

**PAAVO KOHO**

LK  
Oulun yliopisto, Neurotieteen  
tutkimusyksikkö, psykiatria

**TANJA VALTAVAARA**

psykiatrian ja yleislääketieteen  
erikoislääkäri, ylilääkäri  
Etelä-Pohjanmaan  
sairaanhoitopiiri, psykiatria,  
Neuropsykiatrian konsultaatiot  
-yksikkö

**SOILI LEHTO**

professori  
Oslo yliopisto, Kliinisen  
lääketieteen instituutti, psykiatria

**TERO TAIMINEN**

dosentti, ylilääkäri  
TYKS, psykiatrian toimialue

**RIIKKA ROISKO**

LT, apulaisyliääkäri  
OYS, psykiatrian tulosalue

**ERIKA JÄÄSKELÄINEN**

dosentti, psykiatrian  
erikoislääkäri, akatemiatutkija  
Oulun yliopisto, Elinikäisen  
terveyden tutkimusyksikkö ja MRC  
Oulu – tutkimusyksikkö  
OYS, psykiatrian tulosalue

**ANU-HELMI HALT**

LT, psykiatrian erikoislääkäri,  
kliininen opettaja  
Oulun yliopisto, Neurotieteen  
tutkimusyksikkö, psykiatria  
OYS, psykiatrian tulosalue

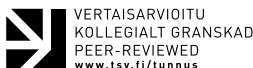
**KIRJALLISUUTTA**

- 1 Bennabi D, Haffen E. Transcranial direct current stimulation (tDCS): a promising treatment for major depressive disorder? *Brain Sci* 2018;8(5):81. doi: 10.3390/brainsci8050081

LIITEINEISTO

pdf-versiossa  
[www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi)

Sisällysluettelot  
SLL 6/2021



# Aivojen tasavirtastimulaation teho masennuksen hoidossa

- Aivojen tasavirtastimulaatio (tDCS) on uusimpien meta-analyyseiden perusteella masennuksen hoidossa lumetta tehokkaampaa vaikutuksen koolla 0,3–0,7 (Hedgesin g). Teho lienee samaa luokkaa kuin lääkehoidon.
- Tasavirtastimulaation tehoa masennuksessa, jossa on liitännäissairauksia, on tutkittu vähän. Aivohaverin jälkeiseen masennukseen se näyttää olevan lumetta tehokkaampi. On viitteitä siitä, että hoitotulos on parempi potilailla, joilla masennuksen yhteydessä esiintyy ahdistuneisuusoireita.
- Tasavirtastimulaatio ei näytä soveltuvan hoitoresistentin masennuksen hoitoon.
- Hoito voidaan toteuttaa potilaan kotona.

Aivojen tasavirtastimulaatio (transcranial direct current stimulation, tDCS) on kajoamaton neuromodulaatiotekniikka, jossa aivojen hermosolujen aktiopotentiaalin laukaisukynnystä joko madalletaan tai nostetaan (1). Sitä on tutkittu mm. masennustilan, pakko-oireisen häiriön, skitsofrenian, traumaperäisen stressihäiriön, hermoperäisen kivun, migreenin sekä muiden neurologisten sairauksien hoidossa (2–4). Tutkimuksia on tehty unipolaarisen masennuksen hoidosta, ei niinkään bipolaarisen masennuksen (5).

kon (right dorsolateral prefrontal cortex, RDLDFC) hyperaktiivinen. tDCS:n tehon masennuksen hoidossa otaksutaan perustuvan sen etuotsalohkon häiriintynyttä toimintaa tasapainottavaan vaikutukseen.

Tasavirtastimulaatio annetaan pään pinnalle kiinnitetyillä elektrodeilla, joihin johdetaan heikkoa sähkövirtaa (1). Masennusta hoidettaessa anodaalinen stimulaatioelektrodi asetetaan vasemman dorsolateraalisen etuotsalohkon päälle. Anodin alapuolella sähkövirta depolarisoi hermosolujen solukalvoa, jolloin hermosolujen aktiopotentiaali laukeaa herkemmin. Katodi asetetaan usein oikean dorsolateraalisen etuotsalohkon päälle, ja sähkövirta hyperpolarisoi hermosolujen solukalvoa, jolloin hermosolut tarvitsevat tavallista suuremman ärsyksen aktiopotentiaalin laukeamiseen (5).

Toisin kuin sarjamagneettistimulaatio (rTMS) (1,11) tasavirtastimulaatio ei johda suoraan aktiopotentiaalien syntyyn hermosoluissa, vaan ainoastaan muokkaa aktiopotentiaalin laukeamisen todennäköisyyttä (12). Paikallisen vaikutuksen otaksutaan leviävän etuaivokuorelta muualle aivoihin hermoverkkojen välityksellä (13). Hoidolla voi olla myös aivojen muovautuvuutta lisääviä ominaisuuksia, joiden on arveltu liittyvän N-metyyli-D-aspartaattireseptorin toiminnan muuttumiseen (14).

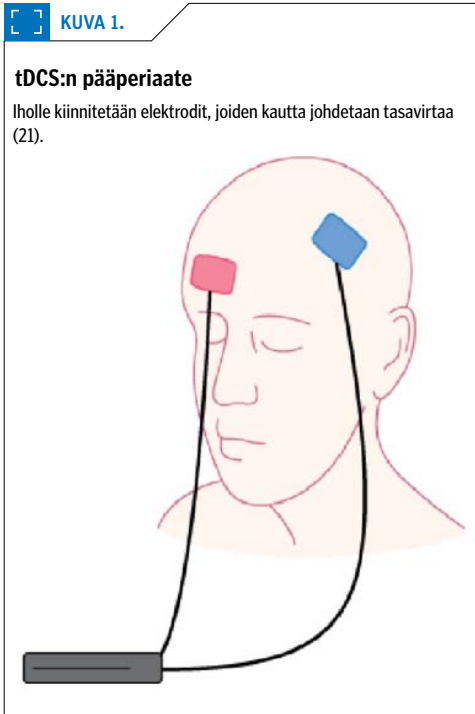
tDCS toteutetaan joko yksilö- tai ryhmähoitona polikliinisesti tai potilas voi toteuttaa sen kotonaan. Tavallisimmin hoito annetaan suola-liuokseen kastettujen elektrodien kautta; ne kiinnitetään pään pinnalle myssyn tai kuminauhalla avulla (kuva 1). Elektrodit ovat yhteydessä

