiden sekä trisyklisten masennuslääkkeiden välillä on havaittu useissa tutkimuksissa. (Loo ym. 2002)

Tutkimus on hyvin tehty ja tulokset on analysoitu perinpohjaisesti. Kritiikkiä voidaan kuitenkin esittää paroksetiinin käytetystä annoksesta. Paroksetiinin suositeltu aloitusannos on 20 mg kun taas hoitoannos on 20–50mg (Huttunen 2008b). Tutkimuksessa kahdeksan viikon ajan käytetyn 20 mg:n annoksen voidaan siis katsoa olevan riittämätön ainakin osalle potilaista. Suurempi paroksetiiniannos olisi voinut tuottaa vertailussa vähemmän selkeitä eroja agomelatiinin ja paroksetiinin välillä esimerkiksi vakavasti masentuneilla potilailla. Tutkimuksen tulokset agomelatiinin eduista esimerkiksi siedettävyydessä ovat kuitenkin lupaavia.

Suomalais-kanadalais-eteläafrikkalainen tutkimus (Kennedy ja Emsley 2006) tutki agomelatiinin vaikutuskykyä ja turvallisuutta 25–50 milligramman päiväannoksella potilailla, joilla oli sillä hetkellä diagnosoitu vakava masennustila. Tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu sekä plasebokontrolloitu. Se toteutettiin rinnakkaisryhmissä 21 kansainvälisessä monikeskuksessa Suomessa, Kanadassa sekä Etelä-Afrikassa lokakuun 2002 ja toukokuun 2004 välisenä aikana. Tutkimukseen valitut potilaat saivat ensimmäisessä ryhmässä agomelatiinia 25 milligramman tablettina sekä samalla plasebotabletin ja toisessa ryhmässä kaksi plasebotablettia. Toisen

hoitoviikon lopulla niiden potilaiden, joille ei tullut riittävää hoitovastetta, lääkitys nostettiin 50 milligrammaan. Tämä annettiin kahtena 25 milligramman tablettina. Hoitovastetta seurattiin Hamiltonin depressioasteikolla sekä CGI (Clinical Global Impression) -pisteillä. Tutkimuksella oli eettisen komitean lupa, ja se toteutettiin yhtäpitävästi Helsingin julistuksen kanssa.

Mukaan otettiin 212 242 potilaasta, joiden ikä oli 18–65 vuotta. Potilailla tuli olla DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition) -kriteerit täyttävä masennustila, Hamiltonin depressioasteikon pisteiden tuli olla vähintään 22 sekä tutkijan mielestä tarve antidepressanttien käyttöön. Jos masennukseen liittyi psykoottisia oireita, vuodenaikojen mukaista vaihtelu tai jos se oli raskauden jälkeistä, ei potilaita hyväksytty tutkimukseen. Masennuksen lisäksi muita psyykkisiä häiriöitä ei saanut olla, eikä itsemurhariskissä olevia hyväksytty mukaan tutkimukseen. Samoin ne, jotka olivat saaneet sähköhoitoa tai psykoterapiaa kolmen viime kuukauden aikana, evättiin tutkimuksesta. Valohoidossa ei saanut olla ollut kahteen viikkoon. Jos olemassa olevaan masennusjaksoon ei ollut auttanut kaksi adekvaattia antidepressanttia tai agomelatiini, potilaat eivät saaneet osallistua tutkimukseen.

Lääke- ja plaseboryhmät olivat samankaltaiset, joten niitä voitiin verrata keskenään. 212 potilaasta sokkoutettiin ja 105 joutui plaseboryhmään ja 107 agomelatiiniryhmään. Yksi agomelatiiniryhmäläinen putosi lopullisesta analyysistä pois. Yhteensä 19 potilasta keskeytti: seitsemän agomelatiiniryhmästä ja 12 plaseboryhmästä. 193 potilasta siis jatkoi tutkimuksen loppuun asti.

Oireiden vakavuutta arvioitiin ennen hoidon aloittamista, kahden, neljän ja kuuden viikon kuluttua käyttämällä Hamiltonin depressioasteikkoa sekä kahta eri CGI-pisteytystä: CGI-S (CGI-Severity) ja CGI-I (CGI-Improvement). Agomelatiinilla hoidettujen potilaiden Hamiltonin depressioasteikon (HAM-D) pisteet olivat tilastollisesti merkitsevästi matalampia tutkimuksen päätyttyä kuin plaseboryhmäläisillä ($14,1 \pm 7,7$ vs. $16,5 \pm 7,4$, $p = 0,026$). Tutkimuksessa arvioitiin myös vastetta kuuden viikon hoidon jälkeen. Vasteena pidettiin Hamiltonin depressioasteikon tuloksen vähentymistä vähintään 50 prosentilla. Vaste oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi agomelatiiniryhmässä kuin plaseboryhmässä: 49,1 % vs. 34,3 % (p -arvo = 0,03). Vaste myös saavutettiin nopeammin ($p = 0,032$). Remission saavuttamisella ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä. CGI-S-pistemäärä erosi ryhmien välillä tilastollisesti merkitsevästi agomelatiiniryhmäläisten hyväksi ($p = 0,017$). CGI-I-pistemäärässä oli myös eroa ryhmien välillä, mutta tämä ei ollut tilastollisesti merkitsevää.

Tutkimuksessa analysoitiin myös erikseen ne, jotka saivat Hamiltonin depressioasteikosta vähintään 25 pistettä (n = 151). Tässä ryhmässä tulokset paranivat enemmän: agomelatiinia saaneiden HAM-D-pisteet olivat tilastollisesti merkitsevästi pienemmät kuin plaseboa saaneiden (p = 0,024). Myös vaste oli parempi agomelatiiniryhmässä: 48,7 % vs. 30,7 %, ja tämä ero oli tilastollisesti merkitsevä (p ≤ 0,024). Vaste saavutettiin agomelatiiniryhmässä nopeammin (p = 0,006). Tilastollisesti merkitsevää eroa ei sen sijaan löytynyt remission saavuttamisessa (p = 0,135). Agomelatiinia saaneiden potilaiden CGI-S-pisteet olivat tilastollisesti merkitsevästi parempia kuin plaseboa saaneiden (p = 0,024). CGI-I-pisteissä samansuuntainen ero oli nähtävissä, mutta se ei ollut tilastollisesti merkitsevä (p = 0,053).

Hoitojakson aikana 127 potilasta valitti sivuvaikutuksista, 61 agomelatiiniryhmästä ja 66 plaseboryhmästä. Näistä 70 potilaan oireet katsottiin johtuvan hoidoista, 32 agomelatiiniryhmäläisen sekä 38 plaseboryhmäläisen. Sivuvaikutuksista huimaus, nasofaryngiitti (nenänielutulehdus) ja flunssa olivat yleisempiä agomelatiiniryhmässä sekä päänsärky, pahoinvointi, väsymys, suunkuivuminen ja ripuli plaseboryhmässä.

Tutkimus oli hyvin tehty, koska se oli satunnaistettu ja sekä tutkijat että tutkittavat olivat sokkoutettuja. Masennuksen kriteereinä oli käytetty yleisesti käytössä olevia luokitteluja ja testejä. Verrattavat ryhmät olivat hyvin samankaltaiset ja siten hyvin verrattavissa toisiinsa. Potilaiden valintakriteerit ja poisjättäytyminen oli hyvin taulukoitu. 91 % potilaista kävi koko kuuden viikon hoitojakson läpi. Käytetyt testit olivat näkyvillä ja p-arvot kerrottu, lukuun ottamatta sivuvaikutuksia. Sivuvaikutukset olivat lieviä ja niiden profiili oli samankaltainen kuin plaseboryhmäläisillä. Sivuvaikutuksia ilmeni jopa vähemmän agomelatiiniryhmäläisillä kuin plaseboryhmäläisillä (30,2 % vs. 36,2 %). Koska sivuvaikutukset voivat olla ongelma antidepressantteja käytävillä, on agomelatiini hyvin varteen otettava vaihtoehto ainakin tämän tutkimuksen perusteella. Agomelatiini osoittautui plaseboa paremmaksi lääkkeeksi masennukseen. Erot olivat tilastollisesti merkittäviä, joskin p-arvot eivät olleet paljoa arvoa 0,05 pienempiä. Annoksen nosto 25 milligrammasta 50 milligrammaan osoittautui tehokkaaksi niillä, jotka eivät saaneet tehoa alemmasta annostelusta. Vakava masennus on usein vaikeahoitoinen ja tässä tutkimuksessa agomelatiinista oli selvää hyötyä plaseboon verrattuna.

Ranskan, Iso-Britannian, Australian ja Kanadan perusterveydenhuollossa tutkittiin agomelatiinin tai paroksetiinin sekä plasebon lopetusoireita aktiivisen hoidon jälkeen (Montgomery ym. 2004).

Tutkimus oli satunnaistettu sekä tuplasokkoutettu ja siinä verrattiin erikseen agomelatiinin ja plasebon lopetusoireita sekä paroksetiinin ja plasebon lopetusoireita. Tutkimuksella oli eettisen toimikunnan lupa ja se toteutettiin ICH:n Good Clinical Practice -ohjeiden mukaan.

Potilaat olivat vähintään 18-vuotiaita ja heillä oli todettu vakava masennustila (DSM-IV), Montgomery-Åsbergin depressioasteikon (MADRS) pisteiden tuli olla välillä 18–27. Potilaat satunnaistettiin 12 viikoksi joko ryhmään, jossa annettiin agomelatiinia 25 milligrammaa päivässä tai ryhmään, jossa annettiin paroksetiinia 20 milligrammaa päivässä. Sekä tutkijat että tutkittavat olivat sokkoutettuja. Jos potilaat saavuttivat 12 viikon aikana remission, MADRS-pisteet olivat alle 12 kahdeksannen, kymmenennen ja kahdennentoista viikon kohdalla, satunnaistettiin potilaat uudestaan kaksoissokkoutettuna kahteen eri ryhmään kahdeksi viikoksi. Potilaat saivat siis joko samaa lääkettä (agomelatiini tai paroksetiini) tai plaseboa. Lopetusoireita arvioitiin Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS) -listan mukaan. Lopulliseen analyysiin otettiin mukaan ne potilaat, jotka oli satunnaistettu uudelleen ja jotka olivat saaneet tämän jälkeen vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä.

335 potilasta otettiin mukaan 12 viikon hoitojaksoon. Näistä 167 sai agomelatiinia ja 168 paroksetiinia päivittäin. Ryhmät olivat samankaltaiset. 192 potilasta saavutti remission, 88 agomelatiiniryhmästä ja 104 paroksetiiniryhmästä. Nämä ryhmät satunnaistettiin niin, että agomelatiiniryhmästä 61 jatkoi agomelatiinilla ja 27 plasebolla, paroksetiiniryhmässä vastaavat luvut olivat 61 ja 43. Nämäkin ryhmät olivat samankaltaiset, joten vertailu oli mahdollista. Ensimmäisen viikon jälkeen agomelatiiniryhmän ja sen plaseboryhmän välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa lopetusoireissa mitattuna DESS-asteikolla ($3,0 \pm 4,2$ ja $4,4 \pm 5,7$, $p = 0,250$). Paroksetiiniryhmässä sen sijaan ero oli tilastollisesti merkitsevä plaseboryhmään verrattuna ($7,3 \pm 7,1$ ja $3,5 \pm 4,1$, $p < 0,001$). Toisen viikon jälkeen tilastollisesti merkitseviä eroja ei enää ollut. Tosin niillä potilailla, joilla oli ensimmäisen viikon aikana lopetusoireita paroksetiinista, oireet pysyivät samanlaisina tai pahenivat toisen viikon aikana tilastollisesti merkitsevästi ($p = 0,004$) verrattuna yhä paroksetiinia saaviin. Agomelatiiniryhmästä kolmelle masennus tuli takaisin tutkimuksen aikana (kahdelle, jotka saivat agomelatiinia ja yhdelle, joka sai plaseboa) ja paroksetiiniryhmästä viidelle (kaksi sai paroksetiinia ja kolme plaseboa). MADRS- ja CGI-pisteiden sekä Hamiltonin ahdistusskaala erosivat tilastollisesti merkitsevästi toisistaan paroksetiinilääkitystä jatkaneiden ryhmässä verrattuna plaseboa saaneiden ryhmään ensimmäisen viikon aikana (MADRS $0,6 \pm 3,8$ ja $3,0 \pm 5,4$, $p = 0,01$, CGI $0,0 \pm 0,7$ ja $0,6 \pm 0,9$, $p < 0,001$ HAM-A $0,5 \pm 4,2$ ja $4,0 \pm 6,0$, $p < 0,001$). Plaseboa saavien pisteet olivat huonommat. Agomelatiiniryhmässä vastaavaa ei nähty.

Tulokseksi saatiin siis, ettei agomelatiinin äkilliseen lopettamiseen liity lopetusoireita. Tämä on tärkeää, koska suurimpaan osaan käytettävissä olevista antidepressanteista liittyy lopetusoireita, jos käyttö lopetetaan äkillisesti. Lopetusoireet myös jatkuivat toista viikkoa niillä, joilla niitä tuli. Tosin tämä tutkimus ei tutkinut kyseistä asiaa tarkemmin. Tulokset ovat luotettavia, koska tutkimus oli kaksoissokkoutettu ja satunnaistettu, ryhmät olivat samankaltaiset ja otoskoko riittävä. Tosin uudelleen satunnaistettu agomelatiiniryhmä oli jonkun verran paroksetiiniryhmää pienempi ja näin ollen agomelatiiniryhmässä plaseboa saavien määrä jäi vain 27:ään kun se paroksetiiniryhmässä oli 43. Paroksetiinin annoskoko oli pienin mahdollinen, jota Suomessa käytetään. Suomessa tavanomainen hoitoannos on 20 □ 50 mg (Huttunen 2008b), joten suurempia annoksia tutkimuksessa käyttämällä olisi voitu saada parempi teho paroksetiinilla agomelatiiniin verrattuna. Kuitenkin 20 mg paroksetiinia voi hyvin olla riittävä annos masennuksen hoidossa ainakin osalla potilaista. Seuranta-ajat olivat riittävät ja ottivat huomioon lääkkeiden puoliintumisajan ja sitä kautta lopetusoireiden esiintymisajankohdat.

Kanadassa, Ranskassa ja Iso-Britanniassa tutkittiin 43 eri keskuksessa agomelatiinin seksuaalisia haittavaikutuksia venlafaksiinin nähden (Kennedy ym. 2008). Toissijaisesti tutkittiin antidepressantin vaikuttavuutta ja siedettävyyttä. 320 avopotilasta, jotka olivat 18 □ 60-vuotiaita, otettiin tutkimukseen mukaan. Näistä 277 satunnaistettiin joko agomelatiinia saaviin (137 potilasta) tai venlafaksiinia saaviin (140 potilasta). Ryhmät olivat samankaltaiset ja naisia oli 72 prosenttia. Lopulliseen analyysiin otettiin kuitenkin 276 potilasta, koska yksi venlafaksiiniryhmästä perui suostumuksen tutkimukseen. Potilailla piti olla diagnosoitu vakava masennustila (DSM-IV) ja heidän tuli saada vähintään 20 pistettä Montgomery-Åsbergin depressioasteikosta (MADRS), antidepressanteista tuli olla taukoa vähintään seitsemän päivää tai kolme viikkoa, jos oli käyttänyt fluoksetiinia tai nonselektiivista monoamino-oksidaasin estäjää. Seksuaalisesta aktiivisuudesta tuli olla pidättäytynyt kahden viikon ajan ja potilaiden tuli olla masennusta lukuun ottamatta terveitä. Tutkimuksella oli eettisen toimikunnan lupa.

Tutkimus oli kaksoissokkoutettu. Agomelatiiniryhmän potilaat saivat aamuisin kaksi plasebotablettia ja iltaisin kaksi 25 milligramman agomelatiinitablettia. Venlafaksiiniryhmäläiset saivat iltaisin kaksi plasebotablettia ja kahden ensimmäisen viikon ajan aamuisin kaksi 37,5 milligramman venlafaksiinitablettia ja loput kymmenen viikkoa he saivat aamuisin kaksi 75 milligramman venlafaksiinitablettia. Tuloksia arvioitiin kahden, kuuden, kymmenen ja 12 viikon kuluttua. Seksuaalista toimintakykyä arvioitiin 13-kohtaisella kliinisesti hyväksytyllä The Sex

Effects (Sex FX) -asteikolla. Muodostettiin kaksi alaryhmää, joista ensimmäisen ryhmän henkilöt olivat tutkimuksen alussa seksuaalisesti aktiivisia, saavuttivat 50 prosentin laskun perustasosta kymmenennellä viikolla ja saivat maksimissaan 12 pistettä viimeisestä MADRS:stä. Toisessa ryhmässä olivat kaikki tutkimuksen alussa seksuaalisesti aktiiviset henkilöt. Ensimmäiseen ryhmään kuului 111 henkilöä, 60 agomelatiiniryhmästä sekä 51 venlafaksiiniryhmästä. Toiseen ryhmään kuului 193 henkilöä, 103 agomelatiiniryhmästä ja 90 venlafaksiiniryhmästä.

Ensimmäisessä ryhmässä Sex FX -arvot huononivat agomelatiiniryhmäläisillä vähemmän (7,3 %) kuin venlafaksiiniryhmäläisillä (15,7 %). Varsinkin halut miehillä erosivat ryhmien välillä huomattavasti: agomelatiinia saaneilla halut huononivat 3,6 prosenttia, kun taas venlafaksiinia saaneilla ne huononivat 19,4 prosenttia, $p = 0,007$. Naisten orgasmeissa vastaavat huononemat olivat 4,3 % ja 21,2 %, $p < 0,0001$. Erot ovat siis tilastollisesti merkitseviä. Myös toisessa ryhmässä erot olivat tilastollisesti merkitseviä: halut olivat heikentyneet agomelatiinia saaneilla kuusi prosenttia, kun taas venlafaksiinia saaneilla luku oli 16,4 prosenttia ($p < 0,0001$), orgasmi oli heikentynyt vastaavasti 9,1 prosenttia ja 18,5 prosenttia ($p = 0,001$) ja Sex FX -asteikon pisteet 8,2 prosenttia ja 15,2 prosenttia ($p < 0,0001$). Tässä ryhmässä erot olivat tilastollisesti merkitseviä myös naisia ja miehiä erikseen tarkasteltaessa.

Molemmissa ryhmissä MADRS-pisteet laskivat tilastollisesti merkitsevästi. Ryhmien välillä ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Tutkimuksen mukaan venlafaksiinia käyttäneillä oli sivuvaikutuksia lähes puolet enemmän kuin agomelatiinia käyttäneillä. Venlafaksiinia käyttäneet myös lopettivat tutkimuksessa olon sivuvaikutusten takia huomattavasti useammin kuin agomelatiinia käyttäneet. Tutkimuksessa ei ole kuvailtu, kuinka moni keskeytti tutkimuksen ja missä vaiheessa. Ryhmien välisestä erosta keskeyttämisen suhteen ei ole muuta mainintaa kuin sivuvaikutuksista. Agomelatiini osoittautui venlafaksiinia paremmaksi vaihtoehdoksi seksuaalisten sivuvaikutuksien suhteen. Venlafaksiinilla on kuitenkin tunnetusti seksuaalisia haittavaikutuksia ja agomelatiinia olisikin voitu verrata myös muihin antidepressantteihin. Plasebovaikutuksiakaan ei tutkittu lainkaan. Tutkimus antaa kuitenkin viitteitä siitä, että agomelatiinilla olisi suotuista profiili seksuaalisia sivuvaikutuksia kohtaan. Tämä on tärkeää, koska nämä sivuvaikutukset saattavat aiheuttaa lääkkeiden syömisen keskeyttämisen. Käytetty venlafaksiinin päiväannos vastaa Suomessa käytettyä, joten tuloksia voi soveltaa myös Suomessa.

