

Sara Urpalainen

**ECT-HOIDON VASTETTA ENNUSTAVAT  
VEREN BIOMARKKERIT  
MASENNUSPOTILAILLA**

Systemaattinen kirjallisuuskatsaus

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Elokuu 2024

# TIIVISTELMÄ

Sara Urpalainen: ECT-hoidon vastetta ennustavat veren biomarkerit masennuspotilailla: systemaattinen kirjallisuuskatsaus  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen lisensiaatin koulutusohjelma  
Elokuu 2024

---

Aivojen sähköhoitoa (Electroconvulsive therapy, ECT) hyödynnetään vaikea-asteisen ja psykoottisen masennuksen hoidossa erityisesti silloin, kun tarvitaan nopea vaste hoidolle tai lääkkeillä ei saavuteta riittävää vastetta. Masennuksen lisäksi ECT-hoidolla on myös muita käyttöaiheita, kuten mania, skitsofrenian affektiiviset oireet ja muulle hoidolle reagoimattomat psykoosioireet. ECT-hoidossa elektrodien kautta kalloon johdettu sähkövirta aiheuttaa epileptisen purkauksen ja yleistyneen kouristuskohtauksen. Epileptinen purkaus ja kouristus ovat välttämättömiä ECT-hoidon vasteen saavuttamiseksi, mutta hoidon vaikutusmekanismi ei ole täysin selvillä. Tämän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli tutkia, voiko veren perustason biomarkeripitoisuuksien perusteella täsmälääketieteen mukaisesti tunnistaa masennuspotilaita, jotka todennäköisimmin hyötyvät ECT-hoidosta.

Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen hakulausekkeessa yhdistettiin seuraavat kokonaisuudet: ECT-hoito, masennus, veren biomarkerit ja hoidon vaste. Haku rajattiin englanninkielisiin artikkeleihin, jotka oli julkaistu viimeisen 10 vuoden aikana. Kirjallisuushaku suoritettiin Pubmed-tietokannassa, ja sillä saatiin 30 hakukriteerit täyttävää tulosta. Tutkimukset olivat havainnoivia tutkimuksia, joissa seurattiin masennuspotilaita, jotka olivat ohjautuneet ECT-hoitoon kliinisen arvion perusteella. Osassa tutkimuksista oli mukana terve kontrolliryhmä.

Tutkituimmat veren biomarkerit olivat BDNF (brain-derived neurotrophic factor) ja erilaiset immuunimarkerit. Lisäksi tutkimukset käsitelivät kynureniini-aineenvaihduntareitin metaboliitteja ja B-vitamiineja, verisuonen endoteelin kasvutekijä-A:ta (VEGF-A), S100B-proteiinia, lähetti- ja mikro-RNA-pitoisuuksia sekä klotho-proteiinia. Tutkimuksissa potilaat jaettiin yleensä ryhmiin sen perusteella, saavuttiko potilas hoidon myötä vasteen tai elpymän. Tämän jälkeen ennen hoitoa mitattuja veren biomarkeripitoisuuksia verrattiin ryhmien välillä. Tutkimuksissa saatettiin lisäksi havainnoida biomarkeripitoisuuksien muutoksen suhdetta vasteen tai elpymän saavuttamiseen, mutta tämä ei ollut tutkimuskysymyksen kannalta olennaista.

Mikään yksittäinen biomarkeri ei osoittanut varmasti toimivuuttaan hoitovasteen ennustajana. BDNF:n osalta sekä korkeampien että matalampien pitoisuuksien osoitettiin ennustavan toipumista. Suuressa osassa tutkimuksista perustason pitoisuuksien ja vasteen tai elpymän välillä ei havaittu yhteyttä. Immuunimarkkereiden osalta korkeampien perustason CRP- sekä IL-6-pitoisuuksien osoitettiin viittaavan vasteen tai elpymän saavuttamiseen, kun taas matalammat perustason TNF- $\alpha$ - ja naisilla matalammat IL-8-pitoisuudet ennustivat myös parempaa hoitotulosta. Ristiriitaisia tuloksia saattaa osaltaan selittää pienet otoskoot tutkimuksen luonne huomioiden sekä tutkittavien biomarkkereiden suuri määrä.

Avainsanat: ECT, aivojen sähköhoito, masennus, biomarkeri, vaste, elpymä

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -ohjelmalla.

# TEKOÄLYN KÄYTTÖ OPINNÄYTTEESSÄ

Opinnäytteessäni on käytetty tekoälysovelluksia:

- Ei
- Kyllä

Olen tietoinen siitä, että olen täysin vastuussa koko opinnäytteeni sisällöstä, mukaan lukien osat, joissa on hyödynnetty tekoälyä, ja hyväksyn vastuun mahdollisista eettisten ohjeiden rikkomuksista.

# SISÄLLYSLUETTELO

1	JOHDANTO .....	1
1.1	Masennus.....	1
1.2	ECT.....	3
1.3	Täsmälääketiede .....	5
1.4	BDNF.....	5
1.5	Inflammatoriset markkerit .....	6
1.6	Kynureniini-aineenvaihduntareitti ja B-vitamiinit.....	7
1.7	Verisuonen endoteelin kasvutekijä-A (VEGF-A).....	8
1.8	S100B-proteiini.....	9
1.9	mRNA ja miRNA.....	9
1.10	Klotho .....	10
2	TUTKIMUSMETODI.....	11
3	TULOKSET .....	12
3.1	BDNF.....	13
3.2	Inflammatoriset markkerit .....	17
3.3	Kynureniini-aineenvaihduntareitti ja B-vitamiinit.....	20
3.4	Verisuonen endoteelin kasvutekijä-A (VEGF-A).....	22
3.5	S100B-proteiini.....	22
3.6	mRNA ja miRNA.....	24
3.7	Klotho .....	25
4	POHDINTA.....	26
5	LÄHTEET .....	29

# 1 JOHDANTO

## 1.1 MASENNUS

Depressiota eli masennusta sairastaa maailmassa noin 280 miljoonaa ihmistä (1). Masennus vaikuttaa huomattavasti toimintakykyyn ja onkin merkittävä syy työkyvyttömyyteen (2). Depression Käypä Hoito -suosituksessa todetaan 2/3 itsemurhasta liittyvän masennukseen (3). Masennus aiheuttaa inhimillistä kärsimystä sekä sairastuneelle, että hänen lähipiirilleen ja lisäksi huomattavia kuluja yhteiskunnalle.

Masentunut mieliala, mielihyvän menettäminen ja vähentyneet voimavarat ovat kolme masennuksen pääoiretta. Lääkärin tekemään masennusdiagnoosiin kuuluu ICD-10-luokituksen mukaan vähintään kaksi pääoiretta sekä muita oireita. Yhteensä oireita tulee olla vähintään neljä. Muita oireita ovat itsetuottamuksen väheneminen, perusteettomat itsesyytökset, toistuva itsetuhoisuus tai itsemurhaan ja kuolemaan liittyvät ajatukset, keskittymisvaikeus, psykomotorinen muutos, unihäiriöt ja ruokahalun muutos, johon liittyy painon muutos. (3)

Masennuksen tiedetään olevan osin perinnöllinen sairaus. Lisäksi sairauden puhkeamiselle altistavat ympäristötekijät, kuten traumat ja muut vaikeat elämäntapahtumat. Naiset sairastuvat selkeästi useammin masennukseen kuin miehet. Masennus jaetaan eri luokkiin sen vaikeusasteen mukaan: lievä, keskivaikea ja vaikea masennus. Lisäksi osalla masennukseen voi liittyä psykoottisia oireita, kuten harhaluuloisuutta ja aistiharhoja, jolloin kyseessä on psykoottinen masennus. Masennusjaksoja esiintyy myös kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä, johon kuuluu lisäksi maniajaksoja. (3)

Masennuksen vaikeusaste määritetään ICD-10-tautiluokituksen mukaan lääkärin toimesta oireiden lukumäärän perusteella (3). Lisäksi masennuksen vaikeusasteen arvioinnissa voidaan hyödyntää erilaisia arviointiasteikkoja, kuten MADRS- (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) ja HAMD-

asteikkoja (Hamilton Depression Rating Scale). Näissä kyselyissä terveydenhuollon ammattilainen pisteyttää potilaan haastattelun perusteella masennuksen tyyppioireita niiden vaikeusasteen mukaisesti. Lopuksi saadut pisteet lasketaan yhteen ja tulos antaa viitteitä masennuksen vaikeusasteesta. Kyselyille on määritetty tietyt pisterajat masennuksen vaikeusasteen arvioimiseksi. MADRS ja HAMD-asteikoilla pistemäärä 0-7 tarkoittaa "normaalia mielialaa". MADRS-asteikolla pisteet 31-43 viittaavat vaikea-asteiseen masennustilaan. Maksimipistemäärä MADRS-asteikolla on 60. HAMD-asteikolla yli 15 pistettä viittaa vaikea-asteiseen masennukseen. Edellä mainituilla arviointiasteikoilla voidaan myös mitata masennuksen hoidon vastetta. (4) Lisäksi BDI-asteikko (Beckin depressioasteikko) toimii masennuksen vaikeusasteen selvittämisessä. Potilas voi täyttää kyselyn itsenäisesti. (5) Edellä mainittuja arviointiasteikkoja voidaan käyttää apuvälineinä etenkin masennuksen seulonnassa ja hoitovasteen seurannassa sekä kliinisessä työssä että tutkimuskäytössä, mutta ei suoraan diagnostisina masennuksen vaikeusastetta arvioidessa.

ECT-hoidon sekä masennuksen lääkehoidon vastetta kuvataan vaste (response) ja elpymä (remissio) -termeillä. Termien määritelmät vaihtelevat tutkimuksen mukaan. Vaste määritellään yleensä tilanteena, jossa potilaan saama arviointiasteikon pistemäärä on vähentynyt yli 50 % alkutilanteeseen nähden. Toisinaan vasteen kriteerinä voi olla edellisen lisäksi asteikon tietty pisteraja. Elpymä taas määritellään usein arviointiasteikon tietyinä pisterajana. Määritelmään voi kuulua myös pistemäärän pysyminen alle pisterajan kahden viikon ajan. Esimerkkinä Ryan et al. 2022 tutkimuksessa elpymän määritelmään kuuluu vähintään 60 %:n pistevähenemä HAMD-asteikolla hoidon loppuun mennessä alkupisteisiin verrattuna sekä pisteiden pysyminen alle kymmenessä pisteessä kahden peräkkäisen viikon ajan (6). Elpymä kuvaa oireettomuutta ja pitkäaikaisempaa muutosta. Tässä työssä vaste-termillä tarkoitetaan englanninkielistä "response"-termiä.

Masennuksen yleisimmin käytettyjä hoitomuotoja ovat psykoterapia ja masennuslääkitys. Näiden lisäksi muita hoitomuotoja ovat transkraniaalinen magneettistimulaatio, aivojen sähköhoito eli ECT sekä muut lääkkeet, esimerkiksi psykoosilääkkeet tai ketamiini-infuusio. Psykoterapiaa ja masennuslääkitystä käytetään lievän ja keskivaikean masennuksen hoidossa. Vaikeassa tai

psykoottisessa masennuksessa pääasialliset hoitomuodot ovat masennus- ja psykoosilääkitys yhdessä sekä ECT. Erityisesti psykoottisen masennuksen hoidossa psykoosilääkitystä pitää käyttää masennuslääkehoidon ohella. Kaikkia näitä voidaan käyttää myös yhtäaikaisesti. (3) Osa masennukseen sairastuneista paranee täysin hoidon myötä, mutta osalla sairaus voi jäädä pitkäaikaiseksi ja täydellistä toipumista ei saavuteta. Masennuksen jäännösoireet altistavat masennusjakson uusiutumiselle. (7) Masennusjaksojen toistumista ennustaa masennus lähisuvussa sekä aiemmat masennusjaksot ja niiden uusiutuminen (8).

Lääke- tai hoitoresistentiksi masennukseksi kutsutaan tilaa, jossa on kokeiltu kahteen eri farmakologiseen ryhmään kuuluvaa masennuslääkettä ja oireiden vähenemistä tai toipumista ei ole tapahtunut (9). Useamman masennuslääkkeen yhdistelmän, muiden lääkkeiden yhdistämisen ja psykoterapian lisäksi ECT-hoito on yksi lääkeresistentissä masennuksessa hyödynnettävistä hoitomuodoista. ECT-hoidon käyttöaiheita ovat myös psykoottinen masennus sekä nopean hoitovasteen tarve vakavissa tapauksissa, esimerkiksi itsemurhavaaran vuoksi. (3,9) Haq et al. 2015 meta-analyysissä 58 % lääkeresistenteistä ja 70 % muista masennuspotilaista saavutti vasteen ECT-hoidolle (10).

