

NUOREN ENSIPSYKOOSIN JA SKITSOFRENIAN
RISKITEKIJÄT, OIREKUVA SEKÄ NEUROKOGNITIIVISET
MUUTOKSET

Mohamed Hassan

Tutkielma

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos /nuorisopsykiatria

Huhtikuu 2019

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen koulutusohjelma / Nuorisopsykiatria

HASSAN, MOHAMED: NUOREN ENSIPSYKOOSIN JA SKITSOFRENIAN RISKITEKIJÄT, OIREKUVA SEKÄ NEUROKOGNITIIVISET MUUTOKSET

Opinnäytetutkielma, 56 sivua

Ohjaajat: professori Tommi Tolmunen, Professori emerita Eila Laukkanen

Huhtikuu 2019

Avainsanat: Skitsofrenia, prodromaalioireet, skitsofrenian riskitekijät, nuoren aivojen kehitys

TIIVISTELMÄ

Psykoosisairaudet ovat kattokäsite sairauksille, joihin kuuluu havaitsemisen ja todellisuudentajunnan vakava-asteinen häiriintyminen. Sairauteen luetaan esimerkiksi skitsofrenia, skitsoaffektiivinen häiriö, skitsofreenistyyppinen häiriö, kaksisuuntainen mielialahäiriö, harhaluuloisuushäiriö, lyhytkestoiset psykoottiset häiriöt, elimelliset psykoottiset häiriöt sekä päihdepsykoosit.

Skitsofrenia on myöhäisessä nuoruudessa tai varhaisessa aikuisuudessa alkava vaikea mielenterveydenhäiriö, jossa sairastuneen todellisuudentajunta, ajatustoiminta, käyttäytyminen ja kognitiiviset toiminnot ovat vakavasti häiriintyneet. Skitsofreniaan sairastuu noin 1 % suomalaisesta väestöstä. Sairaudesta aiheutuu merkittävää elinajanodotteen laskua, sairastuneiden potilaiden toimintakyvyn alentumista useammalla osa-alueella, yhteiskunnallisia kustannuksia ja hätää sairastuneiden omaisilla.

Kirjallisuuskatsauksessa tarkoitukseni on perehtyä nuorten psykoosisairauksiin ja etenkin skitsofreniaryhmän sairauksiin, sekä niihin löydöksiin aivokuvantamistutkimuksissa, joita on todettu sairauteen sairastuneilla tai suuressa psykoosiriskissä olevilla nuorilla. Lisäksi käyn läpi skitsofrenian riskitekijöitä, nuoruuden kehityksen vaiheita ja aivojen kehitystä nuoruudessa. Useammassa tutkimuksessa on voitu osoittaa laaja-alaisia aivojen harmaan ja valkoisen aineen muutoksia, joiden arvellaan aiheuttavan skitsofreniaan liittyviä kognitiivisia häiriöitä. Näitä samanlaisia aivomuutoksia ja kognitiivisia häiriöitä on todettavissa jo varhaisessa vaiheessa ennen sairauden puhkeamista.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND

Faculty of Health Sciences

School of Medicine / Adolescent psychiatry

HASSAN, MOHAMED: RISK FACTORS IN ADOLESCENT FIRST EPISODE PSYCHOSIS AND SCHIZOPHRENIA, SYMPTOMS AND NEUROCOGNITIVE CHANGES, 56 pages

Tutors: Professor Tommi Tolmunen, Emerita Professor Eila Laukkanen

April 2019

Keywords: schizophrenia, prodromal symptoms, schizophrenia risk factors, adolescent brain development

ABSTRACT

Psychotic disorders are a roofing concept for diseases that include serious-level disorder of detection and sense of reality. Illness includes, for example, schizophrenia, schizoaffective disorder, schizophrenic type disorder, bipolar disorder, delusional disorder, short-term psychotic disorders, organic psychotic disorders, and drug paraphernalia related psychosis.

Schizophrenia is a severe mental disorder that begins in late adolescence, or early adulthood, where the person's sense of reality, thinking, behavior and cognitive functions are severely disrupted. About 1% of the Finnish population is affected. The disease causes a significant decline in life expectancy, a reduction in the ability of affected patients to function in more than one area, social costs, and distress to relatives of those affected.

In my literary review, I intend to familiarize myself with adolescents' psychotic disorders, and especially with schizophrenic diseases, and brain imaging changes found in young people who are ill or at high risk of psychosis. In addition, I go through some risk factors for schizophrenia, the stages of youth development and brain development in adolescence. Several studies have shown widespread changes in the gray and white matter of the brain, which are thought to cause cognitive disorders associated with the disease. These similar brain changes and cognitive disorders can be detected at an early stage before the onset of the disease.

SISÄLLYSLUETTELO

1 NUORUUDEN KEHITYKSEN VAIHEET	5
1.2 Puberteetti	6
1.1.2 Puberteetin vaikutus aivoihin	7
2 SKITSOFRENIA.....	13
2.1 Yleisyys	13
2.2 Skitsofrenian riskitekijät	13
2.2.1 Lapsuus- ja nuoruusiän stressin vaikutus psykoosiriskiin.....	14
2.2.2 Stressin vaikutus kehittyvässä aivoissa.....	15
2.2.3 Päihteiden käyttö	16
2.2.4 Muut riskitekijät	19
3 SKITSOFRENIAN PRODROMAALIOIREET	22
4 SKITSOFRENIAN KLIININEN KUVA.....	26
4.1 Skitsofrenian diagnostiset kriteerit	29
4.2 Skitsofrenian erotusdiagnostiikka.....	36
4.3 Komorbiditeetit, kuolleisuus ja hoito skitsofreniassa	38
5 NEUROKOGNITIIVISET MUUTOKSET SKITSOFRENIASSA.....	41
5.1 Kuvantamistutkimukset ensipsykoosiin sairastuneilla harmaassa aivoaineessa.....	45
5.2 Aivojen valkean aineen muutokset ja konnektiviteetin häiriöt psykoosisairauksissa	47
6 POHDINTA.....	50
LÄHTEET	52

1 NUORUUDEN KEHITYKSEN VAIHEET

Nuoruuden kehitykseen liittyvät niin psyykkisen kuin fyysisen kehityksen vaiheet, jotka ovat toisiinsa sidoksissa. Tärkeimmät tehtävät nuoruusvaiheessa ovat nuoren oman identiteetin saavuttaminen, itsenäisyyden saavuttaminen sekä irtaantuminen vanhemmistaan. Nuoruusiän fyysisen ja psyykkisen kehityksen kannalta puberteetin saavuttaminen ja siihen liittyvät hormonaaliset muutokset sekä aivojen rakenteelliset ja toiminnalliset muutokset tärkeitä ja johtavat aikuisuuteen. Nuoruusiällä viitataan ikävuosiin 12–24 vuotta. (Aalberg ym. 2016)

Nuoruudessa aivojen kehityksessä korostuu harmaiden aivosolujen määrän väheneminen, myelinisaation lisääntyminen sekä synapsien määrän karsiutuminen. Aivojen prefrontaalisen korteksin alueen säätelykeskukset ovat nuoruudessa kehittymättömiä verrattuna aikuisiin. Toisaalta mantelitulmakkeessa ja hippokampuksessa tapahtuu tilavuuden kasvua. Mantelitulmake eli amygdala on osa aivojen limbistä järjestelmää ja toimii mielihyvakeskuksena. Limbinen järjestelmä kehittyy nopeammin kuin aivojen kuorikerroksen ja aivojen syvien osien väliset yhteydet. Tämä selittää sen, että nuoruudessa prefrontaalisen korteksin kehittymättömyyden vuoksi nuorilla impulssien hallinta on aikuisiin verrattuna heikompi. (Aalberg ym. 2016)

Nuoruuden kehityksen vaiheet jaetaan esinuoruuteen, varhaisnuoruuteen (12–14 v.) varsinaiseen nuoruusikään (15–17 v.) ja myöhäisnuoruuteen (18–22 v.) (Aalto-Setälä ja Marttunen 2007). Puberteetin alku sijoittuu esinuoruuteen, jolloin nuori on ärtynyt ja kiusaantunut, ja kotona ja kouluissa saattaa tulla ristiriitoja. Varhaisnuoruuteen liittyy nuoren seksuaalisen identiteetin rakentaminen ja oman seksuaalisuutensa löytäminen. Tähän ikäkauteen liittyy myös kehityksellistä taantumaa psyykessä, mikä on pojilla yleisempää kuin tytöillä (Aalberg ym. 2016).

Varsinaisen nuoruusiän kehityksellisenä tehtävänä on muutoksiin sopeutuminen. Puberteetti-ikässä tapahtuvat hormonaaliset muutokset, joiden vaikutuksesta nuoren ruumiinkuvassa tapahtuu muuttumista omalle sukupuolelle ominaisella tavalla. Nuori pyrkii irtaantumaan enemmän vanhemmistaan, ja ikätoverisuhteista tulee merkityksellisempiä. Nuoren seksuaalinen identiteetti rakentuu ja seurustelusuhteet tulevat ajankohtaisiksi.

Myöhäisnuoruuden kehityksellisenä tehtävänä on oman minuuden löytäminen, persoonallisuuden vakiintuminen, identiteetin muodostuminen, oman seksuaalisuuden vakiintuminen ja irtaantuminen lapsuudenkodistaan. (Aalto-Setälä ja Marttunen 2007)

Seuraavaksi käsittelen kirjallisuuskatsauksen kannalta olennaisia puberteettiin liittyviä hormonaalisia ja keskushermoston muutoksia.

1.2 PUBERTEETTI

Varhaisnuoruuden vaiheeseen liittyvä murrosikä, eli puberteetin alku on yksilöllistä ja sukupuolesta riippuvainen kehityksen vaihe. Tyttöjen murrosiän kehitys alkaa muutamaa vuotta poikia ennen. Puberteettiin liittyvät ulkoiset kehossa tapahtuvat muutokset, jotka johtuvat lisääntyneestä hormonierityksestä. Kehonkuva muuttuu omalle sukupuolelle ominaisella tavalla, yhteisenä piirteenä on pituuskasvu ja painonnousu. Tyttöillä pituuskasvun kiihtyminen käynnistyy keskimäärin kaksi vuotta poikia aiemmin, ja saavuttaa huipun noin 11,5–13,5 vuoden iässä, kun pojilla pituuskasvun kiihtyminen alkaa noin 13 vuoden iässä. (Dunkel 2016)

Hormonien erittymisen suhteen puberteetti jaetaan adrenerkeeseen ja menarkeeseen. Varsinainen murrosikä käynnistyy, kun sukupuolihormonien erityks kiihtyy hypotalamuksessa gonadotropiineja vapauttavan hormonin (GnRh) erityksen lisääntymisen myötä. Adrenerkella tarkoitetaan lisämunuaisten miessukupuolihormonien erityksen käynnistymistä. Lisämunuaiset erittävät miessukupuolihormonien eli androgeenien esiasteita (DHEAS ja androsteenidioni), jotka kohde-elimissä muuttuvat vahvemmiksi miessukupuolihormoneiksi (testosteroni ja dihydrotestosteroni). Tyypillisesti adrenerke alkaa tytöillä 8 vuoden iässä ja pojilla 9 vuoden iässä. Adrenerkeeseen liittyy lisääntynyt kainalo- ja häpykarvoitus, hiusten rasvoittuminen, kainalohikoilu sekä komedojen ja aknen ilmeneminen. (Dunkel 2016)

Puberteetin kliininen arviointi tehdään niin sanotulla Tannerin luokituksella, jossa arvioidaan tytöillä rintarauhasen kasvua (M1–M5) ja pojilla peniksen ja kivesten kehitystä (G1–G5). Lisäksi Tannerin luokituksessa arvioidaan häpykarvoituksen määrää (P1–P6). Puberteetissa hypotalamuksessa gonadotropiineja stimuloivan hormonin erityksen lisääntymisestä johtuen aivolisäke alkaa erittää lisääntyvässä määrin sukupuolirauhasia stimuloivia hormoneja, gonadotropiineja (LH ja FSH). GnRh erittyy aivolisäkkeestä pulssimaisesti puberteetissa noin 60–90 minuutin välisissä sykleissä, ja sen erityks on voimakkainta aamuyöstä ja vähäisintä aamuyöstä. Gonadotropiinit LH ja FSH vaikuttavat pojilla kivesten toimintaan ja tytöillä munasarjoihin. (Dunkel 2010)

Pojilla LH lisää kivesten Leydigin soluissa steroidisynteesiä, jonka vaikutuksesta testosteronin ja dihydrotestosteronin biosynteesi kiihtyy. FSH:n vaikutuksesta kiveksissä alkaa Sertolin solujen kautta spermatogeneesi. Tytöillä kuukautiskiertoa ohjaavat munasarjoissa FSH- ja LH-eritys, sekä negatiivisen palautejärjestelmän kautta johtuva munarakkuloiden estrogeenin eritys ja progestiinin erityis.,. Puberteetin alkamisajankohtaan vaikuttavat lukuiset tekijät, kuten genetiikka ja ylipaino. Tytöillä ylipaino saattaa aikaistaa puberteetin alkua, kun taas pojilla puberteetin alkaminen saattaa myöhästyä ylipainon vuoksi. (Dunkel 2010)

Androgeenien vaikutuksesta pojilla sekundaariset sukupuoliominaisuudet ekspressoituvat. Siittimen, eturauhasen ja kivesten koko suurenee, kainalo- ja häpykarvoitus lisääntyvät ja iho ja hiukset rasvoittuvat. Lisäksi lisääntyneeseen hormonitoimintaan liittyvät pituuskasvun kiihtyminen, lihasmassan lisääntyminen, rasvakudoksen väheneminen, äänihuulten paksuuntuminen ja kurkunpään kasvu (pojille tyypillinen äänenmurros), talirauhasten kasvu sekä hematopoiesi. Androgeenit vaikuttavat psyykeen, etenkin libidoon ja seksuaaliseen haluun, seksuaalikäyttäytymiseen, aggressioon ja potenssiin. (Dunkel 2016)

1.1.2 PUBERTEETIN VAIKUTUS AIVOIHIN

Nuoruuden aikana geneettisten ja hormonaalisten tekijöiden sekä ympäristön vaikutuksesta tapahtuu lukuisia muutoksia aivojen rakenteissa ja toiminnassa. Nämä muutokset ovat jo lähtökohtaisesti erilaisia poikien ja tyttöjen välillä, sillä aivojen rakenne sukupuolten välillä on hieman erilainen, ja täten rakenne kypsyy eri alueilla eri tahtiin (Herting ym. 2018).

Aivojen kehitys alkaa sikiökaudella, mutta aivojen kypsyminen etenee voimakkaasti etenkin nuoruusiässä ja tämä prosessi kestää noin on noin kymmenen vuotta. Nuoruusiässä aivojen ajatellaan olevan hyvin plastiset ja siten nuoruus avaa kehityksellisen ikkunan, jonka aikana on mahdollista korjata aiemmassa kehityksessä tapahtuneita vaurioita. (Paunio ja Lehtonen 2016)

Kognitiivisia taitoja mittaavista tehtävistä suoriutumisessa on eroja, jotka liittyvät osin sukupuolten väliseen aivojen rakenteen erilaisuuteen, mutta myös ikätasoon liittyviä aivojen rakenteiden kypsymiseen liittyviä tekijöitä tulee huomioida kognitiivisia taitoja arvioitaessa. Lisäksi nuoruus on varsin haavoittuvaista aikaa yksilön psyykkisen hyvinvoinnin kannalta ja nuoruusiässä psyykkisen sairastuvuuden prevalenssi lisääntyy. Mielenterveyshäiriöiden osalta sukupuolten välillä on huomattavia eroavaisuuksia sairastuvuudessa. Pojilla ulospäin suuntautuvat eli eksternaaliset mielenterveyshäiriöt ovat tyttöjä yleisempiä. Näihin kuuluvat

tarkkaavuuden häiriöt, käytöshäiriöt sekä pähteiden käyttö ovat pojilla merkittävästi yleisempiä kuin tytöillä. Tytöillä taas sisäänpäin suuntautuneet eli internalisoivat mielenterveyshäiriöt, esimerkiksi masennus, ahdistuneisuus ja syömishäiriöt ovat yleisempiä poikiin verrattuna. (Kettunen ym. 2009)

Aivorakenteiden kypsymisen kehitysaikataulu on sukupuolisidonnainen, toki niin että genetiikka ja ympäristötekijät vaikuttavat näihin. Kehitysaikataulun ja aivojen rakenteen eroavaisuuden on osoitettu selittävän eri mielenterveyshäiriöiden polarisoitumista sukupuolien välillä. (Kettunen ym. 2009)

Poikien aivojen kokonaistilavuus on noin 10 % suurempi kuin tytöillä. Suurimmillaan poikien aivojen kokonaistilavuus on 14–15 vuoden iässä, muutama vuosi tyttöjä myöhemmin. Ennen puberteettia harmaan aivoaineen kokonaistilavuus lisääntyy, puberteetin aikana ja sen jälkeen aivoissa tapahtuu tilavuuden pienenemistä, kun harmaan aivoaineen kokonaistilavuus vähenee. Harmaan aivoaineen kypsymisen mekanismit ovat vielä epäselvät, mutta muutoksien oletetaan johtuvan synapsien karsiutumisesta ja hermoverkoston uudelleenjärjestäytymisestä. Lisäksi on arveltu, että tuki- ja gliasoluissa sekä verisuonistossa tapahtuu muutoksia, veden määrän vähenemisen vuoksi solut kutistuvat ja toisaalta aivojen syvien osien ja kuorikerroksen väliseen konnektiviteettiin tarvittavien vaaleiden myelinisoituneiden hermoratojen määrä lisääntyy (Kettunen ym. 2009). Korteksin alueella kypsyminen alkaa sensomotoriselta kuorikerrokselta ja viimeisimpänä kypsymistä tapahtuu etuotsalohkossa, joka kehittyy noin 30 ikävuoteen asti. Etuotsalohkolla, eli prefrontaalisella kuorikerroksella on keskeinen merkitys impulssien hallinnassa, toiminnan suunnittelussa ja toiminnan ohjauksessa sekä tunteiden säätelyssä. Alueen myöhäinen kehitysvaihe saattaa aiheuttaa sitä, että nuorten on vaikeampi hallita omia tunteitaan, ja he toimivat impulsiivisesti viettiensä yllyttäminä (Paunio ja Lehtonen 2016).

Vaalean aivoaineen määrä lisääntyy läpi lapsuuden ja nuoruusiän, ja aina viidennelle vuosikymmenelle asti (Kettunen ym. 2009). Hermosolun myeliini on rasvatuppi, joka ympäröi hermosolua tiedonsiirron nopeuttamiseksi. Oligodendrosyytit erittävät myeliinin tupen ympärille. Vaalean aivoaineen lisääntymisestä puhuttaessa käytetään termiä myelinisaatio. Myelinisaatio aivoalueilla vaihtelevat eri kehityksen vaiheessa. Myelinisaatio tapahtuu aluksi sensorisilla radoilla, kuten näkö- ja kuuloradoilla, viimeisimpänä myelinisaatiota tapahtuu aivokuoren assosiativisilla alueilla, jotka ovat tärkeässä osassa eri aivoalueilta tule-

vien aistiärsykkeiden yhdistämisessä. Sukupuolien välinen ero myelinisaatiossa on olemassa. Tyttöillä hermosolujen myelinisaatio alkaa varhaisemmassa vaiheessa. Pojilla aivo-lohkoja toisiinsa yhdistävä corpus callosum on paksumpi, kun taas tytöillä sensomotorisen kuorialueen ja otsalohkon yhdistävä inferiorinen fronto-okkipitaaliradasto kehittyy murrosiässä ja pojilla tämä rata pienenee 6–22 ikävuoden aikana (Paunio ja Lehtonen 2016).

Adrenarken aikana lisämunaisten erittämien androgeenien erityis lisääntyä ja tällä on tärkeä rooli hermostollisten rakenteiden muuttumisessa (Nguyen 2017). Nguyen tutki vuonna 2017 androgeenien vaikutuksia 4–24 vuoden ikäisten aivojen eri kuorikerrosten maturaatioon ja tämän yhteyttä testosteronin ja testosteronin esiasteen (DHEA) pitoisuuksiin. Seuranta-aika oli 4 vuotta, jonka aikana tutkittavilta otettiin kahden vuoden välein aivojen kuvantamistutkimus. Tutkittavilta mitattiin kaksi kertaa päivässä syljestä testosteronin ja DHEA:n pitoisuutta kahden vuoden välein tutkimuksen yhteydessä, ja tutkittavien puberteettikehitystä arvioitiin Pubertal Development Scale -asteikolla. Myös kognitiivista suoriutumista seurattiin ja vertailtiin. Tutkimuksessa todettiin, että testosteronin lisääntyneeseen eritykseen liittyi aivojen korteksilla paksuuden vähenemistä pojilla, kun taas tytöillä vastaavaa vaikutusta ei huomattu. Aikuisilla miehillä korkeammat testosteronipitoisuudet tehostivat aivojen prefrontaalisen kuorikerroksen toimintaa, kun taas pojilla suurempi testosteronipitoisuus liittyi huonompaan suoriutumiseen päätöksen tekemisessä, etenkin näönvaraisessa päätöksenteossa ja joustavuudessa. Suuremmat testosteronipitoisuudet liitettiin myös aggressiivisempaan käyttäytymiseen ja käytöksen säätelyn vaikeuteen vähentyneen inhibition johdosta.