3.2 Tianeptiini

Tianeptiini on uusi antidepressiivinen aine, jolla on uudenlainen neurokemiallinen profiili (Wagstaff ym. 2001). Se muistuttaa kemialliselta rakenteeltaan trisyklisiä masennuslääkkeitä (Saiz-Ruiz ym. 1998). Päinvastoin kuin SSRI-lääkkeet, se lisää serotoniinin (5-HT) takaisinottoa aivoissa (Wagstaff ym. 2001). Myös joillain SSRI-lääkkeillä (mm. fluvoksamiini) on havaittu pitkäaikaiskäytössä serotoniinin takaisinottoa lisäävä vaikutus, mutta tianeptiini lisää takaisinottoa jo yksittäisen annoksen jälkeen (Saiz-Ruiz ym. 1998). Lisäksi se vähentää stressin aiheuttamaa atrofiaa neuronaaalisissa dendriiteissä ja vähentää stressin aiheuttamia muutoksia hypotalamus-aivolisäke-lisämunuainen-akselilla (HPA-axis). Lisäksi tianeptiini lisää noradrenaliinin ja dopamiinin määrää useilla aivoalueilla. Tianeptiini ei näytä vaikuttavan haitallisesti kognitiivisiin toimintoihin, psykomotoriikkaan, uneen, verenkiertoelimistöön tai painoon. Tianeptiinin haitallinen käyttökään ei näytä olevan todennäköistä. (Wagstaff ym. 2001)

Tianeptiinilla ei ole ensivaiheen maksametabolialia, sen biosaatavuus peroraalisen annostelun jälkeen on 99 %, se jakautuu elimistöön rajoitetusti, sitoutuu vahvasti plasman proteiineihin ja eliminoituu nopeasti munuaisten kautta. Nämä ominaisuudet lisäävät tianeptiinin etuja trisyklisiin masennuslääkkeisiin nähden siksi, että sen annostitus on helpompaa, lääkeaineinteraktiot ovat epätodennäköisempiä ja annosten muutokset ovat helpompia. Toisaalta nopea eliminaatio tarkoittaa, että annosvälin tulee olla hyvin säännöllinen. Tianeptiini ei metaboloitu CYP450-entsyymien välityksellä, joten lääkeinteraktiot lienevät siksikin epätodennäköisiä. (Wagstaff ym. 2001)

Tianeptiini on osoittautunut useissa kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa tehokkaaksi masennuslääkkeeksi sekä verrattuna plaseboon että nykyisiin masennuslääkkeisiin (mm. amitriptyliini ja fluoksetiini). Se on osoittautunut myös hyvin siedetyksi sekä lyhyt- että pitkäaikaisessa käytössä ja sillä on osoitettu olevan vähemmän sivuvaikutuksia kuin trisyklisillä masennuslääkkeillä. Se aiheuttaa vain vähän sedaatiota, asentoon liittyvää hypotensiota, sydäntoksisuutta ja antikolinergisiä sivuvaikutuksia. Tämän vuoksi tianeptiini vaikuttaisi hyvältä lääkkeeltä erityisesti vanhuspotilaiden hoidossa. (Saiz-Ruiz ym. 1998). Tianeptiini on ollut markkinoilla joissain maissa jo vuodesta 1988 lähtien. Viimeisimmät plasebokontrolloidut tutkimukset ovat varmistaneet kliinisen antidepressiivisen vaikutuksen, johon jo varhaiset tutkimukset tianeptiinista ovat viitanneet. (Wagstaff ym. 2001)

Vuonna 1998 julkaistun espanjalaisen tutkimuksen perustella tianeptiini vaikuttaisi olevan turvallinen, hyvin siedetty ja tehokas antidepressantti vanhusten mielialahäiriöiden hoidossa (Saiz-Ruiz ym. 1998). Tutkimus suoritettiin useammassa espanjalaisessa sairaalassa yhtä aikaa. Tutkimuksessa oli mukana 63 vakavasta masennuksesta (major depression) tai dystymiasta kärsivää vanhuspotilasta (65–80-vuotiaita). Potilaat eivät saaneet tutkimusta edeltävän kolmen viikon aikana käyttää MAO-estäjiä, bentsodiatsepiinejä tai muita vastaavia mielialaan vaikuttavia lääkkeitä. Myös tutkimuksen aikana muiden psykotrooppisten lääkkeiden käyttö oli kiellettyä, lukuun ottamatta pientä määrää bentsodiatsepiinia mahdollisimman lyhyen aikaa, mikäli tämä oli ehdottoman välttämätöntä. Tutkimusta edeltävästi potilaat saivat 4–7 päivän ajan plaseboa. Tämän jälkeen potilaita hoidettiin kolmen kuukauden ajan tianeptiinilla. Päivittäinen 25 milligramman annos oli suositusten mukaisesti jaettu kahteen päivittäiseen annokseen, jotka annettiin aamulla ja illalla. Tutkimuksen aikana potilaat tutkittiin päivinä 0, 14, 28 ja 84. Tutkimuksen tuloksia arvioitiin käyttämällä neljää erilaista ahdistuksen ja masennuksen oireita ja lääkevastetta mittaavaa skaalaa: Montgomery-Åsbergin depressioasteikkoa (Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale, MADRS), Hamiltonin ahdistusasteikkoa (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS), Zungin masennuksen itsearviointiasteikkoa (Zung Depression Self-rating Scale) ja CGI-asteikkoa (Clinical Global Impression). Lisäksi lääkehoidon turvallisuutta arvioitiin käyttämällä somaattisten vaivojen arviointiasteikkoa CHESS-84 (Guelfi and Pull Somatic Complaint Inventory), mittaamalla verenpainetta ja ruumiin painoa sekä tutkimalla perusverenkuva ja suorittamalla EKG- ja EEG-mittauksia. 43 potilasta pysyi mukana tutkimuksen loppuun saakka. 20 poisjääneestä potilaasta vain 19 % lopetti tutkimuksen lääkkeen tehottomuuden tai oireiden pahenemisen vuoksi. Yksikään potilas ei lopettanut tutkimusta sivuvaikutusten vuoksi. Tutkimuksen aikana 76,7 % potilaista sai vasteen hoidolle (MADRS-pisteiden lasku yli 50 %) ja käytetyn depressioseulan pisteet laskivat lähtötasosta merkitsevästi ($p < 0,01$) jo 14. tutkimuspäivänä. Lisäksi 62,9 prosentilla potilaista ahdistus väheni merkitsevästi ($p < 0,01$) (HARS-pisteiden lasku). Lisäksi parannusta tapahtui kognitiivisessa suorituskyvyssä ($p = 0,004$) Mini Mental -testissä (Mini Mental State Examination, MMSE) ja potilaiden oma arvio masennuksen vakavuudesta (Zung depression self-rating scale) parani merkittävästi. Vain 11,7 prosentilla potilaista oli jonkinlaisia sivuvaikutuksia tutkimuksen aikana. Yleisimmät somaattiset sivuvaikutukset olivat heikkouden tunne, unihäiriöt, ruokahalun menetys, keskittymisvaikeudet ja muistin menetys. Tutkituissa verikokeissa ei havaittu huolestuttavia muutoksia tutkimuksen aikana. (Saiz-Ruiz ym. 1998).

Tutkimuksen tulokset ovat lupaavia, mutta plasebokontrolloinnin puute tai muuhun käytössä olevaan masennuslääkkeeseen vertaaminen rajoittaa tutkimuksen tulosten tulkintaa. Tutkimuksen

aikana potilaiden somaattisten vaivojen määrä oli vähentynyt jopa 40,4 % ensimmäisen kuukauden aikana. Tämä seikka on vanhusten masennuksen hoidossa erityisen tärkeä, koska vanhusten masennus ilmenee usein somaattisina vaivoina. Lisäksi tutkimuksessa havaittu kognitiivisen suorituskyvyn paraneminen on suotuisa vaikutus vanhusten kannalta. Tutkimuksen aikana ei havaittu merkittäviä muutoksia EKG- tai EEG-tutkimuksissa, verenpaineessa, ruumiin painossa tai laboratorionkokeissa. Tämä viittaisi siihen, että tianeptiini on turvallinen ja hyvin siedetty lääke. (Saiz-Ruiz ym. 1998)

Uudessa-Seelannissa on vuonna 2001 julkaistu katsausartikkeli tianeptiinin käytöstä masennustiloissa (Wagstaff ym. 2001). Katsaukseen on koottu artikkeleita ja tutkimuksia vuosilta 1995–2000. Katsausartikkelissa käsiteltyjen lukuisten tutkimusten perusteella 25 ja 50 milligramman päivittäinen tianeptiiniannos on yhtä tehokas antidepressantti kuin useat käytössä olevat klassiset antidepressantit (amitriptyliini, klomipramiini, imipramiini ja mianseriini) ja useat SSRI-lääkkeet (fluoksetiini, paroksetiini ja sertraliini). Pitkäaikainen tianeptiinihoito näyttäisi vähentävän relapsien ja masennuksen uusiutumisen määrää. Tianeptiinin on todettu olevan myös useimpien muiden masennuslääkkeiden veroinen masennukseen liittyvän ahdistuksen hoidossa. Myös alkoholisteilla ahdistus ja masennus vastaavat hyvin tianeptiinihoitoon. (Wagstaff ym. 2001)

Tianeptiinin haittavaikutukset näyttävät tutkimusten perusteella olevan hyvin samankaltaisia kuin SSRI-lääkkeiden ja hyvin vähäisiä verrattuna trisyklisiin masennuslääkkeisiin. Plaseboa ja tianeptiinia verrattaessa keskenään haittavaikutuksista vain päänsärkyä on havaittu enemmän tianeptiinia saaneilla. Masennuspotilailla tyypillisimmät haittavaikutukset olivat suolistohaitat (pahoinvointi, ummetus, mahakipu) ja keskushermostohaitat (päänsärky, huimaus, unihäiriöt). SSRI-lääkkeisiin verrattuna nämä haittavaikutukset olivat tianeptiinilla yhtä yleisiä ja näyttävät vähenevän pitkäaikaiskäytössä. Antikolinergisiä haittavaikutuksia on harvemmin kuin trisyklisillä masennuslääkkeillä ja maksatoksisuus (kohonneet maksaentsyymit) on harvinaista. Sydäntoksisuutta tianeptiinilla ei ole havaittu. Tianeptiinin vähäiset antikolinergiset ja neurologiset haittavaikutukset lisäävät sen etua alkoholistien ja vanhuspotilaiden hoidossa. Toisin kuin useilla SSRI-lääkkeillä, tianeptiinillä ei näytä olevan seksuaalisia haittavaikutuksia. (Wagstaff ym. 2001)

Tianeptiini ei näytä kumuloituvan elimistöön vanhuspotilaillakaan vaikka eliminaatio olisi hidastunut. Vanhuspotilailla lääkkeen eliminaatio hidastuu jonkin verran, joten pienemmät hoitoannokset ovat suositeltavia. Pienempi hoitoannos lienee suositeltavaa myös, mikäli potilaalla on vakava munuaisten vajaatoiminta. Annoksen titraus ei ole tarpeellista alkoholisteilla,

maksasairailta potilailta tai hemodialyysia tarvitsevilla potilailta. Tianeptiinin vahva sitoutuminen plasman proteiineihin voi lisätä tianeptiinin pitoisuuksia yhteiskäytössä muiden vahvasti proteiineihin sitoutuvien lääkkeiden kanssa (anti-inflammatoriset kipulääkkeet ja sulfonyyliurea). Tämä ei kuitenkaan liene ongelma, koska tianeptiinin terapeuttinen leveys on suuri. (Wagstaff ym. 2001)

Tianeptiinin vaikutus masennukseen on tutkimuksissa havaittu jo seitsemäntenä tutkimuspäivänä ja vaikutus näyttäisi jatkuvan pitkäaikaiskäytössä useita kuukausia. Yliannostuksiin (jopa 337,5 mg) näyttäisi liittyvän vain vähäisiä haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia, oksentamista ja sedaatiota. Yhden tapauselostuksen perusteella yhden potilaan nauttima 1 875 milligrammankaan päivittäinen annos jatkuvasti seitsemän kuukauden aikana ei osoittautunut merkittävän toksiseksi. Korkea annos aiheutti pitkäaikaiskäytössä psykostimulaatiota, kun taas pahoinvointia, painon muutoksia, oksentelua ja vatsakipua esiintyi vain korkea-annoshoidon alkuvaiheessa. Tutkimusten perusteella suositeltu päivittäinen tianeptiiniannos on 37,5 mg jaettuna kolmeen annokseen aterioiden yhteydessä, sillä ruokailu näyttäisi parantavan imeytymistä. Tianeptiinin annostuksen säännöllisyys on nopean eliminaation vuoksi tärkeää, mitä voidaan pitää haittana hoitomyöntyvyyden kannalta. Tianeptiinihoidon lopetuksen tulisi tapahtua hitaasti 1–2 viikon aikana, vaikka useiden tutkimusten perusteella tianeptiinille ei näyttäisi kehittyvän merkittävää fyysistä tai psyykkistä riippuvuutta. Monoamiinioksidaasin estäjien käyttö, raskaus ja imetys ovat kontraindikaatioita tianeptiinin käytölle. (Wagstaff ym. 2001)

3.3 Hermokasvutekijät

Castrén, Vöikar ja Rantamäki ovat vuonna 2007 julkaisemassaan artikkelissa pohtineet hermokasvutekijöiden merkitystä depressiossa. Monet eri hermokasvutekijät on yhdistetty masennukseen ja antidepressanttien vaikutusmekanismeihin. Masennuksen on havaittu vähentävän BDNF:n (brain-derived neurotrophic factor, aivoperäinen hermokasvutekijä) synteesiä hippokampuksessa ja myös sen pitoisuutta veressä. Kaikki masennuslääkkeet lisäävät BDNF:n synteesiä ja pitoisuutta veressä normaalille tasolle, ja samalla ne lisäävät signalointia hippokampuksessa ja prefrontaalisisellä korteksilla. Tästä on muodostettu teoria, että mielialahäiriöt heijastavat neuroniverkkojen epäonnistunutta toimintaa, kun taas antidepressiivinen vaikutus saavutetaan verkkojen vähittäisellä toipumisella neuronien plastisuuden vuoksi. Hermokasvutekijät eivät itsessään kontrolloi mielialaa, mutta ne ovat välttämätön osa mielialaa säätelevien

hermoverkkojen muokkausta. Näiden hermoverkkojen toiminta määrittelee, miten hermoverkkojen muutos vaikuttaa mielialaan. BDNF:a ja sen tyrosiiniкинаasireseptoria (TrkB) on tutkittu ahkerasti. Usean hoitopäivän jälkeen sekä erilaiset masennuslääkkeet, sähköshokkihoito että litium näyttävät lisäävän BDNF:n mRNA:n määrää hippokampuksella ja korteksilla, eli primaarisesta vaikutusmekanismistaan riippumatta eri hoidot aktivoivat nopeasti TrkB-signaalointia ja aiheuttavat pitkäaikaisen nousun BDNF:n tuotannossa. (Castrén ym. 2007)

Kromosomaalisen DNA:n ympärille kiertyvien histoni-alayksiköiden metylaatio tai asetylaatio säätelee geenitranskription aktiivisuutta. Eräs tutkimus paljasti, että hiirillä stressi aiheutti pitkäaikaisen histonialayksikön metylaation BDNF-geenin promoottorialueella, joka korreloi BDNF-geenitranskription supressioon (Tsankova ym. 2006). Tämä viittaa siihen, että krooninen stressi aiheuttaa pitkäkestoisen muutoksen, joka säilyy ainakin useita kuukausi stressitekijän häviämisen jälkeen. Antidepressanttihoito korjasi BDNF:n mRNA:n vähenemisen, mutta se ei kuitenkaan kumonnut histonin metylaatiota vaan aiheutti asetylaation samassa histonialayksikössä. Kyseessä oli siis kompensatorinen vaikutus kromatiinitasolla, eikä lääkitys parantanut taustalla olevaa histonin metylaatiota. Lääkitys ei aiheuttanut asetylaatiota ei-stressaantuneissa hiiriyksilöissä. Tämä voisi selittää, miksi masennuslääkkeet auttavat masentuneita henkilöitä mutta eivät vaikuta terveiden yksilöiden mielialaan. Koe-eläimillä on myös havaittu, että lisääntynyt BDNF-signaalointi on välttämätöntä normaalille behavioraalille vasteelle antidepressanttihoitoon. On myös havaittu, että suora BDNF-infuusio väliaivoihin tai hippokampukseen aiheuttaa behavioraalisen vasteen koe-eläimillä, joka on verrattavissa antidepressanttien aiheuttamaan vasteeseen. Näin ollen voidaan päätellä, että pelkkä BDNF-signaalointi voisi olla riittävä antidepressiivisen vaikutuksen saavuttamiseen. (Castrén ym. 2007)

Sekä sähköshokkihoito että antidepressantit lisäävät neurogeneesiä, ja kun tämä neurogeneesi estetään, antidepressantteihin liittyvä behavioraalinen vaste häviää. Krooninen masennuslääkehoito indusoi plastisuuden liittyvien proteiinien ekspressiota erityisesti hippokampuksessa ja prefrontaalisella korteksilla. Tästä voidaan päätellä, että masennuslääkehoito indusoi suhteellisen laajan neuronaalisen plastisuuden lisääntymisen ainakin hippokampuksessa. Sitä, missä määrin tämä lisäys on riippuvainen BDNF-signaloinnista, on vielä tutkittava. (Castrén ym. 2007)

Yllä mainittujen tutkimusten tulosten perusteella voitaisiin vetää johtopäätös, että mieliala on riippuvainen ja suoraan verrannollinen BDNF:n ekspressiosta aivoissa. Kuitenkin useat viimeaikaiset havainnot paljastavat, että neurotrofiinien ja masennuksen suhde on

monimutkaisempaa kuin on ajateltu. Vaikka BDNF-signalointi selvästi liittyykin masennuslääkevasteisiin, ei BDNF-tasojen tai BDNF-signaloinnin inhibointi näytä aiheuttavan masennusoireita. Sen sijaan lisääntynyt TrkB-signalointi (TrkB:n yliekspressio) vähentää ahdistuneisuutta ja masentunutta käytöstä. Hiiritutkimuksissa on myös havaittu tietynlainen sukupuolispesifisyys. Naarashiirillä etuaivospesifinen BDNF-deleetio näytti aiheuttavan masennukseen liittyvää käytöstä kun taas uroshiirillä vastaavaa ei ollut havaittavissa. (Castrén ym. 2007)

Kun BDNF-infuusio väliaivoihin tai hippokampukseen aiheuttaa koe-eläimillä behavioraalisen vasteen, joka on verrattavissa antidepressanttien aiheuttamaan vasteeseen, päinvastainen vaikutus saadaan, kun BDNF:a infusoidaan ventraalisen tegmentumin alueelle (VTA), jolloin syntyy depression kaltaisia muutoksia. Tämän arvellaan liittyvän mesolimbisen dopamiiniradan muutoksiin. Sekä kroonisen masennuslääkehoidon että BDNF-inhibition on havaittu estävän geeniekspression muutoksia, joita hiirillä on havaittu sosiaalisessa stressissä. Nämä tutkimukset osoittavat, etteivät depressio ja antidepressanttien vaikutukset liity suoraan BDNF:n ekspression määrään aivoissa. BDNF on siis kriittinen osa neuronaalisten verkkojen rakenteellista muokkausta, ja näiden hermoverkkojen toiminta määrittelee, aiheuttaako aktiivisuudesta riippuvainen plastisuus depressiivisiä vai antidepressiivisiä oireita. (Castrén ym. 2007)

Näistä havainnoista voidaan siis päätellä, että varhaislapsuuden tapahtumat ja aikuisiän stressi voivat aiheuttaa neurodegeneratiivisia muutoksia aivoissa ja voivat lopulta johtaa informaatioprosessoinnin katkokseen mielialaa säätelevissä hermoverkoissa. Tehokas antidepressiivinen hoito lisää aktiivisuudesta riippuvaista neuronaalista plastisuutta vaikuttamalla neurotrofiisiin tekijöihin ja näin pikkuhiljaa korjaamalla neuroniverkkojen toimintaa ja mielialaa. (Castrén ym. 2007)

Eläimillä tehdyissä depression käytösmalleissa, Forced Swim Test sekä Learned Helplessness Paradigm, tutkittiin hypoteesia, jonka mukaan aivoperäisen hermokasvutekijän (BDNF) toiminta ja säätely hippokampuksessa voisivat vaikuttaa depression patofysiologiaan ja hoitoon. Tutkijat infusoivat BDNF:a hippokampukseen, jossa sen ilmentymistä säätelevät stressi ja antidepressantit. (Shirayama ym. 2002)

Rotille injektoidiin bilateraalisesti joko BDNF:a 0,05, 0,25 tai 1,0 mikrogrammaa, neurotrofiini-3:sta (NT-3) 0,25 mikrogrammaa, hermokasvutekijää (NGF) 0,25 mikrogrammaa tai 0,9-

prosenttista suolaliuosta hippokampuksen dentate gyrukseen sekä sen CA3- ja CA1 -alueisiin. Joillekin rotille injektoitiin ennen BDNF:a nonspesifistä tyroosikinaasi-inhibiittoria (K252a) tai mitogeeni-aktivoitua proteiinikinaasin (MAP-kinaasi) inhibiittoria (MEK). Rotat tapettiin joko puolen, kahden, neljän, 24 tai 72 tunnin kuluttua injektioista. (Shirayama ym. 2002)

Learned helplessness -paradigmassa eläimet altistetaan kontrolloimattomalle sokille, jonka jälkeen eläimet laitetaan tilaan, jossa sokki on kontrolloitavissa, eli eläin pääsee sitä pakoon. Eläin ei kuitenkaan enää yritä paeta sokkia. Tämä pakenemattomuus muutetaan kroonisella depressiolääkityksellä. Tässä tutkimuksessa kyseiset lääkkeet olivat imipramiini, fluoksetiini ja verrokina suolaliuos. Lääkitys aloitettiin vuorokauden kuluttua sokkitesteistä samoin kuin hermokasvutekijäinfuusiot. Lääkitystä jatkettiin seitsemän päivää, jonka jälkeen tehtiin vuorokauden kuluttua kontrolloitavissa oleva sokkitesti. Hermokasvuinfuusion jälkeen kontrolloitavissa oleva sokkitesti tehtiin joko kolmen tai kymmenennen päivän jälkeen infuusiosta. (Shirayama ym. 2002)