## Uusien hoitokeinojen kehittäminen on tärkeää.

Masennus on yleisimpiä mielenterveyshäiriöitä ja sitä sairastaa Suomessa noin 7 % väestöstä (6). Yleisessä käytössä olevat hoitomuodot, lääkehoito ja psykoterapia, eivät tuo riittävästi apua kaikille (7–9), ja noin 3 500 suomalaista jää vuosittain eläkkeelle masennuksen vuoksi (10). Lääkeresistentin masennuksen yleisyys on noin 20 % (8). Osa potilaista ei ole halukkaita lääkehoitoon, eikä psykoterapiaa ei ole saatavilla kaikille sitä tarvitseville (9). Uusien hoitokeinojen kehittäminen on tärkeää, ja aivojen tasavirtastimulaatio on yksi niistä. Sen hinta asettuu lääkehoidon ja kertaviikkoisen psykoterapian väliin.

Masennusta sairastavien vasemmanpuoleisen dorsolateraalisen etuotsalohkon (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) on havaittu olevan hypoaktiivinen ja oikeanpuoleisen etuotsaloh-

- 2 Moffa AH, Brunoni AR, Nikolin S, Loo CK. Transcranial direct current stimulation in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Psychiatr Clin Nort Am* 2018;41:447–63.
- 3 Valiengo LC, Goulart AC, de Oliveira JF, Benseñor IM, Lotufo PA, Brunoni AR. Transcranial direct current stimulation for the treatment of post-stroke depression: results from a randomised, sham-controlled, double-blinded trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:170–5.
- 4 Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS ym. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol* 2017;128:56–92.
- 5 Meron D, Hedger N, Garner M, Baldwin DS. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;57:46–62.
- 6 Markkula N, Suvisaari J, Saarni SI ym. Prevalence and correlates of major depressive disorder and dysthymia in an eleven-year follow-up—results from the Finnish Health 2011 Survey. *J Affect Disord* 2015;173:73–80.
- 7 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Depressio. Käypä hoito -suositus 5.4.2019. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
- 8 Taiminen T. Lääkeresistentin masennuksen hoito. *Duodecim* 2013;129:2149–56.
- 9 Heinonen E, Kurri K, Melartin T. Sopiiko potilaalle psykoteraapia? *Suom Lääkäril* 2016;71:1072–6.
- 10 Eläketurvakeskus. Työkyyvyttömyyseläkkeelle siirrytään yhä useammin masennuksen vuoksi 23.10.2019. <https://www.etk.fi/tiedote/tyokyyvyttomyyselakkeelle-siirrytaan-yha-useammin-masennuksen-vuoksi/>
- 11 Priori A, Hallett M, Rothwell JC. Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? *Brain Stimul* 2009;2:241–5.
- 12 Brunoni AR, Ferrucci R, Bortolomasi M ym. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar vs. bipolar depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:96–101.
- 13 Csifcsák G, Boayue NM, Puonti O, Thielscher A, Mittner M. Effects of transcranial direct current stimulation for treating depression: A modeling study. *J Affect Disord* 2018;234:164–73.
- 14 Stagg CJ ja Nithche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist* 2011;17:37–53.



stimulaatiolaitteeseen, jolla määritetään hoidon kesto ja sovitetaan virran määrä mitatun impedanssin mukaan. Tutkimuksissa hoidon kesto on vaihdellut 5 minuutista 45 minuuttiin ja hoitoa on annettu 1–20 kertaa, kerran tai kahdesti päivässä (1,12,13,15,16). Joissain tutkimuksissa hoitoa on jatkettu ylläpitohoitona useiden viikkojen ajan kerran viikossa tai harvemmin (17–19).

Tutkimuksissa käytetty lume-tDCS-hoito toteutetaan tavallisimmin tekemällä potilaalle muuten samat järjestelyt kuin tDCS-hoidossa, mutta laitteesta katkaistaan virta 5–60 sekunnin kohdalla. Tällöin potilas kokee lumehoidon alussa hoitoalueella samankaltaisen pistelyn tunteen kuin varsinaisessa hoidossa (20).

Tämän katsauksen tavoitteena on vastata seuraaviin kysymyksiin:

- 1) Mikä on tDCS:n teho masennuksen hoidossa?
- 2) Mikä on tDCS:n teho raskaudenaikaisessa masennuksessa?
- 3) Mikä on tDCS:n teho masennuksessa, johon liittyy liitännäissairauksia tai muita oireiluttavuuksia?
- 4) Mikä on tDCS:n teho masennuksessa yhdessä lääkehoidon kanssa?

**TAULUKKO 1.**

**PICO-muuttujat tutkimuskysymyksen rajaamiseksi.**

P (potilaat)	Masennustilaa sairastavat, 18–65-vuotiaat potilaat. Katsauksesta suljettiin pois aineistot, joissa tutkittavista yli puolet oli kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavia masennuspotilaita.
I (interventio)	Aivojen tasavirtastimulaatio (transcranial direct current stimulation, tDCS).
C (vertailuhoito)	Tehoa selvittävässä tutkimuksessa (Tutkimuskysymys 1) vertailuhoitona täytyi olla lume. Muissa tutkimuskysymyksissä (2–6) ei vaadittu vertailuhoitoa.
O (tulomuuttujat)	Masennusoireiden väheneminen – vaste eli vähintään 50 % vähenemä oirepisteissä lähtötilanteeseen verrattuna – elpymä, MADRS- tai BDI-mittarin kokonaispistemäärä < 8–11.

5) Tehoaako tDCS masennuksen esto- ja ylläpito- ja hoitohoidossa?

6) Voidaanko tasavirtastimulaatiota toteuttaa potilaan kotona?

