

Loppuraportin tiivistelmä

Tietokonepelien potentiaali uutena terapeuttisena menetelmänä masennuksen hoidossa

J. Matias Palva, Satu Palva

Projektityöryhmä

J. Matias Palva, ryhmänjohtaja

Satu Palva, ryhmänjohtaja

Henna Vartiainen, MSc, väitöskirjatyöntekijä, neuropsykologi

Atte Hanski, MSc, bioinformatikko, pelikehittäjä

Anna Lampinen, MSc, bioinformatikko, neuropsykologi

Jhoser Buitrago, peliartisti

Vladislav Myrov, MSc, informatikka, palvelinohjelmointi

Aiemmat ryhmän jäsenet

Birgitta Paranko, MSc, kognitiotieteilijä

Carlos De La Guardia, pelisuunnittelija

Miha Rinne, peliartisti

Tuomas Puoliväli, MSc, palvelinohjelmointi

Yhteistyökumppanit

Erkki Isometsä, HUS Psykiatria

Matti Holi, Jan-Henry Stenberg, Mielenterveystalo.fi, HUS

Taustaa

Masennus (Major depressive disorder, MDD) on globaalisti johtava työkyvyttömyyden syy ja sillä on merkittävä osuus kaikkien sairauksien aiheuttamasta yhteiskunnallisesta kuormasta. Masennusta lähtökohtaisesti hoidetaan lääkehoidolla ja terapioilla (yleisimpänä cognitive behavioral therapy, CBT). Lääkehoitojen tehokkuus on kuitenkin rajallinen ja niillä on merkittäviä sivuvaikutuksia. Terapiat puolestaan vaikuttavat hitaasti, ovat kalliita, ja niiden saatavuus voi olla heikko, vaikkakin tilannetta parantaa se, että viime aikoina on saatu hyviä tuloksia sekä lyhytterapioista että verkon yli tarjottavasta nettiterapiasta. Uusille, ei-farmakologisille, edullisille ja helposti saatavilla oleville hoitokeinoille masennukseen on siis selkeä tarve. Tässä projektissa kehitettiin uudenlaista tietokonepeliä ja tutkittiin sen vaikutusta masennuspotilaiden oireisiin muun hoidon osana.

Uusien hoitomuotojen kehittämisessä ja kohdentamisessa keskeistä on syventää ymmärrystä masennuksen neurobiologisista syistä. Tässä tutkimuksessa keskityttiin systeemitason aivodynamiikkaan, jonka poikkeamilla voi olla mekanistinen rooli masennuksen oireiston muodostumisessa. Tutkimuksen tavoitteena oli aivokuvantamista (magnetoenkefalografiaa, MEG) käyttäen selvittää ns. ”kriittisen” aivodynamiikanⁱ poikkeamia kvantifioituna pitkän aikavälin korrelaatioilla (long-range temporal correlations, LRTC) masennuspotilailla ja paikantaa niiden lähteet aivoissa. Aiempi kirjallisuus on viitannut sekä voimistuneisiinⁱⁱ että heikentyneisiinⁱⁱⁱ LRTC:hin masennuspotilailla, mikä sekä jättää epäselväksi näiden muutosten yhteyden

masennukseen. Lisäksi näihin poikkeamiin liittyvät aivorakenteet ovat jääneet tuntemattomiksi, mikä tekee niiden fysiologisen roolin arvioinnin mahdottomaksi.

Tämän tutkimushankkeen tavoitteena oli testata uudenlaisen tietokonepelin vaikuttavuutta masennuksen oireiden vähentämisessä sekä aivokuvantamista käyttäen tutkia masennuksen ja siitä toipumisen systeemitason aivomekanismeja.

