

Erika Jääskeläinen, Matti Isohanni, Sanna Huhtaniska, Matti Penttilä, Johannes Lieslehto, Markku Timonen, Hannu Koponen ja Jouko Miettunen

## Mielenterveyshäiriöiden riskitekijät ja taudinkulku Pohjois-Suomen vuoden 1966 syntymäkohortissa

Kohortti- ja rekisteritutkimuksilla on merkittävä rooli mielenterveyshäiriöiden riskitekijöiden, ennusteen ja hoidon selvittämisessä. Pohjois-Suomen syntymäkohortissa 1966 (Kohortti 66) on tutkittu vuodesta 1990 alkaen mielenterveyshäiriöitä, erityisesti skitsofreniaa ja myös masennusta. Tulosten mukaan skitsofreniaa ennustavat useat varhaiset raskauteen, synnytykseen ja kehitykseen liittyvät tekijät. Skitsofreniaan liittyy muutoksia aivojen rakenteessa ja kognitiivisessa suorituskyvyssä sekä somaattisen terveyden ongelmia. Ennuste on usein epätydyttävä. Masennuksen osalta on löydetty riskitekijöitä lapsuudesta aikuisuuteen sekä suurentunut somaattisen oheissairastavuuden riski. Kohortissa 66 on tutkittu myös muun muassa persoonallisuushäiriöitä, somatisaatio-oireita, alkoholinkäyttöä ja temperamentti-aihteita. Tutkimustulokset ovat lisänneet tietoa psykiatristen häiriöiden riskitekijöistä, taudinkulusta ja hoidosta.

**S**yntymäkohorttitutkimusten aineistot on kerätty alun perin varhaisen kehityksen ja terveyden tutkimiseen. Kuten yleensä syntymäkohorteissa, myös Kohortin 66 jäsenten ikääntymisen myötä on ollut mahdollista tutkia myös aikuisiän terveyttä ja sairauksia sekä sitä, miten sikiöaikaiset ja varhaislapsuuden tekijät niihin vaikuttavat (1).

Psykiatrinen tutkimus Kohortissa 66 alkoi vuonna 1990. Psykiatrinen tutkimuslinja on tuonut tärkeitä havaintoja mielenterveyshäiriöiden riskitekijöistä, kulusta, hoidosta ja ennusteesta. Esittelemme Kohortin 66 tärkeimpiä mielenterveyttä koskevia tutkimustuloksia ja niiden kliinisiä johtopäätöksiä erityisesti psykoosien ja masennuksen osalta. Kaikki Kohortin 66 mielenterveyttä koskevat tutkimukset löytyvät osoitteesta [www oulu.fi/nfbc/publications](http://www oulu.fi/nfbc/publications).

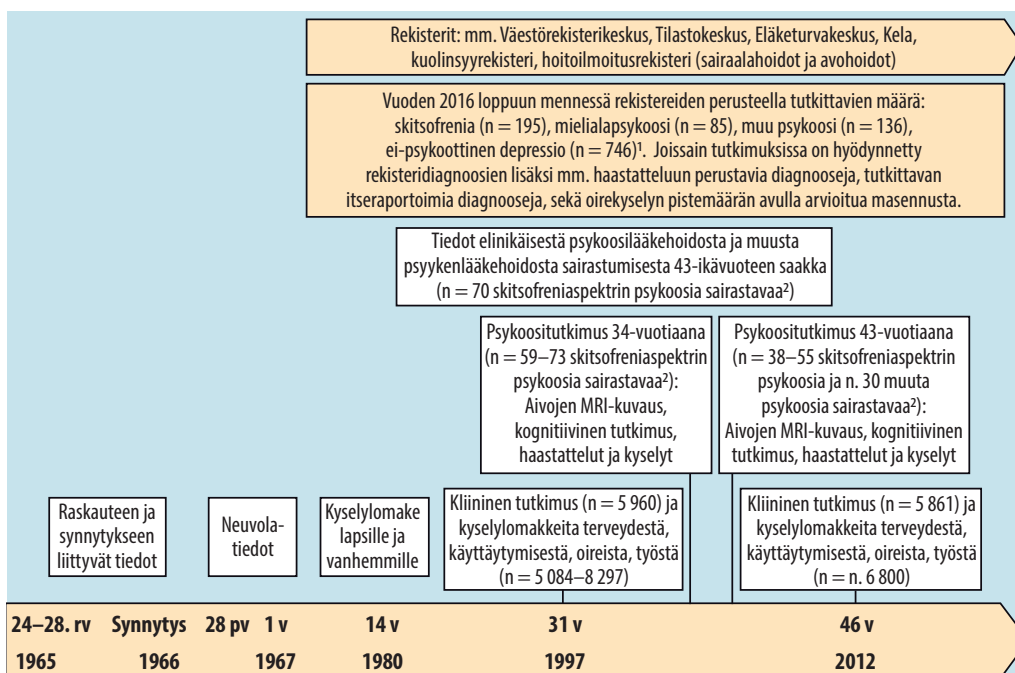
### Pohjois-Suomen vuoden 1966 syntymäkohortti

Kohortti 66 on ainutlaatuinen pitkäaikainen väestöpohjainen tutkimus, jonka jäsenistä on

kerätty tietoa äidin alkuraskaudesta lähtien ([www oulu.fi/nfbc](http://www oulu.fi/nfbc)). Siihen kuuluvat lähes kaikki (noin 96 %) henkilöt, joiden syntymäajaksi arvioitiin vuosi 1966 silloisten Oulun ja Lapin läänien alueilla. Kohorttiin kuuluu 12 058 elävänä syntyntyttä lasta, joista 11 923 oli elossa 16-vuotiaana ja joita on seurattu kuolemaan tai tähän päivään saakka. Kohortin 66 psykiatrisissa tutkimuksissa on hyödynnetty seurattavista raskaus- ja sikiöaikana sekä 14-, 31- ja 46-vuotiaana kerättyjä tietoja.