## 1.2 ECT

Aivojen sähköhoidossa eli ECT:ssä kallon päälle kiinnitettävistä elektrodeista johdetaan heikko sähkövirta, mikä aiheuttaa yleistyneen kouristuskohtauksen. Hoito toteutetaan yleisanestesiassa ja lihasrelaksantin vaikutuksen alaisena. Lihasrelaksanttina käytetään useimmiten sukkinyylikoliinia (11). Elektrodit asetetaan kallon päälle joko unilateraalisesti eli toispuoleisesti tai bilateraalisesti eli molemmille ohimoille. Unilateraaliosessa hoitotavassa elektrodit asetetaan yleensä kallon oikealle, nondominantille puolelle, koska vasen puoli aivoista on vallitseva kielellisissä toiminnoissa. Näin pyritään vähentämään ECT-hoidon kognitiivisia haittavaikutuksia. Yleensä hoito aloitetaan unilateraaliosena haittavaikutusten minimoimiseksi, mutta antotapa voidaan vaihtaa bilateraalioseseen, mikäli unilateraaliosainen ECT ei tuota vastetta hoidolle tai tarvitaan erityisen nopeaa vastetta. (12) Bilateraaliosainen hoitomuoto on hiukan tehokkaampi kuin unilateraaliosainen (13).

Hoitoannos määritetään yksilöllisesti kouristuskyynnyksen mittaamisen avulla ensimmäisen hoitokerran aikana. Kouristuskyynys on pienin sähköannos, jolla saadaan aikaiseksi yleistynyt kouristuskohtaus. Unilateraalisessa ECT:ssä hoitoannos määrittyy kuusi kertaa kouristuskyynnyksen annoksesta ja bilateraalissa 1,5–2 kertaa kouristuskyynnyksestä. Kouristuskyynys voi nousta ECT-hoitojakson aikana, kun potilaalle kehittyy toleranssi sähkövirtaa kohtaan ja hoitoannosta voidaan joutua lisäämään hoitosarjan aikana. ECT-hoidossa käytetään pulssimuotoista sähköä ja pulssi voi olla joko kapeaa (0,5–2,0 ms) tai erittäin kapeaa (lyhyempi kuin 0,5 ms). Kapeampi pulssi voi aiheuttaa vähemmän kognitiivista haittaa, mutta sillä voi olla myös heikentävä vaikutus vasteeseen etenkin hyvin vaikeaoireisilla potilailla. Yleistyneen kouristuskohtauksen tulisi kestää 15–150 sekuntia. ECT:n aikana potilaan kouristuskohtausta monitoroidaan aivosähkökäyrän (EEG) sekä lihassähkökäyrän (EMG) avulla, jotta varmistetaan epileptisen purkauksen ja kouristuksen laatu ja kesto. (11,12,14) Aivojen sähköhoito toteutetaan yleensä kaksi tai kolme kertaa viikossa ja hoitokertoja vasteen saavuttamiseksi tarvitaan tavallisesti noin 6–12. Hoidon tunnetuin haittavaikutus on yleensä lievä ja ohimenevä muistihäiriö. (12) Unilateraalilla antotavalla ja mahdollisimman kapealla sähköpulsilla voidaan vähentää muistihaittaa (14).

ECT-hoidon vaikutusmekanismi on hoitomuodon tehokkuudesta huolimatta vielä osin epäselvä. Sen on osoitettu kuitenkin muuttavan aivojen verenkiertoa ja glukoosimetaboliaa. Aivojen verenkierto lisääntyy aivoalueilla, jotka ovat aktiivisia kouristuskohtauksen aikana. Lisäksi ECT aiheuttaa muutoksia veriaivoesteessä ja sen läpäisevyys voi kasvaa hetkellisesti. ECT vaikuttaa myös useiden välittäjäaineiden ja hormonien synteesiin, vapautumiseen sekä takaisinottoon. Neurotrofiinien, muun muassa BDNF-pitoisuuksien on myös todettu muuttuvan ECT-hoidon myötä. (15) Koska ECT-hoidon vaikutusmekanismi ei ole täysin tiedossa, ei voida luotettavasti ennustaa, kuka todennäköisesti hyötyy hoidosta ja kuka taas ei hyödy. Tietyt masennuksen oirekuvan piirteet, esimerkiksi hidastuminen, melankolisuus ja psykoottiset oireet ovat kliinisiä indikaattoreita hyvälle ECT-vasteelle (7).

Masennuksen etiologian taustalla on erilaisia teorioita. ECT:n mahdolliset vaikutusmekanismit liittyvätkin osin samoihin asioihin. Masennuksen monoamiiniteorian mukaan välittäjäaineista,

kuten adrenaliinista, noradrenaliinista, dopamiinista ja serotoniinista on toiminnallinen puute aivoissa (16). Yleisen masennuslääkkeen, SSRI:n vaikutus perustuu serotoniinin takaisinoton estoon ja siten serotoniinin määrän lisäämiseen keskushermostossa (17). Stressi, hypotalamus-aivolisäkelisämunuaisakselin yliaktiivisuus ja siihen liittyvä kortisolin erityis on myös yhdistetty masennuksen kehittymiseen. Lisäksi neurotrofiinien, kuten BDNF:n pitoisuudet sekä inflammatoriset prosessit liittyvät todennäköisesti masennuksen etiologiaan. (18)

### 1.3 TÄSMÄLÄÄKETIEDE

Masennus on monitekijäinen oireyhtymä ja sen taustalla on useita erilaisia mekanismeja (3). Jotta mahdollisimman moni potilas hyötyisi hoidoista, on tarpeen tietää, mikä hoitomuoto on kullekin potilaalle tehokkain. Täsmälääketieteen tavoitteena on tunnistaa kunkin potilaan yksilölliset ominaisuudet ja tätä kautta kohdentaa hoito oikein. Näitä ominaisuuksia voivat olla muun muassa biomarkkeritasot, geenit tai psykososiaaliset piirteet (19). Täsmälääketiede toteutuisi vielä nykyistä paremmin masennuksen hoidossa, jos tiedettäisiin biomarkkeritasojen perusteella, kuka masennusta sairastava hyötyy ECT-hoidosta. Täsmälääketieteen toteutuessa resurssit säästyvät, kun vältetään turhilta hoitokokeiluilta ja potilas saa nopeasti avun oireisiinsa. Ihanteellisessa tilanteessa potilaan henkilökohtaiset ominaisuudet, kuten biomarkkeritasot ja tieto masennuksen tyypistä nopeuttaisivat toimivan hoitomuodon löytymistä.

### 1.4 BDNF

BDNF (brain-derived neurotrophic factor) on neurotrofiineihin kuuluva proteiini, jota esiintyy keskushermoston lisäksi muissakin kudoksissa. Sitä ilmenee glutamatergisten neuroneiden ilmentämänä aivojen eri osissa, kuten aivokuorella ja hippokampuksessa. (17) Sillä on keskushermostossa monia hermostoa ja neuroneja tukevia tehtäviä. BDNF toimii aivoissa ligandina muun muassa tropomyosiini-reseptorikinaasi-perheen reseptoreille ja aktivoi tätä kautta solunsisäisiä viestireittejä. BDNF on mukana neurogenesissä eli uusien hermosolujen

muodostumisessa hippokampuksessa ja täten vaikuttaa oppimiseen ja muistamiseen. Lisäksi BDNF vaikuttaa synapsien plastisuuteen eli muovautuvuuteen sekä neuronien kasvuun ja selviytymiseen. Se myös lisää angiogeneesia ja tukee muun muassa endoteelisolujen selviytymistä. (20)

BDNF:n synteessissä muodostuu epäkypsä pro-BDNF, joka muuttuu entsyymien toimesta kypsäksi BDNF:ksi (mBDNF) ja samalla muodostuu prodomain-BDNF jäljelle jäävästä osasta. Nykytiedon mukaan nämä kaikki kolme BDNF:n muotoa toimivat ligandina reseptoreille ja niillä on erilaisia vaikutuksia. (21) Tässä työssä seerumista mitatusta BDNF:stä käytetään lyhennettä sBDNF ja plasmasta mitatusta lyhennettä pBDNF. BDNF pääsee liikkumaan veriaivoesteen läpi (22). Lisäksi veressä sitä vapautuu esimerkiksi verihiutaleista ja plasmassa pitoisuudet ovat matalammat kuin seerumissa (23).

Masennuspotilailla stressihormonien, kuten kortisolin korkeammat pitoisuudet saattavat heikentää BDNF:n toimintaa (24). Osalla masennuspotilaista on havaittu matalampia seerumin BDNF-pitoisuuksia kuin terveillä. Masennuslääkityshoidon myötä tasot ovat kuitenkin nousseet. (25) Neurotrofisen hypoteesin mukaan masennus aiheutuu neurotrofiinien, kuten BDNF:n vähentyneestä määrästä elimistössä ja tätä kautta hermoverkkojen muovautuvuuden heikkenemisestä (26). Lisäksi ECT:n on havaittu vaikuttavan BDNF-pitoisuuksiin (15). Tämän seurauksena sitä on tutkittu mahdollisena ECT-hoidon vasteen ennustajana.

## 1.5 INFLAMMATORISET MARKKERIT

Matala-asteisen tulehduksen ja masennuksen yhteyttä on tutkittu. Howren et al. 2009 meta-analysissä veren C-reaktiivisen proteiinin (CRP), interleukiini (IL)-6- ja IL-1-pitoisuuksien todettiin olevan korkeammat masennusta sairastavilla (27). Hypotalamus-aivolisäke-lisämunaaiskuori-akseli (HPA-akseli) on keskeinen masennuksen etiologiassa ja se on osaltaan yhteydessä myös sytokiinipitoisuuksiin (28). Stressi saa aivojen hypotalamuksen erittämään kortikotropiinia vapauttavaa hormonia (CRH), joka taas vaikuttaa aivolisäkkeeseen ja sieltä vapautuu

adrenokortikotropiinia (ACTH). Verenkierron kautta lisämunuaiskuorelle kulkeutunut ACTH aiheuttaa kortisolin vapautumisen sieltä. Kortisoli on stressihormoni, jonka pitkäaikaiset suuret pitoisuudet ovat elimistölle haitallisia. Masennuksessa HPA-akselin toiminta voi olla häiriintynyt ja tällöin tavataan korkeita kortisolipitoisuuksia. (29)

Pitkäaikaisesti koholla oleva kortisoli voi saada aikaan proinflammatorisen vaikutuksen, jolloin makrofagit erittävät sytokiineja eli tulehduksen välittäjäaineita ja niiden pitoisuudet nousevat. Tuloksena on siis matala-asteinen tulehdus, ja sytokiinin erittyminen taas saa aikaan muun muassa CRP:n aktivoitumisen. Sytokiinin korkeat pitoisuudet keskushermostossa voivat aiheuttaa jopa suoraan neuronien apoptoosia. (28) Korkeita sytokiinipitoisuuksia ei tavata kuitenkaan kaikilla masennusta sairastavilla. Suoran vaikutuksensa lisäksi proinflammatoriset sytokiinit voivat häiritä kasvutekijöiden, kuten BDNF:n ja VEGF-A:n, toimintaa ja vähentää tiettyjen välittäjäaineiden synteesiä (30,31). Sytokiinit pääsevät siis kulkeutumaan aivoihin ja toisaalta tutkitaan myös sitä, voisiko joissain tapauksissa tulehdus olla lähtöisin hermoston mikroglija-solukosta (32).

