

**Emma Oksanen**

PsK

Helsingin yliopisto,
psykologian ja logopedian
osasto**Aleksi J. Sihvonen**

LT, tutkijatohtori

Helsingin yliopisto,
psykologian ja logopedian
osasto, kognitiivisen
aivotutkimuksen
yksikkö ja University of
Queensland, School of
Health and Rehabilitation
Sciences, Queensland
Aphasia Research Centre
ja UQ Centre for Clinical
Research**Hasse Karlsson**

LT, FM, integratiivisen

neurotieteen ja
psykiatrian professori,
ylilääkäriTurun yliopisto ja VSSHP,
psykiatria**Teppo Särkämö**

PsT, dosentti,

neuropsykologian
apulaisprofessoriHelsingin yliopisto,
psykologian ja logopedian
osasto, kognitiivisen
aivotutkimuksen yksikkö**KIRJALLISUUTTA**

- 1 Suomalaisen Lääkäriseuran
Duodecim:n ja Suomen Psyki-
atriyhdistys ry:n asettama
työryhmä. Depressio. Käypä
hoito -suositus. (siteerattu
27.9.2021).
www.kaypahoito.fi
- 2 Schmaal L, Hibar DP, Sämann
PG ym. Cortical abnormali-
ties in adults and ado-
lescents with major
depression based on brain
scans from 20 cohorts
worldwide in the ENIGMA
Major Depressive Disorder
Working Group. *Mol Psychiatry*
2017;22:900–9.

Liiteaineisto**verkkoversiossa**www.laakarilehti.fi

SLL 18/2022

VERTAISARVIOITU
KOLLEGIALT GRANSKAD
PEER-REVIEWED
www.tsv.fi/tunnus

Masennuksesta toipuminen ja masennushoidot muokkaavat aivojen rakennetta

- Masennuksen patofysiologiaan liittyy aivojen rakenteellisia poikkeavuuksia ja neuroplastisuuden heikkenemistä.
- Rakenteellisten aivokuvantamistutkimusten mukaan masennuksesta toipuminen, masennuslääkitys sekä useat ei-farmakologiset hoitomenetelmät vaikuttavat aivojen rakenteeseen.
- Rakenteellisia muutoksia on havaittu etenkin limbisillä alueilla, etuotsalohkon aivokuorella sekä niitä yhdistävissä valkean aineen radoissa.
- Kyseiset alueet ovat oleellisia masennukseen liittyvien emotionaalisten ja kognitiivisten prosessien kannalta.
- Erilaiset hoitomuodot saavat aikaan varsin samankaltaisia muutoksia aivojen rakenteessa, mikä viittaa yhteisiin neuroplastisiin taustamekanismeihin.

MASENNUS ON Suomessa yleisin ja kansanterveyden kannalta merkittävin mielenterveyden häiriö (1). Psykologisten ja sosiaalisten tekijöiden ohella masennuksen taudinkuvaan liittyy olennaisesti myös biologisia tekijöitä, kuten neurokemiallisen toiminnan ja aivojen rakenteen poikkeavuuksia (1).

Masennukseen sairastuneiden aivoissa on aivokuvantamistutkimuksissa havaittu rakenteellisia poikkeavuuksia hippokampuksessa, useilla etuotsalohkon aivokuoren alueilla, pih-tipoimun etu- ja takasissa, aivosaaressa (insula), ohimolohkossa ja mantelitimakkeessa (2–4). Lisäksi poikkeavuuksia on havaittu useissa edellä mainittuja alueita yhdistävissä valkean aineen radastoissa, kuten aivokurkiaisien etuosassa sekä limbisissä (cingulum, fornix) ja ventraalisissa (inferior longitudinal fasciculus, ILF; inferior fronto-occipital fasciculus, IFOF) radastoissa (5,6).

Rakenteellisten poikkeavuuksien pysyvyydestä ei ole vielä tarkkaa tietoa. On kuitenkin viitteitä siitä, että masennuksesta toipumiseen ja masennushoitoon liittyy korjaavia muutoksia aivojen rakenteessa. Näitä muutoksia käsitellään tässä artikkelissa.