### Aineisto ja menetelmät

Kirjallisuutta etsittiin PubMedista ja Scopuksesta hakusanoilla ”tDCS” AND ” (major depressive disorder)” 19.6.2018. Päivityshaku tehtiin 28.2.2020.

Tutkimuskysymystä 1 varten otettiin mukaan sellaiset meta-analyysit, jotka olivat selvittäneet tasavirtastimulaation tehoa unipolaarisen masennuksen hoidossa. Alkuperäistutkimuksista hyväksyttiin englanninkieliset julkaisut, joissa koehenkilöinä oli tDCS-hoitoa saaneita 18–65-vuotiaita masennuspotilaita.

Kysymyksen 2 ja 3 vastaamista varten katsauksen hyväksyttiin alkuperäisartikkelit, jotka käsitelivät tDCS-hoitoa raskaudenaikaisen masennuksen hoidossa ja masennuksen hoidossa silloin, kun mukana on liitännäissairauksia tai muita oireiluttavuuksia. Kysymyksiä 4–6 varten mukaan otettiin myös alkuperäisartikkelit, jotka käsitelivät tDCS-hoitoa masennuksen hoidossa yhdessä lääkehoidon kanssa sekä tDCS-hoidon tehoa seuranta- ja tutkimuksissa ja koti- ja sairaalahoitoa. Katsauksesta suljettiin pois tutkimukset, joissa tutkittavista yli puolet sairasti kaksisuuntaista mielialahäiriötä (taulukko 1).

- 15 Brunoni AR, Ferrucci R, Bortolomasi M ym. Interactions between transcranial direct current stimulation (tDCS) and pharmacological interventions in the Major Depressive Episode: findings from a naturalistic study. *Eur Psychiatry* 2013;28:356–61.
- 16 D'Urso G, Dell'Osso B, Rossi R ym. Clinical predictors of acute response to transcranial direct current stimulation (tDCS) in major depression. *J Affect Disord* 2017;219:25–30.
- 17 Martin DM, Alonzo A, Ho KA ym. Continuation transcranial direct current stimulation for the prevention of relapse in major depression. *J Affect Disord* 2013;144:274–8.
- 18 Valiengo L, Benseñor IM, Goulartym AC ym. The sertraline versus electrical current therapy for treating depression clinical study (select-TDCS): results of the crossover and follow-up phases. *Depress Anxiety* 2013;30:646–53.
- 19 Brunoni AR, Moffa AH, Sampaio-Junior B ym. Trial of electrical direct-current therapy versus escitalopram for depression. *N Engl J Med* 2017;376:2523–33.
- 20 Brunoni AR, Moffa AH, Fregni F ym. Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: meta-analysis of individual patient data. *Br J Psychiatry* 2016;208:522–31.
- 21 Taiminen T. Neuromodulaatiohoidot yleissairaalapsykiatriassa. Kirjassa: Pesonen T, Aalberg V, Leppävuori A, Räsänen S, Viheriälä L, toim. Yleissairaalapsykiatria. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2019.
- 22 Shiozawa P, Fregni F, Benseñor IM ym. Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:1443–52.
- 23 Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, Ebmeier KP. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 2012;42:1791–800.
- 24 Moffa AH, Martin D, Alonzo A ym. Efficacy and acceptability of transcranial direct current stimulation (tDCS) for major depressive disorder: An individual patient data meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2020;99:109836.
- 25 Razza LB, Palumbo P, Moffa AH ym. A systematic review and meta-analysis on the effects of transcranial direct current stimulation in depressive episodes. *Depress Anxiety* 2020;37:594–608.
- 26 Wang Y. Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res* 2019;276:186–90.

Hakutuloksia löytyi yhteensä 420, ja niistä 270 ei ollut päällekkäisiä. Meta-analyysien viiteluetteloihin pohjautuvalla manuaalisella haulla löytyi kaksi artikkelia (kuvio 1).

tDCS:n tehoa masennuksessa tutkivia meta-analyysijä löytyi 10 (Liitetaulukko 1 artikkelin pdf-versiossa, [www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi) > Sisällysluettelot > 6/2021). tDCS-hoitoa masennuksen hoidossa silloin, kun mukana on liitännäissairauksia, käsitteleviä alkuperäisartikkeleita löytyi 2, tDCS-hoitoa raskauden aikana käsitteleviä 1, tDCS-hoitoa yhdessä lääkehoidon kanssa käsitteleviä 9, tDCS-hoidon tehoa ylläpito- tai estohoidossa käsitteleviä 4 sekä kotihoidossa 1.

### Tulokset

Tasavirtastimulaatio on masennuksen hoidossa lumetta tehokkaampaa yhdeksän meta-analyysin mukaan (5,20,22–28); yhdessä meta-analyysissä tDCS:n ja lumehoidon välillä ei ollut eroa (29) (Liitetaulukko 1). Uudemmat meta-analyysit ottavat huomioon myös vanhempien meta-analyysien sisältämät artikkelit.

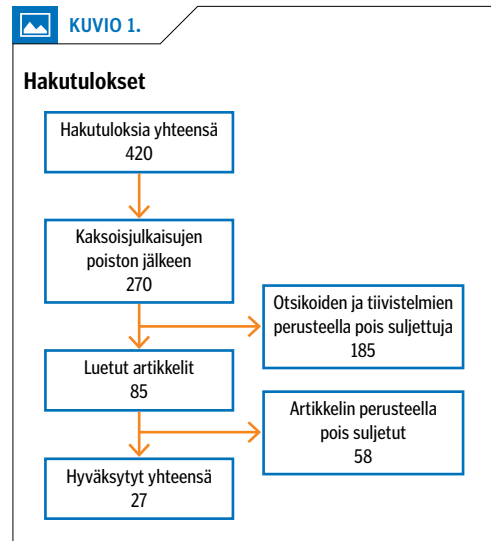
Meta-analyysien mukaan tDCS on lumehoitoa tilastollisesti merkitsevästi tehokkaampi, kun vasteena käytettiin masennusoireiden määrää hoidon jälkeen. Potilaat saivat myös vasteen ja saavuttivat elpymän tDCS-hoidolla merkitsevästi useammin kuin lumehoidolla. Meta-analyysissä tDCS:n tehon vaikutuksen koko (Hedgesin g) vaihteli pienestä keskisuureen välillä 0,3–0,7 (Liitetaulukko 1). Vasteen NNT-luku (number needed to treat) oli tavallisimmin 7 ja elpymän 9 (20).

