

Skitsofrenian puhkeamiseen vaikuttavia aivojen anatomisia
poikkeavuuksia riskiryhmään kuuluvilla

Laura Leskelä

Kandidaatintutkielma

Psykologia

Lääketieteellinen tiedekunta

Toukokuu 2019

Ohjaaja: Teija Kujala

HELSINGIN YLIOPISTO - HELSINGFORS UNIVERSITET - UNIVERSITY OF HELSINKI

Tiedekunta - Fakultet - Faculty Lääketieteellinen tiedekunta Medicinska fakulteten Faculty of Medicine	Laitos - Institution - Department Lääketieteellinen tiedekunta
Tekijä - Författare - Author Leskelä, Laura	
Työn nimi - Arbetets titel - Title Skitsofrenian puhkeamiseen vaikuttavia aivojen anatomisia poikkeavuuksia riskiryhmään kuuluvilla	
Oppiaine - Läroämne - Subject Psykologia	
Vuosi - ♦r - Year 2019	
<p>Tiivistelmä - Abstrakt - Abstract</p> <p>Skitsofrenia on vakava ja usein krooninen sairaus, joka aiheuttaa huomattavaa haittaa sekä siihen sairastuneelle että koko yhteiskunnalle. Skitsofrenia on pitkään yhdistetty laajoihin aivoanatomisiin muutoksiin, ja suurimpien muutoksien on havaittu tapahtuvan ensimmäisen psykoosin aikana. Yhä enenevässä määrin on myös tutkittu, onko muutoksia havaittavissa jo ennen psykoosin puhkeamista. Tuntemalla nämä muutokset voitaisiin sekä aloittaa hoito aiemmin, joka parantaisi sairauden ennustetta, että kehittää uusia, ennaltaehkäiseviä hoitoja. Tämän katsauksen artikkelit koostuvat magneettiresonanssikuvantamista hyödyntäneistä pitkittäistutkimuksista, joissa vertaillaan sairastuvien ja ei-sairastuvien aivojen anatomiaa skitsofrenian riskiryhmän sisällä. Katsaus keskittyy ennen psykoosin puhkeamista havaittavissa oleviin eroihin ja niiden kehitykseen sairauden puhjetessa, joiden avulla voidaan tarkemmin selvittää skitsofrenian puhkeamiseen liittyviä aivoanatomisia piirteitä. Katsaukseen on sisällytetty sekä perinnölliseen että varsinkin kliiniseen riskiin perustuvia riskiryhmiä. Katsauksen artikkelit luovat kokonaisuutena melko yhtenäisen kuvan niistä aivoanatomisista piirteistä, jotka yhdistävät skitsofreniaan sairastuvia sekä ennen psykoosin puhkeamista että sen aikana. Harmaan aineen määrän havaittiin systemaattisesti olevan normaalia vähäisempi ja/tai vähenevän nopeammin kuin normaalisti, erityisesti etuotsa-, päälaki- ja ohimolohkoissa, pihtipoimussa, pikkuaivoissa ja aivosaaressa. Kuitenkin aivojen kokonaistilavuuden havaittiin kasvaneen. Myös kolmannen aivokammion kasvu yhdistettiin melko vahvasti psykoosin puhkeamiseen. Näiden lisäksi valkoisen aineen yhtenäisyydellä ja määrällä saattaa olla jotakin yhteyttä psykoosin kehittymiseen, mutta tulokset ovat ristiriitaisia. Tulosten perusteella skitsofreniaan liittyy laajoja aivoanatomisia muutoksia jo ennen ensipsykoosin puhkeamista. Oletettavaa on, että nämä muutokset selittävät taudin oirekuvaa, esimerkiksi etuotsalohkon muutokset skitsofreniaan liitettävää kognitiivisten kykyjen heikentymistä. Tutkimustiedon lisääntyessä aivoanatomian yhteys skitsofrenian oireisiin ja taudin etenemiseen tulee selvenemään entisestään, ja tämä mahdollistaa tehokkaamman ja aikaisemman hoidon.</p>	
Avainsanat - Nyckelord - Keywords skitsofrenia, ensipsykoosi, MRI	
Säilytyspaikka - Förvaringsställe - Where deposited Helsingin yliopiston kirjasto - Helda / E-thesis (opinnäytteet)	

