

Emma Komulainen, Erkki Isometsä ja Jesper Ekelund

Masennuslääkkeiden vaikutukset tunteiden käsittelyyn

Masennukseen liittyy emotionaalisen tiedon käsittelyn vääristymiä. Masennuspotilaat esimerkiksi muistavat ja tulkitsevat ympäristön tapahtumia negatiivisesti vääristyneellä tavalla. Masennuksen eri hoitomuodot pyrkivät muovaamaan näitä vääristymiä. Myös masennuslääkkeet vaikuttavat emotionaalisen tiedon käsittelyyn jo ennen kuin masennusoireet väistyvät. Masennuslääkkeet heikentävät aivojen tunneverkoston keskeisten alueiden reaktiivisuutta negatiivisiin ärsykeisiin ja voimistavat reaktiivisuutta positiivisiin ärsykeisiin. Dorsolateraalisen etuaivokuoren aktiivisuus voimistuu, mikä viittaa parantuneeseen tunteiden säätelyyn. Masennuslääkkeet vaikuttavat myös laaja-alaisten aivoverkoston toiminnallisiin yhteyksiin. Nämä varhaiset emotionaalisen prosessoinnin muutokset vaikuttavat ennustavan viikkoja myöhemmin saavutettavaa hoitovastetta. Emotionaalisen tiedonkäsittelyn muutokset saattaisivat siis toimia hoidon valintaa ohjaavina ennustetekijöinä, joita ei nykyisin ole kliinisessä käytössä. Masennuslääkkeiden vaikutusmekanismien tunteminen systeemitasolla on tärkeää myös uusien hoitomuotojen kehittämisen kannalta.

Vaikka ensimmäisten masennuslääkkeiden löytymisestä on jo 60 vuotta ja niiden reseptori- ja välittäjäainetaso vaikutuksista on mittavasti tietoa, tunnetaan systeemitaso vaikutusmekanismeja edelleen heikosti. Lähes kaikki käytössä olevat masennuslääkkeet voimistavat monoamiinivälitteistä synaptista tiedonsiirtoa, esimerkiksi lisäämällä soluvälitilan serotoniinipitoisuutta estämällä serotoniinin takaisinottoa presynaptiseen soluun. Vaikutukset muun muassa serotoniinin takaisinottoon ovat nopeita, kun taas masennuslääkkeiden kliininen teho saavutetaan vähitellen viikkojen kuluessa. Välittömiä välittäjäainetaso muutoksia seuraa monimutkainen ketju adaptiivisia reseptori- ja solutoiminnan muutoksia, joista yksi esimerkki on serotoniiniaktiivisuutta hillitsevien autoreseptorien toiminnan muutokset (1).

Se, miten nämä muutokset johtavat mielialan ja muiden masennuksen laaja-alaisten oireiden korjaantumiseen, on edelleen epäselvää. Masennuslääkkeiden vaikutusmekanismien tutkiminen on tavanomaisesti keskittynyt solu- ja molekyyli-tason vaikutuksiin. Sen sijaan psykoterapi-

pian vaikutuksia tiedonkäsittelyyn ja erityisesti masennusoireistoa ylläpitäviin emotionaalisen tiedonkäsittelyn vääristymiin on tutkittu jo pitkään.

Masennukseen liittyvistä tiedonkäsittelyn vääristymistä vakuuttavimmin osoitettu lienee muistin vääristymä: masentunut muistaa paremmin negatiivisia kuin positiivisia asioita (2). Muita masennukseen liitettyjä tiedonkäsittelyn vääristymiä ovat esimerkiksi taipumus tunnistaa herkemmin negatiivisia kuin positiivisia kasvojen ilmeitä, korostunut taipumus kiinnittää huomiota omiin sisäisiin tuntemuksiin, negatiivisten tunteiden liittäminen itseen (korostunut ja negatiivisesti värjätty itseen liittyvä prosessointi) ja heikentynyt tunteiden säätely (2,3).

Viime aikoina on alettu tutkia myös masennuslääkkeiden vaikutuksia emotionaalisen tiedon käsittelyyn. Tulokset viittaavat siihen, että tiedonkäsittelyn vääristymien normalisointumisen ei ole vain psykoterapian, vaan myös masennuksen lääkehoidon mahdollinen vaikutusmekanismi (4). Erityisesti toiminnallinen magneettikuvaus on luonut edellytykset sen tut-

kimiselle, miten masennuslääkkeet muovaavat tunteiden käsittelyä aivoissa.

Toiminnallinen magneettikuvaus ja masennus

Toiminnallisessa magneettikuvauksessa aivojen toimintaa tutkitaan epäsuorasti mittaamalla veren happipitoisuuden muutoksia aivoissa erilaisen tehtävien ja ärsykkeiden aikana. Veren happipitoisuuden muutokset heijastavat energian kulutusta ja siten neuronaalista aktiivisuutta. Kuvauksen aikana emotionaalista tiedonkäsittelyä stimuloidaan erilaisilla ärsykkeillä tai tehtävillä, kuten näyttämällä koehenkilöille eri perustunteita esittäviä kasvokuvia tai muita tunteita herättäviä kuvia, taikka käyttämällä erilaisia palkkion saamiseen ja mielihyvään liittyviä tehtäviä.