**Teho masennuksessa, jossa on liitännäissairauksia tai muita oireulottuvuuksia**

Tasavirtastimulaation tehoa masennuksessa, jossa on liitännäissairauksia tai muita oireulottuvuuksia, on tutkittu kahdessa tutkimuksessa (3,16). Toisessa näistä huomioitiin ahdistus, psykomotorinen hidastuneisuus, kognitiiviset häiriöt, unihäiriöt ja ylipaino.

Tutkimuksessa havaittiin ahdistuneisuuden olevan heikosti, mutta kuitenkin tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä hoidon parempaan lopputulokseen. Tutkijat arvelivat tDCS-hoidon vaikuttavan sekä masennukseen että ahdistuneisuuteen (16).

Tasavirtastimulaation vaikutuksista aivohäiriön (stroke) jälkeiseen masennukseen on yksi satunnaistettu ja lumekontrolloitu tutkimus,



johon osallistui 48 potilasta, joilla ei ollut masennuslääkitystä käytössä. tDCS-hoito oli tilastollisesti merkitsevästi tehokkaampi kuin lumehoito sekä vasteen että elpymän perusteella. Aktiivista hoitoa saaneista vasteen saavutti 38 % ja lumetta saaneista 4 % (NNT = 3). Elpymän saavutti viisi potilasta, jotka kaikki saivat aktiivihoidon (NNT = 5) (3).

**Teho raskaudenaikaisessa masennuksessa**

Raskaudenaikaisen masennuksen hoidosta tasavirtastimulaatiolla on julkaistu yksi tutkimus, johon osallistui 20 naista raskausviikoilla 14–32. Heistä 10 sai lume- ja 10 aktiivihoidon. tDCS-hoitoa annettiin kolmen viikon aikana 15 hoitokertaa ja tutkittavia seurattiin 12 viikon ajan.

Aktiivihoidon oli viikolla 6 elpymän perusteella tilastollisesti merkitsevästi lumehoidon parempi ( $p = 0,04$ ), mutta ei enää viikolla 12. Raskauden aikana annettu tDCS oli hyvin siedettyä (30).

**tDCS:n ja psykykenlääkkeiden samanaikaisen käytön teho**

Useimmissa masennuksen tDCS-tutkimuksissa potilaan masennuslääkitystä ei ole muutettu. Yleensä potilaat ovat käyttäneet masennuslääkkeitä, mutta sitä ei ole huomioitu analyyseissä (12,17,31–33). Kaksi tutkimusta ( $n = 202$ ) on selvittänyt tDCS:n ja psykiatristen sairauksien lääkehoidon yhdistämisen vaikutusta hoidon tehoon (15,34).

- 27 Mutz J, Edgcombe DR, Brunoni AR, Fu CHY. Efficacy and acceptability of non-invasive brain stimulation for the treatment of adult unipolar and bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized sham-controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;92:291–303.
- 28 Mutz J, Vipulanathan V, Carter B, Hurlmann R, Fu CHY, Young AH. Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2019;27:364:11079; doi: 10.1136/bmj.11079
- 29 Berlin MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Clinical utility of transcranial direct current stimulation (tDCS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *J Psychiatry Res* 2013;47:1–7.
- 30 Vigod SN, Murphy KE, Dennis CL ym. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for depression in pregnancy: A pilot randomized controlled. *Brain Stimulation* 2019;12:1475–83.

## *tDCS on käyttökelpoinen lisä unipolaarisen masennuksen hoitoon.*

- 31 Loo CK, Husain MM, McDonald WM ym. International randomized-controlled trial of transcranial Direct Current Stimulation in depression. *Brain Stimul* 2018;11:125–33.
- 32 Bennabi D, Nicolier M, Monnin J ym. Pilot study of feasibility of the effect of treatment with tDCS in patients suffering from treatment-resistant depression treated with escitalopram. *Clin Neurophysiol* 2015;126:1185–9.
- 33 Loo CK, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Galvez V, Sanchdev P. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomized, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2012;200:52–9.
- 34 Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A ym. The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70:383–91.
- 35 Aparicio LVM, Rosa V, Razza LM ym. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for preventing major depressive disorder relapse: Results of a 6-month follow-up. *Depress Anxiety* 2019;36:262–8.

Ensimmäisessä, naturalistisessa tutkimuksessa tDCS-hoitoa sai 82 potilasta, jotka jatkoivat jo ennen tutkimusta käytössä ollutta lääkitystään. Vasteen saavutti 31 % potilaista ja elpymän 18 % Beckin masennuskyselyllä (BDI) mitattuna (elpymän määritelmä < 11 pistettä). Bentsodiatsepiinit olivat yhteydessä huonimpiin tuloksiin, kun taas masennuslääkkeet lisäsivät hoidon tehoa. Tutkimuksessa ei ollut lumeryhmää, eikä tDCS:n ja lääkehoidon yhdistelmää verrattu pelkkään lääkehoitoon tai tasavirtastimulaatioon (15).

Toisessa tutkimuksessa 120 potilasta oli satunnaistettu neljään ryhmään: 1) tDCS yhdistettynä SSRI-lääke sertraliiniin, 2) tDCS yhdistettynä lumelääkkeeseen, 3) lumestimulaatio yhdistettynä sertraliiniin ja 4) lumestimulaatio yhdistettynä lumelääkkeeseen. tDCS ja sertraliini olivat yhtä tehokkaita. tDCS:n ja sertraliinin yhdistelmä oli lumeyhdistelmiä tehokkaampi jo viikolla kaksi (34). tDCS:n ja masennuslääkkeen yhdistelmällä ei havaittu merkittäviä haittavaikutuksia (15,34).

