

Henry Arminen

Obstruktiivinen uniapnea masennuspotilailla ja lääkeresistentistä
masennuksesta kärsivillä potilailla

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Syyslukukausi 2021

Henry Arminen

Obstruktiivinen uniapnea masennuspotilailla ja lääkeresistentistä
masennuksesta kärsivillä potilailla

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Klininen laitos

Psykiatrian oppiaine

Syyslukukausi 2021

Vastuuhenkilö: Dosentti Noora Scheinin

TURUN YLIOPISTO

Kliininen laitos

Arminen, Henry: Obstruktiivinen uniapnea masennuspotilailla ja lääkeresistentistä masennuksesta kärsivillä potilailla

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 45 s.

Psykiatrian oppiaine

Syyslukukausi 2021

Obstruktiivinen uniapnea ja masennus ovat merkittäviä terveydenhuoltoa kuormittavia sairauksia etenkin länsimaissa. Obstruktiivinen uniapnea näyttää olevan yleisempää masennusta sairastavien keskuudessa. Noin kolmasosa masennuspotilaista ei saa riittävää hoitovastetta masennuslääkehoidolle. Termi lääkeresistentti tai hoitoresistentti masennus kuvaa niitä potilaita, jotka eivät saa riittävää hoitovastetta asianmukaisesti toteutetulle masennuslääkehoidolle. Suomessa lääkeresistentin masennuksen esiintyvyys on arviolta noin yksi prosentti yleisväestön keskuudessa, ja vastaavasti 20-30 % masennusta sairastavien keskuudessa. Vaikka uniapnea näyttää olevan yleisempää masennusta sairastavilla, obstruktiivisen uniapnean esiintyvyydestä juuri lääkeresistenttiä masennusta sairastavilla on vain vähän tietoa. Tämä syventävä oppinäytetyö muodostuu kahdesta erilaisesta katsaustyyppistä. Ensimmäisessä osassa tarkoitettiin tarkastella masennuksen ja obstruktiivisen uniapnean välistä yhteyttä ja muodostaa taustakirjallisuudesta tätä yhteyttä kartoittava katsaus. Lisäksi työhön kuului systemaattinen kirjallisuuskatsaus, jonka tavoitteena oli selvittää obstruktiivisen uniapnean esiintyvyyttä nimenomaan lääkeresistenttiä masennusta sairastavien keskuudessa.

Systemaattinen kirjallisuushaku kohdennettiin Embase-, Psycinfo- ja PubMed-tietokantoihin tammikuussa 2021. Olennaisten tutkimusten löytämiseksi hakulauseke muodostettiin obstruktiivista uniapneaa ja lääkeresistenttiä masennusta kuvaavista termeistä. Lukuun ottamatta tapauselostuksia, kirjallisuuskatsaukseen hyväksyttiin vuoden 1994 jälkeen julkaistut englanninkieliset vertaisarvioituidut artikkelit, joissa esitettiin obstruktiivisen uniapnean esiintyvyyssarvio lääkeresistenttiä masennusta sairastavilla. Sairauksien diagnoosin tuli perustua ICD- tai DSM- tai ICSID-tautiluokitusten mukaisiin määritelmiin. Katsaukseen hyväksyttiin myös artikkelit, jotka käyttivät yleisesti validoituja oirekyselyitä sairauden riskin arviointiin. Tämän kirjallisuuskatsauksen päävastemuuttujana oli obstruktiivisen uniapnean esiintyvyys lääkeresistenttiä masennusta sairastavilla potilailla, ja toissijainen tarkoitus oli tarkastella sairauksien yhteisesiintyvyyttä mahdollisesti selittäviä tekijöitä, kuten potilaan ikää, sukupuolta, painoa ja aikaisempaa sairaushistoriaa niiltä osin, mitä katsaukseen hyväksytyissä julkaisuissa oli raportoitu. Hyväksytyjen tutkimusten tieteellisten menetelmien laadunarvioinnissa käytettiin JBI:n (*Joanna Briggs Institute*) kehittämää arviointimenetelmää. Tämän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen toteutuksessa pyrittiin noudattamaan PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) -suositusten mukaisia ohjeistuksia.

Kirjallisuushaun tuloksena löytyi kaksoiskappaleiden poiston jälkeen 152 artikkelia, joista lopulta ainoastaan neljä julkaisua täyttivät asetetut hyväksymiskriteerit. Näistä neljästä tutkimuksesta kaksi oli poikkileikkaustutkimuksia, yksi oli seurantatutkimus ja yksi oli satunnaistettu kontrolloitu tutkimus. Hyväksytyissä tutkimuksissa oli yhteensä 751 tutkittavaa. Tutkimusten perusteella obstruktiivisen uniapnean esiintyvyys lääkeresistenttiä masennusta sairastavilla vaihteli 14 ja 73 %:n välillä. Tilastollisesti merkitseviä tekijöitä, jotka näyttivät liittyvän korkeampaan obstruktiivisen uniapnean riskiin olivat aikaisempi masennustila ja masennuslääkehoito, miessukupuoli, ikä, lihavuus, hypertensio ja diabetes.

Tietääksemme tämä on ensimmäinen aihetta käsittelevä systemaattinen kirjallisuuskatsaus. Tutkimusten vaihtelevuuden ja suuren harhan riskin vuoksi katsauksen tuloksista ei voi tehdä suoria johtopäätöksiä, mutta obstruktiivisen uniapnean esiintyvyys saattaa olla lääkeresistenttiä masennusta sairastavien joukossa merkittävä.

Avainsanat: masennus, lääkeresistentti masennus, obstruktiivinen uniapnea, esiintyvyys

Sisällysluettelo

1. JOHDANTO	1
2. KARTOITTAVA KIRJALLISUUSKATSAUS: MASENNUKSEN JA UNIAPNEAN YHTEISESIINTYVYYS	3
2.1 <i>Masennus</i>	3
2.1.1 <i>Lääkeresistentti masennus</i>	7
2.2 <i>Obstrukttiivinen uniapnea</i>	12
2.3 <i>Masennuksen ja uniapnean esiintyvyys samanaikaisesti</i>	18
2.4 <i>Masennuksen ja uniapnean välinen yhteys</i>	20
2.5 <i>Uniapnean hoidon vaikutus masennukseen</i>	22
3. SYSTEMAATTINEN KIRJALLISUUSKATSAUS: LÄÄKERESISTENTIN MASENNUKSEN JA UNIAPNEAN YHTEISESIINTYVYYS	25
3.1 <i>Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen menetelmät</i>	25
3.2 <i>Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tulokset</i>	30
3.2.1 <i>Katsaukseen valitut tutkimukset</i>	30
3.2.2 <i>Katsaukseen valittujen tutkimusten yksityiskohtainen arviointi</i>	33
3.3 <i>Yhteenveto obstrukttiivisen uniapnean esiintyvyydestä lääkeresistenttiä masennusta sairastavilla tämän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tutkimuksissa</i>	38
4. POHDINTA JA PÄÄTELMÄT	39
5. LÄHDELUETTELO	42

1. JOHDANTO

Masennushäiriöt kuuluvat maailmanlaajuisesti yleisimpien sairauksien joukkoon, ja ne ovat alaselkäkipujen ja päänsäryn jälkeen merkittävin sairauden takia vajaakuntoisena elettyjen elinvuosien (years lived under disability, YLD) aiheuttaja¹. Maailmanlaajuisesti masennushäiriön vuosittaiseksi esiintyvyydeksi arvioidaan noin 5-6 %^{2,3}. Suomessa masennushäiriötä esiintyy noin 6,5 %:lla aikuisväestöstä⁴. Arviolta noin 59 % itsemurhan uhreista kärsi samanaikaisesta masennushäiriöstä, mikä tarkoittaa Suomessa noin 500-600 itsemurhaa vuosittain masennuksesta kärsivillä^{5,6}. Inhimillisen kärsimyksen lisäksi masennushäiriöt ovat sitä kautta merkittävä sairausryhmä, että niistä aiheutuvat yhteiskunnalliset kustannukset ovat huomattavia⁷. Masennustila on monitekijäinen sairaus, jonka taustalla on tunnistettu useita biologisia, sosiaalisia ja psykologisia altistavia tekijöitä. Masentuneen henkilön toimintakyky on heikentynyt ja taudinkuvaa hallitsee matala mieliala; vähentynyt kiinnostus itseään ja ympäristöä kohtaan; kyvyttömyys kokea mielihyvää, sekä uupumus.

Toinen terveydenhuoltoa merkittävästi kuormittava kansantauti on obstruktiivinen uniapnea, jonka esiintyvyys on länsimaissa kasvussa. Laajan epidemiologisen tutkimuksen mukaan keski-ikäisistä miehistä noin 17 % ja naisista noin 9 % sairastaa keskivaikeaa tai vaikeaa obstruktiivista uniapneaa, mikä on huomattavasti enemmän kuin ajankohtaisesti diagnosoitujen potilaiden määrä.^{8,9} Obstruktiivisessa uniapneassa potilas kärsii yöllisistä hengityskatkoksista ja/tai -vaimentumista, joiden aikana hengityksen ilmavirtaus loppuu kokonaan tai vähenee unenaikaisesta ylähengitysteiden ahtautumisesta johtuen. Mikäli ylähengitysteiden ahtauma on tällaisessa tilanteessa täydellinen, ilmavirtaus loppuu lähes kokonaan, ja tällöin puhutaan apneasta. Hengityksen vaimentumassa eli hypopneassa ylähengitystieahtauma taas on osittainen, jolloin sisäänhengityksen virtaus pienenee normaalia enemmän hengitysliikkeiden jatkuessa, mutta ilmavirtaus ei kuitenkaan lopu kokonaan. Obstruktiivisten hengityskatkosten tai -vajausten myötä veren happiosapaine laskee ja sen hiilioksidiosapaine nousee, minkä seurauksena kudokset kärsivät yöllisestä hypoksiasta. Obstruktiivista uniapneaa sairastavan potilaan uni on myös rakenteeltaan poikkeavaa ja sitä hallitsee usein tiedostamattomat havahtumiset hengityskatkosten lopuksi. Obstruktiivisen uniapnean taudinkuva on moninainen, mutta tyypillisimmät oireet ja merkit ovat

päiväaikainen väsymys, kuorsaaminen yöllä, yölliset hengityskatkokset ja heikentynyt kognitiivinen suoriutuminen päivällä.¹⁰

Obstruktiivisen uniapnean ja masennuksen samanaikaisesta esiintyvyydestä, siis yhtäaikaaisesti samoilla henkilöillä, on viitteitä. Eräässä systemaattisessa katsauksessa obstruktiivisen uniapnean esiintyvyydeksi on arvioitu 19-57 % masennusta sairastavista¹¹. Toisaalta poikkileikkaustutkimusten perusteella myös masennus näyttää olevan yleisempää obstruktiivista uniapneaa sairastavilla sekä yleisväestössä että unikeskusten potilailla. Obstruktiivisen uniapnean CPAP-hoidon (Continuous positive airway pressure) vaikuttavuudesta masennusoireisiin on ristiriitaisia tuloksia systemaattisten meta-analyyysien jälkeenkin, mutta näyttää siltä, että masennusoireet voivat pitkittyä hoidosta huolimatta niillä uniapneapotilailla, jotka kärsivät pitkittyneestä päiväväsymyksestä. Ei kuitenkaan täysin tiedetä, millä mekanismilla nämä sairaudet mahdollisesti liittyvät toisiinsa. Masennuksen ja obstruktiivisen uniapnean mahdollinen kausaalisuhte on näin ollen epäselvä siitä huolimatta että katsausten perusteella yhteisesiintyvyyttä näyttää olevan.¹² Toisinaan masennusoireita saattaa merkittävältä osin selittää diagnosoimaton obstruktiivinen uniapnea, ja tila voidaan suorastaan virheellisesti diagnosoida masennukseksi. Masennuksen ja obstruktiivisen uniapnean oireet ovatkin osittain päällekkäisiä ja tämän vuoksi sairauksien erottaminen saattaa olla haastavaa pelkän kliinisen kuvan perusteella. Lisäksi molempien sairauksien liitännäishäiriöt ovat osittain samoja, kuten lihavuus ja metabolinen oireyhtymä. Masennuksella voi myös olla kohtalaisen hyvä spontaani paranemistaipumus, jota saattaa kuitenkin heikentää huono aivojen unenaikainen hapetus. Tässä tapauksessa masennuksen ja uniapnean huomattava yhteisesiintyvyys saattaisikin selittyä sillä, että uniapnea on osaltaan aiheuttamassa tai ylläpitämässä masennuksen pitkittymistä ja/tai huonoa hoitovastetta.^{13,12}

Tämän syventävän opinnäytetyön tarkoituksena on ensinnäkin esitellä masennuksen ja obstruktiivisen uniapnean yhteyttä kartoittavan kirjallisuuskatsauksen kautta. Toiseksi työhön kuuluu systemaattinen kirjallisuuskatsaus, jonka tavoitteena on ensisijaisesti selvittää obstruktiivisen uniapnean esiintyvyyttä ns. lääkeresistenttiä masennusta sairastavien joukossa. Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen toissijainen tavoite on tarkastella mahdollisia uniapnean esiintyvyyttä (masennuspotilailla) selittäviä tekijöitä niiden artikkeleiden pohjalta, jotka katsaukseen on hyväksytty.

2. KARTOITTAVA KIRJALLISUUSKATSAUS: MASENNUKSEN JA UNIAPNEAN YHTEISESIINTYVYYS

2.1 Masennus

Depressiolla tai masennuksella tarkoitetaan tässä yhteydessä unipolaarista masennusoireyhtymää, joka on merkittävin mielialahäiriö Suomessa. Depressio on heterogeeninen ryhmä sairaustiloja, joille on kuitenkin yhteistä subjektiivinen kärsimys ja toimintakyvyn lasku. Masennus vaihtelee vaikeusasteen mukaan lievästä psykoottiseen häiriöön ja hoidollisesti kevyestä psykososiaalisesta tuesta lähinnä lääkeresistentteihin tilanteisiin varattuihin neuromodulaatiohoitoihin. Toisaalta masennustilat voidaan jakaa myös erilaisiin alatyyppeihin niiden ilmentymisen suhteen, kuten melankolinen, psykoottinen, epätyypillinen, vuodenaikaan liittyvä, krooninen ja synnytyksen jälkeinen masennus. Dystymialla tarkoitetaan lievää kroonista masennusta, joka on kestänyt vähintään kaksi vuotta ja oireita on ollut suurimman osan ajasta. Vaikka dystymiassa oireilu on lievempää kuin varsinaisessa masennustilassa, kärsimys ja toimintakyvyn lasku voivat olla merkittäviä.¹⁴ Perusterveydenhuollossa on keskeistä tunnistaa ja hoitaa lievistä ja keskivaikeasta masennuksesta kärsiviä potilaita ja muistaa masennuksen mahdollisuus myös somaattisten oireiden taustalla. Toisaalta perusterveydenhuollon tehtäviin kuuluu oleellisesti masennuksen havaitseminen somaattisista sairauksista tai oireista kärsivillä potilailla. Masennuksen tunnistamista vaikeuttaa perusterveydenhuollossa lyhyet potilaskontaktit, ja haasteen muodostaa myös masennustilan erottaminen lyhytkestoisesta masennusoireilusta, joka ei täytä masennustilan kriteereitä.¹⁵

Masennushäiriöiden syntyyn vaikuttavat sekä perinnölliset että ympäristötekijät. Arvioilta noin kolmasosan masennusalttiudesta ajatellaan selittyvän geneettisillä tekijöillä.¹⁶ Osa riskitekijöistä altistaa masennukselle ja tietyt riskitekijät toimivat laukaisevina tekijöinä varsinaiselle sairaudelle. Iän myötä ympäristötekijöiden vaikutukset masennuksen syytekijöinä korostuvat. Masennuksen eri riskitekijät korostuvat eri kehityksen vaiheissa, joskin lapsuuden ja nuoruuden aikaiset kuormittavat elämäntapahtumat lisäävät riskiä sairastua masennukseen myös aikuisuudessa. Lapsuusiässä riskitekijöitä masennushäiriön kehittymiselle ovat esimerkiksi lapsen hoidon laiminlyönti vanhempien taholta, äidin terveydentilaa heikentävät tekijät raskausaikana, vanhemman menetys, kaltoinkohtelu, koulukiusaaminen, perheen alhainen sosioekonominen asema ja taloudelliset ongelmat.¹⁷ Lapsuuden aikaiset riskitekijät heikentävät turvallisen kiintymyssuhteen kehittymistä ja muovaavat henkilön stressivastetta pitkäaikaisesti, mikä voi heikentää henkilön kykyä käsitellä negatiivisia asioita ja lisätä tätä kautta riskiä sairastua masennukseen¹⁸. Nuorilla taas masennuksen

riskitekijöinä korostuvat huono itsetunto, päihteiden käyttö, ahdistuneisuushäiriöt ja persoonallisuuden piirteistä neuroottisuus. Aikuisikään tultaessa masennuksen riskitekijöinä voidaan pitää alhaista sosioekonomista asemaa, eristäytyneisyyttä, aikaisempia traumaattisia kokemuksia, läheisen menetystä ja oman toimintakyvyn laskua.^{17,19} Myös naissukupuolta voidaan pitää masennuksen riskitekijänä, erityisesti nuorilla¹⁹. Eri sukupuolten välillä eri riskitekijät saattavat myös korostua niin, että naisilla tietyt persoonallisuuden piirteet ja ongelmat ihmissuhteissa altistavat masennuksen puhkeamiselle enemmän kuin miehillä. Miehillä riskiä taas lisäävät naisia enemmän aggressiivinen käyttäytyminen ja päihteiden haitallinen käyttö.^{17,20} Ero eri sukupuolten välisessä masennuksen esiintyvyydessä kuitenkin tasoittuu vähitellen noin 40. ikävuoteen tultaessa²¹.

Masennuksen etiologia on monitekijäinen ja sairauden kehittymiseen voidaan ajatella vaikuttavan neurobiologiset, sosiaaliset ja psykologiset tekijät, jotka kaikki vaikuttavat toisiinsa. Toisaalta etiologisista tekijöistä voidaan erotella vielä eri tasoja. Neurobiologisista tasoista molekylaarista tasoa edustaa yksilön genetiikka, jolla on ajateltu olevan noin 30-40 % vaikutus masennuksen kehittymiseen. Myös erilaisilla hormonaalisilla muutoksilla on keskeinen rooli masennuksen patofysiologiassa, ja useat masennusriskin liittyvät geenivariantit on myös yhdistetty tiettyihin perifeerisiin hormoneihin. Kolme tärkeintä hormonaalista järjestelmää, joiden on ajateltu olevan masennuksen patofysiologian kannalta keskeisiä ovat kasvutekijät kuten aivojen plastisiteettia muovaava kasvutekijä (BDNF = brain-derived neurotrophic factor), tulehdusta lisäävät sytokiinit kuten interleukiini-1 β , interleukiini-6 ja tuumorinekroositekijä- α , sekä stressihormoni kortisoliin liittyvä hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuoriakseli (HPA-akseli). Välittäjäaineiden toiminta synapsitasolla on myös osoitettu keskeiseksi tekijäksi masennuksen kehittymisessä ja lisäksi hoidon vaikutuskohteena. Masennuksen patofysiologiassa kenties korkein neurobiologian taso muodostuu poikkeavasta aivojen erilaisten hermoverkkojen ja -verkostojen toiminnasta ja rakenteesta.²²

Masennusdiagnoosin perustana on tunnistaa masennusoireet ja niiden vaikutus toimintakykyyn haastattelun ja havainnoinnin avulla. Masennuksen vaikutus subjektiiviseen kärsimykseen ja toimintakykyyn vaihtelee oirekuvan ja vaikeusasteen mukaan, mutta sairauden tulee diagnostiset kriteerit täyttääkseen jollain tavalla aiheuttaa potilaalle kärsimystä, vaikka toimintakyvyn lasku ei aina ole täysin selvää lievässä masennuksessa. Masennusoireiden määrä ja vaikeusaste, sekä aikaisemmat masennusjaksot, ovat myös keskeisiä selvitettäviä seikkoja diagnostiikassa. Masennuksessa on erotettavissa kymmenen keskeistä oiretta, joista neljän läsnäolo vaaditaan diagnoosin tekemiseksi. Masennusoireiden tulisi myös esiintyä suurimman osan päivästä ja

yhtäjaksoisesti vähintään kahden viikon ajan. Lievässä masennuksessa keskeisiä oireita kertyy 4-5, keskivaikeassa 6-7 ja vaikeassa 8-10 oiretta. Diagnostiset kriteerit pohjautuvat ajankohtaisesti ICD-10- ja DSM-5-luokituksen kriteereihin (taulukko 1). Kliinisessä työssä diagnostiikan apuna käytetään usein validoituja ja strukturoituja kyselylomakkeita sekä haastattelurunkoja, joiden perusteella ei kuitenkaan suoraan voida asettaa masennuksen diagnoosia.^{15,23}

Taulukko 1. Masennuksen ICD-10-luokituksen diagnostiset kriteerit Maailman terveysjärjestön (WHO) mukaan²⁴:

A. Masennusjakso on kestänyt vähintään 2 viikon ajan.
B. Seuraavista oireista vähintään kaksi on todettavissa.
1. Masentunut mieliala suurimman osan aikaa.
2. Kiinnostuksen tai mielihyvän menettäminen asioihin, joista potilas on aikaisemmin saanut mielihyvää.
3. Vähentyneet voimavarat tai poikkeuksellinen väsymys.
C. Seuraavista oireista on todettavissa vähintään niin monta, että kohdan B ja C yhteenlaskettu summa on 4.
4. Itseluottamuksen tai omanarvontunnon väheneminen.
5. Perusteettomat tai kohtuuttomat itesyytökset.
6. Toistuvat kuolemaan tai itsemurhaan liittyvät ajatukset tai itsetuhoisen käyttäytyminen.
7. Subjektiivinen tai havaittu keskittymisvaikeus, joka voi myös ilmetä päättämättömytenä tai jähkailuna.
8. Psykomotorinen muutos, joka voi olla subjektiivinen tai havaittu.
9. Unihäiriöt
10. Ruokahalun lisääntyminen tai väheneminen.