Masennukseen on liitetty muun muassa mantelitulmakkeen, talamuksen, tyvitumakkeiden, mediaalisen etuaivokuoren sekä muiden tunnereaktioiden ja -kokemusten muodostamisessa keskeisten aivoalueiden reaktiivisuuden voimistuminen negatiivisiin ja heikentyminen positiivisiin ärsykkeisiin. Toisaalta lateraalisen etuaivokuoren tunteiden säätelyyn osallistuvien alueiden heikentynyt aktiivisuus on liitetty masennukseen. Näiden muutosten aivotoiminnassa ajatellaan olevan emotionaalisen tiedonkäsitteilyn vääristymien takana (KUVA 1) (5).

Masennuslääkkeiden vaikutukset terveiden koehenkilöiden tunteiden käsittelyyn

Kun tutkitaan masennuslääkkeiden vaikutuksia terveiden koehenkilöiden emotionaaliseen tiedonkäsittelyyn, vältetään sekoittavilta vaikutuksilta, joita masentunut mieliala ja toisaalta sen korjaantuminen aiheuttavat. Useiden masennuslääkkeiden on todettu jo 1–7 vuorokauden käytön jälkeen heikentävän lumeeseen verrattuna mantelitulmakkeen reaktiivisuutta pelokkaisuuteen kasvokuvuihin (4). Mantelitulmakkeen tiedetään osallistuvan erityisesti välittömän uhan arviointiin ja siihen reagoimiseen, mutta sillä on tärkeä rooli myös yleisemmin aisti-informaation tunnesisällön arvioimisessa ja tunnereaktioiden muodostumisessa (4,6–8). Myös useilla muilla aivojen tunneverkoston alueilla on havaittu reaktiivisuuden negatiivisiin ärsykkeisiin heiken-

tyvän. Tällaisia alueita ovat muun muassa etummainen pihtipoimu, lateraalinen orbitofrontaalinen kuorikerros, tyvitumakkeet sekä aivosaaari (insula) (6).

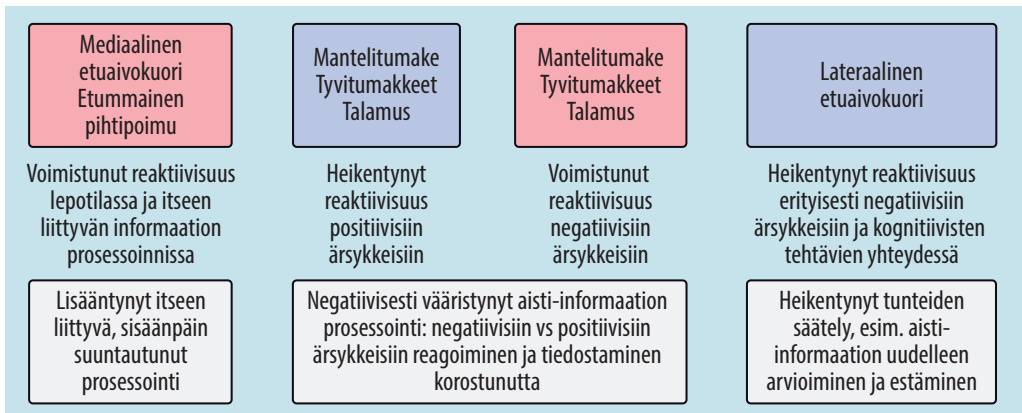
Masennuslääkkeiden on toisaalta myös osoitettu voimistavan lumeeseen verrattuna aivojen reaktiivisuutta positiivisiin ärsykkeisiin (6). Esimerkiksi sitalopraami lisäsi mantelitulmakkeen vasteita ja reboksetiini kasvojen prosessointiin liittyvän sukkulapojun (gyrus fusiformis) vasteita iloiseen kasvokuvuihin (9,10). Lisäksi masennuslääkkeiden on myös havaittu heikentävän terveiden koehenkilöiden mediaalisen orbitofrontaalisen kuorikerroksen ja ventraalisen striatumin reaktiivisuutta positiivisiin ärsykkeisiin (6). Nämä aivojen alueet ovat tärkeitä mielihyvän kokemisessa.

Joissakin tutkimuksissa on selvitetty masennuslääkkeiden vaikutuksia erityisesti itseen liittyvään prosessointiin. Reboksetiinin viikon käyttö voimisti etuaivokuorella ja parietaalisella aivokuorella lumetta enemmän positiivisten itseen liitettyjen adjektiivien vasteita verrattuna negatiivisten adjektiivien vasteisiin (9). Yksi annos mirtatsapiinia taas vaimensi vasteita sekä positiivisiin että negatiivisiin adjektiiveihin itseen liittyvässä prosessoinnissa tärkeiden mediaalisen etuaivokuoren ja etummaisen pihtipoijun alueella (11).

Masennuslääkkeiden vaikutukset masennuspotilaiden tunteiden käsittelyyn

Valtaosassa masennuspotilailla lääkevaikutuksia selvittäneistä tutkimuksista masennuslääkettä on käytetty useita viikkoja, jolloin masennusoireet ovat ehtineet korjaantua eikä lääkkeen suora vaikutusta siksi voida erottaa masennuksesta toipumisen vaikutuksista. Aivovasteita on verrattu ennen masennuslääkehoitoa ja sen jälkeen ilman lumeryhmää, ja joissakin tutkimuksissa lisäksi terveiden verrokkien ryhmään.