Menetelmät

Hankkeessa suoritettiin sekä erillinen aivokuvantamiskoe että kaksi peli-interventiotutkimusta, joiden koehenkilöillä oli mahdollisuus osallistua aivokuvantamiseen ennen peli-interventiota ja sen jälkeen. MEG-aivokuvantamiskokeeseen osallistui yhteensä 54 koehenkilöä (17 tervettä kontrollia ja 37 MDD potilasta). Masennusryhmään valittiin itseraportoidun masennusdiagnoosin sekä BDI-21 kyselyn perusteella 10 pisteen pisterajaa käyttäen. Valintakriteerit olivat 18–45 vuoden ikä, osallistujilla ei saanut olla kehitysvammaisuutta, alkoholiriippuvuutta eikä huumeiden käyttöä, osallistuja ei saanut olla raskaana tai imettää, eikä hänellä saanut esiintyä vakavaa psykiatrista oireilua, kuten psykoottisuutta tai itsetuhoisuutta. Ilmoitukset tutkimuksesta julkaistiin Mielenterveystalo.fi:n internet-sivulla ja tietoa näistä jaettiin sosiaalisessa mediassa, pääosin masennuksen vertaistukiryhmissä. Kontrolliryhmänä toimivat ei-masentuneet, perusterveet henkilöt, joilla BDI-21-kyselyn pistemäärä oli alle 10. Tutkimuskelpoisuuden määrittämisen jälkeen potilaille tehtiin neuropsykologiset ja masennusoireilutestit sekä strukturoitu MINI-haastattelu masennus- ja kaksisuuntaisen mielialahäiriöoireiden kartoittamiseksi. MDD ja muuta oireilua mitattiin BDI-21, PHQ-9, OASIS, RSQ, SHAPS, ja PSSS-R kyselyillä. Kognitiivista suorituskykyä testattiin neuropsykologisin testein (Rey figure, Number- ja number-letter series (WAIS-III), Trail Making Test A ja B, sekä Tower of London).

MEG tutkimus sisälsi sekä lepotilamittauksen että kaksi kognitiivista kontrollia mittaavaa Go/NoGo tehtävää^{iv} ja se suoritettiin HUS:n Biomag laboratorion 306-kanavaisella MEG laitteella (Elekta-Neuromag Vectorview-Triux). MEG data esikäsiteltiin, suodatettiin, ja lähdemallinnettiin yksilölliseen aivoanatomiaan käyttäen magneettiresonanssikuvantamisdatasta luotuja pään ja aivokuoren malleja, sekä ryhmätasolla jakamalla aivokuori 400 osaan (Schaeffer parcellation)^v. Aivojen toiminnan kriittistä aivodynamiikkaa kvantifioitiin "detrended fluctuation" analyysillä (DFA), joka mittaa pitkän aikavälin korrelaatioiden fraktaalista rakennetta eri aikaskaaloillaⁱ.

Hankkeessa suoritettiin kaksi peli-interventiotutkimusta. Ensimmäiseen osallistui 96 MDD potilasta (BDI-21 > 10) ja siinä käytettiin Helsingin Yliopistolla kehitettyä, kognitiivisesti kohdennettua toimintavideopeliä, jossa neljä pelaajaa pelasi yhtä aikaa kahtena joukkueena. Toiseen peli-interventiotutkimukseen osallistui 51 potilasta (BDI-21 > 10) ja tutkimuksessa käytettiin ensimmäisen tutkimuksen moninpelistä kehitettyä, yksin pelattavaa versiota. Intervention kesto oli 8 viikkoa, joiden aikana oli tavoitteena pelata 30 min päivässä 5 päivän ajan (yhteensä 20 h). Masennusoireilua seurattiin internet-sivuilla täytettävien kyselyin ennen ja jälkeen pelikoetta, sekä sen aikana yhden (moninpeli) tai neljän (yksinpeli) viikon välein.

Tulokset

Kognitiivisissa testeissä potilaat suoriutuivat vähäisessä määrin, mutta tilastollisesti merkittävästi ($p < 0.05$) heikommin kuin kontrollit työmuisti- ja numerosarjatehtävissä. Go/NoGo tehtävissä, jotka mittaavat kognitiivista inhibitiota visuaalisessa tiedonkäsittelyssä, potilaiden tarkkuus oli sama, mutta reaktionopeus hitaampi kuin kontrolleilla ($p < 0.05$). Nämä tulokset ovat sopusoinnussa useiden aiempien tutkimusten kanssa, jotka ovat osoittaneet MDD potilaiden kognitiivisten kykyjen heikentyneen ainakin osalla potilaista.