DHEA on lisämunaaisista erittyvä steroidihormoni, joka muuttuu kohdekudoksissa testosteroniksi, tai estradioliksi. DHEA:lla on todettu (Nguyen 2017) olevan keskushermostoa suojaavia vaikutuksia, etenkin varhaismurrosiässä. Varhaismurrosiässä aivojen kehityksessä lisääntyneen metabolian vaikutuksesta neuroneissa metabolinen kuormitus lisääntyy. DHEA lisäsi tutkimuksen mukaan korteksin paksuutta, mikä vaikuttaa etenkin kortiko-amygdalan ja kortiko-hippokampuksen alueiden kehitykseen. Näillä alueilla on tärkeä rooli tarkkaavuu- den ylläpitämisessä, työmuistin toiminnan kannalta sekä luku- ja kirjoitustaidon kannalta. Perrinin ja kumppaneiden 2008 tekemässä tutkimuksessa todettiin, että testosteronin lisääntynyt pitoisuus ennusti vaalean aivoaineen volyymin kasvua pojilla, vastaavaa keskushermoston vaikutusta testosteronilla ei ollut tytöillä. Testosteronin lisääntynyt erityis on liitetty hippokampuksen ja amygdalan volyymien kasvuun, kun taas nucleus caudatusissa, putamenissa ja nucleus accumbens -alueilla huomattiin volyymien pienenemistä (Goddings ym. 2014).

Murrosiässä lisääntynyt testosteronipitoisuus on tutkimuksissa liittynyt vähentyneeseen konnektiviteettiin amygdalan ja amygdala-orbitofrontaalisen korteksin välillä. Tämä johtaa amygdalassa lisääntyneeseen reaktiivisuuteen etenkin uhkakokemuksen yhteydessä (Spielger ym. 2015). Sensorisen pelkotilan käsittelemiseen aivoissa osallistuu useampi aivojen alue. Tärkeä aivoalue, josta sensorinen pelkoärsyke siirtyy amygdalaan, on thalamus. Thalamuksesta ärsyke siirtyy amygdalaan kahta reittiä pitkin: nopeaa ja hidasta reittiä. Tässä kohtaa keskitytään hitaaseen reittiin, jonka kautta pelkoärsyke kulkee aivokuorelle ja hippokampukseen. Aivokuorella määrittäytyy se, millä tavalla kyseiseen pelkoärsykkeeseen reagoidaan. Hippokampuksessa pelkoärsykettä verrataan aiempiin koettuihin tekijöihin ja uhkareaktion kautta ehdollisesti opittuihin ratkaisumalleihin. Hippokampuksesta kulkeva rata vie pelkoärsyksen lateraaliseen amygdalaan. Amygdalan lateraalista radastosta pelkoärsyke siirtyy amygdalan keskustumakkeeseen, josta lähtevät suorat yhteydet hypotalamukseen ja aivorunkoon. Tätä kautta tulevat esiin pelkoreaktioon liittyvät autonomiset, endokriiniset ja käyttäytymiseen liittyvät vasteet (Hovatta 2011). Murrosiässä elimistön testosteronipitoisuus lisääntyy miehillä jopa 18-kertaisesti ja täten etenkin uhkakokemusten yhteydessä lisääntynyt amygdalan reaktio, vähentynyt konnektiviteetti amygdala-orbitofrontaalisen korteksin välillä ja prefrontaalisen kuorikerroksen kehityksen keskeneräisyys johtavat siihen, että nuoruusiässä nuoret pojat ylitulkitsevat ja reagoivat voimakkaasti uhkakokemuksiin taisteluvalmiudella ja lisääntyneellä impulsiivisuudella. (Spielberg ym. 2014, Hermanson ja Sajaniemi 2018)

Aivojen frontaalaisella kuorikerroksella on tärkeä rooli mielihyvään perustuvassa käyttäytymisen säätelyssä. Aivojen mielihyväkeskuksen muodostavat useat keskiaivojen tumakkeiden ja aivojen kuorikerroksen väliset yhteydet, jotka säätelevät ihmisen käyttäytymistä, motivaatiota, oppimista ja pelkoa. Näiden aivoalueiden pääasiallisena välittäjäaineena toimii dopamiini. Mesolimbinen järjestelmä muodostuu ventraalisen tegmentumin alueen dopaminergisten ratojen ja ventraalisen striatumin välisistä dopaminergisistä radoista (näihin lukeutuvat nucleus accumbens ja hajukäämin muodostamat radastot). Mesokortikaalinen radasto muodostuu dopaminergisistä radastoista, jotka yhdistävät ventraalisen tegmentumin alueen prefrontaaliseen korteksiin, ja sillä on tärkeä rooli käyttäytymisen säätelyssä, tunnereaktion muodostumisessa ja motivaatiossa. Prefrontaalista korteksista lähtee glutamini-ratoja nucleus accumbensin alueelle, jonka kautta tapahtuu käytöksen inhibitio. Mesolimbinen järjestelmä ja mesokortikaalinen järjestelmä yhdistyvät toiminnallisesti ja

anatomisesti mesokortikolimbiseksi radaksi, jonka toimintahäiriön on kuvattu aiheuttavan useita psykiatrisia sairaustiloja, kuten päihderiippuvuutta, masentuneisuutta sekä skitsofreniaa. (Kaasinen ym. 2009, Hermanson ja Sajaniemi 2018)

Nuoruuteen liittyy lisääntynyttä mielihyvähakuisuutta ja riskinottoa, etenkin varhais- ja keskinuoruuden aikana (Hermanson ja Sajaniemi 2018, Walker ym. 2017). Aivojen mesokortikolimbisen järjestelmän kehittyminen on nuoruudessa tapahtuva kehityksen vaihe, jossa käyttäytymisen säätelyn, motivaation ja riskinoton osalta nuoren käyttäytyminen muuttuu mielihyvä- ja riskinottohakuisuudesta kohti aikuisen käytösmallia, missä prefrontaalinen korteksi ohjaa myös toimintaa, motivaatiota ja mielihyvän hakemista. Iän lisäksi sukupuolella on merkitystä mielihyväkeskuksen ratojen kehitykselle. Nuorten tyttöjen kohdalla mielihyväkeskeinen käyttäytyminen ja riskinotto alkavat poikia varhaisemmassa murrosiän vaiheessa, mutta tyttöjen kohdalla tämä ilmenee vaimeampana ja stabiloituminen tapahtuu varhaisessa aikuisiässä (Walker ym. 2017). Pojat ovat tyttöjä impulsiivisempia, kunnes käyttäytymisen säätelyjärjestelmät kehittyvät aina toisen vuosikymmenen puoleen väliin asti. Aivojen kehityksen sukupuolierojen uskotaan liittyvän aivojen eri alueiden erilaiseen kehitysaikatauluun, kun sukupuolia on verrattu magneettitutkimuksissa. Striatumin koko kasvaa nuorilla tytöillä varhaisemmin, noin kahdentoista vuoden iässä, kuin taas pojilla noin viidentoista vuoden iässä. Korteksin alueella tapahtuva ikätasoinen kehitys tapahtuu pojilla myöhempään tyttöihin verrattuna (Walker ym. 2017). Nuoruudessa mesolimbisen järjestelmän kehitys on siinä mielessä puutteellinen, että prefrontaalisen korteksin ja mesokortikolimbisen järjestelmän dopaminergiset radastot alkavat kehittymään tässä ikävaiheessa aikuisten aivoja vastaavaksi. Niiden kehittyminen kestää aina varhaisaikuisuuteen asti. Noradrenergiset- ja serotonergiset radastot mesokortikolimbisen järjestelmän ja prefrontaalisen korteksin välillä kehittyvät varhaisemmassa vaiheessa (Walker ym. 2017).

Dopaminergisten ratojen kehittymisen lisäksi etenkin sairausprosessien ymmärtämisessä on olennaista dopamiiniratojen toiminnan ymmärtäminen ja merkitys sairausprosessissa. Skitsofreniaan on liitetty jo varhaisessa vaiheessa aivojen dopamiiniherkkien reseptoreiden toimintahäiriötä, jossa dopamiinireseptoreiden määrä on lisääntynyt dopaminergisissä radoissa, eikä aivojen kehityksen vaiheessa ole tapahtunut ylimääräisten dopamiiniratojen karsiutumista (Andersen ym. 2000). Andersenin ja kumppaneiden vuoden 2000 tutkimuksessa tutkittiin rottien dopamiinireseptorien määrää ja määrän vähentymistä iän mukaan. Tutkimus tehtiin autoradiografisella kuvantamisella, jossa käytettiin koe-eläiminä hiiriä. Hiiret lopetettiin tiettyssä iässä (40 päivää = murrosikäinen, 60 päivää, 80 päivää, 100 päivää

ja 120 päivää = aikuisikä). Tutkimuksessa osoitettiin, että aivoissa tapahtuu merkittävää dopamiinireseptorien määrän vähenemistä hiirten ikääntyessä. Prefrontalisella korteksilla nähtiin merkittävää D1- ja D2-reseptoreiden vähenemistä, kun verrattiin murrosiässä olevien hiirien dopamiinireseptoripitoisuutta aikuisiän saavuttaneisiin rottiiin. Useammassa samalla menetelmällä tehdyissä eläinkokeissa on pystytty kuvantamisen ja immunokemiallisten menetelmien avulla osoittamaan merkittävää synapsien karsiutumista nuoruudessa. Sukupuoli-hormonien ei ole osoitettu vaikuttavan tähän reseptorien karsiutumiseen, sillä molemmissa sukupuolissa nähdään murrosiässä merkittävää dopamiinireseptorien vähentymistä prefrontalisella korteksilla (Walker ym. 2017).

2 SKITSOFRENIA

2.1 YLEISYYS

Skitsofrenia on yksi vakavimmista ja haastavimmista pitkäaikaisista mielisairauksista, joka alentaa potilaan työ-, opiskelu- ja toimintakykyä. Skitsofreniaa sairastavien osuus koko väestössä on 0,5–1,5 %, skitsofreniaan tai skitsoaffektiiviseen häiriön yhteenlaskettu esiintyvyys Suomessa on 1,26 %. Sairauden esiintyvyydessä on selkeä huippuikä, sairauden puhkeamisen huippu on nuoruudessa ja varhaisaikuisuudessa. Alle 44-vuotiaiden kohdalla skitsofrenian ilmaantuvuus Suomessa on 0,17–0,54 uutta tapausta vuodessa ja esiintyvyys 1,4–4,6 potilasta tuhatta riski-ikässä olevaa kohti. Yli 44-vuotiailla skitsofrenian ilmaantuvuus on 0,13 tapausta ja yli 65-vuotiaiden kohdalla 1,0–1,7 potilasta tuhatta henkilöä kohden (Skitsofrenia: Käypä hoito- suositus 2015). Miehillä skitsofrenian riski-ikä ajoittuu 15–24 ikävuoteen ja naisilla 25–34 ikävuoteen (Räsänen ym. 1997).

2.2 SKITSOFRENIAN RISKITEKIJÄT

Nykyisin skitsofrenian kehittymisen ajatellaan liittyvän keskushermoston kehittämis- ja kypsymisprosessin häiriö, jonka ajatellaan olevan lähtöisin sikiövaiheessa tapahtuvista muutoksista. Nuoruusiässä aivojen plastisiteetin ja rakenteiden muutokset ovat tärkeitä aikuisuuden aivojen normaalille kypsymiselle ja tärkeiden toimintojen saavuttamiseksi. Nuoruusiässä tiettyjen psykiatristen sairauksien kehittymisen riski on suurentunut. (Hermanson ja Sajaniemi 2018) Stressi-haavoittuvuusmalli on yleisesti hyväksytty skitsofrenian mallintamisen tapa. Sairastuvuuteen liittyvän haavoittuvuuden selittävät esimerkiksi geneettiset riskitekijät (henkilöt, joilla on ensimmäisen asteen suvussa skitsofreniaan sairastuneita), aivojen kehityksen häiriöt sikiövaiheessa, äidin raskausaikana sairastamat infektiot, muut raskausajan ja synnytykseen liittyvät komplikaatiot, lapsuudessa tai nuoruudessa sairastetut keskushermostoinfektiot ja vammat, aliravitsemus sekä lapsuuden ja varhaispuberteetin stressitekijät (stressitekijöiden etenkin aivojen kriittisen kehittymisen aikana esimerkiksi lapsuudessa ja varhaispuberteetissa on havaittu muuttavan aivojen kehittymistä ja kypsymistä nuoruudessa) (Howes ym. 2018). Stressitekijät, jotka liittyvät nuoruuden normaaliin kehitykseen, kuten parisuhteen kariutuminen tai muutto toiselle paikkakunnalle pois vanhempien luota, saattavat laukaista psykoosisairauden nuorelle, jolla on alttius olemassa psykoosisairauksille. Päihteiden, kuten kannabiksen ja amfetamiinin, käyttö lisää riskejä sairastua psykoosisairauksiin psykoosiriskissä olevilla nuorilla (Skitsofrenia: käypä hoito -suositus 2015).

2.2.1 LAPSUUS- JA NUORUUSIÄN STRESSIN VAIKUTUS PSYKOOSIRISKIIN

Meta-analyyseissä on todettu, että lapsuusiän vastoinkäymiset lisäävät psykoosiin sairastumisen riskiä 2,7-kertaisesti (Lindgren ym. 2017). Lindgren työryhmineen teki Helsingissä vuonna 2017 tutkimuksen, jossa selvitettiin 18–40-vuotiaiden ensimmäistä kertaa psykoosin vuoksi hoitoon hakeutuneiden potilaiden varhaislapsuuden stressitekijöitä ja niiden vaikutusta riskiin sairastua psykoosisairauteen. Tutkittavat potilaat haastateltiin heti, kun heidän psyykkinen vointinsa oli sellainen, että he kykenivät antamaan haastatteluun suostumuksen. Lisäksi tutkittavia haastateltiin kaksi kuukautta ja kaksitoista kuukautta ensimmäisestä haastattelusta. Verrokkiryhmä kerättiin Helsingissä asuvista henkilöistä, jotka kuuluivat tutkittavaan ikäryhmään. Verrokkiryhmään otettiin terveitä ihmisiä, jotka eivät sairastaneet psykoosiryhmän sairautta eivätkä kroonista neurologista tai endokrinologista sairautta. Sekä psykoosisairauksiin sairastuneille tutkittaville että terveille verrokkiryhmään kuuluville tehtiin tutkimuksen alkuvaiheessa, kahden kuukauden ja kahdentoista kuukauden kuluttua tutkimuksen ensimmäisestä tutkimuskerrasta useita standardoituja kyselytutkimuksia: BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale -oirekyselymittari), SCID (DSM-5:n mukainen Structured Clinical Interview), SOFAS (Social and Occupational Functioning Assessment Scale), GAF (Global Assessment of Functioning), PSSS-R (Perceived Social Support Scale Revised), AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), BDI (Beck Depression Inventory), BAI (Beck Anxiety Inventory), OCI-R (Obsessive-Compulsive Inventory – Revised), MDQ (Mood Disorders Questionnaire) ja Sense of Mastery -kyselytutkimus, joka selvittää henkilön positiivista mielenterveyttä, eli henkilön kokemusta oman mielenterveyden hallinnasta.

Tutkimukseen osallistui yhteensä 75 tutkittavaa, jotka olivat sairastuneet ensipsykoosiin, ja verrokkiryhmään kuului 51 tutkittavaa. Tutkimuksessa todettiin, että lapsuudessa koetut vastoinkäymiset olivat merkittävästi yleisempiä ensipsykoosiin sairastuneilla tutkittavilla. Ensipsykoosiin sairastuneilla tutkittavilla oli enemmän vastoinkäymisiä, kuten perheenjäsenen vakava sairastuminen tutkittavan ollessa lapsuusiässä, äidin mielenterveysongelmat, vaikeat konfliktit perheen sisällä ja koulukiusaaminen. Nämä tutkimustulokset olivat linjassa aiemmin tehtyihin laaja-alaisiin pitkittäistutkimuksiin, jotka tutkivat lapsuusajan vastoinkäymisten yhteyttä yleisesti riskiin sairastua psyyken sairauksiin, kuten ahdistuneisuus- ja mielialahäiriöihin, päihdehäiriöihin ja psykoosisairauksiin. (Schenkel ym. 2005, Gilbert ym. 2009)

2.2.2 STRESSIN VAIKUTUS KEHITTYVISSÄ AIVOISSA

Nuoruusiässä tapahtuvien aivojen kehittymisen häiriöillä on yhteys psyykkiseen sairastuvuuteen, etenkin henkilön riskiin sairastua skitsofreniaan ja muihin psykoosisairauksiin. Lapsuuden ja varhaispuberteetin vastoinkäymiset ja stressitekijät muokkaavat nuoruudessa aivoissa tapahtuvia muutoksia, jotka puolestaan muokkaavat aivojen rakenteiden kehittymistä. Murrosiässä ja nuoruudessa tapahtuvat vastoinkäymiset ja stressitekijät muuttavat fysiologiaa ja henkilön käyttäytymistä. Lisääntynyt stressitekijä lisää ahdistuneisuutta ja masentuneisuutta, lisää nuoruudessa riskinottoa, uutuudenviehätystä ja impulsiivisuutta, muuttaa henkilön kykyä oppia, kognitiivisia taitoja, sekä altistaa päihteiden käytölle ja alkoholin haitalliselle käytölle (Holder ja Blaustein 2014). Jotta ymmärtäisimme stressin vaikutusta aivojen kehityksen muutokseen, olisi syytä ymmärtää ensin se, miten stressi vaikuttaa aivoissa.

HPA-akselilla tarkoitetaan aivoissa hypotalamuksen, aivolisäkkeen ja lisämunuaisten muodostamaa tärkeää neuroeksokriinistä järjestelmää, joka aikaansaa stressireaktion aiheuttaman hormonaalisen vasteen. Stressi aktivoi myös sympaattista hermostoa ja lisää katekolamiinien (adrenaliini ja noradrenaliini) eritystä, joka aiheuttaa suoran vasteen elimistössä: esimerkiksi glukoosin vapautuminen lihaksista lisääntyy, sydämen lyöntitiheys nousee ja mustuaiset ja keuhkoputket laajenevat. HPA-akselissa stressin vaikutuksesta hypotalamuksesta erittyy kortikotropiinia vapauttavaa hormonia, jonka vaikutuksesta aivolisäkkeen etulohkosta erittyy adrenokortikotrooppista hormonia (ACTH). ACTH vaikuttaa lisämunuaisten kuorikerroksessa mineralo- ja glukokortikoidien erittymiseen. Lisääntynyt ACTH:n erittyminen johtaa glukokortikoidien lisääntyneeseen tuottamiseen. Elimistön tärkein glukokortikoidi on kortisoli. Kortisolin vaste reseptorilla on pitkävaikutteisempi ja hitaammin alkava, kun verrataan katekolamiinien aiheuttamaa vastetta stressiin. Kortisolin pitoisuus nousee veressä noin 10–20 minuutin jälkeen stressireaktiosta ja vaikutukset esimerkiksi geenin luentaan tapahtuvat yhden tunnin kuluttua (Holder ym. 2014). Aivoissa kortisolia sitovia reseptoreita on runsaasti esimerkiksi hippokampuksessa, mediaalisessa prefrontaalilohkossa ja amygdalassa (Holder ym. 2014). Aivoissa HPA-akselin kehittyminen alkaa ennen esimurrosikää (Holder ym. 2014). Esimurrosiässä alkaa aivojen hypotalamus-aivolisäke-gonadi-linjan kypsyminen, ja sen vaikutuksesta käynnistyvät murrosikään liittyvät hormonaaliset muutokset, joiden myötä aivolisäke alkaa tuottaa gonadeita stimuloivia hormoneita. Murrosiän hormonaaliset muutokset ovat myös riippuvaisia stressitekijöistä, sillä murrosiän stressitekijöiden on todettu vaikuttavan sukuhormonien vasteeseen aivoissa.