Forced swim test tehtiin kolme vuorokautta hermokasvutekijäinfuusion jälkeen. Testissä mitattiin kolme arvoa: kiipeämisyrityksiä, uimista sekä liikkumattomuutta. Lisäksi tehtiin Open Field Test, jossa mitattiin spontaania liikkumista. Testi suoritettiin kolmantena päivänä hermokasvutekijöiden infuusiosta. Testin ajatellaan mittaavan liikkumisen aktiivisuutta, pelkoa tai ahdistuneisuutta. Myös Passive Avoidance Test tehtiin. Käytöstestien jälkeen rotat lopetettiin ja niiden aivot poistettiin ja säilöttiin hippokampuksen sagittaalileikkeitä varten. (Shirayama ym. 2002)

Tulokseksi saatiin, että BDNF-infuusio hippokampukseen vähentää karkausyritysten epäonnistumista Learned Helplessness Paradigm -testissä. Kokeissa saatiin toistettua tulos, että antidepressanttien anto lisäsi rottien pakoyrityksiä. Rotat, jotka saivat BDNF- tai NT3-injektion hippokampuksen dentate gyrus -alueeseen, paransivat huomattavasti testin tuloksia verrokkeihin nähden. Tilastollisesti merkitsevät erot verrokkeihin nähden syntyivät niillä rotilla, jotka olivat saaneet 0,25 ($p < 0,01$) tai 1,0 milligrammaa ($p < 0,05$) BDNF:a, mutteivät niillä, jotka olivat saaneet 0,05 milligramman injektioita. Myöskään NGF-injektio ei aiheuttanut tilastollisesti merkitsevää parannusta. BDNF-infuusio hippokampuksen CA3-alueen pyramidaalisiin soluihin sai aikaan tilastollisesti merkitsevää suorituksen parantumista Learned Helplessness Paradigm -testissä, $p < 0,001$. NT-3- tai NGF -infuusiot eivät aiheuttaneet tilastollisesti merkitsevää eroa. Mitkään hermokasvutekijät eivät aiheuttaneet parannusta pakoyrityksiin, kun infuusiot suoritettiin hippokampuksen CA1-alueelle. Tulokset osoittavat, että pakoyritysten epäonnistumisen

kääntäminen onnistumisiksi on riippuvainen hermokasvutekijöistä (BDNF:stä sekä NT-3:sta muttei NGF:stä) ja annoskoosta, ja lisäksi se on aluekohtaista. Tulokset olivat samanlaisia myös, kun infuusion annosta oli kulunut kymmenen päivää. (Shirayama ym. 2002)

Tulokseksi saatiin myös, että BDNF-infuusio hippokampukseen vähentää liikkumattomuutta Forced Swim Testissä. Testeissä myös toistettiin tulos, että antidepressantit vähentävät liikkumattomuutta. Ensimmäisenä testipäivänä hermokasvutekijät eivät vaikuttaneet liikkumattomuuteen, mutta seuraavana päivänä BDNF- tai NT-3-infuusion dentate gyrukseen saaneiden rottien liikkuvuus ja uiminen paranivat tilastollisesti merkitsevästi. Myös kiipeämisyrietykset lisääntyivät, mutta eivät tilastollisesti merkitsevästi. NGF-infuusio ei vaikuttanut mitattuihin käytöksiin. BDNF-infuusio, muttei NT-3-infuusio, CA3-alueelle tilastollisesti merkitsevästi lisäsi uimista sekä vähensi liikkumattomuutta. Open Field Testissä ei saatu tilastollisesti merkitseviä tuloksia. Passive Avoidance Testissä hermokasvutekijöiden infuusiot eivät muuttaneet rottien käytöstä. Tämä vahvistaa olettamusta siitä, etteivät BDNF tai NT-3 aiheuta yleistä muutosta käytökseen. (Shirayama ym. 2002)

Tutkijat suorittivat immunohistokemiallisia analyyseja, joissa selvitettiin BDNF:n diffuusiota. Tulokset osoittivat, että BDNF aktivoi MAP-kinaasin levittäen aktivaation näin myös hippokampuksen muihin alueisiin. Lisäksi tutkittiin, estääkö tyroosikinaasin inhibiittio BDNF:n antidepressanttiset vaikutukset. Tätä tutkittiin nonspesifisen tyroosikinaasi-inhibiittorin (K252a) avulla, jota annettiin hermokasvutekijöiden kanssa ja Learned Helplessness Test suoritettiin kuten edellä on mainittu. Tulokseksi saatiin, että K252a esti BDNF:n vaikutukset. (Shirayama ym. 2002)

Tutkimuksessa saadut tulokset siitä, että BDNF-infuusio hippokampukseen aiheuttaa antidepressiivisiä vaikutuksia kahdessa standardisoidussa käytösmallitestissä, tukevat hypoteesia, jonka mukaan alentunut BDNF-ekspressio vaikuttaa hippokampuksen atrofiotumiseen, joka johtuu depression aiheuttamasta stressistä. BDNF:n säätelyllä voitaisiin siis vaikuttaa depression hoitoon. BDNF:n vaikutukset olivat pitkäaikaisia, annosriippuvaisia ja alue- sekä hermokasvutekijäkohtaisia. Aluekohtaiset erot sekä hermokasvutekijäspesifisyys voivat selittyä hermokasvutekijöiden reseptorien erilaisesta ekspressiosta hippokampuksen eri alueilla. Lisää tutkimuksia aiheesta kuitenkin tarvitaan.

Tsai (2006) esittää hypoteesin, jonka mukaan deltametriini vaikuttaa hermokasvutekijöihin niitä lisäävästi, ja sitä kautta deltametriinillä tai sen johdoksilla voisi olla myös antidepressiivisiä

vaikutuksia. Tutkimukset osoittavat, että aivoperäisellä hermokasvutekijällä (BDNF) olisi tärkeä rooli masennuksen patogeneesissä ja antidepressiivisten vaikutusten mekaniikassa. Hiirimalleissa krooninen stressi on johtanut pitkäaikaiseen hippokampuksen BDNF-pitoisuuden pienenemiseen, joka on voitu kumota antidepressanteilla. Eläinmallit ovat myös osoittaneet, että pitkäaikainen antidepressiivinen lääkitys on lisännyt BDNF:n ilmentymistä aivoissa ja palauttanut hippokampuksen neogeneesiä. Pelkkä BDNF:n infuusio keskiaivoihin on aiheuttanut eläinmalleissa antidepressiivistä vaikutusta. Kuoleman jälkeisissä tutkimuksissa ihmisillä on osoitettu, että hippokampuksen BDNF-ekspressio on ollut suurentunut niillä henkilöillä, jotka ovat kuolinhetkellään käyttäneet masennuslääkkeitä verrattuna niihin, jotka eivät ole käyttäneet lääkitystä. Lisäksi seerumin BDNF-pitoisuuden on todettu hoitamattomilla vakavasta masennustilasta kärsivillä olevan matalampi kuin terveillä verrokeilla. Edellä mainittujen potilaiden hoito masennuslääkkeillä aiheuttaa seerumin BDNF-pitoisuuden nousun normaalille tasolle. (Tsai 2006)

Deltametriini on hyönteismyrkky, joka ei ole akuutisti myrkyllinen ihmisille, mutta hyönteisille se aiheuttaa hypereksitaation hermosoluissa. Tsain mukaan on tutkittu, että kun deltametriiniä lisätään viljeltyihin rottien aivokuoren soluihin, se lisää merkittävästi BDNF:n lähetti-RNA:n ilmentymistä ja proteiinisynteesiä. Samassa tutkimuksessa todettiin, että kun deltametriiniä annettiin rotille intraperitoneaalisesti, se lisäsi BDNF:n määrää aivokuorella ja hippokampuksessa. Nämä tulokset viittaavat siihen, että deltametriini on mahdollinen BDNF:n indusoija neuroneissa. (Tsai 2006)

Ennen kuin deltametriiniä voi harkita depression hoitoon, tulisi sen vaikutuksia tutkia vielä tarkemmin eläinmalleilla muun muassa tekemällä Forced Swim Test. Samoin riskiarvio tulisi tehdä niin eläimillä kuin ihmisilläkin. Ylimäärä BDNF-aktivaatiota voi olla yhteydessä epilepsiaan (Binder ym 2001), maniaan (Tsai 2004) ja autismiin (Tsai 2005). Koska deltametriini vaikuttaa hyvin potentisti BDNF:ään, tulisi annosmääriä vielä arvioida paremmin. Deltametriinin tarkkaa vaikutustapaa BDNF:ään ei vielä tiedetä. Jos se saataisiin selville, voitaisiin ehkä kehittää uusia antidepressiivisiä aineita.

Tsai (2007) ehdottaa, että statiineilla voisi olla antidepressiivistä vaikutusta, koska ne vaikuttavat aivoperäisen hermokasvutekijän (BDNF) muodostumiseen sen prekursorista. Tsain (2007) mukaan on tutkittu, että depression voisi liittyä alentuneet kolesteroliarvot (Boston ym. 1996, Brunner ym. 2002) ja että simvastatiinia käyttäneillä olisi ollut enemmän poissaoloja töistä depression vuoksi (Boumendil ja Tubert-Bitter 1995). Uusimmat tutkimukset kuitenkin ovat hänen mukaansa

osoittaneet, että statiineista voisi olla hyötyä depressiossa. On tutkittu, että statiinien pitkäaikaiskäyttö liittyy vähentyneeseen ahdistukseen, depression sekä vihamielisyyteen. Mekanismi tämän taustalla ei ole selvä. Syyksi on ehdotettu muun muassa statiinien aiheuttamaa elämänlaadun paranemista kardiovaskulaaritapahtumia vähentämällä. BDNF:n on osoitettu liittyvän masennuksen syntyyn ja hoitoon. Statiinit voivat säädellä kudostyyppisen plasminogeeniaktivaattorin (tPA) plasminogeenisysteemiä, jota tarvitaan pro-BDNF:n, BDNF:n prekursorin, proteolyyttiseen hajottamiseen BDNF:ksi. (Tsai 2007)

Tsai (2007) mukaan uusimmat tutkimukset osoittavat, että pro-BDNF muutetaan kypsäksi BDNF:ksi lähinnä tPA-plasmiinin avulla, jota esiintyy kaikkialla hermostossa (Lee ym. 2001, Pang ym. 2004). Seerumin plasminogeeniaktivaattorin inhibiittori-1:n (PAI-1), tPA:n merkittävimmän inhibiittorin, pitoisuus masentuneilla on suurempi kuin niillä, jotka eivät ole masentuneet. On esitetty, että tPA-plasminogeenisysteemillä olisi rooli masennuksen patogeneesissä. Tsai (2007) sanoo vuonna 2000 tutkitun, että statiinit (fluvastatiini ja atorvastatiini) voisivat inhiboida PAI-1:stä ja indusoida tPA:ta viljellyissä soluissa (Lopez ym. 2000, Mussoni ym. 2000). Tsai pääättelee, että statiinit voisivat lisätä pro-BDNF:n hajoamista BDNF:ksi tPA-plasminogeenisysteemin kautta, jolloin saavutettaisiin antidepressiivisiä vaikutuksia. (Tsai 2007)

Asia vaatii lisää tutkimuksia muun muassa eläinmalleilla. Varovaisuutta tarvitaan, koska kahden raportin mukaan antidepressanttien (mianseriini ja nefazodoni) ja statiinien yhdistetty hoito on aiheuttanut rhabdomyolyyseja (Karnik ja Maldonado 2005, Takei ja Chiba 1999). Tsai (2007) ehdottaa, että masentuneet potilaat, joiden tPA-plasminogeenisysteemi ei toimi kunnolla, voisivat hyötyä statiinihoidoista. Kyseistä systeemiä ohjaavat geneettiset tekijät, joten sen dysfunktioiden testaaminen edellyttäisi geneettisten mutaatioiden tutkimista tai seerumin tPA-plasminogeenisysteemin molekyylien tutkimista. Tsai (2007) myös huomauttaa, että depressio on kardiovaskulaarisairauksien riskitekijä, joten statiinihoito vähentäisi sitä. Statiinit eroavat toisistaan rasvaliukoisuuden suhteen ja rasvaliukoisemmat statiinit saattavat läpäistä veriaivoesteen paremmin, jolloin niiden käyttö keskushermostosairauksissa, kuten depressiossa, voisi olla tehokasta. (Tsai 2007) Lisää tutkimuksia aiheesta tarvitaan.

3.4 Glutamaatti

Glutamaatti on tärkeä eksitatorinen hermovälittäjäaine nisäkkäiden keskushermostossa. Glutamaattijärjestelmä on läheisessä vuorovaikutuksessa mesokortikolimbisen dopaminergisen järjestelmän kanssa. Glutamaatin vaikutuksia säätelevät ionotrooppiset ja metabotrooppiset glutamaattireseptorit (mGlu). Glutamaattireseptoreita on kahdeksan erilaista, ja ne ovat eri tavalla ja laaja-alaisesti jakautuneet keskushermostoon. (Markou 2007) Ionotrooppiset glutamaattireseptorit jaetaan kolmeen alaluokkaan: N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA), alfa-amino-3-hydroksyyli-5-metyyli-4-isoksatsolipropionihappo (AMPA) sekä kainaatti. AMPA-reseptoreilla on neljä alaluokkaa, GluR1–4. Reseptorin ionikanava muodostuu neljästä eri alayksiköstä, joten se voi siis muodostua monella eri konfiguraatiolla. Nämä reseptorit välittävät suuren osan nopeasta eksitatorisesta hermovälityksestä. Reseptorin säätely toimii allosteerisesti. (Alt ym. 2005) Eri reseptoreihin vaikuttaminen tarjoaa siis mahdollisuuden hienovaraiseen glutamaattivälityksen farmakologiseen muuteluun mahdollisesti ilman suuria sivuvaikutuksia (Markou 2007).

Markou on julkaissut vuonna 2007 katsausartikkelin nikotiiniriippuvuuden ja mahdollisesti myös masennuksen hoidosta glutamaattireseptoriantagonisteilla. Nikotiini vapauttaa glutamaattia toimimalla agonistina eksitatorisissa presynaptisissa asetyylikolinergisissä reseptoreissa glutaminergisissä päätteissä mm. ventraalisen tegmentumin alueella (VTA) ja hippokampuksessa. Nikotiinin aiheuttama glutamaatin vapautuminen toimii metabotrooppisten ja ionotrooppisten glutamaattireseptoreiden kautta postsynaptisissa dopamiinineuroneissa ja lisää niiden aktivaatiota ja hermovälittäjäaineiden vapautumista. Akuutti nikotiinin annostelu aiheuttaa lievän euforisen tilan kun taas tupakoinnin lopettaminen johtaa vieroitusoireisiin, joihin liittyy affektiivisiä oireita kuten masentuneisuutta, anhedoniaa, dysforiaa, ahdistuneisuutta ja ärtyneisyyttä. Affektiivisiin depressiivisiin oireisiin liittyy aivojen palkkiokeskuksen kynnyksen kohoaminen, joka on nähtävissä akuutissa lääkevieroituksessa ja aiheuttaa anhedoniaa, joka on yksi tärkein oire niin nikotiinivieroituksessa kuin masennuksessakin. Tutkimusten perusteella näyttäisi siltä, että lisääntynyt glutamaattivälitys on ainakin osittain mukana välittämässä akuutin nikotiinikäytön positiivisia vaikutuksia. Nikotiiniriippuvaisilla rotilla on havaittu lisääntynyttä aktiivisuutta presynaptisissa inhibitorisissa mGlu2/3-reseptoreissa. Tällainen reseptoriadaptaatio todennäköisesti vähentää asetyylikoliinireseptorin aktivaation lisäämää glutamaatin eritystä. Vähentynyt glutamaattivälitys voisi osittain välittää depressiivisiä affektiivisiä oireita, jotka liittyvät nikotiinivieroitukseen. mGlu2/3-reseptorin antagonistin on todettu kumoavan aivojen mielihyvakeskuksen kynnyksen nousun nikotiinivieroituksessa olevilla rotilla, kun normaaleilla

verrokeilla antagonistilla ei ollut vaikutusta. Mielenkiintoista on, että muut farmakologiset hoidot, jotka kumoavat mielihyvakeskuksen kynnyksen nousun vieroitusoireista kärsivillä ovat antidepressiivisiä lääkkeitä. Näin ollen metabotrooppinen glutamaatti-2/3-reseptoriantagonisti voisi lieventää depressiota ja nikotiinivieroitukseen liittyvää masennusta. Tämä hypoteesi on osoitettu todeksi hiirikokeessa, jossa mGlu2/3-reseptoriantagonistilla oli annoksesta riippuvainen antidepressiivinen vaikutus Tail Suspension Testissä. mGlu2/3-reseptori voisi siis tarjota kohteen uusien masennuslääkkeiden kehitykselle. Lisäksi mGlu5-reseptorin on todettu useissa eläinkokeissa lieventävän ahdistusta ja se voisi olla kohde anksiolyyttisten lääkeaineiden kehitykselle. (Markou 2007)

Hypoteesin (Manev ym. 2007) mukaan, kun 5-lipo-oksygenaasin (5-LOX) vaikuttaa AMPA-glutamaattireseptorin alatyyppeihin, GluR1-reseptoriin, olisi sillä vaikutusta depression. Täten siis proaterosklerootinen 5-LOX olisi yhteydessä depression. AMPA:n alatyypit GluR1–GluR4 ovat glutamaattireseptoreita, jotka osallistuvat nopeaan eksitatoriseen neurotransmissioon aivoissa ja myötävaikuttavat siten hermojen plastisuuteen ja degeneraatioon. GluR1-reseptoria tarvitaan erityisesti synaptiseen plastisuuteen, pitkäaikaisvahvistumiseen (LTP = long-term potentiation) sekä pitkäaikaisdepression (LTD = long-term depression). AMPA-reseptorien epänormaali toiminta on yhdistetty erityisesti skitsofreniaan. Prekliinisissä testeissä AMPA-reseptoreihin potently vaikuttavat aineet ovat tuoneet esille antidepressiivistä vaikutusta. Geenien ekspressiokokeissa, jotka liittyvät käytöshäiriöihin, on löydetty muutoksia glutamaattiin liittyvissä geneeissä depression kärsivillä tai itsemurhan tehneillä. Nämä löydökset viittaavat siihen, että depression hoidossa voitaisiin käyttää hyväksi lisääntyneitä AMPA-välitteistä neurotransmissiota. On esitetty, ettei serotonergisen neurotransmission lisääntyminen voi olla ainut tapa, millä tehokkaat antidepressantit vaikuttavat. Edelleen on esitetty, että mukana olisi AMPA GluR1-reseptorien stimulaatiota ja hermokasvutekijöiden toimintaa. 5-LOX:n on ehdotettu osallistuvan aivojen, erityisesti hippokampuksen, GluR1-fosforylaatioon. Näissä tutkimuksissa ilmeni, että 5-LOX-inhibiittorit saattavat normalisoida pitkäaikaisvahvistumista masennuksessa ja tuottaa antidepressiivisiä vaikutuksia GluR1:n kautta. (Manev ym. 2007)

Tämän hypoteesin mukaan glutamatergisellä neurotransmissiolla ja AMPA-reseptoreilla, erityisesti GluR1:llä, olisi merkitystä depression patobiologisissa ja antidepressanttien molekylaarisissa mekanismeissa. Lisääntyneellä GluR1-fosforylaatiolla voisi täten olla osuutta antidepressiiviseen aktiivisuuteen, ja toisaalta taas vähentynyt GluR1-fosforylaatio voisi olla osa depression patobiologista mekanismia. 5-LOX saattaa vähentää GluR1:n fosforylaatiota, ja tämä vaikutus

voitaisiin kumota LOX-5-inhibiittoreilla. Täten 5-LOX-inhibiittorit lisääisivät GluR1-fosforylaatiota ja näin omaisivat antidepressiivisiä vaikutuksia. Samoin voidaan esittää hypoteesi, että aivojen 5-LOX-ekspressio edesauttaisi depression kehittymistä. Nämä ovat tietysti vain hypoteeseja, joten tutkimuksia aiheesta tarvitaan lisää.

