

Glukokortikoidien yhteys masennuksen syntyyn ja oirekuvaan

Glukokortikoidien ja tulehduksen merkitykseen masennuksen patogeneesissä kohdistuu nykyisin suuri mielenkiinto. Hypotalamus-aivolisäkelisämunaais- eli HPA-akselin ylitöiminnan ja masennuksen välinen yhteys on tunnettu kauan, mutta uudet tutkimusmenetelmät ja -tulokset ovat monipuolistaneet teoreettista ajattelua. Keskeinen säätelyjärjestelmä masennuksen taustalla liittyy glukokortikoidien vaikutukseen. Tässä glukokortikoidireseptorin geenin polymorfismeilla on tärkeä merkitys. Glukokortikoidiresistenssi näyttäisi olevan usein yhteydessä masennukseen. Immuunijärjestelmä vaikuttaa osaltaan masennustilan syntyyn, ja pro- ja anti-inflammatoristen sytokiinien tasapaino liittyy masennukseen. Glukokortikoiditeorian mukaisia hoitomenetelmiä kehitetään parhaillaan vilkkaasti.

Masennus on merkittävä kansanterveydellinen ongelma. Sen keskeisiä oireita ovat mielialan lasku sekä tarmon ja toimeliaisuuden puute. Kyky tuntea mielenkiintoa on heikentynyt. Tavallisesti uni on häiriintynyt ja ruokahalu vähentynyt. Syyllisyyden tunteita saattaa esiintyä kuten myös niin sanottuja somaattisia oireita (hidastuminen, kiihtymys, seksuaalisen halukkuuden väheneminen jne.). Vallitseva lääkehoitoa ohjaava neurobiologinen teoria on ollut monoamiinihypoteesi, jonka mukaan masennuksen pääasiallinen patogeneettinen mekanismi on noradrenaliiniin, serotoniiniin ja dopamiiniin liittyvä hermovälityksen vajaa toiminta.

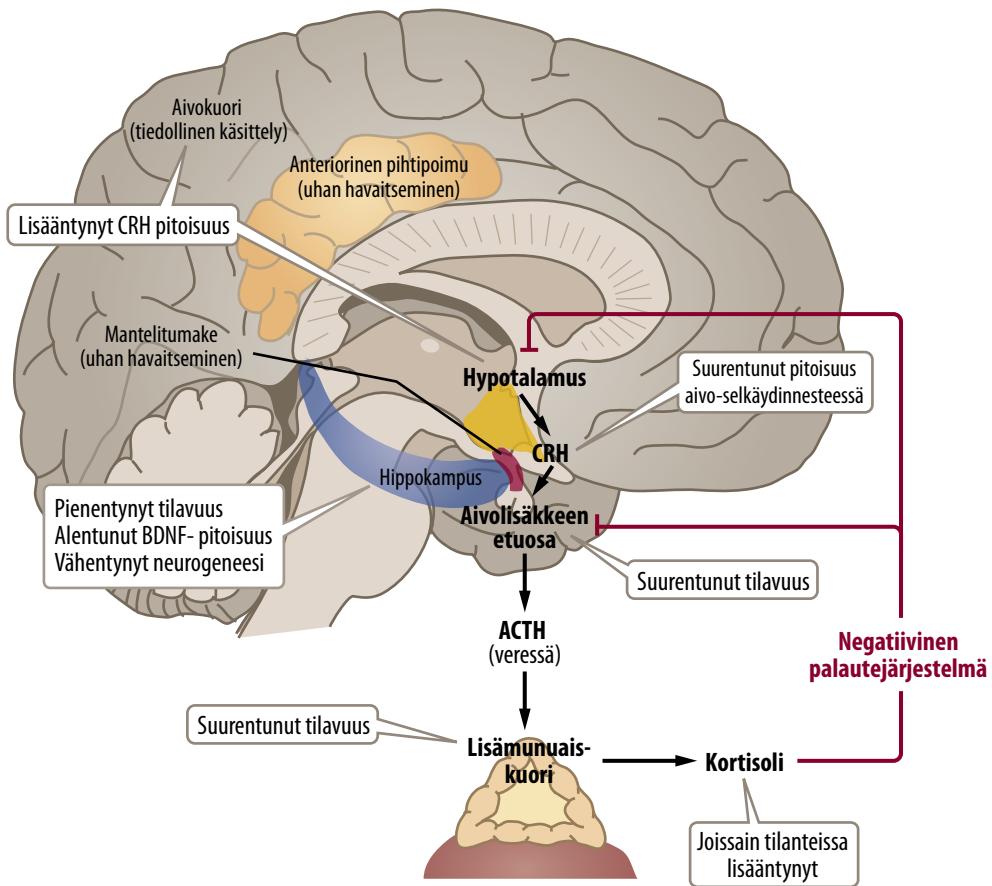
Hypotalamus-aivolisäke-kilpirauhasakseli (HPT) ja hypotalamus-aivolisäke-sukurau-

hasakseli (HPG) ovat mielialaan liittyviä säätelyjärjestelmiä. Masennuksen patogeneesin kannalta erityisen tärkeä on hypotalamus-aivolisäkelisämunaaisakseli (HPA-akseli). Uni ja vuorokausirytmii ovat myös usein häiriintyneet masennuksessa, ja niiden vaikutukset HPA-akselin toimintaan ovat merkittäviä (Balbo ym. 2010).