Hiirille tehdyissä eläinkokeissa on huomattu, että varhaismurrosikäisillä hiirillä stressireaktion hormonaaliset vaikutukset, etenkin kortikosteroidien aiheuttama vaste elimistössä on pidempi. Toistuva samankaltainen stressitekijä johtaa HPA-akselissa muutokseen, jonka vaikutuksesta kortikosteroideja ei erity yhtä runsaasti, kun verrataan HPA-akselin reaktiota stressitekijälle ensimmäisen stressitekijän kohtaamisen jälkeen. Vastaavaa stressivasteen heikkenemistä ei huomattu esimurrosikäisillä hiirillä. (Gilabert-Juan ym. 2018)

Stressivaste aivoissa on riippuvainen monesta tekijästä, kuten perimästä, ympäristötekijöistä ja ikäkaudesta, jolloin stressi tapahtuu. Tietyt ikäkaudet ovat aivojen kehityksen kannalta erityisen herkkiä stressireaktioihin, kuten ensimmäinen raskauskolmannes ja esimurrosikä. Mediaalisella prefrontaalisella korteksilla on arveltu olevan tärkeä rooli siinä minkälaisen vasteen käyttäytymisessä stressitekijä aiheuttaa. Hiiritutkimuksissa on todettu, että prefrontaalisen korteksin häiriintyminen voi aiheuttaa limbisessä järjestelmässä hyperdopaminergisen tilan, sekä amygdalan ja prefrontaalisen korteksin häiriintyneen konnektiviteetin. Jatkuva stressi tuhoaa hippokampuksessa inhiboivia GABA-välitteisiä välineuroneita, mikä lisää aivojen hyperdopaminergistä tilaa. Etenkin esimurrosiässä hippokampuksen inhiboivat välineuronit ovat herkkiä stressitekijöille ja lisääntynyt stressi tuhoaa näitä välineuroneita. (Gilabert-Juan ym. 2018)

2.2.3 PÄIHTEIDEN KÄYTTÖ

Päihteiden käytön yhteyttä psyykkisten häiriöiden synnyssä on tutkittu paljon. Käsittelen omassa työssäni kannabiksen vaikutusta aivoissa sekä kannabiksen osuutta psykoosisairauksissa ja psykoottisten potilaiden oirekuvassa.

Useammassa kannabiksen käytöstä ja sen yhteydestä psykoosisairauksiin tehdyssä meta-analyysissä on todettu, että kannabiksen käytöllä on yhteyttä psykoottisten oireiden ja psykoosisairauksien, kuten skitsofrenian puhkeamisessa. Psykoosisairauden puhkeamisen riskiin vaikuttaa moni tekijä, kuten ikä, jolloin kannabiksen käyttö on alkanut, käytön määrä ja tiheys ja henkilön alttius sairastua psykoosisairauteen. Marconi ja kumppanit totesivat 2016, että psykoosisairauden puhkeamisen riski suureni suhteessa päihteen käyttömäärään ja tiheyteen. Kannabiksessa pääasiallinen päihtymystä aiheuttava kannabinoidi on THC (tetrahydrokannabinoli). Kannabiksen käyttöön liittyvät haittavaikutukset lisääntyvät, kun kannabiksen sisältämä THC-määrä lisääntyy. Nykyisissä jalostetuissa kannabiskannoissa THC-pitoisuus on noussut noin 16–20 %:iin (Murray ja Di Forti 2016, Sherif ym. 2016).

Keskushermostossa THC sitoutuu CB1- ja CB2-reseptoreihin. Pääasiallinen päihdyttävä vaikutus tapahtuu CB1-reseptorin välityksellä (Mizrahi ym. 2017). THC sitoutuu CB1-reseptoreihin, jotka sijaitsevat keskushermostossa useilla alueilla, kuten prefrontaalisella korteksilla, tyvitumakkeessa, pikkuaivoissa ja hippokampuksessa. CB1-reseptoriin sitoutuminen saa aikaan hermosoluissa hermosäilyttäjäaineiden, kuten GABA:n, glutamaatin, serotoniinin ja asetylikoliinin erittymisen. Keskushermostossa, etenkin prefrontaalisessa korteksissa ja hippokampuksessa THC vaikuttaa muistiin: tutkimuksissa on todettu, että jo yksittäinen käyttökerta heikentää työ- ja episodimuistia. Kannabiksen aiheuttamassa päihtymystilassa on huomattu psykoosisairauteen liitettyjä niin sanottuja positiivisia oireita, kuten epäilevyyttä, vainoharhaisia ajatuksia, grandioottisia ajatuksia ja ajatusten hajoamista. THC saattaa käyttäjillä aiheuttaa myös skitsofreniaan liittyviä negatiivisia oireita, kuten psykomotorinen hidastuneisuus, affektien latistumista ja vetäytyneisyyttä. (Murray ym. 2017)

Tutkimuksissa THC:n on havaittu nostavan väliaikaisesti striatumissa dopamiinin vapautumista, amfetamiiniin ja kokaiiniin verrattuna kuitenkin dopamiinin vapautuminen striatumissa on vähäisempää. Akuutissa päihtymystilassa ilmeneviä psykoottisia oireita kannabiksen käyttäjillä on pystytty hoitamaan dopamiinireseptoriantagonisteilla, kuten olantsapiinilla ja haloperidolilla (Sherif ym. 2016). Keskushermostossa GABA-välittäjäaineen välineuronien kautta tapahtuvalla inhibitiolla on keskeinen rooli hermoston kiihdyttävien hermoratojen tasapainossa aivojen kuorikerroksessa ja hypotalamuksessa. THC aiheuttaa pyramidisoluissa CB1-reseptoriaktivaation, vähentää GABA-välittäjäaineen vapautumista ja aikaansaa pyramidisolujen välittämän viestin disinhibition ja vähentää niiden synkronista toimintaa. Tämän on arveltu aiheuttavan kognitiivisia haittavaikutuksia kannabiksen käyttäjillä, esimerkiksi heikentävän kielellistä oppimista ja työmuistin heikkenemistä (Sherif ym. 2016). Keskushermostossa, etenkin frontaalisessa ja prefrontaalisessa korteksissa pyramidisolujen maturaatio ja hermoston karsiuksen/toiminnan tehostuminen tapahtuu nuoruudessa. THC häiritsee tätä aivojen rakenteellista muutosta, joka altistaa psykoosisairauksille, etenkin skitsofrenialle. Säännöllinen kannabiksen käyttö vähentää aivojen korteksilla CB1-reseptorien määrää ja täten vaikuttaa elimistön omaan endokannabinoidijärjestelmään. Tämän on arveltu myös selittävän osan kannabiksen pitkäaikaiseen käyttöön liittyvistä kognition haittavaikutuksista, vaikkakin nämä muutokset ovat palautuvia muutoksia, kunhan kannabiksen käytön on lopettanut (Mizarah ym. 2017). Kannabiksen käytön aloittaminen alle 17-vuotiaana on todettu lisäävän skitsofreniaan sairastumisen riskiä (Renard ym. 2018).

Kannabiksen käyttö on liitetty psykoosin sairastumisen osalta riskialttiina olevilla nuorilla sairauden aikaisempaan puhkeamiseen, huonompiin hoitotuloksiin ja viivästyneeseen hoitoon ohjautumiseen (Seddon ym. 2016). Seddon ja kumppanit tutkivat 2016 Isossa-Britanniassa ensipsykoosiin sairastuneiden nuorten ohjautumista hoidon piiriin ja tutkimuksessa selvitettiin kannabiksen käytön osuutta hoitoon ohjautumisessa ja hoitotuloksissa. Kyseessä oli Englannissa tehty 5 kaupungin (Birmingham, Cambridge, Cornwall, Norwich ja Lancashire) yhteinen tutkimusprojekti, johon rekrytoitiin ensipsykoosin sairastuneita nuoria varhaiseen interventioon erikoistuneiden mielenterveyspalvelujen tuottajien kautta. Tutkimus suoritettiin standardoituja kyselytutkimuksia käyttäen. Tutkittavat tavattiin tutkimuksen alkuvaiheessa sekä kuuden ja kahdentoista kuukauden kohdalla. Sairauden vaikeusastetta arvioitiin seuraavilla kyselytutkimuksella: PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), YMRS (Young Mania Rating Scale), CDSS (Calgary Depression Scale for Schizophrenia) ja GAF (Global Assessment of Functioning scale).

Päihteiden käyttöä arvioitiin haastattelun yhteydessä sekä tutustumalla potilaan sairaskertomuksiin. Tutkimuksessa haastattelun avulla arvioitiin tutkittavan hoitoon hakeutumisen viive retrospektiivisesti. Tutkimukseen valikoitui 1027 ensipsykoosiin sairastunutta 14–35-vuotiasta tutkittavaa. Tutkimuksen alussa noin 64 % tutkittavista myönsi käyttäneensä josain vaiheessa elämänsä laittomia päihteitä, näistä 91 % olivat käyttäneet kannabista. Kannabiksen käyttöön liittyi tutkimuksessa merkittävästi psykoosisairauden positiivisia oireita (PANSS:ssä positiiviset oireet ja kokonaispisteet), mutta psykoosisairauden negatiiviset oireet eivät olleet merkittävästi nousseet tutkimuksen alkuvaiheessa. Vuoden jälkeen tehdyissä kyselytutkimuksissa kannabiksen käytön jatkumisella oli yhteys lisääntyneeseen psykoosisairauden negatiivisiin oireisiin (PANSS:ssä negatiivisten oireiden pisteet nousivat noin 2,12 pistettä).

Kannabiksen säännölliseen käyttöön tutkimusaikavälillä liittyi merkittävästi suurempi PANSS-kokonaispistemäärä, PANSS:n negatiivisten oireiden pistemäärä, CDSS:n suurempi pistemäärä ja alentunut toimintakyky (alentunut GAF). Kannabista käyttäneillä todettiin suurempi PANSS-kokonaispistemäärä (keskimäärin 3,2 pistettä) ja seuranta-aikana vuoden kohdalla PANSS-kokonaispistemäärä oli lisääntynyt tutkimuksen alkuvaiheesta keskimäärin 6,42 pistettä. Tutkimuksessa todettiin, että kannabista käyttävät tutkittavat hakeutuivat keskimäärin myöhemmin hoidon piiriin ensipsykoosioireiden alkamisesta (kannabista käyttämättömillä ensimmäisten oireiden alkamisesta adekvaatin hoidon aloittamiseen meni keskimäärin 308 ± 632 päivää, kun kannabista käyttävillä 358 ± 727 päivää). Lisäksi

kannabista käyttäneillä nuorilla ensipsykoosioireet alkoivat keskimäärin varhaisemmin, kun kannabista käyttämättömillä nuorilla (kannabista käyttäneet $20,81 \pm 4,7$ ikävuotta ja kannabista käyttämättömillä $21,57 \pm 5,0$ ikävuotta).

2.2.4 MUUT RISKITEKIJÄT

Äidin raskauden aikaiset virus- ja bakteeri-infektiot on liitetty syntyvän lapsen lisääntyneeseen riskiin sairastua skitsofreniaan, autismiin ja neurologisiin sairauksiin. Etenkin suvuissa, joissa on alttius psykoosisairauksille äidin raskauden aikainen infektio tietyn sikiökehityksen aikana lisää riskiä sairastua skitsofreniaan. Eläinmallien avulla on pystytty jäljentämään raskauden aikaisia infektioita ja useammassa koe-eläintutkimuksessa on todettu prenataali-infektion aiheuttavan pysyviä muutoksia keskushermoston toiminnassa. (Boksa 2010)

Kriittisimmät vaiheet sikiön aivojen kehitykselle ovat ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, ja tähän aikaan sijoittuva äidin raskaudenaikaisen virus- tai bakteeri-infektion on tutkimuksissa osoitettu olevan keskeisessä roolissa skitsofrenian patofysiologiassa (Boksa 2010). Eräisiin virusinfektioihin odottavilla äideillä, kuten influenssaan, tuhkarokkoon, vihurirokoon, varicella-zosteriin, polioon ja herpes simplex tyyppi 2:een, on liitetty syntyvillä lapsilla lisääntynyt esiintyvyys skitsofrenialle. Bakteeri-infektioista pneumonia, ylähengitystieinfektiot ja pyelonefriitti lisäävät myös esiintyvyyttä skitsofrenialle.

Prenataaliajan infektoiden vaikutusta hiirillä on tutkittu erilaisilla tutkimusmenetelmillä ja arvioitu infektion vaikutusta raskaana olevan hiiren immuunivasteeseen ja sytokiinien erittymiseen (Boksa 2010). Tutkimuksissa eri raskausvaiheessa oleville hiirille annetaan LPS:ää (lipopolysakkaridi), influenssavirusta tai poly IC:tä (polyinosiini) suonensisäisesti, vatsakalvoon tai ihonalaiseen rasvakudokseen. LPS:n ja poly IC:n antaminen raskaana oleville hiirille sai seerumissa aikaan tiettyjen sytokiinien, kuten interleukiinien (IL-1beeta, IL-6) ja tuumorinekroositekijä alfan (TNF-alfa) erittymisen. Nämä sytokiinit läpäisevät istukan, ja niiden pitoisuus lapsivedessä ja sikiön aivoissa nousee. Tiettyjen sytokiinien, kuten TNF-alfan, lisääntynyt seerumipitoisuus vaikuttaa istukan toimintaan ja saattaa huonontaa istukan läpäisevyyttä ja tropoblastien solukuolemaa (Boksa 2010). Boksan 2010 tekemässä meta-analyysissä muutamassa tutkimuksessa todettiin, että sikiön aivoissa sytokiininen, etenkin tiettyjen interleukiinien, erityis lisääntyminen ja TNF-alfa pitoisuudet nousevat. Osassa meta-analyysin tutkimuksista kuvattiin sikiön aivojen oksidatiivisesta stressistä kertovien markkerien pitoisuuksien nousemista.

Keskushermostossa mikroglia-solut ja astrosyytit säätelevät aivoissa inflammaatiovastetta. Glia-soluissa tapahtuvat muutokset neuroinflammaatiassa muuttavat aivojen kehitystä ja välittäjäaineiden, kuten GABA:n, glutamaatin, asetyylikoliinin ja dopamiinin erityksen säätelyä (Anderson ja Maes 2013). Sytokiinit myös lisäävät glia-solujen aktivaatiota (Anderson ja Maes 2013). Tietyt sytokiinit vaikuttavat aivoissa tiettyjen välittäjäaineita erittävien hermosolujen toimintaan ja kehitykseen, sekä dopamiinia että serotoniinia erittäviin neuroneihin. Raskaudenaikaisten infektioiden aiheuttaman pro-inflammatorisen tilan vuoksi aivojen dopamiinijärjestelmässä tapahtuu muutoksia, joiden myötä dopamiinia erittävien neuronien määrä lisääntyy, muutoksia GABA-välitteisten välineuronien ilmentymisessä prefrontaalissa korteksissa ja hippokampuksessa sekä aiheutuu tiettyjen aivoalueiden glutamaattivälitteisten hermoverkostojen yliaktiivisuutta (astrosyytit vaikuttavat glutamaattijärjestelmän aktiivisuuden säätelyyn). (Anderson ja Maes 2013)

Neuro-inflammaatioteoriaa tukevat myös skitsofreniapotilailla tehdyt tutkimukset, joissa on osoitettu akuutissa psykoosivaiheessa tiettyjen tulehduksesta kertovien merkkiaineiden, kuten sytokiinien ja plasman TNF-alfa pitoisuuden, lisääntyminen (Anderson ja Maes 2013). Delaney ja kumppanit tutkivat vuonna 2018 IL-6 sytokiinin ja D-vitamiinin pitoisuutta ensipsykoosiin sairastuneilla tutkittavilla. Tutkimuksessa todettiin, että ensipsykoosiin sairastuneilla oli suurentunut seerumin IL-6-sytokiinin ja c-reaktiivisen proteiinin pitoisuus. Tässä tutkimuksessa otettiin huomioon tutkittavien demografiset tekijät, ravinto ja metaboliset erot potilaiden välillä. IL-6 sytokiinin lisääntynyt pitoisuus verenkierrossa korreloi matalaan D-vitamiinipitoisuuteen, mutta tutkimusryhmien välillä ei kuitenkaan todettu merkittävää eroa, sillä molempien tutkittavien ryhmässä esiintyi matalaa D-vitamiinipitoisuutta johtuen vähäisestä D-vitamiinin saannista ravinnosta (Delaney ym. 2019).

Tiettyjen pro-inflammatoristen markkereiden, kuten IL-1 beeta, IL-6 ja TNF-alfa, on todettu olevan koholla psykoottisilla potilailla, ja tutkimuksissa on todettu merkittävä korrelaatio koholla olevien inflammatoristen tekijöiden ja tutkittavien psyykkisen voinnin välillä (Anderson ja Maes 2013). Antipsykoottilääkityksen aloittamisen jälkeen tutkittavien seerumin pro-inflammatoristen merkkiaineiden pitoisuudet laskivat. Mantere ja kumppanit tutkivat 2019 inflammatoristen merkkiaineiden pitoisuuksia ensipsykoosiin sairastuneilla hoitamattomilla potilailla, ja vertasivat inflammatoristen tekijöiden geeniekspression muutoksia monoterapian aloittamisen jälkeen. Tutkittaville ensipsykoosiin sairastuneille oli aloitettu anti-psykoottimonoterapia, joko olantsapiinilla, ketiapiinilla tai risperidonilla. Vain risperidonin

kohdalla tutkittavilla todettiin antipsykoottilääkityksen aloittamisen jälkeen inflammatoristen merkkiaineiden geeniekspression vähentymistä.

3 SKITSOFRENIAN PRODROMAALIOIREET

Monilla pitkäaikaisiin psykoottisiin sairauksiin, kuten skitsofreniaan ja skitsoaffektiiviseen häiriöön sairastuvien kohdalla sairauden diagnostiikka viivästyy jopa useita vuosia. Psykoottisten oireiden alkamisen ja ensimmäisen sairaalahoidon välinen viive on keskimäärin 1–2 vuotta (Cheng ja Schepp 2016). Ensipsykoosin puhkeamista edeltää monesti niin sanottu prodromaalivaihe, jonka oireet saattavat olla hyvin epäspesifisiä skitsofrenialle. Prodromaali- eli ennako-oireita liittyy muihin nuorten mielenterveydenhäiriöihin, kuten masennukseen ja ahdistuneisuushäiriöihin. Jonkinasteisia prodromaalioireita esiintyy jossain nuoruuden kehityksen vaiheessa lähes 30 % nuorista (Ziermans ym. 2011). Tietyt prodromaalioireet, kuten yleinen toimintakyvyn lasku, joka saattaa nuorella esimerkiksi näkyä koulussa heikentyneenä suoriutumisenä, harhaluulot ja vetäytyminen sosiaalisista suhteista enteilevät suurentunutta riskiä sairastua psykoosisairauteen. Niillä nuorilla, joilla on geneettinen riski sairastua psykoosisairauteen, prodromaalioireisto ennakoi suurempaa riskiä skitsofreniasairauden puhkeamiselle. Päihteiden käyttö lisää prodromaalioireisilla nuorilla riskiä sairastua psykoosisairauteen (Suvisaari ym. 2016).