## 1.6 KYNURENIINI-AINEENVAIHDUNTAREITTI JA B-VITAMIINIT

Tryptofaani on yksi ihmiselle välttämättömistä aminohapoista ja siitä muodostetaan muun muassa välittäjäaine serotoniinia (33). Suurin osa tryptofaanista kuitenkin noudattaa kynureniini-aineenvaihduntareittiä ja lopulta sen tuotteena muodostuu NAD<sup>+</sup> ja NADP<sup>+</sup> -koentsyymejä, joilla on rooli monissa elimistön hapetus-pelkistys-reaktioissa. Kynureniini-aineenvaihduntareitissä tryptofaanista muodostuu kynureniinin kautta kynureenihappoa, 3-hydroksikynureniiniä tai antraniilihappoa. Kynureenihappo on molekyyli, jolla on useita neuroprotektiivisiä vaikutuksia. Antraniilihaposta ja 3-hydroksikynureniinistä taas muodostuu aineenvaihduntareitin seurauksena kinoliinihappoa, joka on neurotoksinen molekyyli. Neuroprotektiivisen kynureenihapon ja -toksisen kinoliinihapon epätasapainoinen esiintymissuhde on yhdistetty masennukseen. (34)

Proinflammatoriset sytokiinit lisäävät osaltaan tryptofaanin muuttumista kynureniiniksi aktivoimalla reaktion mahdollistavan IDO-entsyymin (indoleamiini-2,3-dioksygenaasi) ilmenemistä. Tällöin kynureniini-aineenvaihduntareitin aktiivisuus lisääntyy ja välittäjäaine serotoniinin valmistus tryptofaanista vähenee. Myös kortisoli lisää kynureniinin muodostumista aktivoimalla toista reaktion mahdollistavaa TDO-entsyymiä (tryptofaani-dioksygenaasi). Serotoniinin vähäinen määrä on yhdistetty masennukseen. (34)

B6-vitamiinin aktiivinen muoto, pyridoksaalifosfaatti (PLP) on mukana kynureniini-aineenvaihduntareitissä koentsyyminä. Sitä tarvitaan kynureenihapon, antraniilihapon sekä 3-hydroksiantraniilihapon muodostumisessa (35). B-vitamiineja tarvitaan myös aineenvaihduntareitissä, jossa tryptofaanista muodostuu serotoniinia sekä monien muiden välittäjäaineiden synteesissä. B-vitamiinien puute on yhdistetty muun muassa mataliin serotoniinipitoisuuksiin ja tätä kautta masennukseen. (33)

## 1.7 VERISUONEN ENDOTEELIN KASVUTEKIJÄ-A (VEGF-A)

VEGF-A on kasvutekijä, joka vaikuttaa verisuonten läpäisevyyteen sekä angiogeneesiin, jossa muodostuu uusia verisuonia. Verisuonen seinämän endoteelisolujen lisäksi sille löytyy reseptoreja myös muualta elimistöstä. VEGF-A:ta ilmenee keskushermostossa ja sillä on vaikutuksia neuroneihin. Se muun muassa tukee neuronien ja gliasolujen selviytymistä sekä aksonien kasvua. Lisäksi se vaikuttaa neurogeneesiin hippokampuksessa. (36) Neurogeneesiin vaikuttamisen kautta VEGF-A on yhdistetty masennukseen. Myös angiogeneesi voi masennuksen yhteydessä olla häiriintynyttä. (37) Seerumin VEGF-A-pitoisuuksien kohoamisen ECT-hoidon myötä todettiin olevan yhteydessä masennusoireiden vähenemiseen Minelli et al. 2011 tutkimuksessa (38). Toisaalta, meta-analyysissä masennuspotilailla todettiin tervettä verrokkiryhmää korkeampia seerumin ja plasman VEGF-A-pitoisuuksia (39).

## 1.8 S100B-PROTEIINI

S100B-proteiini on osa kalsiumia sitovien S100-proteiinien perhettä. Sitä ilmentävät hermostossa ainakin astrocytit ja oligodendrocytit, sekä monet muut solutyypit eri kudoksissa. (40) S100B vaikuttaa ekstrasellulaarisesti kiinnittymällä RAGE- ja TLR-4-reseptoreihin solun pinnalla (41). Lisäksi se toimii intrasellulaarisesti. Proteiini on mukana monessa: se säätelee muun muassa solujen energiametaboliaa, solujenvälistä kommunikointia ja solujen kasvua (42). Lisäksi S100B toimii merkkiaineena aivovauriossa ja tällöin pitoisuudet veressä nousevat vahingoittuneiden solujen vapauttaessa sitä (43). S100B:n suuret pitoisuudet on yhdistetty muun muassa epilepsiaan, Alzheimerin tautiin, skitsofreniaan ja Parkinsonin tautiin. Mekanismina proteiinin suuret pitoisuudet vaikuttavat astrocytteihin ja lisäävät neuroinflammaatiota. Proteiinin neuroprotektiiviset vaikutukset taas ilmenevät pienemmillä pitoisuuksilla. (41) Myös masennuspotilailla on havaittu korkeita seerumin S100B-pitoisuuksia. Onnistuneen masennushoidon seurauksena pitoisuuksien on havaittu palautuvan. (42)

## 1.9 MRNA JA MIRNA

Lähetin-RNA (mRNA) on yksijuosteinen RNA-molekyyli, jota lukemalla ribosomit solussa muodostavat proteiinin primaarirakenteen (44). Aiemmin mainittujen biomarkkereiden lisäksi hoitovasteen ennustajana voitaisiin mahdollisesti hyödyntää mRNA-pitoisuuksia, joita on tutkittu potentiaalisina biomarkkereina.

Mikro-RNA:t ovat pieniä, yksijuosteisia RNA-molekyyliä, jotka eivät koodaa proteiinia vaan tarttuvat mRNA-molekyyliin edistääkseen niiden hajottamista tai tehostaakseen niiden toimintaa. Mikro-RNA-molekyyliillä on tärkeitä tehtäviä keskushermostossa ja on tutkittu, kuinka ne vaikuttavat muun muassa BDNF:n synteesiin. (17)

## 1.10 KLOTHO

Klotho on proteiini, jota ilmennetään pääasiassa munuaisissa, aivoissa ja lisäksi muun muassa haimassa ja lisäkilpirauhasessa. Klotho esiintyy elimistössä solukalvolla osana reseptoria fibroblastikasvutekijä-23:lle (FGF23), joka vaikuttaa muun muassa fosfaatin ja D-vitamiinin metaboliaan. FGF23:n vaikutuksesta fosfaatin erityis virtsaan lisääntyy. Lisäksi klotho esiintyy veressä, jossa se toimii hormonaalisena tekijänä vaikuttaen useiden solukalvon reseptorien aktiivisuuteen. (45)

Fosfaatin pitoisuus veressä vaikuttaa muun muassa glukoosimetaboliaan ja insuliiniherkkyyteen sekä oksidatiiviseen stressiin. Klothon matalien pitoisuuksien on osoitettu vähentävän fosfaatin eritystä munuaisissa, mikä edelleen veren korkeamman fosfaattipitoisuuden myötä johtaa lisääntyneeseen oksidatiiviseen stressiin sekä glukoosimetabolian ja insuliiniherkkyyden muutoksiin. Tätä kautta klothon matalat pitoisuudet on yhdistetty ikääntymismuutoksiin. (45) Masennuksen ja klothon mahdollista yhteyttä on tutkittu vasta vähän.

## 2 TUTKIMUSMETODI

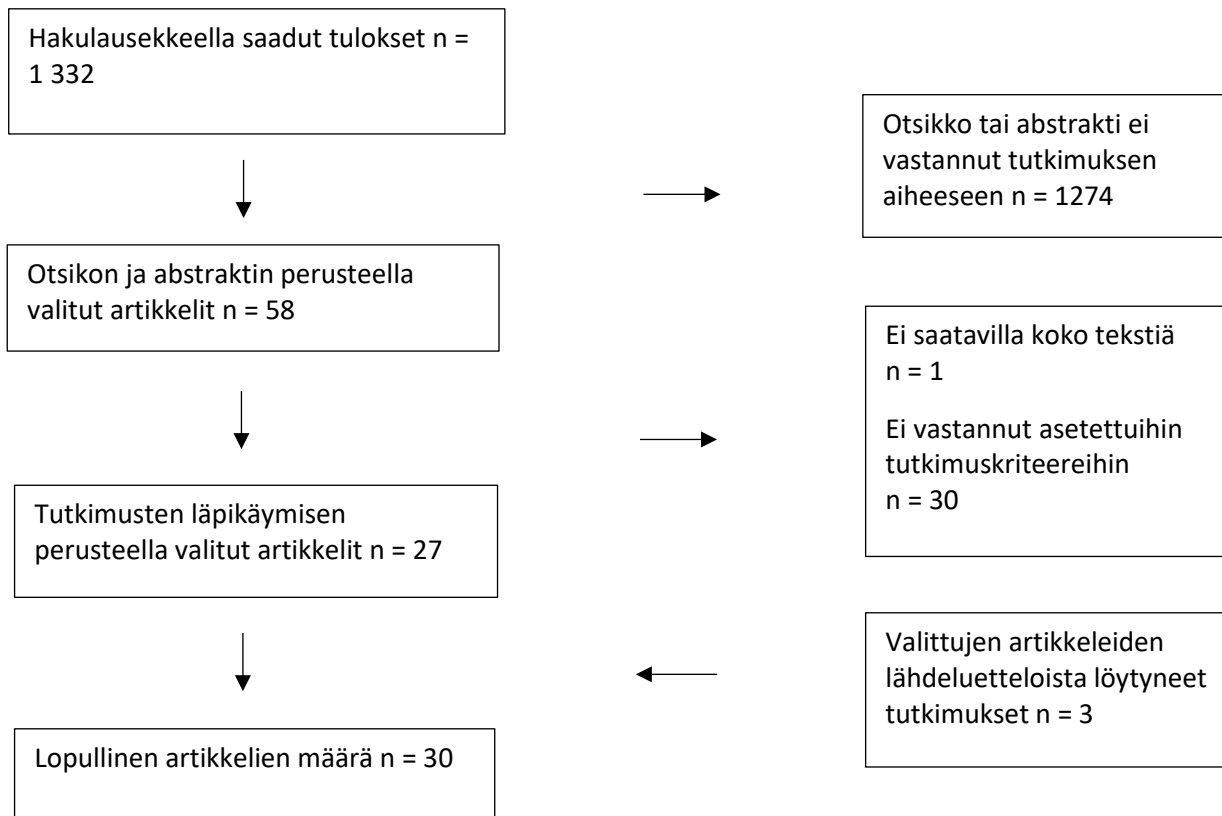
Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen kirjallisuushaku suoritettiin PubMed-tietokannassa Tampereen yliopiston lisenssillä. Hakulausekkeessa yhdistettiin kolme kokonaisuutta AND-operaattorilla: masennus, aivojen sähköhoito ja kolmantena kokonaisuutena hoidon vaste sekä biomarkerit. Kokonaisuuksien sisällä hakusanat yhdistettiin toisiinsa OR-operaattorilla. Ensimmäinen kokonaisuus piti sisällään seuraavat sanat: depression, depressive disorder, major depressive disorder, depressive episode. Toinen kokonaisuus koostui termeistä electroconvulsive therapy, electroshock therapy, ECT. Kolmannen kokonaisuuden OR-operaattorilla yhdistettävät termit olivat remission, response, improvement, precision medicine, personalized medicine, predictive medicine, biomarker, biological marker, biologic marker, immune marker, immunologic marker, serum marker. Lisäksi kirjallisuushaku rajattiin englanninkielisiin tutkimuksiin, jotka oli julkaistu viimeisen 10 vuoden aikana.

Haku toteutettiin kesäkuussa 2023. Hakulausekkeella saadut tulokset käytiin ensin läpi lukemalla hakutulosten otsikot ja otsikon viitatessa tutkimuskysymykseen myös abstraktit. Otsikoiden ja abstraktien perusteella valitut artikkelit luettiin perusteellisemmin läpi niiden sopivuuden varmistamiseksi. Kriteereinä tutkimusten mukaan ottamiselle katsaukseen oli, että 1) tutkittavana potilasryhmänä oli masennuspotilaita, 2) tutkittiin veren biomarkkerin pitoisuutta vähintään ennen ECT-hoitojaksoa ja 3) päätetapahtumana oli ECT-hoidon vaste mitattuna masennusasteikolla. Mukaan otettiin unipolaarisen depression lisäksi bipolaaripotilaita sekä psykoottista masennusta sairastavia potilaita. Tutkimukset, joissa tutkittiin ainoastaan biomarkkereiden pitoisuuksien muutoksien, eikä perustason pitoisuuksien vaikutusta hoidon vasteeseen ECT-hoitojakson aikana, rajattiin pois. Mukaan ei otettu myöskään systemaattisia kirjallisuuskatsauksia. Lopuksi kirjallisuushakua laajennettiin käymällä läpi valittujen tutkimusten lähdeluettelot kaikkien oleellisten artikkelien löytämiseksi. Epäselvät tapaukset käytiin läpi työn ohjaajan kanssa.

### 3 TULOKSET

Hakulausekkeella saatiin yhteensä 1 332 tulosta. Otsikoiden ja abstraktien perusteella valikoitui 58 tutkimusta. Kun nämä 58 artikkelia käytiin perusteellisemmin läpi, mukaan otetuista tutkimuksista rajautui pois 31 artikkelia, joista yhdestä ei ollut koko tekstiä saatavilla ja muut eivät vastanneet asetettuihin hakukriteereihin. Lähdeluetteloista kirjallisuuskatsauksen aineisto täydentyi kolmella tutkimuksella. Lopullinen katsaukseen mukaan otettavien artikkelien määrä oli 30. Artikkeleiden valintaprosessi kuvataan kaaviossa 1.

Kaavio 1. Artikkeleiden valintaprosessi.