Masennusdiagnoosin jälkeen potilaan hoito toteutetaan yksilöllisen tarpeen mukaan. Hoitoa aloitettaessa mahdolliset somaattiset syyt masennuksen taustalla tulisi olla selvitettyinä perusterveydenhuollon toimesta. Hoitosuunnitelmaa arvioitaessa tulisi kiinnittää huomiota muun muassa nykyisen masennusjakson vaikeuteen ja keston, aikaisempiin masennusjaksoihin ja aikaisempien hoitokeinojen tehoon ja haittoihin, muihin somaattisiin ja psykiatrisiin sairauksiin, potilaan muuhun lääkitykseen, toimintakykyyn, itsemurhavaaraan, psykoottiseen oireiluun,

liikkumis- ja ruokailutottumuksiin, päihteiden käyttöön, unitottumuksiin ja potilaan omiin toiveisiin hoidon suhteen. Masennuksen hoito voidaan jaotella ajallisesti kolmeen vaiheeseen, joita ovat akuutin vaiheen hoito, jatkohoito ja ylläpitohoito. Masennuksen hoitokeinot voidaan luokitella karkeasti lääkehoitoihin, psykososiaalisiin hoitoihin ja neuromodulaatiivisiin hoitokeinoihin. Lääkehoito ja psykososiaaliset hoidot muodostavat masennuksen hoidon ytimen ja neuromodulaatiohoitoja käytetään Suomessa tällä hetkellä ainoastaan hankalimmissa tapauksissa. Näin on pitkälti niiden heikomman saatavuuden vuoksi. Neuromodulaatiohoitoihin ryhdytään, mikäli potilaan tila on niin vaikea, että hän on kuoleman vaarassa, tai kun mikään muu hoito ei ole auttanut.

Lääkehoidon yhdistäminen psykoterapiaan on tehokkaampaa kuin lääkehoito yksinään. Psykoterapian avulla useampi potilas saavuttaa elpymän ja toisaalta myös masennusjakson uusimisen riski on pienempi.²² 2006 julkaistussa laajassa STAR*D-tutkimuksessa selvitettiin asianmukaisen lääkehoidon ja psykoterapian tehoa masennukseen. Tutkimuksessa primaarinen päävastemuuttuja oli potilaan hoitovaste. Ne tutkittavat, jotka eivät saaneet hoidosta kliinisesti merkittävää vastetta etenivät edellisestä seuraavaan hoitoyritykseen, joita oli tutkimuksessa yhteensä neljä. Jokaisessa uudessa hoitolinjassa lääkettä vaihdettiin tai uusia lääkkeitä lisättiin tai aloitettiin kognitiivinen psykoterapia masennuksen hoitokäytäntöjen mukaisesti. Alle 70 % masennusta sairastavista saavutti elpymän hoidolla, kun ei huomioitu hoitoyritysten järjestyslukua. Vain 37 % potilaista saavutti elpymän ensimmäisellä hoitoyrityksellä.²⁵

Akuutissa vaiheessa kaikille masennukseen sairastuneille tulee antaa psykoedukaatiota sairaudesta. Lievän masennuksen hoito onnistuu hyvin perusterveydenhuollossa ja tällöin akuutissa vaiheessa voidaan käyttää hoitona psykoedukaation lisäksi lyhyitä terapeuttisia ohjelmia ja lääkehoitoa. Lievässä ja keskivaikeassa masennuksessa myös nettiterapiat ovat hyvä vaihtoehto perusterveydenhuollossa, mikäli potilas on halukas kokeilemaan nettiterapiaa. Myös keskivaikean masennuksen hoito onnistuu pääasiassa perusterveydenhuollosta käsin, mutta tällöin masennuslääkkeen liittämistä muuhun tarvittavaan hoitoon suositellaan vahvemmin. Vaikeassa ja psykoottisessa masennuksessa hoidon pääpaino on erikoissairaanhoidossa ja akuutihoidossa käytetään aina lääkehoitoa, joka yhdistetään tarvittaessa muihin hoitovaihtoehtoihin kuten sähköhoitoon tai muihin neuromodulaatiohoitoihin tai psykoosilääkkeisiin. Myös vaikeassa ja psykoottisessa masennuksessa psykoterapia parantaa hoitotuloksia, mutta psykoterapiaa käytetään näissä tarvittaessa vasta akuutin vaiheen jälkeen, sillä useinkaan potilas ei vaikeasti oireilevana pysty vielä hyötymään psykoterapiasta. Jatkohoidossa hoitoa jatketaan vielä oireettomuuden jälkeen

ja tavoitteena on näin estää masennusoireilun palaaminen. Jatkohoidon jälkeen arvioidaan ylläpitohoidon tarve, joka riippuu aikaisempien masennusjaksojen lukumäärästä ja masennusjaksojen vaikeusasteesta. Ylläpitohoidossa pyritään estämään uuden masennusjakson puhkeaminen ja se voidaan toteuttaa esimerkiksi jatkamalla masennuslääkettä jatkuvana estohoitona, tai psykoterapian avulla.^{26,15}

2.1.1 Lääkeresistentti masennus

Huolimatta laajasta lääkevalikoimasta ja intensiivisestä psykoterapiasta, noin kolmasosa masennusta sairastavista jää ilman kliinisesti merkittävää hoitovastetta huolimatta useammasta asianmukaisesti toteutetusta lääkehoitokaksosta^{27,28}. Yleisimmin hyväksyttynä määritelmänä lääke- tai hoitoresistentille masennukselle pidetään tilannetta, jossa masentuneen potilaan masennusoireipistemäärä ei vähene yli 50 %:a, vaikka hoidossa on käytetty masennuslääkettä kahdesta eri farmakologisesta luokasta riittävällä annoksella riittävän pitkän ajan²⁹. Toisaalta ei ole olemassa täyttä selvyyttä riittävästä lääkeannoksesta tai lääkehoidon pituudesta -sekä potilas- että lääkekohtaisia eroja on todennäköisesti paljon. Lääkeresistenttiä masennusta koskevien tutkimusten tulosten tulkintaa hankaloittaa myös merkittävästi eri tutkimusten väliset erot lääkeresistenssin määritelmässä. Tulkintaerot lääkeresistentin masennuksen määritelmässä hankaloittavat myös potilaiden hoitoa ja diagnostiikkaa.³⁰ Lääkeresistentti masennus on tärkeä erottaa ns. vale- eli pseudoresistentistä masennuksesta viimeistään, kun kahdella eri lääkehoitoyrityksellä ei saada merkittävää vastetta potilaan masennusoireisiin. Hoitoresistentin masennuksen taustasyiden kartoittaminen tulee aloittaa jo perusterveydenhuollossa. Ns. valeresistentin masennuksen taustalla voi olla muita psykiatrisia häiriöitä kuten ahdistuneisuushäiriö, päihdehäiriö, krooninen masennus eli dystymia, kaksisuuntainen mielialahäiriö tai persoonallisuushäiriö, jotka heikentävät potilaan vastetta masennuksen hoidolle. Lisäksi on erittäin tärkeää, että somaattisten sairauksien vaikutus masennusoireiluun selvitetään. Lääkehoidolle resistentin masennuksen kaltaisen tilan taustalla voi olla muun muassa uniapnea, monet autoimmunisairaudet, neurodegeneratiiviset sairaudet ja neurovaskulaariset häiriöt. Lisäksi riskitekijöitä hoitoresistentin masennuksen kehittymiselle ovat perimenopaussi, sepelvaltimotauti, migreeni, endokriiniset häiriöt, muut keuhkosairaudet, monet syövät kuten haimasyöpä, lääkkeitä glukokortikoidit, isotretinoiini, ensimmäisen polven antipsykootit sekä antiepileptit. Lisäksi CYP-entsyymien erilaiset geneettiset variantit voivat heikentää masennuslääkkeiden tehoa. Erityisen tärkeää on myös kartoittaa potilaan hoitomyöntyvyyttä. Lääkehoidolle resistenttiä masennusta sairastavan osalta tarpeellisia tutkimuksia ovat muun muassa laaja psykiatrinen tutkimus, jossa selvitetään mahdollisten muiden

psykiatristen sairaustilojen olemassaolo ja arvioidaan niiden vaikutus potilaan masennukseen. Konetutkimuksista mahdollisia ovat perusverenkuva, plasman rasva-arvot ja verensokeripitoisuus, veren TSH- ja masennuslääkepitoisuudet, sydämen EKG-tutkimus, yöpolygrafiatutkimus, aivojen MRI- ja EEG-tutkimus tarvittaessa, veren toksikologiset tutkimukset ja lääkkeiden metaboliaan osallistuvien CYP-entsyymien geneettisten varianttien selvitys.³¹

Lääkeresistentin masennuksen hoito suunnitellaan yksilöllisesti aivan kuten komplisoitumattomassakin masennuksen hoidossa. Hoitomuotojen valintaan vaikuttavat eri hoitojen saatavuus, potilaan oireiden laatu ja vaikeusaste, aikaisemmat hoidot, muut potilaan sairaudet, potilaalle koituvat kustannukset hoidosta ja potilaan toiveet. Käytössä on useampia hoitomenetelmiä ja suurin osa niistä toteutetaan erikoissairaanhoidosta käsin. Eri hoitomenetelmät tukevat toisiaan ja usein niitä yhdistellään, mutta toisaalta osa hoidoista ei sovi yhteen. Masennuksen hoitojen tehoa voidaan vertailla esimerkiksi keskihajontayksikön avulla, jossa vaikutuksen koko ilmaistaan Cohenin d-luvulla. Cohenin d-luku kuvaa keskihajonnan eroa aktiivista hoitoa saaneiden ja verrokkiryhmän välillä.³² Verrokkiryhmä voi tutkimusasetelmasta riippuen saada joko muuta aktiivihoidoa tai lumehoidoa. Cohenin d-luvulla ilmaistuna hoidon teho on olemassa mutta pieni, kun d-luku on luokkaa 0,2. Keskisuurta hoidon tehoa vastaa Cohenin d-luvun arvo 0,5 ja hoidon teho on suuri, kun d-luku on luokkaa 0,8 tai enemmän.³² Hoidossa voidaan muuttaa lääkehoitoa ja hyödyntää psykoterapiaa sekä käyttää neuromodulaatiohoitoja. Lääkehoidossa voidaan esimerkiksi vaihtaa masennuslääke toiseen masennuslääkkeeseen tai yhdistää eri vaikutusmekanismin masennuslääkkeitä toisiinsa, tai lisätä masennuslääkkeen rinnalle toisen polven antipsykoottinen lääke tai litium tai kilpirauhashormoni (trijodityroniini tai tyroksiini).³¹ Masennuslääkkeiden yhdistäminen toki lisää riskiä haitallisille sivuvaikutuksille ja lääkeinteraktioille. Masennuslääkeyhdistelmillä tehdyt tutkimukset on pääasiassa tehty tavallista masennusta sairastavilla ja sairauden akuutissa vaiheessa. 2018 julkaistussa 480 tutkittavasta koostuneessa satunnaistetussa ja lumekontrolloidussa seurantatutkimuksessa selvitettiin masennuslääkeyhdistelmän tehoa masennusoireisiin. Tutkittavat sairastivat masennuslääkemonoterapialle resistenttiä masennusta ja seuranta-aika oli yhteensä 52 viikkoa. Tutkimuksen johtopäätöksinä ei voitu suositella mirtatsapiinin yhdistämistä SSRI- tai SNRI-luokan masennuslääkkeisiin hoitoresistenttiä masennusta sairastavilla.³³ Vaikka näyttö masennuslääkeyhdistelmien tehosta lääkeresistenttiä masennusta sairastavien hoidossa on näin ollen niukka, useat hoitosuosituksukset suosittelevat kokeilemaan lääkeyhdistelmää huomioiden riskit ja mahdollisesti vaatimattoman tehon. Tällä hetkellä depression Käypä hoito -suositukseen mukaan kahden masennuslääkkeen yhdistämisestä on hyötyä näytön asteella B (todennäköisesti tehokas).¹⁵

Litiumin tai kilpirauhashormonin yhdistäminen masennuslääkehoitoon lääkeresistenttiä masennusta sairastavilla sen sijaan selvästi lisää elpymän saavuttavien potilaiden määrää (näytönasteella A eli vahvalla näytöllä tehokas¹⁵). Näyttää siltä, että trijodityroniini on yhtä tehokas kuin litium, mutta trijodityroniinilla on huomattavasti vähemmän vakavia haittavaikutuksia. Cohenin d-luvulla ilmaistuna sekä litiumin että trijodityroniinin lisäämisen teho on luokkaa 0,4-0,6.³⁴ Toisen polven antipsykoottien yhdistäminen masennuslääkehoitoon on myös yksi vaihtoehto hoidettaessa lääkeresistentistä masennuksesta kärsivää potilasta. Antipsykoottisen lääkkeen ja masennuslääkkeen yhdistelmähoidossa teho d-luvulla ilmaistuna on 0,4, kun hoitoa verrataan lumelääkkeeseen.³⁵ Psykoterapiat ovat keskeinen hoitokeino masennuksessa, mutta niiden saatavuudessa on puutteita. Toisaalta uudet nettiterapiamuodot ovat parantaneet psykososiaalisen hoidon saatavuutta, mutta niiden käyttö rajoittuu lievään ja keskivaikeaan masennukseen, eivätkä ne ole ns. varsinaista psykoterapiaa. Psykoterapian ja masennuslääkkeen yhdistämisen (lisä)teho Cohenin d-luvulla ilmaistuna on 0,3.³⁶ Vaikka edellä esitettyjen lääkehoitojen ja psykoterapian merkitys on masennuksen hoidossa keskeinen, niiden teho vaikutuksen koolla mitattuna lääkeresistentin masennuksen hoidossa on melko vaatimaton. Lääkeresistentin masennuksen tehokkaimpina ja nopeimpina hoitoina pidetään tällä hetkellä erilaisia neuromodulaatiohoitoja, jotka ovat kehittyneet viime vuosikymmeninä valtavasti ja niiden käyttö klinisessä työssä on jo arkipäivää. Neuromodulaatiohoidolla tarkoitetaan sellaista hoitokeinoa, jossa pyritään muovaamaan keskushermoston toimintaa esimerkiksi magneettikentän, sähkökentän tai lääkeaineen avulla. Käsite on melko laaja ja tavallaan kaikki masennuksen hoidossa käytetyt menetelmät pyrkivät vaikuttamaan aivojen muovautuvuuteen eli plastisiteettiin tavalla tai toisella. Masennuksen neuromodulaatiohoitoja ovat ketamiini-infuusiohoito ja aivostimulaatiohoidot kuten sähköhoito (electroconvulsive therapy, ECT), transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS), syväaivostimulaatio (deep brain stimulation, DBS), vagushermostimulaatio (vagus nerve stimulation, VNS) ja transkraniaalinen tasavirtastimulaatio (transcranial direct current stimulation, tDCS). Aivojen sähköhoito on ollut käytössä psykiatrisessa hoidossa jo 1930-luvulta lähtien. Laajan yleisön silmissä sähköhoidolla on ollut huono maine, koska historian aikana sitä on käytetty ilman anestesiaa tai lihasrelaksaatiota ja jopa rangaistusmielessä. Sähköhoidon vaikutuksen koko vaikean masennuksen hoidossa d-luvulla mitattuna on 0,9 eli selvästi suurempi kuin lääkehoitojen tai psykoterapian. Akuutissa vaiheessa sähköhoito voi olla hengenvielästä.³⁷ Potilaat joiden masennus on tyypiltään psykoottista tai katatonista näyttävät hyötyvän kaikkein eniten sähköhoidosta. Sähköhoitoa annetaan yleisimmin kaksi tai kolme kertaa viikossa ja akuutissa vaiheessa hoito sisältää yhteensä 6-18 toimenpidekertaa.

Sähköhoidon haittapuolina on paikoin heikko saatavuus anestesian tarpeen vuoksi sekä ohimenevä muistin heikkeneminen.³⁸

Sähköhoidon rinnalle on noussut kajoamaton sarjamagneettistimulaatio, jossa annetaan magneettipulsseja vaihtelevalla taajuudella aivokuorelle. Masennuksen hoidossa tehokkaimmaksi menetelmäksi on osoittautunut nopeataajuuksinen stimulaatio vasemmalle dorsolateraaliseen prefrontaalialueelle. Nykyisin transkraniaalista magneettistimulaatiota on saatavilla masennuksen hoitoon kaikissa yliopistollisissa sairaaloissamme sekä osassa keskussairaaloista.

Magneettistimulaation etuja ovat hyvin lievät sivuvaikutukset ja riippumattomuus anestesiasta. Lisäksi sarjamagneettistimulaatiolla voidaan hoitaa samanaikaisesti useampia eri häiriöitä, kuten masennusta ja ahdistuneisuushäiriötä. Toisaalta laitteet ovat kalliita, epilepsia on suhteellinen vasta-aihe ja teho ei ole vaikutuksen koolla mitattuna yhtä hyvä kuin sähköhoidolla tai ketamiinihoidolla.^{39,40} Sarjamagneettistimulaatiohoidon teho on kuitenkin osoitettu myös lääkeresistentistä masennuksesta kärsivillä potilailla ja vaikutuksen koko d-luvulla ilmaistuna on noin 0,5^{41,42}.

Ketamiini hyväksyttiin 1970-luvulla Yhdysvaltojen lääkeviranomaisen (FDA) toimesta anestesia-aineeksi. Ketamiini on laajassa käytössä analgeettina ja anesteettina ja vasta tämän vuosituhannen puolella ketamiinin tehosta masennuksen hoidossa on kiinnostuttu enemmän.⁴³ Suomessa ketamiinihoidot masennukseen aloitettiin ensimmäisenä 2000-luvun alussa Turun yliopistollisessa keskussairaalassa. Tällä hetkellä ketamiini-infuusiohoito on tehokkainta lyhytaikaista hoitoa akuutissa masennuksessa ja lääkeresistentissä masennuksessa^{44,45,46,47,48}. Ketamiini-infuusiot ovat tehokkaampi hoito masennukseen lyhyellä aikavälillä kuin sarjamagneettistimulaatio tai jopa sähköhoito. Lisäksi ketamiinin vaikutus ilmenee jopa alle tunnissa infuusion annosta. Toisaalta ketamiinin vaikutus masennusoireisiin alkaa heiketä viimeistään 10 päivän kuluttua infuusiosta, joten infuusiot annostellaan yksi tai kaksi kertaa viikossa. Ketamiinihoidon tavallisimmat haittavaikutukset masennuksen hoidossa ovat infuusion aikainen hypertensio, takykardia, hallusinaatiot, näön hämärtyminen, päänsärky ja joillain potilailla lievä dysforia tai euforia. Haittavaikutukset ilmenevät infuusion yhteydessä ja loppuvat, kun infuusio on annettu. Ketamiinihoidon pitkäaikaishaittavaikutuksista ei vielä ole tietoa.⁴⁹ Lääkeresistentin masennuksen lisäksi ketamiinihoitoa voidaan käyttää akuutissa masennuksessa silloin, kun potilaan itsemurhavaara arvioidaan korkeaksi. Kontrolloiduissa, satunnaistetuissa ja kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa ketamiini-infuusion teho on vaihdellut vaikutuksen koon d-luvulla ilmaistuna välillä 0,9-2 infuusiota seuraavina päivinä ja elpymän saavuttamisen NNT-luku

(*number needed to treat*) on vaihdellut kolmesta seitsemään lääkeresistenttiä masennusta sairastavilla potilailla.^{48,50} Satunnaistetussa ja kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa selvitettiin ketamiini-infuusion kerta-annoksen tehoa vaikeasti masentuneilla itsetuhoisilla potilailla ja kontrolliryhmä sai aktiivilumeena midatsolaami-infuusion. Tutkittavilla itsetuhoisuus oli SSI-asteikolla (*scale for suicidal ideation*) arvioituna vähintään neljä pistettä, ja keskimäärin potilailla oli takanaan neljä epäonnistunutta muuta masennuksen hoitokokeilua. Ensisijainen vastemuuttuja oli vähintään 50 %:n vähenemä SSI-asteikon pistemäärässä. Tuloksena kerta-annoksen ketamiini-infusiota saaneiden ryhmässä NNT-luku tähän vastemuuttujaan oli annostelua seuraavana päivänä mitattuna 4.⁵¹ Ketamiini-infusiohoidon lisäksi nopea vaste masennusoireisiin saadaan nenään annosteltavalla esketamiinilla, jonka käyttö suoritetaan psykiatrin valvonnassa osana muuta masennuslääkehoitoa. 25 lumekontrolloitua satunnaistettua ja kaksoissokkoutettua tutkimusta sisältävässä meta-analyysissä verrattiin masennuslääkehoitoon augmentoidun intranasaalisen esketamiinin ja toisen polven antipsykootin tehoa lumelääkkeen ja masennuslääkkeen yhdistelmään lääkeresistenttiä masennusta sairastavilla potilailla. Katsauksen tutkimuksista kolme artikkelia käsitteli intranasaalisen esketamiinin augmentoimista masennuslääkkeeseen ja 22 tutkimusta toisen polven antipsykootin yhdistämistä masennuslääkehoitoon. Ensisijainen vastemuuttuja oli MADRS-masennuspistemäärän (*Montgomery Åsberg Depression Rating Scale*)⁵² lasku. Intranasaalisen esketamiiniaugmentaatiohoidon ero lumenenäsumentteeseen verrattuna oli keskimäärin 4,09 pisteen vähenemä MADRS-pisteissä ja toisen polven antipsykootin ero lumelääkkeeseen verrattuna oli keskimäärin 2,05 pisteen vähentyminen. Intranasaalisen esketamiinin teho masennuslääkkeen rinnalla oli siis lähes kaksinkertainen verrattuna toisen polven antipsykootin tehoon. Vertaillen intranasaalisen esketamiinin ja toisen polven antipsykootin tehoa tulee huomioida, että tutkimukset oli tehty erillään ja poikkesivat tutkimusmenetelmiltään, niin että intranasaalisen esketamiinihoidon verrokkiryhmän masennuslääkehoito vaihdettiin tutkimuksen alussa, kun taas toisen polven antipsykootin augmentaatiohoidon verrokkiryhmän masennuslääkehoitoa ei vaihdettu. Eri hoitojen verrokkiryhmät eivät siis olleet täysin vertailukelpoisia. Vaikka meta-analyysissä ei siis ollut täysin suorita vertailevia tutkimuksia intranasaalisen esketamiinin ja antipsykootin välillä, intranasaalinen esketamiinihoito oli kuitenkin selvästi lumetta vaikuttavampaa hoitoa.⁵³ Esketamiini näyttää olevan tehokas ja nopea hoitokeino masennuksen akuutissa vaiheessa lääkeresistentissä masennuksessa ja itsetuhoisuudesta kärsivillä masennuspotilailla ja on saavuttanut vuoden 2021 päivityksissä myös Depression Käypä hoito -suosituksessa näytön asteen A samoin kuin raseeminen ketamiini laskimonsisäisenä infuusiona jo aiemmin¹⁵. Intranasaalinen hoito takaa kätevemmän lääkkeen

annostelun, mutta toisaalta imeytyminen systeemisesti saattaa olla heikompaa ja teholtaan intranasaalinen esketamiini saattaa olla suoneen annosteltua raseemista ketamiinia heikompi.⁵⁴