EPO-monikeskustutkimuksessa (European Prediction of Psychosis Study) selvitettiin vuosina 2001–2006 psykoosisairauden riskissä olevien potilaiden hoitoon hakeutumista, ennako-oireet ja niiden tunnistaminen, psykoosisairaiden nuorten toimintakyvyn alenemista esimerkiksi opinnoissa ja sosiaalisissa tilanteissa sekä yleistä toimintakyvyn laskua. Lisäksi tutkittiin, minkälaista varhaista interventiota suurentuneessa psykoosiriskissä olevat potilaat saivat ja varhaisen intervention kustannustehokkuutta. Tutkimukseen osallistuivat Kölnin, Turun, Amsterdamin ja Birminghamin yliopistot. Turun tutkimusryhmässä seulottiin 775 psykiatrisen avohoidon 16–35-vuotiasta potilasta. (Klosterkötter ym. 2005)

Turun keskuksen tutkimuksessa (European Prediction of Psychosis Study) potilaita seurattiin 9 ja 18 kuukauden ajan ja selvitettiin psykoosiriskissä olevien potilaiden hoitopalveluiden käyttöä. Psykiatrisen avohoidon aloittaneista potilaista 26 %:lla ilmeni psykoosialttiuteen viittaavia oireita, ja 15 %:lla arvioitiin olevan ajankohtainen psykoosiriski. Psykoosiriskissä olevilla potilaita todettiin olevan heikompi psykososiaalinen kehitys, enemmän lapsuus- ja nuoruusiän traumaattisia kokemuksia ja enemmän poikkeavan persoonallisuuden piirteitä ja psykiatrisia häiriöitä kuin verrokkipotilailla. Seuranta-aikana 10,9 % potilaista, jotka olivat psykoosiriskissä, sairastuivat psykoosiryhmän sairauteen. Sekä Turun

keskuksessa että muissa EPO-monikeskustutkimuksen keskuksissa potilaille tehtiin alkuvaiheen kliinisen tutkimuksen lisäksi neurokognitiivinen tutkimus, neuropsykologisia tutkimuksia sekä aivojen magneettitutkimus. Tutkimusryhmiin otettavien psykoosiriskissä olevien potilaiden oireita ja riskitekijöitä seulottiin monien strukturoitujen kyselytutkimusten avulla. Tutkimukseen otettiin potilaat, joilla oli ollut joko lyhytkestoinen ohimenevä psykoottinen oire-riskisyndrooma (BLIPS = Brief intermittent psychotic symptoms) tai vaimentunut psykoottinen oire-riskisyndrooma (APS = Attenuated positive symptoms), potilaat joiden toimintakyky oli heikentynyt ja joilla oli geneettinen riski sairastua psykoosisairaaksiin (ensimmäisen tai toisen asteen sukulaisella DSM-IV-kriteeristön täyttävä psykoosisairaus, tai tutkimukseen osallistuvalla on todettu skitsotyyppäinen persoonallisuushäiriö) ja potilaat, joilla oli ollut vuoden ajan vähintään kaksi perusoiretta kuten ajatushäiriöt, kyvyttömyyttä jakaa huomiota, ajatusten konkretisoituminen ja motoriset häiriöt. Lyhytkestoisella ohimenevällä psykoottisella oire-riskisyndroomalla tarkoitetaan tilannetta, jossa potilaalla esiintyy positiivisia psykoottisia oireita, kuten harhaluuloja tai aistiharhoja vähintään viikon ajan enintään neljä kertaa viikossa ja psykoosioireet kestävät korkeintaan tunnin ajan. Vaimentuneella psykoottisella oire-riskisyndroomalla tarkoitetaan tilannetta, jossa potilaalla esiintyy vähintään yksi seuraavista oireista: kohdistamisajatukset, oudot ajatukset, maaginen ajattelu, havaintohäiriöt, outo puhe, paranoidiset ajatukset, outo käytös tai outo ulkonäkö. Oire tai oireet ilmaantuvat useamman kerran viikossa ja kestävät yhteensä vähintään viikon ajan. (Klosterkötter ym. 2005, Salokangas ym. 2007)

Turun keskuksen tutkimuksessa riskiryhmään kuuluvat potilaat ilmoittivat käyttäneensä joskus elämänsä aikana huumeita merkittävästi väestöverrokkia useammin. Potilasverrokkit, jotka eivät täyttäneet psykoosiriskin kriteereitä käyttivät väestöverrokkiin verrattuna useammin päihkeitä. Yleisimmin käytetty huume oli kannabis. Psykoosiriskissä olevilla riskiryhmän verrokeilla esiintyi enemmän persoonallisuushäiriöitä, etenkin psykoosipiirteistä, sekä enemmän epävakaata, riippuvaista ja passiivisaggressiivista persoonallisuutta muihin verrokkiryhmiin verrattuna. Perustutkimuksessa tehdyssä magneettikuvantamisessa kuvannettiin riski- ja väestöverrokkiin kuuluvia potilaita, eikä heidän aivojen kuvantamislöydöksissä todettu tilastollisesti merkitseviä eroja harmaan aineen, valkean aineen tai aivo-selkäydinnesteen tilavuuksissa. Psykoosiriskissä olevilla verrokeilla oli toimintakyky laaja-alaisesti heikompi ja heidän elämänlaatunsa oli huonompi kuin muilla tutkimuksen verrokkiryhmillä.

Riskiryhmään kuuluvat hakeutuivat useammin peruspalveluiden piiriin, mistä heidät ohjattiin psykiatriseen hoitopaikkaan. Riskipotilailla ensikontaktista ensimmäiseen tutkimuskontaktiin kesti lähes kolme vuotta.

Schultze-Lutterin ja työryhmän tutkimuksessa 2014 arvioitiin pidemmän seuranta-ajan aikana psykoosiriskissä (UHR = Ultra-high risk) olevien potilaiden riskiä sairastua ensipsykoosiin. Tutkimuksen seuranta-aika oli 48 kuukautta, jonka aikana 32,9 %:lla potilaista sairastui ensipsykoosiin. Ensipsykoosiin sairastuneilla oli useammin suvussa psykoosisairauksia, he olivat alemmin koulutustuneita ja heidän psykososiaalinen toimintakykynsä oli jo tutkimuksen alussa heikompi verrattuna niihin psykoosiriskissä oleviin, jotka eivät seurantajakson aikana täyttäneet ensipsykoosin kriteereitä. Tässä tutkimuksessa noin 75,3:lla % ensipsykoosiin sairastuneista diagnosoitiin skitsofrenia, yleisin diagnoosi oli paranoidinen skitsofrenia (60,7 %). Vaimentunut psykoottinen oire-riskisyndrooma, johon liittyivät potilaan itse havaitsemat kognitiiviset häiriöt, ennakoivat korkeampaa riskiä sairastua ensipsykoosiin, kun verrattiin näitä riskitekijöitä itsenäisinä tekijöinä.

Sukupuolten välillä huomataan eroja niin skitsofrenian kuin prodromaalioireiden osalta. Naisilla prodromaalioireet kestävät pidempään (6,7 vuotta vs. 4,3 vuotta) kuin miehillä (Cheng ym. 2016). Rietschelin ja työryhmän tutkimuksessa 2017 todettiin, että suuressa psykoosiriskissä olevilla miehillä sosiaalinen toimintakyky oli merkittävästi alentunut tutkittaviin naisiin verrattuna, lisäksi miehillä oirekuvassa korostuivat psykoosin negatiiviset oireet.

Useammassa tutkimuksessa on todettu hoitoon ohjautumisen viiveen olevan yhteydessä skitsofreniapotilaiden hoitotuloksiin etenkin remission saavuttamisessa, potilaiden yleiseen toimintakykyyn diagnoosihetkellä, elämänlaatuun ja skitsofrenian positiivisten oireiden vaikeusasteeseen (Marshall ym. 2005). Tutkimuksissa on saatu ristiriitaisia tuloksia hoitamattoman ensipsykoosin yhteydestä negatiivisten oireiden vaikeusasteeseen. Marshallin ja kumppaneiden vuoden 2005 meta-analyysissä hoitamattoman ensipsykoosin pituus ei korreloinut skitsofrenian negatiivisten oireiden kanssa. Tässä on otettava huomioon meta-analyysiin valikoituneiden tutkimusten lyhyet seuranta-ajat (seuranta-aika 24 kuukautta). Penttilän työryhmineen vuonna 2014 tekemään meta-analyysiin valikoituneissa tutkimuksissa potilaiden oireita ja toimintakykyä seurattiin pidempään, keskimäärin 8,1 vuotta. Meta-analyysissä todettiin merkittävä yhteys pitkään hoitamattomana olleen psykoosisairauden ja skitsofrenian negatiivisten oireiden vaikeusasteen välillä. Rundin ja kumppanien vuoden

2016 tutkimuksessa kognitiivisen toimintakyvyn laskua ei kyetty liittämään pitkään hoitamattomana olleeseen ensipsykoosiin. Tutkimuksessa seuranta-aika oli kymmenen vuotta, ja siihen valikoituneilla potilailla oli seuranta-aikana adekvaatti hoito. Kognitiivinen toimintakyky ei merkittävästi ollut heikentynyt potilailla, joilla oli pitkä hoitamaton ensipsykoosi. Potilaat, jotka saavuttivat remission ensimmäisen vuoden aikana sairauden toteamisesta, säilyttivät paremmin kognitiivisen toimintakykynsä seurannassa. Boran ja kumppaneiden vuoden 2018 meta-analysissä pitkä hoitamaton ensipsykoosi heikensi tilastollisesti merkittävästi ongelmanratkaisukykyä, mutta ei vaikuttanut kielelliseen muistiin, työmuistiin, keskittymiskykyyn tai prosessinopeuteen.

Varhainen psykoosiriskiryhmässä olevan nuoren tunnistaminen ja hoitoon ohjaaminen on tärkeää. Hoidon varhainen aloittaminen, nuoren psykososiaalisen kasvun ja kehityksen tukeminen terapeuttisin keinoin ja suuntaamalla perheille tukea sekä psykoedukaatio sairaudesta parantavat nuoren toimintakykyä, oireiden vaikeutuminen jää varhaisemmassa vaiheessa kiinni ja he sitoutuvat hoitoonsa. Varhaisella hoidolla, joka suunnataan etenkin niille nuorille, jotka oireilevat psykoosin esioirein voidaan psykoottinen sairausprosessi pysäyttää ja päästä nopeampaan taudin remissioon (Räsänen ym. 1997). Psykoosiin sairastuneet kuormittavat sairaalapalveluita, ja heidän hoitajaksonsa saattavat olla pitkiä. Tutkimuksissa varhaisen intervention on havaittu vähentävän merkittävästi ensipsykoosiin sairastuneiden sairaalapalveluiden käyttöä ja siten myös kustannuksia (Salokangas ym. 2007).

4 SKITSOFRENIAN KLIININEN KUVA

Skitsofrenia on yleensä nuorella aikuisiällä alkava mielisairaus, joka vaikuttaa usealla osa-alueella sairastuneen elämässä. Skitsofrenia vaikuttaa haitallisesti kognitiivisiin, emotionaalisiin ja sosiaalisiin toimintoihin alentaen sairastuneiden elämänlaatua sekä toimintakykyä. Skitsofrenian oireet jaetaan positiivisiin, negatiivisiin ja disorganisaatio-oireisiin. Positiivisilla oireilla tarkoitetaan normaalien psyykkisten toimintojen häiriintymistä, kuten aistiharjoja ja harhaluuloja. Negatiivisilla oireilla taas tarkoitetaan normaalien psyykkisten toimintojen heikkenemistä tai puuttumista. Näitä oireita ovat esimerkiksi puheen köyhtyminen, tunneilmaisun latistuminen ja anhedonia (kyvyttömyys tuntea ja kokea mielihyvää asioista, jotka ovat aiemmin tuottaneet mielihyvää). Disorganisaatio- eli hajanaisilla oireilla tarkoitetaan puheen tai käytöksen hajanaisuutta sekä epäsoveltavaa käytöstä tai tunneilmaisuja (Suvisaari ym. 2016). Skitsofreniaan saattaa liittyä myös neurologisia oireita, kuten motoriikan säätelyn oireita, jotka ilmenevät esimerkiksi katatoniana. Kognitiiviset oireet, kuten abstraktin ajattelun heikkeneminen ja muistiin liittyvät ongelmat saattavat ilmetä jo varhaislapsuudessa ennen varsinaista ensipsykoosiin sairastumista. (Oksanen ym. 2016)

Skitsofrenia on krooninen psykoosisairaus ja sairauden kliiniset oireet vaihtelevat elämäkaaren ja sairauden kehityskulun mukaan. Sairauden puhkeamista edeltää usein monien vuosien jakso, jolloin potilaalla on ennako-oireita. Ennako-oireisilla potilailla varhaisessa vaiheessa saattaa ilmentyä subjektiivisesti koettuja lyhytaikaisia kokemus- ja havaintoväärityksiä, jolloin puhutaan psykoosihaavoittuvuudesta. Mikäli oireet vaikeutuvat, puhutaan prodromaalisyndroomasta, ja näillä potilailla on merkittävä riski sairastua psykoosiin. (Salokangas ym. 2007)

Tyypillisesti skitsofreniaan sairastunut potilas ohjautuu sairaalahoitoon akuuttien ensipsykoosioireiden vuoksi. Akuuttivaiheessa oirekuva saattavat hallita positiiviset oireet, kuten aistiharhat ja harhaluulot. Skitsofreniaan liittyvät yleisimmin kuuloharhat, jotka voivat olla potilaan kuulemaa puhetta. Niiden sisältö voi olla potilasta uhkaavaa, sättivää ja haukkuvaa, toistensa kanssa keskustelevia ääniharjoja tai potilasta käskeviä ääniharjoja. Potilaan todellisuudentajunta saattaa pettää ja hänen kykynsä erottaa todellisuutta kuuloharjoista voi heikentyä, ja tämän vuoksi hän saattaa toimia ääniharjojensa käskemänä ollen mahdollisesti vaaraksi itselleen tai muille. Näkö-, tunto-, haju- ja makuhallusinaatiot ovat harvinaisempia skitsofreniassa ja niiden ilmeneminen saattaa olla viite elimellisestä psykoottisesta häiriöstä. Harhaluuloilla tarkoitetaan virheellisiä uskomuksia, joita potilaan vääristynyt havaintokyky

saa aikaan. Harhaluulot voivat liittyä vainoamisen kohteena olemiseen tai olla uskomus siitä, että potilasta kontrolloidaan ja ohjataan ulkopuolisen toimesta, potilaan ajatuksia luetaan ja niihin vaikutetaan, hänen päähänsä laitetaan vieraita ajatuksia, tai hänen omia ajatuksiansa poistetaan. Skitsofrenialle yleistä ovat myös suhteuttamisharhat, ja harhojen vuoksi potilas saattaa kokea, että esimerkiksi lehden tai muiden viestimien kautta hänelle yritetään lähettää viestiä. (Suvisaari ym. 2016)

Retrospektiivisissä tutkimuksissa on havaittu, että skitsofreniapotilaiden negatiiviset oireet ilmaantuvat varhaisemmassa vaiheessa kuin positiiviset oireet. Keskimäärin ensimmäiset negatiiviset oireet ilmaantuvat 6,5 vuotta ennen ensimmäistä sairaalahoitoa, kun positiiviset oireet ilmaantuivat kaksi vuotta ennen ensimmäistä sairaalahoitoa (Salokangas ym. 2007). Negatiivisten oireiden määrä ja vaikeusaste ovat yhteydessä skitsofreniapotilaan yleiseen toimintakykyyn, psykososiaaliseen toimintakykyyn ja hoitotuloksiin. Uusimmassa negatiivisten oireiden jaottelussa oireet jaetaan kahteen kategoriaan: tahdottomuus/apatia ja tunne-elämän häiriöt. Tahdottomuus/apatia -ryhmään luetaan seuraavat oireet: tahdottomuus, eristäytyminen sosiaalisista vuorovaikutuksista ja mielihyväkokenemusten heikkeneminen tai puute (anhedonia). Tahdottomuus ilmenee kyvyttömyytenä spontaaniin aktiivisuuteen ja potilaan saattaa olla vaikea aloittaa arkitoimintoja, kuten huolehtia omasta hygieniastaan. Tahdottomuuden arvellaan johtuvan sekä neurokognitiivisista skitsofrenian oireista, kuten vaikeudesta toiminnansuunnittelussa, että aivojen palkitsemiskeskuksen toiminnan häiriöstä, joka ilmenee puutteellisena käyttäytymisen säätelynä. Eristäytyminen sosiaalisista kontakteista ilmenee tahdottomuutena aloittaa tai ylläpitää vuorovaikutussuhteita. Eristäytyminen huonontaa potilaiden psykososiaalista toimintakykyä. Eräissä tutkimuksissa skitsofreniapotilailla on todettu olevan matalampi aivolisäkkeestä erittyvän oksitosiini-hormonin pitoisuus (Kaiser ym. 2017). Oksitosiini-hormonin erityys lisääntyy sosiaalisessa vuorovaikutuksessa, ja hormoni vaikuttaa esimerkiksi amygdalassa vähentäen pelko- ja ahdistuneisuusvastetta aivoissa. Toisaalta oksitosiini auttaa vuorovaikutuksessa luomaan luottamuksellisia ja läheisiä suhteita ihmisten välillä.

Tunne-elämän häiriöt ilmenevät tunneilmaisun latistumisena ja puheen köyhtymisenä. Tunneilmaisun latistuminen ilmenee potilailla kyvyttömyytenä tulkita kasvojen ilmeitä, äänensävyjä tai eleitä. Potilaat tulkitsevat vuorovaikutukselle epämieluisalla tavalla kasvojen ilmeitä. Barkel työryhmineen totesi vuoden 2014 tutkimuksessaan ensipsykoosiin sairastuneiden tulkitsevan etenkin tiettyjä kasvojen ilmeitä, kuten pelkoa, vihaa ja inhoa kuvaavia ilmeitä väärin. Heillä oli taipumus tulkita kasvojen ilmeitä negatiivisempina, kuin ne

todellisuudessa olivat. Potilaiden kyky ilmaista omia tunnetiloja kasvojen ilmein, elein tai äänenpainoin on myös alentunut. Tämä saattaa aiheuttaa vuorovaikutustilanteessa väärintulkintaa ja vaikeuttaa potilaiden selviytymistä sosiaalisesta kanssakäymisestä. Skitsofreniaa sairastavilla potilailla on todettu toimintahäiriöitä etenkin amygdalassa ja prefrontaalisella korteksilla, Nämä aivorakenteet säätelevät ihmisen tunne-elämää, motivaatiota, reagointia vuorovaikutuksessa ja toiminnanohjausta (Kaiser ym. 2017). Puheen köyhtyminen ilmenee potilaan spontaanin puheen vähenemisenä ja puheen sisällön vähenemisenä.

Disorganisaatio-oireilla tarkoitetaan hajanaisuutta, joka ilmenee puheen ja käytöksen hajanaisuutena sekä epäsovivana tunneilmaisuna. Hajanaisuus vuorovaikutuksessa ilmenee sekä puheessa että kirjoitetussa tekstissä. Hajanaisuus luo haasteita vuorovaikutuksessa, sillä potilaan on vaikea koota omia ajatuksiaan ja muodostaa mielekästä ymmärrettävää kommunikatiota. Käytöksen hajanaisuus näkyy sekä motorisissa että sosiaalisissa toiminnoissa, mikä estää toimintojen suunnittelua. Ajatustason häiriöt voivat ilmetä löystyneinä assosiaatioina. (Suvisaari ym. 2016)

Ensipsykoosi on potilaille pelottava ja traumaattinen kokemus. Psykoosin puhkeamista edeltävässä prodromaalivaiheessa potilaalla saattaa olla masennusoireistoa, tai depressio-oireisto voi seurata ensipsykoosin puhkeamista sairauden ensimmäisten kuukausien aikana. Eri tutkimuksissa on todettu, että masennusoireiden esiintyvyys ensipsykoosin sairastuneilla on jopa 17–83 % (Coentre ym. 2017) Depressio-oireiden hoitaminen ja ottaminen huomioon hoidossa on hyvin tärkeää, sillä ensipsykoosiin liittyy suurentunut riski itsemurhille sekä ensipsykoosin puhkeamisen aikaan että sairastumisen jälkeisen vuoden tarkkailujakson aikana. Coentren ja kumppaneiden vuoden 2017 meta-analyysissä todetaan, että itsemurhayritysten esiintyvyys ensipsykoosin sairastuneilla oli 2,9–18,2 % ja itsemurhien esiintyvyys oli 0,4–4,29 %. Kun huomioon otettiin myös itsetuhoiset ajatukset, kuoleman toive ja itsetuhoiset suunnitelmat nousi esiintyvyys jopa 20 %:iin ensipsykoosiin sairastuneista. Itsemurhan riskiä lisää päihteiden käyttö ja etenkin kannabiksen käyttö, pitkä hoitamaton ensipsykoosi, huono toimintakyky, potilaan runsaat positiiviset ja negatiiviset psykoosioireet, lähimenneisyudessa koetut negatiiviset tapahtumat, seksuaalinen hyväksikäyttö, suvussa esiintyvät vakavat psyykkiset sairaudet ja potilaan runsaat positiiviset ja negatiiviset psykoosioireet. Kohonnut itsemurhavaara on potilailla, jotka ovat aiemmin yrittäneet itsemurhaa tai suunnitelleet itsemurhaa, jotka olivat ennen sairauden puhkeamista hyvin menestyneitä ja lahjakkaita sekä potilailla, jotka kärsivät kehottavista ääniharhoista, kokevat toivottomuutta tai kokevat hoitosuhteen katkenneen tai

tulleensa hylätyiksi. Itsemurhavaara on erityisen korkea sairaalahoiton jälkeisinä viikkoina ja ensimmäisen sairastumisen jälkeisenä vuotena (Suvisaari ym. 2016).

