

# SYVÄAIVOSTIMULAATIO MASENNUKSEN HOIDOSSA

Aino Paunonen

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta

4/2018

---

Tampereen yliopisto  
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta

PAUNONEN AINO: SYVÄAIVOSTIMULAATIO MASENNUKSEN HOIDOSSA

Kirjallinen työ, 41 s.

Ohjaaja: LT Kaija Järventausta, professori Esa Leinonen

Huhtikuu 2018

Avainsanat: masennus, hoitoresistentti masennus, syväaivostimulaatio

---

Kirjallisuuskatsauksen avulla selvitettiin syväaivostimulaatiohoidon käyttökelpoisuutta hoitoresistenttiä masennusta sairastavilla potilailla. Katsaukseen valikoitui systemaattisen haun avulla 15 tutkimusta, joissa oli seurattu DBS-hoitoa saaneita masennuspotilaita. Tutkimusten laatu ja tulokset olivat vaihtelevia. Tulosten vertailua vaikeutti erityisesti vaihtelu tutkimusasetelmissä. Esimerkiksi seuranta-ajat, stimulaatioparametrien säätöohjelmat, elektrodin asennuskohteet ja sham-asetelmat vaihtelivat huomattavasti. Osittain myös raportointi oli puutteellista.

Valikoituneiden tutkimusten perusteella syväaivostimulaatio vaikuttaa kuitenkin lupaavalta hoitomuodolta vaikeahoitoisille masennuspotilaille. DBS-hoidosta aiheutui vain vähän haittavaikutuksia, ja responssi- ja remissioasteet olivat parhaimmillaan 86 % ja 57 %. Muutaman tutkimuksen tulokset olivat negatiivisia, mutta niiden tutkimusasetelmat olivat ongelmallisia. Syväaivostimulaatiohoidon ja masennuksen neurologisten mekanismien saralla on edelleen paljon tutkittavaa, jonka avulla hoitomuotoa voidaan kehittää edelleen. Toisaalta masennuksen DBS-hoidon tutkimus antaa meille uuden, toimivan hoitomuodon lisäksi mahdollisuuden ymmärtää masennuksen neurologiaa uudella tavalla.

# SISÄLLYS

1	JOHDANTO .....	4
1.1	Masennus .....	4
1.1.1	Masennuksen etiologia ja patogeneesi .....	6
1.1.2	Masennuksen diagnostiikka .....	7
1.1.3	Masennuksen hoito .....	8
1.2	Syväaivostimulaatio.....	13
2	KIRJALLISUUSHAKU JA TUTKIMUSKYSYMYS .....	15
3	DBS MASENNUKSEN HOIDOSSA .....	17
3.1	Targetit .....	17
3.2	Tutkimukset.....	19
4	POHDINTA.....	25
4.1	Target-ajattelun ongelmat.....	25
4.2	Kirjallisuuden haasteet .....	27
4.2.1	Potilaiden valinta .....	27
4.2.2	Masennuskyselyt .....	29
4.2.3	Stimulaatioparametrien optimointi.....	30
4.2.4	Sham-asetelmien ongelmat .....	30
4.3	Etiikka .....	32
4.4	DBS:n käyttökelpoisuus masennuksen hoidossa .....	33
4.5	Tulevaisuus .....	34
5	LÄHTEET .....	36

## Lyhenneluettelo

**DBS**, deep brain stimulation eli syväaivostimulaatio

**HDRS**, Hamilton Depression Rating Scale eli Hamiltonin masennusasteikko

**MADRS**, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale eli Montgomery-Åsbergin masennusasteikko

**SCG**, subgenual cingulate gyrus eli pihtipoimun etuosa

**NAcc**, nucleus accumbens eli accumbens-tumake

**VC**, ventral capsule eli capsula internan ventraalinen osa

**VS**, ventral striatum eli ventraalinen aivojuovio

**vALIC**, ventral anterior limb of internal capsule eli capsula internan anteriorinen osa

**MFB**, medial forebrain bundle eli keskimäinen aivojuoste

## 1 JOHDANTO

### 1.1 Masennus

Masennustila eli depressio on heterogeeninen ja monitekijäinen psykiatrinen oireyhtymä. Sen ydinoireita ovat masentunut mieliala, mielihyvän menetys sekä uupumus. Lisäksi potilaalla voi olla esimerkiksi syyllisyydentunteita, kokemus arvottomuudesta ja itsetuhoisia ajatuksia. Masennuksen hoidossa käytetään yleensä depressiolääkkeitä ja psykoterapiaa. Masennustila voidaan jaotella oireiden voimakkuuden, määrän ja keston sekä toimintakyvyn aleneman perusteella lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan. Toisaalta voidaan erotella myös yksittäiset ja toistuvat masennustilat. Hoitoon hakeutuvista masennuspotilaista yli puolet sairastaa toistuvaa masennustilaa. Jos potilas ei saa riittävää hoitovastetta kahdesta eri lääkeaineryhmän asianmukaisesti toteutetusta masennuslääkekokeilusta, sairautta voidaan kutsua lääkeresistentiksi tai hoitoresistentiksi masennukseksi. Yleensä hoitovasteena pidetään oireiden puolittumista. (1, 2)

Depression hoidon tavoitteena on remissio, eli oireettomuus. Joskus hoidossa joudutaan kuitenkin tyytymään vain oireiden lievittymiseen. On kuitenkin tärkeää pyrkiä oireiden vähenemisen sijaan täydelliseen oireettomuuteen, sillä masennusjakson jälkeiset jäännösoireet altistavat relapsille, eli sairauden oireisen jakson uusiutumiselle. Uusiutumisriskiä lisäävät myös aikaisemmin sairastettujen masennusjaksojen määrä, sairauden vaikeusaste sekä samanaikaiset muut mielenterveyden häiriöt. (1)

Inhimillisen yksilöön ja yhteisöön kohdistuvan kärsimyksen lisäksi masennus on kansantaloudellisesti merkittävä sairaus joka aiheuttaa yhteiskunnalle paljon kustannuksia. Sitä sairastaa maailmanlaajuisesti yli 300 miljoonaa ihmistä (3). Arvioiden mukaan EU-tasolla puolestaan vähintäänkin 83 miljoonaa ihmistä on sairastanut jotakin mielenterveyden häiriötä viimeisen vuoden aikana, joista suuri osa masennusta (4). Terveys-2000 -tutkimuksen mukaan keskimäärin 7,4 % suomalaisista sairastaa masennustilan tasoista depressiota (5). Masennuksen elinaikaprevalenssin arvioidaan olevan miehillä yli 10 % ja naisilla yli 20 % (1). WHO on arvioinut, että Euroopassa masennus on syynä 3,8 % kaikista menetetyistä toimintakykyisistä elinvuosista eli DALY:sta (disability-adjusted life years) (4). Vakava masennus on riskitekijä itsemurhayritykselle ja itsemurhan toteuttamiselle. Vauriissa maissa itsemurhien taustalla on 90 % tapauksista psykiatrinen sairaus (4). Itsemurhia tehdään vuosittain maailmanlaajuisesti noin 800 000 (4). Suomessa itsemurhien määrä on vähentynyt 2000-luvulla lähes 40 %, ja vuonna 2015 itsemurhia tehtiin 731, eli 13 sadasta tuhannesta suomalaisesta (6). Suomessa itsemurhat ovat hieman yleisempiä kuin muualla maailmassa, sillä globaali keskiarvo on 11,4 itsemurhaa sataatuhatta henkilöä kohti. Euroopassa tilastojen kärjessä on Liettua, jossa itsemurhaan päätyy 23,8 henkilöä sadasta tuhannesta (4).

Masennus aiheuttaa työkyvyn alenemista ja jopa työkyvyttömyyttä. Suomessa masennuksen vuoksi myönnetään vuosittain noin 27 000 sairauspäivärahaa sekä 3 500 työkyvyttömyyseläkettä (1). Vuonna 2013 työkyvyttömyyseläkkeellä oli masennuksen vuoksi 35 500 henkilöä, josta kustannuksia kertyi 509 miljoonaa euroa (2). Euroopan unionin tasolla masennuksen kokonaiskustannusten arvioidaan olevan 617 miljardia, josta terveydenhuollon kustannusten osuus on 63 miljardia (7). Toisaalta masennuspreventio on erittäin kustannustehokasta – yhden euron panostuksella mielenterveyttä edistävään toimintaan voidaan saada jopa kymmenkertainen säästö sairaspöissaolokustannuksiin (7).

### 1.1.1 Masennuksen etiologia ja patogeneesi

Yleisimmin kuultu masennuksen syntyyn liittyvä teoria on niin sanottu stressi-haavoittuvuusmalli. Yksilöllä on siis perintötekijöihin, persoonallisuuteen ja kehitysympäristöön liittyviä haavoittuvuustekijöitä, joiden vuoksi elämässä kohdattu psykososiaalinen stressi voi laukaista depression. Stressillä tarkoitetaan tässä yhteydessä esimerkiksi menetystä tai elämänmuutosta. Masennus on periytyvää – ensimmäisen asteen lähisukulaisilla on 2–3 -kertainen sairastumisriski. Yksittäisiä masennuksen syntyä selittäviä geenejä ei kuitenkaan ole löydetty. Masennusalttius voi välittyä muutoinkin kuin geneettisten perintötekijöiden avulla, esimerkiksi kasvatuksen sekä opittujen toiminta- ja ajattelumallien kautta. (1)

Monoamiiniteorian mukaan masennuksen sairausmekanismeissa olennaisessa roolissa ovat monoamiinit, erityisesti serotoniini ja noradrenaliini. Kyseinen teoria on luotu depressiolääkkeiden mekanismin perusteella, mutta se ei yksin kykene selittämään masennuksen syntyä lääkkeiden tehokkuudesta huolimatta. Masennusteorioita on lukuisia, esimerkiksi vähentynyttä GABA-aktiivisuutta, poikkeavaa HPA-akselin (hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseli) aktiivisuutta, inflammatorisia mekanismeja, BDNF-hermokasvutekijän vähyyttä ja glutamaattivälityksen poikkeamia on esitetty masennuksen syiksi. Jokaisessa näistä teorioista on kuitenkin ongelmansa, eikä yhtäkään voida pitää yksin masennuksen selittäjänä. (1)

Masennus vaikuttaa aivojen rakenteeseen. Osa aivojen rakenteista pienenee pitkään masennuksesta kärsineillä potilailla, esimerkiksi gyrus cinguli, orbitaalinen aivokuori, ventraalinen striatum ja hippokampus. Hippokampusta vaurioittaa erityisesti pitkäaikainen stressi ja korkeat kortisolipitoisuudet, mikä heikentää sen toimintaa HPA-akselin säätelijänä hypotalamukseen kulkevan negatiivisen palautemekanismin vaurioitumisen myötä. Masennus vaikuttaa myös aivojen aineenvaihduntaan. Aivokuorella aineenvaihdunta heikkenee, mutta limbisessä järjestelmässä se on normaalia voimakkaampaa. Masentuneilla erityisesti manteliumake on tavallista aktiivisempi, ja reagoi negatiivisiin ärsykkeisiin erityisen voimakkaasti. (1)

Masennus on kuitenkin erittäin moniulotteinen sairaus. Neurologisen ja fysiologisen ulottuvuuden lisäksi masennuksen syntyyn vaikuttavat emotionaaliset, kognitiiviset, sosiaaliset ja eksistentiaaliset tekijät. Moniulotteisuus asettaa omat haasteensa myös depression hoidolle.

### 1.1.2 Masennuksen diagnostiikka

Suomessa masennuksen diagnostiikka perustuu ICD-10 -luokitukseen, jossa depressiot jaotellaan yksittäisiksi masennustiloiksi (F32) ja toistuvaksi masennukseksi (F33) (1). Toistuva masennus tarkoittaa, että potilas on sairastanut aiemmin vähintään yhden masennusjakson, mikä lisää sairauden uusiutumisen riskiä (2). Yhdysvalloissa kehitetyssä DSM-5 -luokituksessa käytetään termiä vakava masennustila (MDD, major depressive disorder) (1).