Stressin yhteydessä hypotalamuksesta vapautuu kortikotropiiniin vapauttajahormonia (CRH), joka puolestaan vapauttaa kortikotropiinia (ACTH) aivolisäkkeestä. Lisämunaaisen kuorikerros reagoi nopeasti ACTH-pitoisuuksien muutokseen, ja lopputuotteena vapautuu kortisolia. Kasvavan kortisolipitoisuuden laukaisema negatiivinen palautejärjestelmä vaimentaa normaalisti CRH:n ja ACTH:n erityksen. Myös ACTH:sta riippumattomat mekanismit muokkaavat kortisolin eritystä. Tilaa kutsuaan ACTH:n ja kortisolin dissosiaatioksi (Bornstein ym. 2008).

Glukokortikoidien aineenvaihdunnan tasapaino on tärkeää elimistön yleisen hyvinvoinnin kannalta. Glukokortikoidit ovat steroidihormoneja, jotka säätävät elimistön vasteita ulkoisiin ja sisäisiin stressitekijöihin. Ne syntyvät lisämunaaisessa ja vapautuvat sieltä, ja keskushermosto säätlee tätä tapahtumaa HPA-akselin avulla. Kortisolin erityksellä on 24 tunnin rytmi. Suurimmat pitoisuudet havaitaan aamulla, ja pulssimainen erityys vähenee iltapäivän kohden (Gallagher ym. 2009). HPA-akselin toimintaa voidaan tutkia deksametasonikokeella ja mukaan voidaan liittää CRH-infuusio. Jos akseli ei toimi normaalisti, ACTH:n ja kortisolin erityys ei vaimene. Yksittäiset kortisolimittaukset eivät anna yksilötasolla luotettavaa arviota (KUVA 1).

HPA-akselin toiminnallisesta herkkyydestä



KUVA 1. Hypotalamus-aivolisäke-lisämunaiskaseli (HPA-akseli) ja masennus. Glukokortikoidien tuotantoa säätelee HPA-akseli. Stressireaktiossa (mustat nuolet) vapautuva kortikotropiinin vapauttajahormoni (CRH) välittää vaikutuksia autonomiseen hermostoon ja kortikotropiini (ACTH) lisää kortisolin eritystä lisämunaiskasista. Punainen viiva osoittaa negatiivisen palautejärjestelmän. Monilla masentuneilla ilmenee HPA-akselin yli- tai alitoimintaa ja negatiivinen palautejärjestelmä ei toimi. BDNF = aivoperäinen neurotrofinen tekijä

noin 50 %:n arvioidaan olevan geneettisesti määrätynyt, joskaan tarkkoja geenejä ei toistaiseksi tunneta. Iäkkäillä on muita useammin hyperaktiivinen HPA-akseli ja suurentuneet kortisoliarvot. Naisten kortisoliarvot ovat yleensä miehiä suuremmat, ja tämän eron uskotaan kehittyvän murrosiän jälkeen (Herbert ym. 2006).

Moniin somaattisiin sairauksiin liittyy häiriintynyt kortisoliaineenvaihdunta, kortisolin epänormaali vaikutus tai tulehdus. Nämä seikat voivat itsenäisesti myötävaikuttaa masennuksen ilmaantumiseen.

Glukokortikoidit ja masennus

Kortisolin vaikutukset aäreishermostossa ja keskushermostossa ovat osin vastakkaiset. Tässä katsauksessa keskitytään vain keskushermostovaikutuksiin (Sorrells ja Sapolsky 2007, Sorrells ym. 2009).

Masennustiloissa kortisolin erityks on yleensä lisääntynyt. Sekä aamu- että ilta-arvojen suurentuminen johtaa kortisolin erityksen vuorokausikäyrän latistumiseen (Gallagher ym. 2009). Masennukseen liittyvän hyperkortisolemian taustalla vaikuttaa glukokortikoidireseptorin (GR) heikentynyt negatiivinen

palautevaikutus sekä lisämunuaisen herkistyminen ACTH:lle ja CRH:lle (Krishnan ja Nestler 2008). Lisämunuaisen kortisolineritystä voivat säädellä ACTH:n lisäksi monet neuropeptidit, hermovälittäjäaineet, hermokasvutekijät, sytokiinit ja adipokiinit. Yllä kuvattu ilmiö liittyy muun muassa stressiin ja masennukseen (Bornstein ym. 2008). Cushingin oireyhtymässä todetaan suuret glukokortikoidipitoisuudet, ja sairauteen liittyy tyypillisesti myös masennus ja hippokampuksen atrofia (Starkman ym. 1992).

Hyperkortisolemiaa yleisempi löydös depressiossa on GR:n herkkyyden väheneminen. Merkinä tästä jonkinasteinen ja usein vaihtelevasti määritelty HPA-akselin säätelyhäiriö on todettu jopa 80 %:lla masentuneista (Heuser ym. 1994). Häiriön todennäköisyys lisääntyy masennustilan vaikeutuessa. Sen on havaittu olevan yhteydessä huonompaan toipumiseen masennuksesta ja suurempaan uusiutumisriskiin (Gallagher ym. 2009). GR:n muuttunut herkkyys voi selittää hyperkortisolemiaan liittyviä tyypillisiä masennuksen piirteitä ja hypokortisolemiaan kytkeytyviä epätyypillisiä masennusoireita, kuten väsymystä, kipuherkkyyttä, uneliaisuutta ja hidastumista (Wolkowitz ym. 2009).