HELSINGIN YLIOPISTO - HELSINGFORS UNIVERSITET - UNIVERSITY OF HELSINKI

Tiedekunta - Fakultet - Faculty Lääketieteellinen tiedekunta Medicinska fakulteten Faculty of Medicine	Laitos - Institution - Department Lääketieteellinen tiedekunta
Tekijä - Författare - Author Leskelä, Laura	
Työn nimi - Arbetets titel - Title Skitsofrenian puhkeamiseen vaikuttavia aivojen anatomisia poikkeavuuksia riskiryhmään kuuluvilla	
Oppiaine - Läroämne - Subject Psychology	
Vuosi - År - Year 2019	
Tiivistelmä - Abstrakt - Abstract Schizophrenia is a severe and often chronic disease, which causes substantial harm both to the individual and to the whole society by large. Schizophrenia has long been associated with widespread anatomical alterations in the brain, with the most extensive changes occurring during the first psychosis. More studies have also increasingly focused on whether any alterations are already noticeable before the psychosis. Knowing this enable to both start the treatment earlier, thereby improving the prognosis, and to develop novel, preventive treatments. The articles included in this review consist of longitudinal magnetic resonance imaging studies which compare the brain anatomy of individuals with a high-risk of schizophrenia making the transition to psychosis or not. The review includes both genetic and clinical high-risk populations, with most of the articles included focusing on the latter. Taken together, the articles create a mostly consistent picture of the anatomical features of the brain associated with the transition to disease both before and during the psychosis. The amount of grey matter was found to be systemically lower and/or to reduce more rapidly than in normal population, especially in the prefrontal, parietal and temporal lobes, cerebellum and cingulate and insular cortexes. However, the whole brain volume was found to be increased. Also, the enlargement of the third ventricle was quite strongly associated with the transition to psychosis. Finally, the integrity and the amount of the white matter might have some connection to the transition, but the results are inconclusive. Based on the results, schizophrenia is associated with wide alterations in brain anatomy even before the first psychosis. It can be assumed that these alterations explain the symptoms of the disease, for example that the changes in the prefrontal cortex relate to the loss of cognitive ability. Better understanding the connection of brain anatomy to the symptoms and progress of schizophrenia enables more effective and earlier treatment.	
Avainsanat - Nyckelord - Keywords skitsofrenia, ensipsykoosi, MRI	
Säilytyspaikka - Förvaringsställe - Where deposited Helsingin yliopiston kirjasto - Helda / E-thesis (opinnäytteet)	

1 JOHDANTO

1.1 Tutkimuskysymyksen esittely

Kirjallisuuskatsaus käsittelee skitsofrenian riskiryhmään kuuluvien aivoanatomisia poikkeavuuksia. Katsaukseen on valittu pitkittäistutkimuksia, joissa vertaillaan sairastuvien ja ei-sairastuvien aivoja ennen sairauden puhkeamista. Pääpainona katsauksessa ovat ennen diagnosointia havaittavissa olevat erot ja niiden kehitys sairauden puhjetessa.

Skitsofrenia on yksi vakavimmista mielenterveyden häiriöistä. Se johtaa usein esimerkiksi työkyvyttömyyteen, eristäytymiseen yhteiskunnasta tai jopa itsemurhaan¹. Yksilölle itselleen aiheutuvan kärsimyksen lisäksi skitsofrenia on myös suuri taakka tämän läheisille ja menetys koko yhteiskunnalle. Skitsofreniaan sairastuu noin 1% suomalaisista², mikä on suuri määrä sairauden vakavuuden huomioon ottaen. Skitsofreniaan liittyvät kustannukset ovat suuria, sillä kyseessä on monesti elinikäinen sairaus, joka vaatii jatkuvaa hoitoa, yleensä myös suljetulla osastolla³.

Skitsofrenian etiologia on perhe- ja adoptiotutkimusten perusteella vahvasti perinnöllinen, mutta kuitenkin suurin osa perinnöllisesti alttiista ei koskaan sairastu skitsofreniaan⁴. Eräässä adoptiotutkimuksessa havaittiin, että perinnöllisesti alttiista yksilöistä sairastuivat ainoastaan ne, jotka kokivat adoptioperheessään väkivaltaa tai hyväksikäyttöä⁵. Tällä hetkellä onkin vallalla ajatus, jonka mukaan skitsofrenian puhkeamiseen tarvitaan perinnöllisen alttiuden lisäksi huomattava stressitekijä⁶. Myös esimerkiksi synnytyskomplikaatiot⁷ ja nuorena saadut pään vammat⁸ lisäävät skitsofrenian puhkeamisen todennäköisyyttä. Skitsofreniaa voidaankin pitää oirekuvana, joka voi aiheutua hyvin erilaisista etiologisista syistä.

Sen sijaan, että sairauden eteneminen voitaisiin jotenkin pysäyttää tai kokonaan ennaltaehkäistä, tämänhetkinen hoito pyrkii oireiden lievittämiseen ja estämään uusien aktiivikausien puhkeamista. Koska suurimmat muutokset aivoissa tapahtuvat jo ensimmäisen psykoosin aikana, ennaltaehkäisy on erityisen tärkeää⁹. Ennen sairastumista ilmenevien aivoanatomisten erojen tunnistaminen on olennaista, jotta uusia ennaltaehkäiseviä hoitoja voidaan kehittää. Aivokuvantamalla voisi tällöin ennustaa tarkemmin sairauden puhkeamista. Tämä mahdollistaisi myös nykyisten hoitojen varhaisemman aloittamisen, joka parantaisi taudin ennustetta³.

1.2 Tutkimusartikkeleiden valinta

Tähän katsaukseen valikoitiin ainoastaan pitkittäistutkimuksia, joissa riskiryhmään kuuluvia yksilöitä on seurattu, kunnes osa heistä on sairastunut psykoosiin. Tutkimuksiin sisältyi yksi MRI-kuvantaminen lähtötilanteessa ja toinen joko heti yksilön sairastuttua tai seuranta-ajan loputtua. Tämän jälkeen suoritettiin kaksi vertailua sairastuneiden ja ei-sairastuneiden välillä. Ensimmäisessä verrattiin

lähtötilanteen aivokuvia ja toisessa kuvantamisten välillä tapahtuneen muutoksen määrää. MRI-kuvat valikoituivat katsaukseen sen takia, että ne ovat yleisin aivokuvantamistapa aiheeseen liittyvissä tutkimuksissa. Käytännössä tutkimusartikkelit haettiin Scopus-tietokannasta hakusanoilla ”high-risk”, ”schizophrenia”, ”longitudinal” ja ”MRI”, jonka jälkeen tuloksista valikoitiin ne, jotka vastasivat edellä mainittuja kriteerejä.