Masennus diagnosoidaan oirekuvan perusteella. ICD-10 määrittää oireiden kestoksi masennustilassa vähintään kaksi viikkoa. Potilaalla tulee esiintyä vähintään kaksi seuraavista ydinoireista:

- masentunut mieliala
- kiinnostuksen tai mielihyvän menettäminen
- poikkeuksellinen uupumus.

Lisäksi muita oireita potilaalla tulee olla siten, että oireita on yhteensä vähintään neljä:

- itseluottamuksen tai -arvostuksen menetys
- perusteettomat tai kohtuuttoman voimakkaat itsesyytökset
- itsemurha-ajatukset tai itsetuhoinen käyttäytyminen
- keskittymisvaikeudet ja päättämättömyys
- psykomotorinen kiihtyminen tai hidastuminen
- unihäiriöt
- ruokahalun tai painon muutos (1, 2).

Myös masennuksen vaikeusasteen määrittely on tärkeää, sillä se vaikuttaa hoitolinjauksiin. Yksinkertaisimmillaan vaikeusaste määrittyy oireiden lukumäärän perusteella. Lievässä masennustilassa oireita on 4–5, keskivaikeassa 6–7 ja vaikeassa 8–10. Toisaalta myös oireiden voimakkuus vaikuttaa vaikeusasteen määrittämiseen. Masennuksen vaikeusasteen määrittelyä voi

lähestyä myös toimintakyvyn näkökulmasta. Lievässä masennuksessa toimintakyky ei juurikaan ole alentunut, kun taas vaikeassa masennuksessa potilas saattaa tarvita apua päivittäisten toimintojen suorittamiseen. (2)

Masennuksen seulontaan ja vaikeusasteen määrittelyyn voidaan käyttää erilaisia psykiatrisia arviointiasteikkoja. Beckin depressioasteikko eli BDI on potilaan itse täyttämä kyselylomake, joka sopii oireiden seurantaan ja seulontamenetelmäksi. Suomessa kehitetty DEPS-depressioseula sisältää vain kaksi kysymystä ja on nopeutensa vuoksi hyvä masennuksen seulontaan.

Tutkimuksissa käytetään usein pidempiä haastattelijan täyttämiä kyselyitä, kuten Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) tai Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), jotka soveltuvat hyvin oireiden vaikeusasteen ja hoitovasteen määrittelyyn. (8) HDRS:stä on useita eri versioita, jotka eroavat toisistaan kysymysten määrän suhteen. Niistä suosituin on HDRS-17, joskin myös HDRS-24 ja HDRS-28 ovat käytössä. MADRS:n on kuvattu mittaavan hyvin potilaan oirekuvan muutosta hoidon aikana (9). Potilaan toimintakykyä voidaan arvioida GAF-asteikon (Global Assessment of Functioning) avulla, jossa potilaan toimintakyky arvioidaan pistein 1-100.

Masennuksen erotusdiagnostiikkaa pohdittaessa on tärkeää pitää mielessä muut psykiatriset häiriöt sekä tietyt somaattiset sairaudet. Psykiatrian puolelta erityisesti kaksisuuntaisen mielialahäiriön depressiivisen vaiheen mahdollisuus on pidettävä mielessä. Somaattisista sairauksista masennusoireita voi selittää esimerkiksi endokrinologiset häiriöt (esim. kilpirauhasen vajaatoiminta), neurologiset sairaudet (esim. Parkinsonin tauti), foolihapon tai B12-vitamiinin puutostila tai pahanlaatuinen kasvain. Toisaalta myös normaali surureaktio tulee erottaa masennuksesta. (1, 2)

### 1.1.3 Masennuksen hoito

Masennus on alidiagnosoitu oireyhtymä. Sen tunnistaminen perusterveydenhuollossa ja työterveyshuollossa on erittäin tärkeää, jotta hoito voidaan aloittaa ajoissa. Masennustilan hoito pyritään toteuttamaan perusterveydenhuollossa lievissä ja keskivaikeissa tapauksissa. Vaikean ja psykoottisen masennuksen sekä hoitoresistentin masennuksen kohdalla potilas tulee ohjata erikoissairaanhoidon piiriin. Myös monihäiriöisten ja itsetuhoisten potilaiden kohdalla erikoissairaanhoido on oikea hoitopaikka. (10)



Masennuksen hoito jaotellaan kolmeen vaiheeseen: akuuttihoito, jatkohoito ja ylläpitohoito. Hoidon akuuttivaiheessa tavoitteena on saavuttaa oireettomuus mahdollisimman nopeasti. Jatkohoidon kesto on noin 4–9 kk oireettomuuden saavuttamisesta, ja sen tavoitteena on ehkäistä relapsi. Ylläpitohoitoa annetaan toistuvaa masennusta sairastaville useiden vuosien ajan, ja sillä tavoitellaan uusien sairausjaksojen ehkäisyä. (2, 10)

Lievän ja keskivaikean masennustilan hoidossa käytetään masennuslääkkeitä ja psykoterapiaa. Lääkehoito ja terapia ovat yhtä tehokkaita hoitomuotoja erikseen käytettynä, mutta yhtäaikaisessa käytössä hoidon teho on huomattavasti monoterapiaa parempi. Vaikeassa masennuksessa psykoterapian ja lääkehoidon rinnalla voidaan Käypä hoito -suosituksen mukaan käyttää sähköhoitoa (ECT). Psykoottisessa masennuksessa terapiaa ei suositella akuuttivaiheessa, mutta psykoosin väistyessä terapia on hyödyllistä ja oikea-aikaista. Lisäksi hoitoresistentin psykoottisen masennuksen hoidossa masennuslääkkeisiin ja tehokkaaseen sähköhoitoon voidaan yhdistää psykoosilääkkeitä. (2)

#### *1.1.3.1 Lääkehoito*

Masennuslääkkeitä käyttävistä potilaista kaksi kolmasosa saa vasteen 6–8 viikon jälkeen, ja 40–50% potilaista oireet häviävät lähes kokonaan (2). Jos minkäänlaista vastetta ei ole havaittavissa 4 viikon jälkeen, tulee harkita valmisteiden vaihtamista toiseen (2). Masennuksen lääkehoitoa aloitettaessa on muistettava riittävän intensiivinen seuranta, jotta vasteesta ja potilaan voinnista saadaan riittävä käsitys (2). Valikoitumatonta depressiopotilaiden joukkoa hoidettaessa kaikkien masennuslääkkeiden teho on tutkimuksissa ollut samankaltainen, mutta yksilöllisiä eroja tehossa esiintyy (2). Masennuslääkkeiden solutason vaikutusmekanismit ovat tunnettuja, mutta huonommin ymmärretään miksi ne tehoavat masennukseen. Arvellaan kuitenkin, että masennuslääkkeet lisäävät neurogeneesiä, jolloin aivojen plastisuus lisääntyy (11). Tämä voi myös selittää psykoterapian ja masennuslääkkeiden samanaikaisen käytön tuoman lisätehon, sillä kumpikin vaikuttavat neurogeneesiä ja plastisuutta lisäävästi. Lääkehoito aiheuttaa kiistattomista hyödyistään huolimatta kohtalaisen usein haittavaikutuksia.

Yleisimpiä käytettyjä masennuslääkkeitä ovat SSRI-lääkkeet (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät) ja SNRI-lääkkeet (serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät, ns. kaksoisvaikutteiset masennuslääkkeet) (2). SSRI- ja SNRI-lääkkeiden haittavaikutukset ovat samankaltaisia, esimerkiksi seksuaalisia toimintahäiriöitä, pahoinvointia ja päänsärkyä (2). Kummankin ryhmän lääkkeen teho alkaa vasta muutaman viikon kuluttua reseptorimäärän adaptaation vuoksi (11). SSRI-lääkkeistä yleisimmin käytettyjä ovat sitalopraami, essitalopraami ja sertraliini, SNRI-lääkkeistä puolestaan venlafaksiini ja duloksetiini.

Depression hoitoon voidaan käyttää myös trisyklisiä masennuslääkkeitä. Ne ovat vanhin edelleen käytössä oleva depression hoitoon käytettävä lääkeryhmä, vaikkakin niiden käyttö masennuksen hoidossa on nykyään vähäistä. Trisykliset masennuslääkkeet ovat nykyaikaisia lääkkeitä tehokkaampia, mutta vaikeat haittavaikutukset ovat merkittävästi monimuotoisempia ja yleisempiä. Yleisimpiä haittoja ovat antikolinergiset haitat, väsymys ja painon nousu. (12)

Muita käytössä olevia masennuslääkkeitä ovat esimerkiksi bupropioni, mirtatsapiini ja moklobemidi. Bupropioni estää noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinottoa synapsiraosta, eikä sen haittavaikutusprofiilissa ole seksuaalihaittoja (13). Mirtatsapiinin käytössä masennuksen hoidossa ongelmana on suurehkojen annosmäärien vuoksi voimakas painonnousu (2). Moklobemidi taas on selektiivinen MAO-A-estäjä, jolla on SSRI-lääkkeiden kaltaisia haittavaikutuksia, joskin seksuaalihaittoja esiintyy vähemmän (13).

### *1.1.3.2 Psykoterapia*

Psykoterapialla tarkoitetaan asianmukaisen koulutuksen saaneen psykoterapeutin antamaa keskustelumuotoista hoitoa, jonka tarkoituksena on auttaa potilasta toipumaan ja parantaa hänen toimintakykyään. Terapiassa pyritään muokkaamaan esimerkiksi masennusta ylläpitäviä mielikuvia ja ajatusmalleja, sekä parantamaan minäkäsitystä ja toimintatapoja. Yleisesti käytetyt psykoterapiasuuntaukset voidaan jaotella psykodynaamisiin, kognitiivisiin ja käyttäytymisterapeutisiin sekä interpersonaalisiin ja ratkaisukeskeisiin terapioihin. Psykoterapiaa voidaan toteuttaa yksilö-, ryhmä-, pari- tai perheterapiana potilaan tarpeen mukaan. Lisäksi siihen voidaan yhdistää musiikkia, taidetta tai kirjallisuutta. (2) Terapiamuodoista parhaan näytönasteen

ovat saaneet kognitiivinen lyhytterapia, interpersoonallinen lyhytterapia ja psykodynaaminen lyhytterapia (1).

Terapian tehoon vaikuttavia tekijöitä on monia. Erityisesti luottamuksellisen terapeutin yhteistyösuhteen muodostuminen on tärkeää. Hoidon tehoon vaikuttaa huomattavasti myös potilaan oma halu ja pyrkimys muuttaa tilanne paremmaksi. Psykoterapeuttisella suuntauksella taas ei ole juurikaan merkitystä hoidon tehon kannalta. Toisaalta on huomioitava, että joidenkin potilaiden kohdalla vaikeiden asioiden käsittely voi pahentaa psyykkistä vointia huomattavasti. (14)

Suomessa psykoterapiaan pääseminen on haastavaa. Kunnat järjestävät jonkin verran lyhytkestoista psykoterapiaa, joskin useimmiten tämä tarkoittaa psykologin tai depressiohoitajan antamaa keskusteluapua. Pitkäkestoiseen psykoterapiaan pääsee Kelan tukemana, jos työ- tai opiskelukyky on uhattuna, potilas on saanut vähintään 3 kuukautta asianmukaista hoitoa ja psykiatrin tekemän lausunnon mukaan kuntoutuspsykoterapialle on tarvetta työ- tai opiskelukykyyn parantamiseksi (15). Kelan myönteisen päätöksen lisäksi potilaan tulee itsenäisesti etsiä sopiva terapeutti ja käydä tutustumiskäynnillä. Psykoterapiassa voi käydä myös omakustanteisesti.

### *1.1.3.3 Muut hoitomuodot*

Sähköhoito eli ECT (electroconvulsive therapy) on nopeavaikutteista, hyvin siedettyä ja tehokasta käypä hoito -suositusten mukaista hoitoa erityisesti psykoottisessa ja vaikeassa masennuksessa (2). Sitä voidaan käyttää lisäksi hoitoresistenttien potilaiden kohdalla tai jos itsemurhariski on erityisen suuri (16). Yleensä sähköhoitoa annetaan akuuttihoiton aikana 2–3 kertaa viikoittain, 8–12 kerran hoitosarjan ajan. Tämän jälkeen sähköhoito lopetetaan, sillä monet potilaat ovat oireettomia, eivätkä relapsoi. Jos potilas ei kuitenkin pääty relapsiin toistuvasti vaikka on saanut hyvän akuuttivasteen sähköhoidosta, aloitetaan ylläpitohoito. ECT:a annetaan tällöin aluksi viikoittain, mutta hoitokertojen väliä pyritään pidentämään siten, että ylläpitohoitoa annetaan 3–4 viikon välein.