### **Teho esto- ja ylläpito-hoidossa**

Yli kolmen kuukauden pituisia masennuksen tDCS-tutkimuksia on tehty vain neljä. Neljän kuukauden seurantalutkimuksessa verrattiin tDCS:n tehoa lumestimulaatioon (31). Kolme muuta (17,18,35) olivat kuuden kuukauden avoimia seurantalutkimuksia, joissa tutkittiin vasteen säilymistä eri ylläpitohoitofrekvensseillä tutkittavilla, jotka olivat saaneet vasteen tutkimusten akuuttivaiheessa. Vain yhdessä tutkimuksessa (18) oli huomioitu lääkehoidon vaikutus masennuksen uusiutumisiin.

Kansainvälisessä monikeskustutkimuksessa (n = 130, unipolaarista masennusta sairastavia 91) oli alussa neljän viikon hoitajakso, jonka aikana annettiin tDCS-hoitoa tai lumestimulaatiota viidesti viikossa. Tutkittavat, jotka eivät saaneet elpymää tai vastetta, saivat mahdollisuuden osallistua neljän viikon avoimeen tutkimusosioon. Tutkittavat, jotka saivat elpymän tai vasteen sokkoutetussa tai avoimessa vaiheessa, otettiin mukaan seurantalutkimukseen, jossa MÅDRS-pisteet mitattiin kuukauden ja kolmen

kuukauden kohdalla. Kolmen kuukauden mitauspisteessä lumehoitoa saaneista unipolaaripotilaista suurempi osa oli saavuttanut elpymän (7/39 vs. 1/37; p = 0,03), mutta vasteen saaneiden määrissä ei ollut eroa ryhmien välillä (31).

Ainoassa seurantalutkimuksessa, jossa oli huomioitu myös masennuslääkehoidon vaikutus tDCS-hoidon tehon säilymiseen, tutkimuksen akuuttivaiheesta osallistui 42 potilasta puolen vuoden pituiseen avoimeen seurantaan. Ensimmäiset kolme kuukautta potilaat saivat tDCS-hoidon joka toinen viikko ja seuraavat kolme kuukautta kerran kuukaudessa. Keskimääräinen vasteen kesto oli 82 päivää. Vaste oli säilynyt kolmen kuukauden kohdalla 60 %:lla potilaista ja 24 viikon kohdalla 47 %:lla. Hoitoresistenttiä masennusta sairastavilla potilailla vaste pysyi yllä tilastollisesti merkitsevästi harvemmin kuin muilla (relapsin saaneita 24 viikon seurantapisteessä 10 % vs. 77 %; OR = 5,5). Masennuslääkkeen käyttö ei ollut yhteydessä masennuksen uusiutumiseen, mutta masennuslääkettä käyttävien potilaiden määrä oli pieni (n = 8) ja käytetty lääkeannos pienekkö (50 mg sertraliinia) (18).

Toisessa kuuden kuukauden seurantalutkimuksessa potilaiden masennusoireita arvioitiin kolmen ja kuuden kuukauden kohdalla. Tutkittavat oli rekrytoitu potilaista, jotka olivat saaneet vasteen aiemmassa tDCS-tutkimuksessa (n = 26, joista kolme tyyppiä II kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavia). Ensimmäiset kolme kuukautta potilaat saivat tDCS-hoitokerran joka viikko, minkä jälkeen ylläpitohoitoa annettiin kahden viikon välein. Kolmen kuukauden kuluessa potilaista 84 % ei ollut saanut relapsia. Kuuden kuukauden seurannassa, jolloin ylläpitohoito oli harventunut, enää 51 %:lla masennus ei ollut uusiutunut (17).

Uusimpaan, kuuden kuukauden avoimeen seurantalutkimukseen osallistui 24 aiemmin tDCS-hoitoon vasteen saanutta potilasta. Potilaat eivät saaneet masennuslääkehoitoa. tDCS-hoitoa annettiin kahdesti viikossa koko kuuden kuukauden tutkimusjakson ajan. Potilaista 18 jatkoi tutkimuksen loppuun, ja ilman relapsia tutkimuksen lopussa oli 74 % (95 %:n LV 50–87 %). Vaste säilyi keskimäärin 17,5 viikkoa. Tutkimuksessa ei-hoitoresistenttiä masennusta sairastavista relapsin sai 8 % ja hoitoresistenttiä masennusta sairastavista 46 % (p = 0,09) (35).

- 36 Alonzo A, Fong J, Ball N, Martin D, Chand N, Loo C. Pilot trial of home-administered transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. *J Affect Disord* 2019;252:475–83.
- 37 Palm, U, Schiller, C, Fintescu, Z ym. Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Brain Stimul* 2012;5:242–51.
- 38 Blumberger DM, Tran LC, Fitzgerald PB, Hoy KE, Daskalakis ZI. A randomized double-blind sham-controlled study of transcranial direct current stimulation for treatment-resistant major depression. *Front Psychiatry* 2012;3:74.
- 39 Hyvärinen P, Mäkitie A, Aarnisalo AA. Self-administered domiciliary tDCS treatment for tinnitus: a double-blind sham-controlled study. *PLoS One* 2016;4: doi: 10.1371/journal.pone.0154286.

#### SIDONNAISUODET

Paavo Koho, Tanja Valtavaara, Soili Lehto, Riikka Roisko: Ei sidonnanisuusia.

Tero Taiminen: Konsultointipalkkiot (Asianajotoimisto Jarkko Männistö, L Legal Oy, Vesa Laukkanen Oy, Orion Pharma, Janssen Cilag), apurahat laitokselle (Lundbeck, Sooma Oy), luentopalkkiot (Astra Zeneca, Bayer, Bristol-Myers-Squibb, Efeko, Eisai, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Lilly, Lundbeck, Nexstim, Orion Pharma, Pfizer, Professio Finland, Schering-Plough, Mega Electronics, UCB), korvaus käsikirjoituksen valmistelusta (Lääketieteellisen tutkimussäätiö), tekijänpalkkiot (Kustannus Oy Duodecim), korvaus koulutusaineiston tuottamisesta (Pfizer), matka-, majoitus- ja kokouskulut (Lundbeck, Pfizer, Servier).

Erika Jääskeläinen: Konsultointipalkkiot (Tervemediä Oy), luentopalkkiot (Lundbeck, Orion, Servier).