Kohortin jäseniä myös seurataan säännöllisesti useiden kansallisten rekistereiden avulla. Niiden perusteella on saatu tietoa muun muassa kohortin jäsenten psykiatrisista sairauksista, työkyvystä sekä sairaalahoitoista ja lääkityksistä. Psykoosin sairastaneita henkilöitä on osallistunut 34- ja 43-vuotiaana osatutkimukseen, johon sisältyi muun muassa psykiatrinen haastattelu ja oireiden vakavuuden arvio, kognitiivisia testejä sekä aivojen magneettikuvaukset (2).

**KUVASSA** esitetään Kohortin 66 aineistonkeruu ja tutkittavien määrät. Kohortissa on tutkittu erityisesti skitsofreniaa ja psykooseja mutta myös muita psykiatrisia häiriöitä (2). Kohortti



<sup>1</sup>Tutkittavien määrä on pienempi ja vaihteleva vanhemmissa tutkimuksissa

<sup>2</sup>Tutkittavien määrä vaihtelee eri tutkimuksissa

**KUVA.** Pohjois-Suomen vuoden 1966 syntymäkohortin aineiston keruu.

on ainutlaatuinen pitkän seuranta-ajan ja etenivästi kerätyn monipuolisen ja eri tietolähteitä hyödyntävän aineiston vuoksi. Syntymäkohortteja on Suomessa (FinnBrain-tutkimus, Kuopio Birth Cohort -tutkimus, Kansalliset syntymäkohortit 1987 ja 1997) ja maailmassa muitakin (www.birthcohorts.net). Muista syntymäkohorteista moni on kuitenkin kohtalaisen nuori, ja usein kohorteissa on joko pelkästään tutkittavilta itseltään kerättyä tai vain rekistereihin pohjautuvaa tietoa.

## Mielenterveyshäiriöiden riskitekijät

**Skitsofrenia ja muut psykoosit.** Syntymäkohorttiasetelma antaa erinomaiset mahdollisuudet mielenterveyshäiriöiden varhaisten riskitekijöiden tutkimiseen. Kohortissa 66 tärkeimpiä skitsofrenian riskitekijöitä ovat miessukupuoli, vanhempien psykoosisairaus, ei-toivottu raskaus, perinataalinen aivovaurio, pieni ja toisaalta tavallista suurempi syntymäpaino, motoristen taitojen myöhäisempi oppiminen sekä keskushermostoinfektiot lapsuudessa (2,3).

Osa riskitekijöistä lisäsi sairastumisen riskiä vain, jos vanhemmalla oli psykoosisairaus. Tällaisia riskitekijöitä olivat esimerkiksi äidin raskauden aikainen masentunut mieliala ja suuri syntymäpaino (4,5). Vanhemman psykoosi voi selittää osan psykoosien riskitekijöistä (5). Niiden henkilöiden skitsofreniariski oli erityisen suuri, joiden monigeeninen riskipistemäärä (polygenic risk score) ja syntymäpaino olivat suuret (6). Nämä tulokset kuvastavat geenien ja ympäristön yhteisvaikutusta. Tulevaisuudessa on erityisen tärkeää tutkia yksittäisten riskitekijöiden sijaan eri riskitekijöiden yhteisvaikutuksia.

Psykoottisen masennuksen riskitekijöitä löytyi yllättävän vähän. Vanhemman psykiatrisen sairaus ja huonompi kouluarvosana liikunnassa lisäsivät riskiä sairastua psykoottiseen masennukseen (7).

Kohortissa 66 löydetty riskitekijät tukevat käsitystä skitsofreniasta hermoston kehityksellisenä häiriönä (TAULUKKO 1). Tulokset myös vahvistavat raskausaikaan ja synnytykseen liittyvien riskien minimoimisen sekä äitien, per-

heiden ja lasten tuen merkitystä. Erityistä huomiota tulisi kohdentaa niihin perheisiin, joissa vanhemmalla on psykoosi. Skitsofrenian riskitekijöitä vähentämällä voidaan mahdollisesti vaikuttaa skitsofrenian ilmaantuvuuteen (8).

Kohortti 66 on aineistoltaan ja seurantaajaltaan ainutlaatuinen, joten vain osa sen skitsofrenian riskitekijöistä koskevista tuloksista on toistettu (1,9). Erityisesti sikiöaikaan ja varhaiseen kehitykseen liittyvät tekijät ovat saaneet vahvistusta muissa aineistoissa (1).

### Masennus ja muut mielenterveyshäiriöt.

Useassa tutkimuksessa on selvitetty masennusdiagnoosin tai masennuskyselyllä mitattujen masennusoireiden riskitekijöitä. Tutkimukset osoittivat muun muassa nuoruusiän lihavuuden, heikon fyysisen kunnon, vähäisen kalansyönnin, atooppisen sairauden sekä naisten suuremman syntymäpainon lisäävän masennusriskiä 31 ikävuoteen mennessä (TAULUKKO 2) (10–13). Äidin raskaudenaikainen masentunut mieliala liittyi suurentuneeseen masennusriskiin 43 ikävuoteen mennessä (4). Munasarjojen monirakkulaoireyhtymä ennusti masennusoireiden kehittymistä 15 vuoden seurannassa 43 vuoden ikään saakka (14).