Sähköhoidon teho depression hoidossa on masennuslääkkeitä parempi, mutta on vaikea ennustaa, kenelle hoidosta on hyötyä (17), erityisesti ei-psykoottista masennusta sairastavia hoidettaessa.

Jopa 80–90 % psykoottista masennustilaa sairastavista saa vasteen sähköhoidolle, ja lääkeresistenttiä masennusta sairastavista 50–60 % hyötyy hoidosta (17). ECT on invasiivinen, anestesiaa vaativa hoitomuoto, josta aiheutuu potilaalle kognitiivisia haittoja kuten verbaalisen muistin heikkenemistä (18). Haitat ovat kuitenkin lyhytkestoisia, ja häviävät noin kahden viikon kuluessa hoidon lopettamisesta (18). Sähköhoidon riskejä tulee arvioida kunkin potilaan kohdalla huolellisesti. Riskejä lisääviä tekijöitä ovat esimerkiksi kohonnut intrakraniaalinen paine, huonossa hoitotasapainossa olevat sydän- ja verisuonisairaudet, aneurysmat ja vaikeat keuhkosairaudet (17). Suomessa sähköhoidon käyttöä rajoittaa eniten saatavuus. Huonosta maineestaan huolimatta ECT on tehokas ja turvallinen hoitomuoto, jota käytetään sen hyödyt ja haitat huomioon ottaen liian vähän.

Transkraniaalinen magneettistimulaatio eli TMS tarkoittaa ulkopuolisen magneettikentän avulla toteutettavaa aivokuoren aktivoimista. Menetelmä ei ole invasiivinen, eikä se vaadi anestesiaa. Teholtaan TMS on parempi kuin lääkehoito, mutta kuitenkin sähköhoitoa heikompi (19). Toisaalta hoito on kallista ja saatavuus on heikko. TMS on kuitenkin yksi hoitovaihtoehdoista lääkeresistentissä masennuksessa, tai jos lääkehoito on vasta-aiheista (16). Perera et al. (2016) tekemän katsauksen mukaan 16 viikkoa kestäneessä hoidossa vasteen sai noin 44 % hoitoresistenteistä depressiopotilaista, ja remission saavutti 31 % (20).

1–3 kertaa viikossa toteutettava ketamiini-infuusio on sähköhoitoakin tehokkaampi ja nopeavaikutteinen masennuksen hoitokeino. Ketamiini on anestesiassa ja kroonisen kivun hoidossa käytetty NMDA-reseptoriantagonisti, jota on käytetty myös huumausaineena. Masennuksen hoidossa sitä käytetään kuitenkin pienemmillä annoksilla. Lisäksi käyttö on lyhytaikaista, jotta voidaan välttyä haittavaikutuksilta, kuten riippuvuudelta. Ketamiini-infuusio soveltuu erityisesti akuuttiin masennuksen hoitoon, etenkin jos potilaan itsemurhariski on suuri tai potilas on yrittänyt itsemurhaa. Se on tehokas myös muille lääkkeille hoitoresistenttien potilaiden kohdalla. (21)

Lääkeresistentin epilepsian hoitoon kehitetty vagaalinen hermostimulaatio (VNS) on potentiaalinen neuromodulatorinen masennuksen hoitokeino. Sen tehon oletetaan perustuvan limbisen järjestelmän aktivaation moduloimiseen (1). Menetelmä on kuitenkin invasiivinen ja kallis, sillä se vaatii stimulaattorin ja vagushermoon ulottuvien johtojen asentamisen.

Hoitoresistenteistä masennuspotilaista 31 % sai vasteen vuoden seuranta-ajan kuluessa, mutta VNS saattaa olla parhaimmillaan pitkäaikaisena ylläpitohoitona (22). Masennuksen hoito vagoalisella hermostimulaatiolla on kokeellista (2).

Syväaivostimulaatio eli DBS (deep brain stimulation) on uusi, lupaava hoitomuoto, jota voidaan käyttää erityisesti lääkeresistentin masennuksen hoidossa. DBS:n käyttö masennukseen on vielä kokeellista. Aiheeseen perehdytään syvemmin luvussa 3.

## 1.2 Syväaivostimulaatio

DBS toteutetaan asentamalla aivoihin elektrodi kirurgisesti ennalta tarkasti määriteltyyn kohteeseen. Elektrodeissa on yleensä kolme tai neljä kontaktipintaa, joiden etäisyys toisistaan vaihtelee. Sähkön elektrodi saa solisluun alle asennettavasta virtalähteestä. Syväaivostimulaatio saa aikaan hetkellisen ja paikallisen toimintahäiriön (23), jonka vuoksi sitä voidaan pitää turvallisena ja vähäinvasiivisena modernina psykokirurgian muotona. (Kuva syväaivostimulaattorista ja sen asennustavasta löytyy lähteestä (24)).

Syväaivostimulaatio on Euroopassa hyväksytty hoitomuoto Parkinsonin tautiin, essentiaaliin vapinaan, dystoniaan, epilepsiaan ja vaikeaan pakko-oireiseen häiriöön (23). DBS-hoitoa on tutkittu myös Touretten, Alzheimerin, ylipainon, kroonisen kivun, anoreksian ja addiktiohäiriöiden hoidossa. Parkinsonin taudin DBS-hoidossa huomattiin, että liikehäiriöiden korjaantumisen lisäksi potilaiden mieliala kohenee. Tämän havainnon innoittamana syväaivostimulaatiota ryhdyttiin tutkimaan depression hoitomuotona. DBS on masennuksen hoitomuotona edelleen kokeellista, mutta hoitoresistenttiä OCD:tä sairastavien hoito syväaivostimulaation avulla on saanut Euroopassa CE-sertifikaatin (25).

Syväaivostimulaation vaikutusmekanismi masennuksen hoidossa on vielä laajalti tuntematon. Tiedetään, että DBS inhiboi kohdealueiden toimintaa, mutta inhibition mekanismit ovat osittain hämärän peitossa. Syväaivostimulaatiossa yleisimmin käytetyillä stimulaatioparametreilla annettu hoito vaikuttaa aksoneihin enemmän kuin neuronien dendriitteihin tai soomaosiin (26). Toisaalta syväaivostimulaatio voi aktivoida gliasoluja, erityisesti astrosyyttejä, jotka vaikuttavat osaltaan hermosolujen aktiivisuuteen (26). Lisäksi on ehdotettu, että DBS:n antidepressiivinen vaikutus

infralimbisellä prefrontaalikorteksilla välittyä glutamaatin lisääntymisen ja AMPA-reseptorien aktivaation kautta, mikä taas lisää serotoniinia, dopamiinia ja noradrenaliinia koko prefrontaalikorteksilla (27). On myös arvioitu, että hoitotehon syy ei olisikaan inhibitio tai aktivaatio, vaan hermosolujen aineenvaihdunnan tasapainottaminen. Masennuksen hoidossa voidaan ajatella, että syväaivostimulaatio tarjoaa mahdollisuuden muokata vääriä ajattelumalleja neuronien tasolla.

Stimulaatioparametrien säätö on erityisen tärkeää hyvien hoitotulosten saamiseksi. Ongelmaksi on kuitenkin muodostunut, että kullekin potilaalle soveltuvat parametrit ovat hyvin yksilöllisiä. Eri stimulaatioparametrien käytöstä ei ole tehty tutkimusta. Syväaivostimulaatiossa olennaisia muuttujia ovat elektrodin tarkka neuroanatominen sijainti ja polariteetti (23). Lisäksi hoidon edetessä voidaan säätää pulssin leveyttä, taajuutta ja amplitudia. Hienosäädön tavoitteena on maksimoida hoitoteho ja minimoida haitat (23).

Syväaivostimulaatiohoitoa harkittaessa täytyy pohtia hoidon eettisiä näkökulmia. Hoidossa on omat neurokirurgiaan liittyvät riskinsä, joskin hyvillä hoitokäytännöillä riskit ovat pieniä. Toisaalta DBS-hoitoon valikoituneet potilaat ovat sairastaneet pitkään ja käyneet läpi useita erilaisia hoitoyrityksiä. Kun masennuslääkkeet, terapia tai sähköhoito eivät auta, tulisi pohtia mahdollisuutta syväaivostimulaatiohoitoon. On eettisesti oikein tarjota uusia, saatavilla olevia vaihtoehtoja erittäin invalidisoivasta sairaudesta kärsivälle. DBS-hoidon soveltuvuuden arvioinnin tulee olla huolellista ja moniammatillista, jotta heterogeenisestä potilasjoukosta saadaan valittua hoitoon parhaiten sopivat potilaat.

## 2 KIRJALLISUUSHAKU JA TUTKIMUSKYSYMYS

Kirjallisuushaun kohdentamiseen ja tutkimuskysymyksen asettamiseen käytettiin PICO-asetelmaa, joka on esitetty taulukossa 1. Kyseisen asetelman käytössä vaikeuksia tuotti erityisesti vertailumenetelmän pohtiminen, sillä vertailu on mahdollista vain potilaan omiin, ennen interventiota saatuihin arvoihin. Osassa tutkimuksista on kuitenkin käytetty sham-kontrolloituja asetelmia ainakin stimulaation alkuvaiheessa. Käsittelen kyseisiä tuloksia omassa luvussaan. Tutkimuskysymykseksi muotoutui: Onko syväaivostimulaatio tehokas hoitomuoto hoitoresistenttiä masennusta sairastaville potilaille vaste- ja remissioprosenttien valossa? PICO-asetelman avulla valittiin myös sopivat MeSH-termit.

TAULUKKO 1. PICO-ASETELMA.

P	Potilasryhmä (patient group)	hoitoresistenttiä masennusta sairastavat potilaat
I	Interventio (intervention)	DBS-hoito
C	Vertailumenetelmä (comparison)	sham-kontrolli, jos saatavilla
O	Terveystulos (outcome)	responsi- ja remissioprosentti

Kirjallisuushaku tehtiin Medline-tietokannasta valittuja MeSH-termejä hyödyntäen. Hakustrategia MeSH-termeineen on esitetty taulukossa 2. Haun avulla saatiin yhteensä 128 viitettä. Pois rajattiin Parkinsonin tautia ja kaksisuuntaista mielialahäiriötä käsittelevät tutkimukset sekä eläinkokeet. Tämän jälkeen artikkeleita tarkasteltiin PICO-menetelmän avulla ja pohtimalla kirjallisuuskatsauksen tavoitteita, jolloin jäljelle jäi 12 kriteerit täyttävää potilasaineistoa sisältävää tutkimusta. Valinta tehtiin pääasiassa otsikoiden ja abstraktien perusteella. Lisäksi kirjallisuushaun ulkopuolelta katsaukseen valikoitui kolme, joista kaksi löytyi muiden tutkimusten lähdeluetteloista. Kolmas haun ulkopuolelta valikoitunut tutkimus ilmestyi vasta haun jälkeen. Kirjallisuushaun tuloksista valikoitiin myös muutamia review-artikkeleita ja pohdiskelevia tekstejä tausta-aineistoksi.

TAULUKKO 2. HAKUSTRATEGIA.