Syy riskiryhmien käyttämiseen tutkimuksissa on skitsofrenian harvinaisuus peruspopulaatiossa. Tutkittavien määrän tulisi olla hyvin suuri, jotta saataisiin tarpeeksi suuri määrä sairastuneita lyhyen seuranta-ajan puitteissa. Riskiryhmän käyttämiseen voi kuitenkin myös liittyä mahdollisia ongelmia. Monet tutkimukset valikoivat tutkittavansa hoitokeskuksista, joihin hakeutumiseen vaikuttaa luultavasti sairaudentunto ja sosioekonominen asema.

Tärkeä tuloksia mahdollisesti vääristävä tekijä on antipsykoottinen lääkitys, joka on yhdistetty muutoksiin aivoanatomiaassa¹⁰. Koska toinen MRI-kuvantaminen tehdään sairastuvilla yksilöillä jo sairauden puhjettua, pitkittäiset muutokset ensimmäisen ja toisen kuvantamisen välillä voivat johtua antipsykoottisesta lääkityksestä. Toinen kuvantaminen tehtiin kuitenkin yleensä hyvin pian sairastumisen jälkeen. Tämän lisäksi on huomioitava, että kaikki tutkimukset eivät seuranneet tutkittaviaan siihen asti, että nämä saivat varsinaisen diagnoosin, vaan ainoastaan psykoosiin sairastumiseen asti. Tämä luonnollisesti vaikeuttaa tulosten tulkitsemista juuri skitsofrenian puhkeamiseen liittyviksi.

2 SKITSOFRENIA

2.1 Oirekuva

Skitsofrenia-diagnoosin, kuten monen muun mielenterveyden häiriön diagnoosin, voi saada hyvin erilaisilla oireprofiileilla. Ei olekaan olemassa yhtään piirrettä, joka kuvaisi kaikkia diagnoosin saaneita. Skitsofrenian oirekuva muodostuu kolmesta erilaisesta oiretyypistä: positiivisista, negatiivisista ja kognitiivisista oireista. Positiiviset oireet tunnistettavimpia ja niitä yhdistävät ajatusten ja käytöksen liiallisuus, esimerkiksi harhaluulot ja aistiharhat¹¹. Negatiivisiin oireisiin taas liittyy päinvastoin ajatusten, käytöksen ja tunteiden vähäisyyttä, esimerkiksi anhedoniaa ja puheen köyhtymistä¹¹. Skitsofrenian yhdistäminen kognitiivisiin oireisiin on tapahtunut huomattavasti myöhemmin, mutta nykyään skitsofrenia yhdistetään laaja-alaiseen kognitiiviseen heikentymiseen, joka käsittää niin varhaisia havainnointiprosesseja kuin metakognitiivisia taitoja¹².

2.2 Taudinkulku

Skitsofrenia puhkeaa nuorella aikuisiällä, keskimäärin noin 20-30 -vuotiaana³. DeLisi (1992) arvioi katsauksessaan, että puhkeamisiän vaikutus oirekuvaan selittää osittain oireprofiilien eroavuuksiin eri yksilöiden välillä¹³. Esimerkiksi on havaittu, että myöhemmin sairastuneilla on vähemmän negatiivisia

oireita, mikä on yhteydessä helpompaan oirekuvaan ja parempaan ennusteeseen. DeLisin mukaan tämä saattaa olla selitettävissä sillä, että skitsofrenian puhkeaminen aiheuttaa vielä vakavampia aivomuutoksia varhaisemmassa kehitysvaiheessa oleville aivoille. Puhkeamisiän merkitystä oirekuvaan vaikuttaa tukevan myös se, että skitsofrenia puhkeaa naisilla keskimäärin 5 vuotta myöhemmin kuin miehillä, ja naisten oirekuva on keskimäärin helpompi.

Skitsofrenia alkaa yleensä esioireilla, jotka muodostuvat esimerkiksi negatiivisista tai positiivisista oireista laimeammassa muodossaan¹⁴. Näiden oireiden yhdistäminen skitsofreniaan on kuitenkin hankalaa, ja sairauden tunnistaminen ja siten hoidon aloittaminen usein pitkittyvät. Kuitenkin suurin toimintakyvyn lasku tapahtuu jo ensimmäisten esioireiden aikana, joten nopeampi hoidon aloittaminen on tarpeen³. Pitkittyneet esioireet yhdistetäänkin huonompaan ennusteeseen⁶.

2.3 Skitsofrenian riskiryhmän määritelmä

Skitsofrenian riskiryhmät ovat jaettavissa kahteen alalajiin: korkeaan perinnölliseen riskiin ja korkeaan kliiniseen riskiin. Korkean perinnöllisen riskin ryhmään kuuluvat ne yksilöt, joilla on yksi tai useampi ensimmäisen tai toisen asteen sukulainen, jotka sairastavat skitsofreniaa¹⁵. Kriteerit sukulaisten määrästä ja sukulaisuusasteesta vaihtelevat hiukan eri tutkimuksissa. Korkea kliininen riski taas vaatii joko esioireita, esimerkiksi vähemmän intensiivisiä tai lyhytkestoisempia positiivisia oireita, tai sitten edellä mainitun kaltaista perinnöllisyysrasitetta yhdistettynä yleisesti heikentyneeseen psyykkiseen vointiin^{16,17}. Korkean kliinisen riskin määritelmässä on myös jonkin verran vaihtelua eri artikkeleissa.