2.2 Obstruktiivinen uniapnea

Obstruktiivinen uniapnea on heterogeeninen sairaus, jonka kehittymisessä on keskeistä toistuva ja vaihteleva ylähengitysteiden ahtautuminen yöaikaan, minkä seurauksena hengityksen ilmapvirtaus vähenee tai keskeytyy. Obstruktiivisesta uniapneaoireyhtymästä voidaan puhua, kun potilaalle alkaa ilmaantua siihen sopivia oireita. Oireyhtymään liittyy liitännäissairastavuutta sydän- ja verisuonisairauksiin, tyypin 2 diabetekseen, psykiatriisiin sairauksiin, astmaan, keuhkohtaumatautiin ja refluksitautiin. Hoitamaton obstruktiivinen uniapnea on yhdistetty kuolleisuuteen liikenneonnettomuuksien yhteydessä, sekä sydän- ja verisuonitautien päätapahtumissa. Obstruktiivisessa uniapneassa unenaikana rakenteellisesti ahtaat ylähengitystiet rentoutuvat niin että hengitysilman virtaus keuhkoihin estyy kokonaan tai osittain. Ahtaissa ylähengitystierakenteissa muodostuu alipaine, jonka seurauksena hengitysilman virtausnopeus kasvaa, jolloin kudokset alkavat värähdellä ja ylähengitystiet ahtautuvat entisestään. Tämä johtaa jaksottaisiin unen aikaisiin obstruktiivisiin hengityskatkoksiin, joista käytetään nimitystä obstruktiivinen apnea. Hypopnealla vuorostaan tarkoitetaan heikentyntä, muttei kokonaan katkennutta hengitysvirtausjaksoa. Apnea- ja hypopnea-jaksot johtavat veren happiosapaineen pienenemiseen ja hiilidioksidiosapaineen kasvuun, sekä toistuviin havahtumisiin, jotka häiritsevät normaalia yöunta.⁵⁵

Obstruktiivisen uniapnean kehittymisessä keskeisin tekijä on ylähengitysteiden ahtautuminen henkilön nukkuessa. Hereillä ollessa ylähengitystiet ovat auki johtuen ylähengitysteiden lihasjänteveyden korkeammasta aktiivisuudesta. Yöllä ylähengitysteitä auki pitävien lihasten aktiivisuus sen sijaan vähenee johtuen hengityskeskuksen vähentyneestä ärtyvyydestä, jolloin riski ylähengitysteiden täydelliselle ahtautumiselle on suurin, etenkin niillä henkilöillä, joilla on valmiiksi ahtaat ylähengitystiet. Kehon rasvoittuminen ja tietyt kallon ja kasvojen anatomiset tekijät ahtaavat ylähengitysteitä, mikä saattaa ilmetä yöllisenä ylähengitysteiden ahtautumisena entisestään, kun lihasten aktiivisuus vähenee. Merkittäväällä osalla obstruktiivista uniapneaa sairastavista on kuitenkin normaalit ylähengitystiet ja lihasten toiminta on aktiivista. Obstruktiivisen uniapnean kehittymisessä muita tekijöitä ovat muun muassa keskushermoston hengitysjärjestelmän

instabiliteetti, jolla tarkoitetaan sitä, että yöllä hengityskeskuksen aktiivisuus laskee liian matalaksi, jolloin ylähengitysteiden lihaksiston jäntevyys on poikkeavaa.

Tilat, jotka pienentävät ylähengitysteiden kokoa tai lisäävät riskiä ylähengitysteiden tukkeutumiselle nostavat todennäköisyyttä obstruktiivisen uniapnean kehittymiselle. Tärkein riskitekijä obstruktiiviselle uniapnealle on ylipaino ja lihavuus. Lihavuudessa rasvakudosta kertyy kieleen ja nieluun, jolloin ylähengitysteiden ahtautumisen riski kasvaa, ja lihavuuden vaikeusasteen kasvaessa riski obstruktiiviselle uniapnealle nousee.⁵⁶ Myös miessukupuoli on yhdistetty korkeampaan riskiin sairastua obstruktiivisen uniapneaan, mutta mekanismia tälle riskitekijälle ei tunneta. Ikääntyessä ylähengitystiet ovat alttiimpia painumaan kasaan yöaikaan, koska sidekudoksen kimmoisuus heikkenee, ja näin alttius kehittää obstruktiivinen uniapnea kasvaa myös iän myötä⁵⁷. Naisilla menopausi lisää riskiä sairastua obstruktiivisen uniapneaan verrattuna premenopausiin. Menopausissa rasvakudoksen kertyminen voimistuu, mutta myös muutokset progesteronipitoisuuden tasossa vaikuttavat hengitykseen unen aikana.⁵⁸ Munasarjojen monirakkulaoireyhtymää sairastavat ovat myös alttiimpia kehittämään uniapnean, sillä kohonnut veren androgeenipitoisuus saattaa lisätä ylähengitysteiden lihasten massaa ja näin ahtauttaa ylähengitysteitä⁵⁹. Myös kilpirauhasen vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla obstruktiivisen uniapnean esiintyvyys on korkeampaa. Hypotyreoosissa hengityskeskuksen vaste hypoksialle ja hyperkapnialle heikkenee, mistä seuraa hypoventilaatiota.⁶⁰ Rakenteellisista tekijöistä obstruktiiviselle uniapnealle altistavat muun muassa nielun risakudoksen hypertrofia, kitakielekkeen koko, nenän tukkoisuus tai polyyppit tai nenän väliseinän vinous, retrognatia eli takapurenta, mikrognatia eli pienileukaisuus, sekä paksu ja lyhyt kaula⁶¹. Ylimääräisen solunulkoisen nesteen kertyminen kehoon lisää myös riskiä obstruktiivisen uniapnean kehittymiselle. Esimerkiksi sydämen vajaatoiminnassa alaraajojen nestekertymä siirtyy osittain kaulan alueelle henkilön maatessa, jolloin ylähengitystiet ahtautuvat.⁶² Alkoholin kulutus on myös yhteydessä korkeampaan riskiin sairastua obstruktiiviseen uniapneaan tai pahentaa olemassa olevaa uniapneaa. Alkoholi rentouttaa ylähengitysteitä tukevia lihaksia, jolloin ahtautuminen on todennäköisempää. Lisäksi alkoholi nostaa havahtumiskynnystä, jolloin henkilön apnea- tai hypopneajakso pitenee ja hypoksemia pahenee.⁶³ Tupakointi on niin ikään obstruktiivisen uniapnean riskitekijä, vaikkakaan mekanismi ei ole selvä¹⁰.

Obstruktiivisen uniapnean oirekuva voi olla vaihteleva. Oireet voidaan jakaa päivällä esiintyviin ja yöllisiin oireisiin. Yksittäisistä oireista herkin on kuorsaaminen, mutta oire on epätarkka.⁶⁴ Muita keskeisiä yön aikaisia oireita obstruktiivisessa uniapneassa ovat tukehtumisen tunteeseen

herääminen, toisen henkilön toteamat hengityskatkokset, suun kuivuminen, kuolaaminen, yöhikoilu, lisääntynyt virtsaneritys yöllä ja levoton uni. Päiväaikaisia oireita ovat muun muassa päiväaikainen väsymys, päänsärky aamulla, pakkonukahtelu, muisti- ja keskittymiskyvyn vaikeudet, mielialaoireet ja yskä.^{65,66} Perusterveydenhuollossa lääkäri kohtaa runsaasti potilaita, joilla unen laatu ei ole riittävää tai esiintyy poikkeavaa päiväväsymystä. Tällöin tulisi aktiivisesti selvittää muita mahdollisia oireita ja obstruktiivisen uniapnean osuutta oireilussa, koska suurin osa potilaista ei havaitse tai tuo aktiivisesti kaikkia oireitaan esille⁶⁷.

Sydän- ja verisuonisairauksista kärsivät potilaat ovat 2-3 kertaa suuremmassa riskissä sairastaa samanaikaisesti obstruktiivista uniapneaa, vaikka muut riskitekijät huomioidaan. Toisaalta taas obstruktiivista uniapneaa sairastavilla eteisvärinä, verenpaineauti, sydämen vajaatoiminta, sydän- ja aivoinfarkti sekä tyyppin 2 diabetes ovat yleisempiä. Obstruktiivisessa uniapneassa rintaontelon sisäisen paineen kasvun, vaihtelevan hypoksemian ja hyperkapnian, sekä unen rakenteen pilkkoutumisen ajatellaan olevan laukaisevia tekijöitä metabolisille ja kardiovaskulaarisille häiriöille. Hoitamaton uniapnea lisää sympaattisen hermoston aktiivisuutta, systeemistä inflammaatiota, verisuonten endoteelikerroksen toimintahäiriötä, lipolyysia, vähentää elimistön herkkyyttä leptiinille ja insuliinille, ja vähentää lipoproteiinien poistumista verenkierrossa. Näiden mekanismien kautta pyritään selittämään obstruktiivisen uniapnean ja sydän- ja verisuonisairauksien liitännäissairastavuutta.⁶⁸ Obstruktiivisen uniapnean mahdollisuus sydän- ja verisuonitautia sairastavilla tulee muistaa etenkin silloin kun sairaus ei reagoi hoitoon odotetusti tai kun potilaalla esiintyy uniapneaa muistuttavia oireita tai muita riskitekijöitä. Esimerkiksi yleisimmän lääkehoitoon reagoimattoman verenpaineaudin syyn on arvioitu olevan hoitamaton obstruktiivinen uniapnea⁶⁹.

Obstruktiivisen uniapnean diagnoosi perustuu anamneesiin, kliinisiin löydöksiin ja yö- tai unipolygrafian mittaustuloksiin (taulukko 2). Suomessa yleisimmin obstruktiivisen uniapnean diagnoosi tehdään kotona rekisteröitävällä yöpolygrafiatutkimuksella perusterveydenhuollon ohjaamana. Obstruktiivisen uniapnean vaikeutta arvioitaessa uneliaisuuden lisäksi on keskeistä selvittää veren happikylläisyysaste unen aikana ja apnea-hypopnea-indeksi eli AHI-arvo, joka kuvaa hengityskatkojen lukumäärää tunnissa.⁷⁰ Obstruktiivinen apnea on unitutkimuksella osoitettuna vähintään 90 % vähenemä ilmavirtauksessa vähintään 10 sekunnin ajan hengitysliikkeiden jatkuessa. Hypopneassa ilmavirtaus pienenee vähintään 30 % 10 sekunnin ajan ja valtimoveren happisaturaatio pienenee vähintään 3 % tai tapahtuu havahtuminen.⁷¹ Tästä saadaan laskettua AHI-arvo, mikäli unitutkimuksena on käytetty uni- tai yöpolygrafiaa. Unitutkimuksissa

näkyä käytettävän myös suuretta RDI (respiratory disturbance index), joka ottaa huomioon apneoiden ja hypopneoiden lisäksi muut unenaikaiset hengityshäiriöt, jotka aiheuttavat havahtumisen potilaalle. RDI-arvo voi näin olla suurempi kuin AHI-arvo.⁷² Obstruktiivinen uniapnea jaetaan vaikeusasteen mukaan lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan muotoon. Vaikeusaste määrittyy kolmen löydöksen (obstruktiivisesta uniapneasta aiheutuva uneliaisuus, valtimoveren happisaturaatio ja AHI-arvo) perusteella niin, että huonoin arvo näistä määrittää vaikeusasteen (Taulukko 3).

Taulukko 2. Obstruktiivisen uniapnean diagnostiset kriteerit aikuisilla amerikkalaisen hoitosuosituksen mukaan (American Academy of Sleep Medicine 2014. ICSD-3.)⁷⁰.

1) Vähintään yksi obstruktiivisen uniapnean oire (A) tai diagnosoitu liitännäissairaus (B):
A) Oireet: päiväväsytys, uupumus, unettomuus, virkistämätön uni, voimakas kuorsaaminen, toisen henkilön toteama hengityskatkos, herääminen tukehtumisen tunteeseen
B) Liitännäissairaudet: verenpaineauti, eteisvärinä, sydämen vajaatoiminta, aivoinfarkti, sepelvaltimotauti, tyypin 2 diabetes, mielialahäiriö, kognitiivisen kyvyn heikentyminen
2) Vähintään viisi pääosin obstruktiivista hengitystapahtumaa tunnissa unirekisteröintitutkimuksessa.
3) Vähintään 15 pääosin obstruktiivista hengitystapahtumaa tunnissa unirekisteröintitutkimuksessa.
Diagnoosiin vaaditaan kohtien 1 ja 2 molempien täyttyminen tai kohdan 3 täyttyminen yksinään

Taulukko 3. Obstruktiivisen uniapnean klinisen vaikeusasteen arviointi mukaillen uniapnean Käypä hoito -suositusta⁷³.

Vaikeusaste	Uneliaisuus	Unenaikainen happikyllästeisyys (SaO ₂ -%)	AHI-arvo
Lievä	Ilmenee vain paikallaan ollessa, ei välttämättä joka päivä, aiheutuva haitta on vähäinen sosiaalisessa ja työelämässä.	keskimäärin ≥ 90 ja minimi ≥ 85	5-15
Kohtalainen	Ilmenee päivittäin aktiivisuustason ollessa vähäinen ja tilanteen vaatiessa kohtalaista keskittymistä esimerkiksi autolla ajo, elokuvien katselu.	keskimäärin < 90 ja minimi ≥ 70	16-30
Vaikea	Ilmenee päivittäin tilanteissa, jotka vaativat aktiivisuutta ja keskittymiskykyä kuten autolla ajo, keskustelu, syöminen, kävely. Aiheutuva haitta on merkittävä sosiaalisessa ja työelämässä.	keskimäärin < 90 ja minimi < 70	>30

Kliinisessä työskentelyssä obstruktiivisen uniapnean tunnistamisessa ja erotusdiagnostiikassa voidaan hyödyntää erilaisia oirekyselylomakkeita. Suomessakin käytössä olevalla STOP-BANG-kyselyllä (*Snoring, Tired, Observed, Pressure, BMI, Age, Neck size, Gender*) voidaan arvioida potilaan ennakkotodennäköisyyttä sairastaa obstruktiivista uniapneaa^{74,75}. Vastaavan kaltainen obstruktiivisen uniapnean riskiä kartoittava testi on Berlin questionnaire-kysely (BQ-kysely), joka ei kuitenkaan näytä olevan yhtä herkkä ja tarkka kuin STOP-BANG-kysely^{76,77}. Uniapnean diagnostiikkaan ja hoitoon kuuluu arvioida potilaan uneliaisuutta ja toimintakykyä. Uneliaisuuden arvioinnissa ensisijaista on kliininen haastattelu, mutta sen tukena voi hyödyntää ESS-kyselyä (*Epworth Sleepiness Scale*)⁷⁸. Mikäli potilaan oireena on unettomuus, sen haitta-astetta voi arvioida kliinisen haastattelun lisäksi ISI-asteikolla (*Insomnia Severity Index*)⁷⁹.

Obstruktiivista uniapneaa sairastavat potilaat voidaan jaotella useisiin eri alatyyppeihin. Kliinisessä työssä on tärkeää tiedostaa asentoriippuvaisen obstruktiivisen uniapnean merkitys. Obstruktiivisia hengityskatkoksia ilmaantuu herkemmin selällään nukkuessa kuin esimerkiksi kylkiasennossa. Selällään maassa painovoiman vaikutuksesta ympäröivät kudokset painuvat helpommin kohti kurkunpäättä ja tällöin ylähengitystiet ahtautuvat. Asentoriippuvaisen obstruktiivisen uniapnean

patofysiologiaa ei kuitenkaan vielä täysin ymmärretä.⁸⁰ Asentoriippuvuus merkitsee sitä, että henkilön kokemia obstruktiivisia hengityskatkoksia on eniten selinmakuulla. Täysin asentoriippuvaisessa obstruktiivisessa uniapneassa yölliset hengityskatkokset korjaantuvat, kun henkilö nukkuu jossain muussa asennossa kuin selällään.⁸¹ Yleisimmin määriteltynä henkilön voidaan katsoa sairastavan asentoriippuvaista obstruktiivista uniapneaa, kun uniapnean oireiden lisäksi mitattu AHI-arvo on kokonaisuudessaan $\geq 5/h$ ja AHI-arvo on selällään maatessa vähintään kaksi kertaa suurempi kuin muissa asennoissa^{82,80}. Länsimaisessa väestössä obstruktiivista uniapneaa sairastavien keskuudessa asentoriippuvaisen uniapnean esiintyvyydeksi on arvioitu noin 50-60 %^{83,84,85}. Asentoriippuvaisesta obstruktiivisesta uniapneasta kärsivillä näyttää olevan pienemmät BMI-arvot (body mass index) kuin niillä henkilöillä, jotka sairastavat ei-asentoriippuvaista obstruktiivista uniapneaa^{83,81}. Mahdollisesti myös asentoriippuvaisesta uniapneasta kärsivät ovat nuorempia, ainakin länsimaisessa väestössä^{83,86}.