Useiden masennuslääkkeiden pitkäaikaisen käytön on osoitettu pienentävän masennuspotilaiden mantelitulmakkeen reaktiivisuutta negatiivisiin ärsykkeisiin (6,12). Pienentyneitä vasteita negatiivisiin ärsykkeisiin on havaittu myös muun muassa aivosaaressa, tyvitumakkeissa, etummaisessa pihtipoijussa ja talamuksessa (13–15). Vastaavilla alueilla taas on havaittu



KUVA 1. Masennukseen liittyvät emotionaalisen tiedon käsittelyn vääristymät. Ylimmällä rivillä aivoalueet, joiden aktiivisuus on masennuksen yhteydessä lisääntynyt (punaisella väritetyt laatikot) tai vähentynyt (sinisellä väritetyt laatikot). Keskimmäisellä rivillä neuraalisen aktiivisuuden muutos tarkemmin kullakin alueella. Alimmalla rivillä kunkin aivoalueen toiminnan muutokseen liitetty tiedonkäsittelyn vääristymä masennuksen yhteydessä.

suurentuneita vasteita positiivisiin ärsykkeisiin, joskaan ei kaikissa tutkimuksissa (6,12,16).

Meta-analyyseissä ei kuitenkaan havaittu masennuslääkkeiden pienentävän masennuspotilaiden aiovasteita positiivisiin ärsykkeisiin kuten terveiden koehenkilöiden osalta todettiin (6). Masennuslääkehoidon, tai masennuksesta toipumisen, on havaittu vaikuttavan myös näköalueen toimintaan: vasteet positiivisiin kasvokuviiin vaikuttavat suurentuvan primaarisella ja sekundaarisella näköalueella (17). Tämä viittaa positiivisten ärsykkeiden visuaalisen käsittelyn voimistumiseen huomion siirtyessä negatiivisista positiivisiin ärsykkeisiin, mahdollisesti mantelitumakkeen toiminnan muutosten kautta (17).

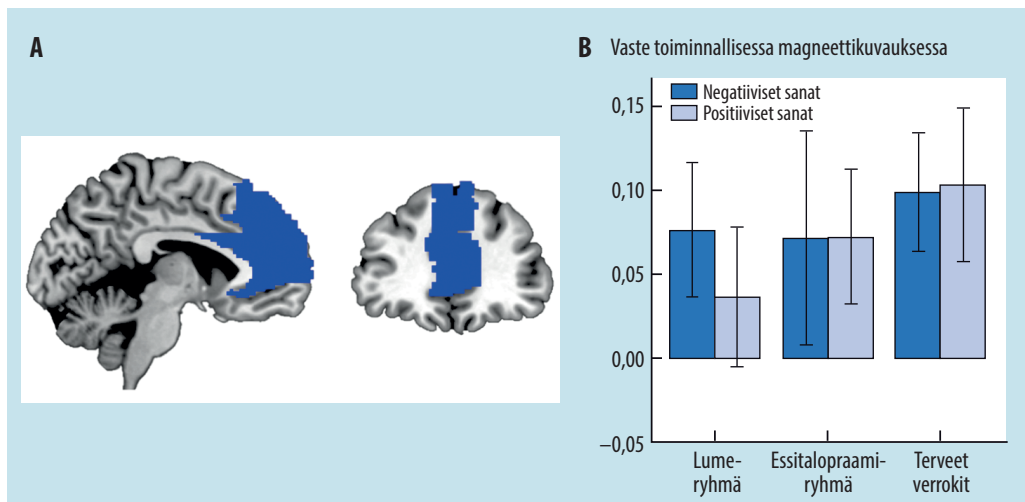
Samalla kun masennuspotilaiden aivojen tunneverkoston alueiden reaktiivisuus negatiivisiin ärsykkeisiin vaikuttaa masennuslääkehoidon myötä heikkenevän, on etuaivokuoren reaktiivisuuden havaittu voimistuvan. Erityisesti dorsolateraalisen etuaivokuoren vasteiden on todettu suurentuvan (13,18). Tämä alue osallistuu tarkkaavuuden ja tunteiden säätelyyn, ja aktiivisuuden lisääntymisen on tulkittu viittavan tunteiden käsittelyn kortikaalisen säätelyn paranemiseen (6).

Masennuspotilaiden dorsolateraalisen etuaivokuoren aktiivisuus voimistuu masennuslääkehoidon myötä, mutta terveiden koehenkilöiden ei. Nämä erot saattavat johtua niin sanotusta kattovaikutuksesta eli siitä, että terveiden henki-

löiden etuaivokuori toimii jo normaalisti, minkä vuoksi sen toiminnan voimistumista ei havaita. Etuaivokuoren mediaalisen osan reaktiivisuus negatiivisiin ärsykkeisiin sen sijaan vaikuttaa vähenevän masennuslääkehoidon myötä (6).

Masennuslääkkeiden varhaisia vaikutuksia masennuspotilaiden tunteiden käsittelyyn on selvitetty vain muutamissa tutkimuksissa. Viikon essitalopraamihoitoon havaittiin pienentävän lumeeseen verrattuna mantelitumakkeen vasteita pelokkaiisiin kasvokuviiin (19). Omassa tutkimuksessamme vertasimme viikon essitalopraamihoitoa lumehoittoon ja havaitsimme essitalopraamihoitoon suurentavan mediaalisen etuaivokuoren ja etummaisen pihlipoimuksen alueilla vasteita positiivisiin sanoihin negatiivisiin verrattuna (KUVA 2) (20). Essitalopraamiryhmän ja terveiden verrokkien välillä ei havaittu eroja. Essitalopraami vaikutti siis korjaavan itseensä liittyvän prosessoinnin negatiivisen vääristymän normaaliksi, terveitä koehenkilöitä vastaavaksi.