Post-traumaattinen stressireaktio (PTSD) on ensipsykoosin puhkeamisen jälkeen hyvin yleinen komorbiditeetti. Potilaalle traumaattisen reaktion saattavat aiheuttaa vaikeat psykoosin positiiviset oireet kuten käskevät ääniharhat, vainoamisharhat tai vaikea ajatuksen ja käytöksen hajanaisuus. Rodriguesin kumppaneineen 2017 tekemässä meta-analyysissä psykoottiset oireet aiheuttivat 31–75 %:lla ensipsykoosiin sairastuneilla post-traumaattiseen stressireaktioon sopivaa oireilua. Osalle potilaista PTSD-oireita aiheutti esimerkiksi sairaalahoitoon joutuminen (22–46 %). Jopa 30 %:lla ensimmäiseen psykoosiin sairastuneista todettiin PTSD kahden vuoden seuranta-aikana. Potilaan joutuminen tahdosta riippumattomaan psykiatriseen sairaalahoitoon ja sairaalahoiton aikana tehtävät rajoitteet ja pakkolääkitseminen lisäsivät potilaan riskiä saada seurannassa post-traumaattinen stressireaktio. Tämä on tärkeä ottaa huomioon ensipsykoosiin sairastuneiden potilaiden kohdalla, sillä PTSD heikentää potilaan sitoutumista lääkehoitoon ja terapiaan.

4.1 SKITSOFRENIAN DIAGNOSTISET KRITEERIT

Non-affektiivisten psykoosisairauksien erotusdiagnoosiikka affektiivisista psykooseista vaatii tarkkaa psyykkisen oirekuvan arviointia, sillä näissä sairauksissa on oireiden päällekkäisyyttä. Varsinaiseen skitsofreniadiagnoosiin päätyminen viivästyy monella potilaalla osin siitä syystä, että potilas saattaa olla vähäoireinen tai ensipsykoosin taustalla olevan päihteen käytön takia, tai sitten diagnoosin asettamista ensimmäisen psykoosin yhteydessä välteään sairauteen liittyvän leiman pelon vuoksi.

ICD-10-tautiluokituksessa (World Health Organization 2016) skitsofrenia on häiriö, jolle on luonteenomaista ajattelun ja havaitsemisen vääristymät sekä tunne-elämän häiriöt. Diagnostiset kriteerit edellyttävät vähintään yhtä seuraavista (Suvisaari ym. 2016):

- 1) *Vähintään yksi Schneiderin First-Rank -oire, jota on esiintynyt vähintään kuukauden ajan: Ajatusten ääneen kaikuminen, siirto, riisto ja levittäminen, henkilöstä keskenään keskustelevat tai henkilöä jatkuvasti kommentoivat ääniharhat, eriskummalliset harhaluulot ja vaikutusharhat.*
- 2) *Kuukauden ajan vähintään kaksi seuraavaa oiretta: päivittäin esiintyviä aistiharhoja ja niihin liittyen harhaluuloja, jotka eivät liity mielialaoireiluun, maaginen ajattelu, katatoniset oireet, hajanainen puhe, masennuksesta tai lääkityksestä johtumattomat negatiiviset oireet.*

DSM-IV- luokituksessa skitsofrenian diagnostiset kriteerit ovat seuraavat:

- 1) *Kuukauden ajan esiintynyt vähintään yksi psykoosioire, kuten harhaluulo, aistiharhat tai hajanainen puhe. Lisäksi vähintään kuukauden ajan yksi seuraavista skitsofrenialle tyypillisistä oireista: poikkeava psykomotorinen käyttäytyminen (hajanaisuus tai katatonia), negatiiviset oireet.*
- 2) *Potilaan toimintakyky on merkittävästi heikentynyt yhdellä tai useammalla elämäntilanteella, kuten kyyvyssä huolehtia itsestään, työssä, opinnoissa tai ihmissuhteissa.*
- 3) *Häiriö on kestänyt vähintään kuuden kuukauden ajan, joista psykoosille tyypillisiä oireita (harhaluulo, aistiharhat tai hajanainen puhe) on esiintynyt vähintään kuukauden ajan. Prodromaalioireet tai jäännösoireiden kausi luetaan tähän 6 kuukauden kauden. Onnistuneen hoidon ansiosta riittää lyhyempi aika.*
- 4) *Muut häiriöt, kuten skitsoaffektiivinen häiriö ja psykoosipiirteinen mielialahäiriö, päihteiden tai lääkkeiden aiheuttamat psykoottiset häiriöt ja somaattiset syyt on suljettu pois.*

Diagnostiikan ja oireiden vaikeuden arvioimisessa käytetään erilaisia strukturoituja kyselykaavakkeita, joiden avulla pyritään järjestelmällisesti arvioimaan potilaan psykoottisia oireita: PANSS (Positive and Negative syndrome scale), jolla kartoitetaan psykoosin positiivisia, negatiivisia ja yleisoireita, SCID-1 (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis 1 disorders), SANS (Scale for Assessment of Negative Symptoms), SAPS (Scale for Assessment of Positive symptoms). Potilaan toimintakyvyn arvioimisessa käytetään GAS (Global Assessment Scale) ja GAF (Global Assessment of Functioning) -asteikkoja. PANSS-asteikossa psykoosin positiiviset oireet jaetaan 7 alaryhmään, negatiiviset oireet samoin 7 alaryhmään, ja lisäksi kartoitetaan 16 yleisoiretta. Oireiden esiintymistä ja vaikeusastetta arvioidaan asteikolla 1–7, jossa 1 tarkoittaa ettei oiretta esiinny ja 7 tarkoittaa, että potilaalla on vaikeat oireet. Negatiivisista oireista saadusta pistemäärästä vähennetään positiivisten oireiden tuottamat pisteet, jolloin saadaan indeksiluku -42:n ja +42:n välillä. Tämä indeksiluku kuvaa sitä, painottuuko potilaan skitsofreniasairaus positiivisiin vai negatiivisiin oireisiin.

SAPS-oirekyselyssä selvitetään erikseen potilaan positiiviset psykoosioireet, ja oireiden vaikeusaste pisteytetään 0–5 (taulukko 1.) SANS-oirekyselyllä arvioidaan potilaan negatiivisia oireita (taulukko 2.)

Taulukko 1. Positiivisten oireiden arviointilomake. 0 = puuttuu, 1 = kyseenalainen, 2 = lievä, 3 = kohtalainen, 4 = huomattava ja 5 = vaikea

Aistiharhat (hallusinaatiot)							
1.	<i>Kuuloharhat</i> Potilas kertoo äänistä, melusta tai muusta hälystä, jota kukaan muu ei kuule.	0	1	2	3	4	5
2.	<i>Kommentoivat äänet</i> Potilas kertoo äänestä, joka tekee huomautuksia hänen käyttäytymisestään tai ajatuksistaan.	0	1	2	3	4	5
3.	<i>Keskenään keskustelevat äänet</i> Potilas kertoo kuulevansa kahden tai useamman äänen keskustelevan keskenään.	0	1	2	3	4	5
4.	<i>Somaattiset tai kosketusharhat</i> Potilas kertoo kokevansa kummallisia fyysisiä tuntemuksia.	0	1	2	3	4	5
5.	<i>Hajuharhat</i> Potilas kertoo tuntevansa outoja hajuja, joita kukaan muu ei huomaa.	0	1	2	3	4	5
6.	<i>Näköharhat</i> Potilas näkee ihmisiä, näkyjä tai asioita, joita ei ole olemassa.	0	1	2	3	4	5
7.	<i>Aistiharhojen yleisarviointi</i> Arvioinnin tulee perustua aistiharhojen kestoon ja vakavuuteen sekä siihen, kuinka ne vaikuttavat potilaan elämään.	0	1	2	3	4	5
Harhaluulot (deluusiot)							
8.	<i>Vainoavat harhaluulot</i> Potilas uskoo, että häntä vastaan on olemassa salaliitto tai että häntä vainotaan jollain tavalla.	0	1	2	3	4	5
9.	<i>Mustasukkaisuusharhaluulot</i> Potilas uskoo, että hänen puolisoillaan on suhde jonkun toisen kanssa.	0	1	2	3	4	5
10.	<i>Syylisyysharhaluulot</i> Potilas uskoo tehneensä vakavan rikoksen tai synnin tai jotain muuta anteeksiantamatonta.	0	1	2	3	4	5
11.	<i>Suuruusharhaluulot</i> Potilas uskoo, että hänellä on erityisiä kykyjä tai voimia.	0	1	2	3	4	5

12.	<i>Uskonnolliset harhaluulot</i> Potilaalla on uskonnollisia harhaluuloja.	0	1	2	3	4	5
13.	<i>Somaattiset harhaluulot</i> Potilas uskoo, että hänen ruumiinsa on sairas, epänormaali tai jollain tavalla muuttunut.	0	1	2	3	4	5
14.	<i>Suhteuttamisharhaluulot</i> Potilas uskoo, että merkityksettömillä huomautuksilla tai tapahtumilla viitataan häneen tai tapahtumilla on hänelle jokin erityismerkitys.	0	1	2	3	4	5
15.	<i>Kontrolloimisharhat</i> Potilas kokee, että ulkopuoliset voimat kontrolloivat hänen tunteitaan tai ajatuksiaan.	0	1	2	3	4	5
16.	<i>Ajatusten lukeminen</i> Potilas kokee, että ihmiset voivat lukea hänen ajatuksiaan tai tietävät hänen ajatuksensa.	0	1	2	3	4	5
17.	<i>Ajatusten levittäminen</i> Potilas kokee, että hänen ajatuksiaan levitetään niin, että hän itse tai toiset voivat kuulla ne.	0	1	2	3	4	5
18.	<i>Ajatusten pakkosyöttö</i> Potilas kokee, että hänen ajatuksensa eivät ole hänen omiaan ja että ne on tungettu hänen mieleensä.	0	1	2	3	4	5
19.	<i>Ajatusten riisto</i> Potilas uskoo, että hänen ajatuksiaan otetaan pois hänen mielestään.	0	1	2	3	4	5
20.	<i>Harhaluulojen yleisarviointi</i> Arvioinnin tulee perustua harhaluulojen kestoon ja itsepintaisuuteen sekä siihen, miten ne vaikuttavat potilaan elämään.	0	1	2	3	4	5
Outo käyttäytyminen							
21.	<i>Vaatetus ja ulkonäkö</i> Potilas pukeutuu epätavallisella tavalla tai tekee kummallisia asioita muuttaakseen ulkomuotoaan.	0	1	2	3	4	5
22.	<i>Sosiaalinen ja seksuaalinen käyttäytyminen</i> Potilas saattaa tehdä asioita, joita yleisten sosiaalisten normien mukaan pidetään sopimattomina (esimerkiksi masturboida julkisesti).	0	1	2	3	4	5
23.	<i>Aggressiivinen tai kiihtynyt käyttäytyminen</i> Potilas saattaa yllättäen käyttäytyä vihamielisesti tai kiihtyneesti.	0	1	2	3	4	5

24.	<i>Toistuva tai stereotyyppinen käyttäytyminen</i> Potilas kehittää rituaaleja tai toimintoja, joita hänen täytyy uudestaan ja uudestaan suorittaa.	0	1	2	3	4	5
25.	<i>Oudon käyttäytymisen yleisarviointi</i> Arvioinnin tulee kuvata käyttäytymistä ja sitä, missä määrin se poikkeaa sosiaalisista normeista.	0	1	2	3	4	5
Positiiviset formaaliset ajatushäiriöt							
26.	<i>Assosiaatioiden syrjäyttäminen</i> Puhetapa, jossa ajatukset siirtyvät aiheisiin, jotka liittyvät niihin vain epäsuorasti tai eivät ollenkaan.	0	1	2	3	4	5
27.	<i>Tangentiaalisuus</i> Kysymyksiin vastaaminen vihjailevasti tai epärelevantilla tavalla.	0	1	2	3	4	5
28.	<i>Inkoherenssi</i> Puhetapa, joka on ajoittain olennaisilta osin käsittämätöntä.	0	1	2	3	4	5
29.	<i>Epäloogisuus</i> Puhetapa, jossa johtopäätöksiin päädytään epäjohdonmukaisesti.	0	1	2	3	4	5
Positiiviset formaaliset ajatushäiriöt							
30.	<i>Seikkaperäisyys</i> Kiemurainen puhetapa, jolle on ominaista, että päämäärän saavuttaminen vie pitkään.	0	1	2	3	4	5
31.	<i>Puhetulva</i> Potilaan puhe on nopeaa ja vaikeasti tulkittavaa; puheen määrä on normaalia suurempi.	0	1	2	3	4	5
32.	<i>Häiriöherkkä, tarkkaamaton puhe</i> Potilas häiriintyy lähellä olevista ärsykkeistä, jotka keskeyttävät hänen puheensa.	0	1	2	3	4	5
33.	<i>Sointiassosiaatio</i> Puhetapa, jossa äänneiden samankaltaisuus enemmän kuin sanojen mielekäs yhteys vaikuttaa sanojen valintaan.	0	1	2	3	4	5
34.	<i>Positiivisten ajatushäiriöiden kokonaisarviointi</i> Arvioinnin tulee kuvastaa puheen epänormaalisuutta sekä sitä, kuinka paljon tämä vaikuttaa potilaan kykyyn kommunikoida.	0	1	2	3	4	5
Epäsopiva tunnetila							
35.	<i>Epäsopiva tunnetila</i> Potilaan tunnetila on epäsopiva tai epätarkoituksenmukainen, ei ainostaan tasainen tai latistunut.	0	1	2	3	4	5

Taulukko 2. Negatiivisten oireiden arviointilomake. 0 = puuttuu, 1 = kyseenalainen, 2 = lievä, 3 = kohtalainen, 4 = huomattava ja 5 = vaikea

Tunteiden latistuminen							
1.	<i>Kasvojen ilmeiden vähäisyys</i> Potilaan kasvot vaikuttavat ilmeettömiltä ja muuttuvat odotettua vähemmän, vaikka keskustelun tunnesisältö vaihtelee.	0	1	2	3	4	5
2.	<i>Spontaani liikkeiden vähentyminen</i> Potilas ei tee juuri ollenkaan spontaaneja liikkeitä, ei vaihda asentoa, liikuta jäseniään jne.	0	1	2	3	4	5
3.	<i>Kommunikaatioeleiden vähälukuisuus</i> Potilas ei käytä käsiään, kehonsa asentoa jne. ilmaisunsa apuna.	0	1	2	3	4	5
4.	<i>Huono katsekontakti</i> Potilas välttää katsekontaktia tai katsoo haastattelijan 'läpi' puhuessaan.	0	1	2	3	4	5
5.	<i>Vähentynyt emotionaalinen reaktiivisuus</i> Potilas ei onnistu nauramaan tai hymyilemään, vaikka yllytetään.	0	1	2	3	4	5
6.	<i>Äänen vaihtelun puuttuminen</i> Potilas on kyvytön tuottamaan normaalia äänensävyjen vaihtelua; puhe on usein monotonista.	0	1	2	3	4	5
7.	<i>Tunteiden latistumisen kokonaisarviointi</i> Arvioinnin tulee keskittyä oireiden yleiseen vaikeuteen, erikseen kommunikation puutteeseen, katsekontaktiin, kasvojen ilmeisiin ja äänensävyyn.	0	1	2	3	4	5
Puheen köyhtyminen (alogia)							
8.	<i>Puheen köyhtyminen</i> Potilaan vastaukset kysymyksiin ovat niukkoja, lyhyitä, konkreettisia ja ilman lisäkommentteja.	0	1	2	3	4	5
9.	<i>Puheen sisällön köyhyys</i> Potilaan vastaukset ovat määrältään normaaleja, mutta epämääräisiä, äärimmäisen konkreettisia tai yleistäviä ja antavat sanojen lukumäärästä huolimatta hyvin vähän tietoa.	0	1	2	3	4	5
10.	<i>Puheen salpautuminen</i> Potilas ilmoittaa joko spontaanisti tai kysyttäessä, että hänen ajatuksenjuoksunsa salpautui.	0	1	2	3	4	5
11.	<i>Vastauksen viivästyminen</i> Potilaalta kuluu pitkä aika kysymyksiin vastaamiseen; tarkistettaessa ilmenee, että potilas on tietoinen kysymyksestä.	0	1	2	3	4	5

12.	<i>Alogian yleisarviointi</i> Alogian olennaiset piirteet ovat puheen määrän väheneminen sekä puheen sisällön köyhyys.	0	1	2	3	4	5
Tahdottomuus – apatia							
13.	<i>Ulkonäkö ja hygienia</i> Potilaan vaatteet voivat olla likaiset ja sotkuiset, hänellä voi olla rasvaiset hiukset, hän voi haista hielle jne.	0	1	2	3	4	5
14.	<i>Vaikeus pysyä töissä tai koulussa</i> Potilaalla on vaikeus hakea töitä tai pitää työpaikka, suoriutua koulutehtävistä, hoitaa kotia jne. Jos kyseessä on sairaalapotilas, hän ei pysty ottamaan osaa osaston toimintaan, television katse- luun, kortin pelaamiseen, jne.	0	1	2	3	4	5
15.	<i>Fyysisen energian puute</i> Potilas vaikuttaa fyysisesti voimattomalta. Hän saattaa istua tun- tikausia aloittamatta mitään spontaania toimintaa.	0	1	2	3	4	5
16.	<i>Tahdottomuus – apatian yleisarviointi</i> Erityinen painoarvo tulisi antaa yhdelle tai kahdelle erityisen huomattavalle oireelle.	0	1	2	3	4	5
Anhedonia – epäsosiaalisuus							
17.	<i>Virkistys ja harrastustoiminta</i> Potilaalla on vain harvoja tai ei ollenkaan harrastuksia. Harras- tusten määrä ja laatu on otettava huomioon.	0	1	2	3	4	5
18.	<i>Seksuaalinen toiminta</i> Potilaan seksuaalinen kiinnostus ja toiminta vähenee tai hän ei nauti seksuaalisuudesta.	0	1	2	3	4	5
19.	<i>Kyvyttömyys tuntea läheisyyttä</i> Potilas on kyvytön muodostamaan läheisiä tai intiimejä ihmis- suhteita varsinkin vastakkaisen sukupuolen tai perheen kanssa.	0	1	2	3	4	5
20.	<i>Suhteet ystäviin tai tovereihin</i> Potilaalla on vain harvoja tai ei yhtään ystäviä, hän viettää mie- lllään aikaansa yksin.	0	1	2	3	4	5
21.	<i>Anhedonia – epäsosiaalisuuden yleisarviointi</i> Arvioinnin tulisi kuvastaa piirteen vakavuutta ottaen huomioon potilaan iän, perhetilanteen jne.	0	1	2	3	4	5
Huomiokyky							
22.	<i>Sosiaalinen tarkkaamattomuus</i> Potilas vaikuttaa piittaamattomalta ja sitoutumattomalta.	0	1	2	3	4	5

23.	<i>Tarkkaamattomuus arvioinnin aikana</i>	0	1	2	3	4	5
24.	<i>Huomiokyvyn yleisarviointi</i> Arviointi kuvastaa potilaan keskittymistä kliinisesti ja arviointitilanteessa.	0	1	2	3	4	5

Kognitiivisen tiedon prosessoinnin häiriöitä, kuten tarkkaavuuden, muistin ja toiminnanohjauksen häiriöitä on usein todettavissa jo ennen psykoosioireiden alkamista. Näiden oireiden on todettu alkavan jo varhaisessa lapsuudessa ja niiden on arveltu liittyvän varhaiseen keskushermoston kehityksellisiin häiriöihin (neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia). Potilaan psykoosisairauden puhkeaminen ja siihen liittyvät negatiiviset ja positiiviset oireet voivat heikentää sairauden akuutissa vaiheessa kognitiivista suorituskykyä. Skitsofrenian käypä hoito -suosituksessa suositellaan kognitiivisen toimintakyvyn arviointia akuuttivaiheen hoidon jälkeen.

4.2 SKITSOFRENIAN EROTUSDIAGNOSTIIKKA

Skitsofrenia luokitellaan ei-affekteihin psykoosisairauksiin, erona affektiivisista psykoosisairauksista kuten skitsoaffektiivisestä häiriöstä tai kaksisuuntaisesta mielialahäiriöstä. ICD-10 tautiluokituksessa skitsofrenian jaottelu ja diagnostiset kriteerit eroavat Yhdysvalloissa käytettävästä DSM IV-kriteeristöstä. DSM IV-tautiluokituksessa skitsofrenian jakamisesta alatyyppeihin on luovuttu ja on otettu käyttöön oireiden dimensionaalinen jako. Dimensionaalinen oirejako perustuu psykoosioireiden neurobiologiseen lähtökohtaan ja siinä kiinnitetään huomiota skitsofrenian ja affektiivisten psykoosisairauksien oireiden päällekkäisyyksiin. Skitsofrenian alatyypeistä on luovuttu tieteellisen näytön puutteen vuoksi. Suomessa käytetään ICD-10- tautiluokituksen mukaista jakoa ja diagnostisia kriteereitä skitsofreniassa ja muissa psykoosisairauksissa.

