

Tunnepitoisten ärsykkeiden poikkeava käsittely aivoissa masentuneilla esikouluikäisillä ja
muutosten pysyvyys kouluiässä

Roosa-Maaria Janiina Rantala

Kandidaatintutkielma

Psykologia

Lääketieteellinen tiedekunta

Huhtikuu 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 Rantala, Roosa-Maaria	
Työn nimi - Arbetets titel - Title Tunneperitoisten ärsykkeiden poikkeava käsittely aivoissa masentuneilla esikouluikäisillä ja muutosten pysyvyys kouluiässä	
Oppiaine - Läroämne - Subject Psykologia	
Vuosi - År - Year 2019	
Tiivistelmä - Abstrakt - Abstract Tavoitteet. Masennus on vakava ja uusiutuva sairaus erityisesti lapsilla. Masennuksen yhteydessä on havaittu poikkeavuuksia aivojen tunneperitoisia ärsykejä käsittelevillä alueilla. Ei kuitenkaan tiedetä, miten nämä poikkeavuudet ilmenevät nuorilla lapsilla. Tämän katsauksen tavoitteena on tutkia masentuneilla esikouluikäisillä esiintyviä aivotoiminnan poikkeavuuksia tunneperitoisten ärsykkeiden käsittelyssä ja näiden poikkeavuuksien pysyvyyttä lasten kasvaessa kouluikään. Menetelmät. Tämä tutkielma on kirjallisuuskatsaus, jossa keskityttiin tutkimukseen masentuneiden esikouluikäisten aivotoiminnan poikkeavuuksista tunneperitoisia ärsykejä käsiteltäessä sekä tutkimukseen aivotoiminnan muutoksista kouluikäisillä lapsilla, jotka olivat masentuneita esikouluikäisissä. Katsaukseen valittiin ne tutkimukset, joissa lasten masennusta oli arvioitu vähintään esikouluikäisissä ja lapsille esitettiin tunneperitoisia ärsykejä toiminnallisen magneettiresonanssikuvauksen aikana. Tulokset ja johtopäätökset. Masentuneilla esikouluikäisillä ilmeni limbisen järjestelmän ja aivokuoren tunneperitoisia ärsykejä käsittelevien alueiden yliaktivaatiota verrattuna terveisiin verrokkeihin. Tämä yliaktivaatio ei eronnut positiivisten ja negatiivisten ärsykkeiden välillä. Myös kouluikäisillä, jotka olivat masentuneita esikouluikäisissä, ilmeni yliaktivaatiota limbisessä järjestelmässä ja aivokuoren tunneperitoisia ärsykejä käsittelevillä alueilla verrattuna terveisiin verrokkeihin. Kouluikäisillä yliaktivaatio liittyi negatiivisiin ärsykeisiin. Esikouluikäisen masennuksen yhteys kouluiän aivotoimintaan saattaa johtua perimä- ja ympäristötekijöistä tai aikaisen masennusjakson aiheuttamasta suhteellisen pysyvästä aivotoimintojen muutoksesta. Koska masennukseen liittyvät aivotoiminnan muutokset näkyvät jo esikouluikäisillä lapsilla, on varhaisten interventioiden merkitys suuri. Tuntemalla nuorilla lapsilla esiintyviä masennukseen liittyviä aivotoiminnan muutoksia, voidaan kehittää interventioita, joilla tuetaan lasten aivojen normaalia kehitystä ja vähennetään tulevien masennusjaksojen määrää ja vakavuutta.	
Avainsanat - Nyckelord - Keywords masennus, esikouluikäinen, tunneperitoinen ärsyke, aivotoiminnan poikkeavuus	
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 Rantala, Roosa-Maaria	
Työn nimi - Arbetets titel - Title Tunneperitoisten ärsykkeiden poikkeava käsittely aivoissa masentuneilla esikouluikäisillä ja muutosten pysyvyys kouluiässä	
Oppiaine - Läroämne - Subject Psychology	
Vuosi - År - Year 2019	
Tiivistelmä - Abstrakt - Abstract Objective. Early onset major depressive disorder is a serious and recurring illness. There is abnormal brain function associated with depression when processing emotional stimuli. However, we do not know how these abnormalities occur in very young children. The aim of this review is to study brain function abnormalities when processing emotional stimuli in depressed pre-schoolers and the stability of these abnormalities in school aged children. Methods. This thesis reviews studies on pre-school major depressive disorder (PO-MDD) and its effects on brain abnormalities when processing emotional stimuli. Also, studies on school aged children with PO-MDD are included to inspect the stability of the abnormalities apparent in PO-MDD. Studies were included in this review, if they assessed children's depression at least once during the pre-school period, and children were shown emotional stimuli during a functional magnetic resonance imaging. Results and conclusions. Children with PO-MDD had elevated activation in the limbic system and in the cortical areas associated with the processing of emotional stimuli when compared to their healthy peers. This elevated activation did not differ between positive and negative stimuli. Also, school aged children with PO-MDD had enhanced limbic and cortical activation in the areas associated with the processing of emotional stimuli when compared to their healthy peers. This enhanced activation was associated with the negativity of the stimuli. The connection between the PO-MDD and brain abnormalities in school age may be caused by genetic and environmental factors or the PO-MDD induced changes in brain functions. Because the abnormalities in brain function are already visible in pre-school, early intervention plays an important role. By studying the brain abnormalities associated with PO-MDD, we can develop efficient interventions to support the normal development of childrens' brains and reduce the frequency and severity of future depressive episodes.	
Avainsanat - Nyckelord - Keywords masennus, esikouluikäinen, tunneperitoinen ärsyke, aivotoiminnan poikkeavuus	
Säilytyspaikka - Förvaringsställe - Where deposited Helsingin yliopiston kirjasto - Helda / E-thesis (opinnäytteet)	