Alt ym. (2005) pohtivat AMPA-reseptorien merkitystä depression hoidossa. Selektiivisiä AMPA-reseptoreihin potently vaikuttavia aineita on löytynyt. Ne ovat biaryylisulfonamideja, ja kahta niistä on tutkittu yksityiskohtaisesti (LY404187 ja LY392098). Altin ym. (2005) mukaan on esitetty, että AMPA-reseptorien aktivaatio voi tuottaa aivoperäistä hermokasvutekijää (BDNF) ja BDNF voi olla antidepressiivisten lääkkeiden viimeinen tuote. Täten on esitetty hypoteesi, että AMPA-reseptorien potentiaattoreilla voisi olla antidepressiivistä vaikutusta. Aiemmin oli jo havaittu, että glutamatergisten synapsien esto tuottaa antidepressiivistä vaikutusta. LY392098 on eläinmalleissa tuottanut antidepressiivisiä vaikutuksia, kuten vähensi liikkumattomuutta pakotetussa uintitestissä. Näillä aineilla on myös esitetty olevan synergisiä vaikutuksia kliinisesti tehokkaiden antidepressiivien kanssa. Samoin riittämätön annostelu perinteistä masennuslääkettä potentoi LY392098:n antidepressiivistä vaikutusta. AMPA-reseptorien potentiaattoreita voitaisiin täten käyttää perinteisen hoidon lisänä. (Alt ym. 2005)

Alt ym. kertoo tutkitun, että monet antidepressiiviset lääkkeet, muun muassa SSRI-lääkkeet ja trisykliset lääkkeet, lisäävät BDNF:a koodaavaan lähetti-RNA:n ja sen reseptorin, trkB:n tasoja rottien hippokampuksessa (Lauterborn ym. 2000). Onkin esitetty, että nykyiset lääkkeet vaikuttaisivat BDNF:n lisääntyneen ekspression kautta. BDNF:n lähetti-RNA:n lisääntyminen tapahtuu kroonisen, ei akuutin, antidepressiivisen hoidon jälkeen. Tämä voisi osin selittää sitä, miksi terapeutiset vaikutukset eivät ala heti lääkkeen annon jälkeen. Eläinmalleissa BDNF on itsessään saanut aikaan antidepressiivisiä vaikutuksia. Kuitenkin myös vastakkaisia tutkimustuloksia on saatu. (Alt ym. 2005)

AMPA-reseptorien aktivaatio lisää BDNF:n ekspressiota. Altin ym. mukaan monissa eläinkokeissa on nyttemmin osoitettu, että AMPA-reseptorin potentiaattorit moduloivat BDNF:n ekspressiota. AMPA-reseptorien potentiaattoreiden on myös esitetty lisäävän neurogeneesiä ja hermojen versomista ainakin eläinkokeissa. (Alt ym. 2005)

On siis esitetty, että BDNF, neurogeneesi ja antidepressiivinen vaikutus linkittyvät toisiinsa. AMPA-reseptorin potentiaattoreiden on näytetty indusoivan BDNF:ää ja edistävän

progeniittorisolujen proliferaatiota hippokampuksessa. Lisäksi BDNF:n ekspression on todettu lisääntyvän jo tunneissa AMPA-reseptorin potentiaattorin injektioista. Tämä voisi lyhentää terapeuttisen vaikutuksen alkua.

Myös Skolnick (2008) pohti AMPA reseptorien merkitystä uusien antidepressanttien kehittäessä. Hän totesi ketamiinin, N-metyyli-D-aspartaatin (NMDA) -antagonistin, tuottavan infuusiona annettuna nopean ja kestäväntä antidepressiivisen vaikutuksen hoitoresistenteilla potilailla. Tämä oli tutkittu luotettavasti tuplasokkoutetusti ja plasebokontrolloidusti. Tulosta tukivat myös muut aiemmat tutkimukset niin ihmisillä kuin eläinmalleilla. Tämä on aiheuttanut kiinnostusta käyttää NMDA-antagonisteja antidepressantteina, vaikka niillä onkin merkittäviä haittavaikutuksia, kuten samankaltaisten ionikanavien blokkauksen muokkaaminen. Tällaisia aineita ovat muun muassa ketamiini, fensykliini ja ditsosipiini. (Skolnick 2008)

Skolnickin mukaan muissa tutkimuksissa oli todettu NMDA-antagonistien lisäävän myös glutamaatin vapautumista, joka johtuu NMDA-reseptorien blokkauksesta presynaptisesti tai interneuroneissa. Tästä seurasi hypoteesi, että NMDA-antagonistien antidepressiivinen vaikutus kulkisi AMPA-reseptorien kautta ja edelleen että NMDA-antagonistien vaikutus voitaisiin kumota AMPA-reseptorien antagonistien avulla. On mahdollista, että NMDA-antagonistien sivuvaikutukset voitaisiin kumota kohdentamalla vaikutus suoraan AMPA-reseptorien aktivaatioon. (Skolnick 2008)

On osoitettu, että BDNF-tasot aivoissa nousevat nopeasti biogeenisten aminopohjaisten antidepressanttien vaikutuksesta. Hypoteesin mukaan tämä voisi liittyä AMPA-reseptoreihin potently vaikuttaviin aineisiin. Lisäksi on havaittu, että rotilla 21 päivänä annetut AMPA-reseptorien potentiaattorit lisäsivät neurogeneesiä hippokampuksessa. Myös yksittäinen injektio aiheutti samankaltaisia muutoksia, muttei tilastollisesti merkitsevästi. Tämä kuitenkin viittaa siihen, että AMPA-reseptorien potentiaattorit voisivat tuottaa nopeamman lievityksen oireisiin. (Skolnick 2008)

Skolnick toteaa AMPA-reseptorien allosteerisen aktivaation olevan mahdollinen antidepressiivisyyttä aiheuttava tekijä, ainakin eläimillä. Pitkäaikaisvaikutteita AMPA-reseptorien potentiaattoreista lääkkeinä ei ole, mutta kliinisissä kokeissa ei ole tähän mennessä ilmennyt vaarallisia sivuvaikutuksia, eikä eläinkokeissa ole ilmennyt toksisuutta. AMPA-reseptorien

heterogeenisyys lisää mahdollisuutta kehittää spesifisiä vähän sivuvaikutuksia omaavia yhdisteitä. Tätä voidaan pitää etuna muihin yhdisteisiin nähden.

3.5 Glukokortikoidit

Antiglukokortikoidien käytöstä mielialahäiriöiden hoidossa on tehty Cochrane-katsaus (Gallagher ym. 2008). Katsauksen tavoitteena oli verrata antiglukokortikoidien tehokkuutta ja turvallisuutta muun muassa masennuksen hoidossa plaseboon tai vaihtoehtoisiin lääkkeisiin nähden. Vain satunnaistetut ja vertailevat tutkimukset hyväksyttiin katsaukseen. Yhdeksän tutkimusta läpäisi nämä vaatimukset, josta yksi käsitteli kaksisuuntaista mielialahäiriötä, kolme psykoottista masennusta ja viisi masennusta ilman psykoosioireita. Seuraavassa keskitytään kertomaan vain masennusta tutkineiden tutkimusten tuloksista. (Gallagher ym. 2008)

Tutkimukset olivat kaksoissokkoutettuja yhtä lukuun ottamatta, joka oli vain sokkoutettu. Verrattaessa antiglukokortikoidihoitoja plasebohoitoihin saatiin psykoottista masennusta sairastaville tulokseksi, etteivät Hamiltonin depressioasteikon (HAM-D) tulokset eronneet hoitojen välillä tilastollisesti merkitsevästi. Hoidetuilla ja kontroleilla ei myöskään ollut tilastollisesti merkitsevää eroa Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) -pisteissä. Hoitovaste oli nähtävissä positiivisten oireiden asteikossa (BPRS PSS), ja ero oli tilastollisesti merkitsevä. Tutkittaessa sekä psykoottista että ei-psykoottista masennusta yhdessä saatiin tuloksiksi, että HAM-D-pisteet paranivat ja samoin kävi Montgomery-Åsbergin depressioasteikon (MADRS) pisteiden. Erot olivat tilastollisesti merkitseviä. Masennusta ilman psykoosioireita sairastavia tutkittaessa saatiin tulokseksi, että HAM-D-asteikon pisteet paranivat tilastollisesti merkitsevästi. MADRS- tai Beckin masennusasteikon (BDI) pisteet eivät eronneet verrokeista tilastollisesti merkitsevästi. (Gallagher ym. 2008)

Masennusta ilman psykoottisia oireita sairastavilla antiglukokortikoidihoidot siis aiheuttivat antidepressiivisiä vaikutuksia. Psykoottisista oireista kärsivillä tulokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Tutkimuksissa oli käytetty eri antiglukokortikoideja, joiden vaikutustavat poikkeavat toisistaan, joten niiden vertailu keskenään voi olla ongelmallista. Tutkimuksissa on myös tutkittu antiglukokortikoidien vaikutuksia eri näkökulmista. Myös potilaskohortit ja lääkkeen annokset olivat tutkimuksissa erilaisia. Näin ollen vertailu on vaikeaa. Vielä on asioita, joita pitäisi tutkia:

kuinka kauan hoitotulokset säilyvät ja miten lääkettä tulisi optimaalisesti antaa. Tulokset ovat kuitenkin rohkaisevia varsinkin masennusta ilman psykoottisia oireita sairastavilla.

Wolkowitz ja Reus (1999) tutkivat ja arvioivat yksittäisiä tapauselostuksia ja -sarjoja sekä avoimia ja kaksoissokkoutettuja kontrolloituja tutkimuksia kortisolialentavista hoidoista Cushingin syndroomassa sekä vakavassa masennuksessa. Heidän mukaansa monet tutkijat ovat ehdottaneet, että depressio hyperkortisolismista taustalla olisi sekundaarista ja että se johtuisi depressioon liittyvästä stressistä tai vaihtoehtoisesti hermovälittäjäaineiden tai neuropeptidien epätasapainosta (Pepper ja Krieger 1984, Gold ja Chrousos 1985, Nemeroff 1988). Hyperkortisolemia kuitenkin vaikuttaa aivoihin syntyvästä riippumatta, joten sitä alentavien lääkkeiden tulisi Wolkowitzin ja Reussin mukaan omata antidepressiivisiä vaikutuksia. Eläintutkimukset ovat tukeneet näitä oletuksia. (Wolkowitz ja Reus 1999)

Kortikosteroidispesifisiä reseptoreja löytyy tiheästi hippokampuksesta ja amygdalasta, alueilta, jotka ovat tekemisissä muun muassa käytöksen ja mielialan kanssa. Eläinkokeissa aiheutettu stressi sai aikaan lisääntyneen kortikosteroidierityksen, vähentyneen hippokampuksen serotoniinin lähetti-RNA:n tason sekä lisääntyneen depressiökäyttäytymisen. Nämä oireet vähenivät itsestään viikon kuluessa, mutta toistetut kortikosteroni-injektiot vähensivät oireiden vähenemistä ja antiglukokortikoidilääkkeet taas kiihdyttivät sitä. Kortikosteroideilla voi myös olla nopeita solukalvovälitteisiä vaikutustapoja. (Wolkowitz ja Reus 1999)

Wolkowitz ja Reus sanovat, että eksogeenisten synteettisten kortikosteroidien on todettu vaikuttavan ihmiseen lähinnä hypomaanisesti, kun taas endogeenisten depression kaltaisesti. Usein kortikosteroideja määrätyillä ihmisillä on kuitenkin jokin aivoihin vaikuttava sairaus, joten näiden tutkimusten tulosten tulkinta on vaikeaa. Cushingin syndrooman oireet muistuttavat osaksi masennuksen oireita ja oireet ovat suoraan suhteessa kiertävään kortisolitasoon. Cushingin syndroomaan ja tautiin liittyy depressiota, mikä viittaa depressio-oireiden olevan vähemmän riippuvaisia adrenokortikotrofisesta hormonista (ACTH) kuin kiertävästä kortisolista. Ainakin 28 erillistä raporttia on todennut kortisolitasojen laskun auttaneen Cushingin syndrooman tai taudin masennusoireiden paranemisessa. Suurin tapausraportti sai tulokseksi 70–73 prosentin vasteen (Sonino ym. 1993, Verhelst 1991). Täysi vaste oli usein epävakaa ja viivästynyt. Tämä kuitenkin viittaisi siihen, että kortisolilla olisi etiologinen rooli masennuksen oireissa. Toisaalta Addisonin tautia, adrenokortikaalista vajaatoimintaa, sairastavilla tavataan myös masennusta, ja tällöin glukokortikoidihoito usein helpottaa oireita. (Wolkowitz ja Reus 1999)

Wolkowitzin ja Reusin mukaan 144 artikkelin meta-analyysi deksametasonin supressiotestistä totesi, että testin jälkeen kortisolin nonsuppressio ennusti relapseja sekä huonoja seurantatuloksia masennuksen suhteen. Meta-analyyseinä kausaliiteetti muuttujien välillä on kuitenkin kyseenalainen. Tulosten tulkintaa vaikeuttaa myös se, ettei kaikilla masennuspotilailla ole hyperkortisolemiaa eivätkä kaikki hyperkortisolemiapotilaat ole masentuneita. On myös esitetty, että primaarinen ja yleinen antidepressanttien vaikutustapa olisi kortikosteroidireseptorien ekspression stimulaatio, jolloin negatiivinen palautejärjestelmä aktivoituisi ja limbisen-hypotalamus-aivolisäke-lisämunuais (LHPA)-akselin aktivaatio alenisi ja kortikotropiinia vapauttavan hormonin (CRH) sekä kortisolin tasot alenisivat. (Wolkowitz ja Reus 1999)

Wolkowitz ja Reus arvioivat 11 tutkimusta, joissa kortisolitasoja alennettiin depressiopotilailla. Kolme näistä tutkimuksista oli sokkoutettuja. 77 prosentissa potilaat saivat vähintään osittaista antidepressiivista vaikutusta ja 67 prosenttia sai kliinisesti merkitsevän vasteen.

Wolkowitz ja Reus (1999) kertovat tutkitun (Arana ym. 1995), että suuret deksametasoniannokset vaikuttavat antidepressiivisesti. Tutkimuksessa annettiin avoimesti kerta-annos deksametasonia suonensisäisesti tai sokkoutetusti neljänä päivänä oraalisesti. Ensimmäisessä ryhmässä 75 prosentilla depressiota sairastavilla tulokset paranivat 56 prosentilla kymmenessä päivässä. Toisessa, sokkoutetussa ryhmässä, tulokset paranivat vain 27,5 prosentilla deksametasonia saaneista ja 13,6 prosentilla plaseboa saaneista. Toisessa tutkimuksessa kymmenelle hoitoresistentille depressiopotilaalle lisättiin lääkkeeksi deksametasoni neljäksi päiväksi ja havaittiin selkeitä antidepressiivisiä vaikutuksia (Dinan 1997). Myös vastakkaisia tuloksia on saatu (Wolkowitz ym. 1996): pienessä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa viidelle depressiopotilaalle annettiin suonensisäisesti kertainfuusiona deksametasonia tai plaseboa ja tulokset tutkittiin kymmenen päivän päästä. Deksametasonia saaneiden potilaiden tulokset huononivat plaseboa saaneisiin nähden. (Wolkowitz ja Reus 1999)

Tulokset viittaavat mahdollisuuteen, että antiglukokortikoidihoito voisi parantaa depression oireita joillakin masennuksesta kärsivistä potilaista. Suuressa osassa tutkimuksista vaikutukset olivat nopeita ja kestäviä. Kuitenkin suurin osa Wolkowitzin ja Reusin läpikäymistä tutkimuksista oli pieniä otoskooltaan eivätkä ne olleet sokkoutettuja, joten tuloksia täytyy tarkastella kriittisesti. Antiglukokortikoideilla saattaa olla haitallisia sivuvaikutuksia, kuten hypoadrenalismi ja maksatoksisuus. Riski-hyötysuhdetta tulee vielä tutkia.

Kortikotropiinia vapauttava hormoni (CRH) toimii avainasemassa neuroendokriinisten, autonomisten ja käyttäytymisen stressivasteiden koordinoinnissa. Se vapauttaa kortikotropiinia (ACTH), joka stimuloi glukokortikoidisynteesiä, erityisesti kortisolisynteesiä. Kliiniset tutkimukset antavat viitteitä siitä, että kohonneet CRH-tasot liittyvät depression ja CRH-systeemi olisi mahdollinen kohde antidepressiivisille lääkkeille. Erityisesti kohteena olisi CRH₁-reseptori, johon CRH sitoutuu huomattavasti voimakkaammin kuin toiseen reseptoriinsa (CRH₂). (Ising ja Holsboer 2007) Ising ja Holsboer (2007) kirjoittivat kahdesta tutkimuksesta, joissa tutkittiin CRH₁-antagonistin vaikutuksia depression ja ahdistukseen.

NBI-30775/R121919 on spesifinen CRH₁-antagonisti, joka imeytyy hyvin suun kautta ja kulkeutuu veriaivoesteen läpi. Sen anto rotille johti ahdistuksen vähenemismäiseen käytökseen ja kumosi etukäteen annetun CRH:n vaikutuksen. Avoimessa kliinisessä faasi-IIa-tutkimuksessa tutkittiin NBI-30775/R121919:n annosten vaikutusta ja turvallisuutta. 24 depressiota sairastavasta sairaalapotilaasta 20 suoritti tutkimuksen. Ensimmäistä kymmentä potilasta hoidettiin annoksella viisi milligrammaa päivässä ensimmäisten kymmenen päivän ajan, seuraavat kymmenen päivää 20 milligrammalla ja sitä seuraavat 40 milligrammalla päivässä. 30 päivän jälkeen hoito lopetettiin ja tuloksia arvioitiin kahden vuorokauden kuluttua. Toiset kymmenen potilasta aloittivat annoksella 40 milligrammalla päivässä, joka nostettiin vastaavasti ensin 60:een ja sitten 80 milligrammaan. (Ising ja Holsboer 2007)

Toisen ryhmän Hamiltonin depressioasteikon (HAM-D) sekä Beckin depressiokyselyn (BDI) pisteet putosivat tilastollisesti merkitsevästi, $p = 0,00002$ sekä $p = 0,005$. Ensimmäisen ryhmän HAM-D-pisteet putosivat myös tilastollisesti merkitsevästi ($p = 0,003$), mutteivät niin voimakkaasti kuin toisen ryhmän pisteet. Ensimmäisen ryhmän BDI-pisteiden pudotus ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,058$). Toisesta ryhmästä remission saavutti kuusi kymmenestä, kun ensimmäisessä ryhmässä luku oli vain kolme. Remissioksi laskettiin HAM-D-pisteet kahdeksan tai alle. Ahdistuneisuusoireita analysoitiin erikseen, ja ne helpottuivat edellä kuvatuslaisesti. Lisäksi tutkijat satunnaistivat kymmenen potilasta elektroenkefalogrammiin (EEG), joka otettiin potilaiden nukkuessa. Hidasaaltouni, joka vähenee akuutissa depressiossa, lisääntyi kummallakin ryhmällä. REM-uni, joka lisääntyy depressiopotilailla, väheni toisessa ryhmässä. P-arvoja ei ollut saatavilla. (Ising ja Holsboer 2007)

Ising ja Holsboer vertasivat NBI-30775/R121919:n ja paroksetiinin vaikuttavuutta. Molempien ryhmien potilaat olivat samasta sairaalasta ja sisäänottokriteerit sekä tutkimuskäytännöt olivat ryhmien välillä samanlaisia. Tutkijat eivät löytäneet tilastollisesti merkitsevää eroa näiden kahden lääkkeen välillä verrattaessa niiden vaikuttavuutta HAM-D, BDI tai Montgomery-Åsbergin depressioasteikolla (MADRS). (Ising ja Holsboer 2007)

Vakavia haittavaikutuksia ei havaittu, mutta hyvistä tuloksista huolimatta, NBI-30775/R121919:n tutkiminen keskeytettiin, koska julkaisemattomassa isobritannialaisessa tutkimuksessa maksaentsyymit nousivat reversiibelisti kahdella tutkittavalla. Yhteyttä maksa-arvojen nousun ja lääkkeen primaarisen vaikutustavan välillä ei kuitenkaan ilmeisesti ollut. (Ising ja Holsboer 2007)

Toinen tutkimus, jota Ising ja Holsboer arvioivat, koski NBI-34041:tä, joka on NBI-30775/R121919:n johdannainen. Sen veriaivoesteen läpäisykykyä on parannettu. NBI-34041 sitoutuu voimakkaasti CRH₁-reseptoriin. 24 vapaaehtoista mieshenkilöä osallistui satunnaistettuun, tuplasokkoutettuun ja plasebokontrolloituun faasi-I-tutkimukseen NBI-34041:n annosten nostosta sekä tehokkuudesta (POC = proof of concept study). Tutkittavat saivat joko kymmenen, 50 tai 100 milligrammaa ainetta päivässä tai plaseboa 14 päivän ajan. NBI-34041:n ei havaittu heikentävän hypotalamus-aivolisäke-lisämunuais (HPA) -akselia. Lääkkeen potentiaalista vaikuttavuutta mitattiin psykososiaalisella stressikokeella (Trier Social Stress -testillä, TSST). Kaikki tutkittavat reagoivat testiin asianmukaisesti stressaantumalla, mutta eniten lääkettä päivässä saava ryhmä stressaantui tilastollisesti merkitsevästi ($p = 0,025$) vähemmän kuin plaseboryhmä. (Ising ja Holsboer 2007)

Tutkimukset antavat viitettä siitä, että CRH₁-antagonistit ovat lupaavia antidepressiivisiä lääkkeitä ja teholtaan verrattavissa paroksetiiniin. Ne näyttävät parantavan masentuneiden potilaiden unen laatua. Artikkelissa käsiteltyjen kahden tutkimuksen heikkouksina on pieni tutkimuspopulaatio (noin 20 koehenkilöä) ja suhteellisen lyhyt tutkimusaika (14–30 päivää). Tutkittavilla ei ilmennyt mitään merkkejä maksatoksisuudesta ja maksa-arvot olivat jopa parempia kuin paroksetiiniryhmässä, mutta asiaa on silti syytä vielä tutkia.