Masennuksen patogeneesiin ajatellaan liittyvän heikentymistä neuroplastisuudessa (7)

eli aivojen kyvyssä muovautua toiminnallisesti ja rakenteellisesti muun muassa kasvun tai uudelleenjärjestäytymisen kautta. Masennukseen liittyvä pitkittynyt psyykinen ja fysiologinen kuormitus (stressi) heikentää aivojen muovautuvuutta muun muassa vähentämällä hermokasvutekijöiden synteesiä ja toimintaa, jota tarvitaan uusien synapsien muodostumiseen ja hermoverkostojen ylläpitämiseen (8).

Rakenteellisten poikkeavuuksien pysyvyydestä ei ole tarkkaa tietoa.

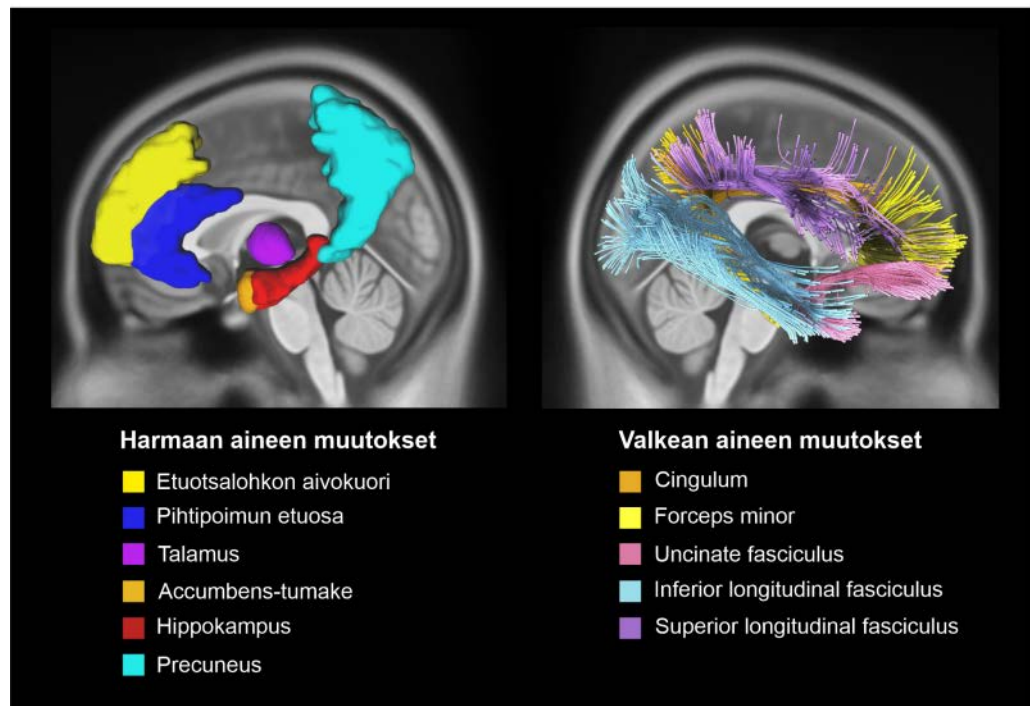
Aivojen muovautuvuuden lisääntymisellä ajatellaan puolestaan olevan merkittävä rooli masennuksesta toipumisessa (9). Aivojen muovautuvuuteen vaikuttanut pitkittynyt kuormitus voi lieventyä esimerkiksi vaikean elämäntilanteen väistytessä tai tunnetaitojen kehittyessä. Elämäntilanteiden perusteella tiedetään, että myös masennuslääkkeet vaikuttavat aivojen muovautuvuuteen muun muassa lisäämällä hermokasvutekijöiden soluviestin-