MEG tutkimus osoitti, että pitkän aikavälin korrelaatiot, LRTCt, olivat masennuspotilailla merkittävästi korkeampia kuin kontrolleilla erityisesti alfa-taajuuskaistalla (8-14 Hz, $p < 0.001$). Potilaat ja kontrollit

pystyttiin erottelemaan automaattisella luokittimella (support vector machine, leave-on-out validation) jopa 88% tarkkuudella. Tämä on tärkeä tulos ja sekä selvittää kirjallisuudessa vallitsevaa ristiriitaa että avaa mahdollisuuksia sähköfysiologisen MDD biomarkkerin kehittämiseksi. Havaitimme pitkän aikavälin korrelaatioiden myös olevan positiivisesti korreloituneita masennusoireiden kanssa, mikä osoittaa, että ne heijastavat masennukselle keskeisten neurobiologisten muutosten vaikutuksia systeemitason aivodynamiikkaan. MEG lähdemallinnus näytti, että sekä LRTC poikkeamat masentuneiden aivotoiminnassa että niiden korrelaatiot masennusoireiden kanssa paikantuivat aivojen lepotilaverkkoon ja limbiseen järjestelmään. Lepotilaverkon toiminta liittyy introspektioon ja limbisen järjestelmä liittyy mm. tunteiden säätelyyn. Normaalia suuremmat LRTC:t ovat merkki poikkeavasta eksitatio-inhibitio-tasapainosta eli siitä, että masentuneilla nämä aivojärjestelmät toimivat kiivaammin kuin normaalisti.

Peli-interventiotutkimuksiin rekrytoituista moninpelejä vähintään kokeili yhteensä 17% rekrytoituista ja 9.4% pelasi yli kaksi tuntia. Yksinpelejä pelaajaryhmästä kokeili 56% ja 37% pelasi yli kaksi tuntia. 15- ja 30-päivän (7.5 ja 15h) retentioarvot oli 19% ja 16%. Näin ollen yksinpelille sekä konversio rekrytoituista pelaajiksi että pelaajien retentio kokeen aikana olivat siis selkeästi parempia kuin moninpelille. Molemmissa tutkimuksissa havaittiin pelin vähentävän masennusoireita, mutta koehenkilöiden pienen määrän vuoksi tuloksia tulee pitää alustavina. Moninpelikokeessa peliä pelanneiden BDI-21 tulos laski 85%:iin lähtötilanteesta ja lievästi tai keskivaikeasti masentuneilla 75%:iin, mikä oli tilastollisesti ($p < 0.05$) mutta ei kliinisesti merkittävä tulos, kun taas vähän (< 7 h) tai ei ollenkaan pelanneiden masennusoireilu ei muuttunut lähtötilanteesta. Yksinpelikokeessa pelaaminen laski tilastollisesti merkittävästi (1D ANOVA, $p = 0.04$) BDI-21 testin tulosta $73 \pm 11\%$:iin lähtötilanteesta (keskiarvo \pm keskivirhe) kontrollikoehenkilöiden masennusoireilun pysyessä lähtötasolla ($101 \pm 7\%$). Pelaajaryhmien masennusoireilulähtötilanteessa oli samantasoista (pelaajaryhmä BDI-21: 29 ± 10 ; kontrolliryhmä: 28 ± 9 , keskiarvo \pm keskiahajonta). Tärkeänä havaintona molemmissa kokeissa oli, että pelin vaikuttavuus riippui peliajasta. Yksinpelille interventiovaikutuksen havaittiin merkittävä korrelaatio sekä kokonaispeliajan kanssa ($r = -0.6$, $p = 0.02$) että kyselyiden välisen peliajan kanssa ($r = -0.54$, $p = 0.01$). Ekstrapolaatio tästä ennusti, että kliinisesti merkittävään tulokseen päästäisiin 33-40 h peliajassa mikäli pelin vaikutus masennusoireiluun olisi lineaarinen.