Tämän katsauksen artikkeleista suurin osa käyttää tutkimuksissaan korkean kliinisen riskin ryhmää. Syynä tähän on se, että kliiniseen riskiin liittyy perinnöllistä suurempi sairastuneisuusprosentti; jopa 41 % kahden vuoden sisällä⁹. Tällöin tarvitaan suhteessa vähemmän tutkittavia samaan tilastolliseen voimaan.

2.4 Aivojen kehityksen yhteys skitsofreniaan

Pantelis ym. (2005) katsauksen mukaan aivojen kehityksen yhteydestä skitsofreniaan on esitetty kaksi teoriaa¹⁰. Toinen painottuu jo syntymää edeltävään leesioon, joka sittemmin pysyy melko staattisena. Sairauden myöhäisempi puhkeaminen selitetään sillä, että puhkeaminen tapahtuu vasta kun ympäristön vaatimukset kasvavat liian suuriksi. Toinen teoria taas painottaa skitsofreniaa neurodegeneratiivisena sairautena, joka aiheuttaa jatkuvaa muutosta ennen taudin puhkeamista ja sen jälkeen. Molemmille näistä teorioista on löydettävissä tukevia tutkimustuloksia. Näin ollen tuntuukin luultavalta, että totuus on jonkinlainen yhdistelmä molempia; varhainen leesio, joka vuorovaikuttaa myöhemmän kehityksen kanssa saaden aikaan hitaampia muutoksia sekä lapsuuden että nuoruuden aikana että varsinaisen taudin puhkeamisen jälkeen.

Edelleen Pantelis ym. mukaan sairautta edeltäviä muutoksia on havaittu lapsuudessa laajasti, muun muassa motoriikassa, kognitiossa, tunteissa ja sosiaalisessa käyttäytymisessä¹⁰. MRI-tutkimuksissa taas on havaittu erityisesti seuraavia poikkeamia: temporaalilohkojen pienentynyt koko, aivokammioiden laajeneminen, vähäisempi aivokuoren poimuttuminen ja normaalin epäsymmetrian puuttuminen erityisesti temporaalialueilla ja pihtipoimun etuosassa. Koska aivojen epäsymmetria on havaittavissa jo raskauden toisella kolmanneksella ja poimuttuminen on lähes valmis kolmanteen kolmannekseen mennessä pysyen pian syntymän jälkeen muuttumattomana, on selvää, että muutosten on oltava hyvin varhaisia.

Varhaisen leesio- näkökulmaan liittyy myös ongelmia. Ensinnäkin on huomioitava, että varhainen leesio ei voi selittää kaikkia skitsofreniatapauksia; kuten jo aiemmin on mainittu, esimerkiksi perheessä tapahtuva hyväksikäyttö ja väkivalta nostavat skitsofrenian riskiä⁵, samoin lapsuudenaikaiset päävammat⁸ ja synnytyskomplikaatiot⁷ (joskin näistä jälkimmäisen vaikutusta voidaan pitää melko varhaisena). Toiseksi myös myöhemmin kehittyvissä aivojen alueissa on havaittu muutoksia¹⁰. Yksinomaan varhaiseen, staattiseen leesioon perustuvaa teoriaa vastaan puhuvat myös Pantelis ym. katsauksen tutkimukset, joissa on havaittu aivoalueilla poikkeavuuksista vasta sairauden puhkeamisen jälkeen. Nämä havaitut muutokset ovat myös yleisesti ottaen sitä voimakkaampia, mitä kroonisempi sairauden muoto on kyseessä. Toki nämäkin muutokset voisivat johtua myös varhaisen leesio- ja myöhemmän kehityksen yhteisvaikutuksesta; vaikuttaa kuitenkin todennäköiseltä, että skitsofreniaan liittyy sekä varhainen leesio että myöhempiä, ympäristön vaikutuksen alaisia muutoksia.

3 Aivoanatomisia eroja, jotka vaikuttavat skitsofrenian puhkeamiseen

Tässä osiossa esitellään ja vertaillaan katsauksen artikkeleissa esille tulleita aivoanatomisia eroja eri ryhmien välillä. Pääpaino on riskiryhmän (R) sisäisissä eroissa, mutta joissakin tapauksissa verrataan myös koko riskiryhmää kontroleihin (K). Riskiryhmään kuuluvat jaetaan psykoosiin sairastuviin (R-P) ja sairastumattomiin (R-EP).