Molemmissa tutkimuksissa aiovasteiden muutos havaittiin ennen masennusoireiden tai koettujen tunnetilojen muutoksia. Varhaisia muutoksia emotionaalisen tiedon käsittelyssä on havaittu myös käytettäessä muita kuin tavanomaisia, monoamnergisia masennuslääkkeitä. Esimerkiksi yksi sähköhoitokerta vaikutti positiivisen itseensä liittyvän tiedon käsittelyyn etuaivokuorella ennen muutosta masennusoireissa (4).



KUVA 2. A) Erot ryhmien (viikon ajan lumetta saaneet 15 masennuspotilasta, viikon ajan 10 mg essitalopraamia saaneet 17 masennuspotilasta sekä 15 tervettä verrokkaa) neuronaaalisissa vasteissa arvioitiin mediaalisen etuaivokuoren ja etummaisen pihtipoimun alueella toiminnallisella magneettikuvauksella (20). B) Neuronaaaliset vasteet (prosentuaalinen signaalinmuutos) positiivisiin ja negatiivisiin itseän liittyviin sanoihin kussakin ryhmässä. Essitalopraamiryhmässä vasteet positiivisiin sanoihin ovat negatiivisiin verrattuna lumeryhmää suuremmat, mutta essitalopraamiryhmän ja terveiden verokkien välillä ei havaita eroa.

Masennuslääkkeiden vaikutukset toiminnalliseen konnektiivisuuteen

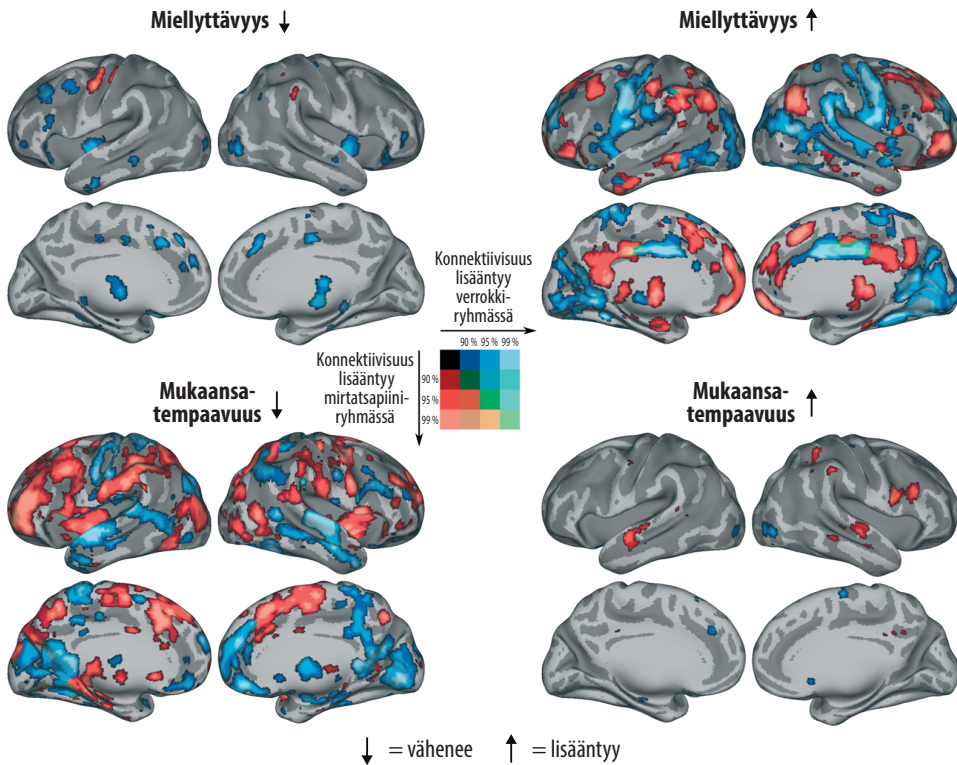
Toiminnallisella konnektiivisuudella tarkoitetaan eri aivoalueiden aktivoitumisen ajallista yhteyttä toisiinsa eli toisistaan anatomisesti erillään olevien alueiden synkronoitunutta aktivoitumista. Suurin osa masennuslääkkeiden vaikutuksia toiminnalliseen konnektiivisuuteen selvittäneistä tutkimuksista on tehty ilman erillistä ärsykettä, niin sanottuna lepomittauksena (lepotilakonnektiivisuus, resting state connectivity). Aivojen toiminta organisoituu useisiin toiminnallisiin verkostoihin, joiden spontaani aktiivisuus ilman erillistä tehtävää tai ärsykettä aaltoilee synkronoituneesti (21).

Näistä verkostoista erityisesti masennuspotilaiden aivojen valve-lepotilan hermoverkon (default mode network), kortikaalisen säätelyn ja tarkkaavuuden verkoston sekä tunneverkoston toiminnassa on havaittu poikkeavuutta terveisiin verrattuna (22). Aivoverkoston toiminnan muutosten tunnistaminen masennuksen heterogeenisen oirekuvan taustalla on mahdollinen tapa löytää ”biotyyppejä”, jotka saattaisivat ohjata masennuksen hoitoa paremmin kuin nykyinen diagnoosiluokitus (22).