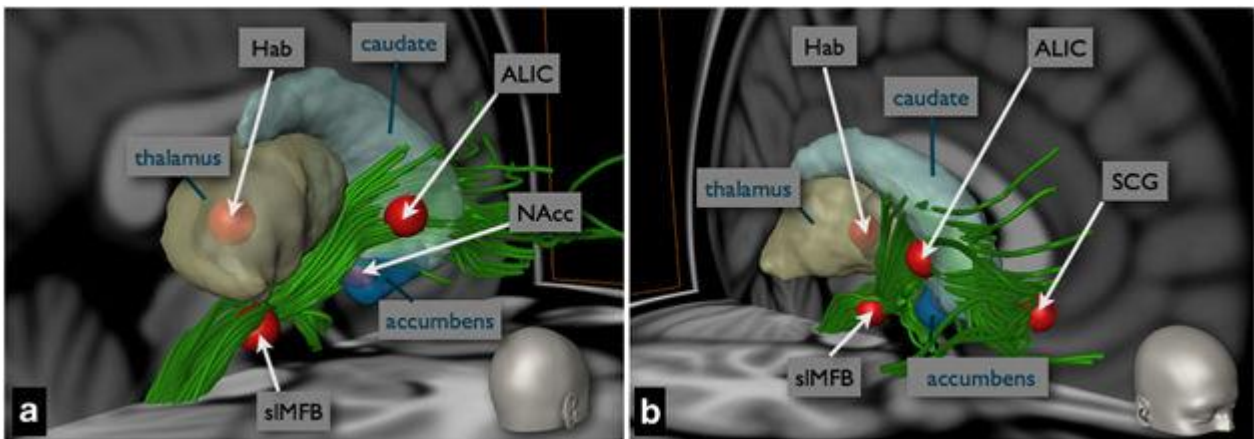
1	*Depressive Disorder, Major/	22 168
2	*Depressive Disorder, Treatment Resistant/	719
3	*Deep Brain Stimulation	5 987
4	1 OR 2	22 639
5	3 AND 4	134
6	limit 5 to English language	128



## 3 DBS MASENNUKSEN HOIDOSSA

### 3.1 Targetit

Masennuksen syväaivostimulaatiohoidossa on kokeiltu useita eri elektrodin asennuskohtia eli targetteja. Keskustelu DBS-tutkimuksesta kohdistuu usein nimenomaan stimulaatiokohteen valintaan, vaikka käytetyt targetit ovat todellisuudessa osa samaa radastoa. Radasto-ajattelua havainnollistaa kuva 2. On todennäköissä, että tietyn anatomisen rakenteen stimuloinnin sijaan olennaista onkin limbisen radaston tehokas stimulointi. Joissakin DBS-hoitoa tarjoavissa sairaaloissa käytetään traktografia-kuvantamista kyseisen radaston kulkureittien paikantamiseksi leikkausta suunniteltaessa. Tutkimuksissa käytettyjä stimulaatiokohteita ovat subgenual cingulate gyrus (pihtipoimun etuosa, SCG), accumbens-tumake, medial forebrain bundle (keskimmäinen etuaivojuoste, MFB), internal capsulen anteriorien osa (vALIC/ALIC), ventraalinen striatum (ventraalinen aivojuovio).



KUVA 2. DBS-TARGETIT DEPRESSION HOIDOSSA. siMFB = MEDIAL FOREBRAIN BUNDLE, NAcc = NUCLEUS ACCUMBENS, ALIC = ANTERIOR LIMB OF THE INTERNAL CAPSULE, SCG = SUBCALLOSAL CINGULATE GYRUS. (28)

DBS-tutkimuksissa stimuloituvat alueet ovat osa limbistä järjestelmää. Limbisen järjestelmän muodostavat useat väliaivoissa sijaitsevat alueet, kuten hippokampus, mamillaaritumake, amygdala ja gyrus cinguli. Vaikka limbisen järjestelmän toiminta on huonosti tunnettua, tiedetään

sen olevan olennaisessa osassa tunteiden ja motivaation muodostumisessa. Esimerkiksi amygdalan toiminnan tiedetään liittyvän tunteiden prosessointiin ja säätelyyn, ja gyrus cingulin tiedetään aktivoituvan stressiä aiheuttavissa tilanteissa. (29) SCG:stä kulkee yhteyksiä moniin masennukseen liitettyihin alueisiin korteksilla ja alemmilla aivojen alueilla, kuten amygdalaan, hippokampukseen ja nucleus accumbensiin (30). Ventraalinen striatum on puolestaan päätynt masennuksen syväaivostimulaatiokohteeksi, koska pakko-oireisen häiriön DBS-hoidossa havaittiin mielialan kohoamista (31). VS/VC taas liittyy palkintojärjestelmän toimintaan ja moduloi muiden aivoalueiden aktiivisuutta (31). Nucleus accumbens on myös osa palkitsemisjärjestelmää, ja sen epätarkoituksenmukainen toiminta on yhdistetty masennukseen (32). Keskimmäisen etuaivojuosteen eli medial forebrain bundlen stimulaatio ulottuu sekä ventraaliseen striatumiin että nucleus accumbensiin, jolloin yhdellä elektrodilla voidaan stimuloida useampaa aluetta kerrallaan (31). Koska masennuksessa limbisen järjestelmän toiminta on usein tavanomaista voimakkaampaa (1), syväaivostimulaatio on inhihoivan ja metaboliaa tasapainottavan vaikutuksensa vuoksi potentiaalinen depression hoitomuoto.

### 3.2 Tutkimukset

Katsaukseen valikoitui yhteensä 15 tutkimusta, joista yhdestä oli raportoitu vain sham-asetelma. Tutkimusten tulokset on tiivistetty taulukkoon 3. Sham-asetelmien tulokset on esitetty erikseen taulukossa 4.

TAULUKKO 3. KIRJALLISUUSHAUN TULOKSET. SCG = SUBCALLOSAL CINGULATE GYRUS, vALIC = VENTRAL ANTERIOR LIMB OF THE INTERNAL CAPSULE, VC/Vs = VENTRAL CAPSULE/VENTRAL STRIATUM, MFB = MEDIAL FOREBRAIN BUNDLE, NACC = NUCLEUS ACCUMBENS

Tutkimus	n	Target	Tulokset	Seuranta-aika
Holtzheimer et al. (2017) (34)	90	SCG	Aktiiviryhmässä 20 % responsi, 5 % remissio. Sham-ryhmässä 17 % responsi, 7 % remissio  Aktiiviryhmässä 30 % responsi, 18 % remissio. Sham-ryhmässä 27 % responsi, 7 % remissio.  Responsi 49 %, remissio 26 %	6 kk  1 v (sham-ryhmä saanut stimulaatiota 6kk vähemmän kuin aktiiviryhmä)  2 v
Riva-Posse et al. (2017) (35)	11	SCG	72,7 % responsi, 54,4, % remissio 81,8 % responsi, 54,4, % remissio	6 kk 1 v
Bergfeld et al. (2016) (36)	25	vALIC	40 % responsi, 20 % remissio	optimointivaiheen jälkeen keskimäärin 51 vko (n=21)
Dougherty et al. (2015) (37)	30	VC/Vs	20 % responsi, 13 % remissio 23,3 % responsi, 20 % remissio	1 v 2 v (n=26)
Schlaepfer et al. (2013) (31)	7	MFB	86 % responsi, 57 % remissio	12–33 vko (viimeinen tapaamiskerta)
Merkel et al. (2013) (38)	6	SCG	40 % responsi, 40 % remissio	2–3 v (viimeinen tapaamiskerta)

Lozano et al. (2012) (39)	21	SCG	48 % responssi  29 % responssi, 62 % oireet vähenivät 40 %	6 kk  1 v
Puidgemont et al. (2012) (40)	8	SCG	87,5 % responssi, 37,5 % remissio  62 % responssi, 50 % remissio	6 kk  1 vuosi
Bewernick et al. (2012) (41)	11	NACC	45 % responssi, 50 % responssi  Samat potilaat pysyivät responssi- ja remissioluokissa. Ei vastetta saaneet tippuivat tutkimuksesta.	1 v (n=11)  2 v (n=10)  4 v (n=5)
Holtzheimer et al. (2012) (42)	17	SCG	41 % responssi, 18 % remissio  36 % responssi, 36 % remissio  92 % responssi, 58 % remissio	24 vko (n=17)  1 v (n=14)  2 v (n=12)
Kennedy et al. (2011) (43)	20	SCG	62 % responssi, 18 % remissio  46 % responssi, 15 % remissio  64 % responssi, 43 % remissio	1 v (n=16)  2 v (n=14)  3–6 v (viimeinen tapaamiskerta, n=14)
Malone et al. (2009) (44)	15	VC/VS	40 % responssi, 20 % remissio  53 % responssi, 40 % remissio	6 kk  6 kk – 4 v (viimeinen tapaamiskerta)
Lozano et al. (2008) (30)	20	SCG	55 % responssi, 35 % remissio	12 kk
Mayberg et al. (2005) (45)	6	SCG	83 % responssi  66 % responssi, 50 % remissio	2 kk  6 kk

Yhdeksässä tutkimuksessa elektrodi oli asetettu subgenual cingulate gyrukseen, kahdessa ventraaliseen striatumiin, kun muita stimulaatiokohteita oli käytetty vain yhdessä tutkimuksessa. Yhteensä DBS-hoitoa saaneita potilaita tutkimuksissa oli 288, kun otetaan huomioon samasta potilasaineistosta tehdyt jatkoraportit. Potilaiden seuranta-aika vaihteli 6 kuukauden ja 6 vuoden välillä. Elektroodin asennuspaikka valittiin suurimmassa osassa tutkimuksista vain MRI:n

perusteella tutkimuksen kohteena olleen stimulaatiotargetin mukaisesti. Radaston määrittämiseen perustuvaa stimulaatiokohteen määrittämistä käytettiin vain Schlaepfer et al. (2013) ja Riva-Posse et al. (2017) tekemissä tutkimuksissa (31, 35, 46).

Potilaiden valintakriteerit olivat tutkimuksissa hyvin samanlaisia. Mukaan otettujen potilaiden ikä oli vähintään 18–30 vuotta ja korkeintaan 55–70 vuotta, joskin yhdessä tutkimuksessa potilaiden yläikärajaa ei määritelty (37). Lähes jokaisessa tutkimuksessa vaadittiin, että meneillään olevan masennusjakson kesto on vähintään 1–2 vuotta. Lisäksi joissakin tutkimuksissa kriteerinä oli, että ensimmäisestä masennusjaksosta tulee olla vähintään 5 vuotta. Hoitoresistentti masennus määriteltiin potilasvalinnan kriteereissä siten, että potilaalla tuli olla takanaan vähintään 3–4 epäonnistunutta hoitokokeilua, joihin kuului useimmissa tutkimuksissa eri ryhmien lääkehoitokokeiluja, lisälääkekokeilu (esim. litium tai antipsykootti), ECT ja psykoterapia. Vain Holtzheim et al. (2017) ja Merkl et al. (2013) eivät vaatineet aiempaa sähköhoitokokeilua. Myös lääkehoitokokeiluissa oli vaihtelua tutkimusten välillä, eikä lisälääkkeiden kokeilua vaadittu kaikissa tutkimuksissa (30, 34, 38, 39, 42, 45). Lisäksi sisäänottokriteerinä oli jokaisessa tutkimuksessa jokin minimipistemäärä vastemuuttujana käytetyssä masennuskyselyssä: HDRS-17: >18-20 p, HDRS-24: >21 p, HDRS-28: >21p, MADRS: >22-28p. Eniten vaihtelua potilasvalinnassa oli poissulkukriteereissä, erityisesti persoonallisuushäiriöiden ja muiden psykiatristen komorbiditeettien kohdalla. Kaikissa muissa tutkimuksissa paitsi Mayberg et al. (2005) oli suljettu pois vähintäänkin vaikeita psykiatrisia komorbiditeetteja sairastavat potilaat. Yhdessä tutkimuksessa lähes kaikilla tutkittavilla oli rajauksesta huolimatta jokin muu psykiatrinen diagnoosi masennuksen lisäksi (44). Kaikissa tutkimuksissa vaatimuksena oli, ettei potilaalla ole kontraindikaatioita leikkaukselle.

Responssikriteerit olivat tutkimuksissa hyvin samankaltaiset, kaikissa tutkimuksissa oli käytetty oirekyselypisteiden puolittumista lähtötasoon verrattuna. Käytetty oirekysely kylläkin vaihteli, käytössä oli HDRS-17, HDRS-24, HDRS-28 tai MADRS. Remissiokriteerit vaihtelivat käytetyn oirekyselyn perusteella: HDRS-17 <9p tai <8p, HDRS-24 <10p, HDRS-28 <10p, MADRS <11p tai <10p. Useissa tutkimuksissa testattiin myös GAF (Global Assessment of Functioning), HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale), YMRS (Young Mania Rating Scale), CGI (Clinical Global Impression), BDI (Beck Depression Inventory) ja jokin muu kuin remissio- ja responssikriteereissä

määritelty masennuskysely. Lisämuuttujina käytettyjen kyselytutkimusten määrä vaihteli runsaasti - joissakin tutkimuksissa teetettiin yli 10 kyselyä (34, 37), kun taas toisissa tyydyttiin vain muutamaan.