- 3 Schmaal L, Veltman DJ, van Erp TGM ym. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Mol Psychiatry* 2016;21:806–12.
- 4 Kim H, Han K-M, Choi KW ym. Volumetric alterations in subregions of the amygdala in adults with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2021;295:108–15.
- 5 Van Velzen LS, Kelly S, Isaev D ym. White matter disturbances in major depressive disorder: a coordinated analysis across 20 international cohorts in the ENIGMA MDD working group. *Mol Psychiatry* 2020;25:1511–25.
- 6 Liao Y, Huang X, Wu Q ym. Is depression a disconnection syndrome? Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in patients with MDD. *J Psychiatry Neurosci* 2013;38:49–56.
- 7 Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:88–109.
- 8 Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science* 2012;338:68–72.
- 9 Price RB, Duman R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. *Mol Psychiatry* 2020;25:530–43.
- 10 Casarotto PC, Gyrych M, Fred SM ym. Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. *Cell* 2021;184:1299–313.
- 11 Arnone D, McKie S, Elliott R ym. State-dependent changes in hippocampal grey matter in depression. *Mol Psychiatry* 2013;18:1265–72.
- 12 Salvatore G, Nugent AC, Lemaitre H ym. Prefrontal cortical abnormalities in currently depressed versus currently remitted patients with major depressive disorder. *NeuroImage* 2011;54:2643–51.
- 13 Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender R ym. Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1156–65.
- 14 Phillips JL, Batten LA, Tremblay P, Aldosary F, Blier P. A prospective, longitudinal study of the effect of remission on cortical thickness and hippocampal volume in patients with treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015;18:1–9.

KUVA 1.

Masennuksesta toipumiseen ja masennuksen hoitoon liitetty muutokset aivoissa

Rakenteelliset muutokset näkyvät aivokuvantamistutkimuksissa aivojen harmaassa aineessa ja valkean aineen radastoissa.



tää (10), mikä voi johtaa uusien synapsien muodostumiseen ja hermostojen toiminnan kuntoutumiseen (9).

Viimeaikaiset kliiniset aivokuvantamistutkimukset ovat tuoneet uutta tietoa siitä, miten masennuksesta toipuminen ja eri masennushoitojen vaikutukset näkyvät aivojen rakenteissa. Tutkimuksissa on kartoitettu masennuspotilaiden ja verrokkien harmaan aineen tilavuutta tai aivokuoren paksuutta eri aivorakenteissa muun muassa vokselpohjaisella morfometrialla (VBM). Valkean aineen radastojen ominaisuuksia on kartoitettu diffuusion tensorikuvantamisella (DTI) ja traktografialla.

Masennuksesta toipumisen vaikutus aivojen rakenteeseen

Masennuksesta toipumisen vaikutusta aivojen rakenteeseen on tutkittu vertailemalla masentuneita, masennuksesta toipuneita (tai remissiovaiheessa olevia) ja terveitä verrokkeja poikittais- ja pitkittäistutkimuksissa. Poikittais- ja pitkittäistutkimuksissa on havaittu, että masennuksesta toipuneilla on suurempi harmaan aineen tilavuus hippokampuksessa (11), etuotsalohkon aivokuoren yläosassa, pihtipoimun etuosassa sekä päälakilohkon sisä- ja alaosaissa

(12) masentuneisiin verrattuna. Toipuneiden ja terveiden verrokkien välillä ei havaittu rakenteellisia eroja.

Masennuksen patogeneesiin ajatellaan liittyvän neuroplastisuuden heikentymistä.

Pitkittäistutkimuksissa on vastaavasti raportoitu, että 1–3 vuoden seurannan aikana masennuksesta toipuneilla harmaan aineen tilavuus kasvaa hippokampuksessa (13,14) sekä pihtipoimun etuosassa ja etuotsalohkon aivokuoren yläosassa (13). Myös aivokuoren paksuus lisääntyy etuotsalohkon ala- ja keskiosissa sekä ohimolohkon alaosaissa (14) verrattuna edelleen masentuneisiin.

Masennuksesta toipumiseen on DTI-pitkittäistutkimuksissa liitetty myös valkean aineen radastojen rakenteellista eheyttä kuvaavien parametrien, kuten anisotropian tai diffuusiivisuuden, muutoksia etenkin limbisissä radastoissa, kuten pihtipoimua ja ohimolohkon sisäosia (mukaan lukien hippokampusta) yhdistä-