Sisällys

1 JOHDANTO	1
1.1 Masennus	1
1.2 Masennus lapsilla	1
1.3 Toiminnallinen magneettiresonanssikuvaus.....	2
1.4 Katsauksen tavoite	3
2 MASENTUNEIDEN ESIKOULUIKÄISTEN AIVOTOIMINNAN POIKKEAVUUDET	4
2.1 Limbinen järjestelmä.....	4
2.2 Aivokuori	5
3 ESIKOULUIKÄISINÄ MASENTUNEIDEN AIVOTOIMINNAN POIKKEAVUUDET KOULUIÄSSÄ	6
3.1 Limbinen järjestelmä.....	6
3.2 Aivokuori	7
4 POHDINTA	8
5 KIRJALLISUUS.....	11

1 JOHDANTO

1.1 Masennus

Masennus on kansanterveydellisesti merkittävä sairaus; sen esiintyvyys on Suomessa noin 5% väestöstä vuodessa ja esimerkiksi Yhdysvalloissa noin 7% (American Psychiatric Association, 2016; Isometsä, 2017). Masennusdiagnosiin kuuluu DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, viides painos; American Psychiatric Association, 2016) mukaan vähintään kahden viikon ajan esiintyviä oireita, jotka häiritsevät jokapäiväistä elämää. Oireita tulee olla vähintään viisi, joista ainakin yhden tulee olla masentunut mieliala tai kiinnostuksen tai mielihyvän vähyys. Muita mahdollisia oireita ovat merkittävä painon tai ruokahalun muutos, vähäinen tai liiallinen uni, psykomotorinen kiihtyneisyys tai hidastuneisuus, heikkous tai energian vähyys, arvottomuuden tai syyllisyyden tunne, heikentynyt ajattelu-, keskittymis- tai päätöksentekokyky sekä ajatukset kuolemasta tai itsemurhasta. Oireiden ei voida todeta johtuvan mistään muusta eikä maniajaksoja esiinny (American Psychiatric Association, 2016). Masennus on yleisintä 18-29 -vuotiailla, mutta masennus voi alkaa jopa 3-vuotiaana (American Psychiatric Association, 2016; Luby ym., 2002).

Masentuneilla on todettu muun muassa poikkeavuuksia tunnepitoisten ärsykkeiden käsittelyssä. Masennukseen liittyykin taipumus tulkita ärsykkeet yleisesti tunnepitoisiksi (Phillips, Drevets, Rauch & Lane, 2003). Masentuneet myös havaitsevat herkästi negatiivisia ärsykeitä, mutta eivät ole tarpeeksi herkkiä positiivisille ärsykeille (Leppänen, 2006). Masentuneet saattavat myös tulkita positiiviset, neutraalit ja epäselvät ärsykkeet herkästi negatiivisina (Bourke, Douglas & Porter, 2010). Tämä tunnepitoisten ärsykkeiden poikkeava käsittely näkyy myös aivotoiminnan poikkeavuuksina (Leppänen, 2006). Limbinen järjestelmä ja tietyt aivokuoren alueet, erityisesti ventrolateraaliset, prosessoivat tunnepitoisia ärsykeitä (Phillips ym., 2003). Masentuneilla näiden aivojen osien onkin todettu olevan yliaktiivisia negatiivisille ärsykeille (Drevets, Price & Furey, 2008; Phillips ym., 2003). Tämä negatiivisuusherkyys näkyy esimerkiksi manteliumakkeen yliaktiivisuutena (Victor, Furey, Fromm, Öhman & Drevets, 2010).

1.2 Masennus lapsilla

Ennen murrosikää masennuksen esiintyvyys on 0,5-3% väestöstä vuodessa (Sourander & Aronen, 2017). Lapsilla masennuksen riskitekijöitä ovat erityisesti elinympäristön aiheuttamat stressitilanteet ja perinnöllinen alttius (Sourander & Aronen, 2017). Esikouluikäisillä lapsilla masennusoireet ilmenevät ikätason mukaan, ja yleisiä oireita ovat kyvyttömyys tuntea mielihyvää, surullisuus, ärtyneisyys, syyllisyys ja väsymys (Luby ym., 2003; Luby, Si, Belden, Tandon & Spitznagel, 2009). DSM-diagnostiikasta poiketen esikouluikäisillä lapsilla oireet eivät välttämättä kestä kahta viikkoa, vaikka heillä olisi kliinisesti merkittävä masennus (Gaffrey, Belden & Luby, 2011a).