Masennuslääkkeiden on erityisesti havait-

tu vaikuttavan sekä terveiden henkilöiden että masennuspotilaiden valve-lepotilahermoverkon toimintaan pääasiassa heikentämällä valve-lepotilan hermoverkon toiminnallisia yhteyksiä (23,24). Tämä verkko aktivoituu lepotilassa sekä itsen liittyvässä, sisäänpäin suuntautuneessa prosessoinnissa, ja se on liitetty myös ruminaatiotaipumukseen (22). Sen toiminta korostuu masennuksen yhteydessä, joten konnektiivisuuden heikentyminen masennuslääkityksen myötä viittaa toiminnan normalisoitumiseen (25). Lisäksi masennuslääkkeiden on havaittu vaikuttavan tunneverkoston alueiden ja kortikaalisten alueiden välisiin toiminnallisiin yhteyksiin, pääasiassa niin, että ne voimistavat konnektiivisuutta (26,27).

Viimeksi kuluneen vuosikymmenen aikana emotionaalisen tiedonkäsittelyn tutkimuksessa on alettu siirtyä käyttämään tavanomaisten yksinkertaisten ja kontrolloitujen ärsykkeiden (kuten kasvokuvat) lisäksi monimutkaisempia ja dynaamisia ärsyksiä, kuten elokuvia ja tarinoita. Tällaiset ärsykkeet ovat lähempänä tosielämän nopeasti vaihtuvia ja monivaihteisia emotionaalisia tilanteita. Niiden avulla on löydetty eroja masennuspotilaiden ja terveiden henkilöiden laaja-alaisten aivoverkoston toiminnassa (28,29).



KUVA 3. Alueet, joissa toiminnallisessa magneettikuvauksessa 15 terveen verrokin emotionaalisten tarinoiden tunnesisältöön liittyvä toiminnallinen konnektiivisuus (mukaansatempaavuus ja valenssi: miellyttävyyttä–epämiellyttävyyttä) oli lisääntynyt (punainen) tai vähentynyt (sininen) kaksi tuntia yhden 15 mg:n mirtatsapiiniannoksen jälkeen verrattuna ilman lääkehoitoa kuvattuihin 15 verrokkiin (30). Konnektiivisuuden mittarina on käytetty toiminnallisten yhteyksien määrää kustakin verkoston solmusta (”node degree”, menetelmät kuvattu tarkemmin alkuperäisjulkaisussa). Mirtatsapiini lisää tarinoiden positiiviseen sisältöön (miellyttävyyttä) liittyvää yhteyksien määrää muun muassa talamuksen ja hippokampuksen alueella sekä aivojen keskilinjaa kortikaalisilla alueilla.

Havaitimme omissa aivoissa tutkimuksemme, että yksi terveille koehenkilöille annettu annos mirtatsapiinia vaikutti toiminnallisiin yhteyksiin laajoissa aivoverkostoissa, kun tutkittavat kuuntelivat tunteita herättäviä tarinoita (30). Erityisesti silloin, kun tarinoiden positiivisuus lisääntyi, toiminnallinen konnektiivisuus voimistui muun muassa valve-lepotilan hermoverkoston kuuluvilla aivojen keskilinjaa kortikaalisilla alueilla ja tunneverkoston keskeisillä alueilla (KUVA 3).

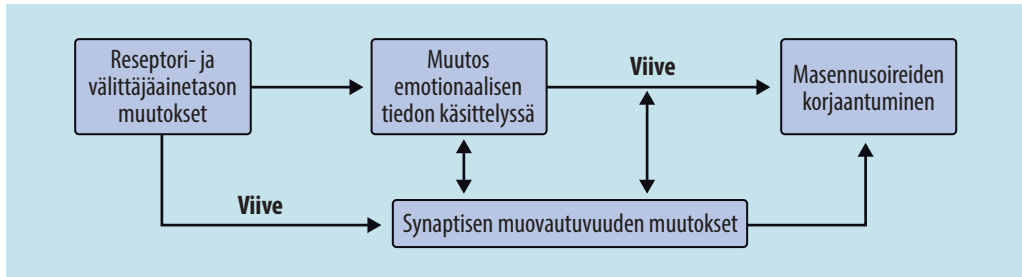
Miksi masennuslääkkeet tehoavat viiveellä?

Masennuslääkkeet vaikuttavat tiedonkäsittelyyn nopeasti, jo paljon ennen kuin kliininen vaste saavutetaan. Masennuspotilas ei siis vielä huomaa eroa voinnissaan, kun hänen aivonsa

reagoivat emotionaalisiin ärsykkeisiin jo muutuneella tavalla. On ehdotettu, että ajan kuluessa ja vuorovaikutuksessa ympäristön kanssa, uudelleen oppimisen myötä, nämä aivotoiminnan muutokset voisivat siirtyä tiedostettujen tunnekokemusten tasolle (1). Tämä hitaasti tapahtuva tunnekokemusten ja -reaktioiden uudelleen oppiminen voisi selittää masennuslääkkeiden hidasta kliinistä vastetta.

Onkin todettu, että koettu sosiaalinen tuki vaikuttaa siihen, ennustaako varhainen tunteiden käsittelyn muutos masennuksesta toipumista (1). Ympäristötekijät sekä masennuksen psykososiaaliset hoitomuodot voisivat siis tehostaa masennuslääkkeiden vaikutusta muun muassa ympäristön positiivisen palautteen ja uudelleen oppimisen vahvistumisen kautta.