Obstruktiivisen uniapnean hoito on yksilöllistä riippuen uniapnean vaikeusasteesta, muista riskitekijöistä, liitännäissairauksista ja potilaan toiveista. Jokaisen potilaan kanssa tulisi kuitenkin käydä läpi obstruktiivisen uniapnean patofysiologiaa, potilaan altistavat tekijät uniapnealle, uniapnean luonnollista kulkua ja merkitystä potilaan kohdalla sekä hoitovaihtoehtojen mahdollisuuksia. Elämäntapojen huomioiminen ja vaikuttaminen niihin on keskeisimpiä hoitokeinoja obstruktiivista uniapneaa sairastavilla riippumatta potilaan uniapnean vaikeusasteesta, ja elämäntapamuutokset usein riittävät yksinään hoidoksi lievässä uniapneassa. Ylipainoisia tai lihavia potilaita pyritään motivoimaan laihduttamaan lisäämällä liikuntaa ja kiinnittämällä huomiota ravitsemukseen. Alkoholien, tupakan, muiden päihteiden ja rauhoittavien lääkkeiden käyttö pyritään minimoimaan. Mikäli potilaalla on univajetta, taustalla olevan syyn selvittäminen ja hoito kuuluvat hyvään uniapnean hoitoon. Huomiota kiinnitetään etenkin perusterveydenhuollossa myös mahdollisten liitännäissairauksien kuten esimerkiksi mielialahäiriön tai sydän- ja verisuonisairauksien hyvään hoitoon. Yleisesti potilaille voidaan suositella asentohoitoa kyljellään, jolloin hengitystiet yleensä pysyvät unen aikana avoimempina. Lisäksi hoidossa huomioidaan nenähengityksen avoimuus ja tarvittaessa nenän tukkoisuus tutkitaan ja hoidetaan.^{87,66} CPAP-hoito (continuous positive airway pressure) kuuluu obstruktiivisen uniapnean hoitoon keskivaikeassa ja vaikeassa muodossa sekä niillä uniapneapotilailla, joilla BMI-arvo on vähintään 30 kg/m². Hoidon tarkoituksena on pitää yöllä ahtautuvat ylähengitystiet auki positiivisen jatkuvan ilmatiepaineen avulla, joka johdetaan potilaan hengitysteihin.⁸⁸ CPAP-hoito on osoitettu vaikuttavaksi hoidoksi obstruktiivisessa uniapneassa. CPAP-hoito laskee AHI-arvoa, lievittää merkittävästi subjektiivisesti ja objektiivisesti mitattuna päiväväsymystä, parantaa elämänlaatua ja kognitiivista

suoriutumiskykyä. Lisäksi CPAP-hoito vaikuttaa verenpaineeseen alentavasti, sekä saattaa estää sydän- ja verisuonitautien päätetapahtumia asianmukaisesti käytettynä.^{89,90} CPAP-hoidon vaikuttavuudesta uniapneapotilaiden masennusoireiden lievittämisessä on myös näyttöä⁹¹. CPAP-hoito on osoitettu tehokkaammaksi kuin uniapneakiskohoito⁹². Muita obstruktiivisen uniapnean mahdollisia hoitovaihtoehtoja ovat uniapneakiskohoito ja kirurgiset toimenpiteet. Uniapneakiskohoito on vaihtoehto silloin, kun potilas sairastaa lievää obstruktiivista uniapneaa tai niillä potilailla, joilla CPAP-hoito ei ole syystä tai toisesta onnistunut. Uniapneakiskon avulla pyritään siirtämään alaleukaa eteenpäin, jolloin ylähengitysteiden tilavuus kasvaa ja ylähengitysteiden lihaksisto pysyy aktiivisempana nukuttaessa. Uniapneakiskon arvioi ja suunnittelee hammaslääkäri. Vaikka CPAP-hoito on uniapneakiskohoitoa tehokkaampaa, myös uniapneakiskohoidon avulla uniapneaa sairastavan potilaan AHI-arvo pienenee, päiväväsytys vähenee objektiivisesti ja subjektiivisesti arvioituna, ja elämänlaatu paranee. Lisäksi hoitomyöntyvyys uniapneakiskohoitoon näyttää olevan hyvä.^{66,93} Kirurgiset hoidot obstruktiiviseen uniapneaan tulevat harkittavaksi, kun potilas ei saa riittävää helpotusta edellä esitetystä hoitomuodoista tai jos potilaalla on ylähengitysteiden tai kasvojen rakenteellisia poikkeavuuksia, joiden hoito parantaisi merkittävästi uniapneaa⁶⁶. CPAP-hoitoa saavan potilaan seuranta tulee olla säännöllistä ja ainakin hoidon alkuvaiheessa hoito toteutetaan erikoissairaanhoidossa. Lievän uniapnean seuranta toteutetaan perusterveydenhuollosta käsin ja uniapneakiskohoitoa saavan potilaan seurantaan osallistuu myös hammaslääkäri. Seurannassa on keskeistä kiinnittää huomiota potilaan oireisiin, toimintakykyyn sosiaalisessa elämässä ja työelämässä, hoitoon sitoutumiseen, elämäntapoihin, liitännäissairauksien toteamiseen ja hoitoon sekä arvioida jokaisella hoitokäynnillä ajoterveysvaatimusten täyttymistä.⁷³

2.3 Masennuksen ja uniapnean esiintyvyys samanaikaisesti

Masennusta sairastavilla obstruktiivisen uniapnean on arvioitu olevan huomattavasti yleisempää verrattuna muuhun väestöön¹³. 73 artikkelista ja yli 17 000 tutkittavasta koostuneessa meta-analyysissä arvioitiin masennusoireiden esiintyvyydeksi 35 % (95% CI, 28-41%) obstruktiivista uniapneaa sairastavilla potilailla⁹⁴. 2005 julkaistussa laajassa yli 4 miljoonaa Yhdysvaltojen sotaveteraania kattavassa aineistossa selvitettiin retrospektiivisesti uniapnean esiintyvyyttä yhdessä psykiatristen häiriöiden kanssa. Kyseisessä kohorttitutkimuksessa ICD-9-luokituksen määritelmän mukaan obstruktiivisen uniapnean esiintyvyys koko tutkimusjoukossa oli noin 2,91 % eli yli 118 000 tutkittavista kärsi uniapneasta. Obstruktiivisesta uniapneasta kärsivistä noin 21,8 % sairasti

lisäksi masennusta, joka määriteltiin ICD-9-luokituksen mukaisesti.⁹⁵ Lisäksi havainnoille saatiin tukea 2013 julkaistusta taiwanilaisesta pitkittäistutkimuksesta, jossa äskettäin obstruktiiviseen uniapneaan sairastuneilla osoitettiin vuoden seurannassa masennuksen ilmaantuvuuden olevan kaksinkertainen terveisiin verrokkeihin nähden.⁹⁶ Vastaava tulos todettiin 2016 julkaistussa toisessa taiwanilaisessa kohorttitutkimuksessa, jossa seurattiin vuosina 2000-2010 mielialahäiriöiden ilmaantuvuutta obstruktiivista uniapneaa sairastavilla (5145 tutkittavaa) ja näiden terveillä verrokeilla (27 075 tutkittavaa). Obstruktiivista uniapneaa sairastavilla oli 1,82-2,07 kertaa suurempi riski sairastua masennukseen kuin uniapneaa sairastamattomilla.⁹⁷ Islantilaisessa 284 tutkittavaa kattavassa tutkimuksessa osoitettiin, että äskettäin diagnosoitua obstruktiivista uniapneaa sairastavista potilaista jopa viidennes saattoi kärsiä samanaikaisesta masennuksesta tai dystymiasta riippumatta uniapnean vaikeusasteesta. Vaikka kyse on yksittäisestä tutkimustuloksesta, tämäkin tukee aikaisempia havaintoja.⁹⁸

Tähän mennessä julkaistuissa tutkimuksissa tutkimusasetelmana on useimmiten ollut testata masennuksen esiintyvyyttä obstruktiivista uniapneaa sairastavilla, eikä toisin päin, mutta 2015 julkaistussa 221 potilaasta koostuvassa suomalaisessa retrospektiivisessä poikittaistutkimuksessa todettiin psykiatrisen sairaanhoidon potilailla diagnosoimaton obstruktiivinen uniapnea (AHI \geq 5) 26,2 %:lla tutkittavista, mikä on huomattavasti suurempi uniapnean esiintyvyys kuin keskivertosuomalaisessa väestössä.⁹⁹ Lisää viitteitä obstruktiivisen uniapnean suuremmasta esiintyvyydestä masennuspotilailla todettiin 2016 julkaistussa 12 artikkelista ja 570 121 potilaasta koostuvassa meta-analyysissä, jossa selvitettiin obstruktiivisen uniapnean esiintyvyyttä masennusta tai kaksisuuntaista mielialahäiriötä tai skitsofreniaa sairastavien potilaiden joukossa. Masennustila määriteltiin ICD-10- tai DSM-IV-kriteerien mukaan ja obstruktiivinen uniapnea oli määritelty ICSD-2-kriteerien mukaan. Meta-analyysin 9 tutkimusta käsitteli obstruktiivisen uniapnean esiintyvyyttä masennusta sairastavilla potilailla ja masennusta sairastavia potilaita oli meta-analyysissä yhteensä 359 378. Obstruktiivisen uniapnean esiintyvyys masennusta sairastavilla potilailla oli 36,3 %, mikä oli huomattavasti enemmän kuin kaksisuuntaista mielialahäiriötä (24,5 %) tai skitsofreniaa (15,4 %) sairastavien joukossa, puhumattakaan verrattuna obstruktiivisen uniapnean esiintyvyyteen yleisen väestön keskuudessa. Tosin meta-analyysin koko tutkimusaineistosta jopa 99,7 % tutkittavista oli peräisin yhdestä tutkimuksesta, mikä saattaa heikentää johtopäätösten luotettavuutta.¹¹

2.4 Masennuksen ja uniapnean välinen yhteys

Masennuksen ja obstruktiivisen uniapnean välisiä selittäviä mekanismeja on myös esitetty. Sairauksien patofysiologioita yhdistävät tärkeimmät teoriat liittyvät unen rakenteen muutokseen, kudosten hypoksemiaan, lisääntyneeseen oksidatiiviseen stressiin ja aivojen välittäjäaineiden säätelyn häiriintymiseen. Masennuksella ja uniapnealla on myös paljon yhtäläisyyksiä oireiden, liitännäissairauksien ja riskitekijöiden suhteen, joiden on osaltaan ajateltu olevan sekoittavia tekijöitä sairauksien välillä, mutta myös masennuksen ja uniapnean välistä kehää ylläpitäviä ja/tai pahentavia tekijöitä.¹³ Masennuksen aiheuttaman oksidatiivisen stressin ja kroonisen systeemisen inflammaation on osoitettu altistavan monille obstruktiivisen uniapnean itsenäisille riskitekijöille kuten lihavuudelle, metaboliselle oireyhtymälle, sekä sydän- ja verisuonisairauksille. Toisaalta myös obstruktiivinen uniapnea on itsenäinen riskitekijä sydän- ja verisuonisairauksille lisääntyneen sympaattisen hermoston aktiivisuuden ja heikentyneen verisuonten endoteelin toiminnan vuoksi.¹³ Molemmissa sairauksissa on myös todettu huomattavasti suurentuneiden proinflammatoristen sytokiinien määrää veressä¹⁰⁰.

Obstruktiivisessa uniapneassa kognitiivisen tason laskun ja mielialaoireilun on ajateltu johtuvan aivojen tiettyjen alueiden toistuvasta hypoksemiasta ja uudelleen hapettumisesta. Näistä seuraa aivokudoksen inflammaatiota ja reperfuusiovaurioita.¹⁰¹ Keskeisiä rakenteita kognitiivisen tason ylläpitämisessä ja tunteiden säätelyssä ovat etenkin aivojen prefrontaalinen kuorikerros, amygdala ja hippokampus¹⁰². Sekä obstruktiivisessa uniapneassa että masennuksessa on havaittu tavallista pienempiä pitoisuuksia aivojen plastisiteetin kannalta olennaista BDNF-hermokasvutekijää (*brain derived neurotrophic factor*)¹⁰³.

Obstruktiivisessa uniapneassa unen rakenne on katkonaisempaa etenkin vilke- eli REM-unen (*rapid eye movement*) aikana. Lisäksi hidasaaltouni ja unisukkulat vähenevät obstruktiivista uniapneaa sairastavilla.¹⁰¹ Myös masennuksessa unen yhtäjaksoisessa rakenteessa näyttää olevan muutoksia. Masennukseen on liitetty toistuvat havahtumiset unesta, aikaiset heräämiset aamulla, vähentynyt hidasaaltouni ja vilkeunen tavanomaista suurempi osuus unen rakenteesta. Vilkeunenaikaisia muutoksia ovat muun muassa REM-unen intensiteetin ja kokonaismäärän kasvu masennusta sairastavilla.^{104,102} Obstruktiivisen uniapnean alatyypin, jossa hengityskatkokset painottuvat vilkeuneen, on pohdittu liittyvän masentuneisuuteen, mutta tutkimustieto tästä on vielä kovin

niukkaa. Hengityskatkosten painottumisen vilkeuneen on erityisesti ajateltu rikkovan ja vähentävän vilkeunen pituutta ja yksittäisiä tutkimuksia on tehty, joissa on kyetty osoittamaan masennusoireiden lisääntyminen vilkeuneen painottuvassa obstruktiivisen uniapnean alatyypissä.^{101,105}

Kuten todettu, näyttää siltä, että obstruktiivinen uniapnea on yleisempää masennusta sairastavilla, mutta vielä ei kuitenkaan tiedetä, onko obstruktiiviseen uniapneaan liittyvä masennus seurausta pitkittyneestä uniapneaoireilusta, vai esiintyvätkö molemmat sairaudet yleensä rinnakkain jo niiden alkuvaiheissa¹¹. Toisaalta sairauksien mahdollisen yhteyden arviointia hankaloittavat lukuisat tekijät kuten molempien häiriötilojen liitännäissairaudet ja vaihtelevat raportoidut tutkimustulokset. Syinä tutkimustulosten heterogeenisyyteen lienevät ainakin erilaiset tutkimusasetelmat, erot masennuksen määritelmässä ja arvioinnissa, erilaiset tavat mitata ja määritellä obstruktiivinen uniapnea, tutkimuspopulaatioiden valintaharha ja julkaisemisharha.¹⁰⁶ Tulee myös muistaa, että masennuksen seulonnassa käytettävät kyselylomakkeet eivät ole diagnostisia masennuksen suhteen, ja muutkin tekijät voivat nostaa näiden arviointimittareiden pisteitä. Masennuksen ja obstruktiivisen uniapnean erottamista toisistaan hankaloittaa myös se, että näillä tiloilla on samankaltaisia oireita kuten väsymys, keskittymisvaikeudet, masentunut mieliala, unettomuus, anhedonia ja heikentynyt libido. Masennuksen arviointi kyselylomakkein on tällöin erityisen epäluotettavaa, koska lomakkeita ei varsinaisesti ole suunniteltu uniapneaa sairastaville, ts. huomioimaan tai jättämään pois näille tiloille edellä mainitut yhteiset oireet.¹² Samankaltaisesta oireilusta johtuen potilaalle voidaankin pahimmillaan asettaa masennustilan diagnoosi, vaikka kyseessä saattaisi todellisuudessa olla diagnosoimaton ja hoitamaton obstruktiivinen uniapnea, jota ei aina voi täysin erottaa, kliinisen tutkimuksenkaan perusteella, masennuksesta. Potilaan saadessa väärää tai riittämätöntä hoitoa masennusoireilu saattaa myös pitkittyä ja potilaalle voi kehittyä ns. pseudoresistentti masennustila. Merkittävä osa (jopa 30 %) masennusta sairastavista potilaista ei saa riittävää vastetta asianmukaiselle hoidolle ja obstruktiivisen uniapnean erotusdiagnostiset tutkimukset ovat erityisen tärkeitä tässä ryhmässä, koska obstruktiivinen uniapnea on alidiagnosoitu tila masennuksesta kärsivillä potilailla^{107,108}. Lisäksi obstruktiivinen uniapnea ja masennus kumpikin altistavat lihavuudelle, metaboliselle oireyhtymälle, kardiovaskulaarisairauksille ja systeemiselle inflammaatiolle, jotka lisäävät sekoittavien tekijöiden määrää arvioitaessa obstruktiivisen uniapnean ja masennuksen välistä suhdetta^{8,9,100,109}. Etenkin lihavuuden merkitys sekoittavana tekijänä masennuksen ja obstruktiivisen uniapnean välisessä suhteessa on todennäköisesti merkittävä. Lihavan henkilön (BMI ≥ 30 kg/m²) riski sairastua obstruktiivisen uniapneaan on noin 5-10-kertainen verrattuna normaalipainoiseen¹¹⁰. Lihavuus lisää myös riskiä sairastua masennukseen

arviolta noin 1,5-kertaiseksi verrattuna normaalipainoiseen henkilöön¹⁰⁹. Toisaalta myös masennuksesta kärsivä potilas on alttiimpi painon nousulle ja osa masennuslääkkeistä saattaa lisätä potilaan painoa^{111–114}. Mahdollisten masennuksenkin kannalta merkittävien metabolisten muutosten lisäksi lihavuuden hoidolla potilaan omakuva paranee ja tämän kautta myös masennusoireet vähenevät. Liikunta, jota voidaan pitää uniapnean hoitona, kun mukana on ylipainoa, on todennäköisesti tehokasta myös osana masennuksen hoitoa (näytön aste B)¹⁵. Lisäksi depression kehittymiseen vaikuttavia muita tekijöitä ovat ikä, parisuhdetilanne, taloudellinen tilanne ja koulutus, jotka tulisi myös huomioida arvioitaessa obstruktiivisen uniapnean ja masennuksen välistä suhdetta. Myös insomnia eli unettomuus saattaa olla sekoittavana tekijänä arvioitaessa obstruktiivisen uniapnean ja masennuksen yhteyttä, koska unettomuudesta kärsivät potilaat käyttävät enemmän unilääkkeitä ja alkoholia, jotka taas pahentavat obstruktiivisen uniapnean oireilua. Lisäksi unettomuuden ja lihavuuden välisestä yhteydestä itsessään on näyttöä.¹¹⁵

2.5 Uniapnean hoidon vaikutus masennukseen

Mikäli obstruktiivisen uniapnean ja masennuksen välillä olisi kausaalinen yhteys, voisi päätellä, että uniapnean asianmukainen hoito lievittäisi myös masennusta. Asianmukaisen obstruktiivisen uniapnean hoidon (CPAP-laitteella tai uniapneakiskoilla) onkin osoitettu vähentävän masennusoireiden esiintymistä 2006 julkaistun Cochrane-katsauksen mukaan⁸⁹. 2010 julkaistussa kaksi kuukautta kestäneessä pienessä seurantatutkimuksessa selvitettiin CPAP-hoidon tehoa masennuksen jäännösoireisiin (joitakin oireita vasteellisesta hoidosta huolimatta) masennusdiagnoosin saaneilla potilailla, joilla diagnosoitiin myös obstruktiivinen uniapnea. Tutkittavia henkilöitä oli yhteensä 17 ja masennus määriteltiin DSM-IV-luokituksen mukaisesti. Potilaat olivat saaneet masennukseen asianmukaista lääkehoitoa vähintään puoli vuotta ja masennuslääkityksen tuli pysyä muuttumattomana vähintään kaksi kuukautta ennen tutkimusta. Lisäksi potilailla oli aikaisemmin todettu kuorsaamista. Obstruktiivinen uniapnea diagnosoitiin unipolygrafiaalla kriteerinä oli AHI-arvo ≥ 10 . Tutkimuksessa ei ollut kontrolliryhmää. Tutkittavien masentuneisuuden astetta arvioitiin tutkimuksen alussa ja kahden kuukauden CPAP-hoidon jälkeen. Masennuksen vaikeusasteen arviointiin käytettiin oirekyselylomakkeena Beckin depressioasteikko (*BDI-asteikko, Beck Depression Inventory*)¹¹⁶ ja ammattilaisen suorittamaa haastattelua HRSD-arviointiasteikon (*Hamilton Rating Scale for Depression*)¹¹⁷ avulla. Tutkimuksessa päävastemuuttujana oli muutos masennusoireissa. Kahden kuukauden pituisen CPAP-hoidon myötä masennusoireet vähenivät BDI-asteikolla arvioituna tasolta $19,7 \pm 9,8$ tasolle $10,8 \pm 11,1$ pistettä ja HRSD-pisteet vähenivät tasolta $16,7 \pm 7,0$ tasolle $8,0 \pm 7,5$ pistettä (molemmissa $p < 0,01$).¹¹⁸ 2016

julkaistussa prospektiivisessä pitkittäistutkimuksessa vuorostaan selvitettiin kolmen kuukauden pituisen CPAP-hoitojakson tehoa masennusoireisiin. 426 potilasta, joilla epäiltiin kliinisesti obstruktiivista uniapneaa, värvättiin unikeskuksessa tutkimukseen, ja heille tehtiin unipolygrafiitutkimus (PSG). Tutkittavien masennusoireita kartoitettiin PHQ-9-lomakkeen (*the patient health questionnaire*) avulla ennen PSG-tutkimusta ja CPAP-hoidon jälkeen¹¹⁹. CPAP-hoitoa suositeltiin tutkittaville, mikäli unipolygrafiassa todettiin joko $AHI \geq 15$ tai $AHI \geq 5$ siten, että potilaalla oli päiväaikaisia oireita. PHQ-9-lomakkeen perusteella ≥ 10 pistettä pidettiin kliinisesti merkittävänä masennusoireiluna. Tutkimusjoukosta 293 henkilöä täytti obstruktiivisen uniapnean kriteerit ja heille tarjottiin CPAP-hoitoa. Näistä 228 henkilöä käytti CPAP-hoitoa asianmukaisesti eli ≥ 5 tuntia joka yö kolmen kuukauden ajan. CPAP-hoitoon sitoutuneessa ryhmässä 118 potilasta (51,8 %) käytti aikaisemmin määrättyä masennuslääkettä, ja potilaiden masennuslääkehoitoa ei muutettu tutkimuksen aikana. PHQ-9-pisteet korreloivat alkutilanteessa lineaarisesti AHI:n ja BMI:n kanssa. CPAP-hoitoon sitoutuneessa ryhmässä AHI laski keskimäärin tasolta $46,7 \pm 27,4$ tasolle $6,5 \pm 1,6$ tapahtumaa/h ja vastaava PHQ-9-pisteiden muutos tässä ryhmässä oli tasolta $11,3 \pm 6,1$ tasolle $3,7 \pm 2,9$. Kliinisesti merkittävän masennusoireilun (PHQ-9-tulos ≥ 10 pistettä) esiintyvyyden muutos tässä hoitoryhmässä väheni tasolta 74,6 % tasolle 3,9 % hoidon myötä ($p < 0,001$ kaikissa tapauksissa). Hoitoon sitoutuneessa ryhmässä havaittiin PHQ-9-pisteiden lasku tasolta $12,0 \pm 6,1$ tasolle $3,7 \pm 2,8$ intervention jälkeen myös niillä tutkittavilla, joilla oli käytössä aikaisemmin aloitettu masennuslääkehoito (51,8 % ryhmästä).¹²⁰ Vuonna 2014 julkaistussa systemaattisessa katsauksessa ja meta-analyysissä vuorostaan selvitettiin sekä CPAP-että uniapneakiskohoidon tehoa masennusoireisiin obstruktiivista uniapneaa sairastavilla potilailla. CPAP-hoidon tehoa tarkastelevia tutkimuksia oli 19 ja tutkittavia yhteensä 1355 henkilöä, ja uniapneakiskohoidon tehoa tarkastelevia tutkimuksia oli 5 ja tutkittavia näissä oli yhteensä 440. Lisäksi kaksi tutkimusta tarkasteli sekä CPAP-hoidon että uniapneakiskohoidon tehoa masennusoireisiin. Kaikki tutkimukset olivat satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia. Päävastemuuttuja oli masennusoireikyselyn pistemäärän muutos tutkimuksen aikana hoitoa saavan ryhmän ja kontrolliryhmän välillä. Hoitojen vaikutuksen koko masennusoireiden vähenemiseen ilmoitettiin standardoidun keskiarvon erotuksen (*standardized mean difference, SMD*) avulla.⁹¹ SMD saadaan selville, kun meta-analyysissä olevien eri tutkimusten päävastemuuttujan keskiarvon erotus interventio- ja kontrolliryhmän välillä jaetaan koko tutkimuspopulaation tai kontrolliryhmän keskihajonnalla. SMD voidaan myös ilmaista Cohenin d-lukuna, ja vastaavasti numeerisesti ilmaistuna pientä, keskisuurta ja suurta hoidon vaikutuksen kokoa vastaavat arvot 0,2, 0,5 ja $> 0,8$.¹²¹ Katsauksen eri tutkimukset olivat arvioineet masennusoireita erilaisilla masennusoireikyselyillä, ja katsauksessa määritettiin kullekin arviointilomakkeelle oma raja-