Miesten insuliiniresistenssi ja suurentunut pitoisuus herkässä CRP-määrityksessä on yhdistetty Kohortti 66:ssa poikittaisasetelmassa masennusoireisiin 31 vuoden iässä (15,16). Tulokset vahvistavat muun muassa ravinnon ja fyysisen aktiivisuuden merkitystä mielialaan sekä tukevat löydöksiä lievän tulehduksen ja metabolisten tekijöiden yhteydestä masennukseen (17). Useat kohortti 66:n masennustutkimusten tuloksista ovat saaneet tukea muissa aineistoissa, esimerkiksi tilastollisesti merkitsevä yhteys insuliiniresistenssin ja masennusoireiden välillä (18).

On hyvä huomioda, että moni Kohortissa 66 tutkittu tekijä ei ollut tilastollisesti merkitsevä masennuksen tai psykoosin riskitekijä. Emme esittele näitä ei-merkitseviä tekijöitä tässä artikkelissa, mutta ne löytyvät alkuperäisjulkaisuista. Kohortissa 66 on tutkittu myös muun muassa persoonallisuushäiriöihin ja somatisaatio-oireisiin liittyviä tekijöitä (linkki julkaisulistaan netissä ([www.oulu.fi/nfbc/publications](http://www.oulu.fi/nfbc/publications))).

**TAULUKKO 1.** Kohortissa 66 löydettyjä tilastollisesti merkitseviä skitsofrenian riskitekijöitä (2,3,5).

Yksittäiset riskitekijät
Miessukupuoli (OR 1,8)
Vanhemman psykoosi (HR 2,8)
Äidin masennus raskausaikana (RR 1,5)
Ei-toivottu raskaus (OR 2,4)
Isän korkea sosiaaliluokka syntymän aikaan (vain naisilla) (RR 2,4)
Perinataalijan aivovaurio (OR 4,6)
Pieni syntymäpaino (< 2 500 g, OR 2,5)
Suuri syntymäpaino (≥ 4500 g, OR 2,4)
Lyhyt syntymäpituus (≤ 46 cm, OR 2,6)
Pitkä syntymäpituus (≥ 54 cm, OR 1,8)
Vähäinen D-vitamiinilisän saanti lapsuudessa (RR 4,3)
Myöhäinen seisomaan (RR 1,5) ja kävelemään (RR 1,3) oppimisen ikä
Keskushermoston virusinfektio ennen 14 vuoden ikää (OR 4,8)
Älykkyydosamäärä alle 85 ennen 14 vuoden ikää (OR 4,8)
Riskitekijöiden yhteisvaikutus. Skitsofrenian riski oli erityisen suuri, kun yhtäaikaa ilmeni seuraavia.
Äidin raskaudenaikainen masennus ja vanhemman psykoosi (OR 9,4)
Vanhemman psykoosi ja lapsen suuri syntymäpaino (HR 7,9) ja -pituus (HR 4,3)
Äidin korkea ikä (HR 2,8)
Vanhemman psykoosi ja sisarusten suuri määrä (HR 2,7)

HR = riskitiheyksien suhde (hazard ratio),

OR = kerroinsuhde (odds ratio)

## Terveys, somaattinen sairastavuus ja koulleisuus mielenterveyshäiriöiden yhteydessä

### Masennus ja muut ei-psykoottiset häiriöt.

Masennukseen liittyy useita somaattisia sairauksia ja oireita, joita on kuvattu edellä. Temperamenttipiirteitä ja niiden yhteyttä terveyteen on tutkittu Kohortissa 66 kohtalaisen paljon. Erityisesti vaikeuksien välttämiseen liittyvät temperamenttipiirteet on liitetty masennusriskiin, huonoon fyysiseen terveyteen ja 46-vuotiaana ilmaistuihin aikeisiin jäädä eläkkeelle (19–21).

Kansanterveyden kannalta tärkeä tulos liittyy alkoholinkäyttöön: Kohortin 66 jäsenten alkoholinkäyttö lisääntyi 31 ikävuodesta 46 ikävuoteen miehillä 30 % ja naisilla 40 %. Mies-

**TAULUKKO 2.** Kohortissa 66 löydettyjä tilastollisesti merkitseviä masennuksen ja masennusoireiden yksittäisiä riskitekijöitä (7,10–16,19).

<b>Masennusdiagnoosi (kansallisista rekistereistä saatu tieto)</b>
Äidin raskaudenaikainen masentunut mieliala (OR 1,5)
Atooppinen sairaus (OR 3,0)
Sosiaalinen anhedonia (d 0,45)
<b>Itse ilmoitettu elinikäinen masennusdiagnoosi</b>
Äidin atooppinen sairaus naisilla (OR 1,9)
Pessimismi (d 0,68)
Vaikeuksien välttäminen -temperamenttipiirre (d 0,68)
Munasarjojen monirakkulaoireyhtymä naisilla (OR 2,0)
<b>Masennusoireet tai itse ilmoitettu elinikäinen diagnoosi</b>
Vähäinen kalansyönti naisilla (OR 2,6)
Suurentunut pitoisuus herkässä CRP-määrityksessä miehillä (OR 3,0)
<b>Masennusoireet</b>
Suuri syntymäpaino naisilla (OR 2,0)
Suuri syntymähetken ponderaali-indeksi naisilla (OR 1,5)
Nuoruusiän lihavuus (OR naisilla 1,6, miehillä 2,0)
Suurentunut pitoisuus herkässä CRP-määrityksessä miehillä (OR 1,7)
Insuliiniresistenssi miehillä (OR 3,2)
Heikko lihaskunto (OR naisilla 1,4, miehillä 1,6)
Pessimismi (d 0,29)
Vaikeuksien välttäminen -temperamenttipiirre (d 0,24)
<b>Psykoottisen masennuksen diagnoosi (kansallisista rekistereistä saatu tieto)</b>
Vanhempien psykiatrinen sairaus (HR 2,6)
Huono tai keskinkertainen liikunnan kouluarvosana (HR 3,4)

d = Cohenin d-luku, HR = riskitiheyksien suhde (hazard ratio), OR = kerroinsuhde (odds ratio)

ten osalta parisuhteen päättymisen liittyi alkoholinkäytön lisääntymiseen (22).