Lyhytkestoisessa stressitilassa glukokortikoidit vaikuttavat keskushermostossa anti-inflammatorisesti, ja silloin tulehdusreaktioita välittävien sytokiinien, kuten IL-6:n ja tuumorinekroositekijä alfan (TNF-alfa), pitoisuudet vähenevät. Pitkäkestoinen stressi muuttaa glukokortikoidien vaikutuksen keskushermostossa proinflammatoriseksi. Selityksenä pidetään glukokortikoidireseptorin poikkeavasta toiminnasta aiheutuvaa glukokortikoidiresistenssiä (Sorrells ja Sapolsky 2007, Sorrells ym. 2009).

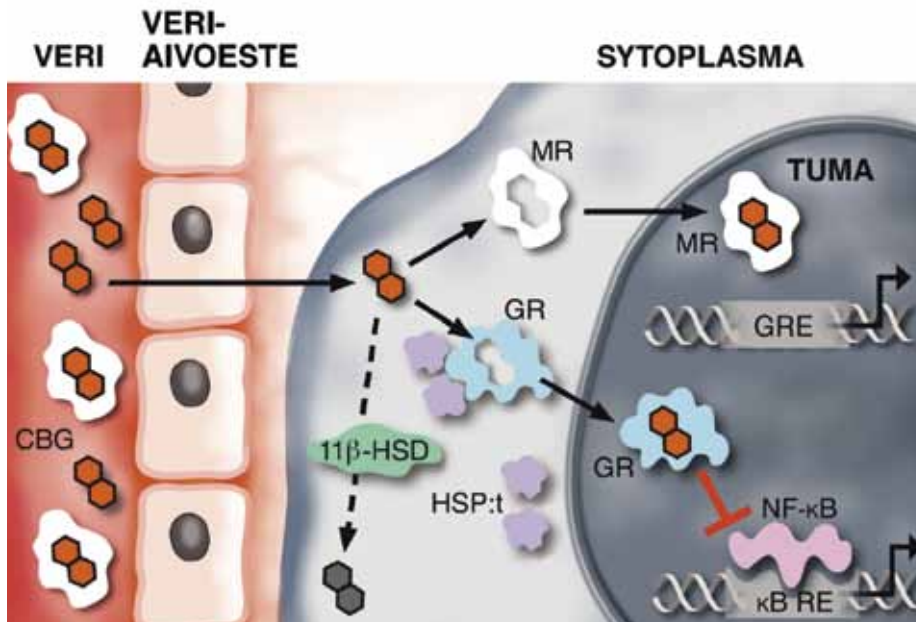
Pitkäaikaiset suuret kortisolipitoisuudet aiheuttavat masentuneen keskushermostossa haitallisia muutoksia. Glukokortikoidireseptoreja esiintyy kaikkialla keskushermostossa, mutta eniten niitä on hippokampuksessa. Mineralokortikoidireseptoreita (MR) esiintyy prefrontaalisella aivokuorella sekä limbisellä alueella, ja erityisen paljon niitä on hippokampuksessa ja mantelitulmakkeessa (Herbert ym.

2006). Keskushermostossa, erityisesti prefrontaalisella aivokuorella ja limbisellä alueella, MR:t ovat kortisolineritystä, koska kortisolipitoisuus on siellä suurempi kuin aldosteronin ja koska glukokortikoidit sitoutuvat MR:ään noin kymmenen kertaa hanakammin kuin GR:ään. Kun kortisolipitoisuus on pieni, vaikutus välittyykin keskushermostossa pitkälti MR:n kautta, mutta stressin lisääntyessä GR:n osuus tulee asteittain merkittävämmäksi (Sorrells ja Sapolsky 2007). MR-signaloinnin tarkoitus on estää homeostaasin häiriöitä, ja GR:n toiminta korjaa stressin vaikutuksia. Niin sanotun tasapainohypoteesin mukaan MR- ja GR-aktiivisuuden tasapainon häiriintyminen vaikuttaa yksilöllisellä tavalla kykyyn hallita stressiä (De Rijk ja de Kloet 2008, Oitzl ym. 2010).

Hippokampuksen koon surkastuminen ja kognitiivisten toimintojen heikentyminen ovat yhteydessä pitkäkestoiseen hyperkortisolemiaan. Glukokortikoidien vaikutus hippokampukseen noudattaa käännettyä U-käyrää (Sorrells ja Sapolsky 2007). Suuret kortisolipitoisuudet on liitetty myös pelkotilojen voimistumiseen mantelitulmakkeen muuttuneen toiminnan välityksellä (Herbert ym. 2006). CRH:lla voi olla oma spesifisempi merkityksensä. CRH:n vaikutus välittyy kahden reseptorin (CRHR1 ja CRHR2) välityksellä. Näitä reseptoreja on kaikkialla keskushermostossa, ja erityisesti CRHR1:n merkitys on osoittautunut tärkeäksi. CRHR1:n affiniteetti CRH:ta kohtaan on moninkertainen CRHR2:een verrattuna, ja niinpä eläinmalleissa CRH:n ruiskuttaminen keskushermostoon aiheuttaa nopeasti masennuksen kaltaisen oireyhtymän (Refojo ja Holsboer 2009) (KUVA 2).