arvonsa, jota pidettiin kliinisesti merkittävän masennuksen rajana. Katsaukseen hyväksyttiin lopulta 19 sellaista tutkimusta (tutkittavia yhteensä 1 355 henkilöä), jotka raportoivat CPAP-hoidon yhteyttä masennusoireiden muutokseen. Näiden CPAP-hoitoa tarkastelevien tutkimusten joukossa kahdessa eri tutkimuksessa tutkittavilla oli keskimäärin kliinisesti merkittävää masentuneisuutta tutkimusten alussa (yhteensä tutkittavia oli 81 henkilöä), kun masentuneisuutta arvioitiin tutkittavien masennusoirekyselyiden pistemäärien keskiarvon mukaan. 17 muussa tutkimuksessa (tutkittavia yhteensä 1274 henkilöä) masennusoireilu oli keskimäärin lievempää kuin mitä määritellyt raja-arvot olivat kliinisesti merkittävälle masentuneisuudelle. CPAP-hoitoa saaneiden potilaiden masennusoireet lievittyivät masennusoirekyselyillä mitattuina verrattuna kontrolliryhmään, jossa käytössä oli vale-CPAP-hoito, vaikutuksen koolla $SMD = 0,312$ (95% CI: 0,099 – 0,525), kun CPAP-hoidon tehon arviointiin otettiin mukaan kaikki hyväksytyt 19 tutkimusta. Niissä kahdessa tutkimuksessa (tutkittavia 81 henkilöä), joissa potilaiden masennusoirekyselyiden pistemäärien keskiarvo täytti todennäköisen kliinisen masennustilan määritelmän, CPAP-hoidon vaikutuskoko kontrolliryhmään verrattuna oli $SMD = 2,004$ (95% CI: 1,387 – 2,621), kun taas 17 muussa tutkimuksessa (tutkittavia 1274 henkilöä), joissa tutkittavilla ei keskimäärin ollut kliinistä masennustilaa, CPAP-hoidon vaikutuksen koko kontrolliryhmään verrattuna oli $SMD = 0,197$ (95% CI: 0,059 – 0,334). Viidessä uniapneakiskohoidon tehoa masennusoireiluun tarkastelevissa tutkimuksissa (tutkittavia yhteensä 440) todettiin myös uniapneakiskohoidon tehoavan masennusoireisiin merkittävästi paremmin verrattuna kontrolliryhmään, vaikutuksen koolla arvioituna $SMD = 0,214$ (95% CI: 0,026 – 0,401).⁹¹ Toisessa, 2016 julkaistussa 33 julkaisusta ja 895 tutkittavasta koostuvassa systemaattisessa katsauksessa ja meta-analyysissä tarkasteltiin niin ikään CPAP- ja uniapneakiskohoidon tehoa masennusoireisiin obstruktiivista uniapneaa sairastavilla potilailla. Meta-analyysi sisälsi pitkittäistutkimuksia, tapaus-verrokkitutkimuksia ja satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia. Obstruktiivisen uniapnean diagnoosiin käytettiin unipolygrafiaa ja masennusoireita kartoitettiin ennen ja jälkeen hoidon erilaisilla yleisesti validoiduilla masennusoirekyselyillä kuten BDI-itsearviointikyselyt ja ammattilaisten tekemät MADRS-haastattelut. CPAP-hoidon vaikutuksen koko masennusoireisiin Hedgesin g-luvulla (vertautuu Cohenin d:hen) ilmaistuna oli kohtalaista 0,524 (0,401 – 0,647), kun masentuneisuutta arvioitiin ennen ja jälkeen CPAP-hoidon. CPAP-hoidon teho masennusoireisiin Hedgesin g-luvulla ilmaistuna ei ollut kuitenkaan merkittävästi tehokkaampaa silloin, kun CPAP-hoidon tehoa verrattiin verrokki-interventiona olevaan uniapneakiskohoitoon 0,107 (-0,72 – 0,287) tai lume-CPAP-hoitoon -0,049 (-0,292 – 0,194). Meta-analyysin perusteella vaikutti siltä, että CPAP-hoito lievitti masennusoireita etenkin niillä, joilla oli ennen hoitoa korkeat pisteet masennuksen vaikeusastemittareissa. Tätä havaintoa ei voitu kuitenkaan vahvistaa, koska

tutkimusten välillä masennusoireiden vaikeusasteen arviointimenetelmät vaihtelivat keskenään ja näin ollen meta-analyysissä ei kyetty jaottelemaan potilaita alaryhmiin masennusoireiden vaikeusasteen perusteella.¹²²

Vaihtelevat tulokset CPAP-hoidon tehosta masennusoireisiin saattavat johtua tutkimusten pituuden vaihtelusta, masennusoireiden vaikeusasteiden eroista tutkimusten alussa ja muista liitännäissairauksista sekä vaihtelevasta kontrolloinnista niiden suhteen. Hyvästä hoitotuloksesta huolimatta osalla obstruktiivista uniapneaa sairastavista masennusoireet pitkittyvät ja riski näyttää olevan suurempi niillä potilailla, jotka kärsivät pitkittyneestä päiväväsämyksestä CPAP-hoidosta huolimatta.¹²

3. SYSTEMAATTINEN KIRJALLISUUSKATSAUS: LÄÄKERESISTENTIN MASENNUKSEN JA UNIAPNEAN YHTEISESIINTYVYYS

3.1. Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen menetelmät

Tämän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen teossa sovellettiin PRISMA (*The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis*) -suosituksen mukaisia menetelmiä lukuun ottamatta meta-analyysille annettuja suosituksia¹²³. Tämän katsauksen kirjallisuushaku suoritettiin tammikuussa 2021. Kirjallisuushaun koostaminen tapahtui yhdessä opinnäytetyön laatijan ja ohjaajan toimesta. Asiakirjojen seulonnan suoritti tämän opinnäytetyön laatija. Kokonaan luettujen julkaisujen hyväksymis- tai hylkäämisprosessiin osallistui tämän opinnäytetyön laatijan lisäksi opinnäytetyön ohjaaja. Haku kohdennettiin kolmeen eri tietokantaan: Pubmed-, Embase- ja PsycINFO-tietokannat. Hakulauseke muodostui obstruktiivista uniapneaa kuvaavista termeistä, sekä lääkeresistentin masennuksen yhteydessä käytetyistä termeistä (Taulukko 4). Lisäksi hakulausekkeessa käytettiin tietokantakohtaisia asiasanoja obstruktiiviselle uniapnealle ja lääkeresistentille masennukselle. Saatujen artikkelien tiivistelmät luettiin läpi. Vertaisarvioidut englanninkieliset alkuperäisartikkelit jotka käsittelivät aihetta luettiin kokonaan ja hyväksyttiin kirjallisuuskatsaukseen seuraavassa esitettyjen kriteerien perusteella (Taulukko 5).

Taulukko 4. Hakulausekkeen koostavat termit.

Lääkeresistenttiä masennusta kuvaavat termit	Uniapneaa kuvaavat termit
treatment resistant depression,	obstructive sleep apnea,
treatment-resistant depression,	obstructive sleep apnea syndrome, obstructive
treatment-resistant depressive disorder,	sleep apnoea,
refractory depression,	obstructive apnea,
therapy resistant depression,	sleep apnea,
therapy-resistant depression,	sleep apnoea,
TRD,	sleep disordered breathing,
drug resistant depression,	sleep hypopnea,
prolonged depression,	sleep apnea hypopnea syndrome,
complicated depression,	upper airway resistance sleep apnea syndrome,
pervasive depression,	sleep related breathing disorder
treatment-resistance depression,	
treatment resistance depression,	
resistant depression,	
antidepressant response,	
residual depressive symptoms,	
antidepressant treatment failure	

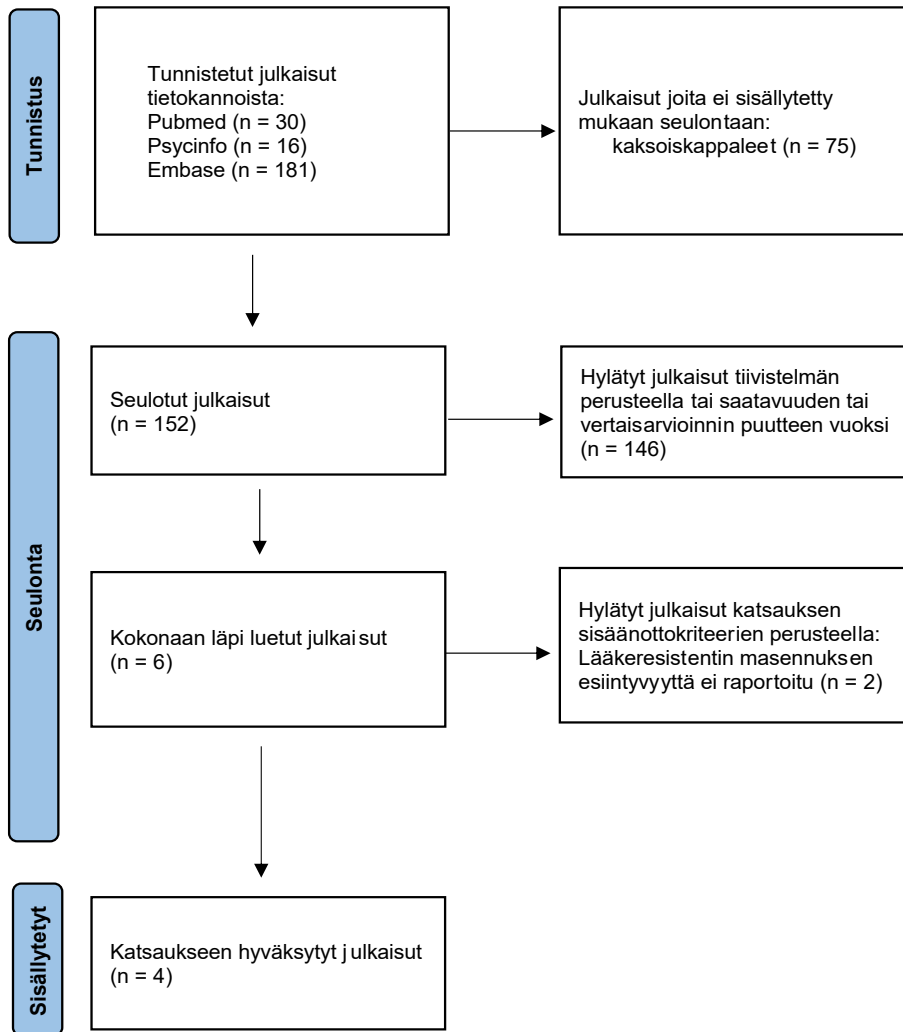
Katsaukseen hyväksyttiin artikkelit, joista selvisi obstruktiivisen uniapnean prevalenssi numeerisesti ilmoitettuna hoito- tai lääkeresistenttiä masennusta sairastavilla potilailla. Tutkittaville ei asetettu ikärajoja. Tutkittavien obstruktiivisen uniapnean diagnostinen menetelmä tuli olla kuvattu artikkelissa ja diagnoosin tuli pohjautua ICD- tai ICSD-määritelmään. Obstruktiivisen uniapnean määritelmän osalta katsaukseen hyväksyttiin myös artikkelit, joissa selvitettiin validoidun oirekyselyn, esimerkiksi STOP-BANG- tai BQ-kyselyn avulla, potilaan riskiä sairastaa uniapneaa. Lääkeresistentin masennuksen määritelmä on vaihteleva kirjallisuudessa, joten kirjallisuuskatsaukseen hyväksyttiin artikkelit, joissa kuvattiin vähintään yksi asianmukaisesti toteutettu hoitajakso masennuslääkkeellä kullakin masennustilaa sairastavalla potilaalla, ja jolla ei nykyepisodissa ollut hoidolla saavuttu > 50 %:n alenemaa masennusoirepiteissä.

Kirjallisuuskatsaukseen hyväksyttiin vain artikkelit, jotka olivat englanninkielisiä, alkuperäisartikkeleita ja vertaisarvioituja. Kirjallisuuskatsaukseen ei hyväksytty artikkeleita, jotka oli julkaistu ennen vuotta 1994, koska DSM-IV-luokituksen julkaisun myötä masennuksen määritelmään tuli muutoksia aikaisemmasta. Tutkimusasetelmien osalta katsauksen ulkopuolelle rajattiin ainoastaan tapauselostukset (case report), koska epäiltiin tutkimusten määrän jäävän muutoin liian alhaiseksi. Hakuprosessin eri vaiheet on esitetty kuvassa 1.

Taulukko 5. Systemaattisen katsauksen artikkelien hyväksymiskriteerit.

Kriteerit:
Obstruktiivisen uniapnean esiintyvyys lääkeresistenttiä masennusta sairastavilla.
Uniapnean diagnoosi ICD- tai ICSD-luokituksen mukainen tai validoidulla mittarilla arvioitu riski sairastaa uniapneaa.
Masennuksen diagnoosin pohjaututtava DSM- tai ICD-luokitukseen.
Vähintään yhden asianmukaisesti toteutuneen masennuslääkehoidon epäonnistuminen niin että masennuksen oireipistemäärä ei alene > 50 % lähtötilanteesta.
Englannin kieli.
Alkuperäinen ja vertaisarvioitu.
Tutkimus julkaistu vuonna 1994 tai sen jälkeen.

Kuva 1. PRISMA-menetelmän mukaan muotoiltu hakuprosessia kuvaava kaavio:



Tämän systemaattisen katsauksen päävastemuuttuja oli obstruktiivisen uniapnean esiintyvyys lääkeresistenttiä masennusta sairastavilla potilailla. Esiintyvyys kerättiin hyväksytyjen artikkelien tuloksista sellaisenaan ja raportoitiin tässä katsauksessa niin kuin alkuperäisissä tutkimuksissa tulokset oli esitetty. Niissä hyväksytyissä tutkimuksissa, joissa oli tarkasteltu uniapnean esiintyvyyden mahdollisia selittäviä tekijöitä, myös nämä tekijät raportoitiin tähän katsaukseen, joskin tämä oli katsauksen toissijainen tavoite. Hyväksytyistä artikkeleista raportoitiin myös tutkimustyyppi, tutkimusasetelma, julkaisuvuosi, otoskoko, tutkittavan potilasryhmän muut ilmoitetut sairaudet, obstruktiivisen uniapnean ja lääkeresistentin masennuksen määritelmät ja arviointimenetelmät sekä aikaisempi sairaushistoria masennuksen ja uniapnean osalta, mikäli nämä oli ilmoitettu tutkimuksessa. Tutkimusten potilaista raportoitiin myös sukupuolijakauma, iän keskiarvo ja painoindexien keskiarvo, mikäli alkuperäisartikkeleissa kyseiset muuttujat oli

ilmoitettu. Opinnäytetyön laatija keräsi hyväksytyjen artikkelien tulokset uniapnean esiintyvyydestä ja sitä mahdollisista selittävistä tekijöistä ja opinnäytetyön ohjaaja toimi tässä tarkastajana.

Hyväksytyjen tutkimusten metodologista laatua pyrittiin arvioimaan JBI:n (Joanna Briggs Institute) kehittämän arviointilomakkeen avulla, joka on suunniteltu sairauksien prevalenssia kartoittavien tutkimusten menetelmien kriittistä arvioimista varten. JBI on kansainvälinen tutkimusjärjestö, jonka tarkoitus on tuottaa näyttöön perustuvan tutkimuksen käyttöön tarvittavia resursseja. Organisaatio ei tavoittele voittoa ja on lähtöisin Australiasta. Tässä katsauksessa käytetty JBI:n kehittämä arviointilomake sairauksien esiintyvyyttä mittaavien tutkimusten laadun arviointia varten on suunniteltu käytettäväksi systemaattisissa kirjallisuuskatsauksissa. Arviointilomakkeen käyttökelpoisuus on osoitettu arvioitaessa prevalenssitutkimusten laatua.¹²⁴ JBI:n kehittämä arviointilomake näyttää olevan yhtä käyttökelpoinen kuin Cochrane-järjestön suosittama ROBINS-I (Risk of bias in non-randomised studies of interventions) -arviointimenetelmä silloin, kun arvioidaan esiintyvyyttä ilmaisevien tutkimusten laatua¹²⁵. JBI:n kehittämässä arviointilomakkeessa on yhdeksän arvioitavaa kohtaa, jotka ilmoitetaan ”kyllä” tai ”ei” tai ”epäselvä”. Kohdassa yksi arvioidaan otantakehikon (sample frame) riittävyttä suhteessa sairaudesta kärsivään väestönosaan. Toisessa kohdassa arvioidaan menetelmää, jolla tutkittavat on valikoitu tutkimukseen. Kolmannessa kohdassa arvioidaan tutkimuksen otoskoon riittävyttä. Kohdassa neljä arvioidaan tutkittavien taustatietojen ja tutkimusympäristön raportoinnin riittävyttä. Viidennessä kohdassa arvioidaan peittovirheen (coverage bias) riskiä. Kohdissa 6 ja 7 tarkastellaan tutkimuksessa käytettyjen diagnostisten menetelmien luotettavuutta. Kohdassa 8 pyritään arvioimaan tilastollisten menetelmien sopivuutta suhteessa mitattaviin tekijöihin. Viimeisessä kohdassa arvioidaan tutkimuksen keskeyttäneiden tutkittavien määrää ja syitä. Pisteytys arviointilomakkeen avulla merkitään 0-9 pistettä ja korkea pistemäärä ennustaa laadukkaampaa tutkimusta. Yleisimmin tutkimusta on pidetty harhan suhteen riskialttiina, kun se saa arviointilomakkeen pisteistä ≤ 50 %, mutta arviointilomakkeen pisteille ei ole määritelty absoluuttisia numeerisia raja-arvoja.^{124,126}

3.2 Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tulokset

3.2.1 Katsaukseen valitut tutkimukset

Kirjallisuushaku tuotti eri tietokannoista yhteenlaskettuna 227 julkaisua. Kaksoiskappaleiden poistamisen jälkeen jäljelle jäi 152 julkaisua. Kun kirjallisuushaun tuottamiin artikkeleihin tutustuttiin, kävi ilmi, että suurin osa artikkeleista ei käsitellyt tämän katsauksen aihetta, jolloin artikkelit suljettiin pois pelkän tiivistelmän perusteella. Lisäksi osa seulontavaiheessa hylätyistä julkaisuista ei ollut vertaisarvioituja. Kuusi artikkelia liittyi suoraan käsiteltävään aiheeseen, joten ne luettiin kokonaan läpi. Näistä kaksi artikkelia hylättiin, koska niissä ei ilmoitettu obstruktiivisen uniapnean esiintyvyyttä numeerisesti lääkeresistenttiä masennusta sairastavassa tutkimusjoukossa^{127,128}. Loput neljä artikkelia täyttivät katsaukseen vaaditut taulukossa 5 esitetyt hyväksymiskriteerit (Taulukko 6)^{129,130,131,132}. Näistä neljästä hyväksytystä tutkimuksesta kaksi oli poikittaistutkimuksia, yksi oli satunnaistettu kontrolloitu tutkimus ja yksi tutkimus oli prospektiivinen seurantatutkimus. Tutkimuksista kahta voidaan pitää prospektiivisenä tutkimuksena ja kahdessa muussa tutkimuksessa havainnointi tapahtui selvästi retrospektiivisesti. Kaikkien neljän tutkimuksen tutkimuspopulaatiot olivat pääasiassa peräisin joko psykiatriselta poliklinikalta tai unikeskuksen potilasjoukosta. Tutkimuksiin sitoutuneiden tutkittavien lukumäärä oli yhteensä 751 henkilöä, joista naisia oli 63 % (vaihteluväli tutkimuksissa 44 – 63 %) ja miehiä 37 % (vaihteluväli 37 – 56 %). Tutkittavien lukumäärältä suurimmassa tutkimuksessa tutkittavia oli 468 henkilöä ja pienimmässä tutkimuksessa 18 henkilöä^{130,132}. Tutkittavien ikä keskiarvona ilmoitettuna oli 43,6 vuotta ja yhdessä tutkimuksessa tutkimuspopulaatio koostui 15-18-vuotiaista nuorista¹³⁰. Kaikkien tutkittavien masennuksen diagnoosi oli määritelty DSM-IV-kriteerien mukaan masennustilaksi (*major depressive disorder, MDD*) ja diagnoosi perustui kliiniseen haastatteluun. Yhdessä tutkimuksessa oli mukana myös dystymiaa sairastavia potilaita¹³¹. Kahdessa eri tutkimuksessa masennus määriteltiin hoitoresistentiksi silloin, kun potilaan masennuksen oireet eivät vähentyneet merkittävästi huolimatta asianmukaisesta masennuksen hoidosta kahdella eri masennuslääkkeellä, jotka kumpikin olivat keskenään eri farmakologisesta luokasta. Toisessa näistä tutkimuksista hoidon oli katsottu epäonnistuneen silloin, kun potilas ei ollut saavuttanut elpymää ja potilaalla oli vielä merkittävässä määrin masennusoireita ($BDI-II \geq 14$). Sen sijaan toisessa tutkimuksessa hoidon katsottiin epäonnistuneen, kun oireet eivät olleet vähentyneet ≥ 20 % lähtökohdan oirepisteistä kahden eri masennuslääkehoidon jälkeen.^{130,131} Kolmannessa tutkimuksessa lääkeresistentin masennuksen määritelmänä pidettiin yhtä epäonnistunutta masennuslääkehoitojaksoa. Kyseisessä tutkimuksessa yksi epäonnistunut masennuslääkehoitojakso määriteltiin Thasen ja Rushin

luokituksen mukaisesti, jonka perusteella masennuslääkehoito katsotaan epäonnistuneeksi, mikäli potilas ei saavuta hoidon myötä elpymää^{133,129}. Neljännessä tutkimuksessa masennus määriteltiin lääkeresistentiksi silloin, kun yhdellä lääkehoitokaudella masennusoireet eivät vähentyneet > 33 %¹³². Vain kahdessa tutkimuksessa käytettiin obstruktiivisen uniapnean toteamisessa yö- tai unipolygrafiaa^{129,130}. Kolmannessa tutkimuksessa käytettiin myös unipolygrafiaa, mutta varsinainen tieto obstruktiivisen uniapnean diagnoosista PSG-tutkimuksella perustui potilaan kertomaan¹³². Neljännessä tutkimuksessa arvioitiin ainoastaan obstruktiivisen uniapnean riskiä tutkittavilla tähän suunnitellun oirekyselyn perusteella¹³¹.