ICD-10 tautiluokituksessa skitsofrenia jaetaan alatyyppeihin: paranoidinen skitsofrenia, hebefreeninen skitsofrenia, katatoninen skitsofrenia, erilaistumaton skitsofrenia, skitsofrenian jälkeinen masennus, jäännösskitsofrenia, erityisosatekijäinen skitsofrenia, muu skitsofrenia ja määrittämätön skitsofrenia. Paranoidisessa skitsofreniassa oirekuvaa hallitsevat harhaluulot ja kuuloharhat, monesti potilaat sairastuvat myöhemmällä iällä sairauteen ja heidän toimintakykynsä säilyy parempana muihin skitsofrenian alatyyppeihin verrattuna. Hebefreenisellä skitsofrenialla tarkoitetaan hajanaista skitsofreniaa; sairaus alkaa yleensä nuoremmalla

iällä ja oirekuvassa painottuu puheen, ajatusten ja käytöksen hajanaisuus, sekä tunneilmiasun latistuminen. Erilaistumattomasta eli jäsentymättömästä skitsofreniasta puhutaan, kun potilaan sairauden jaottelu ei sovi yllä mainittuihin alatyyppeihin. Jäännösskitsofreniasta puhutaan, kun potilaalla on vaikeita psykoosioireita, ja heidän oirekuvaansa hallitsevat skitsofrenian negatiiviset oireet. Katatoninen skitsofrenia on hyvin harvinainen alatyyppeihin, jonka oireita hallitsevat psykomotoriset häiriöt, kuten katatoninen kiihtymys ja stupor eli sulkutila. Katatoniseen oireokuvaan voivat liittyä motorinen jäykkyys, raajojen vahamaiset liikkeet ja asennot ja kaikupuhe (ekolalia). (Suvisaari ym. 2016)

Skitsofrenian Käypä hoito -suosituksessa ensipsykoosiin sairastuneen potilaan diagnostisiin selvittelyihin kuuluu somaattisten syiden ja päihteiden vaikutuksen poissulkeminen psykoosin aiheuttajana. Somaattiseen tutkimukseen kuuluvat yleis- ja neurologisen tilan tutkiminen sekä laboratoriotutkimukset mukaan lukien perusverenkuva, maksakokeet, kilpirauhaskokeet ja lipidi- ja glukoosipitoisuudet plasmasta. Lisäksi tulisi selvittää potilaan päihteiden käyttö virtsan huumeselästä, josta nähdään esimerkiksi kannabiksen käyttö. Aivojen magneettikuvantaminen, elektroencefalografia sekä tarvittaessa aivo-selkäydinnesteen tutkimukset tulee pitää mielessä, mikäli herää epäily keskushermoston sairauksista. Elimellisten syiden poissulkeminen psykoottisella potilaalla on tärkeää, sillä hoito näissä sairauksissa on erilainen ja diagnostiikka saattaa viivästyä, kun potilas ohjautuu psykiatriseen sairaalahoitoon. Elimellisiä psykoosioireita saattavat aiheuttaa aivojen rappeumasairaudet, keskushermoston tuumorit, lääkkeiden haittavaikutuksena tulevat psykoottiset oireet (antikolinergit, kortikosteroidit ja dopamiiniagonistit), temporaalielepilepsia, keskushermostoinfektiot, autoimmunienekefalitit ja endokrinologiset häiriöt. Elimelliseen psykoottiseen häiriöön viittaavat myöhemmällä iällä alkavat oireet, epätyypillinen sairauden kuva, kuten haju- ja tuntoharhat, katatoniset oireet sekä vaikeat, hoidolle resistentit psykoottiset oireet.

Viime aikoina puhetta on ollut autoimmunienekefaliittien aiheuttamista psykoosioireista; nämä ovat toki hyvin harvinaisia syitä ensipsykoosioireille. Näissä sairauksissa neuronien ionikanavia tai reseptoreita vastaan muodostuu elimistössä vasta-aineita, jotka aiheuttavat neurologisten oireiden lisäksi psykoosioireita. Neuronien solukalvon pinnalla olevien reseptoreita, kuten NMDA (N-metyyli-D aspartaatti) reseptoreita, vastaan erittyvät vasta-aineet voivat aiheuttaa hyvin vaikeita psykoottisia oireita. Vuonna 2017 Herken ja Prüss työryhmineen tutkivat 100 autoimmunienekefaliittiin sairastuneen potilaan psykiatrisia oireita, sitä minkälaisen oireiden vuoksi potilaalla epäiltiin autoimmunienekefaliittia ja mihin yksikköön potilaan hoito sairauden alussa ohjautui. Kaikilla potilailla, joilla todettiin NMDA-

reseptoreita vastaan vasta-aineita, esiintyi psykoottisia oireita, kuten aistiharhoja, vainoamiiseen liittyviä harhaluuloja, katatonisia oireita sekä nopeasti alkaneita käyttäytymisen häiriöitä. Psykoottisten oireiden lisäksi potilailla esiintyi neurologisia oireita, kuten sensomotorisia puutoksia, autonomisen hermoston toimintahäiriöitä, kouristuskohtauksia, alentunut tajunnantaso sekä tahdonalaisten liikkeiden koordinaation häiriöitä (ataksiaa). Muihin autoimmunienekefaliitteihin verrattuna NMDA-reseptorienkefaliittia esiintyi pääasiassa naisilla (91 %), ja potilaat olivat keskimäärin nuorempia muihin autoimmunienekefaliittiin sairastuneisiin verrattuna. 40 % potilaista, joilla myöhemmin todettiin NMDA-reseptorienkefaliitti, ohjautuivat alkuvaiheessa psykiatrisen hoidon piiriin. Vuosina 2013–2016 autoimmunienekefaliittiin sairastuneiden oikean diagnoosin löytäminen viivästyi keskimäärin 74 päivää. Yleisin syy somaattisten lisäselvittelyiden tekemiselle olivat epileptiset kouristuskohtaukset, joiden vuoksi potilaalta otettiin aivo-selkäydinnestenäyte, jonka perusteella epäiltiin elimellistä syytä potilaan psykoottisille oireille. Muita syitä lisäselvittelyjen tekemiselle olivat neurologiset oireet ja aivojen magneettitutkimuksessa tai elektroencefalografiassa (EEG) todetut muutokset. Osalla potilaista lisäselvittelyihin johti potilaan psykoosioireiden hoitoresistenssi, etenkin NMDA-reseptorienkefaliitissa potilaat sietivät huonosti antipsykoottilääkitystä, ja heillä saattoi olla maligniin neuroleptisyndroomaan viittaavia oireita.

Alle 30-vuotiailla päihteiden käytön vuoksi ensipsykoosiin sairastuneilla yleisin syy päihdepsykoosille on huumeiden käyttö, joista tavallisimpia aiheuttajia ovat kannabis, amfetamiini ja kokaiini. Päihdepsykooseihin, etenkin kannabispsykooseihin liittyy riski sairastua myöhemmässä vaiheessa skitsofreniaryhmän psykoosisairauteen. Viiden vuoden seurannassa yli kolmasosa sai skitsofreniaryhmän diagnoosin (Suvisaari ym. 2016). Päihdepsykooseihin liittyy lisääntynyt geneettinen psykoosialttius, ja näiden potilaiden riski sairastua myöhemmin skitsofreniaryhmän sairauteen on lisääntynyt.

4.3 KOMORBIDITEETIT, KUOLLEISUUS JA HOITO SKITSOFRENIASSA

Skitsofreniaan liittyy suurentunutta oheissairastumista eli komorbiditeettiä sekä somaattisiin että muihin psyykkisiin sairauksiin. Yleisväestöön verrattuna skitsofrenikoilla on suurentunut riski enneaikaiselle kuolemalle. Bitter ja kumppanit tekivät 2017 laajan rekisteritutkimuksen Unkarissa asuvista skitsofreniaa sairastavista potilaista. Tutkimuksessa todettiin, että sukupuolesta riippumatta skitsofreniapotilaiden kuolleisuus oli lisääntynyt. 20 vuoden ikäisillä miehillä, jotka sairastivat skitsofreniaa, oli elinajanodote lyhentynyt 11,5 vuotta ja saman ikäisillä naisilla 13,7 vuotta. 45 vuoden ikäisillä skitsofreniekkomiehillä elinajanodote oli lyhentynyt 8,1 vuotta ja saman ikäisillä naisilla 9,6 vuotta. Skitsofreniapotilailla

todettiin olevan suurentunut riski itsemurhille, sairastuvuus metabolisille sairauksille, kuten diabetekselle; lisääntynyt esiintyvyys hepatiitti- ja HIV-virusinfektioille; ja suurentunut riski keuhkosairauksille, kuten keuhkohtaumataudille. Suomessa skitsofreniapotilaiden odotettavissa oleva elinikä on 15–20 vuotta lyhyempi muuhun väestöön verrattuna, etenkin alle 30-vuotiaiden skitsofreniapotilaiden kuolleisuus on jopa 10-kertainen muuhun väestöön verrattuna (Suvisaari ym. 2016). Lisääntynyttä kuolleisuutta selittävät skitsofreniapotilaiden sairastuvuuden suurentuminen somaattisiin sairauksiin (sydän- ja verisuonisairaudet, infektiot, krooniset keuhkosairaudet), päihteiden käyttö, tupakointi sekä lisääntynyt itsemurhariski.

Skitsofrenian hoito pohjautuu psykoosioireita lievittävän lääkehoidon sekä psykososiaalisten ja terapeuttisten hoitomuotojen yhdistämiseen. Sairauden tasaisempaan vaiheeseen liittyy usealla potilailla toimintakyvyn alentumista negatiivisten ja kognitio-oireiden vuoksi. Akuuttivaiheeseen liittyy psykoosioireiden vaikeutumista, joka voi johtaa potilaan hoitoon tahdosta riippumattomassa psykiatrisessa sairaalahoidossa, ja potilaiden toimintakyky saattaa entisestään laskea. Psykoosirelapsin syynä voi olla liian varhainen lääkityksen vähentäminen tai lääkityksen lopettaminen. Jopa kolmasosas pitkäaikaisessa hoidossa olevista potilaista laiminlyö lääkehoitonsa (Suvisaari ym. 2016). Lääkehoidon laiminlyömisestä syynä saattaa olla potilaan sairautentunnottomuus, lääkityksen haittavaikutukset kuten antikolinergit- ja metaboliahaittavaikutukset. Noin 30 % skitsofreniapotilaista eivät saa lääkehoidosta riittävää vastetta ja heidän kohdallaan puhutaan hoitoresistentistä skitsofreniasta (Lally ym. 2016).

Psykoosinvastainen lääkehoito on psykoosin akuuttivaiheessa keskeistä. Akuuttivaiheessa antipsykoottilääkityksellä hoidetuista potilaista 60 % toipuu täysin, tai heidän psykoosioireensa lieventyvät (Suvisaari ym. 2016). Antipsykoottilääkityksen vaikutus skitsofrenian positiivisiin oireisiin perustuu dopamiinireseptorien (pääasiassa D2-reseptorien) toiminnan salpaamiseen meso-kortiko-limbisessä järjestelmässä. Negatiivisten oireiden lieventäminen perustuu serotoniinireseptorien toiminnan salpaamiseen. Antipsykoottilääkkeet jaetaan ensimmäisen ja toisen polven antipsykoottilääkkeisiin. Antipsykoottilääkkeiden vaikutus- ja haittavaikutusprofiilit eroavat toisistaan. Ensimmäisen polven, eli perinteisiin antipsykoottilääkkeisiin liittyy enemmän ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia kuin toisen polven antipsykoottilääkkeisiin. Toisen polven (epätyypillisiin) antipsykoottilääkkeisiin liittyy toisaalta enemmän metabolisia haittavaikutuksia, kuten painon nousua ja rasva-arvojen

häiriöitä. Tiettyjen skitsofreniapotilaiden kohdalla, joilla on affektiivisiä oireita, impulsiivisuutta ja väkivaltaista käyttäytymistä voidaan hoitoon liittää esimerkiksi antiepileptisiä lääkkeitä okskarbamatsepiini, lamotrigiini, valproaatti) tai litiumlääkitys. Hoitoresistentissä skitsofreniassa ja katatonisessa skitsofreniassa hoitoon voidaan liittää ECT-hoito (sähköhoito).

Antipsykoottilääkityksen hoitovasteen ja haittavaikutusten arvioiminen on tärkeää, sillä se vaikuttaa potilaiden hoitomyöntyvyyteen. Hoitovastetta voidaan arvioida erilaisilla arviointikaavakkeilla, kuten PANSS-asteikolla ja SAPS/SANS-asteikolla. Lääkehoitoon liittyvät haittavaikutukset kuten seksuaalihaittavaikutukset, metaboliset haittavaikutukset ja sedatoivat haittavaikutukset voivat huonontaa potilaan sitoutumista lääkehoitoon. Lääkehoidon aikana potilaan painoa ja rasva- ja glukoosiaineenvaihdunnan parametreja tulisi arvioida säännöllisesti.

5 NEUROKOGNITIIVISET MUUTOKSET SKITSOFRENIASSA

Psykoosisairaudet ovat vakavia mielisairauksia, joissa sairausprosessissa oleellisena osana on sairauksien vaikutus kognitiivisiin ja emotionaalisiin toimintoihin sekä käyttäytymiseen (Suvisaari ym. 2016). Skitsofreniaan liittyy suuri inhimillinen kärsimys ja myös yhteiskunnalle koituvat taloudelliset haitat (pitkäkestoiset vaikutukset sairastuneen työ- ja toimintakykyyn, laitos- ja lääkehoidosta koituvat kustannukset). On tärkeää ymmärtää psykoosisairauksien vaikutusta aivoihin.

Skitsofreniassa on tutkimuksissa pystytty osoittamaan, että potilailla, jotka myöhäisemmässä vaiheessa elämäänsä sairastuvat, on jo varhaisessa vaiheessa ennen sairauden puhkeamista osoitettavissa heikentymistä kognitiivisissa toiminnoissa. Kognitiivisten toimintojen heikkenemistä jo ennen sairauden puhkeamista lapsuudessa ja nuoruudessa ei ole pystytty tutkimuksissa osoittamaan affektihäiriöissä (Bora ym. 2009). Tiihosen ja työryhmän (2005) kohorttitutkimuksessa selvitettiin erilaisia kognitiivisia funktioita (verbaalinen, aritmeettinen ja avaruudellisen tilan hahmottaminen) terveillä, vuosina 1982–1987 asepalvelusta suorittaneita miehiä. Tutkimuksessa todettiin, että etenkin skitsofreniaan ja kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön myöhemmällä iällä sairastuneilla oli todettavissa ennen sairauden puhkeamista visuospatiaalisen tilan hahmottamisessa vaikeuksia.

Woodberryn ja työryhmän vuoden 2008 kirjallisuuskatsauksessa selvitettiin skitsofreniaan sairastuneiden potilaiden älykkyydosamäärää ennen sairauden puhkeamista. Älykkyydosamäärää arvioitiin opintomenestyksellä sekä erilaisilla standardoiduilla psykologisilla tutkimuksilla. Katsauksessa suljettiin pois tutkimukset, joissa oli tutkittu potilaiden älykkyydosamäärää sairastumisen jälkeen, tai joissa älykkyydosamäärä määritettiin vain yhteen osa-alueeseen perustuen (esimerkiksi verbaalinen älykkyydosamäärä). Tutkimuksessa älykkyydosamäärä oli keskimäärin kahdeksan yksikköä alempi terveisiin nuoriin verrattuna.

Psykoosisairauksissa kognitiiviset heikentymät vaikuttavat monella osa-alueella, etenkin työmuistiin, prosessinopeuteen ja muistiin (Mollon ym. 2018). Tutkimuksessa seurattiin kognitiivista kehittymistä 8 kuukauden iästä aina 20 ikävuoteen asti. Verbaalisessa prosessoinnissa havaittiin, että varhaislapsuudessa, tutkittavien ollessa alle 8 vuoden ikäisiä tapahtui merkittävin verbaalisen älykkyyden alentuminen psykoosisairauksia sairastuneilla, kun heitä verrataan muihin ryhmiin, esimerkiksi masentuneiden ryhmään tai psykoottistasoisesti masentuneiden ryhmään (Kuva 1.) Psykoosisairaiden ryhmässä verbaalisen prosessoinnin kehitys ei laskenut tutkittavien ollessa kahdeksan ja viidentoista ikävuoden välissä, vaan

tässä iässä psykoosisairaiden verbaalinen prosessointi pysyi vakiona. Viidentoista ja kahdenkymmenen ikävuoden välissä huomattiin myös verbaalisen prosessoinnin heikkenemistä muihin ryhmiin verrattuna, mutta tämä heikkeneminen ei ollut yhtä nopeaa, kuin varhaislapsuudessa (Mollon ym. 2018). Kokonaisälykkyysosamäärä ja visuaalinen älykkyys heikkenivät aina nuoruuteen ja varhaisaikuisuuteen asti. Tietyillä osa-alueilla, kuten työmuistissa, prosessinopeudessa ja keskittymiskyvyssä kehityksen havaittiin olevan psykoottiseen sairausprosessiin sairastuvilla merkittävästi hitaampi, kun heitä verrattiin omaan ikätasoonsa. Tutkimuksessa todetaan, että nämä edellä mainitut kognition osa-alueiden heikkenemiset ovat havaittavissa jo ennen sairauden puhkeamista. Tämä tarkoittaa, että sairastuneet eivät kognition puolella seuraa ikätasoista normaalia kehitystä. Tutkimusten valossa näyttää siltä, että psykoosisairaudet ovat prosessisairauksia, joihin liittyy kognitiopuolen heikentymistä jo ennen sairausprosessin puhkeamista, eikä niinkään siltä, että kognition heikentyminen tapahtuisi dramaattisesti sairauden puhjettua. Skitsofrenian lisäksi kognition heikkenemää todetaan myös kaksisuuntaisen mielialahäiriön geneettisen riskialttiuden omaavilla potilailla (Bora, Özerdem 2017).

Carriónin ja työryhmän vuoden 2018 tutkimuksessa selvitettiin niiden nuorten, joilla oli prodromaalioireita, kognition laskua heidän sairastuttuaan ensipsykoosiin. Tutkimusasetelmassa oli mukana psykoosien osalta korkeaan riskiryhmään kuuluvia tutkittavia (CHR = Clinical High Risk for Illness), ensipsykoosin sairastaneita, niitä psykiatrista apua hakeneita, joilla oli arvioitu olevan pieni riski sairastua psykoosisairauteen, sekä kontrolliryhmä. Kliinisesti korkean psykoosiriskin ryhmä oli jaettu niihin, joille sairaus puhkesi seurantatutkimuksen aikana, ja niihin, joilla sairaus ei puhjennut. Siten pystyttiin vertailemaan, oliko tämän ryhmän sisällä tilastollisesti merkittäviä eroja kognitiivisissa testeissä suoriutumisessa. Tutkimukseen saatiin rekrytoitua 322 tutkittavaa, ja näistä 205 luokiteltiin kliinisesti korkeaan riskiryhmään kuuluviksi. Seurantajakson aikana tähän ryhmään kuuluvista 12:lla puhkesi psykoosisairaus, ja 163:lla ei puhjennut. Neurokognition testaamisessa käytettiin MATRICS Consensus Cognitive Battery -testisarjaa, joka koostuu kymmenestä neuropsykologisesta testistä, joissa arvioidaan prosessinopeutta, tarkkaavuutta, työmuistia, kielellistä oppimista, visuaalista oppimista, ongelmanratkaisutaitoja sekä sosiaalisia oppimistaitoja. Korkeaan riskiryhmään kuuluvilla tutkimus oli kaksiosainen, sillä tutkimuksessa haluttiin selvittää, onko niillä, jotka kuuluvat riskiryhmään ja joilla loppujen lopuksi puhkeaa psykoottinen sairausprosessi, merkittävää eroa kognitiivisessa suoriutumisessa. Seuranta-aika

tutkimuksessa oli 99,20 viikkoa (mediaani 106,00 viikkoa). Etenkin ensipsykoosiin sairastuneessa ryhmässä huomattiin kognition alenemaa suurimmassa osassa tutkimusta, kun heidän suoriutumistaan verrattiin terveeseen kohorttiin. Ennen CHR-ryhmän sisäistä jakoa niihin, jotka tutkimuksen aikavälillä sairastuivat tai eivät ensipsykoosiin, tutkimuksessa todetaan, että CHR-ryhmässä oli terveeseen kohorttiryhmään verrattuna alenemaa sekä prosessinopeudessa että keskittymisessä. Apua hakeneiden kontrolliryhmässä tosin oli samantyyppiset kognitioalenemat.