Myös käytetyt stimulaatioparametrit vaihtelivat runsaasti. Artikkeleissa ilmoitetut arvot vaihtelivat seuraavasti: 3,5–8 V, 2,8–8 mA, pulssin leveys 60  $\mu$ s – 117 ms, 100–180 Hz. Selvästi laitteiston akkua vähiten kuluttavia asetuksia oli käytetty Schlaepfer et al. (2013) tekemässä tutkimuksessa, jossa stimulaatiokohteena oli medial forebrain bundle. Myös stimulaatioparametrien säätäminen hoidon aikana oli vaihtelevaa. Useammassa tutkimuksessa käytettiin kuitenkin protokollaa, jossa stimulaation voimakkuutta nostettiin, jos oirekyselyiden pisteet eivät laskeneet odotetusti. Joissakin tutkimuksissa stimulaatioparametrien säätöä kuvailtiin hyvin vähän. Useissa tutkimuksissa stimulaation tehoa ja haittavaikutuksien ilmenemistä tutkittiin jo leikkauksen aikana laittamalla laite päälle ja tarkkailemalla vastetta, jotta oikeasta stimulaatiokohteesta saatiin varmuus (30, 31, 38, 42, 44, 45).

Vakavia haittavaikutuksia olivat infektiot, aivoverenvuodot, itsemurha-ajatukset ja -yritykset, hypomania ja masennuksen paheneminen. Tutkimusten aikana tehtiin yhteensä viisi itsemurhaa, ja itsemurhayrityksiä oli yhteensä 15. Kaksi potilasta sai aivoverenvuodon, mutta kummallekaan potilaalle ei jäänyt pysyviä neurologisia vaurioita. Neljä stimulaattoria hajosi tutkimusten aikana, jolloin ne jouduttiin vaihtamaan. Myös infektioiden yhteydessä laite jouduttiin vaihtamaan neljästi. Infektioita oli yhteensä 20 potilaalla. Akun loppumiseen liittyvät ongelmat olivat yleisiä masennus- ja ahdistusoireiden aiheuttajia. Lisäksi useissa tutkimuksissa havaittiin päänsärkyä, pahoinvointia, niskakipuja, unettomuutta, ärtyneisyyttä ja ahdistusta. Epäselvää on, kuinka suuri osa haittavaikutuksista johtuu stimulaatiosta. Erityisesti itsemurhien kohdalla on huomioitava, että hoitoresistenttiä masennusta sairastavien itsemurhakuolleisuus on huomattavan korkea, esimerkiksi Yhdysvaltain väestössä jopa kuusinkertainen terveeseen väestöön verrattuna (47).

TAULUKKO 4. SHAM-KONTROLLOIDUT TUTKIMUKSET.

Tutkimus	Target	Active n	Sham n	Vaiheen pituus	Tulokset
Holtzheimer et al. (2017) (34)	SCG	60	30	6 kk	Aktiiviryhmä: 20 % responsi, 5 % remissio Sham-ryhmä: 17 % responsi, 7 % remissio
Bergfeld et al. (2016) (36)	vALIC	9 7	7 9	6 vko 6 vko	Vuoden optimointivaiheen jälkeen randomoiduissa aktiivistimulaatioryhmässä HDRS-17 keskimäärin 13,6 pistettä ja sham-stimulaatioryhmässä HDRS-17 keskimäärin 23,1 pistettä (p=0,001)
Puidgemont et al. (2015) (48)	SCG	5	5	6 kk	Aktiivistimulaation aikana 4 potilasta pysyi remissiossa, ei relapseja. Sham-stimulaation aikana 2 pysyi remissiossa, 2 relapsoi ja yhden oireet pahenivat huomattavasti.
Dougherty et al. (2015) (37)	VC/VS	15	15	16 vko	Aktiiviryhmässä 20 % responsi Sham-ryhmässä 14,3 % responsi Ero ei tilastollisesti merkittävä.
Holtzheimer et al. (2012) (42)	SCG	0 0	17 3	4 vko 2 vko	HDRS-pisteet paranivat sham-stimulaation aikana, mutta ero aiempaan ei ollut kliinisesti merkittävä. Sham-stimulaatiota annettiin kaikille leikatuille potilaille pian leikkauksen jälkeen. Masennusoireet palasivat kaikilla kolmella potilaalla, kun stimulaattori kytkettiin pois päältä 24vkoa kestäneen aktiivisen stimulaation jälkeen.

Sham-kontrolloiduissa DBS-tutkimuksissa on ollut mukana yhteensä 158 potilasta.

Tutkimusasetelmat ja -tulokset erosivat toisistaan huomattavasti. Kahden tutkimuksen löydöksiä voidaan pitää negatiivisina, sillä niissä ei havaittu aktiivisen stimulaation olevan sham-

stimulaatiota tehokkaampaa (34, 37). Negatiivisista tutkimuksista vain Holtzheimer et al. (2017) tekemän tutkimuksen potilasmäärää voidaan pitää kelvollisena. Osa sham-asetelmista oli toteutettu ns. crossover-vaiheina (36, 48). Tämä tarkoittaa, että samat potilaat osallistuivat vuorotellen sekä aktiivi- että sham-vaiheeseen. Kolmessa tutkimuksessa sham-asetelma aloitettiin muutaman viikon kuluessa stimulaattorin asennuksen jälkeen (34, 37, 42). Muissa tutkimuksissa sham-vaihetta edelsi pidempi stimulaatioparametrien optimointivaihe, Bergfeld et al. (2016) tekemässä tutkimuksessa optimointivaihe kesti jopa 52 viikkoa. Holzheimer et al. (2012) tekemää tutkimusta lukuun ottamatta kaikki tutkimukset tehtiin kaksoissokkoutettuna. Lisäksi tutkimukset erosivat toisistaan merkittävästi potilaiden valintakriteerien suhteen. Puidgemont et al. (2015) tutkimuksessa oli valittu DBS-hoidon ansiosta vakaassa remissiossa olevat potilaat (HDRS-17 < 8 p), kun muissa tutkimuksissa potilaiksi valikoituneet eivät olleet saaneet aiemmin DBS-hoitoa.



## 4 POHDINTA

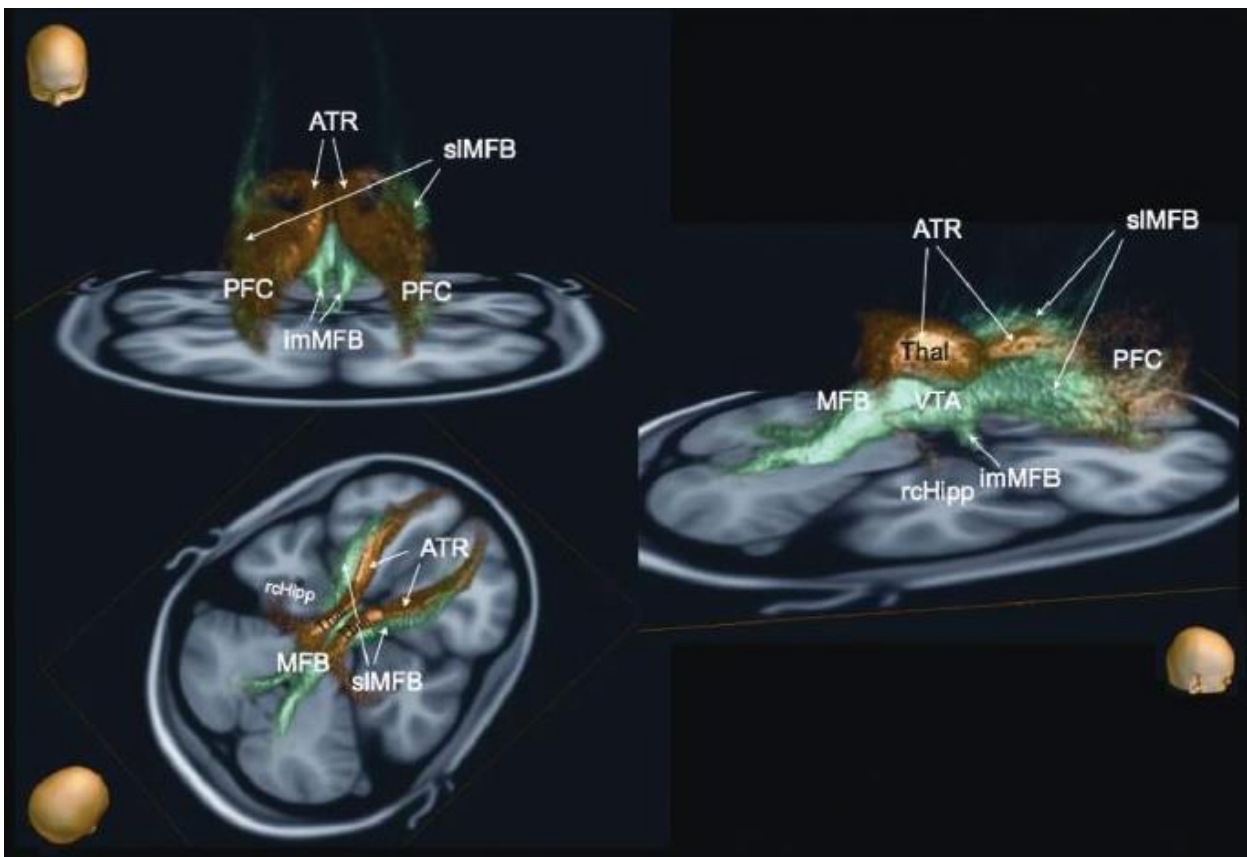
### 4.1 Target-ajattelun ongelmat

Aiemman näkemyksen mukaan masennuksen syväaivostimulaatiohoidossa on tärkeää paikantaa oikea stimuloitava tumake, jotta hoidon teho olisi mahdollisimman hyvä. Nykykäsityksen mukaan on kuitenkin tärkeämpää stimuloida oikeaa radastoa, kuin keskustella tehokkaimmasta stimulaatiokohteesta (46, 49).

Radastojen kulkureittien kolmiulotteista visualisointia kutsutaan traktografiaksi. Traktografia toteutetaan yleensä diffuusiotensorikuvantamisen avulla, jossa magneettikuvauksen avulla havaitaan vesimolekyyliliikettä ja törmäilyä hermokudoksessa (50). Kirjallisuudesta löytyy vain kaksi tutkimusta, joissa on käytetty diffuusiotensorikuvantamisen avulla luotua traktografiamallinnusta apuna elektrodin asennuskohdan määrittämisessä (31, 35). Muissa tutkimuksissa asennuskohta on määritelty yksinkertaisesti tietynä etäisyytenä jostakin merkkipisteestä. Ongelmallisen vanhanaikaisesta lähestymistavasta tekee kuitenkin se, että limbisen järjestelmän alueella anatomiassa on runsaasti varianssia ihmisten välillä. Asennuspaikan määrittämisen epätarkkuudesta ja radasto-ajattelun puutteesta johtuen useissa tutkimuksissa elektrodit eivät ole olleet olennaisten hermoverkkojen alueella (51), mikä voi omalta osaltaan selittää negatiivisia tutkimustuloksia. Traktografia-avusteisen asennuskohdan valinnan vaikutusta DBS-hoidon onnistumiseen ei ole vielä tutkittu. Lisäksi on vaikea arvioida, onko tutkimuksissa stimuloitu oikeita radastoja, sillä käytettyä elektrodin kontaktia ei tutkimuksissa yleensä ilmoitettu (51). Joistakin tutkimuksista puuttuu myös tieto käytetystä elektrodimallista, sillä kohtioiden etäisyys toisistaan on merkittävä seikka eksaktia stimulaatiokohtaa arvioidessa.