Hyväksytyjen tutkimusten metodologista laatua arvioitiin JBI:n kehittämän arviointilomakkeen avulla. Katsaukseen hyväksytyistä artikkeleista yksikään ei saanut arviointilomakkeen luokituksen perusteella täysiä pisteitä. Kolmessa tutkimuksessa yhteispisteitä kertyi arviointilomakkeen mukaan arvioituna yli 50 % ja yhdessä tutkimuksessa alle 50 % (Taulukko 7).

Taulukko 6. Katsaukseen hyväksytyjen tutkimusten perustiedot.

Tutkimus	McCall ym. 2019	Robillard ym. 2019	Khazaie ym. 2018	Waterman ym. 2016
Tutkimustyyppi	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus	Poikittaistutkimus	Poikittaistutkimus	Seurantatutkimus
Tutkimusväestö	Psykiatrian ja unikeskuksen potilaita	Psykiatrian ja unikeskuksen potilaita	Psykiatrisen hoidon potilaita	Psykiatrisen hoidon potilaita
Tutkittavien lukumäärä	125	18	140	468
Naiset/Miehet (%)	63/37	44/56	56/44	65/35
BMI (keskiarvo ± keskihajonta)	AHI > 10-ryhmä: 30.9 ± 7.0 AHI < 10 -ryhmä: 28.0 ± 6.0	26.7 ± 5.2	Ei saatavilla	29.84
Uniapnean määritelmä, Mittausmenetelmä	AHI > 10, PSG/Yöpolygrafia	AHI ≥ 5, PSG	Riski suuri/pieni, BQ-kysely	Aikaisempi diagnoosi, PSG
Masennuksen arviointimenetelmä	DSM-IV	DSM-IV	DSM-IV	DSM-IV
Epäonnistuneet masennuksen lääkkeitöjaksot	Vähintään yksi	Vähintään kaksi	Vähintään kaksi	Vähintään yksi
Tulokset uniapnean prevalenssista TRD-masentuneilla	Masentuneista 14 %:lla oli uniapnea ja näistä 57 %:lla masennus oli lääkeresistenttiä	Uniapnea todettiin 22 %:lla lääkeresistenttiä masennusta sairastavista	Uniapnean riski oli suuri 64 %:lla lääkeresistenttiä masennusta sairastavista	Uniapneaa oli 72 %:lla lääkeresistenttiä masennusta sairastavista

AHI: Apnea-hypopneaindeksi

PSG: Polysomnografia eli unipolygrafia

BQ-kysely: Berlin questionnaire -kysely

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4. painos

TRD: Lääkeresistentti masennus (Treatment-Resistant Depression)

Taulukko 7. Hyväksytyjen tutkimusten menetelmien laadun arviointi JBI:n kehittämän arviointilomakkeen avulla.

Tutkimus	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Yhteispisteet
McCall et al	E	K	E	K	K	E	K	K	K	6/9
Robillard et al	K	K	E	E	E	K	K	K	K	6/9
Khazaie et al	K	E	E	K	K	E	E	K	K	5/9
Waterman et al	E	E	E	K	E	K	E	K	E	3/9

K = Kyllä, E = Ei

3.2.2 Katsaukseen valittujen tutkimusten yksityiskohtainen arviointi

Tutkimus I eli McCall et al. 2019 oli yhdysvaltalainen poikittaistutkimus, ja siinä selvitettiin diagnosoimattoman obstruktiivisen uniapnean esiintymistä itsetuhoisten masennusta sairastavien ja unettomuudesta kärsivien potilaiden joukossa. Tutkimukseen osallistuneilla potilailla ei erityisesti epäilty obstruktiivista uniapneaa. Tutkimuspopulaatio värvättiin aikaisemmasta satunnaistetusta kontrolloidusta monikeskustutkimuksesta, jossa selvitettiin lääkehoitoyhdistelmän tehoa lievittää itsetuhoisuutta, kun unilääke (tsolpideemi 6,25 – 12,5 mg vuorokaudessa) yhdistettiin selektiiviseen serotoniinin takaisinoton estäjään¹³⁴. Tutkitut olivat pääasiassa psykiatrisen yksikön ja unikeskuksen hoidossa olevia potilaita. Tutkimukseen hyväksyttiin potilaat, jotka sairastivat masennustilaa kliinisen strukturoidun haastattelun perusteella. Masennuksen määritelmä perustui DSM-IV-kriteereihin¹³⁵. Lisäksi tutkimukseen sisäänpääsyn edellytyksenä tutkittavan tuli kärsiä vähintään lieväasteisesta unettomuudesta potilaan täyttämän haitta-astearviointikyselyn perusteella ($ISI > 7$, *Insomnia Severity Index*). Kolmantena sisääntokriteerinä tutkittavalla tuli olla itsetuhoista käyttäytymistä. Tutkimukseen ei hyväksytty potilaita, joiden BMI oli yli 50 kg/m² tai potilaita, joilla oli diagnosoitu aikaisemmin obstruktiivinen uniapnea tai jokin muu hengityselinsairaus, tai levottomat jalat -oireyhtymä, tai jaksottainen raajojen liikehäiriö. Tutkimukseen ei myöskään hyväksytty ”liian” itsetuhoisia potilaita, joilla oli mielessä itsemurhasuunnitelma tai taustalla itsemurhan yritys. Tutkimukseen hyväksytyt potilaat (yhteensä 125) etenivät uniapneatutkimuksiin. Lisäksi kaikki potilaat täyttivät uneliaisuuskyselyn (*ESS*, *Epworth Sleepiness Scale*) ennen obstruktiivisen uniapnean konetutkimuksia. Obstruktiivisen uniapnean diagnoosin selvittämiseksi suoritettiin joko yöpolygrafia kotona (tutkittavien lukumäärä 60) tai polysomnografiatutkimus unilaboratoriossa (tutkittavien lukumäärä 65). Kotona tehdyssä yöpolygrafiassa arvioitiin hengitysilman virtaus, hengitysliikkeet ja käytettiin pulssioksimetria. Polysomnografiatutkimukseen sisältyi edellisten lisäksi EEG-tutkimus. Obstruktiivisen uniapnean määritelmänä tässä tutkimuksessa oli $AHI > 10$. Tutkimukseen hyväksytyistä 125 potilaasta 14

%:lla todettiin AHI > 10 (17 tutkittavaa). AHI > 10 -ryhmässä 57 %:lla potilaista (8 tutkittavaa) oli takanaan ainakin yksi epäonnistunut asianmukainen masennuslääkehoitojakso, vaikkakaan tämän prevalenssin ero AHI ≤ 10 -ryhmään ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Mainittakoon, että mikäli obstruktiivisen uniapnean diagnoosin rajana olisi tutkimuksessa pidetty AHI > 5, obstruktiivisen uniapnean esiintyvyys olisi ollut tässä kohortissa 21,6 %, mutta tutkimuksessa ei arvioitu sitä, mikä olisi ollut lääkeresistentin masennuksen ja uniapnean yhteisesiintyvyys tällöin. Taustatekijöistä ainoastaan korkeampi ikä näytti liittyvän lievästi obstruktiivisen uniapnean diagnoosiin tässä populaatiossa (OR = 1,06 95% CI: 1,00-1,13). Korkeampia AHI-arvoja sen sijaan ennustivat potilaan korkeamman iän ohella suurempi BMI ja miessukupuoli. Sen sijaan uneliaisuus tai unettomuus eivät näyttäneet korreloivan tässä tutkimuspopulaatiossa AHI-arvoihin. Tutkimuksen arvoa rajoitti alhainen lääkeresistenttiä masennusta sairastavien määrä (vain 52 henkilöä eli 44 % koko tutkimuspopulaatiosta), jolloin ei kyetty osoittamaan obstruktiivisen uniapnean olevan yleisempää lääkeresistentistä masennuksesta kärsivillä verrattuna potilaisiin, joilla masennus ei täyttänyt lääkeresistentin masennuksen määritelmää. Lisäksi hoitoresistentin masennuksen määritelmänä tässä tutkimuksessa pidettiin vain yhtä epäonnistunutta lääkehoitojaksoa, kun yleisemmin käytetyn lääkeresistentin masennuksen määritelmän mukaan epäonnistuneita erilaisia lääkehoitojaksoja tulisi olla vähintään kaksi saman masennusjakson aikana. Tutkimukseen ei myöskään otettu potilaita, joilla oli aiemmin diagnosoitu uniapnea tai jokin muu hengityselinsairaus, minkä seurauksena obstruktiivisen uniapnean esiintyvyys masennusta sairastavilla saattoi olla aliarvioitu. Artikkelissa raportoitiinkin, että alkuperäiseen tutkimusaineistoon ei hyväksytty 56 henkilöä, joilla oli tiedossa uniapneadiagnoosi. Kliinisessä työssä etenkin huonosti hoitoon reagoivat masennuspotilaat tutkitaan tavallista huolellisemmin myös uniapneariskin osalta, minkä vuoksi juuri tällaisia potilaita on saattanut pudota merkittäväkin määrä tutkimuksen ulkopuolelle. Tutkimuksen otoskoko oli myös vaatimaton.¹²⁹

Tutkimus II eli Robillard et al. 2018 oli kanadalainen 18 tutkittavasta koostuva poikittaistutkimus, jossa selvitettiin hengityshäiriöiden esiintyvyyttä 15-18-vuotiailla nuorilla, jotka sairastivat hoitoresistenttiä masennusta. Mielenterveys- ja unilääketieteeseen erikoistuneen yksikön tietokannasta kerättiin potilastiedot 15-18-vuotiailta nuorilta, jotka olivat käyneet polysomnografiatutkimuksessa vuosina 2010-2014 ja täyttivät hoitoresistentin masennuksen määritelmän. Tutkimukseen hyväksyttiin potilaat, joilla oli diagnosoitu lastenpsykiatrin toimesta masennustila sekä käyty läpi vähintään kaksi asianmukaista eri lääkeryhmän lääkkeillä toteutettua masennuksen lääkehoitojaksoa ilman, että potilas oli saavuttanut elpymää ja potilaalla oli edelleen merkittävästi masennusoireita (BDI-II ≥ 14 pistettä). Kunkin lääkehoitojakson keston tuli olla

vähintään neljä viikkoa ja unitutkimuksiin osallistuessa potilaan oli tullut saada masennusoirekyselystä vähintään lievään masennukseen viittaava löydös, BDI-II-asteikolla ≥ 14 pistettä (*Beck Depression Inventory II*)¹³⁶. Tutkimukseen ei hyväksytty potilaita, joilla oli muita psykiatrisia häiriöitä, lukuun ottamatta ahdistuneisuushäiriöitä, ADHD:ta tai päihdehäiriötä. BDI-II-kyselyn lisäksi tutkittavilta rekisteröitiin uneliasuuskysely (*Epworth Sleepiness Scale, ESS*), paino, pituus ja BMI. ESS-kyselyn perusteella merkittävän väsymyksen määritelmänä pidettiin ≥ 10 pistettä kyselystä⁷⁸. Potilaiden uniapnean arvioimiseksi kaikki potilaat kävivät polysomnografiassa unilaboratoriossa ja tulokset arvioitiin sen hetkisten vallitsevien suositusten mukaisesti (*American Academy of Sleep Medicine guidelines*)¹³⁷. Tutkimukseen hyväksyttiin 18 nuorta, joista seitsemällä oli masennusdiagnoosin lisäksi ahdistuneisuushäiriö, kolmella dystymia, kahdella päihdehäiriö ja viidellä ADHD. Vain yksi potilas ei käyttänyt ajankohtaisesti yhtäkään psyykenlääkettä. 22 %:lla tutkituista AHI-arvo oli ≥ 5 ja 55 %:lla tutkituista AHI-arvo oli yli ≥ 1 . BDI-II-kyselyn pisteiden keskiarvo oli 31,1 pistettä (SD 8,0 pistettä). Tutkituista 39 % (7 tutkittavaa) raportoi kärsivänsä merkittävästä väsymyksestä, kun väsymystä arvioitiin Epworth Sleepiness Scale -kyselyn avulla. Masennusoireet BDI-II-kyselyllä arvioituna korreloivat RDI:n (*respiratory disturbance index*) kanssa ($r = 0,53$, $p = 0,022$), mutta eivät AHI-arvon kanssa ($p > 0,301$). Tutkimuksessa ei havaittu iän tai BMI:n korreloivan masennusoireiden tai unenaikaisten hengityshäiriöiden kanssa tilastollisesti merkitsevästi (molemmat $p \geq 0,260$). Tutkimuksessa oli useita rajoituksia, kuten pieni otoskoko. Lisäksi kyseessä oli retrospektiivinen tutkimus ja epäselväksi jäi hoitoresistentin masennuksen toteamisen ajankohta suhteessa polysomnografiatutkimuksen tekemiseen. Julkaisusta ei myöskään selviä, missä iässä nuorten masennustila oli diagnosoitu. Potilailla oli myös käytössä lääkkeitä, jotka saattavat heikentää hengitystyötä. Lisäksi sekoittavina tekijöinä olivat tutkittavien muut psykiatriset häiriöt.¹³⁰

Tutkimuksessa III eli Khazaie et al. 2018 oli iranilainen poikkileikkaustutkimus, jossa kartoitettiin obstruktiivisen uniapnean riskiä kroonista hoitoresistenttiä masennusta sairastavilla potilailla. Lisäksi tutkimuksessa kartoitettiin mahdollisia yhdistäviä tekijöitä obstruktiivisen uniapnean ja kroonisen hoitoresistentin masennuksen välillä. Tutkimukseen osallistui kroonista hoitoresistenttiä masennusta sairastavia aikuisia, joilla oli hoitokontakti psykiatriseen poliklinikkaan. Potilaiden masennusdiagnoosi oli asetettu psykiatrin tutkimuksen perusteella nojautuen DSM-IV -kriteereihin. Tutkimukseen pääsemiseksi potilaalla tuli olla yli 12 kuukautta kestänyt masennustila tai yli 24 kuukautta kestänyt dystymia. Hoitoresistentiksi tilaksi tässä tutkimuksessa määriteltiin alle 20 %:n vähenemä masennusoirepisteissä, kun vähintään kahdella eri masennuslääkkeellä oli hoidettu potilasta kullakin lääkkeellä 4-6 viikon ajan. Tutkimukseen ei hyväksytty potilaita, joilla oli

diagnosoitu jokin hengityselinsairaus tai muita psykiatrisia sairauksia. Uniapnean riskiä potilailla arvioitiin yleisväestössä validoidun Berlin questionnaire-kyselyn (BQ-kysely) avulla¹³⁸. BQ-kyselyn perusteella tutkittavat jaettiin obstruktiivisen uniapnean suhteen korkean riskin ja matalan riskin ryhmiin. Tutkimukseen hyväksyttiin 140 tutkittavaa, joista 61 oli miehiä ja 79 naisia. Tutkittavien keski-ikä oli 42,28 vuotta (SD 9,22 vuotta). Obstruktiivisen uniapnean riskiä arvioitaessa BQ-kyselyn avulla 64 % tutkituista luokiteltiin korkean riskin ryhmään ja 36 % tutkituista luokiteltiin matalan riskin ryhmään. Tilastollisesti merkitsevä ero obstruktiivisen uniapnean suhteen matalan ja korkean riskin ryhmien välillä yhdistettiin Fisherin testin avulla hypertensioon ($\chi^2=15,77$, $p < 0,01$), diabetes mellitukseen ($\chi^2=8,91$, $p < 0,003$) ja voimakkaimmin obesiteettiin ($\chi^2=32,32$, $p < 0,001$). Kahden otoksen riippumattoman t-testin avulla vertailtuna korkeampi ikä ($t = 3,64$, $p < 0,001$, Cohenin d-luku = 0,61) sekä masennustilan kesto ($t = 2,52$, $p < 0,05$, Cohenin d-luku = 0,49) ja masennuksen hoidon kesto ($t = 2,63$, $p < 0,01$, Cohenin d-luku = 0,45) yhdistyivät obstruktiivisen uniapnean suhteen korkean riskin ryhmään. Tutkimuksen rajoitteina mainittakoon obstruktiivisen uniapnean riskiä kartoittava BQ-kysely. Kyselyn käyttökelpoisuus on osoitettu yleisväestön keskuudessa kartoitettaessa obstruktiivisen uniapnean riskiä, mutta sen tarkkuudesta ja herkkyydestä ei juurikaan ole tietoa hoitoresistenttiä masennusta sairastavien potilaiden joukossa. Vain pienessä 2013 julkaistussa tutkimuksessa kartoitettiin BQ-kyselyn hyötyä arvioitaessa obstruktiivisen uniapnean riskiä hoitoresistenttiä masennusta sairastavien joukossa, ja tutkimuksessa kyselyn sensitiivisyys osoittautui huomattavan alhaiseksi verrattuna BQ-kyselyn sensitiivisyyteen yleisväestössä¹²⁷. Alhaisen sensitiivisyyden vuoksi riski väärille negatiivisille tuloksille tässä tutkimuksessa on siis melko suuri. Tutkimuksen arvo olisi ollut merkittävämpi, jos obstruktiivisen uniapnean kartoittamiseen olisi käytetty subjektiivisen arvion lisäksi objektiivista mittausta. Lisäksi tutkimuksessa oli mukana sekä masennusta sairastavia että dystymiasta kärsiviä potilaita, joten nämä ryhmät olisi todennäköisesti pitänyt erotella toisistaan. Tutkimuksessa ei myöskään raportoitu potilaiden käyttämiä lääkkeitä tai päihteitä kuten tupakointia, jotka kuitenkin ovat mahdollisia sekoittavia tekijöitä arvioitaessa obstruktiivista uniapneaa.¹³¹

Tutkimus IV eli Waterman et al. 2016 oli pohjoisamerikkalainen seurantatutkimus. Tutkimuksessa tarkasteltiin obstruktiivisen uniapnean vaikutusta 12 viikkoa kestäneen venlafaksiinihoidon tehoon masennusta sairastavilla vähintään 60 vuotta täyttäneillä aikuisilla. Kaikilla potilailla oli diagnosoitu masennus DSM-IV-määritelmän mukaisesti ja MADRS-arviointiasteikon pisteet olivat ≥ 15 pistettä tutkimuksen alussa. Potilaiden kognitiivista toimintakykyä arvioitiin MMSE-testin (*Mini-Mental State Examination*) avulla, jossa alle 24 pistettä herättää epäilyn poikkeavasta

kognitiivisesta toimintakyvystä. Potilaita ei hyväksytty tutkimukseen, mikäli he saivat MMSE-testistä < 24 pistettä, tai potilailla oli kliinisiä dementiaan sopivia oireita, tai aikaisempi bipolaari- tai psykoosisairaus, tai päihteiden väärinkäyttöä, tai korkea riski itsemurhalle, tai jokin vasta-aihe venlafaksiinilääkitykselle. Tutkimuksen alussa kartoitettiin potilaat, joilla oli aikaisemmin diagnosoitu obstruktiivinen uniapnea PSG-tutkimusta käyttäen. Lisäksi uniapneaa sairastavia pyydettiin raportoimaan, mikäli heillä oli uniapneaan käytössä CPAP-hoito. Venlafaksiini aloitettiin kaikille tutkittaville annoksella 37,5 mg kerran päivässä ja annosta titrattiin asteittain tasolle 150 mg kerran päivässä. Venlafaksiinin annos nostettiin tasolle 300 mg päivässä niillä potilailla, jotka eivät olleet saaneet lääkkeestä vastetta, kun lääkkeen aloituksesta oli kulunut kuusi viikkoa. Potilailla oli lupa käyttää mahdolliseen unettomuuteen lääkkeitä kuten bentsodiatsepiineja. Potilaan katsottiin saaneen lääkehoidosta kliinisesti merkittävä vaste, kun tutkimusjakson jälkeen masennuksen vaikeusaste oli MADRS-arviointiasteikolla mitattuna enintään 10 kokonaispistettä kahdessa peräkkäisessä mittauksessa. Tutkimukseen hyväksyttiin 468 osallistujaa, joista 96 lopetti tutkimuksen lääkehoidon aloituksen jälkeen. 372 potilasta pysyi tutkimuksessa koko 12 viikon seuranta-ajan. 468 hoidon aloittaneesta potilaasta 80 (17,1%) raportoi aikaisemmin diagnosoidusta obstruktiivisesta uniapneasta ja lopuilla 388 potilaalla ei ollut aiemmin diagnosoitu obstruktiivista uniapneaa. 12 viikon pituisen lääkehoitojakson lopussa 40,8 % (191 tutkittavaa) kaikista tutkituista (468 tutkittavaa) saavutti kliinisesti merkittävän vasteen (MADRS-asteikolla arvioituna kokonaispistemäärä 10 tai alle) hoidolle. Ryhmässä, jossa tutkittavilla ei ollut obstruktiivista uniapneaa, 43,6 % (n = 169/388) saavutti kliinisen merkittävän vasteen lääkehoidolle, kun taas vain 27,5 % tutkittavista (n = 22/80) saavutti kliinisesti merkittävän vasteen venlafaksiinihoidolle siinä ryhmässä, jossa tutkittavilla oli diagnosoitu obstruktiivinen uniapnea. Kun tutkittavien sukupuoli, BMI, muut sairaudet ja masennusoireet vakioitiin, havaittiin niiden potilaiden, joilla ei ollut diagnosoitua obstruktiivista uniapneaa vastaavan venlafaksiinihoidolle lähes kaksi kertaa todennäköisemmin kuin potilaiden, jotka sairastivat obstruktiivista uniapneaa (HR 1,79 [95 % CI: 1,11 – 2,76, p < 0,05). Lisäksi miessukupuoli ja vähemmän masennusoireita tutkimuksen alussa ennustivat todennäköisempää vastetta lääkehoidolle, mutta unettomuus ei näyttänyt assosioituvan hoitovasteeseen. Tässä tutkimuksessa obstruktiivista uniapneaa sairastavat olivat todennäköisemmin miehiä, olivat saaneet jo ennen tutkimusta asianmukaista lääkehoitoa masennukseen, nykyinen masennusjakso oli kestänyt pidempään, ja heillä oli enemmän hypertensiota sekä korkeammat plasman glukoosipitoisuudet verrattuna ryhmään, jossa tutkittavilla ei ollut obstruktiivista uniapneaa. Lääkehoidon haittavaikutuksille ryhmien välillä ei löytynyt merkitsevää eroa tutkimuksessa. Tutkimuksen aineisto oli lohkottu suuremmasta tutkimuksesta, jossa ei keskitytty obstruktiiviseen uniapneaan. Lisäksi tutkimustulokseen saattoivat vaikuttaa

potilaiden muiden sairauksien yhteisesiintyvyys. Obstruktiivinen uniapnea saattoi olla alidiagnosoitu, koska uniapneadiagnoosin kartoitus perustui potilaan omaan ilmoitukseen aikaisemmin diagnosoidusta uniapneasta. Näin ollen voidaan pohtia, josko ero lääkehoidon vasteessa olisi voinut olla vieläkin suurempi ryhmien välillä, mikäli tutkimusprotokollaan olisi kuulunut obstruktiivisen uniapnean mahdollisuuden kartoitus uni- tai yöpolygrafialla. Tutkimusta rajoitti myös se, ettei tiedetty milloin uniapnea oli kullakin potilaalla diagnosoitu. Lisäksi tutkimuksessa ei seurattu objektiivisesti CPAP-hoitoon sitoutumista. Masennustilan aikaisempien epäonnistuneiden lääkehoitoyritysten lukumäärät olisi myös ollut hyvä olla tiedossa. Joka tapauksessa tutkimustulokset tukevat hypoteesia, että uniapneasta kärsivät saavat huomomman vasteen masennuksen lääkehoidolle.¹³²