Tutkimukset olivat pääasiassa havainnoivia prospektiivisiä tutkimuksia. Artikkeleista yhdeksän käsitteli BDNF-markkera, seitsemän erilaisia immuunimarkkereita ja kaksi kynureniini-aineenvaihduntareitin metaboliitteja. B-vitamiineja käsiteltiin pääaiheena yhdessä tutkimuksessa ja VEGF-biomarkkera kahdessa tutkimuksessa. Kolme tutkimusta käsitteli S100B-proteiinia ja lisäksi

yksi tutkimus käsitteli klotho-biomarkkeria. Neljässä artikkelissa tutkittiin erilaisia mRNA-tasoja ja yhdessä tutkimuksessa mi-RNA:ta.

Suurimmassa osassa tutkimuksista hoidon vastetta mitattiin MADRS- ja HAMD-asteikkojen avulla. Useimmissa tutkimuksissa potilailla oli ECT-hoidon aikana käytössä masennuslääkitys. Tutkimuksissa oli mukana unipolaarisia sekä bipolaarisia masennuspotilaita ja lisäksi psykoottista masennusta sairastavia.

### 3.1 BDNF

Taulukko 1: Tietoja BDNF:ää käsittelevistä tutkimuksista.

Tutkimus	Potilasmäärä	Bipolaaripotilaat	Psykoottiset oireet	Masennuslääkitys ECT-jakson aikana	Tulosten kuvaus
Freire et al. 2016	21	9	Kymmenellä potilaalla psykoottinen masennus.	kyllä	Elpymän saavuttaneilla oli korkeammat perustason sBDNF-pitoisuudet kuin niillä, jotka eivät saavuttaneet elpymää.
Maffioletti et al. 2019	74	-	67,6 %:lla potilaista psykoottisia oireita.	kyllä	Perustason sBDNF-pitoisuudet eivät eronneet vasteen tai elpymän saavuttaneiden ja ei-saavuttaneiden välillä.
Pathak et al. 2022	Potilaita yhteensä 96, joista ECT-ryhmässä 46 potilasta ja lääkeryhmässä 50 potilasta.	-	ei mainintaa	ECT-ryhmän kohdalla ei mainintaa lääkityksestä.	Vasteen saavuttaneiden ja ei-saavuttaneiden perustason sBDNF-pitoisuuksissa ei ollut eroa.
Psomiades et al. 2022	23	-	Osalla potilaista käytössä antipsykootteja.	kyllä	Korkeampi seerumin perustason mBDNF-pitoisuus ennusti elpymää lääkeresistenteillä potilailla.
Rapinesi et al. 2015	21	Potilaista 28,6 % bipolaaripotilaita.	23,8 %:lla potilaista psykoottinen masennus.	Lääkitys keskeytettiin ECT-hoitajakson ajaksi.	Perustason sBDNF-pitoisuudet eivät ennustaneet vastetta.

			Lisäksi potilaista 14,3 % psykoosipotilaita ja 9,5 % skitsoaffektiiivista häiriötä sairastavia.		
Ryan et al. 2018	61	15	15 potilaalla psykoottinen masennus.	kyllä	Perustason pBDNF- pitoisuudet eivät olleet yhteydessä hoidon vasteeseen.
Sorri et al. 2018	30	-	14 potilaalla psykoottisia oireita.	kyllä	Perustason sBDNF- ja pBDNF-pitoisuudet eivät vaikuttaneet elpymän saavuttamiseen.
Vanicek et al. 2019	24	-	Kolmella potilaalla psykoottinen masennus.	kyllä	Perustason sBDNF- pitoisuudet eivät vaikuttaneet hoidon tulokseen.
Van Zutphen et al. 2019	94	-	48 potilaalla psykoottinen masennus.	36 potilasta jatko i lääkitystä ECT-jakson aikana.	Matalammat perustason sBDNF- pitoisuudet olivat yhteydessä elpymän saavuttamiseen.

BDNF-hermokasvutekijää käsiteltiin kirjallisuuskatsauksessa yhteensä yhdeksässä tutkimuksessa. Niistä kuudessa proteiinin pitoisuus mitattiin ainoastaan seerumista (46–51), yhdessä plasmasta (52) ja kahdessa seerumin sekä plasman pitoisuus mitattiin (53,54). Psomiades et al. tutkimuksessa mitattiin seerumin kokonais-BDNF:n lisäksi mBDNF-taso (49). Tutkittavien potilaiden otoskoot eri tutkimuksissa vaihtelivat 21 ja 94 välillä. Hoidon vastetta mitattiin viidessä tutkimuksessa HAMD-asteikolla (46,48,50,52,54) ja neljässä tutkimuksessa MADRS-asteikolla (47,49,51,53). Hoidon vaste määriteltiin useimmiten vähintään 50 tai 60 %:n pistevähenemänä arviointiasteikon pisteissä alkutilanteesta. Elpymää seurattiin vain osassa tutkimuksista.

Vanicek et al. tutkimuksessa (54) päätavoitteena oli tutkia ECT-hoidon vaikutusta BDNF-tasoihin vakavaa masennusta sairastavilla, joilla ennen tutkimusta HAMD-pisteet olivat vähintään 22. Sekä plasman että seerumin BDNF-pitoisuudet mitattiin yhdeksän kertaa tutkimuksen aikana: ennen hoitoa, sen aikana ja jälkeen. Tavoitteena oli tutkia BDNF:n käyttökelpoisuutta biomarkkerina hoidon vasteen ennustajana. ECT-hoito aloitettiin kaikilla potilailla unilateraalisenä, mutta vasteen

puuttuessa viiden hoitokerran jälkeen vaihdettiin bilateraaliseen hoitoon kahdeksan potilaan kohdalla. Ennen hoitoa mitatuilla sBDNF-tasoilla ei ollut yhteyttä hoidon jälkeisiin HAMD-, BPRS- eikä BDI-pisteisiin. sBDNF-tasoissa havaittiin muutoksia ECT-hoidon myötä, joita pBDNF-tasoissa ei havaittu.

Myös Sorri et al. tutkimuksessa (53) mitattiin plasman sekä seerumin BDNF-pitoisuudet. Tavoitteena oli tutkia, onko BDNF-tasojen ja elpymän välillä yhteys. Lisäksi selvitettiin, onko seerumin ja plasman biomarkkeripitoisuuksien välillä yhtäläisyyksiä. Plasman ja seerumin biomarkkeripitoisuudet mitattiin ennen ensimmäistä, viidettä ja viimeistä hoitokertaa sekä kaksi ja neljä tuntia näiden hoitokertojen jälkeen. Hoitajakson aikana plasman pitoisuuksissa havaittiin enemmän vaihtelua kuin seerumin pitoisuuksissa. Plasman ja seerumin BDNF-tasoilla ei kuitenkaan ollut yhteyttä elpymään.

Ryan et al. tutkimuksessa (52) keskityttiin plasman BDNF-pitoisuuden muutokseen ECT-hoidon myötä sekä BDNF-tasojen ja hoitotuloksen väliseen yhteyteen vakavaa masennusta sairastavilla. Lisäksi verrattiin masennusta sairastavien biomarkkeritasoja terveeseen verrokkiryhmään sekä tutkittiin Val66Met BDNF-polymorfismia. Potilaat olivat 18 vuotta täyttäneitä, joilla oli meneillään akuutti masennusjakso ja HAMD-pisteet vähintään 21. Plasman BDNF-tasoissa ei ollut eroa masennuspotilaiden ja terveen kontrolliryhmän välillä. Myöskään ennen hoitoa mitatun BDNF-tason ja HAMD-pistemuutoksen välillä ei ollut yhteyttä. Lisäksi verrattiin BDNF-pitoisuuksia vasteen saavuttaneiden ja ei-saavuttaneiden sekä elpymän saavuttaneiden ja ei-saavuttaneiden välillä. Kummassakaan tapauksessa ei ollut merkitseviä eroja.

Seerumin BDNF-pitoisuuksia käsitelleissä tutkimuksissa saatiin osin ristiriitaisia tuloksia. Sekä matalammat ennen hoitoa mitatut pitoisuudet että korkeammat viittasivat parempiin hoitotuloksiin. Toisaalta suurimmassa osassa tutkimuksista pitoisuuksilla ja hoidon vasteella ei ollut yhteyttä. Pathak et al. tutkimus (48) selvitti seerumin BDNF-tasojen yhteyttä vasteeseen sekä Val66Met-polymorfismia. Tutkittavat jaettiin kolmeen ryhmään: 50 vakavaa masennusta sairastavaa masennuslääkitysryhmässä, 46 ECT-hoitoa tarvitsevaa masennuspotilasta ECT-ryhmässä ja 50 tervettä kontrolliryhmässä. Sekä lääkitys-, että ECT-ryhmän jäsenet jaettiin hoitajakson jälkeen vasteen saavuttaneisiin ja ei-saavuttaneisiin. Potilasryhmällä oli korkeammat ennen hoitajaksoa

mitatut seerumin BDNF-tasot verrattuna kontrolliryhmään ( $p < 0,001$ ). Toisaalta ECT-ryhmässä pitoisuudet olivat matalammat kuin lääkitysryhmässä. Kun verrattiin ennen hoitajaksoja mitattuja BDNF-tasoja eri ryhmien välillä hoidon vasteen suhteen, ECT-ryhmässä vasteen saavuttaneilla oli selkeästi matalammat pitoisuudet kuin lääkeryhmän vasteen saavuttaneilla sekä lääkeryhmässä niillä, jotka eivät saavuttaneet vastetta. Eroja vasteen saavuttaneiden ja ei-saavuttaneiden välillä perustason BDNF-pitoisuuksissa ei kuitenkaan ollut.

Van Zutphen et al. tutkimuksessa (51) matalammat seerumin BDNF-tasot olivat yhteydessä elpymään. Tutkimuksen potilaat olivat vähintään 55-vuotiaita vakavaa masennusta sairastavia. Potilaat jaettiin hoitajakson jälkeen ryhmiin vasteen ja elpymän saavuttamisen mukaan. Elpymän saavuttaneiden ja ei-saavuttaneiden perustason BDNF-pitoisuudet olivat merkitsevästi erilaiset ( $t = 2,3$ ;  $p = 0,02$ ; 95%[CI]: 0,5–6,2). Vasteen saavuttaneiden ja ei-saavuttaneiden välillä ne eivät kuitenkaan eronneet merkitsevästi. Freire et al. taas sai päinvastaisen tutkimustuloksen: niillä, jotka eivät saavuttaneet elpymää, ennen ECT-hoitajaksoa mitatut seerumin BDNF-tasot olivat matalammat kuin niillä, jotka saavuttivat elpymän ( $p = 0,03$ ). Potilaat jaettiin elpymän saavuttaneisiin ja ei-saavuttaneisiin, ja ryhmien välisiä BDNF-tasoja verrattiin toisiinsa lisäanalyysissä. Niiden potilaiden, jotka eivät saavuttaneet elpymää, BDNF-tasot kuitenkin nousivat ECT-hoidon myötä samalle tasolle kuin elpymän saavuttaneilla.

Psomiades et al. tutkimuksessa (49) mitattiin lääkeresistenteiltä potilailta seerumin kokonais-BDNF-tasojen lisäksi mBDNF-tasoja. Tutkimuksessa potilaat saivat ECT-hoitoa kahdesti viikossa, kunnes saavuttivat vasteen tai elpymän psykiatrin määrittämänä tai olivat saaneet ECT-hoitoa maksimissaan 20 kertaa ilman vastetta. Potilaat jaettiin tämän jälkeen kahteen ryhmään elpymän saavuttamisen mukaan. Korkeammat perustason mBDNF-pitoisuudet ennustivat elpymää ECT-jakson jälkeen lääkeresistenteillä potilailla ( $p = 0,047$ ).

Rapinesi et al. (50) sekä Maffioletti et al. (47) eivät havainneet eroa ennen hoitoa mitatuissa seerumin BDNF-tasoissa vasteen saavuttamisen suhteen. Myöskään elpymän saavuttaminen ei ollut yhteydessä seerumin perustason BDNF-pitoisuuksiin (47). Maffioletti et al. tavoitteena oli selvittää, ennustaako ennen ECT-hoitoa mitatut seerumin BDNF-tasot hoidon vastetta lääkeresistenteillä masennuspotilailla. Lisäksi tutkittiin Val66Met-polymorfismia. Potilaiden seerumin BDNF-

pitoisuudet mitattiin ennen hoitojakson alkua, päivä sen päättymisen jälkeen sekä kuukausi hoitojakson päättymisen jälkeen. Tutkimuksessa seurattiin siis myös pidempiaikaista elpymää. Myöskään pidempiaikaisen vasteen tai elpymän saavuttaneiden ja ei-saavuttaneiden ennen hoitojaksoa mitatuissa BDNF-pitoisuuksissa ei ollut eroja. Rapinesi et al. tutkimuksen päätavoitteena oli tutkia seerumin BDNF-tasojen vaihtelua ECT-hoidon aikana lääkeresistenteillä masennuspotilailla ja tasojen muutoksen vaikutusta hoitotulokseen. Tutkimuksessa oli unipolaarista masennusta sairastavien lisäksi bipolaari-, psykoosi- sekä skitsoaffektiivisiä potilaita. Artikkelin pohdintaosiossa mainitaan, ettei ennen hoitoa mitatuilla seerumin BDNF-tasoilla ollut yhteyttä vasteen saavuttamiseen.