Yleisesti oletetaan, että aivoanatomia riskiryhmissä muistuttaa kroonisempaan skitsofreniaan yhdistettyjä piirteitä, mutta ne eivät ole vielä yhtä voimakkaita⁹. Suurin muutos tapahtuu ensimmäisen psykoosijakson aikana, vaikka myös kroonistuminen aiheuttaa omia muutoksiaan^{6,9}. Multiple hit -mallin mukaisesti riskin omaavilla ajatellaan olevan jo joitakin skitsofreniaan liitettyjä aivoanatomisia piirteitä, ja että nämä piirteet ovat samankaltaisempia niillä, jotka lopulta sairastuvat skitsofreniaan¹⁸. Näin ollen oletuksena on, että kontroleista poikkeaisivat eniten kroonisesta skitsofreniasta kärsivät, sen jälkeen ensipsykoosipotilaat (FE, first episode), sen jälkeen R-P ja viimeisenä R-NP.

3.1 Harmaan aineen muutokset

Tutkimuksista muodostuu jossakin määrin ristiriitainen kuva harmaan aineen määrän yhteydestä psykoosiin sairastumiseen. Pitkälle kehittynyt skitsofrenia yhdistetään aivokuvantamis- ja post mortem -tutkimuksien pohjalta vähäisempään aivojen kokoon (whole brain volume, WBV) ja harmaaseen ja valkoiseen aineeseen sekä laajentuneisiin aivokammioihin^{9,19}. Erityisesti harmaan aineen vähenemistä on havaittu etuotsa-, päälaki- ja ohimolohkoissa^{9,20}. Samankaltaisia tutkimustuloksia on havaittu myös ensipsykoosipotilailla⁹. Myös riskiryhmätutkimuksissa on havainnut samansuuntaisia tuloksia R-P ja R-EP välillä, joissa R-P -ryhmän etuotsa-, päälaki- ja ohimolohkot, pihtipoimu, pikkuaivot ja aivosaaari ovat olleet vähäisempiä ja/tai pienentyneet nopeammin kuin R-EP -ryhmällä^{9,17,18,20-22}.

Toisaalta meta-analyyssissa havaittiin suurempi aivojen koko R-P -ryhmällä verrattuna muihin ryhmiin⁹. Bois ym. (2015) havaitsivat myös suuremman aivojen pinta-alan R-P -ryhmässä verrattuna R-EP -ryhmään alkutilanteessa; tämän lisäksi havaittiin kontrolliryhmän aivojen pinta-alan vähenevän enemmän ja paksuuden lisääntyvän enemmän kuin riskiryhmällä¹⁵. Eräässä toisessa tutkimuksessa havaittiin R-P -ryhmän harmaassa aineessa tapahtuvan ohenemista¹⁷. Bois ym. piti havaintoaan mahdollisena selityksenä meta-analyyssin tulokselle, sillä WBV:n on havaittu kasvavan enemmän pinta-alan kuin paksuuden myötä. Suurempi pinta-ala ja ohuempi aivokuori ovat myös yhteydessä voimakkaampaan aivokuoren poimuttumiseen¹⁵, jonka on havaittu oikeassa etuotsalohkossa ennustavan skitsofrenian puhkeamista monta vuotta etukäteen⁹.

Meta-analyyssissään Smieskova ym. (2010) pohtivat ristiriitaisen oloisia havaintojaan⁹. Selitykseksi esitetään, että WBV:n kasvaminen olisi mahdollisesti jonkinlainen psykoosia edeltävä kompensoiva keino, jossa ennen pienempiä aivoalueita vaativat toiminnot tarvitsevatkin suurempia aivoalueita. Ottaen huomioon, että vaativimmat toiminnot yleensä vaativat suurempia aivoalueita, selitys on mahdollinen. Toisaalta havaittujen muutosten suuruuden takia tuntuu epätodennäköiseltä, että yksinomaan tämä aiheuttaisi WBV:n kasvun. Toisena selityksenä tarjotaan mahdollista harmaan aineen kudoksen turpoamista ja supistumista eri alueilla, joka voisi johtaa joidenkin alueiden vähäisempään hermosolujen tiheyteen. Myös myelinoituneiden hermosolujen tiheyden muutokset esitetään mahdollisena selityksenä.

Osassa katsauksen artikkeleita pohditaan, ovatko harmaan aineen muutokset luonteeltaan enemmän koko aivoihin vaikuttavia vai tiettyihin alueisiin keskittyviä. Yleinen käsitys on, että skitsofreniaan liittyvät aivoanatomiset poikkeavuudet ovat luonteeltaan kokonaisvaltaisia^{3,6}. Tämän puolesta puhuvat tutkimukset, joissa on onnistuttu löytämään WBV-tasolla poikkeavuuksia R-P ja R-EP -ryhmien välillä, mutta yksittäisten aivoalueiden kohdalla poikkeavuuksia ei ole löydetty¹⁵. Tällöin on todettu poikkeavuuksien olevan hienovaraisia mutta laajoja. Toisaalta osassa tutkimuksista on selkeästi havaittu eroja esimerkiksi erityisesti etuotsalohkossa^{9,20}. Koska monien tutkimusten R-P -ryhmän koko on pieni, alle kaksikymmentä,

ei voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että todellisuudessa eroavat alueet voisivat olla paikallistettavissa tarkemmin.