Glukokortikoidijärjestelmä ja masennukseen liittyvät immunologiset muutokset

Glukokortikoidit lisäävät pitkäkestoisessa stressitilassa tulehdusreaktioita välittävien sytokiinien pitoisuuksia. Ennestään tiedetään, että näiden sytokiinien määrän kasvu aiheuttaa niin sanottua sairauskäyttäytymistä, joka muistuttaa oireiltaan masennusta. Lieväkin



KUVA 2. Kortisolin signaalin välittyminen glukokortikoidireseptorin (GR) ja mineralokortikoidireseptorin (MR) kautta geenien säätelyyn. Veren kortisolista noin 90 % on sitoutuneena kortikosteroideja sitovaan globuliiniin (CBG). Vain vapaana oleva kortisoli pystyy läpäisemään veri-aivoesteen ja siirtymään kohdesolun sytoplasmaan. Sytoplasmassa kortisoli voi sitoutua MR:ään ja GR:ään tai 11-beeta-hydroksisteroididehydrogenaasi (11β-HSD) voi inaktivoida hormonin. Kortisolin sitoutuessa MR:ään tai GR:ään reseptorit aktivoituvat. Niiden konformaatio muuttuu ja ne vapautuvat niin sanotuista kaperoniiniproteiineista (HSP). Ne pariutuvat itsensä kanssa ja siirtyvät tumaan. Tumassa MR ja GR muuttavat kohdegeeniensä aktiivisuutta joko sitoutumalla kortisolin vaste-elementteihin (GRE) tai olemalla vuorovaikutuksessa muiden transkriptiotekijöiden kanssa, erityisesti NF-κB:n. Kohdegeenien muuttunut aktiivisuus joko lisää tai vähentää niiden tuottamien lähetti-RNA-molekyylien määrää, mistä seuraa muutos solun proteiinien määrässä ja solun toiminnassa.

tulehdus suurentaa IL-6-pitoisuuksia, kuten muidenkin samalla tavalla vaikuttavien sytokiiniinien määrää. Glukokortikoidit ja IL-6 stimuloivat akuuttivaiheen proteiineja, muun muassa C-reaktiivista proteiinia (CRP) (Dantzer 2008).

Meta-analyysien mukaan masennuksessa IL-6-, TNF-alfa- ja CRP-arvot ovat suurentuneet (Howren ym. 2009, Dowlati ym. 2010). Merkittävää on, että monet sytokiinit ovat jo itsessään voimakkaita CRH-stimulantteja. Siten ne lisäävät myös HPA-akselin toimintaa (Krishnan ja Nestler 2008).

Psyykinen stressi aktivoi sympaattista hermostoa. Se käynnistää alfa- ja beeta-adrenergisten reseptorien toiminnan ja sytokiiniinien tuotannon, minkä seurauksena immuunijärjestelmän ”pääkytkimenä” toimiva transkriptiotekijä NF-κB aktivoituu (Leonard 2010).

Lyhytkestoinen stressi lisää serotoniinin tuotantoa, mutta pitkäkestoisessa stressitilassa tuotanto vähenee. Säätelyjärjestelmän pettämiseen viittaava ilmiö on siis samantyyppinen kuin tarkasteltaessa glukokortikoidien immuunivastetta muuntavia vaikutuksia: elimistö kykenee alussa kompensoimaan stressitilaa. Serotoniinin tuotanto vähenee, koska stressiin liittyvä glukokortikoidimäärän lisääntyminen aktivoi tryptofaania hajottavan entsyymin tryptofaani-2,3-dioksygenaasin (TDO), jolloin tryptofaania on käytettävissä vähemmän serotoniinisynteesiin. Lisäksi mineralokortikoidireseptorit estävät 5HT_{1A}-reseptorin toimintaa pitkäkestoisessa stressitilassa. Edellä kuvattuihin stressijärjestelmän adaptaatiomekanismeihin viittaavia löydöksiä on tehty myös tutkittaessa pitkään masennusoireista kärsineiden tulehdusmerkkiaineita. 1025

Pitkään oireilleiden joukossa – toisin kuin akuutisti masentuneiden aineistoissa – todettiin tulehdusreaktioita välittävien sytokiinien pientyntyneitä pitoisuuksia (Lehto ym. 2010a). Vastikään on löydetty mekanismi, joka voisi osaltaan selittää myös masentuneilla todettuja äkkiseltään ristiriitaisilta tuntuvia löydöksiä. Immuniivasteen alussa T-solujen ja komplementtireseptori CD46:n yhteistoiminnan seurauksena erittyy pro-inflamatorista INF- γ :aa. Vasteen jatkuessa samojen T-solujen erittämä tuote voi immunologisen mikroympäristön säätelyvaikutusten seurauksena vaihtua anti-inflamatoriseksi IL-10:ksi (Cardone ym. 2010).

Keskushermostossa sytokiinitoiminta on laajalti verkostoitunutta. Muun muassa astro-syytit ja mikroglia-solut toimivat osana tätä verkostoa, ja ne voivat itsekin erittää sytokiineja. Sytokiinit voivat vaikuttaa keskushermoston välittäjäainemetaboliaan muun muassa aktiivomalla edellä mainittua TDO-entsyymiä (Dantzer 2008). Monien sytokiinien vaikutus määräytyy pitoisuuden mukaan. Pieninä pitoisuuksina ne voivat lisätä esimerkiksi neurogeneesiä mutta suurina pitoisuuksina apoptoosia (Leonard 2010). Tämä löydös on tärkeä masennuksen patogeneesin kannalta.