### 3.2 INFLAMMATORISET MARKKERIT

Inflammatorisia markkereita käsiteltiin seitsemässä (6,55–60) tutkimuksessa, joista immuunisolujen pitoisuuksia biomarkkerina käsiteltiin yhdessä tutkimuksessa (59). Tyypillisimpiä tutkittuja markkereita olivat proinflammatoriset eli tulehdustilaa ylläpitävät sytokiinit, kuten IL-6, IL-10 ja TNF- $\alpha$ . Lisäksi tutkittiin CRP:tä, joka liittyy tulehdukseen. Potilaiden määrä vaihteli tutkimuksissa 21:n ja 99:n välillä. Viidessä seitsemästä tutkimuksesta sairauden vaikeusasteen määrittämiseen käytettiin MADRS-asteikkoa (55–57,59,60) ja kahdessa HAMD-asteikkoa (6,58).

Taulukko 2: Tietoja inflammatorisia markkereita käsittelevistä tutkimuksista.

Tutkimus	Tutkittavat biomarkkerit	Potilas-määrä	Bipolaari-potilaat	Psykoottiset oireet	Masennuslääkitys ECT-jakson aikana	Tulosten kuvaus
Carlier et al. 2019	seerumin CRP, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$	95	-	44 potilaalla psykoottinen masennus.	Lääkitys keskeytettiin hoitojakson ajaksi, jos mahdollista.	Hieman koholla olevat perustason CRP-pitoisuudet (3-10 mg/L) olivat yhteydessä elpymään.
Carlier et al. 2021	seerumin CRP, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$	99	-	Joillakin potilailla antipsykootit käytössä lääkityksenä.	Lääkitys keskeytettiin hoitojakson ajaksi, jos mahdollista.	Elpymän saavuttaneilla perustason CRP-pitoisuudet olivat korkeammat kuin niillä, jotka eivät saavuttaneet elpymää.
Kruse et al. 2018	plasman CRP, IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ ja TNF- $\alpha$	29	7	Ei mainintaa poissulkemisesta.	Lääkitys keskeytettiin hoitojakson ajaksi.	Korkeammat perustason IL-6-pitoisuudet olivat yhteydessä

						matalampiin hoitajakson jälkeisiin MADRS-pisteisiin.
Kruse et al. 2020	plasman IL-8, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , CRP	40	7	Ei mainintaa poissulkemisesta.	Lääkitys keskeytettiin hoitajakson ajaksi.	Naisilla matalammat perustason IL-8-pitoisuudet olivat yhteydessä vasteen saavuttamiseen.
Moschny et al. 2020	lymfosyytit (B- ja T-solut, NK-solut), monosyytit	21	-	5 potilaalla psykoottisia oireita.	kyllä	Elpymän saavuttaneilla ja ei-saavuttaneilla oli erilaiset immuuniprofiilit.
Ryan et al. 2022	plasman CRP, IL-6, IL-10, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$	86	20	21 potilaalla psykoottinen masennus.	kyllä	Ei havaittu yhteyttä vasteen tai elpymän saavuttamiseen.
Sorri et al. 2017	plasman TNF- $\alpha$	30	-	14 potilaalla psykoottisia oireita.	kyllä	Vasteen saavuttaneilla oli matalammat TNF- $\alpha$ -tasot kuin niillä, jotka eivät saavuttaneet vastetta.

Carlier et al. selvitti kahdessa tutkimuksessaan seerumin IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  ja CRP-tasoja yhteydessä ECT-hoitoon. Molemmat tutkimukset olivat osa ”Mood Disorders in Elderly treated with Electroconvulsive Therapy” -seurantatutkimusta (MODECT). Potilaat olivat yli 55-vuotiaita unipolaarista depressiota sairastavia. Vuoden 2019 tutkimuksen tavoite oli selvittää masennuspotilaiden matala-asteisen tulehduksen vaikutusta ECT-vasteeseen (56). Seeruminäytteet kerättiin ennen hoitajakson alkua. Tutkimuksen tuloksena saatiin, että kohtuullisesti koholla olevat seerumin CRP-tasot (3–10 mg/L) olivat yhteydessä elpymään (OR 3,31; 95%[CI]: 1,10–9,97). Muut tulehduksen biomarkkerit eivät olleet yhteydessä elpymään. Vuoden 2021 tutkimus perustui aiemmin saatuihin tuloksiin ja sen tavoitteena oli selvittää samojen tulehduksen biomarkkereiden pitoisuuksia ECT-hoitajakson aikana ja niiden suhdetta hoidon vasteeseen sekä ECT:n mahdollista anti-inflammatorista vaikutusta (55). Tässä tutkimuksessa seeruminäytteet tutkittiin ennen hoitajakson alkua otettavien näytteiden lisäksi hoitajakson aikana ja sen jälkeen. Biomarkkereiden pitoisuuksissa ei ollut merkitsevää vaihtelua vasteen saavuttaneiden ja ei-saavuttaneiden kesken. Datan keräyksen jälkeen tehdyssä analyysissä vahvistettiin vuoden 2019 tutkimuksessa saatu tulos, ja elpymän saavuttaneiden perustason CRP-pitoisuudet olivat korkeammat kuin niillä, jotka eivät saavuttaneet elpymää ( $p < 0,01$ ).

Plasman IL-8-pitoisuuksien yhteyttä ECT-vasteeseen ja sukupuolten välisiä eroja tutkittiin Kruse et al. (58) vuoden 2020 tutkimuksessa. Lääkeresistenteistä masennus- ja bipolaaripotilaista 22 oli naisia ja 18 miehiä. IL-8:n lisäksi ennen ECT-hoitojakson alkua ja sen päättymisen jälkeen mitattiin plasman IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10- ja CRP-pitoisuudet. Tuloksena hoidosta vasteen saavuttaneilla naisilla todettiin matalammat plasman perustason IL-8-pitoisuudet kuin niillä naisilla, jotka eivät saavuttaneet vastetta [t(20) = 2,37; p = 0,03]. Miehillä ei havaittu vastaavaa. Kruse et al. (57) vuoden 2018 tutkimuksessa tutkittiin myös plasman inflammatorisia markkereita ja niiden pitoisuuksien yhteyttä ECT:n jälkeiseen masennuksen asteeseen sekä sukupuolten välisiä eroja. Ennen hoitojaksoa, sen aikana ja jälkeen mitattiin plasman IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  ja CRP-pitoisuudet. Potilaiden otoskoko oli edellistä pienempi: 29 lääkeresistenttiä masennuspotilasta. Nämä 29 potilasta sisältyivät vuoden 2020 potilasotantaan. Tuloksena saatiin, että korkeammat ennen hoitojaksoa mitatut IL-6-pitoisuudet ennustivat matalampia MADRS-pisteitä hoitojakson päätyttyä (p=0,01). Elpymän saavuttaneilla oli merkitsevästi korkeammat IL-6-tasot kuin niillä, jotka eivät saavuttaneet elpymää (p = 0,046). Tulokset eivät tulleet yhtä vahvasti esiin vasteen saavuttaneiden ja ei-saavuttaneiden välillä. Tulos näkyi vahvemmin naisilla, kun se stratifioitiin sukupuolen mukaan. Korkeammat CRP-tasot ennustivat naisilla matalampia hoidonjälkeisiä MADRS-pisteitä, mutta tämä ei näkynyt miehillä. Kaiken kaikkiaan elpymän saavuttaneilla oli korkeammat perustason CRP-pitoisuudet verrattuna niihin, jotka eivät saavuttaneet elpymää (p = 0,08).

TNF- $\alpha$ -pitoisuudet mitattiin plasmasta Sorri et al. (60) tutkimuksessa. Tavoitteena oli tutkia tasojen vaihtelun ja ECT-vasteen yhteyttä, joten plasmanäyte otettiin yhteensä yhdeksän kertaa hoitojakson aikana. Se mitattiin ennen, sekä kaksi ja neljä tuntia ensimmäisen, viidennen ja viimeisen hoitokerran jälkeen. Plasman matalammat TNF- $\alpha$ -pitoisuudet ennen ensimmäistä hoitokertaa ennustivat MADRS-pisteiden vähenemistä (p = 0,001). Tasot olivat matalammat vasteen saavuttaneilla kuin niillä, jotka eivät saavuttaneet hoitojakson jälkeen 50 %:n oirevähenemää.

Moschny et al. (59) tutkimuksessa tutkittiin immuunisoluprofiilien eroja ECT-hoidossa elpymän saavuttaneiden ja ei-saavuttaneiden välillä. Verinäytteet otettiin ennen hoitojakson alkua, 15 minuuttia ensimmäisen ja viimeisen hoitokerran jälkeen sekä ECT-hoitojakson päätyttyä. Elpymän saavuttaneiden ja ei-saavuttaneiden immuuniprofiileissa näkyvät erot pysyivät muuttumattomina ennen hoitoa mitatuista arvoista hoidon jälkeiseen mittaukseen saakka. Näitä eroja havaittiin

luonnollisten tappajasolujen eli NK-solujen alatyypin suhteissa sekä tiettyjen T-solutyypin ja monosyyttien suhteellisissa määrissä.

Ryan et al. (6) hypoteesin mukaan tiettyjen proinflammatoristen sytokiinien pitoisuudet olisivat masennuspotilailla verrokkiryhmää korkeammat. Tutkimuksella haluttiin selvittää, normalisoituvatko arvot ECT-hoidon myötä. Lisäksi tutkittiin plasman sytokiinipitoisuuksien yhteyttä ECT-tuloksiin. Hypoteesin mukaisesti tuloksena saatiin, että plasman IL-6 ja TNF- $\alpha$ -pitoisuudet olivat korkeammat masennuspotilaiden ryhmässä verrattuna kontrolliryhmään. Ennen ECT-jaksoa mitatut biomarkkeriarvot eivät kuitenkaan eronneet vasteen tai elpymän saavuttaneiden ja ei-saavuttaneiden välillä.

### 3.3 KYNURENIINI-AINEENVAIHDUNTAREITTI JA B-VITAMIINIT

Taulukko 3: Tietoja kynureniini-aineenvaihduntareitin metaboliitteja ja B-vitamiineja käsittelevistä tutkimuksista.

Tutkimus	Tutkittavat biomarkkerit	Potilasmäärä	Bipolairipotilaat	Psykoottiset oireet	Masennuslääkitys ECT-jakson aikana	Tulosten kuvaus
Olajosy et al. 2018	seerumin ja plasman kynureenihappo (KYNA)	28	-	Osalla potilaista psykoottinen masennus.	SSRI-lääkitystä jatkettiin ECT-hoitojakson ajan.	Matalimman perustason KYNA-pitoisuuden ryhmässä tapahtui eniten masennusoireiden vähenemistä.
Ryan et al. 2020	plasman tryptofaani- ja kynureniini-aineenvaihduntareitin metaboliitit, lisäksi CRP, TNF- $\alpha$ ja TNF- $\alpha$ -mRNA	94	21	21 potilaalla psykoottinen masennus.	Masennuslääkitystä ei muutettu hoitojakson ajaksi.	Matalat perustason kynureeni-, 3-hydroksikynureeni- ja kinoliinihappopitoisuudet olivat yhteydessä elpymään.
Ryan et al. 2020	plasman tiamiini (B1), -monofosfaatti (B1), riboflaviini (B2), flaviinimononukleotidi (B2), nikotiiniamidi (B3), N1-metyylnikotiiniamidi (B3), pyridoksaalifosfaatti (B6)	94	21	21 potilaalla psykoottinen masennus.	Masennuslääkitystä ei muutettu hoitojakson ajaksi.	Perustason B-vitamiinipitoisuudet eivät eronneet elpymän saavuttamisen suhteen.