3.2 Valkoisen aineen muutokset

Harmaan aineen lisäksi vähenemistä on havaittu myös valkoisessa aineessa niin kroonisessa kuin FE skitsofreniassa¹⁹. Riskiryhmien kohdalla valkoista ainetta on tutkittu huomattavasti vähemmän kuin harmaata. Saito ym. (2017) tutkivat valkoista ainetta aivokurkiaisessa käyttäen fractional anisotropy -arvoa (FA), joka kuvaa valkoisen aineen yhtenäisyyttä¹⁹. Pienempi FA-arvo kuvaa vähemmän yhtenäistä aluetta¹⁹. Pienentyneen FA-arvon on havaittu ennustavan valkoisen aineen vähenemistä skitsofreniaa sairastavilla, joka voi johtua esimerkiksi myelisaation vähenemisestä¹⁹. Saito ym. havaitsivat, että riskiryhmän FA-arvo oli kontrolliryhmää pienempi, mutta R-EP -ryhmällä FA-arvo oli pienempi kuin R-P -ryhmällä kahdella kolmesta alueesta. Odotuksista poikkeavia tuloksia selitettiin pienellä R-P -ryhmän koolla (n=7) ja vaihtelevalla sairauden kestolla. Eräässä aiemmista tutkimuksista havaittiin FA-arvon pienenevän ja toisessa valkoisen aineen vähenevän R-P -ryhmässä verrattuna R-EP -ryhmään, mutta toisessa tutkimuksessa havaittiin valkoisen aineen määrän olevan alkutilanteessa suurempi R-P -ryhmässä verrattuna R-EP -ryhmään^{9,19}. Vaikuttaa mahdolliselta, että valkoisen aineen määrän ja psykoosin puhkeamisen yhteys on oletettua monimutkaisempi.

Skitsofrenia yhdistetään laajojen alueiden poikkeavuuksiin ja poikkeavaan toimintaan⁶. Tästä syystä onkin teoretisoitu, että skitsofreniaan liittyisi tärkeänä osana alueiden välisten yhteyksien poikkeamia⁶. Myös funktionaalisissa tutkimuksissa on saatu jonkin verran näyttöä yhteyksien poikkeavuudesta skitsofreniassa⁹. Tätä taustaa vasten on erikoista, että valkoisen aineen merkitystä psykoosin puhkeamisen kohdalla ei ole selvitetty tarkemmin.

3.3 Aivokammiot

Laajentuneet aivokammiot yhdistetään hyvin vahvasti pitkälle edenneeseen skitsofreniaan^{9,16}. Näin ollen on oletettavaa, että laajentumista olisi havaittavissa myös R-P -ryhmässä verrattuna R-EP -ryhmään. Eräässä tutkimuksessa havaittiin laajempi kolmas aivokammio R-P -ryhmässä verrattuna R-EP -ryhmään¹⁷. Chung ym. (2017) selvittivät tutkimuksessaan tarkemmin, onko harmaan aineen vähenemisellä tietyillä alueilla mahdollisesti yhteyttä aivokammioiden laajenemiseen R-P -ryhmässä verrattuna R-EP -ryhmään¹⁶. He arvioivat, että aivokammioiden laajeneminen voisi liittyä toisaalta tilan vapautumisen viereisiltä alueilta kuten talamuksesta, tai vaihtoehtoisesti paineen vähenemiseen kun kauemmat alueet kuten etuotsalohko ja ohimolohkot ohenevat. Tutkimus puoltaa kauempiin alueisiin liittyvää teoriaa, sillä suuremman aivokammioiden laajenemisen havaittiin olevan yhteydessä aivokuoren ohenemiseen etuotsa-, pääläen- ja ohimolohkoissa. Tuloksista ei tosin voida sanoa, että aivokuoren oheneminen johtaisi aivokammioiden laajenemiseen; ainoastaan, että ne vaikuttavat olevan jonkinlaisessa yhteydessä. Kroonisessa

skitsofreniassa sen sijaan on havaittu yhteys sisempien aivoalueiden kuten talamuksen pienenemisen ja aivokammioiden laajenemisen välillä¹⁶.

Mielenkiintoista on, että Chung ym. tutkimuksessa alkutilanteessa ei ollut havaittavissa eroa aivokammioiden koossa, mutta toiseen mittauskertaan verrattuna havaittiin R-P -ryhmässä verrattuna R-EP -ryhmään kolmannen aivokammion vähenevän nopeammin. Aivokammioiden laajeneminen siis edeltää vain vähän psykoosin puhkeamista. Alustavat tulokset ovat lupaavia, mutta aihetta tulisi tutkia lisää.

3.4 Aivoanatomian yhteys oireisiin

Osassa riskiryhmää käsittelevistä tutkimuksista on selvitetty tarkemmin negatiivisten tai positiivisten oireiden tai esioireiden keston yhteyttä aivoanatomiaan. Voimakkaampien negatiivisten oireiden on havaittu olevan yhteydessä pienempään oikeaan pitkään insulan alueeseen ja pienempään FA-arvoon aivokurkiaisien genussa, joka yhdistää otsalohkoja^{18,19}. Voimakkaampien positiivisten oireiden on sen sijaan havaittu olevan yhteydessä insulaarilohkon, etuotsalohkojen ja oikean ohimolohkon (hallusinaatiot) sekä vasemman ohimolohkon (ulkopuolinen hallinta) vähenemiseen^{18,20}. Lyhyemmät esioireet sen sijaan on yhdistetty voimakkaampaan oikean etuotsalohkon ohenemiseen ja insulaarilohkon vähenemiseen²². Koska negatiivisten oireiden suuremman määrän on havaittu korreloivan huonomman ennusteen kanssa ja lyhyempien esioireiden ja suuremman määrän positiivisia oireita paremman ennusteen kanssa^{3,6}, nämä tiedot helpottavat yksilön ennusteen arviointia ja mahdollisesti myös tarkempien hoitokeinojen kehittämistä. Esioireiden pituuden mahdollinen ennustaminen olisi hyödyllistä myös hoidon aloittamisen kannalta.

