



Fear erasure in mice requires synergy between antidepressant drugs and extinction training

Nina N. Karpova¹, Anouchka Pickenhagen³, Jesse Lindholm^{1,2}, Ettore Tiraboschi¹, Natalia Kuleshkaya¹, Arna Agustsdottir¹, Hanna Antila¹, Dina Popova¹, Yumiko Akamine¹, Regina Sullivan³, Réne Hen⁴, Liam J. Drew⁴, Eero Castrén^{1,4}

Science 2011;334:1731–4

Masennuslääkkeen ja terapian yhdistämisen teho perustuu muovautuvuuden lisääntymiseen

Masennuslääke aktivoi aivoissa varhaiskehityksen aikaista muovautuvuutta muistuttavan tilan, joka mahdollistaa terapian hermoverkkojen aktiivisuutta ohjaavan vaikutuksen. Yhdistelmähoidon avulla näyttäisikin olevan mahdollista saavuttaa pysyvämpiä tuloksia.

Psykoterapian ja masennuslääkkeiden yhdistelmähoidon on useissa kliinisissä tutkimuksissa osoitettu toimivan mieliala- ja ahdistuneisuushäiriöissä paremmin kuin kummankaan hoidon yksinään. Ilmiön neurobiologinen tausta on kuitenkin toistaiseksi tuntematon.

Tässä tutkimuksessa kartoitettiin masennuslääke fluoksetiin ja terapeuttisen intervention aikaansaamia neurobiologisia vasteita tunteisiin liittyvissä hermoverkoissa hiirten pelkoehdollistumismallia hyödyntämällä. Hiiret ehdollistettiin pelkoreaktioille ja erilaisissa koeasetelmissa tarkasteltiin fluoksetiinin ja altistusterapian itsenäis- ja yhteisvaikutuksia.

Tutkimuksessa havaittiin, ettei fluoksetiini ollut yksistään tehokas ehdollistuneen pelkoreaktion hoidossa ja myös altistusterapian teho hävisi viikon kuluessa. Pitkäaikaisia tuloksia pelkoreaktion hoidossa saatiin vasta silloin, kun lääkitykseen liitettiin samanaikainen kokeellinen altistusterapia.

Fluoksetiinin todettiin aktivoivan manteliumakkeen pelkoehdollistumista välittävässä radastossa varhaiskehityksen aikaista muovautuvuutta muistuttavan tilan, joka yhdistettynä altistushoidon hermoverkkojen aktiivisuutta ohjaavaan vaikutukseen johti pelkoreaktion

häviämiseen. Fluoksetiinin todettiin vaikuttavan aivoperäisen neurotrofisen tekijän (BDNF) välityksellä. Lääke lisäsi kyseisen hermokasvutekijän ilmentymistä useilla aivoalueilla, ja kokeellinen BDNF:n ilmentäminen manteliumakkeessa sai aikaan samanlaisen vasteen kuin fluoksetiinihoito. Kyseisten havaintojen perusteella masennuslääkkeiden vaikutus näyttää olevan sidoksissa hermokasvutekijöiden aktivoitumiseen.

Kokonaisuudessaan tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että masennuslääkkeen aikaansaama varhaiskehityksen aikaista muovautuvuutta muistuttava tila mahdollistaa terapiahoidon hermoverkkojen aktiivisuutta ohjaavan vaikutuksen. Tämä puolestaan muo-
vaa hermoverkkoa jälleen normaaliin suuntaan ja johtaa pysyvämpien hoitotulosten saavuttamiseen. Tulokset ovat merkittävät, sillä ne luovat pohjan lääkehoidon ja muiden hoitotapojen keskinäisen suhteen neurobiologiselle ymmärtämiselle. Tulokset vahvistavat entisestään näyttöä siitä, ettei masennuslääkkeiden kemiallinen teho ole yksistään riittävä. Lääkehoito tulisi yhdistää psykoterapiaan tai muuhun sosiaaliseen kuntoutukseen, jotta sen teho kyettäisiin optimoimaan. ■

¹Helsingin yliopisto, neurotieteen tutkimuskeskus, Sigrid Jusélius-laboratorio; ²Helsingin yliopisto, biotieteen laitos, fysiologia; ³Emotional Brain Institute, Nathan Kline Institute, Child and Adolescent Psychiatry, New York University Medical Center, New York; ⁴Columbia University, Department of Psychiatry and Neuroscience, New York