Synnynnäinen ja hankinnainen immuni-teetti vaikuttavat myös osaltaan masennuksen syntyyn. Masennustiloissa voi esiintyä sekä immuunijärjestelmän aktivaatiota että sen alitoimintaa. Syysuhteet lienevät molempiin suuntiin kulkevia. Immuunijärjestelmän toimintaa luonnehtivat muun muassa immuunijärjestelmän solujen proliferaatio ja lisääntynyt tulehdusreaktioita välittävien sytokiinien määrä. Immuunijärjestelmän alitoiminnalle ovat puolestaan tyypillisiä muun muassa NK-solujen määrän vähentyminen ja lymfosyyttien heikentynyt proliferaatio niitä stimuloitaessa. Blume ym. (2011) esittävät, että glukokortikoidiresistenssi voisi selittää immuunijärjestelmän aktivaation ja alitoiminnan. Selitys perustuu siihen, että HPA-akselin yliaktiivisuus aiheuttaa tulehdusta ja pitkäaikainen inflammaatio heikentää T-solujen toimintaa. Heikentynyt T-solujen toiminta puolestaan lisää tulehdusta.

Glukokortikoidiresistenssissä GR toimii huonosti tai se ei toimi ollenkaan. Näin tila aiheuttaa sekä glukokortikoidien että immuunijärjestelmän noidankehämäisen, epätarkoituksenmukaisen toiminnan. Immuunijärjestelmiin liittyvien teorioiden tarkka merkitys masennuksen patogeneesissä on vielä osin avoin. Tilanteen tekee mielenkiintoiseksi se, että immuunijärjestelmä säätelee itseään ja on vuorovaikutuksessa myös muiden kuin glukokortikoidijärjestelmän kanssa. Masentuneilla häiriytyneet, useisiin säätelyjärjestelmiin osallistuvat sytokiinit, kuten IL-7 (Lehto ym. 2010b), säätelevät auttaja-T-solujen (Th-solujen) polarisoitumista suosien tulehdusreaktioita välittäviä sytokiineja erittävien Th1-solujen muodostumista. Lisäksi saman sytokiinin on todettu toimivan myös hermokasvutekijänä kehittyvisä aivoissa (Krishnan ja Nestler 2008).

Glukokortikoidireseptori ja masennus

Glukokortikoidireseptoria koodittava geeni (*NR3C1*) sijoittuu kromosomiin 5 alueelle 5q31p, ja se koostuu yhdeksästä eksonista. GR:n geenin polymorfismeja tunnetaan lukuisia ja osalla niistä arvioidaan olevan merkitystä masennuksessa. ER22/23EK-polymorfismi on yhteydessä glukokortikoidiresistenssiin, mutta se on yleisväestössä melko harvinainen. Saksalaisessa aineistossa (490 sairaalahoidossa olevaa masennuspotilasta ja 496 tervettä verrokia) mainittu polymorfismi oli yhteydessä uusiutuneen vakavan masennustilan diagnoosiin, riski oli 1,3-kertainen (van Rossum ym. 2006). Ruotsalaisessa yleisväestöstä poimitussa aineistossa todettiin masentuneilla (vähintään kaksi vakavaa masennusjaksoa) sama polymorfismi useammin kuin terveillä (van West ym. 2006). Myös yleinen (20 %:n esiintyvyys yleisväestössä) *BclI*-polymorfismi on liitetty masennukseen.

Helsinkiläisessä syntymäkohorttiaineistossa eräs GR-geenin haplotyyppi (lähekkäin sijaitsevien lokusten alleelit) oli yhteydessä masennuksesta johtuneeseen sairaalahoitoon (Lahti ym. 2011). Sekä MR:ää että GR:ää koodittavien geenien polymorfismit saattavat olla

tärkeitä masennuksen patogeneesissä, mutta asiaa ei tunneta vielä riittävästi.

Glukokortikoiditeoria ja masennuksen hoito

Yllä kuvatut havainnot voivat lisätä ymmärrystämme masennuksesta ja sen hoidosta. Dallman ym. (2003) osoittivat, että niin sanotun roskaruoan (paljon tyydyttyynyttä rasvaa ja nopeasti imeytyviä hiilihydraatteja) nauttiminen on eräänlaista masennuksen itsehoitoa. Mekanismina on ruoan aiheuttama keskushermoston CRH-pitoisuuksien pieneneminen ja siitä johtuva kiertävien glukokortikoidien vähentyminen, joka kohottaa vähäksi aikaa mielialaa. Tällainen ”itsehoito” johtaa helposti painon nousuun. Äskettäin terveistä koehenkilöistä koostuvassa aineistossa havaittiin, että kun alakuloista mielialaa indusoiitiin surumielisellä musiikilla, mahalaukunsisäinen rasvainfuusio vaimensi alakuloa verrattuna keittosuolaan (van Oudenhove ym. 2011). Rasvainfuusio lisäsi myös syömisen tarvetta, ja muutokset heijastuivat alueille, jotka olivat kiinnostuksen kohteina aivojen magneettikuvauksessa. Löydös on mielenkiintoinen, koska ruoka-aine ilman ruoan näkö-, haju- tai makuhavaintoa vaikutti merkittävästi mielialaan.