Masennuksen ja sen hoidon kannalta olennaisia radastoja oletetaan olevan MFB- (median forebrain bundle) ja ATR-radat (anteriorinen talaminen radiaatio), jotka on esitetty kuvassa 4. Kumpikin radastoista lähtee aivojen keskiosista ja suuntautuu otsalohkoja kohti. MFB-radasto on tärkein tunnetoimintoihin liittyvä hermorata, ja lisäksi se tuottaa palkitsemisjärjestelmälle

olennaisia neuropeptidejä, kuten hypokretiiniä. Oikein toimiessaan se saa aikaan euforisia tunteita ja psykologista energisyyttä, kun taas liian vähäinen toiminta liittyy masentuneisuuteen ja uupumukseen. MFB-rata alkaa hypotalamuksen takaosista, haarautuu ventraalisen tegmentaali alueen kohdalla ja ulottuu etuaivojen ja otsalohkojen emootioita prosessoiville alueille. MFB-radaston stimulaatio voi selittää NAcc- ja vALIC-syvääivostimulaation tehon masennuksen hoidossa. ATR-radasto kulkee MFB-radaston reittiä myötäillen, mutta sen toiminta liittyy todennäköisesti suruun ja ahdistukseen sekä niin sanottuun paniikkijärjestelmään. ATR-radaston hermosolut ulottuvat prefrontaalikorteksille saakka. Kummankin edellä mainitun radaston toiminta vaikuttaa emotionaaliseen tasapainoon. (49) Schaeffer et al. (2013) tekemässä tutkimuksessa stimuloitiin MFB:tä, mutta kyseisen tumakkeen stimuloiminen aiheutti osalle potilaista näköhäiriöitä, sillä MFB ja näköhermo sijaitsevat lähekkäin aivojen alaosissa. (31)



KUVA 4. MFB- JA ATR-RADASTOJEN KULKU. ATR = ANTERIORINEN TALAMINEN RADIAATIO, MFB = MEDIAN FOREBRAIN BUNDLE, IMMFB = INFEROMEDIAL MEDIAL FOREBRAIN BUNDLE, SLMFB = SUPERO-LATERAL MEDIAL FOREBRAIN BUNDLE, VTA = VENTRAL TEGMENTAL AREA. (49)

Riva-Posse et al. (2014) ovat puolestaan havainneet traktografian avulla, että kaikilla heidän aiemmassa tutkimuksessaan responssin saaneilla potilailla elektrodi on sijainnut samojen radastojen alueella, joskaan heidän kuvailemansa radastot eivät ole täysin yhteneväisiä MFB- ja ATR-ratojen kanssa. Radastot kulkivat stimuloidusta SCG:stä mediaaliselle frontaalikorteksille, cingulate-korteksille ja subkortikaalisiin nukleuksiin. (46)

## 4.2 Kirjallisuuden haasteet

Tutkimukset syväaivostimulaation tehosta masennuksen hoidossa ovat erittäin vaihtelevia. Yksi suurimmista ongelmista on, että traktografiaan perustuvaa stimulaatiokohteen määrittäystä on käytetty vain kahdessa tutkimuksessa, vaikka anatominen varanssi stimuloitavilla limbisillä alueilla on suurta. Tämän vuoksi emme voi olla varmoja onko radastoja, joiden oletetaan vaikuttavan masennus- ja ahdistuneisuusoireisiin, esim. MFB- ja ATR-ratoja stimuloitu. Lisäksi elektrodin sijainti on useissa tutkimuksissa ilmoitettu puutteellisesti, minkä vuoksi ei ole varmaa, onko tavoiteltuun stimulaatiokohteeseen päästy. Myös muita olennaisia tietoja on jätetty kertomatta raporteissa, esimerkiksi stimulaatioparametreista kerrottiin useissa tutkimuksissa vain alkuasetukset. Vaikka syväaivostimulaatiolla on viimeisten yli 15 vuoden aikana hoidettu lähes 300 masennuspotilasta, plasebo-kontrolloituihin tutkimuksiin osallistuneita potilaita on edelleen liian vähän.

### 4.2.1 Potilaiden valinta

On erittäin tärkeää tunnistaa potilaat, jotka hyötyvät syväaivostimulaatiohoidosta eniten. Tällöin voidaan kohdentaa kallis ja joitakin riskejä sisältävä hoito oikeille potilaille. Sopivien potilaiden valinta on mahdotonta ilman laajaa tietämystä syväaivostimulaatiohoidosta ja potilaan tilasta. Esimerkiksi Belgiassa potilaan sopivuutta arvioi usean yliopiston edustajista koostuva komitea, johon kuuluu psykiatreja, neurokirurgeja, neurologi ja lääketieteeseen liittyvään lakiin ja etiikkaan erikoistunut asiantuntija (52). Tutkimus potilasvalinnasta on kuitenkin vielä alkutekijöissä, eikä ole vielä varmaa minkälaiset depressiopotilaat hyötyvät DBS-hoidosta eniten. Lisäksi moniammatillinen yhteistyö erityisesti psykiatrin ja neurokirurgin välillä on avainasemassa hoidon onnistumiseksi.

Tutkimuksissa potilaiden valintakriteerit vaihtelivat kohtalaisen paljon. Kaikissa tutkimuksissa oli kuitenkin pyritty valitsemaan vaikeahoitoisia, syvästi masentuneita potilaita. Hoitoresistenssin asteen vaihtelu tutkimusten välillä saattaa kuitenkin aiheuttaa eroja tutkimustuloksiin, sillä mitä vaikeampi, pitkäkestoisempi ja hoitoresistentimpi potilaan masennus on, sitä huonompia hoitotulokset yleisesti ovat. Toisaalta myös psykiatriset komorbiditeetit lisäävät hoitoresistenssiä (53). Esimerkiksi ahdistushäiriötä tai persoonallisuushäiriötä masennuksen lisäksi sairastava potilas saa siis todennäköisesti huonompia hoitotuloksia kuin pelkkää unipolaarista masennustilaa sairastava. Toisaalta psykiatriset komorbiditeetit voivat heikentää potilaan elämänlaatua huomattavasti, jolloin syväaivostimulaatiohoidon mahdollinen antidepressiivinen vaikutus voi vaikuttaa elämänlaatuun merkittävästi heikommasta vasteesta huolimatta. Olisikin tärkeä pohtia, voidaanko syväaivostimulaatiolla hoitaa tiettyjä masennuksen lisäksi ilmeneviä komorbiditeetteja paremmin kuin toisia, sillä vaikkapa ahdistuneisuuteen annettava DBS-hoito kohdistuu samoihin targeteihin. Lisäksi tulisi tutkia, onko masennuksen erilaisilla oireityypeillä kuten atyyppisellä tai melankolisella masennuksella vaikutusta syväaivostimulaatiohoidon tehoon.

Crowell et al. (2015) kuvaavat artikkelissaan piirteitä, jotka yhdistävät responsin saaneita syväaivostimulaatiopotilaita. Ensinnäkin hyvä vaste hoitoon aiemmassa masennusjaksossa ennustaa hyvää hoitotulosta, erityisesti jos tähän liittyy parantunut toimintakyky masennusjaksojen välillä. Toisin sanoen DBS-hoitoon paremman vasteen saaneiden potilaiden kohdalla masennus on muuttunut hoitoresistentiksi, eikä ollut sellaista koko masennushistorian ajan. (54)

Hoidon onnistumisen kannalta on lisäksi olennaista, että potilas on masennuksestaan huolimatta yhteistyökykyinen ja motivoitunut hoitoa kohtaan. DBS-hoito ja stimulaatioparametrien säätö ovat pitkiä prosesseja, jotka vaativat kärsivällisyyttä niin potilaalta kuin psykiatriltakin. Sitoutumisongelmien vuoksi syväaivostimulaatiohoidon ulkopuolelle rajataan usein vaikeasta persoonallisuushäiriötä sairastavat potilaat.

#### 4.2.2 Masennuskyselyt

Kaikissa kirjallisuushaussa esiin tulleissa tutkimuksissa vastemuuttujana käytettiin masennuskyselyssä saatua pistemäärää. Käytössä olivat Hamiltonin depressioasteikko (HDRS) (55) ja Montgomery-Åsbergin depressioasteikko (MADRS) (9). Masennustestien käyttö on helppoa ja tehokasta. Lisäksi niillä saadaan luotua numeerinen muuttuja, jonka tilastollinen analysointi on mahdollista. Ne ovat toistettavia, standardoituja ja validoituja masennusoireiden mittaustyökaluja, eikä niille ole tällä hetkellä toimivampaa vaihtoehtoa. Toisaalta kyselyiden käytössä on myös monia ongelmia, jotka tulee ottaa huomioon masennustutkimuksia arvioitaessa.

Ensinnäkin kummassakaan käytetyssä masennuskyselyssä tutkijan tai omaisten näkemys potilaan masennuksen vaikeudesta ei juurikaan tule esille. MADRS:ssa ensimmäinen kysymys liittyy havaittuun masentuneisuuteen, mutta HDRS:ssa tällaista kysymystä ei ole lainkaan. Pitkään vaikeaa masennusta sairastaneiden kohdalla perhe havaitsee toimintakyvyn paranemisen usein jo ennen kuin potilas itse huomaa muutoksen entiseen, mikä heikentää mittareiden herkkyyttä. Toisaalta voidaan kysyä, onko vuosikymmeniä masennusta sairastaneen enää mahdollista huomata pieniä muutoksia mielialassa, jos alakuloisuudesta on tullut osa persoonaa. Lisäksi ongelmia tuottaa se, että käytetyt masennuskyselyt eivät kykene havaitsemaan kaikkia 2000-luvun masennuksen ilmenemismuotoja. HDRS on laadittu vuonna 1960 (55), ja MADRS vuonna 1979 (9). Epätyypillisen depression oireita, kuten ei oteta huomioon liikaunisuuutta tai kohonnuttu ruokahalua ei oteta arvioinneissa huomioon, ainoastaan unettomuus ja ruokahaluttomuus. Toisaalta asteikot eivät aina kykene mittaamaan kaikkein sairaimpien potilaiden oireistoa, jolloin he saavat hyvin vähän pisteitä oireiden vaikeusasteeseen nähden. Kolmas huolenaihe on eri testaajien välinen vaihtelu kyselyn pistemäärissä (nk. inter-rater variability). Kun potilas jaotellaan responsi- tai remissoryhmään, yhdenkin pisteen vaihtelulla voi olla merkitystä. Testaajien väliset poikkeavuudet voivat siis vääristää tutkimustuloksia tavalla, jota tutkimuksissa ei ole otettu huomioon.

Kyselyiden käyttö aiheutti myös ongelmia tutkimusten vertailussa. HDRS:sta oli käytetty 17, 24 ja 28 kysymystä sisältävää versiota. Remissiokriteerit tosin olivat samat (<10p) sekä 24 että 28 kysymystä sisältäneissä tutkimuksissa. Toisaalta joissakin tutkimuksissa oli käytetty MADRS:a.

MADRS:n ja HDRS:n eroa sekä remissio- ja responssikriteerien määrittämisen tärkeyttä kuvaa hyvin Malone et al. (2009) tekemä tutkimus, jossa MADRS:a käyttämällä saatiin HDRS:a korkeammat remissio- ja responssiprosentit (kummallakin asteikolla remissio-kriteerinä <10p) (44). Toisaalta myös lisämuuttujina käytetyt muut tutkimukset vaihtelivat huomattavasti tutkimusten välillä. Esimerkiksi toimintakykyä mittaavaa GAF-asteikkoa ei oltu käytetty kaikissa tutkimuksissa. Yhtenäisempi linja masennuskyselyiden ja lisämuuttujien käytössä helpottaisi meta-analyysointia merkittävästi. Lisäksi masennuskyselyistä saatavaa dataa erilaisten oirekokonaisuuksien muuttumisesta julkaistiin harmillisen harvassa tutkimuksessa.

#### 4.2.3 Stimulaatioparametrien optimointi

Stimulaatioparametrien, eli jännitteen, virran, pulssin leveyden ja taajuuden optimointi ovat erittäin olennainen osa DBS-hoitoa. Parametrit ovat kuitenkin erilaisia potilaskohtaisesti, mikä vaikeuttaa tutkimusten vertailua. Toisaalta stimulaatioparametrien tarkkoja säätöohjelmia tai käytettyjä elektrodeja ei ole ilmoitettu riittävällä tasolla yhdessäkään tutkimuksessa. Yleensä ilmoitettiin vain aloitusparametrit, tai keskimääräiset arvot. Monissa tutkimuksissa kerrottiin myös, että optimoinnin kohteena oli lähinnä stimulaation jännite tai virta. Pulssin leveyttä säädettiin muutamassa tutkimuksessa.