3.3 Yhteenveto obstruktiivisen uniapnean esiintyvyydestä lääkeresistenttiä masennusta sairastavilla tämän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tutkimuksissa

Obstruktiivisen uniapnean esiintyvyys lääkeresistenttiä masennusta sairastavilla oli tutkimusten perusteella vaihtelevaa. Ensimmäisessä tutkimuksessa (I) todettiin diagnosoimaton obstruktiivinen uniapnea ($AHI \geq 10$) 14 %:lla masennusta sairastavilla itsetuhoisilla potilailla ($n = 17/125$), joista 57 %:lla masennus oli lääkeresistenttiä ($n = 8/14$). Tutkimuksessa ei kyetty osoittamaan tilastollisesti merkitsevää eroa obstruktiivisen uniapnean esiintyvyydessä lääkeresistentistä masennuksesta kärsivien ja ei-lääkeresistentistä masennuksesta kärsivien välillä. Tutkittavat olivat keskimäärin keski-ikäisiä ja 63 % tutkittavista oli naisia.¹²⁹ Tutkimuksessa II havaittiin, että lääkeresistenttiä masennusta sairastavien nuorten joukossa 22 %:lla ($n = 4/18$) todettiin unipolygrafian perusteella obstruktiiviseen uniapneaan viittaava löydös ($AHI \geq 5$)¹³⁰. Kolmannessa (III) tutkimuksessa diagnosoimattoman obstruktiivisen uniapnean riski todettiin suureksi 64 %:lla lääkeresistenttiä masennusta sairastavista potilaista, kun uniapnean riskin arviointiin käytettiin Berlin questionnaire-kyselyä (BQ-kysely)¹³¹. Tutkimuksessa IV tarkasteltiin ≥ 60 -vuotiaiden potilaiden joukossa obstruktiivisen uniapnean vaikutusta venlafaksiinihoidon vasteeseen masennuksen hoitona. Obstruktiivista uniapneaa sairastavista masennuspotilaista 72,5 % ($n = 22/80$) ei saanut kliinisesti merkittävää vastetta 12 viikkoa kestäneelle venlafaksiinihoidolle, kun taas vertailuryhmässä, jossa masennuspotilailla ei ollut uniapneaa, kliinisesti merkittävän hoitovasteen sai 43,6 % tutkittavista ($n = 169/388$). Kaikista tutkittavista naisia oli 65 %.¹³² Tutkimuksissa joissa tarkasteltiin tutkittavien iän vaikutusta uniapnean esiintyvyyteen havaittiin, että korkeampi ikä yhdistyi korkeampaan uniapnean riskiin lääkeresistenttiä masennusta sairastavilla, kun muut tekijät pyrittiin vakioimaan^{129,131}. Myös miessukupuoli yhdistettiin

korkeampaan uniapnean esiintyvyyteen lääkeresistenttiä masennusta sairastavilla^{129,132}. Muita tilastollisesti merkitseviä tekijöitä, jotka yhdistettiin korkeampaan uniapnean esiintyvyyteen olivat masennustilan kesto, aikaisempien masennuslääkehoitojaksojen lukumäärä, lihavuus, hypertensio ja diabetes^{129,131,132}. Toisaalta unettomuuden tai uneliaisuuden vaikeusasteessa ei havaittu eroa uniapneaa ja ei-uniapneaa sairastavien masennuspotilaiden välillä¹²⁹.

4. POHDINTA JA PÄÄTELMÄT

Tämän katsauksen tärkein tavoite oli tarkastella obstruktiivisen uniapnean esiintyvyyttä lääkeresistenttiä masennusta sairastavien joukossa. Tämä on tietääksemme ensimmäinen systemaattinen kirjallisuuskatsaus, joka tarkastelee obstruktiivisen uniapnean esiintymistä juuri lääkeresistenttiä masennusta sairastavilla potilailla. Löysimme systemaattisen kirjallisuushaun perusteella hyvin niukasti tietoa tutkimusaiheesta. Katsauksemme valikoitui neljä keskenään eri tyyppistä julkaisua. Katsauksen perusteella obstruktiivisen uniapnean esiintyvyys lääkeresistenttiä masennusta sairastavien joukossa vaihteli 14 %:sta aina 73,5 %:iin. Sen sijaan yleisväestössä obstruktiivisen uniapnean esiintyvyys näyttäisi olevan noin 17 % keski-ikäisillä miehillä ja naisilla noin 9 %⁸. Lasten obstruktiivisen uniapnean esiintyvyys yleisväestössä näyttää olevan noin 1-5 %^{139, 140}. Vastaavasti masennustilaa sairastavilla uniapnean esiintyvyys näyttäisi olevan yleisväestöä suurempi¹³ ja tuoreimman meta-analyysin mukaan obstruktiivisen uniapnean esiintyvyys masentuneiden joukossa on noin 36 %¹¹. Näin ollen on vielä vaikea vetää siitä johtopäätöksiä, olisiko uniapnea vielä yleisempää lääkeresistenttiä masennusta sairastavien kuin lääkehoidolle ns. normaalisti vastaavien masennuspotilaiden keskuudessa. Katsauksen viimeinen artikkeli (IV) antoi kuitenkin mielenkiintoisia viitteitä siitä, että uniapnea saattaisi osaltaan selittää masennuksen lääkeresistenssiä merkittävästikin, sillä kyseisen tutkimuksen potilaista uniapneaa sairastamattomat saivat selvästi uniapneaa sairastavia useammin suotuisan vasteen masennuksen lääkehoidolle.

Tämän katsauksen toisena tavoitteena oli tarkastella, mitkä taustatekijät vaikuttaisivat olevan yhteydessä uniapnean esiintyvyyteen nimenomaan lääkeresistenttiä masennusta sairastavilla potilailla. Tämän katsauksen perusteella miessukupuoli, ikä, lihavuus, diabetes, verenpainetauti sekä aikaisempi masennusjakso ja masennuslääkehoito olivat yhteydessä suurempaan uniapnean riskiin lääkeresistenttiä masennusta sairastavilla. Miessukupuolen, keski-ikä ja lihavuuden osuus uniapnealle altistavina tekijöinä on todistettu vakuuttavasti myös muissa aikaisemmissä tutkimuksissa¹⁴¹. Lisäksi myös diabeteksen ja verenpainetaudin on todettu olevan uniapnean yleisiä liitännäissairauksia, joten näiltä osin tämän katsauksen havainnot ovat linjassa aikaisempien

raporttien kanssa. Tämän katsauksen havainnot obstruktiivisen uniapnean riskitekijöiden ja liitännäissairauksien osalta tukevat niin ikään aikaisempien tutkimusten löydöksiä.^{142,143} Tämän katsauksen suurta vaihtelua uniapnean esiintyvyydessä eri tutkimusten välillä selittävät todennäköisesti erilaiset tutkimusasetelmat, otoskokojen ja tutkimuspopulaatioiden vaihtelu eri tutkimuksissa, erilaiset määritelmät sekä uniapnean että lääkeresistentin masennuksen suhteen, erilaiset menetelmät sairauksien diagnostiikassa, sekä erot tutkittavien liitännäissairauksien huomioinnissa. Katsaukseen sisältyvien tutkimusten pienen määrän ja potentiaalisesti merkittävän harhankin vuoksi obstruktiivisen uniapnean esiintyvyyttä lääkeresistenttiä masennusta sairastavilla ei kannata yrittää arvioida tarkemmin tämän katsauksen tulosten perusteella. Sen sijaan voidaan todeta, että uniapnean riskin pitäminen mielessä, mahdollisena (osa)selittäjänä masennuksen lääkeresistentille luonteelle, on edelleen -ja kenties enenevästi väestön vanhetessa ja ylipaino-ongelmien kasvaessa- varsin suositeltavaa.

Tässä katsauksessa oli lukuisia rajoituksia, mutta tärkeimmät lienevät julkaistujen artikkelien vähäisyys ja niiden luotettavuus pääkysymyksen (uniapnean esiintyvyyden lääkeresistentissä masennuksessa) tutkimiseksi. Lisäksi tutkimukset eivät olleet keskenään vertailukelpoisia. Lisäksi osa tutkimuksista oli retrospektiivisiä, jolloin haasteeksi muodostui tunnistaa masennuksen ja uniapnean diagnoosihetkien ajallinen yhteys¹³⁰. Kahden tutkimuksen aineisto oli peräisin aikaisemmista tutkimuksista, jolloin ensinnäkään tutkimusmenetelmät ja toisekseen myöskään vastemuuttajat eivät olleet ihanteellisia ajatellen tämän katsauksen päätavoitetta. Tutkimukset olivat aineistoiltaan valikoituneita, osin epäsuotuisasti tämän katsauksen kysymyksenasettelua ajatellen, koska mm. tutkittavien ikäjakaumat tai tutkimusten sisäänotto- ja poissulkukriteerit eivät ole olleet kaikilta osin soveltuvimmat.^{129,132} Lisäksi johtopäätösten tekemistä rajoittavat myös tutkimusten erilaiset tavat määritellä ja mitata obstruktiivista uniapneaa ja masennusta. Kaikissa katsaukseen valikoituneissa tutkimuksissa masennuksen diagnoosi vaikutti kyllä luotettavalta, koska se pohjautui ammattilaisen suorittamaan strukturoituun haastatteluun, jonka perustana oli DSM- tai ICD-luokitus. Sen sijaan masennuksen lääkeresistentin luonteen toteaminen vaihteli ja uniapnean määritelmä oli niin ikään kirjava eri tutkimusten välillä. Kahdessa tutkimuksessa potilaiden uniapnean diagnoosin teossa oli hyödynnetty unipolygrafiaturkimusta ja ennen unipolygrafiaa suoritettua ESS-kyselyä. Näiltä osin diagnostiikka vaikutti asianmukaiselta. Kuitenkin toisessa näistä tutkimuksista obstruktiivisen uniapnean määritelmän täyttymiseksi AHI-arvon tuli olla yli 10/h, jolloin osa uniapneaa sairastavista saattoi jäädä tunnistamatta ja tämän vuoksi uniapnean esiintyvyydsarvio lääkeresistenttiä masennusta sairastavilla saattoi olla pienempi kuin tutkimuksessa, jossa uniapnean diagnoosin raja-arvona käytettiin AHI-arvoa $\geq 5/h$.^{129,130} Tutkimuksissa ei

myöskään selvästi raportoitu, miten potilaiden uniapneaan viittaavat oireet oli huomioitu diagnoosin asettamisen yhteydessä. Yhdessä katsauksen tutkimuksista obstruktiivisen uniapnean määritelmä perustui vuorostaan siihen, että potilas raportoi tutkijoille sairastavansa obstruktiivista uniapneaa, jonka diagnostiikassa oli käytetty unipolygrafiaa. Samaisessa tutkimuksessa ei myöskään raportoitu tutkittavien käyttämää uniapnean hoitomenetelmää tai siihen sitoutumista.¹³² Tällöin on saattanut tulla väärinkäsityksiä uniapnean diagnoosista, eikä uniapnean vaikeusastetta kyetty arvioimaan. Yksi tutkimuksista taas ei lähestynyt obstruktiivista uniapneaa diagnostisten kriteerien kautta, vaan arvioi potilaan uniapneariskiä BQ-kyselyllä, mikä jossain määrin sekoittanee esiintyvyyssarviota¹³¹. Kahdessa tutkimuksessa osa tutkittavista oli unikeskuksen potilaita, jolloin todennäköisyys uniapnean löytymiseen näiltä potilailta lienee huomattavasti suurempi kuin niiltä potilailta, jotka ovat olleet ainoastaan psykiatrisen poliklinikan potilaina^{129,130}. Lisäksi tutkimukset olivat otoskoiltaan pääasiassa pieniä, jolloin on hyvin mahdollista, että hienovaraisemmat erot eri ryhmien välillä ovat saattaneet jäädä havaitsematta. Yleistettävissä tulokset eivät ole, aiemmin mainituista rajoituksista johtuen. Lisäksi useassa tutkimuksessa potilailla oli ennestään obstruktiivisen uniapnean riskitekijöitä ja liitännäissairauksia kuten lihavuutta, verenpainetautia sekä diabetesta, ja näiden huomioiminen sekä tutkittavien valikoitumisessa että tilastollisissa menetelmissä oli vaihtelevaa. Toisaalta liitännäissairauksien huomioiminen tutkimuksissa on usein hankalaa, koska masennuksella ja obstruktiivisella uniapnealla on useita yhteisiä riskitekijöitä ja liitännäissairauksia. Näiden tekijöiden liiallinenkaan kontrollointi tutkimuksissa ei näin ollen ole mielekästä. Sekä obstruktiivisen uniapnean että masennuksen taustalla patofysiologiassa on osoitettu olevan systeeminen krooninen matala-asteinen tulehdusprosessi, jonka on ajateltu selittävän masennuksen ja uniapnean yhteisiä liitännäissairauksia kuten metabolista oireyhtymää, sekä sydän- ja verisuonisairauksia^{144, 145, 146, 147}. Lisäksi lääkeresistenttiä masennusta sairastavat tutkitaan perusteellisesti muun muassa somaattisten taustatekijöiden kartoittamiseksi, jolloin todennäköisyys sille, että obstruktiivinen uniapnea diagnosoidaan, on suurempi kuin muilla masennuspotilailla tai yleisväestössä. Tällöin tutkimusaineistoihin päätyy todennäköisemmin vähemmän aiemmin diagnosoimatonta uniapneaa, jolloin uniapnean esiintyvyyssarvio lääkeresistenttiä masennusta sairastavilla potilailla saattaa jäädä todellisuutta alhaisemmaksi.

Tämän systemaattisen katsauksen metodologisena heikkoutena oli myös pelkkien englanninkielisten artikkelien hyväksyminen katsaukseen. Kirjallisuushaku suoritettiin ainoastaan kolmessa eri tietokannassa, minkä vuoksi sopivia julkaisuja saattoi jäädä löytymättä. Lisäksi katsauksen kirjallisuushaun tuottamat julkaisut seulottiin ainoastaan yhden tutkijan toimesta, jolloin on olemassa riski sopivien julkaisujen menetyksille. Toisaalta toinen tutkija (ohjaaja) osallistui sekä

hakulausekkeen muodostamiseen että seulonnan läpäisseiden tutkimusten jatkotarkasteluun, mikä vähentänee tulkintavirheiden riskiä näiden osalta.

Huolimatta tämän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen rajoituksista työn perusteella voi päätellä, että obstruktiivisen uniapnean esiintyvyydestä lääkeresistenttiä masennusta sairastavien joukossa ei tiedetä vielä riittävästi. Obstruktiivisen uniapnean esiintyvyys masennusta sairastavilla potilailla (ottamatta kantaa sen lääkeresistenttiteen) on kiistatta suurempi kuin muussa väestössä^{13, 11}. Näin ollen voidaan pitää todennäköisenä, että myös lääkeresistenteillä masennuspotilailla obstruktiivinen uniapnea on alidiagnosoitu sairaus. Masennusta hoitavien tahojen tulisikin kriittisesti arvioida jokaisen masennusta sairastavan potilaan kohdalla obstruktiivisen uniapnean mahdollisuutta etenkin silloin, kun potilaalla esiintyy uniapneaan viittaavia oireita tai riskitekijöitä tai liittännäissairauksia, sekä silloin, kun masennusta sairastava potilas ei saa riittävästä vastetta masennuksen asianmukaiselle hoidolle. Tämän työn perusteella uniapneaa ennustavia riskitekijöitä lääkeresistenttiä masennusta sairastavalla potilaalla ovat lihavuus, keski-ikä, miessukupuoli, diabetes, verenpainetauti, sekä aikaisempi masennusjakso ja masennuslääkehoito. Uniapnea saattaa olla merkittävästikin yleisempää lääkeresistenttiä masennusta sairastavien joukossa kuin yleisväestössä, mutta tämän varmistamiseksi jatkossa tarvitaan laadukkaita prospektiivisiä tutkimuksia, jotka kohdistetaan lääkeresistenttiä masennusta sairastavaan väestöön. Tulevien tutkimusten suunnittelussa tulee huomioida etenkin riittävä otoskoko, tutkittavien valikoimattomuus, sekoittavien tekijöiden hallinta sekä selkeät ja yleisesti hyväksytyt määritelmät masennukselle ja obstruktiiviselle uniapnealle, jotka pohjautuvat ajan tasalla oleviin ICD- ja DSM- tai ICD-luokitusten kriteereihin.