Liikunta vaikuttaa aivojen kykyyn säädellä stressiä. Säännöllinen liikunta lisää glukokortikoidireseptoreiden määrää ja tätä kautta vähentää glukokortikoidiresistenssiä, joskin vaikutukset voivat olla aivojen eri alueilla (hypotalamus, hippokampus) erilaisia (Gomez-Pinilla ja Ying 2010). Liikunta parantaa koe-eläintutkimuksissa kognitiivisia toimintoja. Välittävänä mekanismina on silloinkin glukokortikoidien toiminta (Hajisolani ym. 2011). Säännöllinen liikunta saattaa olla siten hyödyllistä masentuneelle.

Masennuslääkkeet vähentävät tulehdusreaktioita välittävien sytokiinien pitoisuuksia ja korjaavat HPA-akselin toimintaa, mutta sytokiiniarvojen pieneneminen saattaa olla yhteydessä samanaikaiseen kliiniseen vasteesseen (Hayley 2011). Äskettäin osoitettiin, että masennuslääkkeet lisäävät säätelijä-T-solujen määrää (Himmerich ym. 2010). Tällä voi olla

YDINASIAT

- ▶ Masennuksessa HPA-akselin ja glukokortikoidireseptorin toiminta ovat usein häiriytyneet.
- ▶ Glukokortikoidireseptoria koodittavan geenin polymorfismeilla on yhteys masennukseen.
- ▶ Masennustiloissa voi esiintyä immuunijärjestelmän yli- tai alitoimintaa ja taustalla vaikuttavat glukokortikoidiresistenssi ja HPA-akselin toiminta.
- ▶ Moni masennus on seurausta stressin säätelyyn eli glukokortikoidien aineenvaihduntaan ja signaalinvälitykseen liittyvistä häiriöistä.
- ▶ Glukokortikoidien aineenvaihduntaa ja signalointia korjaavat hoitomuodot lievittävät masennusta.

suora yhteys tulehdusreaktioita välittävien sytokiinien määrän pienentymiseen. Säätelijä-T-solujen keskeinen tehtävä on muiden solujen toiminnan hillitseminen.

Satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa sairaalahoidossa oleville masennuspotilaille annettiin muiden hoitojen, mukaan lukien tavanomainen masennuksen lääkehoito, tukena steroidisynteesin estäjä metyraponia. Tätä lääkettä käyttäneet masennuspotilaat saivat hoitovasteen nopeammin kuin muut ja vasteen saaneiden osuus oli myös suurempi. Glukokortikoidivaikutuksen estoa koskevien tutkimusten tuloksia pidetään lupaavina erityisesti vaikeampien masennustilojen hoidossa. Katsauksessa arvioituja valmisteita olivat kortisolien synteesin estäjät metyraponi, ketokonatsoli ja aminoglutetimidin sekä GR-antagonisti mifepristoni (Kling ym. 2009).

Mikrobilääke minosykliini on eläinkokeissa osoittautunut antidepressiiviseksi. Vaikutus johtunee minosykliinin kyvystä estää TDO-entsyymin toimintaa. Mielenkiintoinen on myös havainto, että sähköhoito lisää aivoperäisen hermokasvutekijän (BDNF) pitoisuuksia. BDNF-arvojen on todettu pienenemisen masennuksessa (Bocchio-Chiavetto ym. 2010). Parhailaan odotuksia kohdistuu mahdollisuuksiin hoitaa masennusta ja sen

neurokemiallisia muutoksia sytokiiniantagonisteilla. IL-1ra on IL-1beeta-antagonisti, ja siitä on jo tehty lupaavia havaintoja (Koo ja Duman 2008). Toisaalta Lehto ym. (2010c) osoittivat väestöpohjaisessa aineistossa IL-1ra-pitoisuuksien olevan suurentuneet masennusoireista kärsivillä. Tulos voi johtua elimistön omasta masennusta korjaavasta vaikutuksesta.

CRHR1-antagonisteilla pitäisi olla teoriassa masennusta vähentävä vaikutus, edellyttäen että potilaalla on CRH:n liikaeritystä. Valmisteilta on tehty kliinisiä kokeita, ja tulokset ovat olleet lupaavia. Uniongelmat ovat korjautuneet, kognitiiviset ongelmat helpottuneet ja itsetuhoisen käytös vähentynyt. CRHR1-antagonistit eivät ole vaikuttaneet ACTH-pitoisuuksiin, joten ne ovat olleet vaikutuksiltaan hyvin spesifisiä. Osaan näistä valmisteista on liittynyt maksaentsyymiarvojen suurentumista. Tutkimustyö jatkuu, mutta sitä vaikeuttaa käyttökelpoisen testin puute, jolla voitaisiin arvioida masennuspotilaan CRH:n eritystä (Refojo ja Holsboer 2009).