4 POHDINTA

4.1 Katsauksen anti

Katsauksen artikkelit luovat kokonaisuutena melko yhtenäisen kuvan niistä aivoanatomisista piirteistä, jotka yhdistävät skitsofreniaan sairastuvia sekä ennen psykoosin puhkeamista että sen aikana. Harmaan aineen määrän havaittiin olevan vähäisempi ja/tai vähenevän nopeammin, erityisesti etuotsa-, päälaki- ja ohimolohkoissa, pihtipoimussa, pikkuaivoissa ja aivosaaressa^{9,17,18,20-22}. Samanaikainen havainto WBV:n kasvusta on mahdollisesti selitettävissä harmaan aineen ohenemisella, johon liittyy tutkimusten mukaan usein pinta-alan kasvua ja joka yhdistetään myös aivokuoren voimakkaampaan poimuttumiseen^{9,15}. Toisaalta skitsofrenia on yhdistetty aivokuoren vähäisempään poimuttumiseen¹⁰. Myös kudoksen yhtäaikaista supistumista ja turpoamista, valkoisen aineen muutokset ja laajempien aivoalueiden käyttäminen kompensoivana keinona ovat mahdollisia selityksiä harmaan aineen vähäisyydelle/vähenevyydelle⁹.

Vähemmän tutkimusta osakseen saaneen valkoisen aineen yhteys psykoosin kehittymiseen jäi vielä osittain epäselväksi. Valkoisen aineen yhtenäisyydellä ja määrällä vaikuttaa olevan jotakin yhteyttä psykoosin kehittymiseen, mutta tulokset ovat osin ristiriitaisia^{9,19}. Vaikuttaa mahdolliselta, että skitsofrenia on yhteydessä ensin poikkeavan suureen valkoisen aineen määrään, sitten valkoisen aineen yhtenäisyys alkaa heiketä ja lopulta tästä seuraa valkoisen aineen väheneminen. Toinen vähemmän tutkittu alue, aivokammiot, oli johdonmukaisempi tutkimustuloksissaan. Kolmannen aivokammion nopeampi laajeneminen vaikuttaa olevan yhteydessä sekä psykoosin puhkeamiseen että harmaan aineen vähenemiseen etuotsa-, pääläen- ja ohimolohkoissa^{16,17}.

Kaiken kaikkiaan näiden havaintojen pohjalta on onnistuttu tarkentamaan käsitystä skitsofreniaan ja yleisemmin psykoottisiin häiriöihin liittyvistä aivoanatomisista piirteistä. Koska tutkimukset on tehty yksilöillä, jotka on valikoitu ennen psykoosiin sairastumista, näissä tutkimuksissa voidaan kontrolloida antipsykoottisen lääkityksen vaikutus, joka on yleensä ongelmallinen psykoottisten häiriöiden tutkimuksessa¹⁷. Tutkimusasetelma tarjoaa myös ainutlaatuisen mahdollisuuden varhaisimpien psykoosin puhkeamiseen vaikuttavien piirteiden löytämiseen. Näiden piirteiden tuntemisen myötä voidaan tulevaisuudessa tarkemmin rajata riskiyrityksiä aivokuvantamisen avulla. Psykoosin puhkeamisen lisäksi osa artikkeleista yhdisti tiettyjä aivoalueita voimakkaampiin positiivisiin tai negatiivisiin oireisiin tai esioireiden lyhyteen. Näiden myötä voidaan arvioida tarkemmin yksilön ennustetta ja aloittaa sopiva hoito kenties jo ennen taudin varsinaista puhkeamista, ja siten huomattavasti vähentää skitsofrenian yksilölle aiheuttamaa kärsimystä.

4.2 Katsauksen puutteita ja ehdotuksia tulevalle tutkimukselle

Vaikka harmaan aineen määrän ja skitsofrenian yhteyttä on tutkittu melko paljon, valkoinen aine ja aivokammiot ovat jääneet vähemmälle huomiolle. Jälkimmäisiin liittyvät tutkimustulokset ovat tästä syystä epävarmempia. Yleisesti monien katsaukseen sisällytettyjen tutkimusten ongelmana on sairastuvien yksilöiden vähyys, joka huomattavasti heikentää tilastollista todistusvoimaa. Merkittävät ongelmat ovat myös erot vokselipohjaisten eli suurien määrien tilastollisten vertailujen tekevien ja tiettyyn alueeseen keskittyvien (region of interest, ROI) tutkimusten välillä. Koska vokselipohjaisella lähestymistavalla vertailuja tulee paljon, p-arvoa täytyy tällaisessa tutkimuksessa korjata tiukemmaksi. Jos samalla aineistolla olisi tehty tiettyllä alueella ROI-tutkimuksen, olisi luultavasti löytänyt tällä alueella enemmän tilastollisesti merkitseviä tuloksia. Koska tutkimuksia on jo tehty sen verran, että monet skitsofrenian kannalta merkittävät alueet tunnetaan, vokselipohjainen koko aivot kattava vertailu ei ehkä ole enää tarpeen. Joissakin tapauksissa se ainoastaan antaa ristiriitaisia tuloksia osan havainnoista muuttuessa ei-merkitseviksi.