On huomioitava, että potilaiden välisen vaihtelun lisäksi myös elektrodin sijainti vaikuttaa stimulaatioparametreihin. Haastetta lisää myös se, että eri parametrien vaikutuksesta masennusoireisiin on hyvin vähän tietoa. Erityisesti stimulaation taajuuden vaikutus oireisiin on laajalti tuntematon. Lisäksi on tärkeää kokeilla käytetyn elektrodikontaktin vaihtamista, jos syväaivostimulaatiohoito ei tuota haluttua tulosta. Tulevaisuudessa parametrien ilmoittaminen tarkasti kirjallisuudessa on hyvin tärkeää, jotta voidaan selvittää eri parametrien vaikutuksia hoidon tuloksiin ja analysoida parametrien vaikutusta masennuksen erilaisiin oirekuviin.

#### 4.2.4 Sham-asetelmien ongelmat

Tutkimusasetelmat vaihtelivat eniten sham-kontrolloiduissa tutkimuksissa. Vaihtelua esiintyi niin tutkimusten keston, potilasmäärien kuin stimulaatioparametrien säädön suhteen. Dougherty et al.

(2015) ja Holtzheimer et al. (2017) tekemissä tutkimuksissa eroa sham-stimulaation ja aktiivisen stimulaation tehon välillä ei havaittu. Bergfeld et al. (2016) puolestaan havaitsivat tutkimuksessaan selvän eron ryhmien välillä. Sham-kontrolloituja tutkimuksia on vertailtu taulukossa 5.

TAULUKKO 5. KONTROLLOITUJEN SHAM-ASETELMIEN VERTAILUA.

	Dougherty et al. (2015)	Bergfeld et al. (2016)	Holtzheimer et al. (2017)
Tutkimusasetelman hyvät puolet	16 vko kesto	Jopa 1v optimointivaihe	6kk kesto Paljon potilaita (n=90)
Tutkimusasetelman ongelmat	Lyhyt optimointivaihe (1 vrk) Ei traktografiaa Vähän potilaita (n=15)	12 vko kesto Ei traktografiaa Elektrodi ei targetissa (51) Vähän potilaita (n=16)	Lyhyt optimointivaihe (1-2 vrk) Ei traktografiaa

Hiljattain keskustelua on herättänyt erityisesti Holtzheimer et al. (2017) tekemä tutkimus (34). Heidän laatimansa Lancet Psychiatryssa julkaistu, paljon julkisuutta saanut negatiiviseksi jäänyt tutkimustulos on herättänyt kysymyksiä syväaivostimulaatiohoidon toimivuudesta masennuksen hoidossa. Tutkimusta voidaan kritisoida useista syistä. Ensinnäkin 12 kuukauden kohdalla kummassakin ryhmässä responssin oli saanut noin 20 % potilaista ja remissiossa oli noin 5 %. Yhteenlaskettu vasteprosentti 12 kk kohdalla on aiemmissa, avoimia sarjoja sisältäneissä tutkimuksissa ollut 47 % (n=77) ja remissiossa on ollut 30 % potilaista (35). Holtzheimer et al. (2017) saamat tulokset ovat siis heikkoja muihin tutkimuksiin verrattuna. Tämä herättää kysymyksiä elektrodin oikeasta sijainnista. Elektrodin asennuskohta suunniteltiin kuvassa MRI:n perusteella muiden sham-kontrolloitujen tutkimusten tapaan, eikä traktogramäärityksiä käytetty. Lisäksi Holtzheimer et al. (2017) ovat aliarvioineet stimulaatioparametrien optimoinnin tärkeyden. Parametrien säätämiseen käytettiin vain muutama päivä, vaikka masennusta lievittävän vaikutuksen aikaansaamiseksi on erittäin tärkeää käyttää riittävästi aikaa yksilöllisten parametrien säätämiseen (36). Lisäksi lyhyen optimointivaiheen puitteissa ei ole mahdollista havaita hitaasti esiin tulevia haittavaikutuksia.

### 4.3 Etiikka

Syvääivostimulaatio on invasiivinen, kirurginen hoitomuoto, joten siihen liittyy myös riskejä. Hyöty-haitta -suhdetta pohtiessa täytyy kuitenkin muistaa potilaiden vuosien aikana kokema kärsimys ja toimintakyvyn menetys. DBS-hoidon avulla voidaan tarjota pitkään vakavasta masennusta kärsineelle uudenlainen hoitokokeilu, jonka avulla potilas todellakin voi toipua kaikkiin elämän osa-alueisiin vaikuttavasta depressiosta. Toisaalta on tärkeää, että potilas ei pidä syväivostimulaatiota viimeisenä mahdollisuutenaan, jotta hoidon aikana mahdolliset psyykkisen tilan vaihtelut eivät johda itsemurhaan. Itsemurhien ehkäisyssä erityisen tärkeää on tarkka seuranta ja potilaan tuki. Hoitoresistenttiä masennusta sairastavilla itsemurhariski on muutoinkin korkea, mutta se ei haittavaikutusten lukumäärän perusteella vaikuta kohoavan syväivostimulaatiohoitoa käytettäessä. DBS-hoidon aikana joillakin potilailla on kuvattu masennuksen pahenemisvaiheita tai ahdistusta, jotka ovat usein esiintyneet hoidon alkuvaiheessa. Osa psykiatrisista haitoista liittyy akun tyhjenemiseen, minkä vuoksi akun täyttöasteen seurantaan tulisi kiinnittää huomiota DBS-hoidon seurannassa. Myös itse kirurginen operaatio aiheuttaa omat riskinsä, ja kirjallisuudessa onkin kuvattu muutamia infektioita ja aivoverenvuotoja, joista ei kuitenkaan ole aiheutunut pysyvää haittaa potilaalle.

DBS-hoidon vaikutuksia potilaan kognitiivisiin toimintoihin on myös tutkittu. Serra-Blasco et al. (2015) eivät havainneet pitkäaikaisen SCG-stimulaation heikentävän kognitiivisia toimintoja kuten kielellisiä taitoja ja tarkkaavaisuutta, mutta muistitoiminnot paranivat hieman (56). Bogod et al. (2014) tosin raportoivat, että heidän tutkimansa potilaat olivat itse kuvailleet muistikatkoksia, puhevaikeuksia ja sanojen löytämisen vaikeutta (57). Neuropsykologisin testein mitattuna heidän eivät kuitenkaan havainneet muutosta potilaiden kognitiivisessa toimintakyvyssä (57). Myöskään VC/VS-stimulaatiota saaneilla potilailla ei havaittu muutoksia kognitiivisissa toiminnoissa (58). Saatavilla olevien tutkimusten perusteella syväivostimulaatiolla ei näyttäisi olevan juurikaan vaikutusta potilaan kognitioon.

Lisäksi on muistettava DBS-tutkimuksen merkitys masennuksen neuroanatomian ymmärtämisen lisäämisessä. Tieto depression biologiasta, erityisesti MFB- ja ATR-radastojen toiminnasta ja



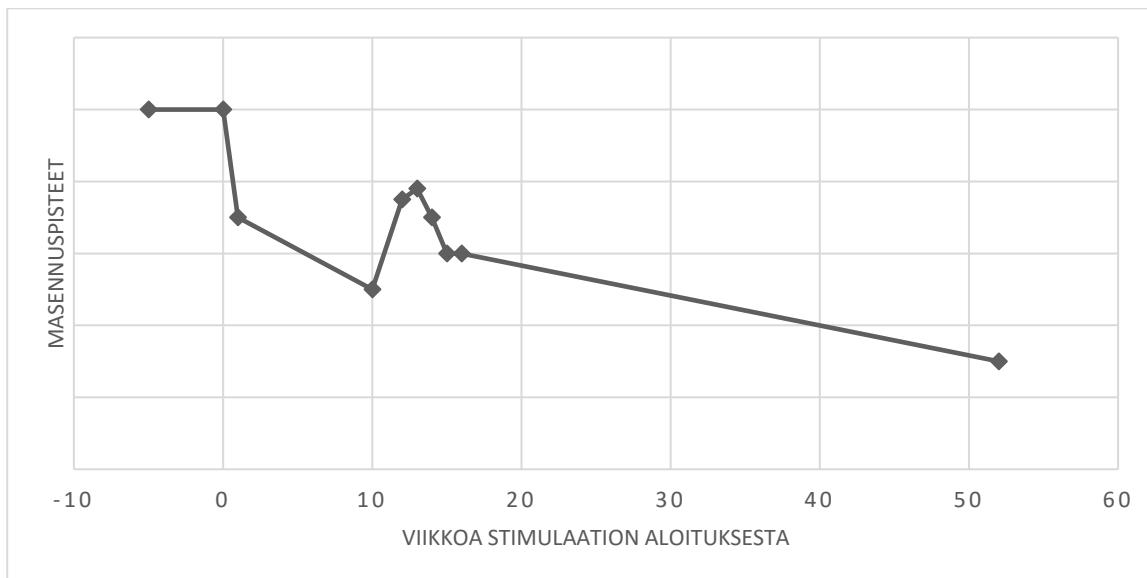
stimulaation vaikutuksista on tärkeää myös depression liittyvän stigman vähentämisestä.

Masennus on sairaus, jonka aiheuttamaa kärsimystä ja tuskaa tule vähätellä.

#### 4.4 DBS:n käyttökelpoisuus masennuksen hoidossa

Kirjallisuuden perusteella syväaivostimulaatio vaikuttaa lupaavalta hoitomuodolta hoitoresistenttiä masennusta sairastaville potilaille. On kuitenkin erittäin tärkeää, että sekä psykiatri että potilas ovat tietoisia responsin vaihtelusta syväaivostimulaatiohoidon ensimmäisen vuoden aikana. Kuten kuvaajassa 1 on esitetty, masennusoireet alkavat helpottaa melko pian leikkauksen jälkeen, kunnes 10-12 viikon kohdalla masennusoireet usein lisääntyvät (54). Mieliä on aiempaa huonompi noin neljän viikon ajan (54). Erityisesti tämän huononemismuutoksen aikana seurannan tärkeys on muistettava ja itsemurhariski otettava huomioon potilaan hoidossa. Noin 14-16 viikkoa stimulaation aloittamisesta masennusoireet alkavat keskimäärin uudelleen vähentyä (54). Oireet vähentyvät hitaasti jopa vuosien ajan, joskin noin vuosi stimulaation aloittamisen jälkeen suurin osa antidepressiivisestä vaikutuksesta on havaittavissa (54).

KUVAAJA 1. VIITTEELLINEN ESITYS MASENNUSPISTEIDEN MUUTOKSESTA STIMULAATION AIKANA.



Hoitoresistenttiä masennusta sairastavien potilaiden elämänlaatu ja toimintakyky heikentyvät huomattavasti. Onkin aiheellista pohtia, ovatko tutkimuksissa käytetyt responsi- ja remissiokriteerit vaikeaa hoitoresistenttiä masennusta sairastaville potilaille sopivia

hoitotavoitteita. Vaikka potilas ei täyttäisikään tutkimuksessa määriteltyjä responsi- tai remissiokriteerejä hoitoa saatuaan, hänen elämänlaatunsa kohentuminen on jo itsessään tärkeää.

## 4.5 Tulevaisuus

Vaikka masennuksen syväaivostimulaatiohoidon tutkimusta on tehty jo 15 vuoden ajan, paljon on vielä selvittämättä. Erityisesti viime vuosina selville saatu tieto MFB- ja ATR-radastoista lisää tarvetta uudentalaiselle tutkimusotteelle. Jatkossa masennuksen DBS-tutkimuksissa olennaisiksi lähtökohdiksi nousevat asianmukaisesti toteutettu traktografia ja potilaskohtainen elektrodin sijainti. On myös tärkeää tutkia, minkälainen stimulaatio on tehokkainta masennuksen hoidossa – mikä on elektrodin sopivin sijainti radastoihin nähden ja minkälaiset stimulaatioparametrit tuottavat parhaat tulokset. Stimulaatioparametreista erityisesti taajuuden ja pulssin leveyden vaikutukset masennusoireisiin ovat huonosti tunnettuja.