Masennuksen perustan ajatellaan olevan epänormaalissa aivojen kehityksessä (Insel, 2014). Lapsilla aivot, erityisesti aivokuori, kehittyvät kuitenkin vielä. Esikouluikäisillä masennukseen liittyviä aivotoiminnan muutoksia on tutkittu vasta vähän eikä ole varmuutta, miten masennukseen liittyvät aivotoiminnan poikkeavuudet ilmenevät näin nuorilla lapsilla. Terveillä kouluikäisillä mantelitulmakkeen on kuitenkin todettu reagoivan tunnepitoisiin ärsykkeisiin samoin kuin aikuisilla, ja mantelitulmakkeen aktiivisuuden on todettu olevan yhteydessä kouluikäisten masennusoireiluun (Pagliaccio ym., 2013).

Lapsuusiässä masennusdiagnoosin saaneilla monihäiriöisyys on suurta ja kehitykselliset ongelmat sekä uusiutumisen riski ovat merkittäviä (Sourander & Aronen, 2017). Esikouluikäisessä sairastettu masennus ennustaa myöhempiä lapsuuden masennusjaksoja riippumatta muista riskitekijöistä (Luby, Gaffrey, Tillman, April & Belden, 2014). Toistuvat masennusjaksot ovat rankkoja yksilölle ja niillä on myös taloudellista merkitystä yhteiskunnalle. Masennuksen varhainen diagnosointi sekä varhaiset interventiot ovat tärkeitä, jotta voidaan vähentää tulevien masennusjaksojen määrää ja vakavuutta. Esikouluikäisten kehittyvät aivot ovat myös joustavat, jolloin aikaiset interventiot muokkaavat aivojen toimintaa tehokkaasti (Barch, Gaffrey, Botteron, Belden & Luby, 2012; Gaffrey ym., 2011b).

1.3 Toiminnallinen magneettiresonanssikuvaus

Masennukseen liittyviä aivotoiminnan muutoksia on tutkittu paljon toiminnallisella magneettiresonanssikuvausella (functional magnetic resonance imaging, fMRI), jossa vahvan magneettikentän avulla mitataan veren happitason muutoksia aivoissa ajan funktiona (blood

oxygenation level dependent, BOLD; Buxton, 2009; Huettel, Song & McCarty, 2004). Aktiivisilla aivoalueilla veren virtaus lisääntyy, mutta verestä soluihin siirtyvän hapen määrä vähenee (Buxton, 2009). Tällöin veren virtaus kasvaa enemmän kuin hapen aineenvaihdunta, ja näin aktiivisen aivoalueen veri on muita aivoalueita hapekkaampaa, mikä tuottaa fMRI-signaalin (Buxton, 2009).

Magneettikentän ansiosta fMRI on ei-kajoava (noninvasive; Huettel ym., 2004) eikä se aiheuta mitään haittaa tutkittavalle. fMRI:n spatiaalinen tarkkuus on millimetrien luokkaa, mutta ajallinen tarkkuus on vain sekunteja (Huettel ym., 2004). fMRI-kuvien perusteella voidaankin tehdä tarkkoja päätelmiä aivojen eri osien aktivaatiosta, mutta nopeaa reagoitua ei pystytä havaitsemaan. Masennusta tutkittaessa fMRI on hyvä kuvantamismenetelmä, koska sillä saadaan tutkittua tarkasti hyvinkin rajattujen alueiden, esimerkiksi manteliumakkeen, aktivaatiota. Näin pystytään tekemään päätelmiä aivojen eri osien toimintojen merkityksestä masennuksessa.

1.4 Katsauksen tavoite

Tämän katsauksen tavoitteena on selvittää, miten masentuneiden esikouluikäisten aivot käsittelevät tunnepitoisia ärsykeitä. Katsauksessa tutkitaan myös, miten esikouluikäisen masennus näkyy kouluikässä tunnepitoisia ärsykeitä käsiteltäessä. Mikäli pystytään tunnistamaan masennukseen liittyviä varhaisia aivotuiminnan muutoksia, voidaan masennuksen diagnosoinnista ja varhaisista interventioista kehittää tehokkaampia. On myös tärkeää selvittää, miten sairastettu masennus vaikuttaa lapsien kehittyviin aivoihin.

Katsaukseen valittiin vain ne tutkimukset, joissa lasten masennusta oli arvioitu vähintään esikouluikässä ja lapsille esitettiin tunnepitoisia ärsykeitä fMRI-kuvauksen aikana. Suurimmassa osassa katsaukseen valituista artikkeleista lasten masennusta arvioitiin Preschool Age Psychiatric Assessment (PAPA) -haastattelulla. PAPA on esikouluikäisten lasten psykiatristen oireiden kartoittamiseen kehitetty strukturoitu lasten vanhempien haastattelu, joka perustuu DSM-luokitukseen (Egger & Angold, 2004). Muita tämän katsauksen artikkeleissa käytettyjä arviointimenetelmiä olivat Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Early Childhood version, Preschool Feelings Checklist, Childhood and Adolescent Psychiatric Assessment ja Children's Depression Inventory. Kaikilla menetelmillä on todettu hyvä reliabiliteetti ja validiteetti esikoulu- tai kouluikäisten masennuksen arvioinnissa (Angold & Costello, 2000; Egger

ym., 2006; Gaffrey ym., 2018; Kovacs, 1992; Luby, Heffelfinger, Koenig-McNaught, Brown & Spitznagel, 2004). Katsaukseen sisällytetyt tutkimusartikkelit ovat kaikki yhdysvaltalaisia, joten käsitteet esikouluikäinen ja kouluikäinen eivät täysin vastaa suomalaista koulujärjestelmää. Esikouluikäisillä viitataan tässä katsauksessa 3-6 -vuotiaisiin lapsiin ja kouluikäisillä 7-11 -vuotiaisiin lapsiin.