Henkilöt, joilla oli yleistyneen ahdistuneisuushäiriön oireita, käyttivät muita kohortin jäseniä huomattavasti enemmän terveystalvuita (23).

**Skitsofreniaa** sairastavien Kohortin 66 jäsenten somaattinen oheissairastavuus on suurta (2). Skitsofreniaa ja muuta psykoosia sairastavien miesten ennen aikaisen kuoleman riski oli merkittävästi suurentunut jo ennen 27 vuoden ikää, ja usein kuolinsyynä oli itsemurha (24). Lisääntynyt kuolleisuus, erityisesti muista kuin

luonnollisista syistä aiheutuva, on säilynyt kohortin ikääntyessä (25). Itsemurhan teki 7 % skitsofreniaa sairastavista ennen 39 vuoden ikää, ja suurin osa (71 %) itsemurhasta tapahtui kolmen vuoden kuluessa sairastumisesta (26). Tulosten perusteella varhainen ja oikea diagnoosi, ensipsykoosin tehokas hoito sekä sen jälkeen huolellinen seuranta ja jatkohoito ovat tärkeitä.

Ylikuolleisuuden taustalla on terveydellisiä riskitekijöitä ja somaattisia sairauksia. Skitsofreniaa sairastavien joukossa metabolisen oireyhtymän esiintyvyyttä oli ennen 31 vuoden ikää suurentunut, ollen kriteerien mukaan 19–29 % (2,27). WHO:n kriteerien mukainen insuliiniresistenssi oli 45 %:lla (2). Skitsofreniaa sairastavat myös painoivat enemmän kuin verrokkit, ja heidän kolesteroli- ja triglyseridiarvonsa olivat suuremmat kuin verrokkien, etenkin silloin kun käytössä oli psykoosilääkehoito (2,27). Fyysisen terveyden pitkäjänteinen seuranta sekä riskien ja sairauksien hoito on skitsofrenian yhteydessä erittäin tärkeää sairauden varhaisvaiheesta lähtien.

## Psykoosien taudinkulku

**Työ- ja toimintakyky sekä kliininen ennuste.** Kohortti 66 on maailmanlaajuisesti ainoita tutkimusasetelmia, joissa on pystytty seuraamaan etenevästi kerätyssä aineistossa skitsofrenian ennustetta sairastumisesta keski-ikään saakka, jopa yli 30 vuoden ajan.

Skitsofrenian ennuste Kohortti 66:ssa on vaihdellut ja ollut ryhmätasolla kohtalaisen huono (2). Skitsofreniaa sairastavista 19 % oli 43-vuotiaana oireremissiossa, muista psykoosia sairastavista remissiossa taas oli 80–89 % (28). Skitsofreniaa sairastavista noin puolet oli 45-vuotiaana eläkkeellä ja 11 % oli ollut työssä vähintään osa-aikaisesti kahden edellisen vuoden aikana (2,29). Useita taudinkulkua ennustavia tekijöitä on löydetty (**TAULUKKO 3**).

Kliinisesti merkityksellisiä ovat esimerkiksi ensipsykoosiin liittyvät tekijät, jotka voivat ennustaa huonompaa taudinkulkua (muun muassa nuorena sairastuminen, vakavat oireet ja itsetuhoajatukset). Pitkään jatkunut hoitamaton ensipsykoosi liittyi aineistossa huonompaan

ennusteeseen eli pidempään sairaalahoitoon ja suurempaan riskiin päätyä uudestaan sairaalahoitoon ensimmäisten kahden vuoden aikana. Kymmenen vuoden seurannassa pitkään jatkanut hoitamaton ensipsykoosi liittyi päinvastaisesti vähäisempiin sairaalahoitoihin ja suurempaan todennäköisyyteen olla työssä (30).

Nämä tulokset pidemmän hoitamattoman psykoosin ja paremman toimintakyvyn yhteydestä ovat yllättäviä, eikä niitä ole toistettu muissa aineistoissa. Tulokset voivat osaltaan selittää Kohortin 66 monista muista aineistoista poikkeavalla asetelmalla, jossa on käytössä etenevästi kerättyä dataa useiden vuosikymmenten ajalta.

Kohortissa 66 on viime vuosina tutkittu myös psykoottista masennusta, johon liittyy suuri sairaalahoidon tarve ja eläköitymisen riski. Psykoottinen masennus asettuu vaikeudeltaan skitsofrenian ja ei-psykoottisen masennuksen väliin. Alkoholiongelma (44 %) ja persoonallisuushäiriö (40 %) ovat yleisiä psykoottisen masennuksen oheissairauksia (31).