Seerumin kynureenihapon (KYNA) tasojen vaihtelua ECT-hoidon aikana tutkittiin Olajossy et al. (61) tutkimuksessa. Potilaiden seeruminäytteet otettiin ennen hoitajakson alkua sekä ensimmäisen, kuudennen ja 12. hoitokerran jälkeen. Kynureenihapon eri mittauskertojen pitoisuuksien perusteella suoritettiin klusterianalyysi, ja potilasryhmä jaettiin näin kolmeen alaryhmään. Näin ryhmien sisällä oli mahdollisimman paljon samankaltaisuutta ja ryhmien välillä eroa. Alaryhmän III potilailla oli ryhmistä matalimmat plasman KYNA-pitoisuudet ennen hoitajaksoa sekä ensimmäisen ja kuudennen ECT-kerran jälkeen. Alaryhmässä III oli prosentuaalisesti eniten potilaita (83 %), jotka saavuttivat "clinical improvement" -kriteerin. Ero perustason pitoisuuksissa ryhmien välillä ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä. "Clinical improvement" -kriteeri määriteltiin vähintään 30 %:n oirevähennyksenä MADRS-pisteissä sekä samanaikaisena vähintään kahden pisteen vähenemänä Clinical Global Impression (CGI)-asteikolla 12 ECT-hoitokerran jälkeen. Tutkimuksen abstraktissa ja metodeissa mainittiin seerumin konsentraatio, mutta tuloksissa puhuttiin myös plasman pitoisuuksista.

Ryan et al. tutkimuksessa (62), jossa tutkittiin plasman tryptofaani- ja kynureeniini-aineenvaihduntareitin metaboliitteja, oli mukana terveistä koostuva vertailuryhmä. Lisäksi tutkimuksessa mitattiin plasman CRP-, TNF- $\alpha$ - sekä TNF- $\alpha$ -mRNA pitoisuudet. Elpymän saavuttaneille ja ei-saavuttaneille suoritettiin korrelaatioanalyysit omista ryhmissään biomarkkereiden perustasojen ja HAMD-pisteiden muutoksen välillä. Lisäksi tutkittiin laajasti biomarkkeripitoisuuksien eroja ja muutoksia eri alaryhmissä. Korrelaatioanalyysissä selvisi, että matalammat perustason kynureeni-, 3-hydroksikynureeni- ja kinoliinihappopitoisuudet olivat yhteydessä elpymän saavuttamiseen. Ryan et al. (63) tutki myös plasman B-vitamiinien ja ECT-vasteen yhteyttä. Hypoteesina oli, että elpymän saavuttaneilla potilailla olisi korkeammat B-vitamiinipitoisuudet kuin niillä, jotka eivät saavuttaisi elpymää. Pitoisuuksissa ei kuitenkaan ollut eroa elpymän saavuttaneiden ja ei-saavuttaneiden välillä. Lisäksi tutkittiin B-vitamiinien yhteyttä inflammatorisiin markkereihin sekä tryptofaanin ja kynureeniini-aineenvaihduntareitin metaboliitteihin. Molemmat tutkimukset olivat osa "Enhancing the Effectiveness of ECT in Severe Depression" -tutkimusta ja tutkimuksissa hyödynnettiin samaa potilas- ja kontrolliryhmää.

### 3.4 VERISUONEN ENDOTEELIN KASVUTEKIJÄ-A (VEGF-A)

Taulukko 4: Tietoja VEGF-A:ta käsittelevistä tutkimuksista.

Tutkimus	Potilasmäärä	Bipolaa- ripotilaat	Psykoottiset oireet	Masennuslääkitys ECT-jakson aikana	Tulosten kuvaus
Minelli et al. 2014	117, joista 67 ECT-ryhmässä ja 50 masennuslääkitysryhmässä	-	ECT-ryhmässä 69 %:lla potilaista psykoottisia oireita.	ECT-ryhmässä 66 potilaalla lääkitys hoitojakson aikana.	Niillä, jotka eivät saavuttaneet vastetta, oli matalammat seerumin perustason VEGF-A-pitoisuudet.
Ryan et al. 2018	63	18	15 potilaalla psykoottinen masennus.	Masennuslääkitystä ei muutettu hoitojakson ajaksi.	Perustason plasman VEGF-A-pitoisuus ei ollut yhteydessä HAMD-pisteiden muutokseen.

Minelli et al. (64) tutki seerumin VEGF-A:ta mahdollisena biomarkkerina sekä ECT-, että masennuslääkitysryhmässä. VEGF-A-pitoisuudet mitattiin ennen hoitojaksoa ja kuukausi sen päättymisen jälkeen. ECT-hoidossa elektrodit sijoitettiin bilateraalaisesti ohimoille ja hoitokertoja oli keskimäärin  $7,64 \pm 2,57$ . Niillä potilailla, jotka eivät saavuttaneet vastetta, oli merkittävästi matalampi ennen hoitojaksoa mitattu VEGF-A-pitoisuus kuin niillä, jotka saavuttivat vasteen ( $p = 0,008$ ). Vaste määriteltiin niin, että 12 viikon kuluttua hoidon aloituksesta MADRS-pisteet olivat vähentyneet yli 50 %. Lääkeryhmässä ei havaittu eroa VEGF-A-pitoisuuksissa vasteen saavuttamisen suhteen. Ryan et al. (65) tutkimuksessa ennen hoitojaksoa mitatut plasman VEGF-A-pitoisuudet taas eivät olleet yhteydessä ECT-hoidon tulokseen. Biomarkkerin pitoisuudet eivät myöskään eronneet merkittävästi potilas- ja kontrolliryhmän välillä.

### 3.5 S100B-PROTEIINI

S100B-proteiini oli yksi tutkittavista biomarkkereista Maier et al. (66) tutkimuksessa. Lisäksi tutkittiin seerumin homokysteiniin, prokalsitoniinin, B12-vitamiinin ja foolihapon toimivuutta ECT-vasteen biomarkkerina lääkeresistenttiä masennusta sairastavilla potilailla. Verinäytteet otettiin ennen ensimmäistä hoitokertaa, hoitojakson aikana ja sen päätyttyä. Hoitojakson jälkeen potilaat jaettiin vasteen saavuttaneisiin ja ei-saavuttaneisiin. 11 potilaasta neljä saavutti elpymän, joka

määriteltiin MADRS-pisteiden arvona alle 12. Havaittiin, että elpymän saavuttaneilla oli korkeammat homokysteiini-, S100B- ja prokalsitoniini-pitoisuudet sekä matalammat B12- ja foolihappopitoisuudet kuin niillä, jotka eivät saavuttaneet elpymää. Erot pitoisuuksissa näkyivät hoitojakson alusta sen loppuun saakka. Tilastollisessa testissä huomioitiin ennen ensimmäistä, neljättä, seitsemättä ja kymmenettä hoitokertaa mitatut markkereiden pitoisuudet, eikä pelkästään ennen hoitojaksoa mitattu perustaso.

Taulukko 5: Tietoja S100B-proteiinia käsittelevistä tutkimuksista.

Tutkimus	Tutkittava biomarkkeri	Potilas- määrä	Bipolaari- potilaat	Psykoottiset oireet	Masennuslää- kitys ECT- jakson aikana	Tulosten kuvaus
Carlier et al. 2019	seerumin S100B	91	-	42 potilaalla psykoottisia oireita.	13 potilaalla lääkitys hoitojakson aikana.	Korkeammat S100B-pitoisuudet olivat yhteydessä elpymään.
Kranaster et al. 2014	seerumin S100B, neuronispe-sifinen enolaasi	19	kyllä	ei mainintaa	ei mainintaa	Pitoisuuksilla ei ollut yhteyttä vasteeseen tai elpymään.
Maier et al. 2018	seerumin S100B, homokyste-iini, B12-vitamiini, foolihappo (B9-vitamiini), prokalsito-niini	11	-	Kahdeksalla potilaalla psykoottisia oireita.	Kymmenellä potilaalla lääkitys hoitojakson aikana.	Elpymän saavuttaneilla oli matalammat B12-vitamiini- ja foolihappotasot sekä korkeammat homokysteiini-, S100B- ja prokalsitoniinitasot kuin niillä, jotka eivät saavuttaneet elpymää.

Myös Carlier et al. (67) tutkimuksessa todettiin, että korkeammat seerumin S100B-pitoisuudet olivat yhteydessä vasteen saavuttamiseen ECT-hoidon myötä. Potilaat olivat yli 55-vuotiaita vakavaa masennusta sairastavia. 56 potilaalla oli diagnosoitu lääkeresistentti masennus. Ennen hoitojaksoa mitattujen seerumin S100B-proteiinin pitoisuuksien perusteella potilaat jaettiin kolmeen eri ryhmään. Potilaat keskimmaisessä kolmanneksessa saavuttivat elpymän todennäköisemmin kuin potilaat alimman pitoisuuden kolmanneksessa (OR 5,46; 95%[CI]: 1,55-19,20). Myös potilaat

korkeimman pitoisuuden kolmanneksessa saavuttivat elpymän useammin kuin matalimman pitoisuuden kolmanneksessa (OR 1,25; 95%[CI]: 0,42-3,74). Kranaster et al. (68) sai tutkimuksensa tulokseksi, ettei seerumin S100B-proteiini toimi biomarkkerina ECT-vasteelle. Myöskään seerumin neuronispesifinen enolaasi ei ennustanut hoidon toimivuutta. Kranaster et al. tutkimuksessa markkereiden pitoisuudet eivät muuttuneet merkitsevästi hoitojakson aikana.

### 3.6 MRNA JA MIRNA

Taulukko 6: Tietoja mRNA:ta ja miRNA:ta käsittelevistä tutkimuksista.

Tutkimus	Tutkittavat biomarkkerit	Potilasmäärä	Bipolaaripotilaat	Psykoottiset oireet	Masennuslääkitys ECT-jakson aikana	Tulosten kuvaus
Gururajan et al. 2016	miRNA: let-7b ja let-7c	ECT-ryhmässä 24 potilasta	-	-	Masennuslääkitystä ei muutettu hoitojakson ajaksi.	Pitoisuuksilla ei yhteyttä vasteeseen.
McGrory et al. 2018	SIRT1-mRNA	91	19	22 potilaalla psykoottinen masennus.	Masennuslääkitystä ei muutettu hoitojakson ajaksi.	Pitoisuuksilla ei yhteyttä vasteeseen eikä elpymään.
McGrory et al. 2019	E2F1-mRNA	88	19	22 potilaalla psykoottinen masennus.	Masennuslääkitystä ei muutettu hoitojakson ajaksi.	Pitoisuuksilla ei yhteyttä vasteeseen eikä elpymään.
Ryan et al. 2018	PGC-1 $\alpha$ -mRNA	67	13	16 potilaalla psykoottinen masennus.	Masennuslääkitystä ei muutettu hoitojakson ajaksi.	Pitoisuuksilla ei yhteyttä vasteeseen eikä elpymään.
Ryan et al. 2020	GR, FKBP5, SGK1 mRNA	88	18	21 potilaalla psykoottinen masennus.	Masennuslääkitystä ei muutettu hoitojakson ajaksi.	Pitoisuuksilla ei yhteyttä vasteeseen eikä elpymään.

Niin McGrory et al. (69,70) kuin Ryan et al. (71,72) tutkimusten potilaat oli rekrytoitu EFFECT-Dep Trial -hankkeen kautta. Minkään mRNA:ta käsittelevän tutkimuksen tuloksissa ei havaittu yhteyttä markkereiden perustasojen ja hoidon tuloksen välillä. Perustasot erosivat kuitenkin potilas- ja kontrolliryhmien välillä. Kaikkien tutkittujen mRNA-biomarkkereiden osalta perustasot olivat merkitsevästi matalampia potilas- kuin kontrolliryhmissä. Gururajan et al. (73) tutkimuksessa käsiteltiin veren mikro-RNA:ta potentiaalisena biomarkkerina hoitovasteelle. Lisäksi tasoja verrattiin

potilas- ja kontrolliryhmän välillä. Osa lääkeresistenttiä masennusta sairastavista sai ketamiinihoitoa ja osa ECT-hoitoa. Let-7b-mikro-RNA-tasot olivat matalampia potilas- kuin kontrolliryhmällä. Markkerit eivät kuitenkaan osoittautuneet tässä tutkimuksessa hyödyllisiksi hoitovasteen ennustamisessa niin ketamiini- kuin ECT-ryhmänkään osalta. Vaste määriteltiin 50 %:n pistevähenemänä HAMD-asteikolla perustason pisteisiin verrattuna.

### 3.7 KLOTHO

Taulukko 7: Tietoja klothoa käsittelevästä tutkimuksesta.

Tutkimus	Tutkittavat biomarkkerit	Potilasmäärä	Bipolaaripotilaat	Psykoottiset oireet	Masennuslääkitys ECT-jakson aikana	Tulosten kuvaus
Sartorius et al. 2019	seerumin klotho	ECT-ryhmässä 16 potilasta.	26,9 % potilaista bipolaaripotilaita.	ei mainintaa	kyllä	Ei yhteyttä. ECT-ryhmä oli liian pieni tuloksen osoittamiseksi.