2 MASENTUNEIDEN ESIKOULUIKÄISTEN AIVOTOIMINNAN POIKKEAVUUDET

2.1 Limbinen järjestelmä

Masentuneilla esikouluikäisillä on löydetty poikkeavuuksia limbisen järjestelmän toiminnassa tunnepitoisia ärsykeitä käsiteltäessä. Gaffrey ym. (2011b) tutkivat masentuneita esikouluikäisiä tehtävällä, jossa lapset katsoivat surullisia, neutraaleja ja iloisia kasvokuvia. Tutkimuksessa ilmeni positiivinen yhteys masennuksen vakavuusasteen ja mantelimumakkeen oikean puolen aktivaation välillä surullisia kasvoja katsottaessa. Mantelimumakkeen oikean puolen onkin todettu reagoivan juuri ärsyksen tunnepitoiseen sisältöön (Gläscher & Adolphs, 2003). Yleisesti masennuksen yhteydessä todettua mantelimumakkeen yliaktiivisuutta ja negatiivisuusherkkyyttä (Leppänen, 2006) näyttäisikin Gaffreyn ym. (2011b) tutkimuksen perusteella esiintyvän jo esikouluikäisissä. Tässä tutkimuksessa ei kuitenkaan ollut kontrolliryhmää, joten ei tiedetä, onko mantelimumake merkittävästi aktiivisempi masentuneilla kuin terveillä esikouluikäisillä (Gaffrey ym., 2011b).

Pienemmillä otoksilla tutkiessaan Gaffrey ym. (2011b) löysivät positiivisen yhteyden masennuksen vakavuusasteen ja mantelimumakkeen aktiivisuuden välillä myös neutraaleja ja iloisia kasvoja katsottaessa. Neutraaleilla kasvoilla ilmennyt tulos saattaa viitata masennuksessa todettuun taipumukseen tulkita neutraalit ärsykkeet herkästi negatiivisiksi (Bourke ym., 2010), mikä vahvistaisi negatiivisuusherkkyyden esiintyvän jo esikouluikäisillä. Iloisilla kasvoilla saatu tulos on kuitenkin ristiriidassa muiden tutkimusten kanssa, joiden mukaan masentuneet reagoivat heikommin positiivisiin ärsykkeisiin (Leppänen, 2006). Gaffrey ym. (2011b) havaitsivat nämä ristiriitaiset tulokset hyvin pienillä otoksilla (n=7), joten tuloksia ei voida pitää luotettavina ilman toistamista suuremmalla otoksella ja kontrolliryhmällä.

Gaffrey, Barch, Singer, Shenoy ja Luby (2013) käyttivät samanlaista tutkimusasetelmaa kuin Gaffrey ym. (2011b), mutta suuremmalla otoksella ja kontrolliryhmällä. Gaffreyn ym. (2013) tuloksissaan ilmeni mantelitulmakkeen oikean puolen, talamuksen ja pulvinarin yliaktiivisuutta masentuneilla esikouluikäisillä verrattuna kontrolliryhmään. Yliaktiivisuus ei kuitenkaan ollut yhteydessä kasvojen ilmeeseen, vaan yleisesti kasvojen katsomiseen. Tämä tulos ei tue Gaffreyn ym. (2011b) tuloksista tehtyä johtopäätöstä, jonka mukaan masennukseen liittyvä negatiivisuusherkkyys näkyisi jo esikouluikässä. Gaffreyn ym. (2013) tulos kuitenkin vahvistaa mantelitulmakkeen olevan yliaktiivinen yleisesti tunnepitoisille ärsykkeille jo esikouluikäisen masennuksen yhteydessä. Tämä saattaa liittyä masentuneilla todettuun taipumukseen tulkita ärsykkeet yleisesti tunnepitoisiksi (Phillips ym., 2003). Masennuksen yhteydessä todettua limbisen järjestelmän yliaktiivisuutta esiintyy siis jo esikouluikässä, mutta näin nuorilla lapsilla ei vaikuta vielä olevan negatiivisuusherkkyttä.

Masentuneita esikouluikäisiä tutkivat myös Gaffrey ym. (2018) pelitehtävällä, jossa lapsen arvaus johti voittoon, häviöön tai neutraalin lopputulokseen. Mantelitulmakkeen vasemman puolen huomattiin reagoivan vahvemmin voittoon ja häviöön, mutta masennusoireiden määrä vaikutti negatiivisesti reaktion vahvuuteen (Gaffrey ym., 2018). Mantelitulmakkeen vasemman puolen onkin todettu vastaavan ärsykkeen merkityksen arvioinnista (Gläscher & Adolphs, 2003), mutta masennuksen on myös todettu heikentävän palkintoon liittyvää neuraalista vastetta (Zhang, Chang, Guo, Zhang & Wang, 2013). Gaffreyn ym. (2018) tutkimuksen perusteella masennukseen liittyvä mantelitulmakkeen vasemman puolen aliaktivaatio merkitykselliseen ärsykkeeseen näkyy jo esikouluikässä.