#### **Aivojen kuvantamislöydökset ja kognitio.**

Skitsofrenian taustalla ajatellaan olevan aivojen kehitykseen, toimintaan ja rakenteeseen liittyviä häiriöitä, mutta on epäselvää, ovatko nämä muutokset eteneviä. Skitsofreniaa sairastavien henkilöiden aivojen kokonaistilavuus sekä harmaan ja valkean aineen tilavuus oli 2–3 % pienempi 34 vuoden iässä, ja aivo-selkäydinnesteen tilavuus oli 7 % suurempi kuin ei-psykoottisten verrokkien (2). Ikävuosien 34 ja 43 välillä arvioitu vuotuinen aivojen tilavuuden pieneneminen oli suurempaa skitsofreniaa sairastavilla (–0,7 %) kuin verrokeilla (–0,5 %) (2).

Skitsofreniaa sairastavien kognitiivinen suoriutuminen 34 ja 43 vuoden iässä oli kokonaissuoriutumisen, toiminnanohjauksen, työmuistin ja näönvaraisen muistin sekä kielellisen muistin osalta heikompaa kuin verrokkien (32,33). Yhdeksän vuoden seurannassa skitsofreniaa sairastavien kognitio ei kuitenkaan heikentynyt enemmän kuin verrokkien (32). Näiden tulosten perusteella skitsofreniaa sairastavien kognition muutos varhaisessa keski-iässä voi kuvastaa ikään liittyvää kognition heikentymistä, eikä tulos tue hypoteesia siitä, että

**TAULUKKO 3.** Skitsofrenian vaikeaan taudinkulkuun liittyviä tekijöitä (2,39,40).

Suuri syntymäpaino ja -pituus
Isän korkea sosiaaliluokka
Vanhemman psykoosi ja muu mielenterveyshäiriö
Tupakointi 14-vuotiaana
Huono koulumenestys yläasteella
Varhainen sairastumisikä
Hitaasti alkava psykoosisairaus
Pitkä hoitamaton psykoosi (liittyi huonoon ennusteeseen lyhyessä mutta parempaan ennusteeseen useiden vuosien seurannassa)
Itsetuhoajatukset ensipsykoosin aikaan
Huono työkyky ensipsykoosin aikaan
Ei parisuhdetta ensipsykoosin aikaan
Ensimmäisen sairaalahoidon lyhyt kesto
Suuri elinaikana käytetty psykoosilääkemäärä
Aivojen rakenteelliset muutokset
Huonompi kielellinen ja näönvarainen muistisuoriutuminen

skitsofrenia olisi sairastumisen jälkeen etenevä aivosairaus (32).

Suuri elinaikana käytetty psykoosilääkemäärä liittyi suurempiin aivojen tilavuuden muutoksiin, lähinnä harmaan aineen tilavuuden pienenemiseen ja aivokammioiden koon kasvuun (34). Yhteydet olivat tilastollisesti merkitseviä, vaikka sairauden vakavuus otettiin huomioon.

Skitsofreniaa sairastavien suurempi elinikäinen psykoosilääkealtistus liittyi kognition osalta heikompaan kielelliseen muisti- ja oppimissuoriutumiseen 34-vuotiaana, suorituskyvyn merkittävämpään heikkenemiseen 34 ja 43 ikävuoden välillä sekä heikompaan kognition 43-vuotiaana. Suhteellisen pitkä psykoosilääketauko ennen neuropsykologista tutkimusta oli yhteydessä parempaan kognition 43-vuotiaana. Tulosten perusteella suuri elinikäinen psykoosilääkemäärä saattaa vaikuttaa skitsofrenian taudinkulkuun heikentämällä kognitiivista toimimista. Yhteys on todettu muissakin aineistoissa (33).

Kohortissa 66 syysuhteiden päättely ja tulosten tulkinta ei ole helppoa, sillä tutkittavien aivoja ei ole kuvannettu eikä heille ole tehty kognitiivista tutkimusta ensipsykoosin yhteydessä, vaan vasta 34 vuoden iässä. On myös mah-



### Ydinasiat

- ▶ Ainutlaatuinen Kohortti 66 on tuottanut tärkeää tietoa skitsofrenian ja masennuksen syistä, kehityksestä, hoidosta ja ennusteesta.
- ▶ Skitsofrenian ennuste on vaihteleva ja ryhmätasolla kohtalaisen huono.
- ▶ Useita skitsofrenian varhaisia riskitekijöitä on löydetty.
- ▶ Masennukseen liittyi riskitekijöitä lapsuudesta aikuisuuteen ja suurentunut somaattisen oheissairastavuuden riski.

dollista, että kaikkia sekoittavia tekijöitä ei ole pystytty huomioimaan. Vaikeasti oireilevat ja huonoennusteiset potilaat saavat usein pitkään suuria psykoosilääkeannoksia, joten sairauteen liittyvien aivomuutosten ja sairausprosessiin liittyvän kognition heikkenemisen erottaminen lääkitysmuutoksista on vaikeaa. Tulokset kuitenkin tukevat aikaisempia löydöksiä suurten psykoosilääkeannosten ja aivojen rakennemuutosten yhteydestä (35).

### Psykenlääkehoito

Psykoosilääkkeitä käytti 43 vuoden iässä 85 % skitsofreniaa sairastavista, 65 % mielialapsykooseja sairastavista ja 62 % muita psykooseja sairastavista. Masennuslääkkeitä edellä mainituissa potilasryhmissä käytti 22 %, 60 % ja 33 %, bentsodiatsepiineja 42 %, 35 % ja 10 %. Psykoosilääkkeiden käyttöön liittyi vaikeampi taudinkuva kaikissa tautiryhmissä (28). Huolestuttavana löydöksenä 85 % skitsofreniaa sairastavista psykoosilääkettä käyttävistä henkilöistä ei ollut oireremissiossa, ja heistä 35 %:lla ei ollut muuta hoitokontaktia kuin pelkkä reseptin uusiminen (28).