Psykoterapian vaikutuksia HPA-akselin toimintaan tai sytokiiniaktivaatioon on toistaiseksi tutkittu vain vähän. Thasen työryhmä (1996) havaitsi, että suurentuneet kortisoliarvot liittyivät kognitiivis-behavioraalisessa psykoterapiassa huonoon hoitovasteeseen. He arvioivat, että masennuspotilaalla HPA-akselin yliaktiivisuus edellyttää lääkettä tai lääkähoidon ja psykoterapian yhdistelmää. Pelkkää lääkettä ja lääkähoidon ja ryhmäpsykoterapian yhdistelmää on verrattu toisiinsa masennuspotilaista koostuvassa aineistossa. Molemmat hoidot vähensivät masennusoireita, mutta ainoastaan yhdistelmähoito pienensi kortisoliarvoja (Hsiao ym. 2011). Psykoterapialla voi olettaa olevan neurobiologisia vaikutuksia, koska auttavassa psykoterapiassa masennuspotilaan stressi vähenee muun muassa sympaattisen hermoston toiminnan rauhoittuessa. Aivan äskettäin päätettiin arvioida, että psykoterapiasuhteen tuki ja masennuslääkehoito vaikuttavat samoihin neurobiologisiin toiminnallisiin järjestelmiin palauttaen neuroendokriinisen tasapainotilan (Sharp 2010).

Lopuksi

Masennus on usein seurausta sitä edeltävän stressin säätelyn epäonnistumisesta. Elimistön stressitila voi olla alkuperältään ruumiillista tai se saattaa liittyä psykososiaalisiin syihin. Kyky stressin hallintaan vaihtelee ihmisten välillä. Osa stressinhallintakyvystä on synnynnäistä, mutta osin se on myös varhaisten elämäntapahtumien ohjaamaa. Keskeinen stressinsäätelyjärjestelmä ja myös masennuksen taustalla vaikuttava neurobiologinen järjestelmä liittyvät glukokortikoidien aineenvaihduntaan tai niiden vaikutukseen ja signaalinvälitykseen. Sellaiset hoitomuodot, jotka auttavat stressin säätelyjärjestelmän korjautumisessa, lievittävät myös masennustilaa. Eri psykoterapiamuotojen tehossa masennuksen oireiden hoidossa ei juuri ole eroja (Jakobsen ym. 2011, Salzer ym. 2011). Tämä saattaa selittyä sillä, että kaikki psykoterapiat vaikuttavat myös kykyyn hallita stressiä. Masennuslääkkeet ja ECT-hoito mutta myös liikunta vaikuttavat selkeästi stressinsäätelyjärjestelmiin, ja siksi niiden vaikutus on hyödyllinen myös masennuksen hoidossa. ■

* * *

Kiitämme Marjukka Arosta kuvan 2 piirtämisestä.

HEIMO VIINAMÄKI, professori, ylilääkäri
Itä-Suomen yliopisto, KYS, psykiatria

SOILI M. LEHTO, dosentti, ma. kliininen opettaja
Itä-Suomen yliopisto, KYS, psykiatria

JORMA J. PALVIMO, professori
Itä-Suomen yliopisto, Biolääketieteen yksikkö, Kuopio

ILKKA HARVIMA, professori, ylilääkäri
Itä-Suomen yliopisto, KYS, ihotaudit

MINNA VALKONEN-KORHONEN, LT, kliininen opettaja
Itä-Suomen yliopisto, KYS, psykiatria

HELI KOIVUMAA-HONKANEN, professori, ylilääkäri
Itä-Suomen yliopisto, KYS, psykiatria

JUKKA HINTIKKA, professori, opetusylilääkäri
Tampereen yliopisto, lääketieteen yksikkö ja Päijät-Hämeen keskussairaala, psykiatrian tulosalue

KIRSI HONKALAMPI, dosentti, johtava psykologi
Kuopion kaupunki, Kuopion psykiatrian keskus

LEO NISKANEN, professori, osastonylilääkäri
Itä-Suomen yliopisto, Keski-Suomen keskussairaala, sisätaudit