2.2 Aivokuori

Masentuneilla esikouluikäisillä on löydetty poikkeavuuksia myös aivokuoren toiminnassa. Gaffrey ym. (2013) havaitsivat masentuneilla esikouluikäisillä yliaktiivisuutta otsalohkon alemmassa aivopaimussa (inferior frontal gyrus), kulmapaimussa (angular gyrus) ja alemmalla päälakilohkolla (inferior parietal lobule) verrattuna kontrolliryhmään. Yliaktiivisuus ilmeni kasvoja katsottaessa, mutta ei ollut yhteydessä kasvojen ilmeeseen. Nämä otsa- ja päälakilohkon alueet ovat osa ventraalista järjestelmää, joka on vastuussa muun muassa huomion siirtämisestä tunnepitoiseen ärsykkeeseen (Fox, Corbetta, Snyder, Vincent & Raichle 2006). Jo esikouluikäisillä näyttää siis

olevan myös aivokuoren alueiden yliaktiivisuutta tunnepitoisten ärsykkeiden käsittelyssä, mutta ilman erityistä herkkyyttä negatiivisiin ärsykkeisiin. Lapsilla aivokuoren alueet kuitenkin kehittyvät vielä, eikä tiedetä, miten aikaiset muutokset aivokuoren toiminnassa vaikuttavat näiden alueiden kehitykseen.

3 ESIKOULUIKÄISINÄ MASENTUNEIDEN AIVOTOIMINNAN POIKKEAVUUDET KOULUIÄSSÄ

3.1 Limbinen järjestelmä

Tutkimalla esikouluikäisinä masentuneita myöhemmin voidaan selvittää masennukseen liittyvien aivotoiminnan muutosten pysyvyyttä ja myöhempiä vaikutuksia. Barch ym. (2012) tutkivat esikouluikäisinä masentuneita lapsia kouluiässä ja vertasivat heitä kontrolliryhmään. Tässä tutkimuksessa lapset katsoivat surullisen elokuvan, minkä jälkeen heidän tuli ajatella itseensä elokuvan surullisessa tilanteessa. Tämän jälkeen lapsille näytettiin surullisia, pelokkaita, vihaisia, iloisia ja neutraaleja kasvokuvia, minkä aikana fMRI-kuvat otettiin. Lapsista 18 % oli masentuneita tutkimuksen aikana, mutta tulokset pysyivät merkitsevinä, vaikka heidät poistettiin tarkastelusta. Koe- ja kontrolliryhmien välillä ei myöskään ollut tilastollisesti merkitsevää eroa masentuneisuudessa tutkimuksen teon aikana.

Tutkimuksessaan Barch ym. (2012) huomasivat, että esikouluikäisillä masentuneilla oli kouluiässä yliaktiivisuutta aivorungossa surullisia kasvoja katsottaessa. Lisäksi esikouluikäisen masennuksen vakavuusaste oli positiivisessa yhteydessä manteliumakkeen oikean puolen, hippokampuksen, claustrumin ja parahippokampaalisen aivopoimun aktivaation kanssa surullisia kasvoja katsottaessa verrattuna neutraaleihin kasvoihin. Parahippokampaalisella aivopoimulla yhteys ilmeni myös vihaisille ja pelokkaille kasvoille verrattuna neutraaleihin kasvoihin. Näiden tulosten mukaan esikouluikäisessä koettu masennus näkyy vielä kouluiässä limbisen järjestelmän ja muiden syvempien tunnepitoisia ärsykejä käsittelevien aivoalueiden yliaktivaationa, vaikka masennusta ei enää esiintyisi.

Masennuksen yhteydessä usein ilmenevää negatiivisuusherkkyyttä (Leppänen, 2006) ei löydetty masentuneilta esikouluikäisiltä (Gaffrey ym., 2013), mutta Barchin ym. (2012) tulosten mukaan sitä näyttää esiintyvän kouluikäisillä, jotka olivat masentuneita esikouluikäisissä. Tämä

negatiivisuusherkyys ilmeni surullisille ärsykkeille sekä osassa limbistä järjestelmää myös vihaisille ja pelokkaille ärsykkeille (Barch ym., 2012). Toisaalta Barchin ym. (2012) tutkimuksessa kohotettiin lasten surullista mielialaa ennen kasvokuvien esittämistä. Tuloksista ei tällöin pystytty erottelemaan, mikä osa aktivaatiosta liittyy kasvokuvaan ja mikä surulliseen mielialaan. Toisaalta surullista mielialaa kohotettiin koko otoksella (koe- ja kontrolliryhmä), mutta ero esikouluikässä masentuneiden ja terveiden verrokkien välillä oli silti merkitsevä. Vaikka negatiivisuusherkyden esiintymisestä kouluikäisillä ei voida olla täysin varmoja vain tämän tutkimuksen perusteella, voidaan esikouluikäisen masennuksen kuitenkin todeta olevan yhteydessä limbisen järjestelmän yliaktiivisuuteen kouluikässä.