Anu-Helmi Halt: Matka-, majoitus- ja kokouskulut (Lundbeck, Otsuka, Shire).

#### ENGLISH SUMMARY

[www.laakarilehti.fi/english](http://www.laakarilehti.fi/english)  
Effectiveness of transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression

#### tDCS kotihoitona

Masennuksen tDCS-kotihoidosta on tehty yksi avoin pilottitutkimus, jonka tarkoituksena oli selvittää hoidon turvallisuutta, käytettävyyttä ja siedettävyyttä kotihoidossa. Aktiivista tDCS-hoitoa sai 34 potilasta 20–28 kertaa. Vasteen sai 38 % potilaista ja elpymän 32 %. Tutkimuksessa ei raportoitu sen enempää sivuvaikutuksia kuin muissakaan tDCS-tutkimuksissa, ja keskeytykset olivat harvinaisia (6 %) (36).

#### Pohdinta

Meta-analyysien perusteella masennuksen tDCS-hoidon teho on karkeasti samaa luokkaa kuin lääkehoidon. Meta-analyysissä hoidon vaikutusten koko on vaihdellut varsin paljon, mitä selittänevät hoitokertojen, hoitoannoksen sekä katodin paikan erot tutkimuksissa.

Tulosten tulkitsemista vaikeuttaa se, että tDCS-hoidon optimaalista toteutustapaa ei vielä tunneta. Esimerkiksi Loon ym. (31) tutkimuksessa lumeryhmä saikin yllättäen tilastollisesti merkitsevästi useammin elpymän kuin aktiiviryhmä. Tutkijat arvelivat tämän selittyvän sillä, että käytetyn sähkövirran määrä ja annostelu olivat molemmissa ryhmissä mahdollisesti liian suuria, jolloin lumeeksi tarkoitettu hoito saattoikin olla biologisesti aktiivista ja aktiivihoidoksi tarkoitettu annos olikin ehkä liian suuri useimmille tutkituille (31).

Tulevaisuudessa olisi tärkeää löytää tasavirtastimulaatiosta eniten hyötyvä potilasryhmä. Tähänastisten tutkimusten perusteella tDCS näyttäisi sopivan parhaiten lievään tai keskivaikeaan, ei-hoitoresistenttiin masennukseen. Hoitoresistentissä masennuksessa tDCS:n teho ei ole eronnut lumestimulaatiosta (32,37,38). Samoin tutkimuksessa, jossa tutkittiin tDCS-hoidon tehon säilymistä kuuden kuukauden aikana harvaan toteutetulla tDCS-estohoidolla, hoitoresistenttiä masennusta sairastavilla oli yli viisinkertainen riski masennuksen uusiutumiseen verrattuna ei-hoitoresistenttiä masennusta sairastaviin (18).

tDCS näyttää sopivan erityisen hyvin jo masennuksen alkuvaiheen hoitoon. Turvallisuuden ja edullisen hinnan takia se soveltuu hyvin käytettäväksi perus- ja työterveyshuoltoon, ja tDCS-hoito voidaan yhdistää sekä psykoterapiaan että lääkehoitoon.

Tulevaisuudessa tulisi tutkia tDCS-hoidon roolia masennuksen esto- ja ylläpito-hoidossa.

Kun masennuspotilas on saavuttanut elpymän, lääkehoitoa on tapana jatkaa vähintään kuusi kuukautta ennen lääkityksen asteittaista vähentämistä. Useampien masennusjaksojen jälkeen pidempikin (2–3 vuotta tai jopa elinikäinen) ylläpitohoito on perusteltu (7). Toistaiseksi emme tiedä millä tiheydellä tDCS esto- ja ylläpitohoitona tulisi antaa (17,18).

tDCS:n käyttöaiheena voisi olla myös sarjamagneettistimulaation (rTMS) jatkohoito, koska niiden vaikutusmekanismi aivoissa on samankaltainen. Tästä ei ole valmistunut vielä yhtään tutkimusta masennustilojen hoidossa. Sen sijaan tinnituksessa tDCS-hoidon mahdollisuutta rTMS:n jatkohoitona on tutkittu (39). tDCS soveltuu erityisen hyvin pitkäkestoiseen ylläpitohoitoon, koska laite voidaan lainata potilaalle kotiin ja se on edullinen.

Kotona toteutettavasta masennuksen tDCS-hoidosta on tehty vasta yksi avoin pilottitutkimus. Siinä ei havaittu merkittäviä haittavaikutuksia tai komplikaatioita ja keskeytyksiä oli vähän (35). Aihetta olisi tärkeää tutkia lisää, koska merkittävä menetelmän laajempaa käyttöönottoa rajoittava tekijä on ollut sen vaatima poliklinikakäyntien runsas määrä. Sama ongelma on ollut nähtävissä myös pidemmissä tDCS-hoitotutkimuksissa, joissa kato on ollut suurehko, usein 40 % kuuden kuukauden seurannoissa, ja keskeytysten syynä on ollut poliklinikakäyntien suuri määrä eivätkä haittavaikutukset (18). Kotona toteutettava tDCS-hoito säästää terveydenhuollon resursseja, ja koronavirusepidemian aikana tarve kotona toteutettaville hoitomuodoille on erityisen suuri.

tDCS-hoidon merkittävimmät haittavaikutukset ovat lieviä, kuten pään kihelmöinti ja ihon punoitus (34). Siedettävyyteen keskittyneessä meta-analyysissä tutkimuksista pois jääneet eivät raportoineet tilastollisesti merkitsevästi enempää haittavaikutuksia kuin tutkimuksissa jatkaneet. Muutamia hypomania- ja maniaoireita on tosin raportoitu (5).