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Balbo M, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep and its disturbances on hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Int J Endocrinol* 2010;2010:759234.
- Blume J, Douglas SD, Evans DL. Immune suppression and immune activation in depression. *Brain Behav Immun* 2011;25:221–9.
- Bocchio-Chiavetto L, Bagnardi V, Zanardini R, ym. Serum and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analysis. *World J Biol Psychiatry* 2010;11:763–73.
- Bornstein SR, Engeleand WC, Ehrhardt-Bornstein M, Herman JP. Dissociation of ACTH and glucocorticoids. *Trends Endocrinol Metabolism* 2008;19:175–80.
- Cardone J, Le Friec G, Vantourout P, ym. Complement regulator CD46 temporally regulates cytokine production by conventional and unconventional T cells. *Nat Immunol* 2010;11:862–71.
- Dallman MF, Pecoraro N, Akana SF, ym. Chronic stress and obesity: a new view of “comfort food”. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:11696–701.
- Dantzer R, O’Connor JC, Freund GC, Johnson EW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:46–56.
- De Rijk R, de Kloet ER. Corticosteroid receptor polymorphisms: Determinants of vulnerability and resilience. *Eur J Pharmacology* 2008; 583:303–11.
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, ym. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:446–57.
- Gallagher P, Reid KS, Ferrier N. Neuropsychological functioning in health and mood disorder: modulation by glucocorticoids and their receptors. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34 Suppl 1:S196–207.
- Gomez-Pinilla R, Ying Z. Differential effects of exercise and dietary docosahexaenoic acid on molecular systems associated with control of allostasis in the hypothalamus and hippocampus. *Neuroscience* 2010;168:130–7.
- Hajisoltani R, Rashidy-Pour A, Vafaei AA, Ghaderdoost B, Bandegi AR, Motamedi F. The glucocorticoid system is required for the voluntary exercise-induced enhancement of learning and memory in rats. *Behav Brain Research* 2011;219:75–81.
- Hayley S. Toward an anti-inflammatory strategy for depression. *Front Behav Neurosci* 2011;5:9.
- Herbert J, Goodyer IM, Grossman AB, ym. Do corticosteroids damage the brain. *J Neuroendocrinology* 2006;18:393–411.
- Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 1994;28:341–56.
- Himmerich H, Milenovic S, Fulda S, ym. Regulatory T cells increased while IL-1 beta decreased during antidepressant therapy. *J Psychiatr Res* 2010;44:1052–7.
- Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Association of depression with C-reactive protein, IL-1 and IL-6. A meta-analysis. *Psychosom Med* 2009; 71:171–86.
- Hsiao FH, Jow GM, Lai YM, ym. The long-term effects of psychotherapy added to pharmacotherapy on morning to evening diurnal cortisol patterns in outpatients with major depression. *Psychoter Psychosom* 2011;80:166–72.
- Jakobsen JC, Hansen JL, Simonsen E, Gluud C. The effect of interpersonal psychotherapy and other psychodynamic therapies versus treatment as usual in patients with major depressive disorder. *PLoS ONE* 2011;6:e19044.
- Kling MA, Coleman VH, Schulkin J. Glucocorticoid inhibition in the treatment of depression: can we think outside the endocrine hypothalamus. *Depress Anxiety* 2009;26:641–9.
- Koo JW, Duman RS. IL-1beta is an essential mediator of the antineurogenic anhedonic effects of stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105:751–6.
- Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008;455:894–902.
- Lahti J, Räikkönen K, Bruce S, ym. Glucocorticoid receptor gene haplotype predicts increased risk of hospital admission for depressive disorders in Helsinki birth cohort study. *J Psychiatr Res* 2011;45:1160–4.
- Lehto SM, Huotari A, Niskanen L, ym. Serum IL-7 and G-CSF in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010(b);34:846–51.
- Lehto SM, Niskanen L, Herzig K-H, ym. Serum chemokine levels in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2010(a);35: 226–32.
- Lehto SM, Niskanen L, Miettola J, Tolmunen T, Viinamäki H, Mäntyselkä P. Serum anti-inflammatory markers in general population subjects with elevated depressive symptoms. *Neurosci Lett* 2010(c);484:201–5.
- Leonard BE. The concept of depression as a dysfunction of the immune system. *Curr Immunol Rev* 2010;6:205–12.
- Oitzl MS, Champagne DL, van der Veen R, de Kloet ER. Brain development under stress: hypotheses of glucocorticoid actions revisited. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:853–66.
- Refojo D, Holsboer F. CRH signalling. Molecular specificity for drugs targeting in the CNS. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1179:106–19.
- Salzer S, Winkelbach C, Leweke F, Leibing E, Leichsenring F. Long-term effects of short-term psychodynamic psychotherapy and cognitive-behavioural therapy in generalized anxiety disorder: 12-month follow-up. *Can J Psychiatry* 2011;56:503–8.
- Sharpley CF. A review of the neurobiological effects of psychotherapy for depression. *Psychotherapy (Chic)* 2010;47:603–15.
- Sorrells SF, Caso JR, Munhoz CD, Sapolsky RM. The stressed CNS: when glucocorticoids aggravate inflammation. *Neuron* 2009;64:33–9.
- Sorrells SF, Sapolsky RM. An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS. *Brain Behav Immun* 2007;21:259–72.
- Starkman MN, Gebarski SS, Berent S, Schteingart DE. Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing’s syndrome. *Biol Psychiatry* 1992;32:756–65.
- Thase ME, Dube S, Bowler K, ym. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity and response to cognitive behaviour therapy in unmedicated, hospitalized depressed patients. *Am J Psychiatry* 1996;153:886–91.
- Van Oudenhove L, McKie S, Lassman D, ym. Fatty acid-induced gut-brain signaling attenuates neural and behavioral effects of sad emotion in humans. *J Clin Invest* 2011;121:3094–9.
- Van Rossum EF, Binder EB, Majer M, ym. Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and major depression. *Biol Psychiatry* 2006;59:681–8.
- Van West D, Van Den Eede F, Del-Favero J, ym. Glucocorticoid receptor gene-based SNP analysis in patients with recurrent major depression. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 620–7.
- Wolkowitz OM, Burke H, Epel ES, Reus VJ. Glucocorticoids: mood, memory and mechanisms. *Ann NY Acad Sci* 2009;1179:19–4.

Summary

Glucocorticoids and aetiopathogenesis of depression

Current research interest is increasingly directed towards the role of glucocorticoid actions and inflammation. A failure in the stress system regulation appears to largely characterize depression. New research data have substantially diversified the theoretical concept of association between overactivity of HPA-axis and depression. The glucocorticoid effects are regulated by glucocorticoid receptor gene polymorphisms, and glucocorticoid resistance is often associated with depression. Moreover, immune system disturbances affect the development of depression, and an altered balance of pro- and anti-inflammatory cytokines is also observable. Treatment methods that follow the new developments of the glucocorticoid theory are being developed.