- 15 Bracht T, Jones DK, Müller TJ, Wiest R, Walther S. Limbic white matter microstructure plasticity reflects recovery from depression. *J Affect Disord* 2015;170:143–9.
- 16 Doolin K, Andrews S, Carballido A ym. Longitudinal diffusion weighted imaging of limbic regions in patients with major depressive disorder after 6 years and partial to full remission. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2019;287:75–86.
- 17 Reppe J, Mauritz M, Meinert S ym. Severity of current depression and remission status are associated with structural connectome alterations in major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2020;25:1550–8.
- 18 Kraus C, Ganger S, Losak J ym. Gray matter and intrinsic network changes in the posterior cingulate cortex after selective serotonin reuptake inhibitor intake. *Neuroimage* 2014;84:236–44.
- 19 Smith R, Chen K, Baxter L, Fort C, Lane RD. Antidepressant effects of sertraline associated with volume increases in dorsolateral prefrontal cortex. *J Affect Disord* 2013;146:414–9.
- 20 Kong L, Wu F, Tang Y ym. Frontal-subcortical volumetric deficits in single episode, medication-naïve depressed patients and the effects of 8 weeks Fluoxetine treatment: a VBM-DARTEL study. *PLoS One* 2014;9:e79055.
- 21 Yang J, Hellerstein DJ, Chen Y ym. Gray matter reorganization underpinnings of antidepressant treatment of persistent depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2021;43:129–38.
- 22 Bansal R, Hellerstein DJ, Peterson BS. Evidence for neuroplastic compensation in the cerebral cortex of persons with depressive illness. *Mol Psychiatry* 2018;23:375–83.
- 23 Vythilingam M, Vermetten E, Anderson GM ym. Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: effects of treatment. *Biol Psychiatry* 2004;56:101–12.
- 24 Suh JS, Minuzzi L, Cudney LE ym. Cerebral cortical thickness after treatment with desvenlafaxine succinate in major depressive disorder. *Neuroreport* 2019;30:378–82.
- 25 Davis AD, Hassel S, Arnott SR ym. White matter indices of medication response in major depression: a diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2019;4:913–24.

vässä cingulum-radastossa sekä ohimolohkon etuosaa ja otsalohkon alaosa yhdistävässä uncinate fasciculus (UF) -radastossa (15,16).

Laajassa traktografiatutkimuksessa todettiin, ettei masennuksesta toipumiseen liity koko aivoverkoston kattavia muutoksia valkeassa aineessa, mutta korkeammat anisotropian tasot aivosaaressa ja otsa-, ohimo- ja päälakilohkoissa sijaitsevien solmukohtien välillä olivat yhteydessä lievempään oirekuvaan (17). Tämä tukee käsitystä masennuksesta aivojen konnektiivisuuden häiriönä (disconnection syndrome), joka voi myös korjaantua masennuksesta toivuttaessa.

Masennuslääkityksen vaikutus aivojen rakenteeseen

Masennuslääkkeitä käytetään hyvin yleisesti masennuksen hoidossa, ja noin kaksi kolmasosaa potilaista saa niistä selvän hoitovasteen (1). Masennuslääkkeiden vaikutuksia aivojen rakenteeseen on tutkittu ainakin selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) sekä serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) kohdalla.

Terveillä koehenkilöillä on havaittu, että 10 päivän SSRI-lääkitys lisää lumelääkkeeseen verrattuna harmaan aineen tilavuutta pihtipaimun takaosassa sekä päälakilohkon sisäosassa (precuneus) (18). Masennuspotilaiden pitkätaikutuksissa on raportoitu, että SSRI-lääkitys lisää 8–12 viikon seurannassa harmaan aineen tilavuutta hippokampuksessa (11) sekä etuotsalohkon ylä-sivuosissa ja orbitofrontaalissa aivokuorella (19,20).

SNRI-lääkityksen on 10 viikon seurannassa puolestaan havaittu lisäävän harmaan aineen tilavuutta ja vähentävän aivokuoren paksuutta päälakilohkon sisä- ja ulko-osissa (precuneus, cuneus, kulmapoimu) verrattuna lumelääkkeeseen (21,22). On kuitenkin huomattavaa, että joissain SSRI- ja SNRI-lääkkeiden tutkimuksissa ei ole havaittu merkittäviä muutoksia aivorakenteissa (23,24). Näillä lääkkeillä ei DTI-tutkimuksissa myöskään ole raportoitu olevan pitkäkestoisia vaikutuksia valkean aineen radastoihin. Tiettyjen limbisten radastojen, kuten cingulumin, rakenteellisen eheyden on kuitenkin osoitettu ennustavan myöhempää positiivista hoitovastetta (25,26).