3.2 Aivokuori

Limbisen järjestelmän lisäksi Barch ym. (2012) löysivät yliaktiivisuutta myös esikouluikässä masentuneiden kouluikäisten aivokuorelta. Surullisia kasvoja katsottaessa ilmeni yliaktivaatiota päälakilohkossa ja esikouluikäisen masennusjakson vakavuusaste oli positiivisessa yhteydessä otsalohkon orbitaalaiivokuoren (orbital frontal cortex) aktivaatioon surullisia kasvoja katsottaessa verrattuna neutraaleihin kasvoihin (Barch ym., 2012). Myös nämä päälaki- ja otsalohkon alueet ovat mukana tunnepitoisten ärsykkeiden käsittelyssä (Fox ym., 2006; Leppänen, 2006). Näiden alueiden yliaktivaatio surullisille ärsykkeille viittaa siis esikouluikässä koetun masennusjakson vaikuttavan vielä kouluikässä myös aivokuoren toimintaan.

Myös Pagliaccio ym. (2012) tutkivat esikouluikässä masennusdiagnoosin saaneita kouluikäisinä ja vertasivat heitä terveisiin verrokkeihin. Tässä tutkimuksessa lapset katsoivat surullisen elokuvan, minkä jälkeen heitä kehoitettiin vahvistamaan elokuvan aiheuttamaa surullista tunnetta. Lapsista 12,7 % oli masentuneita tutkimuksen aikana, mutta masennusoireet eivät eronneet koe- ja kontrolliryhmien välillä tilastollisesti merkitsevästi eivätkä ne vaikuttaneet tuloksiin.

Tutkimuksessaan Pagliaccio ym. (2012) huomasivat kouluikäisillä, joilla oli ollut masennusta esikouluikässä, vähentynyttä aktivaatiota etuotsalohkon dorsolateraalilla aivokuorella (dorsolateral prefrontal cortex) ja otsalohkon ylemmässä aivopoimussa (superior frontal gyrus). Nämä otsalohkon alueet liittyvät muun muassa tunteiden kognitiiviseen säätelyyn ulkoisen tunnepitoisen ärsykkeen esiintyessä (Fox ym., 2006; Leppänen, 2006). Tämä aliaktivaatio

saattaakin liittyä masennuksen yhteydessä todettuun verrokkeja heikompaan tunteiden säätelyyn (Disner, Beevers, Haigh & Beck, 2011). Toisaalta Pagliaccion ym. (2012) tutkimuksessa kohotettiin lasten kokemaa surun tunnetta, ja on mahdollista, että esikouluiässä masentuneet saavuttivat surun tunteen helpommin kuin verrokkit. Myös tämä ilmeni vähentyneenä aktivaationa näillä otsalohkon alueilla. Pelkästään tämän tutkimuksen perusteella ei siis voida tehdä johtopäätöstä aliaktiivisuuden syystä.

4 POHDINTA

Tutkimuksissa havaittiin masentuneilla esikouluikäisillä yliaktiivisuutta limbisessä järjestelmässä ja aivokuorella tunnepitoisia ärsykejä käsittelevillä alueilla (Gaffrey ym., 2013; Gaffrey ym. 2011b). Kouluikäisillä, jotka olivat masentuneita esikouluiässä, ilmeni myös yliaktiivisuutta limbisessä järjestelmässä ja aivokuoren tunnepitoisia ärsykejä käsittelevillä alueilla, vaikka masennusta ei enää esiintynyt (Barch ym., 2012). Myös muita esikouluiän masennukseen liittyviä aivotoiminnan muutoksia ilmeni sekä esikoulu- että kouluikäisillä (Gaffrey ym., 2018; Gaffrey ym., 2011b; Pagliaccio ym., 2012). Masennukseen liittyvät aivotoiminnan poikkeavuudet tunnepitoisten ärsykkeiden käsittelyssä (Leppänen, 2006) näkyvät siis jo esikouluikäisillä lapsilla. Kaikissa tämän katsauksen tutkimuksissa kontrolloitiin muut sisään- ja ulospäin suuntautuvat häiriöt. Havaittu yliaktiivisuus liittyykin juuri masennukseen eikä ole riippuvainen muista tekijöistä (Barch ym., 2012; Gaffrey ym., 2018; Gaffrey ym., 2013; Gaffrey ym., 2011b; Pagliaccio ym., 2012).

Masennuksen yhteydessä todettua negatiivisuusherkkyyttä (Leppänen, 2006) ei esiinny vielä esikouluiässä. Tässä katsauksessa tarkastellut tutkimustulokset ovat osittain ristiriitaisia (Gaffrey ym., 2013; Gaffrey ym., 2011b), mutta suuremmalla otoksella ja kontrolliryhmällä tutkittaessa negatiivisuusherkkyyttä ei ilmennyt (Gaffrey ym., 2013). Kuitenkin kouluikäisillä, jotka olivat esikouluiässä masentuneita, ilmeni herkkyyttä negatiivisiin ärsykkeisiin (Barch ym., 2012). Toisaalta kouluikäisiä tutkittiin kohottamalla lasten surullista mielialaa, mikä saattoi ohjata herkkyyteen havaita surullisia ärsykejä. Tarvitaankin tutkimusta ilman negatiivisen mielialan korostusta, jotta voidaan varmistaa, ilmeneekö negatiivisuusherkkyyttä kouluikäisillä. Koska esikouluikäisillä negatiivisuusherkkyyttä ei kuitenkaan vielä esiinny, on tässä tärkeä aikaikkuna interventiolle. Negatiivisuusherkkyyks saattaa lisätä alttiutta uuteen masennusjaksoon (Leppänen,

2006), joten lasten masennuksen hoitaminen ennen mahdollista kouluikässä ilmenevää negatiivisuusherkkyttä on tärkeää.