On myös tärkeää tutkia tarkemmin komorbiditeettien vaikutusta hoidon tehokkuuteen, jotta syväaivostimulaatiohoito voidaan kohdistaa oikeille potilaille. Koska monilla hoitoresistenttiä masennusta sairastavilla potilailla on psykiatrisia komorbiditeetteja, olisi tärkeää tutkia voidaanko esimerkiksi masennusta ja ahdistusta hoitaa samalla elektrodilla tai stimulaatiolla. Myös erilaisten masennuksen oirekuvien huomioiminen analyyseissa olisi suotavaa hoidon kohdistamisen onnistumisen takaamiseksi. On esimerkiksi ehdotettu, että DBS-hoito voisi olla tehokkaimmillaan melankolista masennusoireistoa hoidettaessa (59).

Myös tutkimusasetelmiin olisi syytä kiinnittää enemmän huomiota erityisesti sham-kontrolloituja tutkimuksia tehdessä. Traktografian lisäksi riittävä stimulaatioparametrien säätöaika ja tutkimuksen kesto ovat olennaisia tekijöitä onnistuneessa tutkimussuunnitelmassa. Schalepferin tutkimusryhmältä onkin tulossa uusi, FORESEII:ksi nimetty sham-kontrolloitu tutkimus, joka vaikuttaa mielenkiintoiselta (60). Lisäksi olisi tärkeää pohtia kriittisesti käytettyjä kyselytutkimuksia, ja ottaa huomioon myös omaisten ja hoitohenkilökunnan näkemys potilaan voinnin kehittymisestä.

Myös tekniikan kehitymisellä on oma roolinsa DBS-hoidon muuttumisessa. Akun loppumiseen liittyvät ongelmat ovat jo nyt ratkaistavissa ladattavien akkujen avulla. Lisäksi nk. closed-loop DBS-laitteiden avulla akunkulutus vähenee entisestään, kun stimulaatiota voidaan jatkossa antaa vain tarvittaessa jatkuvan stimulaation sijaan.

## 5 LÄHTEET

1. Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, ym. toim. Psykiatria. Helsinki: Duodecim 2017.
2. Depressio. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Lääkäriseura Duodecim 2016. Saatavilla internetissä: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
3. World Health Organisation. Depression - Fact sheet. Geneve: WHO 2017.  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>. Viitattu 9.9.2017.
4. World Health Organisation. Data and statistics. Geneve: WHO 2017.  
<http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/data-and-statistics>. Viitattu 13.9.2017.
5. Markkula N, Suvisaari J, Saarni SI ym. Prevalence and correlates of major depressive disorder and dysthymia in an eleven-year follow-up - results from the finnish health 2011 survey. J Affect Disord. 2015;173:73-80.
6. Suomen virallinen tilasto (SVT): Kuolemansyyt [verkkojulkaisu] [Internet].; 2015 [cited 9.9.2017]. Available from: [http://www.stat.fi/til/ksyyt/2015/ksyyt\\_2015\\_2016-12-30\\_tie\\_001\\_fi.html](http://www.stat.fi/til/ksyyt/2015/ksyyt_2015_2016-12-30_tie_001_fi.html).
7. Matrix. Economic analysis of workplace mental health promotion and mental disorder prevention programmes and of their potential contribution to EU health, social and economic policy objectives. Matrix - Executive Agency for Health and Consumers: 2013.
8. Jääskeläinen E, Miettunen J. Psykiatriset arviointiasteikot kliinisessä työssä. Duodecim 2011;127:1719.
9. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. The British Journal of Psychiatry 1979;134(4):382-9.
10. Isometsä E. Masennuksen hoitoperiaatteet. Kirjassa: Kampman O, Heiskanen T, Holi M, ym. toim. Masennus. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017. s. 66-67.
11. Korpi E, Piepponen P. Masennus sairautena. Kirjassa: Pelkonen O, Ruskoaho H, Hakkola J, ym. toim. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim; 2017.
12. Isometsä E, Leinonen E. Trisykliset masennuslääkkeet. Kirjassa: Kampman O, Heiskanen T, Holi M, ym. toim. Masennus. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim; 2017. s. 78-79.
13. Isometsä E, Leinonen E. Muut masennuslääkkeet. Kirjassa: Kampman O, Heiskanen T, Holi M, ym. toim. Masennus. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim; 2017. s. 79-80.

14. Kontunen J. Psykoterapian auttavat tekijät ja haitat. Kirjassa: Kampman O, Heiskanen T, Holi M, ym. toim. Masennus. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim; 2017. s. 86-87.
15. Kansaneläkelaitos. Kuntoutuspsykoterapia. Helsinki: KELA, 2017.  
<http://www.kela.fi/kuntoutuspsykoterapia>. Viitattu 22.9.2017.
16. Isometsä E, Leinonen E. Aivojen sähköhoito ja magneettistimulaatio masennuksen hoidossa. Kirjassa: Kampman O, Heiskanen T, Holi M, ym. toim. Masennus. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim; 2017. s. 81-82.
17. American Psychiatric Association. Committee on Electroconvulsive Therapy. The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training, and privileging: a task force report of the American Psychiatric Association. 2nd ed. United States: American Psychiatric Association 2001.
18. Semkovska M, McLoughlin DM. Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2010;68(6):568-77.
19. Taiminen T. Lääkeresistentin masennuksen hoito. *Duodecim*. 2013;20(129):2149-56.
20. Perera T, George MS, Grammer G, ym. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimulation* 2016;9(3):336-46.
21. Taiminen T. Ketamiini masennuksen hoitona. *Duodecim*. 2017;133:52-60.
22. Albert U, Maina G, Aguglia A, ym. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant mood disorders: a long-term naturalistic study. *BMC Psychiatry* 2015;31;15:64.
23. Hartikainen K. Syväaivostimulaatiohoidon vaikutus tiedonkäsittely ja tunnetoimintoihin. *Suomen lääkärilehti*. 2015;70(9):539-46.
24. 3 Articles On Deep Brain Stimulation and Treating Neurological Disorders [Internet]. Montclair student neuroscience association 2017 <https://www.msumsna.com/single-post/2017/04/30/3-Articles-On-Deep-Brain-Stimulation-and-Treating-Neurological-Disorders>. Viitattu 15.10.2017.
25. Kohl S, Schönherr DM, Luigjes J, ym. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive compulsive disorder: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2014;14(1):214.
26. Vedam-Mai V, van Battum EY, Kamphuis W, ym. Deep brain stimulation and the role of astrocytes. *Mol Psychiatry* 2012;17(2):124-31.
27. Jimenez-Sanchez L, Castane A, Perez-Caballero L, ym. Activation of AMPA Receptors Mediates the Antidepressant Action of Deep Brain Stimulation of the Infralimbic Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex* 2016;26(6):2778-89.

28. Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S, ym. Deep brain stimulation of the human reward system for major depression--rationale, outcomes and outlook. *Neuropsychopharmacology* 2014;39(6):1303-14.
29. Soinila S. Väliaivot. Kirjassa: Soinila S, Kaste M, toim. *Neurologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim; 2015.
30. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, ym. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2008;64(6):461-7.
31. Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S, ym. Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2013;73(12):1204-12.
32. Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A, ym. Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation Decreases Ratings of Depression and Anxiety in Treatment-Resistant Depression. *Biological Psychiatry* 2010;67(2):110-6.
33. Illustration from *Anatomy & Physiology* [Internet]. Rice University 2013 <http://cnx.org/content/col11496/1.6/>. Viitattu 22.10.2017.
34. Holtzheimer PE, Husain MM, Lisanby SH, ym. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a multisite, randomised, sham-controlled trial. *The Lancet Psychiatry* 2017 Oct 04.
35. Riva-Posse P, Choi KS, Holtzheimer PE, ym. A connectomic approach for subcallosal cingulate deep brain stimulation surgery: prospective targeting in treatment-resistant depression. *Mol Psychiatry* 2017 Apr 11.
36. Bergfeld IO, Mantione M, Hoogendoorn MLC, ym. Deep Brain Stimulation of the Ventral Anterior Limb of the Internal Capsule for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2016;73(5):456-64.
37. Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, ym. A Randomized Sham-Controlled Trial of Deep Brain Stimulation of the Ventral Capsule/Ventral Striatum for Chronic Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry* 2015;78(4):240-8.
38. Merkl A, Schneider G, Schonecker T, ym. Antidepressant effects after short-term and chronic stimulation of the subgenual cingulate gyrus in treatment-resistant depression. *Exp Neurol* 2013;249:160-8.
39. Lozano AM, Giacobbe P, Hamani C, ym. A multicenter pilot study of subcallosal cingulate area deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *J Neurosurg* 2012;116(2):315-22.
40. Puigdemont D, Perez-Egea R, Portella MJ, ym. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus: further evidence in treatment-resistant major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2012;15(1):121-33.

41. Bewernick BH, Kayser S, Sturm V, ym. Long-term effects of nucleus accumbens deep brain stimulation in treatment-resistant depression: evidence for sustained efficacy. *Neuropsychopharmacology* 2012;37(9):1975-85.
42. Holtzheimer PE, Kelley ME, Gross RE, ym. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69(2):150-8.
43. Kennedy SH, Giacobbe P, Rizvi SJ, ym. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. *Am J Psychiatry* 2011;168(5):502-10.
44. Malone DA, Dougherty DD, Rezai AR, ym. Deep Brain Stimulation of the Ventral Capsule/Ventral Striatum for Treatment-Resistant Depression. *Biological Psychiatry* 2009;65(4):267-75.
45. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, ym. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005;45(5):651-60.
46. Riva-Posse P, Choi KS, Holtzheimer PE, ym. Defining critical white matter pathways mediating successful subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2014;76(12):963-9.
47. Olin B, Jayewardene AK, Bunker M, ym. Mortality and suicide risk in treatment-resistant depression: an observational study of the long-term impact of intervention. *PloS one*. 2012;7(10):e48002.
48. Puigdemont D, Portella M, Perez-Egea R, ym. A randomized double-blind crossover trial of deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus in patients with treatment-resistant depression: a pilot study of relapse prevention. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 2015;40(4):224-31.
49. Coenen VA, Panksepp J, Hurwitz TA, ym. Human Medial Forebrain Bundle (MFB) and Anterior Thalamic Radiation (ATR): Imaging of Two Major Subcortical Pathways and the Dynamic Balance of Opposite Affects in Understanding Depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2012;24(2):223-36.
50. Hiltunen J, Seppä M, Hari R. Diffuusi-otensorikuvaus hermoratojen tutkimuksessa. *Duodecim* 2007;123(15):1851.
51. Lehtimäki K. Psykiatrisen neuromodulaation anatomia. Luento. Psykiatripäivät. 2017.
52. Gabriels L, Nuttin B, Cosyns P. Applicants for stereotactic neurosurgery for psychiatric disorders: role of the Flemish advisory board. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2008;117(5):381-9.
53. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry* 2003;53(8):649-59.

54. Crowell AL, Garlow SJ, Riva-Posse P, ym. Characterizing the therapeutic response to deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a single center long-term perspective. *Frontiers in integrative neuroscience* 2015;9:41.
55. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56-62.
56. Serra-Blasco M, de Vita S, Rodriguez MR, ym. Cognitive functioning after deep brain stimulation in subcallosal cingulate gyrus for treatment-resistant depression: an exploratory study. *Psychiatry Res* 2015;225(3):341-6.
57. Bogod NM, Sinden M, Woo C, ym. Long-term neuropsychological safety of subgenual cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences* 2014;26(2):126-33.
58. Kubu CS, Brelje T, Butters MA, ym. Cognitive outcome after ventral capsule/ventral striatum stimulation for treatment-resistant major depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2017;88(3):262-5.
59. Mosley PE, Marsh R, Carter A. Deep brain stimulation for depression: Scientific issues and future directions. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 2015;49(11):967-78.
60. Schlaepfer T. Deep Brain Stimulation of the Superolateral Branch of the Medial Forebrain Bundle (slMFB) for the Treatment of Refractory Major Depression (FORESEED). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01778790?term=coenen&cond=major+depression&rank=2>. Viitattu 20.12.2017.