Seerumin klotho ennen hoitojaksoa ei ennustanut masennuslääkehoidon vastetta (74). Potilailta otettiin verikokeet ennen hoitojakson aloitusta ja seitsemän päivän sisällä sen päättymisestä. Masennuslääkeryhmään kuului 37 ja unilateraaliseen ECT-ryhmään 16 potilasta. ECT-ryhmän otoskoko oli niin pieni, ettei se riittänyt osoittamaan kliinisesti merkitsevää eroa vasteen tai elpymän saavuttaneiden ja ei-saavuttaneiden välille perustason klotho-pitoisuuksien suhteen. Masennuslääkeryhmässä perustason klotho-pitoisuudet eivät ennustaneet sitä, saavuttiko potilas vasteen tai elpymän.

## 4 POHDINTA

Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli selvittää ennen hoitojaksoa mitattujen veren biomarkkereiden pitoisuuksien toimivuutta ECT-hoidon vastetta ja elpymää ennustavina tekijöinä. Eniten tutkitut biomarkerit olivat BDNF ja inflammatoriset markerit. Tulokset markkereiden toimivuudesta olivat osin ristiriitaisia BDNF:n osalta. Niin korkeammat kuin matalammat pitoisuudet ennen hoitojaksoa ennustivat eri tutkimuksissa todennäköisempää ECT-hoidon vasteen saavuttamista. Inflammatoristen markkereiden osalta korkeammat perustason CRP- ja IL-6-pitoisuudet olivat yhteydessä parempaan hoitotulokseen, kun taas matalammat perustason TNF- $\alpha$ - ja naisilla matalammat IL-8-pitoisuudet viittasivat myös paremman hoitotuloksen saavuttamiseen.

Tutkimusmetodeissa oli myös joitakin eroja. BDNF-markkerin osalta lähes kaikissa tutkimuksissa yhtä lukuun ottamatta mitattiin seerumin tai plasman kokonais-BDNF (tBDNF). On kuitenkin osoitettu, että molekyylin eri muodoilla saattaa olla erilaiset vaikutukset keskushermostossa (23). Ei myöskään tarkalleen tiedetä, vastaako perifeerinen veren BDNF-pitoisuus keskushermoston pitoisuutta (23).

Muiden markkereiden osalta tutkimusten määrä oli melko pieni. Kynureniini-aineenvaihduntareitin metaboliitteja ja verisuonen endoteelin kasvutekijää tutkittiin vain muutamissa tutkimuksissa. Kahdessa tutkimuksessa tiettyjen kynureniini-aineenvaihduntareitin metaboliittien matalammat pitoisuudet olivat yhteydessä masennusoireiden vähenemiseen ja elpymän saavuttamiseen. Yhdessä tutkimuksessa matalampien perustason VEGF-A-pitoisuuksien todettiin viittaavan siihen, ettei vastetta saavuteta niin tehokkaasti. Viitteitä mahdollisista markkereista löytyi ja tulevaisuudessa niiden toimivuutta voidaan edelleen tutkia suuremmilla otoskoilla. Biomarkkereiden toimivuuden arviointia rajoitti tutkimusten vähäinen määrä ja pienet otoskoot.

Koska ECT-hoito on rajattu vain tietylle potilasryhmälle, tutkimuksiin oli rekrytoitu klinisen arvion kautta ECT-hoitoon ohjautuneita potilaita. Siten tutkimukset olivat pääasiassa tyypiltään havainnoivia prospektiivisiä tutkimuksia. Osassa tutkimuksista hyödynnettiin aiemmin kerättyä dataa potilaista. Tutkimustyyppi osaltaan selittää tutkimusten pieniä potilasmääriä, jolloin sattuman

merkitys kasvaa ja myös tilastollinen voima heikkenee, mikä altistaa tyyppin II virheelle ja väärille negatiivisille tuloksille. Osalta potilaista puuttui seurannan loppuajalta tietoja, kuten tiedot vasteen tai elpymän saavuttamisen osalta, mikä edelleen vähensi analyysissä mukana olevien potilaiden määrää. Keskimäärin pienten potilasmäärien aiheuttama sattuma voi osaltaan selittää samasta biomarkkerista saatuja osin ristiriitaisia tuloksia.

Koska potilasryhmiä ei satunnaistetun tutkimuksen tavoin arvottu, potilasryhmissä saattoi olla tiettyjä samankaltaisuuksia, jotka voivat vaikuttaa tuloksiin. Suuressa osassa tutkimuksista sekoittavat tekijät, kuten ikä ja sukupuoli, oli kuitenkin huomioitu analyysissä. Biomarkkereiden pitoisuudet määräytyvät monen eri tekijän kautta. Esimerkiksi veren sytokiinitasoihin voi vaikuttaa muun muassa sukupuoli, ikä, perimä ja suoliston mikrobiomi (75). Osa näistä tekijöistä, kuten perimä tai suoliston mikrobiomi, ovat tekijöitä, joita ei yksiselitteisesti voi mitata ja tätä kautta huomioida analyysissä.

Myös masennuslääkityksellä voi olla vaikutusta esimerkiksi tiettyjen veren sytokiiniinien pitoisuuksiin (76). Suurimmassa osassa kirjallisuuskatsauksen tutkimuksista masennuslääkitys olikin käytössä ECT-hoitojakson aikana. Tietyissä tilanteissa lääkeyksen lopettaminen ECT-hoitojakson ajaksi voi olla eettinen pulma potilaan terveyden kannalta. Osassa tutkimuksista jotkut lääkkeet rajattiin pois tutkimuksen ajaksi, mutta esimerkiksi SSRI-lääkkeiden käyttö saattoi jatkua. Masennuslääkityksellä on osoitettu olevan vaikutusta myös veren BDNF-pitoisuuksiin (77). Pitoisuuksien on havaittu nousevan, mutta joidenkin lääkeaineiden osalta on havaittu myös tästä eriäviä tuloksia (77).

Tutkimuksissa oli myös erilaisia potilasjoukkoja. Joissakin tutkimuksissa potilaina oli ainoastaan lääkeresistenttiä masennusta sairastavia, kun taas toisissa oli mukana psykoottisia masennuspotilaita sekä kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavia potilaita. Myös näillä tekijöillä voi olla vaikutusta tuloksiin (78). Potilaiden poissulkukriteerit eri sairauksien ja lääkkeiden käytön suhteen vaihtelivat tutkimusten välillä. Joissakin tutkimuksissa tutkittiin vain vanhempia potilaita, esimerkiksi yli 55-vuotiaita, kun taas toisissa tutkimuksissa oli mukana 18–60-vuotiaita potilaita.

Vasteen ja elpymän määritelmä vaihteli eri tutkimuksissa, jolloin tuloksia saavutetaan erilaisilla kriteereillä. Suurimmassa osassa kirjallisuuskatsauksen tutkimuksista verrattiin vasteen tai elpymän

saavuttaneiden ja ei-saavuttaneiden perustason biomarkkeripitoisuuksia ryhmien välillä. Olajossy et al. (61) sekä Carlier et al. (67) tutkimuksissa potilaat jaettiin biomarkkeritasojen mukaan alaryhmiin ja verrattiin eroja vasteissa tai elpymän saavuttamisessa ryhmien välillä.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tutkimukset oli ajallisesti rajattu viimeisen 10 vuoden sisällä tehtyihin tutkimuksiin, joten myös tätä aiemmin tehdyt tutkimukset voivat edelleen selventää biomarkkereiden potentiaalia.

Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen haulla saatujen tulosten läpikävijänä toimi ainoastaan syventävän opinnäytetyön tekijä. Epäselvät tapaukset käytiin läpi työn ohjaajan kanssa.

Tämä tutkimus ei vahvistanut minkään yksittäisen biomarkkerin toimivuutta ECT-hoidon vasteen ennustajana. Tutkimuksissa saatiin kuitenkin viitteitä biomarkkereiden potentiaalista, sillä osassa tutkimuksista hoitotuloksen saavuttaneiden perustason biomarkkeripitoisuudet olivat erilaiset verrattuna niihin, jotka eivät saavuttaneet vastetta hoidolle. Jatkossa suuremmilla potilasryhmillä ja yhdenmukaisemmilla tutkimuskriteereillä voidaan vahvistaa tutkittujen veren biomarkkereiden toimivuus ECT-vasteen ennustajina masennuspotilailla.

## 5 LÄHTEET

1. World Health Organization. Depressive disorder (depression) [Internet]. [viitattu 11. heinäkuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. Salminen J, Saarijärvi S, Tikka J, Rissanen S, Raitasalo R, Toikka T, ym. Vakava masennus ja työkyky (22-23/97) [Internet]. [viitattu 19. joulukuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.kaypahoito.fi/sll09493>
3. Depressio. Käypä hoito -suositus. [Internet]. [viitattu 7. heinäkuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.kaypahoito.fi/hoi50023>
4. Internet-oheisaineiston taulukko [Internet]. [viitattu 6. kesäkuuta 2024]. Saatavissa: <https://www.duodecim.fi/xmedia/duo/pilli/duo99726x.pdf>
5. BDI-kysely [Internet]. [viitattu 13. elokuuta 2024]. Saatavissa: <https://www.kaypahoito.fi/pgr00029>
6. Ryan KM, McLoughlin DM. Peripheral blood inflammatory markers in depression: Response to electroconvulsive therapy and relationship with cognitive performance. *Psychiatry Res.* syyskuuta 2022;315:114725.
7. Oppiportti D. Duodecim Oppiportti. [viitattu 24. elokuuta 2024]. Psykiatria. Saatavissa: <https://www.oppoportti.fi/opk04497>
8. Moffitt TE, Caspi A, Taylor A, Kokaua J, Milne BJ, Polanczyk G, ym. How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. *Psychol Med.* kesäkuuta 2010;40(6):899–909.
9. Lääkeresistentin masennuksen hoito [Internet]. [viitattu 11. huhtikuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo11274>
10. Haq AU, Sitzmann AF, Goldman ML, Maixner DF, Mickey BJ. Response of depression to electroconvulsive therapy: a meta-analysis of clinical predictors. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(10):1374–84.
11. Salik I, Marwaha R. Electroconvulsive Therapy. Teoksessa: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [viitattu 1. elokuuta 2023]. Saatavissa: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538266/>
12. Partonen T, Raaska K, Kampman O, Lönnqvist J. Aivojen sähköhoito (ECT) - Duodecim Oppiportti [Internet]. [viitattu 11. huhtikuuta 2023]. Saatavissa: [https://www.oppoportti.fi/op/pkr00589/do?p\\_haku=s%C3%A4hk%C3%B6hoito#q=s%C3%A4hk%C3%B6hoito](https://www.oppoportti.fi/op/pkr00589/do?p_haku=s%C3%A4hk%C3%B6hoito#q=s%C3%A4hk%C3%B6hoito)
13. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 8. maaliskuuta 2003;361(9360):799–808.