Viivästynyttä kliinistä vastetta on selitetty myös masennuslääkkeiden vaikutuksilla neuro-



KUVA 4. Masennuslääkkeiden vaikutusmekanismit sekä viive välittäjäainetasen ja oiretason muutosten välillä (1). Hermoston muovautuvuuden ja emotionaalisen tiedon käsittelyn muutokset saattavat olla rinnakkaisia ja toisiinsa liittyviä mekanismeja, mutta niiden keskinäistä suhdetta ja mahdollisia vaikutuksia toisiinsa ei vielä ymmärrä. Emotionaalisen tiedon käsittelyn muutos voi muuttaa hermoston muovautuvuutta, ja nämä muutokset voivat vahvistaa tiedonkäsittelyn muutosten lujittumista ja tunnekokemusten uudelleen oppimista.

trofisiin tekijöihin ja synaptiseen muovautuvuuteen, jotka vähitellen johtavat hermoverkostojen uudelleen organisoitumiseen (31). Nämä kaksi teoriaa eivät kilpaile keskenään, vaan muutos synaptisessa muovautuvuudessa ja emotionaalisen tiedon käsittelyssä voivat olla rinnakkaisia ja toisiinsa liittyviä tekijöitä (KUVA 4). Muovautuvuuden lisääntyminen voi edistää uudelleen oppimista ja tiedonkäsittelyn muutosten lujittumista pitkäaikaisemmiksi muutoksiksi tunnekokemuksissa ja tulkinnoissa.

Emotionaalisen tiedon käsittelyn muutoksia on liittynyt myös ketamiinihoitoon, jolla voidaan saavuttaa nopea vaste masennusoireisiin (32). Ketamiini on N-metyyli-d-aspartaatti (NMDA) -reseptorin antagonisti, joka voimistaa glutamaattivälitteistä neurotransmissiota. Sen nopea teho masennukseen on liitetty muun

muussa nopeaan synaptisen muovautuvuuden lisääntymiseen. Eläinmallia käyttämällä myös todettiin hiljattain, että ketamiini vähensi olemassa olevaa, aiemmin opittua negatiivista tiedonkäsittelyn vääristymää, kun taas venlafaksiinin toistuva antaminen vähitellen muutti vastaanotetun informaation käsittelyä positiivisempaan suuntaan (1).

Ennustavatko muutokset emotionaalisen tiedon käsittelyssä hoitovastetta?

Kuvantamistutkimuksissa etummaisen pihtipoi- mun (erityisesti sen pregenuaalisen osan) aktiivisuus ennen hoidon alkua vaikuttaa vakuuttavimmin ennustavan vastetta niin masennuslääkitykseen kuin muihinkin hoitomuotoihin,

TAULUKKO. Masennuslääkkeiden vaikutukset neuronaaliseen aktiivisuuteen ja toiminnalliseen konnektiivisuuteen toiminnallisissa magneettikuvauksissa ja näiden muutosten mahdolliset seuraukset tiedonkäsittelyn vääristymien korjaantumiseen masennuksen yhteydessä.

Neuronaalisen aktiivisuuden muutos	Tiedonkäsittelyn vääristymän korjaantuminen
Heikentynyt reaktiivisuus negatiivisiin ärsykkeisiin: mm. mantelitulake, talamus, tyvitumakkeet, etummainen pihtipoi- mu	Negatiivisen aisti-informaation käsittely vaimenee
Lisääntynyt reaktiivisuus positiivisiin ärsykkeisiin: mm. mantelitulake, tyvitumakkeet, näköaivokuori	Positiivisen aisti-informaation käsittely voimistuu
Lisääntynyt reaktiivisuus negatiivisiin (ja positiivisiin) ärsykkeisiin: dorsolateraalinen etuaivokuori	Tunteiden säätely paranee (limbisten alueiden kortikaali- nen säätely voimistuu)
Heikentynyt reaktiivisuus itseen liittyviin (negatiivisiin) sanoihin: mm. mediaalinen etuaivokuori ja pihtipoi- mu	Liiallinen ja negatiivisesti vääristynyt itseen liittyvä proses- sointi normalisoituu
Heikentynyt toiminnallinen konnektiivisuus valve-lepoti- lan hermoverkossa	Sisäänpäin suuntautunut prosessointi ja ruminaatio vä- henevät
Lisääntynyt konnektiivisuus limbisten alueiden ja etuaivo- kuoren välillä	Tunteiden säätely paranee (limbisten alueiden kortikaali- nen säätely voimistuu)

kuten kognitiiviseen psykoterapiaan tai magneettistimulaatioon (4,33). Etummaisen pihtipoinun keskeistä roolia voivat selittää sen laajat toiminnalliset ja anatomiset yhteydet muun muassa mantelitulmakkeeseen, palkkiokeskuksena tunnettuun ventraaliseen striatumiin, autonomiseen säätelyyn osallistuvaan hypotalamukseen sekä tunteiden säätelyyn liittyvään etuivokuoreen (4). Myös mantelitulmakkeen reaktiivisuuden on osoitettu ennustavan hoitovastetta, joskin tulokset ovat ristiriitaisempia (33,34).

Joissakin tutkimuksissa on saatu viitteitä siitäkin, että erot emotionaalisen tiedon käsittelyssä saattaisivat erotella vastetta eri masennuslääkkeisiin. Esimerkiksi lisääntynyt mantelitulmakkeen reaktiivisuus surullisiin kasvokuviin ennen hoidon aloitusta ennusti heikkoa vastetta venlafaksiinihoitoon muttei sertraliini- tai essitalopraamihoitoon (34).