Viime vuosina myös NMDA-antagonisti ketamiinin käyttö masennuksen hoidossa on yleistynyt. Ketamiinilla on nopea, jopa muutamassa tunnissa ilmenevä, mutta ohimenevä antidepressiivinen vaikutus. Pieniannoksista ketamiini-infuusiota käytetään nykyään hoitoresistentin masennuksen sekä vakavaan masennukseen liittyvän itsemurhavaaran hoidossa (1,27).

Ketamiinilla tarkoitetaan yleisesti sen kahden eri isomeerin (R(+)) ja S(–)) sekoitusta, mutta hoidossa voidaan käyttää myös pelkkää S-ketamiinia. Uusimpien eläintutkimusten perusteella ketamiinin välitön vaikutus näyttää perustuvan sen aikaansaamaan hermo- kasvutekijöiden (BDNF) nopeaan synteesiin ja synaptogeneesiin aivoissa (8,10,28), ja sen vaikutuksia aivojen rakenteeseen on alettu tutkia myös ihmisillä.

Yksittäisen ketamiini-infuusion on masennuspotilailla 24 tunnin seurannassa havaittu lisäävän harmaan aineen tilavuutta alemmassa otsalohkopuimussa (29) ja hippokampuksessa (30) ja vähentävän sitä tyvitumakkeiden accumbens-tumakkeessa (30). Nämä muutokset aivojen rakenteessa olivat kuitenkin vähäisiä, ja yhdessä myös S-ketamiinia koskevassa tutkimuksessa muutoksia ei todettu lainkaan (31). DTI-tutkimuksessa huomattiin, että yksittäinen ketamiini-infuusio lisäsi 4 tunnin seurannassa anisotropiaa ventraalisessa (ILF) ja dorsaalissa (superior longitudinal fasciculus, SLF) radastossa sekä limbisessä radastossa (UF) (32). Näissä tutkimuksissa myös osoitettiin, että pihtipaimun etuosan tilavuus sekä cingulum- ja SLF-radastojen anisotropia ennustivat merkitsevästi ketamiinin 24 tunnin hoitovastetta masennusoireisiin (31,32).

Toistettujen ketamiini-infuusioiden (6 annosta 2–6 viikon aikana) on raportoitu saavan aikaan harmaan aineen tilavuuden kasvua mantelitumakkeessa ja hippokampuksessa (33) sekä tyvitumakkeissa (mukaan lukien accumbens-tumake), talamuksessa ja keskiaivoissa (34).

Ei-farmakologisen hoidon vaikutus aivojen rakenteeseen

Valtaosa masennuksen ei-farmakologisten hoitojen neuroplastisiteetin tutkimuksesta on tehty psykiatrisesta sähköhoidosta (electroconvulsive therapy, ECT). Sähköhoidossa johdetaan sähkövirtaa nukutetun potilaan aivokuorelle ulkoisten elektrodien kautta, mikä saa aikaan yleistyneen kouristuksen. Toistetulla sähköhoidolla on merkittävä antidepressiivinen vaikutus ja sitä pidetään vaikean, hoitoresistentin masennuksen tehokkaimpana hoitomuotona (35).

Laajoissa tutkimuksissa ja meta-analyysissä on osoitettu, että ECT lisää harmaan aineen tilavuutta laaja-alaisesti, voimakkaimmin subkortikaalisilla (aivokuorenalaisilla) alueilla (hippokampus, mantelitumake, talamus, tyvitumakkeet), mutta myös kortikaalisilla alueilla, etenkin pihtipaimun etuosassa, aivosaaressa ja ohimolohkolla (36,37). DTI-tutkimuksissa