Kliinisesti korkeaan psykoosin riskiryhmään kuuluvilla potilailla, joilla seurantajakson aikana puhkesi psykoosisairaus, oli osoitettavissa merkittäviä heikkenemiä eri kognition osa-alueilla (Carrión ym. 2018). Näitä heikkenemisiä oli havaittavissa prosessinopeudessa, kielellisessä oppimisessa ja yleisesti koko neurokognitiivisen testin profiilissa. Tässä ryhmässä merkittävin muutos oli kielellisessä oppimisessa, kun verrataan niihin CHR-ryhmän tutkittaviin, jotka eivät sairastuneet psykoosisairauteen. Verbaalisen oppimisen heikkeneminen oli merkittävä ennustekijä sille, että aineiston potilaat sairastuivat ensipsykoosiin (Carrión ym. 2018). Rannikko työryhmineen tutki 2012 suomalaisessa aineistossa 9-vuotisessa seurantatutkimuksessa terveitä kohortteja sekä skitsofreniaan sairastuneiden verbaalista oppimista ja muistia sairausprosessin aikana. Skitsofreniapotilailla oli merkittävästi huonompi suoriutuminen monilla kognition osa-alueilla: verbaalisessa oppimisessa ja muistin osa-alueilla. Merkittävää heikkenemistä verbaalisessa oppimisessa ja muistissa ei havaittu ajan saatossa, kun näitä ryhmiä verrattiin 9 vuoden seuranta-aikana.

Useita erilaisia malleja on esitetty kognitiivisten heikentymisten syyksi. Esittelen seuraavaksi kaksi yleisintä vallitsevaa teoriaa. Aivokehityksen mallissa teoria pohjautuu siihen, että psykoosisairauksiin sairastuneilla on aivojen kehityksessä häiriöitä tai viiveitä (Bora ym. 2014). Neurotoksisuus-hypoteesin mukaan kognitiivinen aleneminen on yhteydessä hoitamattoman psykoosin keston; mitä pidempään hoitamaton psykoosi kestää, sitä merkittävämpi olisi kognition heikkeneminen (Bora ym. 2018).

Hoitamattoman psykoosin keston on osoitettu useassa tutkimuksessa vaikuttavan potilaiden hoitotuloksiin skitsofreniassa (Bora ym. 2008; Penttilä ym. 2014). M. Penttilä työryhmineen teki 2014 meta-analyysin, jossa artikkelien pohjalta tutkittiin hoitamattoman sairausprosessin vaikutusta psykoosisairauksien hoitotuloksiin. Tilastollisesti merkittävä yhteys löydettiin hoitamattoman sairauden ja huonontuneiden hoitotulosten välillä. Lisäksi tutkimuksen mu-

kaan pitkä hoitamaton psykoosi johti potilailla pahempiin positiivisiin ja negatiivisiin oireisiin ja sosiaalisen toimintakyvyn heikkenemiseen, ja heidän oli vaikeampaa saavuttaa remissio hoidon jälkeen. Hoitamattomalla sairausjaksolla tarkoitetaan ajanjaksoa ensimmäisten psykoosioireiden ilmaantumisen ja adekvaatin antipsykoottilääkityksen aloittamiseen välillä (Marshall ym. 2005). Marshall työryhmineen teki 2005 artikkelikatsauksen, jossa selvitettiin ensipsykoosiin sairastuneiden henkilöiden hoitamattoman jakson ja potilaiden hoitotulosten välistä yhteyttä. Seurantajaksot olivat tutkimuksessa 6, 12 ja 24 kuukautta. Tilastollisesti merkittävimmät 6 kk jakson aikana huomatuista oireistot olivat huonompi toimintakyky, positiiviset oireet ja muutokset elämänlaadussa. Negatiivisten oireiden, depression ja ahdistuneisuuden osalta ei löydetty tätä yhteyttä. 12 kk jakson aikana observoitiin oireita kaikilla tutkimuksen osa-alueilla (positiiviset, negatiiviset ja depressio- ja ahdistuneisuusoireet sekä muutokset elämänlaadussa, sosiaalisessa toimintakyvyssä ja yleisessä toimintakyvyssä). 24 kuukauden seurantajaksoilla ei kuitenkaan huomattu tilastollisesti merkittävää eroa hoitamattoman psykoosijakson pituuden ja oireiden vaikeuden välillä. Kaikissa seurantajaksoissa tosin huomattiin, että pidempi hoitamaton jakso psykoosisairauksissa merkitsi huonompaa hoitotulosta. Bora työryhmineen (2018) ja Rund (2014) esittävät, ettei neurotoksisuus-mallille ole laajoissa tutkimuksissa pystytty osoittamaan tilastollista merkitsevyyttä kognitiivisten heikkenemien osalta.

Edellä mainituissa tutkimuksissa on pystytty osoittamaan ensipsykoosin vaikutus sosiaaliseen kanssakäymiseen sekä sosiaalisten normien ymmärtämiseen. Vaikeudet tulevat esiin tunteiden säätelyssä sekä tunteiden havainnoinnissa ja niiden tulkinnessa (Green ym. 2008). Barkl ja kumppanit tutkivat 2014 ensipsykoosiin sairastuneiden kykyä tunnistaa kasvokuvista tunteita, kuten iloa, surua, pelkoa, vihaa ja inhoa. Ensipsykoosiin sairastuneilla oli merkittäviä vaikeuksia tarkasti tunnistaa pelkoa, vihaa ja inhoa, kun taas ilon ja surun sekä neutraali-ilmeiden tunnistamisessa ei ollut poikkeavuutta terveeseen kohorttiin kuuluvan ryhmän kanssa. Negatiivisten oireiden vaikeuden osoitettiin huonontavan potilaiden kykyä tunnistaa emootioita. Aivoissa limbisellä järjestelmällä on tärkeä rooli ”pakene tai taistele” -vastuksessa, aggressiossa, tunteiden ilmentämisessä ja tulkinnessa sekä seksuaalikäyttäytymisessä. Limbisen järjestelmän osia ovat aivojen limbinen lohko, amygdala, hippokampus, sekä näiden assosiaatioalueet (Waxman 2013). Bois ja kumppanit havaitsivat vuoden 2015 kuvantamistutkimuksessaan merkittäviä limbisen järjestelmän alueiden pienempiä volyymimassoja kliinisesti korkean psykoosiriskiryhmän edustajissa terveisiin kohortteihin verrat-

tuna. Eroja huomattiin hippokampuksessa sekä amygdalan vasemmassa lohossa. Barkl työryhmineen toteaa vuoden 2014 artikkelissaan, sekä heidän tutkimuksessaan, että vertailevissa tutkimuksissa psykoosisairailta henkilöillä oli tapana ylitulkita negatiivisia ilmeitä uhkaavina. Tämä puolestaan voi hankaloittaa sosiaalista kanssakäymistä ja altistaa ristiriidoille.

5.1 KUVANTAMISTUTKIMUKSET ENSIPSYKOOSIIN SAIRASTUNEILLA HARMAASSA AIVOAINEESSA

Psykoosisairauksien vaikutusta aivojen rakenteeseen on useassa tutkimuksessa pystytty osoittamaan, niin kuvantamistutkimuksissa kuin post mortem-tutkimuksissa. Ensipsykoosiin sairastuneiden nuorten aivojen kuvantaminen auttaa meitä ymmärtämään psykoosisairauksien vaikutusta aivojen rakenteeseen potilasryhmässä, joilla antipsykoottilääkityksen vaikutus ei ole niin suuri kuin esimerkiksi kroonista skitsofreniaa sairastavilla, joilla on ollut antipsykoottilääkitys käytössä pitkään. Lisäksi kuvantamistutkimusten avulla on voitu saada parempi ymmärrys psykoosisairaudesta ja neurodegeneraatiosta, jota sairausprosessi aiheuttaa. Tässä osiossa keskityn harmaassa aivoaineessa tapahtuviin muutoksiin.

Keymer-Gausset työryhmineen vertasi vuoden 2017 tutkimuksessaan 41 ensipsykoosin sairastanutta 41 terveen henkilön kontrolliryhmään. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää harmaan aivoaineen muutoksia ensipsykoosissa. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ikä vaihteli 18–35 v., heidän psykoottisia oireitaan arvioitiin PANSS-asteikolla (Positive And Negative Symptom Scale) ja käytettiin DSM5 diagnostisia kriteerejä psykoosisairauksille. Tutkimuksessa poissulkukriteerinä olivat aiemmin saadut pään alueen vammat ja päihteiden käyttö missä tahansa elämän vaiheessa. Ensipsykoosin sairastaneet otettiin vuoden kuluttua kliiniseen arvioon. 41 potilaasta vuoden jälkeisen seurantajakson aikana 23 sai seurantajakson jälkeen skitsofreniaryhmän sairauden diagnoosin. Kuvantamistutkimuksissa huomattiin merkittävät laaja-alaiset harmaan aineen tiheysmuutokset ensipsykoosiin sairastuneilla. Tiheysmuutoksia nähtiin molemmissa aivolohkoissa: oikeassa insulaarisessa korteksissa (oikea superiorinen temporaalinen gyruks ja fusiforminen gyruks), infernoisessa frontaalissa gyruksessa mukaan lukien dorso-lateraalinen prefrontaalinen korteksi sekä molempien aivolohkojen orbitaalissa korteksissa. Myös okkipitaalilohkossa nähtiin muutoksia.

Yllä mainitussa tutkimuksessa havaittiin samankaltaiset harmaan aivoaineen tiheysmuutokset kuin useassa aiemmassa tutkimuksessa. Prefrontaalisen lohkon dysfunktio on liitetty kognitiivisiin oireisiin ja negatiivisiin oireisiin.

Insulaarisen korteksin alueelta lähtee useita yhteyksiä, jotka yhdistävät eri aivokorteksit ja limbisen järjestelmän toisiinsa. Sen tehtävänä on liittää ulkoiset aistinärsykkeet limbiseen järjestelmään. Limbisestä järjestelmästä saadaan tietoa elimistön sisäisistä muutoksista, esimerkiksi sydämen sykkeestä. Järjestelmällä on suuri merkitys elimistön reaktioissa emootiolle. Skitsofreniaan sairastuneilla on osoitettu olevan häiriöitä insulaarisessa korteksissa (Wylie ja Tregellas 2010). Insulaarisen korteksin harmaan aivoaineen tiheyden väheneminen on liitetty skitsofrenian psykoottisiin oireisiin, etenkin itsetietoisuuteen ja ruumiin havaintokykyyn (Keymer-Gausset ym. 2018). Temporo-okkipitaalialueen tiheysmuutokset on liitetty ensipsykoosin kuulo- ja näköharhoihin (Keymer-Gausset ym. 2018).

Zhao ja kumppanit tekivät 2018 tutkimuksen, jossa selvitettiin kuvantamislöydöksiä psykoosisairauksien eri vaiheissa. Vastoin suurinta osaa tutkimuksista, nyt tutkittiin niitä, joilla oli geneettinen riski sairastua psykoosisairauksiin, kliinisesti korkeaan psykoosiriskiryhmään kuuluvia, ensipsykoosiin sairastuneita, kroonisesti skitsofreniaa sairastavia ja terveeseen kohorttiin kuuluvia. Harmaan aivoaineen on todettu useassa tutkimuksessa vähenevän skitsofreniaan sairastuneilla keskimäärin 2 %, vaalean aivoaineen on todettu vähentyneen noin 1 % ja aivojen kokonaismassan keskimäärin 3 %. Tässä tutkimuksessa todettiin kahdessa ryhmässä merkittäviä harmaan aivoaineen tiheysvähennyksiä: geneettisesti korkeaan riskiryhmään kuuluvilla ja ensipsykoosiin sairastuneilla. Geneettiseen riskiryhmään kuuluvilla todettiin harmaan aivoaineen vähentymistä samoilla aivoalueilla kuin ensipsykoosiin sairastuneilla, tosin nämä muutokset olivat vähäisemmät. Harmaan aivoaineen havaittiin vähentyneen molemmissa okkipitaalilohkossa, vasemmassa frontaaliossa orbitaaliossa korteksissa, molemmissa superioriossa parietaalisissa lohkoissa, oikeassa keskitemporaaliossa, gyrus rectuksessa ja mediaalisessa superioriossa frontaaliossa gyruksessa. Harmaan aivoaineen muutoksia nähtiin skitsofreniaan sairastuneilla caudatuksessa, hippokampuksessa, bilateraaliossa inferioriossa parietaalisissa lohkoissa ja precuneuksessa (Zhao ym. 2018).

Useassa tutkimuksessa on tutkittu hippokampuksen muutoksia skitsofreniassa. Zhao ja Goff tutkivat sarallaan työryhmineen vuonna 2018 hoitamattoman ensipsykoosin vaikutusta hippokampukseen. Hippokampuksen volyymin pieneneminen on liitetty huonompiin hoitotuloksiin ja sairauden varhaiseen progressioon. Goffin ja työryhmän tutkimuksessa ensipsykoosiryhmään kuului 71 ensipsykoosipotilasta (FEP = First Episode Psychosis) ja 73 tervettä kontrolliryhmään kuuluvaa. Tutkimus kesti 8 viikkoa, ja sen suoritti loppuun 31 FEP- ja 32

kontrollipotilasta. Tutkimukseen osallistuneiden FEP-potilaiden koulutustausta oli lyhyempi. Tutkimuksessa seurattiin myös plasman aspartaatin ja syljen kortisolineritystä sekä erilaisia tulehdusmarkkereita kuten TNF ja interleukiini-8 ja 1B. Lähtötilanteessa plasman aspartaatti ja syljen kortisolitasot olivat FEP-potilailla kontrolliryhmään verrattuna koholla. Vasemman hippokampuksen lohkon volyymissä todettiin keskimäärin 4,1 %:n alenema. 8 viikon hoitojakson aikana, jolloin potilaita hoidettiin toisen polven antipsykoottilääkityksellä, todettiin vasemman hippokampuksen volyymissä hoidoista huolimatta volyymikadon jatkumista. Hippokampuksen volyymin todettiin vähenevän nopeammin, mitä kauemmin psykoottinen jakso oli kestänyt.

5.2 AIVOJEN VALKEAN AINEEN MUUTOKSET JA KONNEKTIVITEETIN HÄIRIÖT PSYKOOSISAIRAUKSISSA

Konnektiviteetillä tarkoitetaan aivoradastojen välisiä yhteyksiä, valkean aineen toiminnallisiin aivolohkoihin muodostamia yhteyksiä (Kondard ja Winterer 2008). Yllä käsiteltyjen harmaan aivoaineen muutoksien lisäksi aivoissa on todettu aivokammioiden laajentumia sekä etenkin frontaaliosassa lohkossa laaja-alaisia valkean aivoaineen muutoksia, joiden on arveltu osoittavan osan skitsofreniapotilaiden toimintakyvyn laskun.

Konnektiviteetin häiriöiden ja aivojen valkean aineen muutoksia on kuvannettu diffuusionensorikuvantamisella ja magneettitutkimuksella. Diffuusionensorikuvantamisen avulla tutkitaan valkean aivoaineen myeliinissä tapahtuvia muutoksia, käyttäen mitattavina suureina yleisimmin aksiaalista diffuusiota (AD) ja radiaalista diffuusiota (RD). Näillä suureilla kuvataan aksonissa tapahtuvaa veden liikettä. Alentunut aksiaalinen diffuusio (AD) kertoo aksonien disorganisaatiosta, vauriosta tai tuhoutumisesta. Suurentunut radiaalinen diffuusio (RD) kertoo häiriöstä myeliinitupessa. Funktionaalisen konnektiviteetin häiriöiden kuvantaminen on ollut erityisen haasteellista. Konnektiviteetin häiriöt on liitetty skitsofreniapotilailla vaikeuteen informaation käsittelyyn aivoissa, esimerkiksi ulkoisten ja sisäisten ärsykkeiden erottamisessa (Hietala ym. 2015). Nämä häiriöt altistavat aistiharhojen kehittymiselle. Peruskonnektiviteetin häiriöiden on todettu useassa tutkimuksessa johtuvan jo varhaisessa vaiheessa tapahtuvasta aivojen kehityksen häiriöstä.

Watskyn ja kumppaneiden vuoden 2018 julkaisussa verrattiin funktionaalilla magneettitutkimuksella lapsuudessa sairastuneiden skitsofrenia potilaiden, aikuisiällä skitsofreniaan sairastuneiden ja heidän ei-skitsofreniaan sairastuneiden terveiden sukulaisten funktionaalista konnektiviteettiä. Tutkimuksessa olevilla potilailla oli käytössä antipsykoottilääkitys

tutkimuksen aikana. Konnektiviteetin häiriöitä todettiin superiorisessa temporaalisessa, okkipito-temporaalisessa ja post-sentraalisessa uurteessa, supplemetraarisella motorisella alueella ja pikkuaivoissa. Skitsofreniaan sairastumattomilla sukulaisilla ei todettu konnektiviteetin häiriöitä tai dyskonnektiviteettisuutta.

Aikuisena tai lapsuudessa skitsofreniaan sairastuneiden konnektiviteettihäiriöiden vaikeusasteessa ei tutkimuksessa todettu merkittävää eroavaisuutta (Watsky ym. 2018). Antipsykoottilääkityksen annoksen vaikutusta konnektiviteettihäiriöiden laajuuteen tutkittiin myös, lähinnä siitä syystä, että ryhmässä mukana olleilla oli antipsykoottilääkitys käytössä ja haluttiin arvioida, lisäsikö se häiriöitä. Tutkimuksessa ei pystytty osoittamaan konnektiviteetin häiriöiden laajuuden riippuvan antipsykoottilääkityksen annostuksesta.

Skitsofreniaa sairastavilla potilailla on useammassa tutkimuksessa pystytty osoittamaan laaja-alaisia muutoksia aivojen rakenteessa. Valkean aivoaineen laaja-alaiset muutokset psykoosisairauksissa on yhdistetty potilaiden toimintakykyyn ja kognitiiviseen toimintakykyyn, esimerkiksi prosessinopeuteen. Prefrontaalisessa vaaleassa aivoaineessa, longitudinaalisessa fasciculuksessa, capsula externassa, optisessa radiatassa, cingulumissa ja corpus callosumissa on todettu edellä mainittuja muutoksia vaaleassa aivoaineessa.

Karbasforoushan työryhmineen 2015 tekemässä tutkimuksessa arvioitiin näiden vaaleiden aivoaineiden muutoksien yhteyttä potilaiden toimintakykyyn ja kognitiiviseen toimintakykyyn. Etenkin prosessinopeuden korrelaatiota eri aivojen alueilla nähtäviin vaalean aivoaineen muutoksiin haluttiin selvittää. Tutkimuksessa vertailtiin 26:n skitsofreniaa tai skitsoafektiivista häiriötä sairastavan potilaan aivojen kuvantamislöydöksiä ja prosessinopeutta mittaavia psykologisia testejä 20 terveen ihmisen vastaaviin tutkimuksiin. Henkilöt, jotka olivat 19–59-vuotiaita, otettiin tutkimukseen. Potilailla oli tutkimuksen aikana psykelääkitys. Vertailuryhmään kuuluvien terveiden potilaiden poistokriteerinä olivat päähän kohdistuneet vammat, päihteiden käyttö ja aiemmat psykiatriset diagnoosit. Psykologin tutkimuksessa tehtiin WTAR (Wechsler Test of Adult Reading), lukemisen testausta ja SCIP-tutkimus (Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry). SCIP-tutkimus koostuu viidestä osa-alueesta: 1) sanalistojen oppiminen, joka tutkii verbaalista muistia, 2) työmuistin testi, 3) foneemisen verbaalisen sujuvuuden tutkimukset, 4) visuomotorinen osio ja 5) viivästetty mieleenpalautus. Funktionaalinen anisotropia oli skitsofreniaa sairastavilla alentunut corpus callosumissa, bilateraalisisessa superiorisessa ja inferiorisessa frontaalisessa uurteessa, bilateraalisisessa anteriorisessa corona radiatassa, sekä oikealla precuneuksessa. Prosessinopeus oli

merkittävästi heikentynyt näillä potilailla, etenkin SCIP-testissä prosessinopeutta mittaavassa osiossa skitsofreniaa sairastavat pärjäsivät merkittävästi heikommin kontrolliryhmään verrattuna. Tutkimuksessa valkean aivoradaston muutokset korreloivat vahvimmin heikentyneeseen prosessinopeuteen.