3.6 Galaniini

Galaniini on 30 aminohaposta koostuva neuropeptidi, jolla on läheinen suhde hermovälittäjäainejärjestelmiin, joita on yhdistetty masennuksen ja ahdistushäiriöiden patofysiologiaan ja hoitoon. Jyrsijöillä hoidon galaniinilla tai yhdisteillä, joilla on agonistivaikutus galaniinireseptoreihin, on osoitettu vaikuttavan masennukseen liittyvään käytökseen ja masennuslääkkeiden behavioraaliin ja neurokemiallisiin vaikutuksiin. Hoito kliinisesti tehokkailla masennuslääkkeillä muuttaa galaniinin ja galaniinireseptorin geeniekspressiota jyrsijöillä. Spesifistä galaniinireseptorin alatyyppejä, joka välittää ahdistukseen ja masennukseen liittyviä vaikutuksia, ei ole vielä löydetty. (Karlsson ja Holmes 2006)

Vuonna 2006 julkaistun katsausartikkelin tarkoitus on esitellä jyrsijöillä suoritettujen prekliinisten tutkimusten tuloksia ja niiden valossa pohtia galaniinin mahdollista potentiaalia masennuslääkkeenä ja anksiolyyttinä. Galaniini on löydetty jo yli 20 vuotta sitten ja sitä on runsaasti keskushermostossa. Jyrsijöiden aivoissa galaniinia on erityisen paljon suurissa nousevissa monoamiinijärjestelmissä, mm. noradrenaliinia tuottavissa soluissa locus coeruleuksessa (LC), serotoniinia tuottavissa neuroneissa dorsaaliossa Raphen tumakkeessa (DRN) ja keskiaivojen dopaminergisissä ventraalisen tegmentumin alueilla (VTA). Galaniinin tiedetään estävän neuronaalista viestintää tai vähentävän noradrenaliinin, serotoniin, dopamiinin, glutamaatin ja asetylikoliinin vapautumista. Galaniinireseptori on G-proteiinivälitteinen ja sitä on kolme eri alatyyppejä. Reseptoreita on löydetty jyrsijöiden keskiaivojen monoamiineja tuottavista nukleuksista ja etuaivojen projektioalueilta mm. amygdalasta, hippokampuksesta, septum pellucidumista ja hypotalamuksesta. Ihmisten ja kädellisten aivotutkimuksissa on havaittu galaniini-tyyppistä immunoreaktiivisuutta keskiaivoissa ja limbisillä alueilla. Tästä voidaan päätellä, että galaniinilla voi olla osuutta erilaisten korkeampien behavioraalisten toimintojen välityksessä. Galaniini säätelee kognitioon, nosiseptioon, kouristuksiin, seksuaalitoimintoihin, syömiseen, uneen ja palkkiontuntemuksiin liittyviä behavioraalisia funktioita. Monet näistä funktioista ovat häiriintyneet masentuneilla potilailla. Eläinkokeiden perusteella galaniini näyttää säätelevän tunteisiin liittyvää käyttäytymistä. Myös muita neuropeptidisysteemejä, kuten kortikotropiinia vapauttava tekijä (CRF), vasopressiini, neuropeptidi Y ja substanssi P, on yhdistetty tunteiden säätelyyn. (Karlsson ja Holmes 2006)

Galaniinin suora annostelu intracerebroventrikulaarisesti (icv) tai suoraan dopaminergiseen ventraalisen tegmentumin alueelle aiheutti masennukselle ominaista käytöstä rotissa.

Geenimuunnelluilla rotilla, joiden aivoissa galaniini on yliekspressoitunut, on havaittu lisääntyntä masennukseen liittyvää käytöstä ja epätavallista monoaminergista vastetta. Vastaavasti geneettinen malli masentuneesta rotasta on osoittanut lisääntyntä galaniinin sitoutumista serotonergisessa dorsaalissa Raphen tumakkeessa ja vähentyntä galaniini-tyyppistä immunoreaktiivisuutta DRN:ssa ja hippokampuksessa. Galaniinin vaikutus dopaminergisiin ja serotonergisiin tumakkeisiin on mielenkiintoista vallalla olevan uskomuksen, että monoamiinit liittyvät masennuksen patofysiologiaan ja hoitoon, kannalta. Galaniini saattaisi vaikuttaa monoamiineihin ja siten moduloida masennukseen liittyvää käyttäytymistä ja masennuslääkkeiden tehoa.

Rotilla, joita hoidettiin pitkäaikaisesti SSRI-lääkkeillä tai sähköshokkiterapialla, havaittiin lisääntyntä galaniinin mRNA-määrää DRN:ssa mutta ei etuaivojen alueella kuten hippokampuksessa tai amygdalassa. Fluoksetiinihoito lisäsi galaniinin mRNA määrää noradrenaliinia tuottavassa tumakkeessa, locus coeruleuksessa. Univaje aiheutti vastaavan muutoksen, mikä on erityisen mielenkiintoista siksi, että unihäiriöt ovat hyvin yleisiä masennuspotilailla. Peptidergisellä galaniiniantagonistilla voitiin myös estää fluoksetiinin antidepressiivinen vaikutus jyrksijämallisissa. (Karlsson ja Holmes 2006)

Masennuslääkehoidon aloituksen varsinaiseen hoitovasteeseen kuluvan ajan on arveltu liittyvän hermojen adaptaatioon. Galaniinin aktiivisuuden lisääminen voisi siksi mahdollisesti lisätä antidepressanttien vaikutuksia. Toisaalta joissain tutkimuksissa galaniinilla on havaittu olevan masennusta edistävää vaikutusta. Galaniini inhiboi serotonergista aktiivisuutta ja siksi sen voidaan olettaa kumoavan SSRI-lääkkeiden antidepressiivisen vaikutuksen. Näin on myös havaittu tapahtuvan jyrksijöillä. Galaniinin erilaiset vaikutukset monoamiinijärjestelmään voisivat selittyä eri reseptoreiden avulla. Galaniinin kolme tunnettua reseptoria ovat jakautuneet keskushermostoon osittain eri tavalla, erityisesti limbisessä järjestelmässä. Eri reseptoryypit myös aktivoivat eri signaalitransduktiojärjestelmiä. GalR2-reseptorin toiminta voisi olla eksitatorinen joissain soluissa, kun taas GalR1- ja GalR3-reseptorit ovat inhibitorisia. Tämän vuoksi tiettyjen galaninergisten reseptorien aktivaatio johtaisi erityyppisiin vaikutuksiin monoamiinien funktiossa ja masennusoireissa. Toisin sanoen galaniinin vaikutus masennuskäyttäytymiseen riippuisi tietyn reseptorin aktivaatiosta tietyllä aivoalueella. (Karlsson ja Holmes 2006)

Fluoksetiinihoidon on todettu lisäävän GalR2- mutta ei GalR1-reseptoreihin sitoutumista rotan aivoissa. On mahdollista, että selektiivinen GalR2-reseptorin lisäys DRN:n neuroneissa voisi johtaa inhibitorisesta GalR1/GalR3-painotteisesta signaloinnista eksitatoriseen GalR2-signalointiin. Tämä

voisi selittää fluoksetiinin antidepressiivisen vaikutuksen eli se eksitoisi GalR2:n välityksellä DRN:n neuroneita ja sen kautta muokkaamaa etuaivojen 5-HT-eritystä. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole olemassa pienimolekyylisiä valmisteita joilla olisi suuri GalR1-reseptoriselektiivisyys. Systemisen hoidon epäspesifisellä galaniinin agonistilla galnonilla ja toisella selektiivisemmin GalR1-reseptoreihin vaikuttavalla galmicilla on saatu aikaan antidepressanttien kaltaisia vaikutuksia rotissa. Kuitenkin tutkimuksen tulosten luotettavuutta vähentää se, että galmicilla on suhteellisen vähäinen affiniteetti GalR1-reseptoriin ja molemmilla lääkkeillä on muita vaikutuksia, kuten 5-HT_{1A}-reseptoriin ja serotoniinitransportteriin, jotka myös liittyvät antidepressiivisiin vaikutuksiin. (Karlsson ja Holmes 2006)

Knockout hiirillä, joilta puuttuu GalR1-reseptori, on todettu, että niiden vaste stressimalliin (tail suspension test) on samankaltainen kuin normaaleilla hiirillä. Myös fluoksetiini ja noradrenaliinin takaisinoton estäjä desipramiini vaikuttivat hiiriin samoin kuin tavallisiin hiiriin. Tutkimuksen perusteella voidaan olettaa, että GalR1-reseptori ei välitä galaniinin masennukseen liittyviä vaikutuksia vaan GalR2- tai GalR3-reseptorit voisivat olla tärkeämmässä roolissa. GalR2-knockout-hiirillä on myös havaittu normaalia vastaava tulos samassa stressimallissa, mikä saattaisi viitata siihen, että joko itse testi tai hiiret eivät ole sensitiivisiä galaninergiselle masennuksen säätelylle. Mahdollisesti muita stressimalleja tarvittaisiin toteamaan GalR1-reseptorin rooli masennuksessa. Tuoreet tutkimukset ovat kuitenkin viitanneet GalR3-reseptorin rooliin masennuskäyttäytymisessä. Uusi pienimolekyylinen GalR3-reseptoriantagonisti tuotti rotilla masennuksen kaltaisia oireita uintikokeessa (forced swim test). Se esti osittain galaniinin kyvyn inhiboida DRN:n välitystä ja serotoniin vapautumista ventraaliselta hippokampukselta. GalR3-reseptori voisikin olla lupaava kohde uusien masennuslääkkeiden kehittämiseksi. (Karlsson ja Holmes 2006)

Jyrsijöiden ahdistukseen liittyvässä käyttäytymisessä on havaittu myös muutoksia erilaisen galaniinimanipulaation jälkeen. Icv annosteltu galaniini aiheutti anksiolyyttisen vaikutuksen, kun taas galaniini-injektio amygdalaan aiheutti päinvastaisen vaikutuksen samassa kokeessa. Galaniiniantagonistin injektio amygdalaan on havaittu aiheuttavan aksiogeenisiä vaikutuksia, mutta vain yksilöissä jotka oli altistettu stressille ja jotka olivat saaneet alfa-2-adrenergista autoreseptoriantagonistia yohimbinea. Tästä voidaan päätellä, että galaniinia vapautuu amygdalasta reaktiona korkealle noradrenergiselle aktiviteetille, jonka ovat saaneet aikaan stressi ja farmakologinen negatiivisen säätelyn esto, joka lisää noradrenaliinin vapautumista. Kun vahingoitettiin noradrenergista viestintää locus coeruleuksesta amygdalaan, tämä ei estänyt galaniinin anksiolyyttisiä vaikutuksia. Tämä viittaa siihen, että galaniinia ei erity noradrenergisista

neuroneista. Galaniinin yliekspressoivat geenimuunnellut hiiret eivät reagoineet anksiogeenisesti yohimbineen toisin kuin villin tyyppin hiiret. Galaniini saattaa aktivoitua oloissa, joissa noradrenerginen aktiviteetti on korkea, kuten stressitilassa, ja tämän vuoksi anksiolyyttinen vaikutus tulisi esiin näissä patologisissa tiloissa. (Karlsson ja Holmes 2006)

Erilaisten stressimuotojen on osoitettu lisäävän prepro-galaniini-geenin ekspressiota locus coeruleuksessa ja etuaivojen alueilla, kuten amygdalassa ja hypotalamuksessa. Joidenkin muiden stressitekijöiden taas on todettu joko vähentävän galaniinin mRNA-ekspressiota samoilla aivoalueilla, tai näillä stressitekijöillä ei ole vaikutusta. Galaniinin tiedetään esiintyvän hypotalamuksen paraventriculaarisessa tumakkeessa, jossa muodostuu myös kortikotropiinia vapauttavaa hormonia (CRH) ja vasopressiinia, ja galaniinin tiedetään moduloivan hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin (HPA-axis) vastetta stressiin. Antopaikan perusteella galaniini voi joko lisätä tai vähentää HPA-akselin aktivaatiota. GalR1-knockout-hiirillä on havaittu lisääntyntä ahdistusta elevated plus-maze -testissä mutta ei esimerkiksi light-dark exploration- tai novel open field -testissä. Tavallisissa hiirissä sama elevated plus-maze -koe tuotti suuremman HPA-akselin aktivaation kuin muut kokeet. Lisäksi toinen tutkimus totesi, että GalR2-knockout-hiiret eivät eronneet ahdistuksen suhteen tavallisista hiiristä kahdessa muussa kokeessa. Toinen tutkimus GalR2-knockout-hiirillä osoitti myös, että anksiogeeninen fenotyyppi on spesifinen vain elevated plus-maze -kokeelle. Tämä voisi selittyä siten, että vain tässä kokeessa stressitaso on tarpeeksi korkea, jotta galaniinin vaikutus tulisi esiin ja voidaan nähdä GalR1- ja GalR2-reseptorin vaikutus ahdistuksen syntyyn niiden poissa ollessa. (Karlsson ja Holmes 2006)

Neuropeptidien tiedetään osoittavan neurofysiologisia ominaisuuksiaan vain tietyn hermovälittäjäainejärjestelmän vahvan stimulaation aikana. Galaniinin antinoradrenerginen vaikutus voi ulottua muihinkin patofysiologisiin tiloihin. Muun muassa opiaattivieroituksessa hiirillä on todettu lisääntynyt GalR1:n mRNA-määrä. Galaniinin anksiolyyttinen vaikutus tietyissä stressitiloissa voisi olla kliinisesti kiinnostava kohde tehokkaan anksiolyyttisen aineen kehittämiseksi. Ahdistuksen galaninerginen modulaatio lienee kuitenkin monimutkaisempi kuin edellä kuvatut mallit antavat ymmärtää. Galaniiniantagonistin on todettu aiheuttavan anksiogeenisia vaikutuksia tietyissä kokeissa, kun taas amygdalaan annettu injektio aiheutti päinvastaisen vaikutuksen. Tämäkin viittaa siihen että galaniinin anksiolyyttinen ja anksiogeeninen vaikutus riippuu vaikutuspaikasta, eläinlajista ja behavioraalisista tekijöistä. GalR3-reseptoriantagonistin on todettu aiheuttavan anksiolyyttisiä vaikutuksia erilaisissa testeissä eri lajeilla, ja se voisikin olla lupaava kohde anksiolyyttisen lääkkeen kehittämiseen. (Karlsson ja Holmes 2006)

3.7 Nikotiini

Yhdysvalloissa Yalen yliopiston lääketieteen laitoksella Picciotto ym. ovat koonneet vuonna 2002 julkaistuun artikkeliin tutkimuksia, joiden mukaan nikotiinilla on vaikutusta masennukseen ja ahdistukseen (Picciotto ym. 2002). Nikotiinin primääriset vaikutuskohteet, nikotiiniset asetyylikoliiniireseptorit (Nicotinic acetylcholine receptors, nAChRs) voivat moduloida stressireaktioihin, masennukseen ja ahdistukseen osallistuvien reittien toimintaa aivoissa. Tupakointi voi muuttaa ahdistustasoa ja mielialaa. Nikotiinin paradoksaaliset vaikutukset mielialaan johtuvat todennäköisesti nACh-reseptorien laajasta jakautumisesta aivoissa, reseptorin alatyypin suuresta määrästä sekä nikotiinin kyvystä sekä aktivoida että desensitoida kyseisiä reseptoreita. nACh-reseptorien aktivaation on osoitettu moduloivan monia stressireaktioihin liittyviä systeemejä, monoaminergista välitystä ja klassisten hermovälittäjäaineiden, kuten GABA:n, dopamiinin, noradrenaliinin, serotoniinin ja glutamaatin vapautumista eri puolilla aivoja. Tähänastisten tutkimusten perusteella tietyissä olosuhteissa nikotiini toimii anksiolyyttinä ja antidepressanttina, mutta kroonisessa käytössä tapahtuu adaptaatiota, joka voi johtaa lisääntyneeseen ahdistukseen ja masennukseen käytön lopettamisen jälkeen. (Picciotto ym. 2002)

Tupakoivilla henkilöillä tehtyjen tutkimusten perusteella nikotiini vähentää ahdistusta ja helpottaa stressiä, mikä viittaa siihen, että tupakoijat jatkavat tupakointia säädelläkseen ahdistustilaansa. Nikotiinin kyky toimia anksiolyyttinä riippuu antotiheydestä (akuutti, krooninen, vieroitus), antotavasta (tupakointi, erilaiset injektiot) ja koehenkilöiden behavioraalista tilasta (rentoutunut, stressaantunut, vierottumassa nikotiinista). Tämä johtunee osaltaan siitä, että monet erilaiset nACh-reseptorit aktivoituvat ja inaktivoituvat eri aikaan ja niiden vapauttavat eksitatoriset ja inhibitoriset hermovälittäjäainejärjestelmät vaikuttavat eri tavoin ja eri puolilla aivoja. Lisäksi stressihormonin perifeeriset pitoisuudet ja nikotiinin annosta seuraavat behavioraaliset muutokset vaikuttavat myös tähän monimutkaiseen järjestelmään. (Picciotto ym. 2002)

Jyrsijöillä tehdyissä lukuisissa kokeissa on havaittu akuutin systeemisen nikotiini-injektion anksiolyyttinen vaikutus. Sosiaalisessa interaktiotestissä (social interaction test) havaittiin anksiolyyttinen vaikutus pienillä annoksilla (0,01 ja 0,1 mg/kg), kun taas suurilla annoksilla nikotiinia (0,5 ja 1,0 mg/kg) oli ansiogeeninen vaikutus. Tulokset olivat riippuvaisia myös lähtötason ahdistustilasta. Sen perusteella, kuinka pitkä aika annostelusta kului, matalat annokset tuottivat päinvastaisia vaikutuksia; 5 minuutin kohdalla vaikutus oli ansiogeeninen, 30 minuutin kohdalla anksiolyyttinen ja 60 minuutin kohdalla jälleen ansiogeeninen. Kohotetussa sokkelossa

(elevated plus maze) akuutti systeeminen nikotiiniannostelu oli anksiolyyttinen tai anksiogeeninen tai ei tuottanut vaikutusta. Sentraalinen nikotiiniantagonisti esti anksiolyyttisen vaikutuksen mutta perifeerisellä veri-aivoestettä läpäisemättömällä nikotiiniantagonisti ei ollut vaikutusta. Tämä viittaisi sentraalisten nikotiinireseptorien rooliin anksiolyyttisen vaikutuksen saavuttamiseksi. (Picciotto ym. 2002)

Nikotiinin antopaikkoja on tutkittu jyrsijöillä erilaisia ahdistusmalleja käyttäen. Septo-hippokampaalinen järjestelmä on näissä tutkimuksissa todettu anatomiseksi keskukseksi, joka välittää joitain anksiolyyttisiä vaikutuksia käytökseen. Jotkin nikotiinin anksiogeeniset vaikutukset näyttäisivät välittyvän lateraalisen septumin kautta. Dorsaalinen hippokampus näyttää osallistuvan sekä nikotiinin anksiolyyttisen että anksiogeenisen vaikutuksen välittämiseen. Sosiaalisessa interaktiotestissä nikotiini-injektio dorsaaliseen hippokampukseen tuotti anksiogeenisen vasteen kun taas kohotetussa sokkelossa ensimmäisessä kokeessa nikotiini-injektioilla ei ollut vaikutusta ja toisessa kokeessa se oli anksiolyyttinen. Nikotiini-injektio dorsaaliseen raphe tumakkeeseen (dorsal raphe nucleus, DRN) aiheutti sosiaalisessa interaktiotestissä annoksesta riippuvaisen vasteen. Pienillä annoksilla nikotiini oli anksiolyyttinen, keskisuurilla annoksilla ei ollut vaikutusta ja suuret annokset olivat anksiogeenisia. (Picciotto ym. 2002)

Nikotiinin tavoin nikotiinireseptoriantagonisti-injektiot dorsaaliseen hippokampukseen voivat olla anksiogeenisia sosiaalisessa interaktiokokeessa. Vaikutus nähtiin selvimmin, kun rotilla oli voimakas endogeeninen kolinerginen jännite ja matala ahdistustaso. Tämä viittaisi siihen, että lisääntynyt asetyylikoliinin vapautuminen dorsaaliseen hippokampukseen on anksiolyyttinen. Lateraaliseen septumiin injisoitu antagonisti vaikutti sosiaalisessa interaktiotestissä monimutkaisemmin. Matalat annokset olivat anksiolyyttisiä, kun taas korkeat annokset eivät vaikuttaneet. Tämä viittaisi siihen, että endogeeninen kolinerginen jännite lateraalisessa septumissa on pääsääntöisesti anksiogeeninen. (Picciotto ym. 2002)