Päätelmät

Tämä tutkimus syvensi ymmärrystä masennuksen mekanismeista systeemitason aivodynamiikassa. Ensimmäiseksi, tutkimus laajentaa aiempaa, keskenään ristiriitaista ja hajanaista kirjallisuutta antamalla vahvaa näyttöä siitä, että masennukseen liittyy poikkeamia kriittisessä aivotoiminnassa ja että nämä poikkeamat ovat siirtymiä korkeamman eksitabiliteetin (hermostollisen ärtyvyyden) suuntaan ennemmin kuin liialliseen inhibitioon, mikä oli myös tämän tutkimuksen lähtökohta. Nämä poikkeamat erottelivat sekä masennuksesta kärsiviä verrokkihenkilöistä että korreloivat oireiden voimakkuuden kanssa, mikä ei vielä osoita kausaalisuutta, mutta osoittaa kriittisen aivodynamiikan olevan toiminnallisesti merkittävässä asemassa masennuksen patofysiologisissa mekanismeissa. Tässä tutkimuksessa käytetty MEG lähdemallinnus paljasti ensimmäistä kertaa masennukseen liittyvien kriittisen dynamiikan poikkeavuuksien lähteet aivoissa. Merkittävimmät muutokset, yliärtynyt aivotoiminta, havaittiin aivojen lepotilaverkossa ja limbisessä järjestelmässä, joiden toiminnallisia tehtäviä vastaavasti ovat mm. introspektiivinen ajattelu ja emotionaalisten vasteiden tuottaminen. Tämä on erinomaisen hyvin sopusoinnussa masennukseen keskeisten oireiden, ruminaation ja emotionaalisen negatiivisen biaksen kanssa. Tutkimuksessa oli tarkoitus kerätä myös kausaalista aineistoa vertaamalla intervention vaikutusta yksilölliseen masennusoireiluun ja aivotoimintaan, mutta tutkimukseen rekrytoituista niin harva sekä suoritti peli-intervention että osallistui sen jälkeiseen aivokuvantamiskokeeseen, että riittävää osallistujamäärää ei saatu kerättyä. Tämä jää tavoitteeksi seuraavalle tutkimukselle.

Perustutkimuksellisen ymmärryksen lisäksi tämän tutkimuksen aivokuvantamistulokset osoittavat, että kriittistä aivodynamiikkaa voisi mahdollisesti käyttää biomarkerina masennuksen diagnosoinnissa ja hoidon

vaikuttavuuden seurannassa. On myös mahdollista, että neurobiologiset biomarkerit mahdollistavat yksilöllisen sairaudenkuvan ymmärtämisen tavalla, joka ylittää perinteiset diagnostiset kategoriat, kuten aiempi magneettiresonanssikuvantamista käyttävä tutkimus osoittaa. Tämä on tärkeä tutkimussuunta, joka saattaa mahdollistaa aiempaa paremman yksilöllisen lääke- tai muun hoidon vaikuttavuuden ennustamisen ja komorbidien sairauksien huomioimisen. Nämä tulokset mahdollistavat myös tutkimuksessa käytetyn pelin hoitovasteen parantamisen sen jatkokehityksellä vielä paremmin kohdennetuksi ja yksilöllisemmin adaptoituvaksi.

Peli-intervention tulokset olivat erittäin lupaavia vaikkakaan suunniteltua osallistujamäärää ei saatu suorittamaan koetta ja tulosten toistamiseen vaaditaan uuden interventiotutkimuksen suorittaminen. Pelimme yksinpeliversio oli paremmin suunniteltu, teknisesti ongelmattomampi ja mahdollisti osallistujille pelaamisen itse toivominaan aikoina, mitkä olivat keskeiset syyt sille, että yksinpelin komplianssi oli parempi sekä konversion että retention osalta. Pelimme 15- ja 30-päivän retentioarvot (19% ja 16%) olivat selkeästi paremmat kuin kaupallisten mielenterveyden (sis. masennus) omahoitoon tarkoitettujen ohjelmistojen, joiden keskimääräinen 15- ja 30-päivän retentioiden on arvioitu olevan vain 3.9% ja 3.3%^{vi}. Molemmat peli-interventiot näyttivät, että peliä pelanneiden masennusoireilu lievittyi verrattuna osallistujiin, jotka eivät pelanneet tai pelasivat vain vähän. Yksinpelikokeessa tämän lisäksi havaittiin, että masennusoireilu pelaajilla helpottui myös verrattuna kontrolliryhmään satunnaistettuihin. Suoritetulla peliajalla oli selkeä korrelaatio oireiden vähenemisen kanssa – mitä enemmän koehenkilö pelasi, sitä enemmän oireet lievittyivät. Tämä on erittäin tärkeä ja lupaava tulos, ja viittaa jo nyt siihen, että oikein kohdennetuilla tietokonepeleillä on potentiaalia toimia hyödyllisenä osana masennuksen hoitoa. Nyt saadut tulokset viittaavat siihen, että tämän interventiotutkimuksen peliaika (20 h) pitää kaksinkertaistaa jos intervention tavoitteeksi asetetaan masennusoireipisteiden puolittuminen. Lääkinnälliset ”ohjelmistolaitteet” ovat myös nouseva neuroteknologian suunta, johon regulaation osalta ollaan jo valmistauduttu ’software-as-a-medical-device’ säännöstöllä. Aiempi kliininen kokeemme osoitti, että tietokonepelin kaltainen visuaalinen harjoitusohjelmisto paransi näkökykyä aikuisilla amblyopiasta kärsivillä henkilöillä^{vii}. Ensimmäisenä validoituna esimerkkinä terapeuttisesta neuropelaamisesta, Yhdysvaltainen yritys Akili Interactive on 2019 saavuttanut merkittäviä tuloksia kliinisissä kokeissa ja on saamassa/saanut FDA hyväksynnän pelille joka helpottaa ADHD oireilua lapsilla^{viii}. Tässä liiketoiminta- ja hoitomallissa peli itsessään on lääkärin määrättävissä oleva ”e-lääke” (e-medicine). Tämä tutkimushankkeemme osoittaa, että tietokonepeleillä voi olla merkittävä potentiaali masennuksen hoidon osana.