- 26 Korgaonkar MS, Williams LM, Song YJ, Usherwood T, Grieve SM. Diffusion tensor imaging predictors of treatment outcomes in major depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2014;205:321–8.
- 27 Newport DJ, Carpenter LL, McDonald WM ym. Ketamine and other NMDA antagonists: early clinical trials and possible mechanisms in depression. *Am J Psychiatry* 2015;172:950–66.
- 28 Autry AE, Adachi M, Nosyreva E ym. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature* 2011;475:91–5.
- 29 Dai D, Lacadie CM, Holmes SE ym. Ketamine normalizes the structural alterations of inferior frontal gyrus in depression. *Chronic Stress* 2020;4:1–10.
- 30 Abdallah CG, Jackowski A, Salas R ym. The nucleus accumbens and ketamine treatment in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:1739–46.
- 31 Herrera-Melendez A, Stippl A, Aust S ym. Gray matter volume of rostral anterior cingulate cortex predicts rapid antidepressant response to ketamine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2021;43:63–70.
- 32 Sydnor VJ, Lyall AE, Cetin-Karayumak S ym. Studying pre-treatment and ketamine-induced changes in white matter microstructure in the context of ketamine's antidepressant effects. *Transl Psychiatry* 2020;10:432.
- 33 Zhou Y-L, Wu F-C, Liu W-J ym. Volumetric changes in subcortical structures following repeated ketamine treatment in patients with major depressive disorder: a longitudinal analysis. *Transl Psychiatry* 2020;10:264.
- 34 Gallay CC, Forsyth G, Can AT ym. Six-week oral ketamine treatment for chronic suicidality is associated with increased grey matter volume. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2021;317:111369.
- 35 UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:799–808.
- 36 Ousdal OT, Argyelan M, Narr KL ym. Brain changes induced by electroconvulsive therapy are broadly distributed. *Biol Psychiatry* 2020;87:451–61.
- 37 Gbøl K, Videbech P. Electroconvulsive therapy increases brain volume in major depression: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2018;138:180–95.
- 38 Lyden H, Espinoza RT, Pirnia T ym. Electroconvulsive

puolestaan on raportoitu ECT:n aikaansaamia anisotropian muutoksia frontolimbisissä (cingulum, forceps minor) ja dorsaalissa (SLF) radastoissa (37,38).

ECT:n rinnalle nousseen, useimmiten otsalohkon ylä-sivuosaan kohdennettavan transkraniaalisen magneettistimulaation (TMS) on myös yhdessä tutkimuksessa havaittu lisäävän harmaan aineen tilavuutta pihtipoimun etuosassa, aivosaaressa, ohimolohkon yläosassa sekä päälakilohkolla (kulmapoimu) (39).

Masennuksen psykologisten hoitomuotojen neuroplastisista vaikutuksista on toistaiseksi vähän tutkimusta. Psykoterapian, pääosin kognitiivisen käyttäytymisterapian (4–8 viikkoa), on kolmessa pienessä tutkimuksessa raportoitu lisäävän harmaan aineen tilavuutta tyvitumakkeissa (accumbens-tumake) (40) sekä otsalohkon keski- ja yläosassa (41,42).

Tutkimusten arviointi ja yhteenveto

Magneettikuvaukseen (MK) pohjautuvat rakenteelliset aivokuvantamistutkimukset ovat viimeisen vuosikymmenen aikana osoittaneet, että masennuksesta toipuminen ja erityyppiset masennushoidot muovaavat aivojen rakennetta laaja-alaisesti. Rakenteellista muovautumista tapahtuu etenkin limbisillä alueilla (muun muassa hippokampus, talamus, accumbens-tumake) sekä myös frontotemporaalisilla alueilla (muun muassa pihtipoimun etuosa, etuotsalohkon ja ohimolohkon aivokuori, päälakilohkon alaosa) ja näitä yhdistävissä valkean aineen radastoissa (muun muassa cingulum, UF, ILF, SLF) (kuva 1).

Samojen alueiden ja verkostojen tiedetään osallistuvan masennuksessa keskeisiin tunne-elämän ja ajattelun mekanismeihin, kuten negatiivisesti vinoutuneisiin havainto- ja tarkkaavaisuusprosesseihin, ajatusmalleihin (skeemoihin) ja muistoihin (9,43).