Laajat tutkimukset ovat paljastaneet, että nikotiini helpottaa ahdistusoireita vain tupakasta vierottuvilla yksilöillä eikä sillä ole yksinään anksiolyyttistä vaikutusta tupakoimattomiin henkilöihin. Tupakoitsijoiden kokema nikotiinin rahoittava vaikutus liittyy todennäköisesti tupakoinnin vieroitusosan helpottumiseen kahden tupakan välillä. On myös todettu, että henkilöillä, jotka lopettavat tupakoinnin, on vähemmän stressioireita kuin tupakoijilla. Rotilla on todettu, että krooninen nikotiinin käyttö aiheuttaa joko sensitisaatiota tai toleranssia akuuteille nikotiinin vaikutuksille sosiaalisessa interaktiotestissä tai kohotetussa sokkelossa. Sosiaalisessa

interaktiotestissä toleranssi kehittyi sekä anksiolyyttisille että anksiogeenisille vaikutuksille. Kohotetussa sokkelossa krooninen nikotiinin käyttö aiheutti toleranssia anksiogeenisille vaikutuksille mutta sensitisatiota anksiolyyttisille vaikutuksille jopa annoksilla, jotka akuutisti annettuina eivät vaikuttaneet. Tämän perusteella sekä krooninen perifeeristen nikotiinireseptorien esto antagonistin avulla että desensitisaatio kroonisen nikotiinin annostelun jälkeen aiheuttavat anksiolyyttisen vaikutuksen tässä kokeessa. Ihmistutkimusten perusteella vieroitus nikotiinista on anksiogeenistä. (Picciotto ym. 2002)

Erilaisilla knockout-hiirillä on pyritty löytämään spesifisiä nACh -reseptorialatyyppejä, jotka välittävät nikotiinin anksiolyyttisiä ja anksiogeenisiä vaikutuksia. Tutkimusten perusteella monet erilaiset reseptorit ovat osallisina nikotiinin vaikutuksiin. Useat tutkimukset ovat viitanneet siihen, että reseptorialatyyppi alfa4/beeta2 säätelisi ahdistuksen kaltaista käyttäytymistä ja nikotiinin antidepressiivisiä vaikutuksia. Ihmistutkimuksessa havaittiin jonkinlainen yhteys vakavan masennuksen ja osittaisen alfa-7-alayksikön geenin kahdentumisen välillä, mikä viittaisi alfa-7-alayksikköä sisältävien nACh-reseptorien rooliin tunteiden säätelyssä. (Picciotto ym. 2002)

Depression ja nikotiinireseptoreiden välille on osoitettu yhteys. Masentuneet potilaat polttavat todennäköisemmin (49 %) kuin sellaiset henkilöt, jotka eivät ole kärsineet masennuksesta (22–30 %). Lisäksi tupakoinnin lopettaminen voi nopeuttaa depressiivisten oireiden kehittymistä. Nikotiini voi tupakoijilla toimia antidepressanttina. Tätä hypoteesia tukee joukko eläin- ja ihmiskokeita. Eräässä tutkimuksessa nikotiinilaastarin käyttö paransi tupakoimattomien henkilöiden masennusoireita. Sekä suonen sisäisesti annostellun nikotiinin, nikotiinilaastarin että inhaloidun nikotiinin on osoitettu parantavan mielialaa, vaikka yhdessä tutkimuksessa Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla suonensisäinen nikotiini aiheutti masennus- ja ahdistusoireita. Trisyklisten masennuslääkkeiden, SSRI-lääkkeiden ja atyyppisen antidepressantti bupropionin on todettu olevan ei-kilpailevia nACh-reseptorin antagonisteja. Toisen hypoteesin mukaan nikotiinivieroitus voi aiheuttaa masennusta. Eräässä tutkimuksessa kolme aiemmin tervettä naispotilasta joutui psykiatriseen hoitoon masennuksen vuoksi tupakoinnin lopettamisen jälkeen. Tämä tukee teoriaa siitä, että krooninen nikotiininkäyttö aiheuttaa muutoksia aivoissa, jotka voivat johtaa masennusoireiden kehittymiseen nikotiinista vieroittautumisen yhteydessä. Viisivuotisessa pitkittäistutkimuksessa nuorilla todettiin että sairastettu masennus lisäsi riskiä päivittäiseen tupakointiin ja päivittäinen tupakointi lisäsi riskiä vakavaan masennukseen sairastumiseen. Toisessa tutkimuksessa naispuolisilla kaksosilla keskimääräinen elinaikainen tupakointi oli suhteessa vakavan masennuksen esiintymiseen. Tässä tutkimuksessa havaittiin, että positiivinen sukuhistoria

tupakoinnille ennusti vakavan masennuksen riskiä, kun taas vakavan masennuksen positiivinen sukuhistoria ennusti tupakointia. Tämä viittaa siihen, että elinaikainen tupakointi ja elinaikainen vakavan masennuksen insidenssi liittyvät geeneihin, jotka vaikuttavat kummankin tapahtuman kehitykseen. (Picciotto ym. 2002)

Nikotiini, samoin kuin akuutti stressi, stimuloi HPA-akselia, mistä seuraa lisääntynyt kortikosteroidien määrä verenkierrossa. Rotilla on havaittu, että nikotiinireseptorien blokkaus mecamlaminella vähentää verenkierrossa olevien kortikosteroidien määrää. Nikotiinin käyttö lisää plasman kortikotropiinia vapauttavan tekijän (CRF corticotrophin releasing factor tai CRH corticotrophin releasing hormone) ja kortikotropiinin (ACTH) määrää sekä jyrksijöillä että ihmisillä. Kortikosteroidit puolestaan voivat säädellä nikotiinin fysiologisia ja behavioraalisia vaikutuksia jyrksijöillä. HPA-akseli voi liittyä myös nikotiinitoleranssiin. Nikotiini muuttaa HPA-akselin aktiivisuutta, ja tämä voi altistaa tupakoitsijoita depressiivisille episodeille vieroitusajana. Nikotiinivieroitus johtaa verenkierron kortikosteroidien mutta ei ACTH-tasojen vähenemiseen, jonka tiedetään aiheuttavan pelkokäyttäytymistä jyrksijöillä. Nämä reaktiot saattavat lisätä ahdistusta vieroituksen aikana. Nikotiinin aiheuttama ACTH-pitoisuuden nousu voidaan blokata käyttämällä nikotiinantagonisti mecamlaminaa. Nikotiinin vaikutus verenkierron stressihormonien määrään johtuneen herm välittäjäainejärjestelmien stimulaatiosta ja herm välittäjäaineiden vapautumisesta. (Picciotto ym. 2002)

Jotkin nikotiinin vaikutukset HPA-akseliin johtuvat noradrenaliinin vapautumisesta. Systeminen tai suora nikotiinin annostelu paraventrikulaariseen tumakkeeseen hypotalamuksessa aiheuttaa lisääntyneen noradrenaliinitason amygdalassa ja hippokampuksessa. Nämä limbisen järjestelmän rakenteet säätelevät HPA-akselin vasteita. Nikotiinin on osoitettu myös inhiboivan serotonergisten neuronien toimintaa dorsaalissa raphen tumakkeessa. Tämä voisi olla anksiolyyttistä, kun taas nikotiinin indusoima lisääntynyt serotoniinin erityminen terminaalilla hippokampuksella ja lateraalisen septuminen alueella voi olla anksiogeenista. $5HT_{1A}$ -reseptorit voivat olla kriittisiä nikotiinin vaikutuksille tunteisiin. Dopamiinin tiedetään myös osallistuvan stressireaktioihin. 50 päivän oraalinen nikotiinin annostelu johti eräässä tutkimuksessa merkittävään dopamiinitasojen laskuun ihmisillä. Tilanne korjaantui nikotiinivieroituksen jälkeen. Dopamiinijärjestelmän stimulaatio voi aiheuttaa nikotiinivieroituksesta aiheutuvien negatiivisten oireiden häviämiseen. Dopamiinilla lienee rooli nikotiinin anksiolyyttisissä ominaisuuksissa. Useiden tutkimusten perusteella näyttää siltä, että nikotiini voi moduloida dopamiinijärjestelmää monien eri nACH-reseptorialatyyppeiden kautta. Tupakansavussa oleva tuntematon komponentti vaikuttaa myös monoamiinioksidaasin

estäjään, mikä viittaa siihen, että nikotiini ei välttämättä ole ainoa moniaminergiseen neurotransmissioon vaikuttava tekijä tupakoijilla. Nikotiinin anksiolyyttiset ja anksiogeeniset vaikutukset voivat välittyä osin myös gabaergisen järjestelmän kautta. Nikotiini aktivoi gabaergistä järjestelmää kun taas GABA-A-reseptorin koagonistit eli bensodiatsepiinit eivät välttämättä aktivoi nikotiinijärjestelmää. Nikotiini lisää bensodiatsepiinireseptoreihin sitoutumista aivojen korteksilla. Nikotiinin kyky stimuloida GABA:n eritystä voisi selittää ristitoleranssin nikotiinin ja bensodiatsepiinien välillä. Nikotiinin on todettu myös akuutisti annosteltuna vähentävän ja kroonisesti annosteltuna lisäävän hippokampaalista BDNF:n (Brain-derived Neurotrophic Factor) geeniekspressiota. (Picciotto ym. 2002)

Nikotiini voi siis olla antoajan, antoreitin tai annoksen perusteella joko anksiolyyttinen tai anksiogeeninen. Serotonergiset radat voivat olla erityisen tärkeitä nikotiinin anksiogeenisten vaikutusten kannalta kun taas perifeeristen stressihormonit ja gabaergiset radat voivat olla nikotiinin anksiolyyttisten vaikutusten välittäjiä. Mesolimbisellä dopamiinijärjestelmällä on kriittinen rooli nikotiinin vaikutuksessa stressikäyttäytymiseen. Nikotiinin kyky vaikuttaa hermokasvutekijöihin voi olla kriittinen nikotiinin antidepressiivisen vaikutuksen saavuttamiseksi. Krooninen nikotiinin käyttö johtaa molekulaariseen ja solutason adaptaatioon aivoissa, joka voi aiheuttaa sen, että nikotiinista vieroittuminen lisää ahdistusta ja masennusoireita. nACh-reseptorin alatyypin merkitys nikotiinin tunteiden ja ahdistuksen säätelyssä olisi hyödyllinen masennuslääkekehityksen kohde.

3.8 FAAH-inhibiittori

Aivojen endokannabinoidijärjestelmä koostuu kolmesta pääelementistä. Niistä ensimmäinen on G-proteiinivälitteinen reseptori, johon sitoutuu sekä endogeenisiä että eksogeenisiä kannabinoidiligandeja. Kaksi tällaista reseptoria on onnistuttu kloonata molekyylisesti: CB1, jota esiintyy lähes kaikkialla elimistössä mutta eniten keskushermostossa, ja CB2, jota esiintyy pääasiassa immuunijärjestelmän soluissa, mutta pieninä määrinä myös aivoissa. Toinen endokannabinoidijärjestelmän pääelementti on endokannabinoidit eli lipidimolekyylit, jotka sitoutuvat aktiivisiin kannabinoidireseptoreihin. Niitä syntetisoivat neuronit ja muut solut tarpeen mukaan, ja ne eliminoituvat nopeasti. Kolmas elementti ovat proteiinit, jotka osallistuvat monien tähän mennessä tunnistettujen endokannabinoidiligamenttien muodostukseen ja eliminaatioon. Anandamidi (arakidonoyylietanolamidi, eräs rasvahappo-etanolamidi) oli ensimmäinen

endokannabinoidinen aine, joka löydettiin. Intraselulaarista anandamidin ja monien muiden elimistön amidien hydrolyysiä katalysoi pääasiassa entsyymi nimeltään rasvahappo-amidihydrolaasi (fatty-acid amide hydrolase, FAAH). FAAH-entsyymiä esiintyy runsaasti eri puolilla keskushermostoa, erityisesti neokorteksilla, hippokampusessa ja basaaliganglioissa. Monet FAAH-positiiviset neuronit aivoissa ovat lähellä hermojen terminaalisia, jotka sisältävät CB1-kannabinoidireseptoreita, mikä tukee FAAH-entsyymin roolia anandamidin deaktivaatiossa. Näin ei kuitenkaan ole kaikkialla aivoissa. Farmakologinen FAAH-entsyymiaktiivisuuden inhibointi tai FAAH-geenin kehityshäiriö johtaa merkittävään anandamidin ja muiden endokannabinoidien määrän kasvuun. FAAH-inhibiittoreita on tähän mennessä löydetty useita. Näiden aineiden ongelmana on kuitenkin niiden huono selektiivisyys ja huono biosaatavuus lääkkeellisessä käytössä. Uuden polven FAAH-inhibiittorit koostuvat kuitenkin useista rakenteellisesti erilaisista yhdisteistä. Piomelli ym. ovat vuonna 2006 julkaistussa artikkelissaan koonneet yhteen in vitro- ja in vivo -tutkimustuloksia yhdestä uuden polven FAAH-inhibiittorista (yhdiste URB597 [KDS-4103]). (Piomelli ym. 2006)

Rotan kortikaalisten neuronien viljelmässä KDS-4103:n todettiin estävän FAAH-entsyymin katalysoimaa anandamidin hydrolyysiä ilman, että sillä olisi vaikutusta anandamidin kuljetukseen solun sisään. Tästä seuraa metaboloimattoman anandamidin intraselulaarisen pitoisuuden nousu verrattuna kontrollineuroneihin. Tämän ja muiden in vitro -tutkimusten perusteella KDS-4103 estää potentisti anandamidin hydrolyysiä rotan aivojen neuroneissa ilman, että sillä olisi inhibitorista vaikutusta anandamidin transporttereihin. Seurauksena estyneestä FAAH-aktiivisuudesta on anandamidin ekstraselulaarisen pitoisuuden nousu. (Piomelli ym. 2006)

In vivo -tutkimuksissa on havaittu, että tutkittu yhdiste saa aikaan merkittävän annoksesta riippuvaisen FAAH-aktiivisuuden inhibition rotan aivoissa. Vaikutus suoran injektion jälkeen alkaa nopeasti, alle 15 minuutissa, ja kestää yli 12 tuntia. Tästä seuraa merkittävä aivojen anandamidipitoisuuden nousu. Myös perifeerisissä kudoksissa nähdään vastaavia muutoksia FAAH-aktiivisuudessa ja rasvahappo-etanolamidien pitoisuudessa. Anandamidin ja KDS-4103:n vaikutus välittyy CB1-reseptorin kautta, koska vaikutus voidaan estää CB1-antagonistilla. KDS-4103 ei lisää anandamidisensitiivisyyttä FAAH^{-/-}-hiirillä, mikä viittaa FAAH-inhibition tärkeään rooliin KDS-4103:n anandamidia lisäävälle vaikutukselle. (Piomelli ym. 2006)

In vitro -tutkimuksessa todettiin, että KDS-4103 ei vaikuta monien seriinihydrolaasien, esimerkiksi asetyylikoliiniesteraasin, aktiivisuuteen. KDS-4103 ei vaikuta anandamidin sitoutumiseen CB1- tai

CB2-reseptoriin. Todettiin myös, että yhdisteellä ei ole merkittäviä interaktioita monien reseptorien, ionikanavien, neurotransmitteritransporttereiden tai entsyymien tai sytokromi P450-isoformien kanssa. Tämän perusteella KDS-4103 on erittäin selektiivinen FAAH:lle. (Piomelli ym. 2006)

Endokannabinoidijärjestelmän vaikutuksesta tunteiden säätelyyn on kolmenlaisia todisteita. Ensinnäkin CB1-reseptorit ekspressoituvat korkeina pitoisuuksina aivojen alueilla, kuten amygdalan basolateraaliosassa, jotka on yhdistetty tunteiden säätelyyn ja ahdistukseen. Toiseksi kannabinoidit aiheuttavat merkittäviä tunnetason reaktioita sekä koe-eläimillä että ihmisillä. Kolmanneksi farmakologinen tai geneettinen CB1-reseptoriaktiivisuuden häirintä aiheuttaa ahdistuskäyttäytymistä jyrsijöillä, mikä viittaa siihen, että endokannabinoidijärjestelmä osallistuu sisäiseen ahdistuksen säätelyyn. KDS-4103:n vaikutusta ahdistuskäyttäytymiseen on tutkittu kahdella validoidulla eläinmallilla: kohotettu sokkelo (elevated zero maze test) ja isolaation aiheuttama ultraääniemissiotesti (isolation-induced ultrasonic emission test). Tutkimuksessa havaittiin, että KDS-4103 aiheutti anksiolyyttisen vasteen annoksilla, jotka aiheuttavat FAAH-inhibition in vivo -malleissa. Tämä vaste pysyttiin kumoamaan CB1-antagonistilla, joka vahvistaa anandamidin osallisuuden FAAH-inhibiittorin anksiolyyttiseen vaikutukseen. Tämä anksiolyyttinen KDS-4103:n vaikutus pystyttiin toistamaan ultraäänivokalisointi-emissiomallilla (ultrasonic vocalization emission model), joka mittaa stressin aiheuttaman vokalisoinnin määrää rotanpennuilla, jotka poistetaan pesästä. Kuten anksiolyyttiset lääkkeaineet, KDS-4103 (0.1 mg/kg i.p.) vähensi voimakkaasti rotanpentujen ääntelyä ja sen vaikutus voitiin kumota CB1-antagonistilla. (Piomelli ym. 2006)

Edellisen tutkimuksen perusteella voitiin päätellä, että FAAH-inhibitiolla voisi olla myös antidepressiivisiä vaikutuksia. Tämän ajatuksen testaamiseksi käytettiin kahta validoitua eläinmallia, joita käytetään antidepressiivisten lääkkeiden aktiivisuuden tutkimisessa: hännästä riippumattomasti (tail suspension test) ja Porsoltin pakotettu uintikoe (Porsolt's forced swimming test). Hännästä riippumattomiskokeessa havaittiin, että KDS-4103 aiheutti annoksesta riippuvaisen vasteen testissä (lisääntynyt vastustelu), joka on verrannollinen kliinisesti käytettyjen antidepressanttien vasteelle samassa koejärjestelyssä. Vaikutus voitiin kumota CB1-antagonistilla. Lisäksi neljän päivän hoito KDS-4103:lla (0,03–0,3 mg/kg i.p. kerran päivässä) aiheutti samanlaisen vasteen kokeessa, mikä viittaa siihen, ettei toleranssia lääkkeelle kehity. Porsoltin kokeessa KDS-4103 aiheutti merkittävän vähenemisen kellumisajassa ja vastaavan lisääntymisen uimisajassa. Vielä selvempiä havaintoja saatiin neljän päivän hoidon jälkeen (0,1 mg/kg i.p. kerran päivässä). On huomattavaa, että KDS-4103:n vaikutus Porsoltin kokeessa muistuttaa

serotonergisten antidepressanttien, kuten paroksetiinin, vaikutusta kyseisessä kokeessa. (Piomelli ym. 2006)

KDS-4103:n on todettu merkittävästi stimuloivan serotonergisten neuronien aktiivisuutta nukutettujen rottien dorsaalissa raphe tumakkeessa (dorsal raphe nucleus, DRN). Neuronaktiivisuuden lisääntyminen oli annoksesta riippuvaista, ja tämä vaikutus voitiin kumota CB1-antagonistilla. KDS-4103 muutti myös serotoniinin ulosvirtausta hippokampuksessa ja basolateraalissa amygdalassa. Toisin kuin useimmat antidepressantit, KDS-4103 akuuttina tai subkroonisena annosteluna ei vähentänyt noradrenergisten neuronien aktiivisuutta locus ceruleuksessa, vaan ennemminkin lisäsi sitä. Edellisen perusteella siis KDS-4103:n on todettu aiheuttavan antidepressiivisiä vaikutuksia rotissa ja hiirissä. (Piomelli ym. 2006)

KDS-4103:lla on todettu olevan antinosiseptisiä vaikutuksia hiirikokeessa, ja tämä vaikutus voitiin kumota CB1-antagonistilla. Merkittävämpi analgeettinen vaikutus saatiin esiin Freundin adjuvanttimallissa artriittikivusta rotilla (Freund's adjuvant model of arthritis pain in the rat). Myös tämä vaikutus kumoutui CB1-antagonistilla, mikä viittaa siihen, että FAAH-aktiivisuuden blokkaukset voi johtaa CB1-välitteiseen antiallodyniseen reaktioon inflammatorisen kivun mallissa. Myös kolmannessa hiirimallissa saatiin vastaavia analgeettisia tuloksia. Vaikka KDS-4103 lisää aivojen anandamidipitoisuutta, se ei aiheuta monia farmakologisia vasteita, joita eksogeeninen anandamidi tai muut kannabinoidiagonistit aiheuttavat. Systemiset annokset KDS-4103:a, jotka maksimaalisesti estävät FAAH-aktiivisuutta, eivät aiheuta katalepsiaa, hypotermiaa tai hyperfagiaa, jotka ovat tyypillisiä merkkejä CB1-reseptoriaktivaatiosta. Kahdessa lääkkeen väärinkäytön hiirimallissa havaittiin, ettei KDS-4103:lla ollut väärinkäyttöpotentiaalia verrattuna plaseboon. (Piomelli ym. 2006)