Psykoosilääkkeitä käyttävät skitsofreniaa sairastavat henkilöt tarvitsivat enemmän sairaalahoitoa, heidän toimintakykynsä oli huonompi ja he olivat useammin työttömiä tai sairauseläkkeellä verrattuna skitsofreniaa sairastaviin, joiden käytössä ei ollut lääkettä (36). Tu-

lostien perusteella osa skitsofreniapotilaista ei välttämättä tarvitse pysyvää psykoosilääkitystä. On kuitenkin vaikeaa ennustaa, kenelle pysyvä psykoosilääkehoito ei ole välttämätön. Vähäinen ja jatkuva elinaikainen psykoosilääkkeiden käyttö liittyi skitsofrenian suotuisaan ennusteeseen. Suuri elinaikainen psykoosilääkemäärä ja useamman psykoosilääkkeen yhtäaikainen käyttö puolestaan liittyivät huonompaan ennusteeseen (36).

Koko Kohortin 66 väestössä psykoosilääkkeitä ja bentsodiatsepiineja käyttävillä henkilöillä oli enemmän itsetuhoisia ajatuksia verrattuna edellä mainittuja lääkkeitä käyttämättömiin henkilöihin (37).

Psykenlääketuloksia tulkittaessakin tulee huomioida Kohortin 66 erot muihin aineistoihin, etenkin klinisiin ja kontrolloituihin lääketutkimuksiin. Kohortin 66 etuna on pitkä seuranta, joten tulokset kertovat tilanteesta vuosien lääkityksen jälkeen. Mahdolliset sekoittavat tekijät voidaan ottaa huomioon, mutta esimerkiksi sairauden vaikeutta ja kestoa sekoittavina tekijöinä ei pystytä täysin kontrolloimaan. Vaikka tulosten syysuhde jää osin avoimeksi, ne viittaavat siihen, että psykoosilääkehoidossa tulisi pyrkiä pienimpään tehokkaaseen annokseen ja lääkehoidon huolelliseen ohjaukseen (38).

### Syntymäkohorttien vahvuudet ja heikkoudet

Syntymäkohorttitutkimukset tarjoavat erinomaisten mahdollisuuksien saada uutta tietoa mielenterveysongelmien riskitekijöistä, taudinkulusta ja hoidon tai hoitamattomuuden vaikutuksista pitkän ajan kuluessa. Havainnot ovat yleistettävissä, jos syntymäkohortti on yleisväestön kaltainen ja valikoituminen, kato sekä periodiefekti on huomioitu. Suurenkin syntymäkohortin ongelmana on tapausten määrän ja tilastollisen voiman rajallisuus. Esimerkiksi skitsofreniatapausten lukumäärä Kohortissa 66 jää pienehköksi. Laajat ja laadukkaat rekisteri- ja muut tutkimusaineistot tai useiden aineistojen yhdistäminen voivat osin ratkaista syntymäkohorttitutkimuksen rajoituksia.

Syntymäkohorttitutkimuksen rikkautena

mutta myös ongelmana on pitkä seuranta-aika: kestää vuosikymmeniä ennen kuin riskitekijät johtavat sairauteen. Yleensä yksittäisten tekijöiden aiheuttamat riskit tai yhteydet taudin ennusteeseen ovat vähäisiä, ja ajan kuluessa monet välittävät tekijät voivat muovata yhteyksiä.

Pohjois-Suomi oli vuonna 1966 hyvin erilainen kuin nykyisin. Elintaso oli huomattavasti nykyistä huonompi (etenkin maaseudulla), raskaus- ja synnytyskomplikaatiot olivat yleisempiä ja niiden hoito kehittymättömämpää. Kohortin alkuun 1960-luvulle ajoittui suuri maaltamuuttoliike. Syntymäkohorttien tulokset, etenkin varhaisia tapahtumia koskevat, eivät ole välttämättä yleistettävissä nykypäivään.

## Lopuksi

Kohortin 66 aineisto on tuottanut tärkeää tietoa erityisesti skitsofrenian ja masennuksen riskitekijöistä sikiöajalta ja lapsuudesta aikuisuuteen sekä skitsofrenian pitkästä kulusta Suomessa. Tulokset vahvistavat tietoa skitsofrenian

monimuotoisesta ja heterogeenisestä kuluista sekä joiltain osin myös kohtalaisen huonosta ennusteesta sekä psyykkisen ja fyysisen terveyden riittämättömästä hoidosta. Noin 40 vuotta sitten toteutettiin skitsofrenian hoidon ja kuntoutuksen kehittämiseksi valtakunnallinen Skitsofreniaprojekti 1981–1987. Vastaavaa hanketta tarvittaisiin nytkin. Kehitteillä oleva psykoosien hoidon laaturekisteri on merkittävä askel kohti yhtenäisempää ja laadukasta hoitoa.

Kohortin 66 mielenterveystutkimuksissa fokus on ollut tähän saakka psykoositutkimuksessa. Jatkossa kohortin ikääntyessä tavoitteena on tutkia yhä enemmän ei-psykoottisia mielenterveyshäiriöitä, esimerkiksi masennusta. Myös mielenterveysongelmien komorbiditeetit sekä vaikutus työ- ja toimintakykyyn ovat tutkimuksen mielenkiinnon kohteena. ■

\* \* \*

Kiitämme Kohortin 66 jäseniä, tutkimusaineiston keränneitä henkilöitä ja tutkijoita. Kiitämme LL Juha Jääskeläistä avusta käsikirjoituksen laadinnassa.