5. LÄHDELUETTELO

1. James, S. L. *et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* **392**, 1789–1858 (2018).
2. Ferrari, A. J. *et al.* Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: A systematic review of the epidemiological literature. *Psychol. Med.* **43**, 471–481 (2013).
3. Kessler, R. C. & Bromet, E. J. The Epidemiology of Depression Across Cultures. *Annu. Rev. Public Health* **34**, 119–138 (2013).
4. Pirkola, S. P. *et al.* DSM-IV mood-, anxiety- and alcohol use disorders and their comorbidity in the Finnish general population. Results from the Health 2000 Study. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* **40**, 1–10 (2005).
5. Mental disorders and comorbidity in suicide. *Am. J. Psychiatry* **150**, 935–940 (1993).
6. Suomen virallinen tilasto (SVT): Kuolemansyyt [verkkojulkaisu]. ISSN=1799-5051. 2016, 1. Kuolemansyyt 2016. Helsinki: Tilastokeskus [viitattu: 21.2.2020]. Saantitapa: http://www.stat.fi/til/ksyyt/2016/ksyyt_2016_2017-12-29_kat_001_fi.html.
7. Yearbook, S. & Pensioners, O. F. Tilasto Suomen eläkkeensaajista 2013. (2013).
8. Peppard, P. E. *et al.* Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol.* **177**, 1006–1014 (2013).
9. Young, T. *et al.* The Occurrence of Sleep-Disordered

- Breathing among Middle-Aged Adults. *N. Engl. J. Med.* **328**, 1230–1235 (1993).
10. Jordan, A. S., McSharry, D. G. & Malhotra, A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* **383**, 736–747 (2014).
 11. Stubbs, B. *et al.* The prevalence and predictors of obstructive sleep apnea in major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* **197**, 259–267 (2016).
 12. BaHammam, A. S. *et al.* Comorbid depression in obstructive sleep apnea: an under-recognized association. *Sleep Breath.* **20**, 447–456 (2016).
 13. Gupta, M. A. & Simpson, F. C. Obstructive sleep apnea and psychiatric disorders: A systematic review. *J. Clin. Sleep Med.* **11**, 165–175 (2015).
 14. Schramm, E., Klein, D. N., Elsaesser, M., Furukawa, T. A. & Domschke, K. Review of dysthymia and persistent depressive disorder: history, correlates, and clinical implications. *The Lancet Psychiatry* **7**, 801–812 (2020).
 15. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2021. Depressio. Käypä hoito -suositus. Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi (2021).
 16. Sullivan, P. F., Neale, M. C. & Kendler, K. S. Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *Am. J. Psychiatry* **157**, 1552–1562 (2000).
 17. Markkula, N. & Suvisaari, J. Masennushäiriöiden esiintyvyys, riskitekijät ja ennuste. *Duodecim* **14:1–28**, (2017).
 18. Bowlby, J. *Attachment and loss. Vol 2: Separation.* New York: Basic Books. (1973).
 19. Hammen, C. Risk Factors for Depression : An Autobiographical Review. *Annu. Rev. Clin. Psychol* (2018).
 20. Kendler, K. S. & Gardner, C. O. Sex Differences in the Pathways to Major Depression: A Study of Opposite-Sex Twin Pairs. *Am. J. Psychiatry* **171**, 426–435 (2014).
 21. Pedersen, C. B. *et al.* A Comprehensive Nationwide Study of the Incidence Rate and Lifetime Risk for Treated Mental Disorders. *JAMA Psychiatry* **71**, 573–581 (2014).
 22. Kupfer, D. J., Frank, E. & Phillips, M. L. Major depressive disorder : new clinical , neurobiological , and treatment perspectives. *Lancet* **379**, 1045–1055 (2012).
 23. Malhi, G. S. & Mann, J. J. Depression. *Lancet* **392**, 2299–2312 (2018).
 24. World Health Organization. ICD-10 : international statistical classification of diseases and related health problems : tenth revision, 2nd ed. World Health Organization. (2004).
 25. John Rush, A. *et al.* Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* **163**, 1905–1917 (2006).
 26. Bauer, M. *et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015. *World J. Biol. Psychiatry* **16**, 76–95 (2015).
 27. Sackeim, H. A. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J. Clin. Psychiatry* **62**, 10–17+35 (2001).
 28. Souery D, Papakostas GI, T. M. Treatment-resistant depression. *J. Clin Psychiatry.* **67**, 16–22 (2006).
 29. Fava, M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol. Psychiatry* **53**, 649–659 (2003).
 30. Gaynes, B. N. *et al.* Defining treatment-resistant depression. *Depress. Anxiety* **37**, 134–145 (2020).
 31. Bennabi, D. *et al.* Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the foundation FondaMental. *BMC Psychiatry* **19**, 1–12 (2019).
 32. Taiminen, T. Lääkeresistentin masennuksen hoito. *Duodecim.* **129**, 2149–2156 (2013).
 33. Kessler, D. S. *et al.* Mirtazapine added to SSRIs or SNRIs for treatment resistant depression in primary care: Phase III randomised placebo controlled trial (MIR). *BMJ* **363**, (2018).
 34. Nierenberg, A. A. *et al.* A comparison of lithium and T3 augmentation following two failed medication treatments for depression: A STAR*D report. *Am. J. Psychiatry* **163**, 1519–1530 (2006).
 35. Strawbridge, R. *et al.* Augmentation therapies for treatment-resistant depression: Systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* **214**, 42–51 (2019).
 36. Cuijpers, P., Dekker, J., Hollon, S. D. & Andersson, G. Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: A meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* **70**, 1219–1229 (2009).
 37. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* **361**(9360), 799–808 (2003). Summary Background We aimed to review published work for the efficacy and safety of electroconvulsive therapy (ECT) with simulated ECT, ECT versus pharmacotherapy, and different forms of ECT for patients with depressive illness. *Artic. Lancet* • **361**, 799–808 (2017).
 38. Voineskos, D., Daskalakis, Z. J. & Blumberger, D. M. Management of treatment-resistant depression: Challenges and strategies. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **16**, 221–234 (2020).
 39. Jääskeläinen, S. & Taiminen, T. Sarjamagneettistimulaation (rTMS) mahdollisuudet kivun ja neurologisten potilaiden hoidossa. *Suom. Lääkäril.* **75**, 2845–2850 (2020).
 40. Tero Taiminen ja Satu K. Jääskeläinen. Sarjamagneettistimulaation mahdollisuudet psykiatriassa ja tulevaisuuden näkymät. *Suom. Lääkäril.* **75**, 2853–2858 (2020).
 41. Berlim, M. T., Van Den Eynde, F., Tovar-Perdomo, S. & Daskalakis, Z. J. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol. Med.* **44**, 225–239 (2014).
 42. Sehatzadeh, S. *et al.* Unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: A meta-analysis of randomized controlled trials over 2 decades. *J. Psychiatry Neurosci.* **44**, 151–163 (2019).
 43. Sassano-Higgins, S., Baron, D., Juarez, G., Esmaili, N. & Gold, M. a Review of Ketamine Abuse and Diversion. *Depress. Anxiety* **33**, 718–727 (2016).
 44. Fava, M. *et al.* Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). *Mol. Psychiatry* **25**, 1592–1603 (2020).
 45. Murrough, J. W. *et al.* Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: A two-site randomized controlled trial. *Am. J. Psychiatry* **170**, 1134–1142 (2013).
 46. Phillips, J. L. *et al.* Single, repeated, and maintenance ketamine infusions for treatment-resistant depression: A randomized controlled trial. *Am. J. Psychiatry* **176**, 401–409 (2019).
 47. Ruberto, V. L., Jha, M. K. & Murrough, J. W. Pharmacological Treatments for Patients with Treatment-Resistant Depression. *Pharmaceuticals* **Jun 4**, (2020).
 48. Kishimoto, T. *et al.* Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-d-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: A meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories. *Psychol. Med.* **46**, 1459–1472 (2016).
 49. Taiminen, T. Ketamine as treatment for depression. *Duodecim.* **133**, 52–60 (2017).
 50. Singh, J. B. *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression. *Am. J. Psychiatry* **173**, 816–826 (2016).
 51. Grunebaum, M. F. *et al.* Ketamine for rapid reduction of

- suicidal thoughts in major depression: A midazolam-controlled randomized clinical trial. *Am. J. Psychiatry* **175**, 327–335 (2018).
52. Montgomery, S. A. & Åsberg, M. A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *Br. J. Psychiatry* **134**, 382–389 (1979).
 53. Dold, M., Bartova, L. & Kasper, S. Treatment response of add-on esketamine nasal spray in resistant major depression in relation to add-on second-generation antipsychotic treatment. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **23**, 440–445 (2020).
 54. Bahji, A., Vazquez, G. H. & Zarate, C. A. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* **278**, 542–555 (2021).
 55. Dempsey, J. A., Veasey, S. C., Morgan, B. J. & O'Donnell, C. P. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol. Rev.* **90**, 47–112 (2010).
 56. Shah, N. & Roux, F. The Relationship of Obesity and Obstructive Sleep Apnea. *Clin. Chest Med.* **30**, 455–465 (2009).
 57. Eikermann, M. *et al.* The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. *Chest* **131**, 1702–1709 (2007).
 58. Dancey, D. R., Hanly, P. J., Soong, C., Lee, B. & Hoffstein, V. Impact of menopause on the prevalence and severity of sleep apnea. *Chest* **120**, 151–155 (2001).
 59. Lin, T. Y. *et al.* Risk of developing obstructive sleep apnea among women with polycystic ovarian syndrome: a nationwide longitudinal follow-up study. *Sleep Med.* **36**, 165–169 (2017).
 60. Saaresranta, T. & Polo, O. Hormones and breathing. *Chest* **122**, 2165–2182 (2002).
 61. Kawashima, S. *et al.* Craniofacial morphology in preschool children with sleep-related breathing disorder and hypertrophy of tonsils. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* **91**, 71–77 (2002).
 62. Yumino, D. *et al.* Nocturnal rostral fluid shift: A unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation* **121**, 1598–1605 (2010).
 63. Burgos-Sanchez, C. *et al.* Impact of Alcohol Consumption on Snoring and Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol. - Head Neck Surg. (United States)* **163**, 1078–1086 (2020).
 64. Myers, K. A., Mrkobrada, M. & Simel, D. L. Does this patient have obstructive sleep apnea? The rational clinical examination systematic review. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **310**, 731–741 (2013).
 65. Malhotra A, W. D. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* **Jul 20**, 237–45 (2002).
 66. Epstein, L. J. *et al.* Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J. Clin. Sleep Med.* **5**, 263–276 (2009).
 67. Mold, J. W. *et al.* Identification by primary care clinicians of patients with obstructive sleep apnea: A practice-based research network (PBRN) study. *J. Am. Board Fam. Med.* **24**, 138–145 (2011).
 68. Drager, L. F., McEvoy, R. D., Barbe, F., Lorenzi-Filho, G. & Redline, S. Sleep apnea and cardiovascular disease: Lessons from recent trials and need for team science. *Circulation* **136**, 1840–1850 (2017).
 69. Pedrosa, R. P. *et al.* Obstructive sleep apnea: The most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* **58**, 811–817 (2011).
 70. Darien, I. *The international classification of sleep disorders (ICSD-3). American Academy of Sleep Medicine* (2014).
 71. Berry, R. B. *et al.* Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *J. Clin. Sleep Med.* **8**, 597–619 (2012).
 72. Malhotra, R. K. *et al.* Polysomnography for Obstructive Sleep Apnea Should Include Arousal-Based Scoring: An American Academy of Sleep Medicine Position Statement. *J. Clin. Sleep Med.* **14**, 1245–1247 (2018).
 73. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, S. K. ja S. U. ry:n asettama työryhmä. Uniapnea (obstruktiivinen uniapnea aikuisilla). Käypä hoito -suositus. *Suom. Lääkäris. Duodecim* (2017).
 74. Chung, F., Abdullah, H. R. & Liao, P. STOP-bang questionnaire a practical approach to screen for obstructive sleep apnea. *Chest* **149**, 631–638 (2016).
 75. Chung, F. *et al.* High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Br. J. Anaesth.* **108**, 768–775 (2012).
 76. Chiu, H. Y. *et al.* Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* **36**, 57–70 (2017).
 77. Senaratna, C. V. *et al.* Validity of the Berlin questionnaire in detecting obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* **36**, 116–124 (2017).
 78. Johns, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep* **14**, 540–545 (1991).
 79. Morin, C. M., Belleville, G., Bélanger, L. & Ivers, H. The insomnia severity index: Psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep* **34**, 601–608 (2011).
 80. Joosten, S. A., O'Driscoll, D. M., Berger, P. J. & Hamilton, G. S. Supine position related obstructive sleep apnea in adults: Pathogenesis and treatment. *Sleep Med. Rev.* **18**, 7–17 (2014).
 81. Lee, S. A., Paek, J. H., Chung, Y. S. & Kim, W. S. Clinical features in patients with positional obstructive sleep apnea according to its subtypes. *Sleep Breath.* **21**, 109–117 (2017).
 82. RD, C. Effect of Sleep Position on Obstructive Sleep Apnea. *Sleep* **7**, (1984).
 83. Joosten, S. A. *et al.* Phenotypes of patients with mild to moderate obstructive sleep apnoea as confirmed by cluster analysis. *Respirology* **17**, 99–107 (2012).
 84. Oksenberg, A., Silverberg, D. S., Arons, E. & Radwan, H. Positional vs nonpositional obstructive sleep apnea patients: Anthropomorphic, nocturnal polysomnographic, and multiple sleep latency test data. *Chest* **112**, 629–639 (1997).
 85. Richard, W. *et al.* The role of sleep position in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology Head Neck* **263**, 946–950 (2006).
 86. Sunnergren, O., Broström, A. & Svanborg, E. Positional sensitivity as a confounder in diagnosis of severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* **17**, 173–179 (2013).
 87. Chirinos, J. A. *et al.* CPAP, Weight Loss, or Both for Obstructive Sleep Apnea. *N. Engl. J. Med.* **370**, 2265–2275 (2014).
 88. Kushida, C. A. *et al.* Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* **29**, 375–380 (2006).
 89. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, C. C. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* **Jul 19**, (2006).
 90. Marin, J. M., Carrizo, S. J., Vicente, E. & Agusti, A. G. N. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: An observational study. *Lancet* **365**, 1046–1053 (2005).
 91. Povitz, M. *et al.* Effect of Treatment of Obstructive Sleep Apnea on Depressive Symptoms: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med.* **11**, (2014).
 92. Kushida, C. A. *et al.* Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances: An update for 2005. *Sleep* **29**, 240–243 (2006).
 93. Petri, N., Svanholt, P., Solow, B., Wildschjodtz, G. & Winkel, P. Mandibular advancement appliance for obstructive sleep apnoea: Results of a randomised placebo controlled trial using parallel group design. *J. Sleep Res.* **17**, 221–229 (2008).
 94. Garbarino, S. *et al.* Association of Anxiety and Depression in Obstructive Sleep Apnea Patients: A Systematic Review

- and Meta-Analysis. *Behav. Sleep Med.* **18**, 35–57 (2020).
95. Sharafkhaneh, A., Giray, N., Richardson, P., Young, T. & Hirshkowitz, M. Association of psychiatric disorders and sleep apnea in a large cohort. *Sleep* **28**, 1405–1411 (2005).
 96. Chen, Y. H., Keller, J. K., Kang, J. H., Hsieh, H. J. & Lin, H. C. Obstructive sleep apnea and the subsequent risk of depressive disorder: A population-based follow-up study. *J. Clin. Sleep Med.* **9**, 417–423 (2013).
 97. Lu, M. K. *et al.* Sleep apnea is associated with an increased risk of mood disorders: a population-based cohort study. *Sleep Breath.* **21**, 243–253 (2017).
 98. Björnsdóttir, E. *et al.* The prevalence of depression among untreated obstructive sleep apnea patients using a standardized psychiatric interview. *J. Clin. Sleep Med.* **12**, 105–112 (2016).
 99. Nikolakaros, G., Virtanen, I., Markkula, J., Vahlberg, T. & Saaresranta, T. Obstructive sleep apnea in psychiatric outpatients. A clinic-based study. *J. Psychiatr. Res.* **69**, 126–134 (2015).
 100. Harris, M., Glozier, N., Ratnavadivel, R. & Grunstein, R. R. Obstructive sleep apnea and depression. *Sleep Med. Rev.* **13**, 437–444 (2009).
 101. Pandi-Perumal, S. R. *et al.* Clarifying the role of sleep in depression: A narrative review. *Psychiatry Res.* **291**, 113239 (2020).
 102. Goldstein, A. N. & Walker, M. P. The role of sleep in emotional brain function. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* **10**, 679–708 (2014).
 103. Devita, M. *et al.* Obstructive sleep apnea and its controversial effects on cognition. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* **39**, 659–669 (2017).
 104. Palagini, L., Baglioni, C., Ciapparelli, A., Gemignani, A. & Riemann, D. REM sleep dysregulation in depression: State of the art. *Sleep Med. Rev.* **17**, 377–390 (2013).
 105. Lee, S. A., Paek, J. H. & Han, S. H. REM-related sleep-disordered breathing is associated with depressive symptoms in men but not in women. *Sleep Breath.* **20**, 995–1002 (2016).
 106. Saunamäki, T. & Jehkonen, M. Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: A review. *Acta Neurol. Scand.* **116**, 277–288 (2007).
 107. Fleurence R, Williamson R, Jing Y, Kim E, Tran QV, Pikalov AS, T. M. A systematic review of augmentation strategies for patients with major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull.* **42**, 57–90 (2009).
 108. Ejaz, S. M., Khawaja, I. S., Bhatia, S. & Hurwitz, T. D. Obstructive sleep apnea and depression: A review. *Innov. Clin. Neurosci.* **8**, 17–25 (2011).
 109. Luppino, F. S. *et al.* Overweight, Obesity, and Depression: A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Studies. *Arch. Gen. Psychiatry* **67**, 220–229 (2010).
 110. Tufik, S., Santos-Silva, R., Taddei, J. A. & Bittencourt, L. R. A. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* **11**, 441–446 (2010).
 111. Łojko, D., Buzuk, G., Owecki, M., Ruchała, M. & Rybakowski, J. K. Atypical features in depression: Association with obesity and bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* **185**, 76–80 (2015).
 112. Needham, B. L., Epel, E. S., Adler, N. E. & Kiefe, C. Trajectories of change in obesity and symptoms of depression: The cardia study. *Am. J. Public Health* **100**, 1040–1046 (2010).
 113. Marmorstein, N. R., Iacono, W. G. & Legrand, L. Obesity and depression in adolescence and beyond: Reciprocal risks. *Int. J. Obes.* **38**, 906–911 (2014).
 114. Serretti, A. & Mandelli, L. Antidepressants and body weight: A comprehensive review and meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* **71**, 1259–1272 (2010).
 115. Hobzova, M. *et al.* Depression and obstructive sleep apnea. *Neuroendocrinol. Lett.* **38**, 343–352 (2017).
 116. BECK, A. T., WARD, C. H., MENDELSON, M., MOCK, J. & ERBAUGH, J. An Inventory for Measuring Depression. *Arch. Gen. Psychiatry* **4**, 561–571 (1961).
 117. Hamilton, M. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *J. Neurol. Neurosurg. & Psychiatry* **23**, 56 LP-62 (1960).
 118. Habukawa, M. *et al.* Effect of CPAP treatment on residual depressive symptoms in patients with major depression and coexisting sleep apnea: Contribution of daytime sleepiness to residual depressive symptoms. *Sleep Med.* **11**, 552–557 (2010).
 119. Kroenke, K., Spitzer, R. L. & Williams, J. B. W. The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *J. Gen. Intern. Med.* **16**, 606–613 (2001).
 120. Edwards, C. *et al.* Depressive symptoms before and after treatment of obstructive sleep apnea in men and women. *J. Clin. Sleep Med.* **11**, 1029–1038 (2015).
 121. Andrade, C. Mean Difference, Standardized Mean Difference (SMD), and Their Use in Meta-Analysis: As Simple as It Gets. *J. Clin. Psychiatry* **81**, (2020).
 122. Gupta, M. A., Simpson, F. C. & Lyons, D. C. A. The effect of treating obstructive sleep apnea with positive airway pressure on depression and other subjective symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* **28**, 55–68 (2016).
 123. Page, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* **372**, n71 (2021).
 124. Munn, Z., Moola, S., Lisy, K., Riitano, D. & Tufanaru, C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. *JBI Evid. Implement.* **13**, (2015).
 125. Glasgow, M. J., Edlin, R. & Harding, J. E. Comparison of risk-of-bias assessment approaches for selection of studies reporting prevalence for economic analyses. *BMJ Open* **10**, e037324 (2020).
 126. Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, T. C. Chapter 5: Systematic reviews of prevalence and incidence. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBI Man. Evid. Synth.* (2020).
 127. Best, M. W., Fitzpatrick, M., Milev, R., Bowie, C. R. & Jokic, R. Utility of the Berlin questionnaire for predicting obstructive sleep apnea in individuals with treatment-resistant depression. *Sleep Breath.* **17**, 1221–1227 (2013).
 128. Roest, A. M. *et al.* Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and poor response to sertraline in patients with coronary heart disease. *J. Clin. Psychiatry* **73**, 31–36 (2012).
 129. McCall, W. V. *et al.* Prevalence of obstructive sleep apnea in suicidal patients with major depressive disorder. *J. Psychiatr. Res.* **116**, 147–150 (2019).
 130. Robillard, R. *et al.* Sleep-related breathing disturbances in adolescents with treatment resistant depression. *Sleep Med.* **56**, 47–51 (2019).
 131. Khazaie, H. *et al.* Higher risk for obstructive sleep apnea in chronic treatment-resistant depression. *Iran. J. Psychiatry Behav. Sci.* **12**, (2018).
 132. Waterman, L. *et al.* Self-reported obstructive sleep apnea is associated with nonresponse to antidepressant pharmacotherapy in late-life depression. *Depress. Anxiety* **33**, 1107–1113 (2016).
 133. Thase, M. E. & Rush, A. J. When at First You Don't Succeed: Sequential Strategies for Antidepressant Nonresponders. *J Clin Psychiatry* **58**, (1997).
 134. McCall, W. V. *et al.* A multi-site randomized clinical trial to reduce suicidal ideation in suicidal adult outpatients with Major Depressive Disorder: Development of a methodology to enhance safety. *Clin. Trials* **12**, 189–198 (2015).
 135. American Psychiatric Association. *Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-IV.* Washington, DC. (1994).
 136. Beck AT, Steer RA, B. G. BDI II manual. San Antonio. *Psychol. Corp.* (1996).
 137. Marcus, C. L. *et al.* Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Pediatrics* **130**, 576 LP-584 (2012).
 138. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, S. K. Using the Berlin Questionnaire To Identify Patients at Risk for the Sleep Apnea Syndrome. *Ann Intern Med.* **5**, 485–491

- (1999).
139. Li, A. M. *et al.* Epidemiology of obstructive sleep apnoea syndrome in Chinese children: a two-phase community study. *Thorax* **65**, 991 LP-997 (2010).
 140. Bixler, E. O. *et al.* Sleep Disordered Breathing in Children in a General Population Sample: Prevalence and Risk Factors. *Sleep* **32**, 731–736 (2009).
 141. Young, T., Skatrud, J. & Peppard, P. E. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea. *Jama* **291**, 2013–2016 (2004).
 142. Xia, W. *et al.* Relationship between obstructive sleep apnoea syndrome and essential hypertension: a dose–response meta-analysis. *Sleep Med.* **47**, 11–18 (2018).
 143. Qie, R. *et al.* Obstructive sleep apnea and risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *J. Diabetes* **12**, 455–464 (2020).
 144. Vgontzas, A. N. *et al.* Sleep Apnea and Daytime Sleepiness and Fatigue: Relation to Visceral Obesity, Insulin Resistance, and Hypercytokinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **85**, 1151–1158 (2000).
 145. Goldberger, J. J. *et al.* American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. *Circulation* **118**, 1497–1518 (2008).
 146. Dowlati, Y. *et al.* A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol. Psychiatry* **67**, 446–457 (2010).
 147. Vancampfort, D. *et al.* Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables. *Psychol. Med.* **44**, 2017–2028 (2014).