Vähäisten haittavaikutusten ja lääkehoitoon verrattavissa olevan tehon takia tDCS on käyttökelpoinen lisä unipolaarisen masennuksen hoitoon. Aiempaa suurempia tutkimuksia kuitenkin edelleen tarvitaan erityisesti hoidon tehon vaikutuksen koon selvittämiseksi. ●

PAAVO KOHO, TANJA  
VALTAVAARA, SOILI LEHTO,  
TERO TAIMINEN, RIIKKA ROISKO,  
ERIKA JÄÄSKELÄINEN,  
ANU-HELMI HALT

PAAVO KOHO  
B.M.  
Research Unit of Neurosciences,  
University of Oulu

## Effectiveness of transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive form of brain stimulation, which modifies neuronal networks by increasing or decreasing cortical sensitivity. tDCS has been investigated for conditions such as depression, obsessive-compulsive disorder, schizophrenia, post-traumatic stress disorder, neuropathic pain and migraine. The majority of research has been conducted on the treatment of unipolar depression.

Depression is the most common cause for psychiatric disability in Finland, but current forms of treatment remain insufficient. Approximately 20% of patients have treatment resistant depression. Recent meta-analyses suggest that tDCS is as effective as pharmacotherapy. tDCS can be combined with pharmacotherapy and psychotherapy without significant side effects and it can also be performed in the patient's home. Additional research on tDCS should be carried out regarding optimal treatment dosage, electrode placement, optimal patient selection, as well as maintenance treatment.

## tDCS:n tehoa tutkineet meta-analyysit

tDCS = transkraniaalinen tasavirtastimulaatio), RCT = satunnaistettu vertailututkimus, MÄDRS = Montgomery-Åsbergin masennuspisteasteikko, HDRS = Hamiltonin masennuspisteasteikko, lv = luottamusväli, OR = Odds ratio, kerroinuhde, NNT = number needed to treat, eli se määrä potilaita, joka pitää hoitaa, jotta yksi tulostapahtuma estyy.

Kirjoittajat	Tutkimustavoitteet Ajanjakso miltä tutkimukset otettu	Potilaiden määrä ja verrokkit Tutkimusten määrä	Mukaanotto- ja poissulkukriteerit	Päätulokset
Kalu ym. 2012 (23)	Tutkimuksen tavoitteena oli tehdä kattava meta-analyysi tDCS-hoidon tehosta masennuksessa. Tutkimukset otettiin ajanjaksolta 1/1998-5/2011.	Potilaita oli yhteensä 176, joista 80 sai lumehoitoa. Alkuperäistutkimuksia 10.	Tutkimusten täytyi olla avoimia tai satunnaistettuja vertailututkimuksia, joissa mitattiin masennuksen vakavuutta. Tutkimusten täytyi olla satunnaistettuja ja lumekontrolloituja, tutkittavien sekä tutkijoiden täytyi olla sokkoutettuja ja tulokset täytyi ilmoittaa MÄDRS- tai HDRS-asteikoilla.	Painotettu keskiarvo masennuksen vakavuudessa laski aktiivisessa hoidossa 28,9 % (avoimissa tutkimuksissa 24,8 %, RCT-tutkimuksissa 32,3 %). Vasteen potilaita sai aktiivisessa tDCS-hoidosta 19,8 % (avoimissa tutkimuksissa 17,5 %, RCT 21,8 %). Remission sai 8,5 % potilaita (avoimissa tutkimuksissa 10,0%, RCT 6,1 %). Kaikkien tutkimusten perusteella tDCS:n vaikutuksen suuruus: Hedges g = 0,74 (Z = 2,76; p = 0,006, 95 %:n lv 0,21–1,27), eli aktiivisen hoidon vaikuttavuus oli keskiarvoisesti tai suuri verrattuna lumehoittoon.
Berlim ym. 2013 (29)	Tarkoituksena oli saada kattava tieto tDCS-hoidon tehosta masennukseen remissiolla ja vasteella mitattuna. Tutkimukset hyväksyttiin 1/1998-8/2012 väliltä.	Tutkimukseen hyväksyttiin 6 RCT-tutkimusta. Yhteensä tutkimuksissa oli 200 potilasta, joista 103 sai aktiivista tDCS-hoitoa.	Tutkimusten täytyi olla sokkoutettuja, lumekontrolloituja, yhtäaikaista tai poikkileikkaustutkimus ja vähintään 5 potilasta/ryhmä. Pois jätettiin tutkimukset, joissa aloitettiin lääkehoito yhtä aikaa tDCS-hoidon kanssa ja tutkimukset, joissa ei ilmoitettu vastetta tai remissiota.	Aktiivista hoitoa saaneista potilaita 24 (23,2 %) sai vasteen ja lumehoitoa saaneista 12 (12,4 %), ero ei ollut tilastollisesti merkitsevää. OR 1,97 (95 %:n lv 0,85–4,56; p = 0,11). Remissiota oli tutkittu 5 RCT-tutkimuksessa. Aktiivista hoitoa saaneista 12 sai remission (12,2 %) ja lumehoitoa saaneista 5 (5,4 %), tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevää (OR 2,13, 95 %:n lv 0,64–7,06; p = 0,22).
Shiozawa ym. 2014 (22)	Tutkimuksen tarkoitus oli päivittää uusin tieto tDCS-hoidon tehosta. Tutkimukset, jotka oli julkaistu 1/2014 mennessä hyväksyttiin.	Tutkimuksia hyväksyttiin 7. Potilaita yhteensä 259, joista aktiivista hoitoa sai 137.	Tutkimusten täytyi olla satunnaistettuja, lumekontrolloituja ja tulokset täytyi ilmoittaa masennuspisteillä, remission saaneiden määrä ja oirevasteen saaneiden määrä.	Päätuloksena oli vaikutuksen suuruus. Aktiivinen hoito oli tilastollisesti lumehoitoa tehokkaampi Hedges g, 0,37 (95 %:n lv 0,04–0,7). Sekundaarisena tuloksena aktiivisen hoidon ryhmä sai tilastollisesti merkitsevästi useammin vasteen OR 1,63 (95 %:n lv 1,26–2,12) ja remission OR 2,5 (95 %:n lv 1,26–2,499).
Meron ym. 2015 (5)	Tutkimuksen tarkoituksena oli saada tietoa tDCS-hoidon vaikuttavuudesta ja hoidon sietämisestä. Tutkimukset, jotka oli julkaistu viimeistään 4/2015 hyväksyttiin.	Tutkimuksia hyväksyttiin 10, 393 potilasta, joista 206 sai aktiivista hoitoa.	Tutkimusten täytyi olla satunnaistettuja, lumekontrolloituja, riittävä data vaikuttavuuden laskemiseen ja vasteen sekä remission saaneiden määrät.	Päävasteena oli vaikuttavuuden arviointi Hedges g:llä, joka oli 0,3 (95 %:n lv 0,04–0,57; p = 0,027) eli vaste oli pieni, mutta tilastollisesti merkitsevää. Vasteella ja remissiolla mitattuna aktiivinen hoito ei saavuttanut tilastollisesti merkitsevästi parempaa lopputulosta.
Brunoni ym. 2016 (20)	Tutkimuksen tarkoituksena oli saada tietoa tDCS-hoidon tehosta vasteen ja remission suhteen sekä identifioida muuttajat, jotka vaikuttavat tDCS-hoidon tehoon. Tutkimukseen hyväksyttiin julkaisuja, jotka olivat julkaistu ennen 1.1.2015.	Tutkimuksia hyväksyttiin 6, 289 potilasta	Tutkimusten täytyi olla satunnaistettuja sekä sokkoutettuja.	Päätuloksina oli vasteen saaneiden määrä, remission saaneiden määrä sekä masennuksen vakavuuden lasku. Aktiivinen hoito oli merkittävästi lumehoitoa parempi vasteella mitattuna (34 % vs. 19 %); OR = 2,44 (95 %:n lv 1,38–4,32; p = 0,002). Aktiivisessa hoidossa remission sai 23,1 % ja lumehoidossa 12,7 % OR = 2,38 (95 %:n lv 1,22–4,64; p = 0,002). Masennuksen vakavuus laski B = 0,347 (95 %:n lv 0,12–0,57). NNT-luvuksi saatiin meta-analyysissa 7 vasteelle ja 9 remissiolle.
Mutz ym. 2019 (28)	Tutkimuksen tarkoituksena oli saada tietoa tehosta sekä hyväksyttävyydestä.	Tutkimuksia hyväksyttiin 10, joissa oli yhteensä 310 potilasta.	Tutkimusten täytyi olla satunnaistettuja.	Päätuloksena oli Hedges g 0,97 (95 %:n lv 0,72–1,22). Remission osalta OR oli tutkimuksessa 2,18 (95 %:n lv 0,05–5,18).
Moffa ym. 2020 (24)	Tutkimuksen tarkoituksena oli päivittää tDCS-tutkimuksista kertynyt tieto hoidon tehosta ja pyrkiä selvittämään hoidon tehon ennustettavuutta.	Tutkimuksia hyväksyttiin 9, 572 potilasta, joista 307 oli saanut aktiivista hoitoa.	Tutkimukset olivat satunnaistettuja sokkoutettuja kliinisiä kohteita.	Päävasteena oli masennuspisteiden lasku, vasteen ja remission saavuttaneet potilaat. Aktiivinen tDCS-hoito oli tilastollisesti merkitsevästi lumehoitoa parempi tutkimusten valitun päätepisteen kohdalla (30,9 % vs. 18,9 %; OR = 1,96; 95 %:n lv 1,30–2,95; p < 0,01), remissiolla mitattuna (19,9 % vs. 11,7 %; OR 1,94; 95 %:n lv 1,19–3,16; p < 0,01) ja masennuspisteillä mitattuna (B = 0,31; 95 %:n lv 0,15–0,47; p < 0,01). NNT vasteelle oli 9 (95 %:n lv 5,2–19,7) ja remissiolle 13 (95 %:n lv 7,1–44,2). Yhtään ennustavaa tekijää ei löytynyt.