**ERIKA JÄÄSKELÄINEN, dosentti, akatemiatutkija, psykiatrian erikoislääkäri**  
Elinikäisen terveyden tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto ja psykiatrian klinikka, OYS

**MATTI ISOHANNI, LKT, psykiatrian erikoislääkäri, psykiatrian emeritusprofessori**  
Elinikäisen terveyden tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto

**SANNA HUHTANISKA, LT, radiologiaan erikoistuva lääkäri**  
Elinikäisen terveyden tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto  
Vaasan keskussairaala

**MATTI PENTTILÄ, LT, psykiatrian erikoislääkäri**  
Elinikäisen terveyden tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto  
Työterveys Virta, Oulu

**JOHANNES LIESLEHTO, LT**  
Elinikäisen terveyden tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto

**MARKKU TIMONEN, LT, yleislääketieteen ja psykiatrian erikoislääkäri, yleislääketieteen professori**  
Elinikäisen terveyden tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto

**HANNU KOPONEN, LT, professori, ylilääkäri**  
Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala, psykiatrian toimiala

**JOUKO MIETTUNEN, FT, kliinisen epidemiologian professori**  
Elinikäisen terveyden tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto  
Twitter: @jouko\_miettunen

**VASTUUTOIMITTAJA**  
Jaana Suvisaari

## SIDONNAISUUDET

**Erika Jääskeläinen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Lundbeck, Tervemediä, Lääkärin työkalut), luottamustoimet (Kelan sosiaalilääketieteellinen neuvottelukunta (jäsen), Suomen Lääketieteen Säätiö (stipendivaliokunnan jäsen), aiemmin: aluekoulutuspäällikkö, Lääkäriseura Duodecim), muut sidonnaisuudet (tutkimusrahoitus: Suomen Akatemia, Brain & Behavior Research Foundation, Euroopan unioni)

**Matti Isohanni:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (eduskunnan oikeusasiamiehen toimisto, Pohjois-Savon sairaanhoitopiiri, Kustannus Oy Duodecim), luottamustoimet (Suomen Lääketieteen Säätiö, stipendivaliokunta 2019 saakka), hankkeet (eduskunnan oikeusasiamiehen toimisto, asiantuntija 2017 alkaen)

**Sanna Huhtaniska:** Apuraha (Orion)

**Matti Penttilä:** Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Työterveys Virta), luottamustoimet (Oulun psykiatrisen epidemiologian seuran hallituksen varapuheenjohtaja, Oulun perheterapiayhdistyksen hallituksen jäsen, Pohjolan psykiatrit, hallituksen jäsen)

**Johannes Lieslehto:** Ei sidonnaisuuksia

**Markku Timonen:** Luottamustoimet (Suomen lääkäreiden Balint-yhdistyksen puheenjohtaja, Suomen Lääkäriliiton lääkäriyönohjaajat, alaostaston johtokunnan jäsen), muut sidonnaisuudet (Oulu Mentalcare Oy:n kautta kliinisten lääketutkimusten tuottaminen kansainväliselle lääketieteellisudelle)

**Hannu Koponen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Oy H. Lundbeck Ab, Recordati AB), Hankkeet (Käypä hoito -suositukset: depressio, muistisairaudet, skitsofrenia, itsemurhaa yrittäneen psykiatrisen hoito, ahdistuneisuushäiriöt), muut sidonnaisuudet (Kustannus Oy Duodecim, Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim ja Suomen Lääkärilehti: kirjoittajapalkkioita)

**Jouko Miettunen:** Ei sidonnaisuuksia

**KIRJALLISUUTTA**

Kaikki Kohortin 66 mielenterveyttä käsittelevät alkuperäiskäsittelevät tutkimukset on listattu sähköisessä tausta-aineistossa [www oulu.fi/nfb/publications](http://www oulu.fi/nfb/publications).