14. Leppämäki S. Ohje depression sähköhoidon käytännön toteutuksesta [Internet]. [viitattu 1. elokuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.kaypahoito.fi/nix02125>
15. Singh A, Kar SK. How Electroconvulsive Therapy Works?: Understanding the Neurobiological Mechanisms. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* elokuuta 2017;15(3):210–21.
16. Korpi E, Piepponen P. Masennus sairautena - Duodecim Oppiortti [Internet]. [viitattu 20. joulukuuta 2023]. Saatavissa: [https://www.oppoportti.fi/op/lft00123/do?p\\_haku=masennus#q=masennus](https://www.oppoportti.fi/op/lft00123/do?p_haku=masennus#q=masennus)
17. Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *Int J Mol Sci.* 21. lokakuuta 2020;21(20):7777.
18. Peng G jiang, Tian J sheng, Gao X xia, Zhou Y zhi, Qin X mei. Research on the Pathological Mechanism and Drug Treatment Mechanism of Depression. *Curr Neuropharmacol.* heinäkuuta 2015;13(4):514–23.
19. König IR, Fuchs O, Hansen G, von Mutius E, Kopp MV. What is precision medicine? *Eur Respir J.* lokakuuta 2017;50(4):1700391.
20. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch Med Sci AMS.* 10. joulukuuta 2015;11(6):1164–78.
21. Hempstead BL. Brain-Derived Neurotrophic Factor: Three Ligands, Many Actions. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2015;126:9–19.
22. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology.* joulukuuta 1998;37(12):1553–61.
23. Castrén E, Kojima M. Brain-derived neurotrophic factor in mood disorders and antidepressant treatments. *Neurobiol Dis.* 1. tammikuuta 2017;97:119–26.
24. Kivelä SL, Rähkä I, Vataja R. Masennuksen moniketjuiset syyt - Duodecim Oppiortti [Internet]. [viitattu 15. elokuuta 2023]. Saatavissa: [https://www.oppoportti.fi/op/msa00164/do?p\\_haku=kasvutekij%C3%A4%20masennus#q=kasvutekij%C3%A4%20masennus](https://www.oppoportti.fi/op/msa00164/do?p_haku=kasvutekij%C3%A4%20masennus#q=kasvutekij%C3%A4%20masennus)
25. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus B a. A, Penninx BWJH, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry.* heinäkuuta 2014;19(7):791–800.
26. Castren E. Hermoston muovautuvuus ja masennuksesta toipuminen [Internet]. [viitattu 31. lokakuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo98253>
27. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of Depression With C-Reactive Protein, IL-1, and IL-6: A Meta-Analysis. *Psychosom Med.* maaliskuuta 2009;71(2):171.
28. Viinamäki H, Lehto S, Palvimo J ym. Glukokortikoidien yhteys masennuksen syntyyn ja oirekuvaan [Internet]. [viitattu 10. elokuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo10282>

29. Karlsson H, Isometsä E. Stressi ja hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseli (HPA-akseli) - Duodecim Oppiportti [Internet]. [viitattu 10. elokuuta 2023]. Saatavissa: [https://www.oppoportti.fi/op/msn00276/do?p\\_haku=masennus%20hpa#q=masennus%20hpa](https://www.oppoportti.fi/op/msn00276/do?p_haku=masennus%20hpa#q=masennus%20hpa)
30. Karlsson H. Masennus systeemisairautena [Internet]. [viitattu 10. elokuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo10165>
31. Korkeila J. Stressi, tunteiden säätely ja immunitetti [Internet]. [viitattu 3. marraskuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo97123>
32. Isometsä E, Karlsson H. Tulehdusmekanismien yhteys masennustilaan - Duodecim Oppiportti [Internet]. [viitattu 10. elokuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.oppoportti.fi/op/msn00277/do>
33. Tolmunen T, Ruusunen A, Voutilainen S, Hintikka J. Ravinto ja mielialahäiriöt [Internet]. [viitattu 9. elokuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo95645>
34. Savitz J. The kynurenine pathway: a finger in every pie. *Mol Psychiatry*. tammikuuta 2020;25(1):131–47.
35. Ciorba MA. Kynurenine pathway metabolites: relevant to vitamin B-6 deficiency and beyond. *Am J Clin Nutr*. lokakuuta 2013;98(4):863–4.
36. Storkebaum E, Lambrechts D, Carmeliet P. VEGF: once regarded as a specific angiogenic factor, now implicated in neuroprotection. *BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol*. syyskuuta 2004;26(9):943–54.
37. Fournier NM, Duman RS. Role of vascular endothelial growth factor in adult hippocampal neurogenesis: Implications for the pathophysiology and treatment of depression. *Behav Brain Res*. 14. helmikuuta 2012;227(2):440–9.
38. Minelli A, Zanardini R, Abate M, Bortolomasi M, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) serum concentration during electroconvulsive therapy (ECT) in treatment resistant depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1. heinäkuuta 2011;35(5):1322–5.
39. Tseng PT, Cheng YS, Chen YW, Wu CK, Lin PY. Increased levels of vascular endothelial growth factor in patients with major depressive disorder: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. lokakuuta 2015;25(10):1622–30.
40. Donato R, Sorci G, Riuzzi F, Arcuri C, Bianchi R, Brozzi F, ym. S100B's double life: Intracellular regulator and extracellular signal. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res*. 1. kesäkuuta 2009;1793(6):1008–22.
41. Langeh U, Singh S. Targeting S100B Protein as a Surrogate Biomarker and its Role in Various Neurological Disorders. *Curr Neuropharmacol*. helmikuuta 2021;19(2):265–77.
42. Schroeter ML, Sacher J, Steiner J, Schoenknecht P, Mueller K. Serum S100B Represents a New Biomarker for Mood Disorders. *Curr Drug Targets*. lokakuuta 2013;14(11):1237–48.
43. Michetti F, D'Ambrosi N, Toesca A, Puglisi MA, Serrano A, Marchese E, ym. The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury. *J Neurochem*. tammikuuta 2019;148(2):168–87.

44. Messenger RNA (mRNA) [Internet]. [viitattu 14. elokuuta 2024]. Saatavissa: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/messenger-rna>
45. Kuro-o M, Klotho. *Pflug Arch - Eur J Physiol.* 1. tammikuuta 2010;459(2):333–43.
46. Freire TFV, de Almeida Fleck MP, da Rocha NS. Remission of depression following electroconvulsive therapy (ECT) is associated with higher levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Brain Res Bull.* 1. maaliskuuta 2016;121:263–9.
47. Maffioletti E, Gennarelli M, Gainelli G, Bocchio-Chiavetto L, Bortolomasi M, Minelli A. BDNF Genotype and Baseline Serum Levels in Relation to Electroconvulsive Therapy Effectiveness in Treatment-Resistant Depressed Patients. *J ECT.* syyskuuta 2019;35(3):189.
48. Pathak P, Mehra A, Ram S, Pal A, Grover S. Association of serum BDNF level and Val66Met polymorphism with response to treatment in patients of major depressive disease: A step towards personalized therapy. *Behav Brain Res.* 26. heinäkuuta 2022;430:113931.
49. Psomiades M, Mondino M, Galvão F, Mandairon N, Nourredine M, Suaud-Chagny MF, ym. Serum Mature BDNF Level Is Associated with Remission Following ECT in Treatment-Resistant Depression. *Brain Sci.* 18. tammikuuta 2022;12(2):126.
50. Rapinesi C, Kotzalidis GD, Curto M, Serata D, Ferri VR, Scatena P, ym. Electroconvulsive therapy improves clinical manifestations of treatment-resistant depression without changing serum BDNF levels. *Psychiatry Res.* 30. kesäkuuta 2015;227(2–3):171–8.
51. van Zutphen EM, Rhebergen D, van Exel E, Oudega ML, Bouckaert F, Sienaert P, ym. Brain-derived neurotrophic factor as a possible predictor of electroconvulsive therapy outcome. *Transl Psychiatry.* 24. toukokuuta 2019;9(1):155.
52. Ryan KM, Dunne R, McLoughlin DM. BDNF plasma levels and genotype in depression and the response to electroconvulsive therapy. *Brain Stimulat.* 2018;11(5):1123–31.
53. Sorri A, Järventausta K, Kampman O, Lehtimäki K, Björkqvist M, Tuohimaa K, ym. Effect of electroconvulsive therapy on brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depressive disorder. *Brain Behav.* marraskuuta 2018;8(11):e01101.
54. Vanicek T, Kranz GS, Vyssoki B, Fugger G, Komorowski A, Höflich A, ym. Acute and subsequent continuation electroconvulsive therapy elevates serum BDNF levels in patients with major depression. *Brain Stimulat.* 2019;12(4):1041–50.
55. Carlier A, Rhebergen D, Schilder F, Bouckaert F, Sienaert P, Veerhuis R, ym. The pattern of inflammatory markers during electroconvulsive therapy in older depressed patients. *World J Biol Psychiatry.* joulukuuta 2021;22(10):770–7.
56. Carlier A, Berkhof JG, Rozing M, Bouckaert F, Sienaert P, Eikelenboom P, ym. Inflammation and remission in older patients with depression treated with electroconvulsive therapy; findings from the MODECT study☆. *J Affect Disord.* 1. syyskuuta 2019;256:509–16.

57. Kruse JL, Congdon E, Olmstead R, Njau S, Breen EC, Narr KL, ym. Inflammation and improvement of depression following electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(2).
58. Kruse JL, Olmstead R, Hellemann G, Wade B, Jiang J, Vasavada MM, ym. Inflammation and depression treatment response to electroconvulsive therapy: Sex-specific role of interleukin-8. *Brain Behav Immun*. lokakuuta 2020;89:59–66.
59. Moschny N, Jahn K, Maier HB, Khan AQ, Ballmaier M, Liepach K, ym. Electroconvulsive therapy, changes in immune cell ratios, and their association with seizure quality and clinical outcome in depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. heinäkuuta 2020;36:18–28.
60. Sorri A, Järventausta K, Kampman O, Lehtimäki K, Björkqvist M, Tuohimaa K, ym. Low tumor necrosis factor- $\alpha$  levels predict symptom reduction during electroconvulsive therapy in major depressive disorder. *Brain Behav*. 2018;8(4).
61. Olajosy M, Olajosy B, Potembska E, Skoczeń N, Wnuk S, Urbańska E. Differences in the dynamics of changes in the concentration of kynurenic acid in the blood serum of depressed patients treated with electroconvulsive therapy. *Psychiatr Danub*. syyskuuta 2018;30(3):331–9.
62. Ryan KM, Allers KA, McLoughlin DM, Harkin A. Tryptophan metabolite concentrations in depressed patients before and after electroconvulsive therapy. *Brain Behav Immun*. tammikuuta 2020;83:153–62.
63. Ryan KM, Allers KA, Harkin A, McLoughlin DM. Blood plasma B vitamins in depression and the therapeutic response to electroconvulsive therapy. *Brain Behav Immun - Health*. huhtikuuta 2020;4:100063.
64. Minelli A, Maffioletti E, Bortolomasi M, Conca A, Zanardini R, Rillosi L, ym. Association between baseline serum vascular endothelial growth factor levels and response to electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand*. kesäkuuta 2014;129(6):461–6.
65. Ryan KM, McLoughlin DM. Vascular endothelial growth factor plasma levels in depression and following electroconvulsive therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. joulukuuta 2018;268(8):839–48.
66. Maier H, Helm S, Toto S, Moschny N, Sperling W, Hillemacher T, ym. S100B, Homocysteine, Vitamin B12, Folic Acid, and Procalcitonin Serum Levels in Remitters to Electroconvulsive Therapy: A Pilot Study. *Dis Markers*. 2018;2018:2358451.
67. Carlier A, Boers K, Veerhuis R, Bouckaert F, Sienaert P, Eikelenboom P, ym. S100 calcium-binding protein B in older patients with depression treated with electroconvulsive therapy. *Psychoneuroendocrinology*. joulukuuta 2019;110:104414.
68. Kranaster L, Janke C, Mindt S, Neumaier M, Sartorius A. Protein S-100 and neuron-specific enolase serum levels remain unaffected by electroconvulsive therapy in patients with depression. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. marraskuuta 2014;121(11):1411–5.

69. McGrory CL, Ryan KM, Kolshus E, Finnegan M, McLoughlin DM. Peripheral blood SIRT1 mRNA levels in depression and treatment with electroconvulsive therapy. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. syyskuuta 2018;28(9):1015–23.
70. McGrory CL, Ryan KM, Kolshus E, McLoughlin DM. Peripheral blood E2F1 mRNA in depression and following electroconvulsive therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 8. maaliskuuta 2019;89:380–5.
71. Ryan KM, Patterson I, McLoughlin DM. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator-1 alpha in depression and the response to electroconvulsive therapy. *Psychol Med*. elokuuta 2019;49(11):1859–68.
72. Ryan KM, Poelz L, McLoughlin DM. Low Circulating Levels of GR, FKBP5, and SGK1 in Medicated Patients With Depression Are Not Altered by Electroconvulsive Therapy. *J ECT*. kesäkuuta 2020;36(2):137–43.
73. Gururajan A, Naughton ME, Scott KA, O'Connor RM, Moloney G, Clarke G, ym. MicroRNAs as biomarkers for major depression: a role for let-7b and let-7c. *Transl Psychiatry*. 2. elokuuta 2016;6(8):e862.
74. Sartorius A, Gilles M, Pfeifer AM, Deuschle M, Hoyer C, Haffner D, ym. Peripheral levels of the anti-aging hormone Klotho in patients with depression. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. kesäkuuta 2019;126(6):771–6.
75. Schirmer M, Kumar V, Netea MG, Xavier RJ. The causes and consequences of variation in human cytokine production in health. *Curr Opin Immunol*. 1. lokakuuta 2018;54:50–8.
76. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The Effect of Antidepressant Medication Treatment on Serum Levels of Inflammatory Cytokines: A Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology*. marraskuuta 2011;36(12):2452–9.
77. Zhou C, Zhong J, Zou B, Fang L, Chen J, Deng X, ym. Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral BDNF concentration in patients with depression. *PloS One*. 2017;12(2):e0172270.
78. Fernandes BS, Gama CS, Kauer-Sant'Anna M, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Kapczinski F. Serum brain-derived neurotrophic factor in bipolar and unipolar depression: a potential adjunctive tool for differential diagnosis. *J Psychiatr Res*. lokakuuta 2009;43(15):1200–4.