Viikon essitalopraamihoidon jälkeen muun muassa mantelitulmakkeen, etummaisen pihtipoinun ja aivosaaressa vastet pienentyivät pelokkaiden kasvojen katsomisen yhteydessä verrattuna siihen, että tutkittavat katsoivat iloisia kasvoja. Tämä ennusti hoitovasteen saavuttamista kuuden viikon kuluttua (35).

Löydös vastaa aikaisempia behavioraalisia löydöksiä, jotka osoittivat, että herkempi kasvojen iloisen ilmeen tunnistaminen viikon kuluttua masennuslääkehoidon aloituksesta ennusti hoitovastetta (1). Emotionaalisen tiedon käsittelyn vääristymän korjaantuminen hoidon alkuvaiheessa saattaisi siis toimia hoitovasteen ennustetekijänä, mutta vielä ei ole tutkimusnäyttöä riittävästä ennustearvosta ja mittaustarkkuudesta, jotta löydöksiä voitaisiin soveltaa kliiniseen käytäntöön.

Lopuksi

Masennuslääkkeet muovaavat niin terveiden kuin masentuneidenkin henkilöiden emotionaalisen tiedon käsittelyä aivoissa. Muutokset ovat pääasiassa sen suuntaisia, että erityisesti aivojen mantelitulmakkeessa ja muilla tunneverkoston keskeisillä alueilla reaktiivisuus negatiivisiin ärsykkeisiin vaimenee ja reaktiivisuus positiivisiin ärsykkeisiin voimistuu (**TAULUKKO**). Tämä viittaa siihen, että masennuslääkkeet normalisoivat masennukselle tyypillistä, negatiivisesti vääristynyttä tiedonkäsittelyä. Erityisesti reaktiivisuus

Ydinasiat

- ▶ Masennuslääkkeet vaikuttavat nopeasti emotionaalisen tiedon käsittelyyn.
- ▶ Negatiivisten ärsykkeiden käsittely vaimenee ja positiivisten voimistuu keskeisillä aivojen tunneverkoston alueilla.
- ▶ Tunteiden käsittely aivoissa muuttuu nopeasti, jo ennen kuin masennusoireet lievittyvät.
- ▶ Aivovasteiden muutokset saattavat toimia hoitovasteen ennustetekijöinä.

negatiivisiin ärsykkeisiin vaikuttaa voimistuvan etuivokuorella, mikä viittaa kortikaalisen tunteensäätelyn parantumiseen. Muutoksia emotionaalisen tiedon käsittelyssä on havaittu jo 1–7 päivän kuluessa, paljon ennen kuin masennusoireet korjaantuvat. Kyseessä vaikuttaa siis olevan lääkkeiden suora ja varsin nopea vaikutus.

Emotionaalisen tiedon käsittelyn muutokset ennustavat myös hoitovastetta hoidon varhaisessa vaiheessa. Masennuksen hoidon valintaa ohjaavia testejä tai mittareita ei toistaiseksi ole, ja lääkehoidon vastetta joudutaan odottamaan viikkoja. Kun lisäksi vain hieman yli puolet potilaista saa vasteen ensimmäiseen aloitettuun lääkehoitoon, saattaa masentunut joutua elämään invalidisoivien oireidensa kanssa kuukausia tai pahimmillaan jopa vuosia.

Kliinisesti käyttökelpoisten ennustemerkkaineiden löytyminen mahdollistaisi masennuspotilaiden yksilöllisemmän ja tehokkaamman hoidon. Tämä edellyttää tutkimuslöydösten toistamista suuremmissa potilasjoukoissa sekä kliinisiä tutkimuksia, joissa testataan kuinka hoidon kohdentaminen löydettyjen ennustetekijöiden avulla vaikuttaa hoitotulokseen. ■

EMMA KOMULAINEN, LT, psykiatrian erikoislääkäri
HUS psykiatria

ERKKI ISOMETSÄ, professori, ylilääkäri
Helsingin yliopisto ja HUS psykiatria

JESPER EKELUND, professori, toimialajohtaja
Turun yliopisto ja Tyks psykiatria

SIDONNAISUUDET
Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA
Jaana Suvisaari