1. Welham J, Isohanni M, Jones P, ym. The antecedents of schizophrenia: a review of birth cohort studies. *Schizophrenia Bulletin* 2009;35:603–23.
2. Jääskeläinen E, Haapea M, Rautio N, ym. Twenty years of schizophrenia research in the Northern Finland Birth Cohort 1966: A systematic review. *Schizophr Res Treatment*, julkaistu verkossa 18.5.2015. DOI:10.1155/2015/524875.
3. Isohanni M, Miettunen J, Mäki P, ym. Risk factors for schizophrenia. Follow-up data from the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *World Psychiatry* 2006;5:168–71.
4. Taka-Eilola T, Veijola J, Murray GK, ym. Severe mood disorders and schizophrenia in the adult offspring of antenatally depressed mothers in the Northern Finland 1966 Birth Cohort: Relationship to parental severe mental disorder. *J Affect Disord* 2019;249:63–72.
5. Keskinen E. Parental psychosis, risk factors and protective factors for schizophrenia and other psychosis - The Northern Finland Birth Cohort 1966. Väitöskirja. Oulu: Acta Universitatis Ouluensis 2015.
6. Liuhanen J, Suvisaari J, Kajantie E, ym. Interaction between compound genetic risk for schizophrenia and high birth weight contributes to social anhedonia and schizophrenia in women. *Psychiatry Res* 2018;259:148–53.
7. Nietola M, Huovinen H, Heiskala A, ym. Early childhood and adolescent risk factors for psychotic depression in a general population birth cohort sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2020;55:1179–86.
8. Penttilä M, Huhtaniska S, Jääskeläinen E, ym. Psykoosin ehkäisyn mahdollisuudet. *Duodecim* 2017;133:2117–23.
9. Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis J, ym. What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World psychiatry* 2018;17:49–66.
10. Herva A. Depression in association with birth weight, age at menarche, obesity and metabolic syndrome in young adults: the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. Väitöskirja. Oulu: Acta Universitatis Ouluensis 2007.
11. Suija K, Timonen M, Suviola M, ym. The association between physical fitness and depressive symptoms among young adults: results of the Northern Finland 1966 birth cohort study. *BMC Public Health* 2013;13:535.
12. Timonen M, Horrobin D, Jokelainen J, ym. Fish consumption and depression: the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *J Affect Disord* 2004;82:447–52.
13. Timonen M. The association between atopic disorders and depression: The Northern Finland 1966 Birth Cohort study. Väitöskirja. Oulu: Acta Universitatis Ouluensis 2003.
14. Karjula S, Morin-Papunen L, Auvinen J, ym. Psychological distress is more prevalent in fertile age and premenopausal women with PCOS symptoms: 15-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:1861–9.
15. Timonen M, Rajala U, Jokelainen J, ym. Depressive symptoms and insulin resistance in young adult males: results from the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Molecular Psychiatry* 2006;11:929–33.
16. Liukkonen T. Low-grade inflammation in depression, anxiety and sleep disturbances. Väitöskirja. Oulu: Acta Universitatis Ouluensis 2011.
17. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr* 2017;27:101–11.
18. Kan C, Silva N, Golden SH, ym. A systematic review and meta-analysis of the association between depression and insulin resistance. *Diabetes Care* 2013;36:480–9.
19. Miettunen J, Isohanni M, Paunio T, ym. Predicting depression with psychopathology and temperament traits: the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Depress Res Treat* 2012;2012:160905.
20. Wessman J, Schönauer S, Miettunen J, ym. Temperament clusters in a normal population: implications for health and disease. *PLoS One* 2012;7:e33088.
21. Koski TPK, Hintsanen M, Miettunen J, ym. Temperament and early intentions to retire: A Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *J Occup Environ Med* 2019;61:136–43.
22. Vladimirov D, Niemelä S, Auvinen J, ym. Changes in alcohol use in relation to sociodemographic factors in early midlife. *Scand J Public Health* 2016;44:249–57.
23. Kujanpää T, Jokelainen J, Auvinen J, ym. Generalised anxiety disorder symptoms and utilisation of health care services. A cross-sectional study from the “Northern Finland 1966 Birth Cohort”. *Scand J Prim Health Care* 2016;34:151–8.
24. Räsänen P, Tiitonen J, Isohanni M, ym. Juvenile mortality, mental disturbances and criminality: a prospective study of the Northern Finland 1966 birth cohort. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97:5–9.
25. Rautio N, Miettunen J, Jääskeläinen E, ym. Do adverse perinatal events predict mortality in schizophrenia during midlife? *Schizophr Res* 2017;179:23–9.
26. Alaräsänen A. Risk factors and pathways leading to suicide with special focus in schizophrenia: The Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. Väitöskirja. Oulu: Acta Universitatis Ouluensis 2010.
27. Saari K. Hyperlipidemia and metabolic syndrome in schizophrenia: a study of the Northern Finland 1966 Birth Cohort. Väitöskirja. Oulu: Acta Universitatis Ouluensis 2005.
28. Nykänen S, Puska V, Tolonen JP, ym. Use of psychiatric medications in schizophrenia and other psychoses in a general population sample. *Psychiatry Res* 2016;235:160–8.
29. Rautio N, Käkälä J, Nordström T, ym. Prognosis of schizophrenia spectrum disorder may not be predetermined during early development – the Northern Finland Birth Cohort 1966. *Schizophr Res* 2016;173:62–8.
30. Penttilä M, Miettunen J, Koponen H, ym. Association between the duration of untreated psychosis and short- and long-term outcome in schizophrenia within the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Schizophr Res* 2013;143:3–10.
31. Nietola M, Heiskala A, Nordström T, ym. Clinical characteristics and outcomes of psychotic depression in the Northern Finland Birth Cohort 1966. *Eur Psychiatry* 2018;53:23–30.
32. Rannikko I. Change in cognitive performance and its predictors in general population and schizophrenia in early midlife: The Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. Väitöskirja. Oulu: Acta Universitatis Ouluensis 2016.
33. Hulkko A. Association between antipsychotic medication and verbal learning and memory in schizophrenia in the Northern Finland 1966 Birth Cohort. Väitöskirja. Oulu: Acta Universitatis Ouluensis 2017.
34. Huhtaniska S. The association between antipsychotic and benzodiazepine use with brain morphology and its changes in schizophrenia. Väitöskirja. Oulu: Acta Universitatis Ouluensis 2018.
35. Huhtaniska S, Isohanni M, Miettunen J, ym. Pitkäaikaisen psykoosilääkityksen vaikutukset skitsofreniapotilaan aivojen rakenteeseen. *Duodecim* 139–44;135:2019.
36. Moilanen J. The use of antipsychotic medication and its association with outcomes and brain morphometry in schizophrenia: The Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. Väitöskirja. Oulu: Acta Universitatis Ouluensis 2016.
37. Rissanen I. Nervous system medications and suicidal ideation and behaviour: The Northern Finland Birth Cohort 1966. Väitöskirja. Oulu: Acta Universitatis Ouluensis 2015.
38. Isohanni M, Miettunen J, Jääskeläinen E, ym. Under-utilized opportunities to optimize medication management in long-term treatment of schizophrenia. *World Psychiatry* 2018;17:132–3.
39. Juola P. Outcomes and their predictors in schizophrenia in the Northern Finland Birth Cohort 1966. Oulu: Acta Universitatis Ouluensis 2015.
40. Käkälä J. Family history of mental disorders and long-term outcome in schizophrenia. Oulu: Acta Universitatis Ouluensis 2018.