Mikä mielenkiintoista, masennuksen eri hoitomuodot (SSRI, SNRI, ECT, TMS, KKT) näyttävät saavan aikaan pitkälti samanlaisia aivomuutoksia, joita tapahtuu myös spontaanissa toipumisessa. Tämä viittaa siihen, että vaikka hoitojen toimintaperiaatteet ovat erilaisia, niiden pitkäaikaisten vaikutusten taustalla voivat olla samat neuroplastiset ydinmekanismit, joiden kautta hermoverkostot voivat palautua varhaista herkkyykskautta muistuttavaan tilaan ja muovautua ympäristön ja kokemuksen kautta (44).

On hyvä huomioida, että tutkimuksissa havaitut muutokset aivojen rakenteessa ovat verrattain heterogeenisiä ja kooltaan melko pieniä. Lisäksi tutkimuksissa ilmenee metodologisia puutteita, jotka rajoittavat niistä saatavaa tietoa. Näitä ovat (i) käytettyjen otoskokojen pienuus, (ii) verrokkiryhmän ja satunnaistetun kontrolloidun tutkimusasetelman (RCT) puuttuminen, (iii) interventiojakson jälkeisen pitkitäis seurannan puuttuminen sekä (iv) epäselvä yhteys aivomuutosten ja käyttäytymisen muutosten (kliininen hoitovaste) välillä.

Rakenteelliset MK-tutkimukset eivät välttämättä paljasta kaikkia kliiniseltä kannalta merkittäviä muutosprosesseja, sillä niissä tarkastellaan anatomisesti verrattain karkeita makrotason muutoksia, eivätkä ne tuota tietoa hermoverkkojen toiminnallisesta uudelleenorganisoinnista ja konnektiivisuudesta. Tässä toiminnalliset magneettikuvantamistutkimukset olisivat avainasemassa (45).

Eri hoitomuotojen, kuten kognitiivisen käyttäytymisterapian ja sähkö- tai lääkehoidon, yhdistämisen aikaansaamasta neuroplastisiteetista tiedetään myös hyvin vähän, vaikka multimodaaliset hoidot tiedetään tehokkaiksi ja niiden avulla voitaisiin mahdollisesti saavuttaa myös voimakkaampia ja pysyvämpiä neuroplastisia muutoksia (46). •

therapy mediates neuroplasticity of white matter microstructure in major depression. *Transl Psychiatry* 2014;4:e380.

39 Lan MJ, Chhetry BT, Liston C, Mann JJ, Dubin M. Transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex induces brain morphological changes in regions associated with a treatment resistant major depressive episode: an exploratory analysis. *Brain Stimul* 2016;9:577–83.

40 Meng Y, Li H, Wang J, Xu Y, Wang B. Cognitive behavioral therapy for patients with mild to moderate depression: treatment effects and neural

mechanisms. *J Psychiatr Res* 2021;136:288–95.

41 Du X, Mao Y, Ran Q, Zhang Q, Luo Q, Qiu J. Short-term group cognitive behavior therapy contributes to recovery from mild depression: Evidence from functional and structural MRI. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2016;251:53–9.

42 Wang T, Huang X, Huang P, ym. Early-stage psychotherapy produces elevated frontal white matter integrity in adult major depressive disorder. *PLoS One* 2013;8:e63081.

43 Disner S, Beevers C, Haigh EAP, Beck AT. Neural

mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat Rev Neurosci* 2011;12:467–77.

44 Castrén E. Neuronal network plasticity and recovery from depression. *JAMA Psychiatry* 2013;70:983–9.

45 Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Wager TD, Pizzagalli DA. Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA Psychiatry* 2015;72:603–11.

46 Wilkinson ST, Holtzheimer PE, Gao S, Kirwin DS, Price RB. Leveraging neuroplasticity to enhance adaptive learning: the potential for

synergistic somatic-behavioral treatment combinations to improve clinical outcomes in depression. *Biol Psychiatry* 2019;85:454–65.

SIDONNAISUUDET

Aleksi J. Sihvonen: Apurahat (Suomen Kulttuurirahasto, Orionin Tutkimussäätiö, Signe ja Ane Gyllenbergin säätiö), luontopalkkiot (Orion).
Emma Oksanen, Hasse Karlsson, Teppo Särkämö: Ei sidonnaisuuksia.