jatkuu ↓

Razza ym. 2020 (25)	Tutkimuksen tarkoituksena oli päivittää olemassa oleva tieto tDCS-hoidon tehosta.	Tutkimuksia hyväksyttiin 23, 1092 potilasta, joista 591 oli saanut aktiivista hoitoa.	Tutkimusten täytyi olla satunnaistettuja ja lumekontrolloituja.	Aktiivinen tDCS-hoito oli tilastollisesti merkitsevästi lumehoitoa parempi (k = 25, Hedges g = 0,46; 95 %:n lv 0,22–0,7). Vasteen osalta aktiivinen hoito oli tilastollisesti merkitsevästi lumehoitoa parempi (33,3 % vs. 16,6 %; OR = 2,28; 95 %:n lv 1,52–3,42). NNT oli 6. Aktiivinen tDCS-hoito oli remissiolla mitattuna tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lumehoito (19,1 % vs. 9,8 %; OR= 2,12; 95% lv 1,42–3,16) NNT 10,7.
Mutz ym. 2018 (27)	Tutkimuksen tarkoituksena oli saada tietoa ei-invasiivisten aivostimulaatioiden tehosta ja turvallisuudesta.	TDCS-hoidon osalta tutkimuksia hyväksyttiin 10, joissa oli yhteensä 456 potilasta ja 246 oli saanut aktiivista hoitoa.	Tutkimusten täytyi olla satunnaistettuja ja lumekontrolloituja.	Aktiivinen tDCS-hoito oli tilastollisesti merkitsevästi lumehoitoa parempi vasteella mitattuna (k = 9, OR = 4,17; 95 %:n lv 2,25–7,74). Aktiivinen tDCS-hoito oli myös remissiolla mitattuna lumehoitoa tehokkaampi (k = 8, OR = 2,88; 95 %:n lv 1,65–5,04).
Wang 2019 (26).	Tutkimuksen tarkoituksena oli saada tietoa tDCS:n tehosta masennuksen hoidossa.	Tutkimuksia hyväksyttiin 9, joissa oli yhteensä 623 potilasta ja 331 oli saanut aktiivista hoitoa.	Tutkimusten täytyi olla satunnaistettuja ja lumekontrolloituja.	Aktiivinen tDCS-hoito oli MADRS-oirepisteillä mitattuna lumehoitoa tehokkaampaa keskiarvojen erotuksen ollessa 5,18 (95 %:n lv 3,23–7,13).