Kouluikäisillä lapsilla havaitut poikkeamat aivojen toiminnassa riippuivat pelkästään esikouluikäisen masentuneisuudesta (Barch ym., 2012; Pagliaccio ym., 2012). Tässä katsauksessa tarkasteltujen tutkimusten perusteella ei kuitenkaan voida tehdä päätelmiä syy-seuraus -suhteesta. On mahdollista, että aikainen masennus aiheuttaa suhteellisen pysyviä muutoksia aivojen tunnepitoisia ärsykejä käsittelevillä alueilla, eivätkä nämä muutokset häviä, vaikka oireet lievenevät (Barch ym., 2012). Toisaalta voi olla, että perimä tai ympäristö aiheuttavat herkkyyttä tunnepitoisiin ärsykkeisiin ja altistavat masennukselle (Barch ym., 2012; Leppänen, 2006). Myös tämä herkkyys selittäisi todetut tulokset ja niiden yhteyden esikouluikäisen masennukseen (Barch ym., 2012). Prospektiivisellä pitkittäistutkimuksella, jossa olisi mukana masennuksen riskiryhmään kuuluvia, voitaisiin selvittää perimän ja ympäristön merkitystä masennuksen yhteydessä todettuihin aivotoiminnan muutoksiin sekä tarkastella aivotoiminnan muutosten suhdetta masennusoireiluun pidemmän ajan kuluessa. Pitkittäistutkimuksella voitaisiin myös selvittää, miten jo esikouluikässä todetut aivotoiminnan muutokset vaikuttavat lasten vielä kehittyviin aivoihin.

Tällä hetkellä tutkimuksia masentuneiden esikouluikäisten aivotoiminnan poikkeavuuksista on melko vähän, ja tutkimuksia on tehty melko pienillä otoksilla. Esikouluikäisen masennus on kuitenkin monimuotoinen sairaus (Luby ym., 2014). Tarvitaankin lisää tutkimusta suuremmilla otoksilla, jotta saadaan parempi kuva masennuksen monimuotoisista vaikutuksista näin nuorilla lapsilla. Lisäksi esikouluikäisten masennuksen arviointimenetelmät perustuvat lasten vanhempien arvioihin, ja Gaffrey ym. (2018) huomasivat lasten vanhempien mahdollisen oman masennuksen vaikuttava siihen, miten he arvioivat lapsensa masennusoireilua. Vanhempien arvioissa mahdollisesti esiintyvä harha kontrolloitiin tämän katsauksen tutkimuksista vain yhdessä (Gaffrey ym., 2018). Kontrollointi tulevissa tutkimuksissa parantaisi lasten masennuksen arviointia ja sitä kautta tutkimustulosten tarkkuutta.

Masennuksen korkean uusiutumisen riskin takia on huolestuttavaa, että jo esikouluikäisillä ilmenee masennukseen liittyviä aivotoiminnan muutoksia. Jotta nuorten lasten masennusta voidaan hoitaa tehokkaasti, tarvitaan lisää tutkimusta masennuksen kehityksellisestä neurobiologisesta taustasta.

Tutkimalla masentuneita esikouluikäisiä, pystytään nykyistä tarkempaan masennuksen varhaiseen diagnosointiin sekä mahdollisesti ehkäisemään masennusta entistä nuoremmilla riskiryhmään kuuluvilla lapsilla. Kun tiedetään, miten masennus vaikuttaa nuorten lasten aivotoimintaan, voidaan kehittää tehokkaita varhaisia interventioita, joilla voidaan tukea lasten aivojen normaalia kehitystä ja vähentää tulevia masennusjaksoja.

5 KIRJALLISUUS

American Psychiatric Association (2016) *Depressive disorders: DSM-5 selections*. Arlington: American Psychiatric Publishing.

Angold A. & Costello E. J. (2000) The child and adolescent psychiatric assessment (CAPA). *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 39, 39-48.

Barch D. M., Gaffrey M. S., Botteron K. N., Belden A. C. & Luby J. L. (2012) Functional brain activation to emotionally valenced faces in school-aged children with a history of preschool-onset major depression. *Biological Psychiatry* 72, 1035-1042.

Bourke C., Douglas K. & Porter R. (2010) Processing of facial emotion expression in major depression: a review. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 44, 681-696.

Buxton R. B. (2009) Introduction to functional magnetic resonance imaging: principles and techniques (2. painos). Cambridge: Cambridge University Press.

Disner S. G., Beevers C. G., Haigh E. A. P. & Beck A. T. (2011) Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature Reviews Neuroscience* 12, 467-477.

Drevets W. C., Price J. L. & Furey M. L. (2008) Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure and Function* 213, 93–118.