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu että KDS-4103 aiheuttaa ei-metaboloituneen anandamidin kumuloitumista ja lopulta sen ulosvuotoa aivojen neuroneista. In vivo tämän anandamidin kumuloitumisen solujen ulkopuolelle voisi olettaa aiheuttavan paikallisen CB1-reseptoreiden aktivaation. Jos anandamidia tuotettaisiin primaaristi niillä aivoalueilla, jotka osallistuvat tunneinformaation käsittelyyn, tämä selittäisi KDS-4103:n vaikutusten rajallisuuden ja ennen kaikkea sen kannabinoidille tyypillisten sivuvaikutusten puuttumisen. Tämä mahdollisuus on vahvistettu tutkimuksissa, joissa on osoitettu, että anandamidipitoisuus amygdalassa ja periakveduktaalissa harmaassa aineessa nousee, kun eläimet altistetaan stressille. (Piomelli ym. 2006)

KDS-4103:n farmakologinen profiili näyttäisi olevan edullinen. Se absorboituu kohtalaista vauhtia ja sen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,2 tunnissa. Oraalinen eliminaation puoliintumisaika on noin kaksi tuntia. Sen huippupitoisuus ja AUC-arvo aivoissa on vastaava kuin plasmassa. Aivoissa huippukonsentraatio saavutetaan noin tunnin kuluttua annostelusta. FAAH-inhibitio aivoissa on nopeaa (alle tunti) ja se jatkuu 90-prosenttisesti 12 tunnin kuluttua ja 60-prosenttisesti 24 tunnin kuluttua suun kautta otetun 10 mg/kg annoksen jälkeen. (Piomelli ym. 2006)

Prekliiniset turvallisuustutkimukset KDS-4103:lle on aloitettu rotilla ja apinoilla. Systemisestä toksisuudesta ei toistaiseksi ole ollut viitteitä edes 2 000 mg/kg annoksilla rotilla tai 1 500 mg/kg annoksilla apinoilla. Rotilla tämä annos on ainakin 40 kertaa suurempi kuin vaaditaan 90-prosenttiseen aivojen FAAH-inhibitioon. Käyttöön liittyviä vaikutuksia muun muassa hematologiassa ei ole havaittu 28 päivän tutkimuksessa rotilla tai 21 päivän tutkimuksessa apinoilla (1 500 mg/kg päivittäinen annos). In vitro -bakteeritutkimuksissa ei ole havaittu sytotoksisuutta. Verenkierto- ja hengityselimistöön liittyviä turvallisuustutkimuksia on artikkelin kirjoituksen aikaan ollut tekeillä. (Piomelli ym. 2006)

KDS-4103 on siis hyvin selektiivinen FAAH:lle eikä sillä ole vaikutusta muihin kannabinoideihin liittyviin kohteisiin, mukaan lukien kannabinoinireseptorit ja anandamiditransportterit. Annoksilla, jotka lähes sammuttavat FAAH-aktiivisuuden ja lisäävät aivojen anandamidipitoisuutta, KDS-4103 ei aiheuta katalepsiaa, laske ruumiin lähtöä tai stimuloi syömistä. Yhdisteellä ei vaikuta olevan potentiaalia väärinkäyttöön. Se aiheuttaa anksiolyyttisiä ja antidepressiivisiä vaikutuksia sekä analgeettisiä vaikutuksia, jotka liittyvät sen kykyyn inaktivoida FAAH-entsyymiä, koska vaikutus voidaan kumota CB1-reseptoriantagonistilla. Nämä löydökset viittaavat siihen että KDS-4103 lisää anandamidin toonista vaikutusta CB1-reseptoriryhmiin, jotka saattavat normaalitilassa liittyä kivun ja tunteiden hallintaan. Yhdisteen on todettu myös alentavan verenpainetta hypertension rottamallissa. Artikkelin kirjoitusajankohtaan mennessä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että yhdisteen laajamittainen valmistaminen on helppoa ja sen oraalinen biosaatavuus ja sen turvallisuusprofiili ovat hyvät. Nämä ominaisuudet tekevät KDS-4103:sta, selektiivisestä FAAH-inhibiittorista, lupaavan kohteen uusien ahdistus-, masennus- ja kipulääkkeiden kehitykselle. (Piomelli ym. 2006)

4 POHDINTA

4.1 Johtopäätöksiä agomelatiinista

Agomelatiini näyttäisi lievittävän masennusta vähintään yhtä tehokkaasti kuin käytössä olevat masennuslääkkeet. Tutkimusten perusteella agomelatiinin antoajankohdalla ei näyttäisi olevan merkitystä toivotun vaikutuksen saavuttamiseen. Näin ollen sen vaikutus ei näyttäisi perustuvan pelkästään sirkadiaanisen rytmin säätelyyn vaan sillä on myös muita vaikutusmekanismeja kuin melatoniinireseptorin kautta välittyvät vaikutukset. Nämä vaikutukset saattaisivat välittyä ainakin osin 5HT_{2C}-reseptorin kautta.

Agomelatiinin vaikutus näyttäisi alkavan nopeammin kuin perinteisten antidepressanttien, erityisesti kun lääke annostellaan aamulla. Tällä hetkellä käytössä olevien masennuslääkkeiden hoitovaste saavutetaan vasta viikkojen kuluessa hoidon aloituksesta (Huttunen 2008b). Tämän vuoksi potilaiden hoitomyöntyvyys voi olla huono. Lisäksi hoidon alkuvaiheessa tarvitaan usein anksiolyyttejä, kun taas agomelatiinia käytettäessä voitaisiin mahdollisesti välttyä alkuvaiheen anksiolyyttien käytöltä nopean vaikutuksen alkamisen vuoksi. Pitkäaikaisessa relapsien ehkäisyssä agomelatiini on selkeästi plaseboa tehokkaampaa.

Satunnaistetuissa plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa on havaittu, että agomelatiini on merkittävästi plaseboa tehokkaampaa 25 ja 50 milligramman annoksilla ja remissio saavutetaan useammin paroksetiinin verrattuna. Vaikea-asteisesti masentuneet potilaat näyttäisivät hyötävän agomelatiinihoidosta kun taas paroksetiini pienimmällä mahdollisella hoitoannoksella ei näytä eroavan plasebosta. Näin ollen agomelatiini voisi mahdollisesti olla tehokas lääke vakavasti masentuneilla ja hoitoresistenteillä potilailla.

Sivuvaikutukset näyttäisivät olevan plasebon kaltaisia, eikä agomelatiinilla näytä olevan vaikutusta maksa-arvoihin. Mitään sydän- ja verisuonivaikutuksia ei ole tutkimuksissa havaittu.

Venlafaksiinilla ja myös monilla laajalti käytössä olevilla masennuslääkkeillä ongelmana ovat seksuaaliset haittavaikutukset. Agomelatiinilla ei useissa tutkimuksissa ole havaittu vastaavia haittoja. Agomelatiinilla ei näyttäisi olevan vaikutusta painoon, mikä on tärkeä seikka hoitomyöntyvyyden ja terveysvaikutusten kannalta. Pitkäaikaiskäyttöönkään ei näytä liittyvän merkittäviä sivuvaikutuksia. Useiden masennuslääkkeiden äkilliseen käytön lopettamiseen liittyy

ikäviä sivuvaikutuksia, kun taas agomelatiinin käytön lopettamiseen ei näytä liittyvän lopetusoireita.

4.2 Tianeptiini toimii päinvastoin kuin SSRI-lääkkeet

Tianeptiini lisää serotoniinin takaisinottoa sekä vähentää stressin aiheuttamia muutoksia HPA-akselilla. Lisäksi tianeptiini lisää noradrenaliinin ja dopamiinin määrää useilla aivoalueilla. Tutkimusten perusteella suositeltu päivittäinen tianeptiiniannos on 37,5 mg jaettuna kolmeen annokseen aterioiden yhteydessä, sillä ruokailu näyttäisi parantavan imeytymistä. Tianeptiinihoidon lopettamisen tulisi tapahtua hitaasti 1–2 viikon aikana, vaikka useiden tutkimusten perusteella tianeptiinille ei näyttäisi kehittyvän merkittävää fyysistä tai psyykkistä riippuvuutta. Monoamiinioksidaasin estäjien käyttö, raskaus ja imetys ovat ainakin tällä hetkellä kontraindikaatioita tianeptiinin käytölle.

Tianeptiini ei näytä vaikuttavan haitallisesti kognitiivisiin toimintoihin, psykomotoriikkaan, uneen, verenkiertoelimistöön tai painoon. Vanhuspotilailla on havaittu jopa kognitiivisen suorituskyvyn paranemista. Tianeptiinin annostitus ja annosten muutokset ovat helppoja. Sen terapeuttinen leveys on erittäin suuri. Sen nopea eliminaatio tarkoittaa, että annosvälin tulee olla hyvin säännöllinen, mikä voi olla vaikea toteuttaa joidenkin potilaiden hoidossa ja haitata hoitomyöntyvyyttä. Tianeptiini ei metaboloitu CYP450-entsyymien välityksellä vaan munuaisten kautta, joten lääkeinteraktiot lienevät epätodennäköisiä. Se ei näyttäisi kumuloituvan elimistöön, vaikka eliminaatio olisikin hidastunut esimerkiksi ikääntymisen vuoksi. Pienempi hoitoannos lienee kuitenkin suositeltava vanhuspotilailla ja munuaisten vakavasta vajaatoiminnasta kärsivillä.

Tianeptiinin vaikutus näyttäisi tulevan esiin jopa viikossa ja se näyttäisi jatkuvan pitkäaikaiskäytössä jopa useita kuukausia. Yliannostuksiin näyttäisi liittyvän vain vähäisiä haittavaikutuksia. Lääkkeiden yliannostukset itsemurhatarkoituksissa ovat masennuspotilailla valitettavan yleisiä ja masennuslääkkeen suurten annosten turvallisuus on tämän vuoksi erityisen tärkeää.

Tianeptiini on osoittautunut useissa hyvin tehdyissä tutkimuksissa tehokkaaksi masennuslääkkeeksi sekä verrattuna plaseboon, että nykyisiin masennuslääkkeisiin. Se on osoittautunut myös hyvin siedetyksi sekä lyhyt- että pitkäaikaisessa käytössä ja sillä on osoitettu olevan vähemmän

sivuvaikutuksia kuin trisyklisillä masennuslääkkeillä. Se aiheuttaa vain vähän sedaatiota, asentoon liittyvää hypotensiota, sydäntoksisuutta ja antikolinergisiä sivuvaikutuksia. Tämän vuoksi tianeptiini lienee turvallinen lääke erityisesti vanhuspotilaiden hoidossa. Vanhuspotilaat ovat tutkimuksissa kokeneet subjektiivista hyötyä tianeptiinin käytöstä somaattisten vaivojen kannalta. Tianeptiini näyttäisi sopivan myös alkoholisteille ja maksasairaille potilaille.

4.3 Hermokasvutekijöiden mahdollisuudet

Hypoteesin mukaan depressio aiheuttaa stressiä, joka puolestaan aiheuttaa hippokampuksen atrofioitumista. Alentunut BDNF-ekspressio liittyy hippokampuksen atrofioitumiseen. BDNF:n säätelyllä voitaisiin vaikuttaa depression hoitoon, koska eläinkokeissa on saatu tuloksia siitä, että BDNF-infuusio hippokampukseen aiheuttaa antidepressiivisiä vaikutuksia käytösmallitesteissä. Samankaltaisia vaikutuksia on ollut nähtävissä myös ihmisillä. Eläinkokeissa BDNF:n vaikutukset näyttäisivät olevan pitkäaikaisia ja annosriippuvaisia. Vaikutukset saattavat olla alue- ja hermokasvutekijäkohtaisia. Nämä erot voivat selittyä hermokasvutekijöiden reseptorien erilaisella ekspressiolla hippokampuksen eri alueilla. Lisää tutkimuksia aiheesta kuitenkin tarvitaan, koska toistaiseksi tutkimuksia on tehty vain eläimillä. Yleisesti tiedetään, että jyrsijöiden ja ihmisten aivoissa reseptorien lokalisaatio voi olla hyvinkin erilainen. Tämän vuoksi jyrsijöillä todetut hermokasvutekijöiden vaikutukset eivät välttämättä ole täysin samanlaisia ihmisillä ja hermokasvutekijöitä hyödyntävä lääkekehitys on tämän vuoksi vasta alussa.

Yhden hypoteesin mukaan hermokasvutekijöihin vaikuttava deltametriini tai sen johdokset voisivat olla antidepressiivisiä. Deltametriiniä käytetään hyönteismyrkkinä, ja vaikka se ei olekaan akuutisti myrkyllinen ihmisille, voidaan suhtautua varauksella sen käyttöön lääkeaineena. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa on todettu deltametriinin lisäävän BDNF:n määrää aivoissa, eli se voisi olla mahdollinen BDNF:n indusoija. Tarvitaan kuitenkin vielä paljon kokeita niin ihmisillä kuin eläimilläkin ennen kuin deltametriiniä voidaan edes harkita turvalliseen lääkekäyttöön.

Vastaavasti on esitetty hypoteesi, että statiinit voisivat vaikuttaa BDNF:n muodostumiseen ja sitä kautta niillä voisi olla antidepressiivisiä vaikutuksia. On havaittu, että statiinien pitkäaikaiskäyttöön saattaisi liittyä ahdistuneisuuden, depression ja vihamielisyyden vähenemistä. Mekanismi on kuitenkin edelleen epäselvä, ja vaikutus saattaa perustua myös muihin tekijöihin kuin hermokasvutekijöihin. Statiinien käyttöön on havaittu liittyvän harvinaisena sivuvaikutuksena

rabdomyolyysi, joten sen käyttöä masennuslääkkeenä tulee varsinkin annostuksen suhteen tutkia vielä enemmän.

4.4 Glutamaattijärjestelmän merkitys depressiossa ja sen hoidossa

Hypoteesin mukaan glutaminergisella neurotransmissiolla ja AMPA-reseptoreilla, erityisesti GluR1:llä, olisi merkitystä depression patobiologisissa ja antidepressanttien molekylaarisissa mekanismeissa. AMPA-reseptorien aktivaatio saattaa tuottaa aivoperäistä hermokasvutekijää (BDNF), joka voi olla antidepressiivisten lääkkeiden viimeinen tuote. AMPA-reseptoreita potentioivilla aineilla on mahdollisesti myös synergisiä vaikutuksia kliinisesti tehokkaiden masennuslääkkeiden kanssa. Tämä voisi mahdollistaa esimerkiksi nykyisten lääkkeiden vaikutuksen tehostamisen. BDNF:n ekspression on todettu lisääntyvän jo tunneissa AMPA-reseptorin potentiaattorin injektioista, mikä voisi lyhentää nykyisten masennuslääkkeiden terapeuttisen vaikutuksen alkua.

Nikotiinin on todettu vapauttavan glutamaattia toimimalla agonistina glutaminergisissä synapseissa. Glutamaatin vapautuminen lisää dopamiinineuroneiden aktivaatiota. Akuutti nikotiinin annostelu aiheuttaa lievän euforisen tilan. Tupakoinnin lopettaminen johtaa vieroitusoireisiin, joihin liittyy affektiivisia oireita, kuten masentuneisuutta, anhedoniaa, dysforiaa, ahdistuneisuutta ja ärtyneisyyttä. Anhedonia on yksi tärkeimmistä oireista nikotiinivieroituksessa ja masennuksessa. Näyttäisi siltä, että glutamaattivälitys olisi ainakin osittain mukana välittämässä akuutin nikotiininkäytön euforisia vaikutuksia. Vähentynyt glutamaattivälitys voisi osittain välittää depressiivisiä affektiivisia oireita, jotka liittyvät nikotiinivieroitukseen. Metabotrooppisen Glu2/3-reseptorin antagonistin on todettu kumoavan aivojen mielihyvakeskuksen kynnyksen nousun nikotiinivieroituksessa olevilla rotilla. Näin ollen se voisi siis lievittää depressiota ja nikotiinivieroitukseen liittyvää masennusta. Metabotrooppinen Glu2/3-reseptori voisi tarjota kohteen uusien masennuslääkkeiden kehitykselle. Lisäksi mGlu5-reseptorin on todettu useissa eläinkokeissa lievittävän ahdistusta ja se voisi olla kohde anksiolyyttisten lääkeaineiden kehitykselle.

5-lipo-oksygenaasi (5-LOX) näyttäisi vaikuttavan depressioniin vaikuttaessaan AMPA-glutamaattireseptorin alatyyppeihin, GluR1-reseptoriin. Täten siis proateroskleroottinen 5-LOX olisi yhteydessä depressioniin ja antidepressanttien mekanismeihin. Vähentynyt GluR1-fosforylaatio voisi

olla osa depression patobiologian mekanismeista ja 5-LOX saattaa vähentää GluR1:n fosforylaatiota. Täten 5-LOX-inhibiittorit lisääisivät GluR1-fosforylaatiota ja näin niillä olisi antidepressiivisiä vaikutuksia. Voidaan ajatella, että aivojen 5-LOX-ekspressio edesauttaisi depression kehittymistä. Näitä hypoteeseja on kuitenkin edelleen syytä tutkia lisää.

Kaksoissokkoutettu ja plasebokontrolloitu tutkimus osoitti ketamiinin, N-metyyli-D-aspartaatin (NMDA)-antagonistin, tuottavan infuusiona annettuna nopean ja kestäväntä antidepressiivisen vaikutuksen hoitoresistenteilla potilailla. NMDA-antagonistit, kuten ketamiini, fensykliini ja ditsosilpiini voisivat toimia antidepressantteina, mutta niillä on merkittäviä haittavaikutuksia. Tutkimuksissa on todettu NMDA-antagonistien lisäävän myös glutamaatin vapautumista, joka johtuu NMDA-reseptorien blokkauksesta presynaptisesti tai interneuroneissa. Tämä taas voi johtaa AMPA-reseptorien aktivaatioon, jotka aiheuttavat keskushermostossa nopeita eksitatorisia hermovälitteisiä impulsseja. On ajateltu, että NMDA-antagonistien antidepressiivinen vaikutus voisi kulkea AMPA-reseptorien kautta. NMDA-antagonistien vaikutus voitaisiin kumota AMPA-reseptorien antagonistien avulla. Kohdentamalla uusien lääkkeiden vaikutusta AMPA-reseptoreiden antagonisteihin voitaisiin välttää NMDA-antagonistien sivuvaikutukset. AMPA-reseptoreissa on allosteerisiä tunnistamiskohtia, joihin voitaisiin lääkkeiden avulla vaikuttaa joko eksitoivasti tai inhiboivasti. Prekliinisissä eläinkokeissa onkin jo osoitettu AMPA-potentiaattoreilla olevan antidepressiivisiä vaikutuksia. AMPA-reseptorien aktivaatio stimuloi aivoperäisen hermokasvutekijän (BDNF) tuottoa, joka lisääntyy nopeasti myös biogeenisten aminopohjaisten antidepressanttien vaikutuksesta. Tämä voisi liittyä AMPA-reseptoreihin potently vaikuttaviin aineisiin. Eläinkokeissa AMPA-reseptorien potentiaattoreiden on havaittu lisäävän hippokampuksen neurogeneesiä. Myös yksittäinen injektio aiheutti samankaltaisia muutoksia, mikä viittaa siihen, että AMPA-reseptorien potentiaattorit voisivat tuottaa nopeamman lievityksen oireisiin.

4.5 Glukokortikoidien vaikutus mielialaan

On esitetty, että yleinen antidepressanttien vaikutustapa olisi kortikosteroidireseptorien ekspression stimulaatio, jolloin negatiivinen palautejärjestelmä aktivoituisi ja limbisen-hypotalamus-aivolisäkelisämunuais (LHPA)-akselin aktivaatio alenisi ja kortikotropiinia vapauttavan hormonin (CRH) sekä kortisolin tasot alenisivat. On ajateltu, että hyperkortisolismipotilailla havaittu depressio johtuisi depressioon liittyvästä stressistä tai vaihtoehtoisesti hermovälittäjäaineiden tai neuropeptidien epätasapainosta. Kortikosteroidispesifisiä reseptoreja löytyy tiheästi

hippokampuksesta ja amygdalasta, paikoista, jotka ovat tekemisissä muun muassa käytöksen ja mielialan kanssa. Hyperkortisolemia vaikuttaa aivoihin syntyvästä riippumatta, joten sitä alentavilla lääkkeillä voisi ajatella olevan antidepressiivisiä vaikutuksia. Stressi näyttää aiheuttavan lisääntyneen kortikosteronierityksen, vähentyneen hippokampuksen serotoniinin lähetti-RNA:n tason sekä lisääntyneen depressiökäyttäytymisen. Toistetut kortikosteroni-injektiot näyttävät vähentävän näitä oireita. Eksogeenisten kortikosteroidien on todettu vaikuttavan ihmiseen lähinnä hypomaanisesti, kun taas endogeenisten depression kaltaisesti. Usein ihmisillä, joille on määrätty kortikosteroideja, on jokin aivoihin vaikuttava sairaus, joten näiden tutkimusten tulosten tulkinta on vaikeaa. Kiertävä kortisolitaso on yhteydessä depressio-oireisiin. Kortisolitasojen laskun on todettu auttavan Cushing-syndroomaa sairastavien masennusoireisiin, mutta vaste on usein epävakaa tai viivästynyt. Toisaalta Addisonin tautia, adrenokortikaalista vajaatoimintaa sairastavilla tavataan myös masennusta, jolloin glukokortikoidihoito usein helpottaa oireita. Kun depressiopotilaiden kortisolitasoja on alennettu deksametasonilla, on havaittu depressio-oireiden lievittymistä suurimmalla osalla. Tutkimuksissa on todettu, että masennusta ilman psykoottisia oireita sairastavilla antiglukokortikoidihoidot aiheuttavat antidepressiivisiä vaikutuksia. Eri antiglukokortikoidien vaikutukset poikkeavat toisistaan, joten niiden vertailu keskenään voi olla ongelmallista. Vielä ei ole selvää, kuinka kauan hoitotulokset säilyvät ja miten lääkettä tulisi optimaalisesti antaa. Tulokset ovat kuitenkin rohkaisevia varsinkin masennusta ilman psykoottisia oireita sairastavilla.