Projektin tuotokset

Pro-gradu työt

Anna Lampinen:

https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/302730/Lampinen_Anna_Pro_gradu_2019.pdf

Atte Hanski:

https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/302734/Hanski_Atte_Pro_gradu_2019.pdf

Birgitta Paranko:

https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/306552/Paranko_Birgitta_pro_gradu_2019.pdf

Valmisteilla olevat julkaisut

Vartiainen H, Lampinen A, Myrov V, Isometsä E, Palva S, Palva JM (2020)

Lampinen A, Vartiainen H, Siebenhühner F, Isometsä E, Palva S, Palva JM (2020)

Kirjallisuusviitteet

- ⁱ Palva JM, Zhigalov A, Hirvonen J, Korhonen O, Linkenkaer-Hansen K, Palva S (2013) Neuronal long-range temporal correlations and avalanche dynamics predict behavioral scaling laws. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 110:3585–3590.
- ⁱⁱ Gärtner M, Irrmischer M, Winnebeck E, Fissler M, Huntenburg JM, Schroeter TA, Bajbouj M, Linkenkaer-Hansen K, Nikulin VV, Barnhofer T. (2017) Aberrant Long-Range Temporal Correlations in Depression Are Attenuated after Psychological Treatment. *Front Hum Neurosci.* 11:340.
- ⁱⁱⁱ Linkenkaer-Hansen K, Monto S, Rytsälä H, Suominen K, Isometsä E, Kähkönen S. (2005) Breakdown of long-range temporal correlations in theta oscillations in patients with major depressive disorder. *J Neurosci.* 2005 25(44):10131-7.
- ^{iv} Simola J, Zhigalov A, Muñoz IM, Palva JM*, Palva S* (2017). Critical dynamics of endogenous fluctuations predict cognitive flexibility in the Go/NoGo task. *Scientific Reports*, 7(1):2909.
- ^v Palva JM, Monto S, Kulashekhar S, Palva S (2010) Neuronal synchrony reveals working memory networks and predicts individual memory capacity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107:7580–7585.
- ^{vi} Baumer A, Muench F, Edan S, Kane J (2019) Objective user engagement with mental health apps: systematic search and panel-based usage analysis. *J Med Internet Res* 21:e14567
- ^{vii} Huttunen H, Palva JM, Lindberg L, Palva S, Saarela V, Karvonen E, Latvala ML, Liinamaa J, Booms S, Castrén E, Uusitalo H (2018) Effect of fluoxetine on adult amblyopia: a placebo-controlled study combining neuroplasticity-enhancing pharmacological intervention and perceptual training. *Sci Rep*, 8: 12830.
- ^{viii} <https://www.akiliinteractive.com/news-collection/akili-study-of-akl-t01-with-and-without-stimulant-medication-in-children-with-adhd-achieves-primary-efficacy-endpoint>