Tämä katsaus keskittyy skitsofreniaan, mutta kuitenkin osa katsaukseen sisällytetyistä artikkeleista ei ole arvioinut lopullista diagnoosia vaan ainoastaan sen, sairastuuko yksilö seuranta-aikana

psykoosiin. Koska skitsofrenia kuitenkin on yleisin psykoottinen häiriö, psykoosiin sairastuvien vertaaminen skitsofreniasta kärsiviin on jossain määrin oikeutettua.

Laajemmalla aineistolla tehdyt tutkimukset erityisesti valkoisen aineen ja aivokammioiden muutoksista toisivat hyödyllistä lisätietoa. Tämän lisäksi yhtä lukuun ottamatta kaikki katsauksen artikkeleista sisälsivät ainoastaan kaksi mittauskertaa, jolloin pitkittäisten muutosten arvioiminen on hankalampaa. Tiheämmin tehdyt mittaukset riskiryhmässä voisivat paljastaa vielä huomattavasti tarkemmin ne aivoanatomiset muutokset, jotka edeltävät psykoosin puhkeamista.

Lähteet

1. Schwartz RC, Cohen BN. Risk factors for suicidality among clients with schizophrenia. *J Couns Dev.* 2001;79(3):314-319. doi:10.1002/j.1556-6676.2001.tb01976.x
2. Suvisaari J, Perälä J, Viertiö S, et al. Psykoosien esiintyvyys ja alueellinen vaihtelu Suomessa. *Suom Lääkäril.* 2012;67(9):677-683.
3. Henriksson M, Lönnqvist J, Marttunen M, Partonen T. *Psykiatria*. 12. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim; 2017.
4. Gottesman II. *Schizophrenia Genesis: The Origins of Madness.*; 1991. doi:10.1176/ajp.149.10.1401-a
5. Tienari P, Lahti I, Sorri A, Naarala M, Moring J, Wahlberg KE. The Finnish adoptive family study of schizophrenia. Possible joint effects of genetic vulnerability and family environment. *Br J Psychiatry.* 1994;164(SUPPL. 23):20-26.
6. Walker E, Kestler L, Bollini A, Hochman KM. Schizophrenia: Etiology and Course. *Annu Rev Psychol.* 2004;55(1):401-430. doi:10.1146/annurev.psych.55.090902.141950
7. Cannon TD. On the nature and mechanisms of obstetric influences in schizophrenia: A review and synthesis of epidemiologic studies. *Int Rev Psychiatry.* 1997;9(4):387-397. doi:10.1080/09540269775259
8. AbdelMalik P, Husted J, Chow EWC, Bassett AS. Childhood head injury and expression of schizophrenia in multiply affected families. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(3):231-236.
9. Smieskova R, Fusar-Poli P, Allen P, et al. Neuroimaging predictors of transition to psychosis-A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;34(8):1207-1222. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.01.016
10. Pantelis C, Yücel M, Wood SJ, et al. Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2005;31(3):672-696. doi:10.1093/schbul/sbi034
11. Harvey PD, Walker E. Positive and negative symptoms in psychosis: Description, research, and future directions. *Posit Negat Symptoms Psychos Descr Res Futur Dir.* 1987:1-341. doi:10.4324/9780203782033
12. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull.* 2000;26(1):119-136.
13. DeLisi LE. The significance of age of onset for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1992;18(2):209-215.
14. Lieberman JA, Perkins D, Beiger A, Chakos M JF. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry.* 2001;50(II):884-897. doi:10.1007/BF01181850
15. Bois C, Ronan L, Levita L, et al. Cortical Surface Area Differentiates Familial High Risk Individuals Who

Go on to Develop Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2015;78(6):413-420.

doi:10.1016/j.biopsych.2014.12.030

16. Chung Y, Haut KM, He G, et al. Ventricular enlargement and progressive reduction of cortical gray matter are linked in prodromal youth who develop psychosis. *Schizophr Res*. 2017;189:169-174. doi:10.1016/j.schres.2017.02.014
17. Cannon TD, Chung Y, He G, et al. Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: A multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk. *Biol Psychiatry*. 2015;77(2):147-157. doi:10.1016/j.biopsych.2014.05.023
18. Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, et al. Insular cortex gray matter changes in individuals at ultra-high-risk of developing psychosis. *Schizophr Res*. 2009;111(1-3):94-102. doi:10.1016/j.schres.2009.03.024
19. Saito J, Hori M, Nemoto T, et al. Longitudinal study examining abnormal white matter integrity using a tract-specific analysis in individuals with a high risk for psychosis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;71(8):530-541. doi:10.1111/pcn.12515
20. McIntosh AM, Owens DC, Moorhead WJ, et al. Longitudinal volume reductions in people at high genetic risk of schizophrenia as they develop psychosis. *Biol Psychiatry*. 2011;69(10):953-958. doi:10.1016/j.biopsych.2010.11.003
21. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis : a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*. 2003;361:281-288.
22. Sun D, Phillips L, Velakoulis D, et al. Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in "at risk" individuals. *Schizophr Res*. 2009;108(1-3):85-92. doi:10.1016/j.schres.2008.11.026