Myös deksametasonin kerta-annosten on havaittu vaikuttavan antidepressiivisesti. Tulokset viittaavat mahdollisuuteen, että antiglukokortikoidihoito voisi parantaa depression oireita joillakin masennuksesta kärsivistä potilaista. Kuitenkaan kaikilla masennuspotilailla ei ole hyperkortisolemiata eivätkä kaikki hyperkortisolemiapotilaat ole masentuneita. Suuressa osassa tutkimuksista vaikutukset olivat nopeita ja kestäviä. Antiglukokortikoideilla saattaa olla haitallisia sivuvaikutuksia, kuten hypoadrenalismi ja maksatoksisuus. Riski-hyötysuhdetta tulee vielä tutkia.

Kliiniset tutkimukset antavat viitteitä siitä, että kohonneet CRH-tasot liittyvät depressioniin ja että CRH-systeemi olisi mahdollinen kohde antidepressiivisille lääkkeille. Kortikotropiinia vapauttava hormoni (CRH) toimii avainasemassa neuroendokriinisten, autonomisten ja käyttäytymisen stressivasteiden koordinoinnissa. Se vapauttaa kortikotropiinia (ACTH), joka stimuloi glukokortikoidisynteesiä, erityisesti kortisolisynteesiä. CRH sitoutuu erityisen voimakkaasti CRH₁-reseptoriin. Eläinkokeissa spesifisen CRH₁-antagonistin on todettu vähentävän ahdistusta. Tutkimuksissa depressiopotilailla masennusoireet helpottivat selvästi ja osa saavutti remission.

Hidasaaltouni, joka vähenee akuutissa depressiossa, lisääntyi CRH₁-antagonistilääkityksen seurauksena erässä tutkimuksessa. REM-uni, joka yleensä lisääntyy depressiopotilailla, väheni. Paroksetiiniin verrattuna eroa CRH₁-antagonistiin ei ollut lääkkeiden tehossa. Koska toisessa tutkimuksessa havaittiin kahdella potilaalla reversiibeli maksa-arvojen nousu, keskeytettiin kyseisen yhdisteen kliiniset tutkimukset. Yhteyttä lääkkeen vaikutustavalla ja maksa-arvojen nousun välillä ei kuitenkaan pystytty osoittamaan. Muissa tutkimuksissa vakavia haittavaikutuksia ei havaittu. Toisella CHR₁-antagonistilla tehdyissä tutkimuksissa vastaavia ongelmia ei havaittu. Kyseiset tutkimukset on tehty pienillä tutkimuspopulaatioilla ja suhteellisen lyhyillä tutkimusajoilla mutta tulokset vaikuttavat lupaavilta.

4.6 Muiden aineiden mahdollisuudet masennuksen hoidossa

Galaniini on 30 aminohaposta koostuva neuropeptidi, jolla on läheinen suhde hermovälittäjäainejärjestelmiin, joita on yhdistetty masennuksen ja ahdistushäiriöiden patofysiologiaan ja hoitoon. Eläinkokeissa galaniinilla tai sen agonisteilla on todettu olevan vaikutusta masennuskäyttäytymiseen, hoito masennuslääkkeillä muuttaa galaniinin ja galaniinireseptorin geeniekspressiota. Galaniinia on erityisen paljon suurissa nousevissa monoamiinijärjestelmissä. Sen tiedetään vähentävän noradrenaliinin, serotoniin, dopamiinin, glutamaatin ja asetylikoliinin vapautumista. Galaniini säätelee kognitioon, nosiseptioon, kouristuksiin, seksuaalitoimintoihin, syömiseen, uneen ja palkkiontuntemuksiin liittyviä behavioraalisia funktioita, jotka ovat usein häiriintyneet masentuneilla potilailla. Moninaisten vaikutuskohteidensa vuoksi sen eri reseptoreiden aktivaatio eri aivoalueilla johtaa erityyppisiin vaikutuksiin. Toistaiseksi ei ole olemassa selektiivistä yhdistettä, jolla saataisiin vaikutus tiettyyn reseptoriin. Tutkimuksen perusteella voidaan olettaa, että GalR1-reseptori ei välitä galaniinin masennukseen liittyviä vaikutuksia vaan GalR2- tai GalR3-reseptorit voisivat olla tärkeämmässä roolissa. Galaniinin suora annostelu dopaminergiselle alueelle aivoissa aiheuttaa masennukselle ominaista käytöstä eläinkokeissa. Galaniini saattaa myös lisätä masennuslääkkeiden tehoa. Unihäiriöt ovat yleisiä masennuspotilailla, ja univaje näyttää aiheuttavan galaniinin lisääntymisen tietyllä aivoalueella. SSRI-lääkkeiden teho masennusoireisiin on pystytty estämään galaniiniantagonistilla. Stressitilassa noradrenerginen aktivatio saattaa aktivoida galaniinin vapautumisen, jolla on tällöin anksiolyyttisiä vaikutuksia. Galaniinin anksiolyyttinen vaikutus tietyissä stressitiloissa voisi olla kliinisesti kiinnostava kohde tehokkaan anksiolyyttisen aineen

kehittämiseksi. Tämä säätely on kuitenkin monimutkaista ja vaikeuttaa tehokkaiden lääkkeiden kehittämistä.

Nikotiinin primääriset vaikutuskohteet, nikotiiniset asetyylikoliinireseptorit (Nicotinic acetylcholine receptors, nAChRs) voivat moduloida stressireaktioihin, masennukseen ja ahdistukseen osallistuvien reittien toimintaa aivoissa. Nikotiinin kyky toimia anksiolyyttinä riippuu antotiheydestä, antotavasta ja koehenkilöiden behavioraalista tilasta. Monet erilaiset nACh-reseptorit aktivoituvat ja inaktivoituvat eri aikaan, ja niiden vapauttavat eksitatoriset ja inhibitoriset hermovälittäjäainejärjestelmät vaikuttavat eri tavoin ja eri puolilla aivoja. Lukuisissa eläinkokeissa on havaittu nikotiini-injektion anksiolyyttinen vaikutus. Laajat tutkimukset ovat paljastaneet, että nikotiini helpottaa ahdistusoireita vain tupakasta vieroittuvilla yksilöillä eikä sillä ole yksinään anksiolyyttistä vaikutusta tupakoimattomiin henkilöihin. On hypotetisoitu, että nikotiini toimisi tupakoijilla antidepressanttina, nikotiinivieroitus voi aiheuttaa masennusta ja että tietyt geenit säätelevät sekä masennuksen kehittymistä että nikotiinin käyttöä. Nikotiini, samoin kuin akuutti stressi, stimuloi HPA-akselia, mistä seuraa lisääntynyt kortikosteroidien määrä verenkierrossa. Dopamiinijärjestelmän stimulaatio voi aiheuttaa nikotiinivieroituksesta aiheutuvien negatiivisten oireiden häviämisen. Dopamiinilla lienee rooli nikotiinin anksiolyyttisissä ominaisuuksissa. Tupakansavussa oleva tuntematon komponentti vaikuttaa myös monoamiinioksidaasin estäjään, mikä viittaa siihen, että nikotiini ei välttämättä ole ainoa moniaminergiseen neurotransmissioon vaikuttava tekijä tupakoijilla. Nikotiinin anksiolyyttiset ja anksioogeeniset vaikutukset voivat välittyä osin myös gabaergisen järjestelmän kautta. Nikotiinin on todettu myös akuutisti annosteltuna vähentävän ja kroonisesti annosteltuna lisäävän hippokampaalista BDNF:n geeniekspressiota. nACh-reseptorin alatyypin merkitys nikotiinin tunteiden ja ahdistuksen säätelyssä edesauttaisi uusien masennuslääkkeiden kehitystä.

Aivojen endokannabinoidijärjestelmä koostuu kolmesta pääelementistä, joita ovat endokannabinoidireseptorit, itse endokannabinoidit ja niiden synteesiin osallistuvat proteiinit. Endokannabinoidijärjestelmä vaikuttaa tunteiden säätelyyn, ahdistukseen ja kipuun. FAAH-entsyymi katalysoi erään endokannabinoidin, amandamidin, hydrolyysiä. Aikaisemmin kehitettyjen FAAH-inhibiittorien ongelmana on niiden huono selektiivisyys ja biosaataavuus, joita on kuitenkin pystytty parantamaan kehittämällä uuden polven FAAH-inhibiittoreita. Ne lisäävät solunulkoista endokannabinoidipitoisuutta eikä niillä ole todettu olevan merkittäviä interaktioita reseptorien, ionikanavien, neurotransmitteritransporttereiden tai entsyymien tai sytokromi P450-entsyymien kanssa. Eläinkokeissa on havaittu FAAH-inhibiittorilla olevan annoksesta riippuvainen

ja serotonergisten antidepressanttien kaltainen vaste masennusoireisiin. Toisin kuin useimmat antidepressantit, se ei vähennä noradrenergisten neuronien aktiivisuutta, vaan ennemminkin lisää sitä. FAAH-inhibiittoreiden käyttöön ei näytä liittyvän katalepsiaa, hypotermiaa tai hyperfagiaa, jotka ovat tyypillisiä endokannabinoidireseptorivälitteisiä hättävaiikutuksia. Eläinkokeissa sillä ei ole havaittu väärinkäyttöpotentiaalia tai toksisuutta. Kehitetyillä yhdisteillä näyttää olevan edullinen farmakologinen profiili. Toistaiseksi on kuitenkin tehty vain eläinkokeita mutta niiden tulokset ovat lupaavia kliinisiä tutkimuksia ajatellen.

LÄHTEET

- Alaspää A. Lääkemyrkytykset. [3.6.2008]. Lääkäriin käsikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2008. www.terveysportti.fi, artikkeli: ykt00408 (017.021)
- Alt A, Witkin J. M, Bleakman D. AMPA Receptor Potentiators as Novel Antidepressants. *Current Pharmaceutical Design*. 2005;11:1511-1527.
- Arana GW, Santos AB, Laraia MT, McLeod-Bryant S, Beale MD, Rames LJ, Robets JM, Dias JK, Molloy M. Dexamethasone for the Treatment of Depression: A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Trial. *Am J Psychiatry* 1995;152:265-7
- Binder DK, Croll SD, Gall CM, Scharfman HE. BDNF and Epilepsy: Too Much of a Good Thing? *Trends Neurosci* 2001;24:47-53
- Boston PF, Dursun SM, Reveley MA. Cholesterol and Mental Disorder. *Br J Psychiat* 1996;169:682-9
- Boumendil E, Tubert-Bitter P. Depression-induced Absenteeism in Relation to Antihyperlipidemic Treatment: A Study Using GAZEL Cohort Data. *Epidemiology* 1995;6:322-5
- Brunner J, Parhofer KG, Schwandt P, Bronisch T. Cholesterol, Essential Fatty Acids and Suicide. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:1-5
- Castrén E, Vöikar V, Rantamäki T. Role of Neurotrophic Factors in Depression. *Current Opinion in Pharmacology*. 2007;7:18-21
- Depressio [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2004 [päivitetty 2006]. www.kaypahoito.fi.
- Dinan TG, Lavelle E, Cooney J, Burnett F, Scott L, Dash A, Thakore J, Berti C. Dexamethasone Augmentation in Treatment-resistant Depression. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:58-61

- Gallagher P, Malik N, Newham J, Young AH, Ferrier IN, Mackin P. Antiglucocorticoid Treatment for Mood Disorders (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD005168. DOI:10.1002/14651858.CD005168.pub2.
- Gold PW, Chrousos GP. Clinical Studies With Cotricotropin Releasing Factor: Implications for the Diagnosis and Pathophysiology of Depression, Cushing's Disease, and Adrenal Insufficiency. *Psychoneuroendocrinology* 1985;10:401-419
- Howland, RH. Agomelatine: A Novel Atypical Antidepressant. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*. 2007;45(12):13-17
- Huttunen M. Masennustilat. [8.9.2008]. Lääkäriin käsikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2008a. www.terveysportti.fi, artikkeli: dlk00389 (019.400)
- Huttunen MO. Erityisryhmien psykiatrisen lääkehoito. Kirjassa: Huttunen MO. *Psykenlääkeopas*. Duodecim 2008c;2:182-256
- Huttunen MO. Masennustilojen lääkehoito. Kirjassa: Huttunen MO. *Psykenlääkeopas*. Duodecim 2008b;2:63-104
- Ising M, Holsboer F. CRH1 Receptor Antagonists for the Treatment of Depression and Anxiety. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. 2007;15(6):519-528.
- Isometsä E. Masennushäiriöt. Kirjassa: Lönnqvist J, Heikkinen M, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T, toim. *Psykiatria*. Duodecim 2008;6:157-195
- Karlsson R-M, Holmes A. Galanin as a Modulator of Anxiety and Depression. *Amino Acids*. 2006;31:231-239
- Karnik NS, Maldonado JR. Antidepressant and Statin Interactions: A Review and Case Report of Simvastatin and Nefazodone-induced Rhabdomyolysis and Transaminitis. *Psychosomatics* 2005;46:565-8

- Kennedy S, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A Double-Blind Comparison of Sexual Functioning, Antidepressant Efficacy, and Tolerability Between Agomelatine and Venlafaxine XR. *Journal of Clinical psychopharmacology*. 2008;28(3):329-333.
- Kennedy S.H, Emsley R. Placebo-controlled Trial of Agomelatine in the Treatment of Major Depressive Disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 2006;16:93-100.
- Lauterborn JC, Lynch G, Vanderklisch P, Arai A, Gall CM. Positive Modulation of AMPA Receptors Increases Neurotrophin Expression by Hippocampal and Cortical Neurons. *J Neurosci* 2000;20:8-21
- Lee R, Kermani P, Teng KK, Hempstead BL. Regulation of Cell Survival by Secreted Proneurotrophins. *Science* 2001;294:1945-8
- Loo H, Hale A ja D'Haenen H. Determination of the Dose of Agomelatine, a Melatonergic Agonist and Selective 5-HT_{2C} Antagonist, in the Treatment of Major Depressive Disorder: a Placebo-controlled Dose Range Study. *International Clinical Psychopharmacology* 2002;17:239-247
- Lopez S, Peiretti F, Bonardo B, Juhan-Vague I, Nalbone G. Effect of Atorvastatin and Fluvastatin on the Expression of Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 in Cultured Human Endothelial Cells. *Atherosclerosis* 2000;152:359-66
- Manev R, Mrazovac D, Manev H. Possible Role for Interactions Between 5-lipoxygenase (5-LOX) and AMPA GluR1 Receptors in Depression and in Antidepressant Therapy. *Medical Hypotheses*. 2007;69:1076-1079.
- Markou A. Metabotropic Glutamate Receptor Antagonists: Novel Therapeutics for Nicotine Dependence and Depression? *Biol Psychiatry*. 2007;61:17-22
- Montgomery S. A, Kennedy S. H, Burrows G. D, Lejoyeux M, Hindmarch I. Absence of Discontinuation Symptoms With Agomelatine and Occurrence of Discontinuation Symptoms with Paroxetine: a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled

Discontinuation Study. *International Clinical Psychopharmacology*. 2004;19(5):271-280.

Mussoni L, Banfi C, Sironi L, Arpaia M, Tremoli E. Fluvastatin Inhibits Basal and Stimulated Plasminogen Activator Inhibitor 1, but Induces Tissue Type Plasminogen Activator in Cultured Human Endothelial Cells. *Thromb Haemost* 2002;84:59-64

Nemeroff CB. The Role of Corticotropin-releasing Factor in the Pathogenesis of Major Depression. *Pharmacopsychiatry* 1988;21:76-82

Olie JP, Kasper S. Efficacy of Agomelatine, a MT1/MT2 Receptor Agonist with 5-HT2C Antagonistic Properties, in Major Depressive Disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2007;10:661-673

Pang PT, Teng HK, Zaitsev E, Woo NT, Sakata K, Zhen S, et al. Cleavage of ProBDNF by tPA/plasmin is Essential for Long Term Hippocampal Plasticity. *Science* 2004;306:487-91

Papp M, Gruca P, Boyer PA, ym. Effect of Agomelatine in the Chronic Mild Stress Model of Depression in the Rat. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:694-703

Pelkonen O. Masennuksen hoitoon käytettävät lääkeaineet. Kirjassa: Pelkonen O, Ruskoaho H, toim. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. *Duodecim* 2003;3:585-596

Pepper GM, Krieger DT. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Abnormalities in Depression: Their Possible Relation to Central Mechanisms Regulating ACTH Release. In: Post RM, Ballenger JC, Editors. *Neurobiology of Mood Disorders*. Baltimore, Williams & Wilkins;1984:245-270

Picciotto MR, Brunzell DH ja Caldarone BJ. Effect of Nicotine and Nicotinic Receptors on Anxiety and Depression. *NeuroReport* 2002;13(9):1097-1106

Piomelli D, Tarzia G, Duranti A, ym. Pharmacological Profile the Selective FAAH Inhibitor KDS-4103 (URB597). *CNS Drug Reviews*. 2006;12(1):21-38

- Saiz-Ruiz J, Montes JM, Álvarez E, ym. Tianeptine Therapy for Depression in the Elderly. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* 1998;22:319-329
- Schechter LE, Ring RH, Beyer CE, ym. Innovative Approaches for the Development of Antidepressant Drugs: Current and Future Strategies. *NeuroRx.* 2005;2(4):590-611
- Scheinin M, Korpi ER, Pesonen U. Keskushermoston välittäjäaineet ja reseptorit. Kirjassa: Pelkonen O, Ruskoaho H, toim. *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Duodecim* 2003;3:173-208
- Shirayama Y, Chen A, Nakagawa S, Russell D, Duman R. Brain-Derived Neurotrophic Factor Produces Antidepressant Effects in Behavioral Models of Depression. *The Journal of Neuroscience.* 2002;22(8):3251-3261.
- Skolnick P. AMPA Receptors: A Target for Novel Antidepressants? *Biol Psychiatry.* 2008;63:347-348.
- Sonino N, Fava GA, Belluardo P, Girelli ME, Boscaro M. Course of Depression in Cushing's Syndrome: Response to Treatment and Comparison With Graves' Disease. *Horm Res* 1993;39:202-6
- Takei A, Chiba S. Rhabdomyolysis Associated With Pravastatin Treatment for Major Depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999;53:539
- Tsai S. Statins May Enhance the Proteolytic Cleavage of proBDNF: Implications for the Treatment of Depression. *Medical Hypotheses.* 2007;68:1296-1299.
- Tsai S. Deltamethrin, a Pyrethroid Insecticide, Could Be a Potential Antidepressant Agent. *Medical Hypotheses.* 2006;66:605-608
- Tsai SJ. Is Mania Caused by Overactivity of Central Brain-derived Neurotrophic Factor? *Med Hypotheses* 2004;62:19-22

- Tsai SJ. Is Autism Caused by Early Hyperactivity of Brain-derived Neurotrophic Factor? *Med Hypotheses* 2005;65:79-82
- Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ. Sustained Hippocampal Chromatin Regulation in a Mouse Model of Depression and Antidepressant Action. *Nat Neurosci* 2006;9:519-525
- Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA, Perry L, Rees LH, Grossman AB, Wass JA, Besser GM. Short and Long-term Responses to Metyrapone in the Medical Management of 91 Patients With Cushing's Syndrome. *Clin Endocrinol (OXF)* 1991;35:169-78
- Wagstaff AJ, Omrod D, Spencer CM. Tianeptine; A Review of Its Use in Depressive Disorders. *CNS Drugs*. 2001;12(3):231-259
- Wolkowitz O, Reus V. Treatment of Depression with Antiglucocorticoid Drugs. *Psychopharmacology And Psychosomatic Research*. 1999;61(5):698.
- Wolkowitz OM, Reus VI, Manfredi F, Schan T, Ormiston S, Johnson R. Dexamethasone for Depression. *Am J Psychiatry* 1996;153:1112