Egger H. L. & Angold A. (2004) The preschool age psychiatric assessment (PAPA): a structured parent interview for diagnosing psychiatric disorders in preschool children. Teoksessa R. Delcarmen-Wiggens & A. Carter (toim.) *A handbook of infant and toddler mental health assessment*. New York: Oxford University Press.

Egger H. L., Erkanli A., Keeler G., Potts E., Walter B. K. & Angold A. (2006) Test-retest reliability of the preschool age psychiatric assessment (PAPA). *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 45, 538-549.

Fox M. D., Corbetta M., Snyder A. Z., Vincent J. L. & Raichle M. E. (2006) Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 103, 10046-10051.

Gaffrey M. S., Barch D. M., Bogdan R., Farris K., Petersen S. E. & Luby J. L. (2018) Amygdala reward reactivity mediates the association between preschool stress response and depression severity. *Biological Psychiatry* 83, 128-136.

Gaffrey M. S., Barch D. M., Singer J., Shenoy R. & Luby J. L. (2013) Disrupted amygdala reactivity in depressed 4- to 6-year-old children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 52, 737-746.

Gaffrey M. S., Belden A. C. & Luby J. L. (2011a) The 2-week duration criterion and severity and course of early childhood depression: implications for nosology. *Journal of Affective Disorders* 133, 537-545.

Gaffrey M. S., Luby J. L., Belden A. C., Hirshberg J. S., Volsch J. & Barch D. M. (2011b) Association between depression severity and amygdala reactivity during sad face viewing in depressed preschoolers: an fMRI study. *Journal of Affective Disorders* 129, 364-370.

Gläscher J. & Adolphs R. (2003) Processing of the arousal of subliminal and supraliminal emotional stimuli by the human amygdala. *The Journal of Neuroscience* 23, 10274-10282.

Huettel S. A., McCarthy G. & Song A. W. (2004) *Functional magnetic resonance imaging*. Sunderland: Sinauer Associates.

Insel T. R. (2014) Mental disorders in childhood: shifting the focus from behavioral symptoms to neurodevelopmental trajectories. *Journal of the American Medical Association* 311, 1727-1728.

Isometsä E. (2017) Depressiiviset häiriöt. Teoksessa J. Lönnqvist, M. Henriksson, M. Marttunen & T. Partonen (toim.) *Psykiatria* (12. uudistettu painos). Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Kovacs M. (1992) *Children's depression inventory*. Multi-Health Systems Incorporation.

Leppänen J. M. (2006) Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioural and neuroimaging findings. *Current Opinion in Psychiatry* 19, 34–39.

Luby J. L., Si X., Belden A. C., Tandon M. & Spitznagel E. (2009) Preschool depression: homotypic continuity and course over 24 months. *Archives of General Psychiatry* 66, 897-905.

Luby J. L., Gaffrey M. S., Tillman R., April L. M. & Belden A. C. (2014) Trajectories of preschool disorders to full DSM depression at school age and early adolescence: continuity of preschool depression. *American Journal of Psychiatry* 171, 768–776.

Luby J. L., Heffelfinger E., Koenig-McNaught A. L., Brown K. & Spitznagel E. (2004) The preschool feelings checklist: a brief and sensitive screening measure for depression in young children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 43, 708-717.

Luby J. L., Heffelfinger A. K., Mrakotsky C., Brown K. M., Hesslerb M., Wallism J. M. & Spitznagel E. L. (2003) The clinical picture of depression in preschool children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 42, 340-348.

Luby J. L., Heffelfinger A. K., Mrakotsky C., Hesslerb M. J., Brown K. M. & Hildebrand T. (2002) Preschool major depressive disorder: preliminary validation for developmentally modified DSM-IV criteria. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 41, 928-937.

Pagliaccio D., Luby J., Gaffrey M., Belden A., Botteron K., Gotlib I. H. & Barch D. M. (2012) Anomalous functional brain activation following negative mood induction in children with pre-school onset major depression. *Developmental Cognitive Neuroscience* 2, 256-267.

Pagliaccio D., Luby J. K., Gaffrey M. S., Belden A. C., Botteron K. N., Harms M. P. & Barch D. M. (2013) Functional brain activation to emotional and nonemotional faces in healthy children: evidence for developmentally undifferentiated amygdala function during the school-age period. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience* 13, 771–789.

Phillips M. L., Drevets W. C., Rauch S. L. & Lane R. (2003) Neurobiology of emotion perception II: implications for major psychiatric disorders. *Biological Psychiatry* 54, 515–528.

Sourander A. & Aronen E. (2017) Lastenpsykiatria. Teoksessa J. Lönnqvist, M. Henriksson, M. Marttunen & T. Partonen (toim.) *Psykiatria* (12. uudistettu painos). Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Victor T. A., Furey M. L., Fromm S. J., Öhman A. & Drevets W. C. (2010) Relationship between amygdala responses to masked faces and mood state and treatment in major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry* 67, 1128-1138.

Zhang W.-N., Chang S.-H., Guo L.-Y., Zhang K.-L. & Wang J. (2013) The neural correlates of reward-related processing in major depressive disorder: a meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *Journal of Affective Disorders* 151, 531–539.