Funktionaalisen anisotropian alentuminen vasemmassa superiorisessa longitudinaalisessa fasciculuksessa korreloi merkittävästi huonontuneeseen neuropsykologiseen toimintakykyyn (Szeszko ym. 2018). Szeszko ja kumppanit tutkivat 27 psykoosiin sairastuneen aktiivisesti psykoottisesti oireilevan potilaan aivojen diffuusiokuvantamista ja heille tehtiin neuropsykologisia tutkimuksia. Potilaiden keski-ikä oli 21,5 v. Psykologisten tutkimusten osalta tutkittiin MATRICS Consensus Cognitive Battery, johon kuului 7 osa-aluetta: 1) prosessinopeus, 2) keskittymiskyky ja huomion kohdistaminen, 3) työmuisti, 4) verbaalinen oppiminen, 5) visuaalinen oppiminen, 6) ongelmien ratkaisu ja 7) sosiaalinen kognitio. Kyseisessä tutkimuksessa diffuusiokuvantamisella tutkittiin useita eri anisotropiaa kuvaavia suureita, kuten MDA (Multi Directional Anisotropy) ja GFA (Generalized Functional Anisotropy). MDA kuvaa poikittaisten hermoratojen välistä anisotropiaa. Tutkimuksessa alentunut vasemman hemisfäärin GFA korreloi huonompaan prosessinopeuteen ja huonontuneeseen verbaaliseen funktioon. Useammissa aiemmin tehdyissä meta-analyyseissä ja tutkimuksissa on todettu skitsofreniaan sairastuneiden osalta aivojen muutosten painottuvat vasempaan hemisfääriin, etenkin vasemman hemisfäärin lateralisaation puutokseen. Tässä tutkimuksessa vasemman superiorisen longitudinaalisen fasciculuksen alueella huomattiin vastaava epänormaali asymmetria.

6 POHDINTA

Skitsofrenia on pääasiassa nuorella aikuisiällä alkava vaikea mielenterveydenhäiriö, joka vaikuttaa sairastuneen potilaan elämään usealla osa-alueella. Sairaus aiheuttaa laaja-alaista toimintakyvyn alenemista, joka estää normaalin psyykkisen ja sosiaalisen kehityksen monella potilaalla. Lisäksi sairaus lisää kuolleisuutta, itsemurhariskiä ja somaattista liitännäissairastuvuutta. Ensimmäiset kliiniset kuvat skitsofreniasta ovat noin 2000 vuoden takaa. Emil Kraepel jakoi oirekuvan perusteella sairauden kliiniset piirteet kahteen ryhmään: maanis-depressiivinen mielisairaus ja dementia praecox. Dementia praecoxina hän piti nuoruudessa alkavaa ”tylsistymistä”, jossa korostuivat skitsofrenian negatiiviset oireet. Ymmärryksemme sairaudesta on lisääntynyt tästä ajasta, ja sairauden kliinisestä kuvasta, riskitekijöistä ja hoidosta on nykyään parempaa tietoutta. Vaikka tietous on lisääntynyt, sairauden kuormitus potilaalle ja hänen toimintakyvyllään on edelleen suuri ja lääkehoidon kehitys hidasta, eikä parantavaa hoitoa ole vielä löytynyt.

Vuonna 1950 markkinoille tuli klooripromatsiini, joka oli ensimmäinen lääke, jolla voitiin vähentää psykoosioireita. Klooripromatsiinin keksiminen syrjäytti aiemmin skitsofreniassa käytettyjä hoitomuotoja, kuten insuliini- ja sähköshokkihoitoja ja lobotomian käyttämistä. Näihin edellä mainittuihin hoitoihin liittyi kuolleisuutta ja riski aivovaurioille. Klooripromatsiinin keksimisen jälkeen lääkehoidon kohteena skitsofreniasairaudessa oli pääasiassa striatumin dopamiinijärjestelmä. Lääkehoidon kehitykselle tärkeää on ollut skitsofrenian sairausprosessin ymmärtäminen erilaisten tutkimusten avulla, ja tämän myötä on kehitetty uusia lääkkeitä, jotka vaikuttavat useampiin keskushermoston välittäjäaineisiin ja tätä kautta aivoradastoihin. Pääasiassa dopamiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden haittavaikutukset tyvitumakealueella ovat aiheuttaneet potilaalle vaikeitakin ekstrapyramidaalioireita, esimerkiksi hammasratasjäykkyyttä, lääkeaineparkinsonismia ja akatisiaa. Epätyypillisten antipsykoottien tulo markkinoille vähensi lääkehoidosta aiheutuvia ekstrapyramidaalioireita. Lääkehoitoon on tullut myös pitkävaikutteisia depotinjektioita, joiden etuna on lääkeainepitoisuuden pysyminen vakaana jopa kuukausia, minkä on todettu parantavan potilaiden hoitoon sitoutumista (Tiihonen ym. 2011).

Kuvantamistutkimusten, kuten aivojen magneettitutkimuksen ja tietokonekerroskuvantamisen kehittyminen on lisännyt ymmärrystä sairausprosessin vaikutuksesta aivoihin. Nykyaikaisilla tutkimuksilla, kuten diffuusiotensorikuvantamisella ja funktionaalisella magneettitutkimuksella on saatu lisää ymmärrystä sairauden vaikutuksesta aivoihin. Alkuvaiheessa

vallinneen teorian mukaan skitsofrenia on aivojen dopamiiniradaston toimintahäiriö, mutta nykyään skitsofrenia ymmärretään aivojen kehityksellisenä yleissairautena, jossa tiettyjä aivorakenteiden kehityksen häiriöitä voidaan todeta riskiryhmään kuuluvilla jopa ennen sairauden puhkeamista. Joissakin uusimmissa tutkimuksissa on todettu näitä aivojen rakenteiden muutoksia myös skitsofreniaan sairastuneiden omaisilla, joilla on lisääntynyt riski psykoosisairauden puhkeamiselle. Aivojen rakennemuutokset eivät yksin selitä sairautta. Riskitekijöiden kumuloituminen riskialttiuden omaavilla henkilöillä lisää sairastumisen riskiä.

Skitsofreniaan liittyy suuria yhteiskunnallisia kustannuksia, sillä skitsofrenia heikentää potilaiden toimintakykyä ja tehokkaasta hoidosta huolimatta harvalla potilaalla toimintakyky palaa sairautta edeltäneeseen tasoon. Suoria kustannuksia aiheutuu potilaiden hoidosta ja kuntoutuksesta, epäsuoria kustannuksia taas aiheuttavat potilaiden toimintakyvyn laskusta johtuvat työ- ja opiskeluelämästä pois jääminen, sosiaaliavustukset sekä rikosoikeudelliset kulut. Skitsofreniasta on arveltu aiheutuvan noin 2 % terveydenhuollon kokonaiskustannuksista. Suomessa kustannuksien arvioitiin vuositasolla olevan 800-900 miljoonaan euroa vuodessa (Skitsofrenia: käypä hoito -suositus 2015)

Yhteiskunnallisten kustannusten lisäksi skitsofreniasta aiheutuva henkilökohtainen kärsimys sairastuneilla potilailla ja heidän lähiomaisillansa on suuri. Potilaiden hoitotulosten ja toimintakyvyn säilymisen kannalta on tärkeää tunnistaa ne potilaat, joilla on riski sairastua psykoosisairauksiin. Varhaisella interventiolla pystytään joissakin tapauksissa jopa estämään sairausprosessin kehittymistä. Tämän vuoksi tutkimuksissa on kehitteillä menetelmiä, joiden avulla voidaan paremmin seuloa potilaita, jotka ovat suuressa riskissä sairastua skitsofreniaan ja muihin psykoosiryhmän sairauksiin, jotta hoitoa ja tukea pystyttäisiin järjestämään varhaisessa vaiheessa.

LÄHTEET

- Aalberg V. Nuoruusiän psyykkinen kehitys. Teoksessa Kumpulainen K, Aaronen E, Ebeling H, Laukkanen E (toim.) Lastenpsykiatria ja nuorisopsykiatria. Helsinki: Kustannus oy Duodecim 2016, s. 35-41.
- Aalto-Setälä, T, Marttunen, M. Nuoren psyykkinen oireilu-häiriö vai normaalia kehitystä. *Duodecim* 2007;123:207–213.
- Anderson G and Maes M. Schizophrenia: linking prenatal infection to cytokines, the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway, NMDA receptor hypofunction, neurodevelopment and neuroprogression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2013;42:5-19.
- Andersen S, Thompson A, Rutstein M, Hostetter J, Teicher M. Dopamine receptor pruning in prefrontal cortex during the periadolescent period in rats. *Synapse* 2000;37:167–169.
- Barkl S, Lah S, Harris A, Williams L. Facial emotion identification in early-onset and first-episode psychosis: a systematic review with meta-analysis. *Schizophrenia Research* 2014; 159:62–69.
- Bois C, Levita L, Ripp I, Owens D, Johnstone E, Whalley H, Lawrie S. Hippocampal, amygdala and nucleus accumbens volume in first-episode schizophrenia patients and individuals at high familial risk: A cross-sectional comparison. *Schizophrenia Research* 2015;165:45–51.
- Boksa, P. Effects of prenatal infection on brain development and behavior: a review of findings from animal models. *Brain, Behavior, and Immunity* 2010;24:881–897.
- Bora E, Murat Y, Christos P. Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM-V criteria and beyond. *Schizophrenia Bulletin* 2009;36.1:36–42.
- Bora E, Özerdem, A. A meta-analysis of neurocognition in youth with familial high risk for bipolar disorder. *European Psychiatry* 2017;44:17–23.
- Carrión R, Walder D, Auther A, McLaughlin D, Zyla H, Adelsheim S, Niendam T. From the psychosis prodrome to the first-episode of psychosis: No evidence of a cognitive decline. *Journal of Psychiatric Research* 2018;96:231–238.
- Cheng S, Karen G. Early intervention in schizophrenia: a literature review. *Archives of Psychiatric Nursing* 2016;30(6):774–781.
- Coentre R, Talina M, Góis C, Figueira M. Depressive symptoms and suicidal behavior after first-episode psychosis: a comprehensive systematic review. *Psychiatry Research* 2017;253: 240–248.
- Delaney S, Fallon B, Alaedini A, Yolken R, Indart A, Feng T, Javitt D. Inflammatory biomarkers in psychosis and clinical high risk populations. *Schizophrenia Research* 2019;206:440–443.
- Dunkel L: Hypotalamus-aivolisäke-sukupuolirauhasen toiminnan muutokset. Teoksessa Välimäki M, Sane T ja Dunkel L (toim.) *Endokrinologia*. Helsinki: Kustannus oy Duodecim 2010, s. 603-605.
- Dunkel L. Normaali kasvu. *Lastentaudit*. Helsinki: Kustannus oy Duodecim 2016, s. 34–51.

- Gilabert-Juan J, Castillo-Gomez E, Guirado R, Moltó MD, Nacher J. Chronic stress alters inhibitory networks in the medial prefrontal cortex of adult mice. *Brain Structure and Function* 2013;218(6):1591–1605.
- Gilbert R, Widom CS, Browne K, Fergusson D, Webb E, Janson S. Burden and consequences of child maltreatment in high-income countries. *Lancet* 2009;373:68–81.
- Green M, Penn D, Bentall R, Carpenter W, Gaebel W, Gur R, Heinssen, R. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophrenia Bulletin* 2008;34(6):1211–1220.
- Goff D, Zeng B, Ardekani B, Diminich E, Tang Y, Fan X, Wang J. Association of hippocampal atrophy with duration of untreated psychosis and molecular biomarkers during initial antipsychotic treatment of first-episode psychosis. *JAMA Psychiatry* 2018;75(4):370–378.
- Goddings A, Mills K, Clasen L, Giedd J, Viner R, Blakemore S. The influence of puberty on subcortical brain development. *Neuroimage* 2014;88:242–251.
- Herken J, Prüss H. Red flags: clinical signs for identifying autoimmune encephalitis in psychiatric patients. *Frontiers in Psychiatry* 2017;8:25.
- Hermanson E, Sajaniemi N. Nuoruuden kehitys – mitä tapahtuu pinnan alla? *Duodecim* 2018;134:843–852.
- Herting M, Johnson C, Mills K, Vijayakumar N, Dennison M, Liu C, Allen N. Development of subcortical volumes across adolescence in males and females: A multisample study of longitudinal changes. *NeuroImage* 2018;172:194–205.
- Hietala J, Heinimaa M, Suvisaari J. Tutkimus on muuttanut käsitystämme psykooseista. *Duodecim* 2015;131(22):2117–2124.
- Holder M, Blaustein, J. Puberty and adolescence as a time of vulnerability to stressors that alter neurobehavioral processes. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2014;35(1):89–110.
- Hovatta I: Ahdistuneisuuden biologiaa. *Suomen Lääkärilehti* 2011;66:2585–2590.
- Howes O, McCutcheon R, Owen M, Murray RM. The role of genes, stress, and dopamine in the development of schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2017;81(1):9–20.
- Kaasinen V, Halme J, Alho H. Pelihimon neurobiologiaa. *Duodecim* 2009;125:2075–2083.
- Kaiser S, Lyne J, Agartz I, Clarke M, Mørch-Johnsen L, Faerden A. Individual negative symptoms and domains—relevance for assessment, pathomechanisms and treatment. *Schizophrenia Research* 2017;186:39–45.
- Karbasforoushan H, Duffy B, Blackford JU, Woodward, ND. Processing speed impairment in schizophrenia is mediated by white matter integrity. *Psychological Medicine* 2015;45(1):109–120.
- Kettunen K, Lindberg N, Castaneda A. Aivojen kehityksen sukupuolierot – korrelaatio psykiatristen häiriöiden kirjoon. *Duodecim* 2009;125(11):1185–1193.
- Keymer-Gausset A, Alonso-Solís A, Corripio I, Sauras-Quetcuti R, Pomarol-Clotet E, Canales-Rodriguez E, Portella M. Gray and white matter changes and their relation to illness trajectory in first episode psychosis. *European Neuropsychopharmacology* 2018;28(3):392–400.

- Klosterkötter J, Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas R, Linszen D, Birchwood M, Von Reventlow H. The European Prediction of Psychosis Study (EPOS): integrating early recognition and intervention in Europe. *World Psychiatry* 2005;4(3):161.
- Lally J, Tully J, Robertson D, Stubbs B, Gaughran F, MacCabe J. Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research* 2016;171(1-3):215–224.
- Lindgren M, Mäntylä T, Rikandi E, Torniainen-Holm M, Morales-Muñoz I, Kieseppä T, Suvisaari J. Childhood adversities and clinical symptomatology in first-episode psychosis. *Psychiatry Research* 2017;258:374–381.
- Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 2016;42(5):1262–1269.
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Archives of General Psychiatry* 2005;62(9):975–983.
- Mizrahi R, Watts J, Tseng K. Mechanisms contributing to cognitive deficits in cannabis users. *Neuropharmacology* 2017;124:84–88.
- Mollon J, David A, Zammit S, Lewis G, Reichenberg A. Course of cognitive development from infancy to early adulthood in the psychosis spectrum. *JAMA Psychiatry* 2018;75(3):270–279.
- Murray RM, Di Forti M. Cannabis and psychosis: what degree of proof do we require? *Biological Psychiatry* 2016;79(7):514–515.
- Murray, RM, Englund A, Abi-Dargham A, Lewis DA, Di Forti M, Davies C, D'Souza DC. Cannabis-associated psychosis: Neural substrate and clinical impact. *Neuropharmacology* 2017;124:89–104.
- Nguyen T. Developmental effects of androgens in the human brain. *Journal of Neuroendocrinology* 2017;30(2).
- Paunio T, Lehtonen J. Aivojen kypsyamisen merkitys nuoruudessa. Teoksessa Kumpulainen K, Aaronen E, Ebeling H, Laukkanen E (toim.) *Lastenpsykiatria ja nuorisopsykiatria*. Helsinki: Kustannus oy Duodecim 2016, s. 42–50.
- Penttilä M, Jääskeläinen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* 2014;205(2):88–94.
- Perrin J, Hervé P, Leonard G, Perron M, Pike G, Pitiot A, Paus T. Growth of white matter in the adolescent brain: role of testosterone and androgen receptor. *Journal of Neuroscience* 2008;28(38):9519–9524.
- Rannikko I, Paavola L, Haapea M, Huhtaniska S, Miettunen J, Veijola J, Jääskeläinen E. Verbal learning and memory and their associations with brain morphology and illness course in schizophrenia spectrum psychoses. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2012;34(7):698–713.

- Rietschel L, Lambert M, Karow A, Zink M, Müller H, Heinz A, Naber D. Clinical high risk for psychosis: gender differences in symptoms and social functioning. *Early Intervention in Psychiatry* 2017;11(4):306–313.
- Rodrigues R, Anderson K. The traumatic experience of first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research* 2017;189:27–36.
- Rund B. Does active psychosis cause neurobiological pathology? A critical review of the neurotoxicity hypothesis. *Psychological Medicine* 2014;Jun 44(8):1577–1590.
- Rund, B. R., Barder, H. E., Evensen, J., Haahr, U., Hegelstad, W. T. V., Joa, I., ... & Opjordsmoen, S. Neurocognition and duration of psychosis: a 10-year follow-up of first-episode patients. *Schizophrenia Bulletin*, 2016;42(1): 87-95.
- Salokangas R, Heinimaa M, Svirskis T, Huttunen J, Laine T, Korkeila J, Ilonen T, Ristkari T, Vaskelainen L, Rekola J, Heinisuo A-M, Heikkilä J, Syvälahti E, Hirvonen J, Parkkola R, Hietala J, Klosterkötter J, Ruhrmann S, Graf von Reventlow H, Linszen D, Dingemans P, Birchwood M, Patterson, P. Psykoosille altis potilas. Sosiaali- ja terveysturvan tutkimuksia 91. Helsinki: Kelan tutkimusosasto. Paino Vammalan Kirjapaino 2007.
- Suvisaari J, Isohanni M, Kiesepä T, Koponen H, Hietala J, Lönnqvist J. Skitsofrenia ja muut psykoosit. Teoksessa Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M ja Partonen T (toim) *Psykiatria*. Helsinki: Kustannus oy Duodecim 2016 s. 142-204
- Schenkel L, Spaulding W, DiLillo D, Silverstein S. Histories of childhood maltreatment in schizophrenia: relationships with premorbid functioning, symptomatology, and cognitive deficits. *Schizophrenia Research* 2005;76:273–286.
- Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Ruhrmann, S. Improving the clinical prediction of psychosis by combining ultra-high risk criteria and cognitive basic symptoms. *Schizophrenia Research* 2014;154(1-3):100–106.
- Seddon J, Birchwood M, Copello A, Everard L, Jones P, Fowler D, Singh S. Cannabis use is associated with increased psychotic symptoms and poorer psychosocial functioning in first-episode psychosis: a report from the UK national EDEN study. *Schizophrenia Bulletin* 2016;42(3):619–625.
- Skitsofrenia: käypä hoito -suositus (online). Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen lääkäriseura Duodecim 2015 [päivitetty 2015]. www.kaypahoito.fi.
- Spielberg J, Forbes E, Ladouceur C, Worthman C, Olino T, Ryan N, Dahl R. Pubertal testosterone influences threat-related amygdala–orbitofrontal cortex coupling. *Social cognitive and affective neuroscience* 2014;10(3):408–415.
- Szeszko P, Tan E, Uluğ A, Kingsley P, Gallego J, Rhindress K, Marinelli L. Investigation of superior longitudinal fasciculus fiber complexity in recent onset psychosis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2018;81:114–121.
- Sherif M, Radhakrishnan R, D’Souza D, Ranganathan M. Human laboratory studies on cannabinoids and psychosis. *Biological Psychiatry* 2016;79(7):526–538.
- Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad P, Patel M, Korhonen P. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2011;168(6):603–609.

Walker D, Bell M, Flores C, Gulley J, Willing J, Paul M. Adolescence and reward: making sense of neural and behavioral changes amid the chaos. *Journal of Neuroscience* 2017;37(45):10855–10866.

Watsky R, Gotts S, Berman R, McAdams H, Zhou X, Greenstein D, Ordóñez A. Attenuated resting-state functional connectivity in patients with childhood-and adult-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2018;197:219–225.

Woodberry K, Anthony J, Larry J. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry* 2008;165.5:579–587.

Wylie K, Tregellas J. The role of the insula in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2010;123(2-3):93–104.

Zhao C, Zhu J, Liu X, Pu X, Lai Y, Chen L, Yu X. Structural and functional brain abnormalities in schizophrenia: A cross-sectional study at different stages of the disease. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 2018; 83:27–32.

Ziermans T, Schothorst P, Sprong M, van Engeland H. Transition and remission in adolescents at ultra-high risk for psychosis. *Schizophrenia Research* 2011;126(1-3):58–64.

Waxman S. *Clinical neuroanatomy*, 27. painos. New York: McGraw-Hill Education 2013, s. 229–232.

World Health Organization. 2016. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision: Schizophrenia, schizotypal and delusional disorders*. Saatavilla [www-muodossa osoitteessa: https://icd.who.int/browse10/2016/en#/F20-F29](http://www.muodossa.who.int/browse10/2016/en#/F20-F29)