KIRJALLISUUTTA

1. Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry* 2017;4:409–18.
2. Gotlib IH, Joormann J. Cognition and depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol* 2010; 6:285–312.
3. Northoff G. Psychopathology and pathophysiology of the self in depression - neuropsychiatric hypothesis. *J Affect Disord* 2007;104:1–14.
4. Godlewska BR. Cognitive neuropsychological theory: reconciliation of psychological and biological approaches for depression. *Pharmacol Ther* 2019;197:38–51.
5. Disner SG, Beevers CG, Haigh EA, ym. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat Rev Neurosci* 2011;12:467–77.
6. Ma Y. Neuropsychological mechanism underlying antidepressant effect: a systematic meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2015;20:311–9.
7. Elliott R, Zahn R, Deakin JFW, ym. Affective cognition and its disruption in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:153–82.
8. van Marle HJ, Tendolkar I, Urner M, ym. Subchronic duloxetine administration alters the extended amygdala circuitry in healthy individuals. *Neuroimage* 2011; 55:825–31.
9. Norbury R, Mackay CE, Cowen PJ, ym. The effects of reboxetine on emotional processing in healthy volunteers: an fMRI study. *Mol Psychiatry* 2008;13:1011–20.
10. Norbury R, Taylor MJ, Selvaraj S, ym. Short-term antidepressant treatment modulates amygdala response to happy faces. *Psychopharmacology* 2009; 206:197–204.
11. Komulainen E, Heikkilä R, Meskanen K, ym. A single dose of mirtazapine attenuates neural responses to self-referential processing. *J Psychopharmacol* 2016; 30:23–32.
12. Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, ym. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol Psychiatry* 2001;50:651–8.
13. Fu CH, Williams SC, Cleare AJ, ym. Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:877–89.
14. Frodl T, Scheuerecker J, Schoepf V, ym. Different effects of mirtazapine and venlafaxine on brain activation: an open randomized controlled fMRI study. *J Clin Psychiatry* 2011;72:448–57.
15. Rosenblau G, Sterzer P, Stoy M, ym. Functional neuroanatomy of emotion processing in major depressive disorder is altered after successful antidepressant therapy. *J Psychopharmacol* 2012; 26:1424–33.
16. Schaefer HS, Putnam KM, Benca RM, ym. Event-related functional magnetic resonance imaging measures of neural activity to positive social stimuli in pre- and post-treatment depression. *Biol Psychiatry* 2006;60:974–86.
17. Fu CH, Williams SC, Brammer MJ, ym. Neural responses to happy facial expressions in major depression following antidepressant treatment. *Am J Psychiatry* 2007;164:599–607.
18. Fales CL, Barch DM, Rundle MM, ym. Antidepressant treatment normalizes hypoactivity in dorsolateral prefrontal cortex during emotional interference processing in major depression. *J Affect Disord* 2009;112:206–11.
19. Godlewska BR, Norbury R, Selvaraj S, ym. Short-term SSRI treatment normalises amygdala hyperactivity in depressed patients. *Psychol Med* 2012;42:2609–17.
20. Komulainen E, Heikkilä R, Nummenmaa L, ym. Short-term escitalopram treatment normalizes aberrant self-referential processing in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2018;236:222–9.
21. Thomas Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, ym. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 2011; 106:1125–65.
22. Williams LM. Defining biotypes for depression and anxiety based on large-scale circuit dysfunction: a theoretical review of the evidence and future directions for clinical translation. *Depress Anxiety* 2017;34:9–24.
23. Fu CHY, Costafreda SG, Sankar A, ym. Multimodal functional and structural neuroimaging investigation of major depressive disorder following treatment with duloxetine. *BMC Psychiatry* 2015;15:82.
24. Li B, Liu L, Friston KJ, ym. A treatment-resistant default mode subnetwork in major depression. *Biol Psychiatry* 2013; 74:48–54.
25. Hamilton JP, Farmer M, Fogelman P, ym. Depressive rumination, the default-mode network, and the dark matter of clinical neuroscience. *Biol Psychiatry* 2015; 78:224–30.
26. Anand A, Li Y, Wang Y, ym. Antidepressant effect on connectivity of the mood-regulating circuit: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1334–44.
27. Chen C-H, Suckling J, Ooi C, ym. Functional coupling of the amygdala in depressed patients treated with antidepressant medication. *Neuropsychopharmacology* 2007;33:1909–18.
28. Uri H, Ohad L, Barbara K, ym. Neurocinematics: the neuroscience of film. *Projections* 2008;2:1–26.
29. Guo CC, Nguyen VT, Hyett MP, ym. Out-of-sync: disrupted neural activity in emotional circuitry during film viewing in melancholic depression. *Sci Rep* 2015;5:11605.
30. Komulainen E, Glerean E, Meskanen K, ym. Single dose of mirtazapine modulates whole-brain functional connectivity during emotional narrative processing. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2017; 263:61–9.
31. Castrén E. Neuronal network plasticity and recovery from depression. *JAMA Psychiatry* 2013;70:983–9.
32. Reed JL, Nugent AC, Furey ML, ym. Ketamine normalizes brain activity during emotionally valenced attentional processing in depression. *Neuroimage Clin* 2018;20:92–101.
33. Phillips ML, Chase HW, Sheline YI, ym. Identifying predictors, moderators, and mediators of antidepressant response in major depressive disorder: neuroimaging approaches. *Am J Psychiatry* 2015; 172:124–38.
34. Williams LM, Korgaonkar MS, Song YC, ym. Amygdala reactivity to emotional faces in the prediction of general and medication-specific responses to antidepressant treatment in the randomized iSPOT-D trial. *Neuropsychopharmacology* 2015;40:2398.
35. Godlewska BR, Browning M, Norbury R, ym. Early changes in emotional processing as a marker of clinical response to SSRI treatment in depression. *Transl Psychiatry* 2016;6:e957.

SUMMARY

Effects of antidepressants on emotional processing

Depression is associated with biases in processing of emotional information. Depressed patients remember and interpret signals from the environment more negatively than healthy individuals. Antidepressant medications affect the processing of emotional information, already before any effect on depressive symptoms is achieved. They attenuate reactivity of the deep emotion regions of the brain to negative stimuli and enhance their reactivity to positive stimuli. Activity of the dorsolateral prefrontal cortex increases, suggesting improved cortical regulation of emotions. Antidepressant medications also modulate functional connectivity of large-scale brain networks. Early changes in emotional processing seem to predict later therapeutic effect of antidepressants. These changes may thus be potential biomarkers to guide treatment choice. Better understanding of the system level mechanisms of actions of antidepressants is also important for the development of novel interventions.