

**ENSIPSYKOOSIN HOIDON VIIVE POHJOIS-SUOMEN 1966 SYNTYMÄKOHO-
TISSA**

Alaraasakka, Aleksandra
Syventävien opintojen tutkielma
Lääketieteen tutkinto-ohjelma
Lääketieteellinen tiedekunta
Oulun yliopisto
Marraskuu 2018
Penttilä Matti

OULUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta
Lääketieteen tutkinto-ohjelma

TIIVISTELMÄ

Alaraasakka, Aleksandra:

Ensipsykoosin hoidon viive Pohjois-Suomen 1966 syntymäkohortissa
27 sivua, 1 liite (2 sivua)

Syventävien opintojen tutkielma:

Tutkielman aiheina ovat skitsofrenia ja hoitamattoman psykoosin kesto eli DUP (duration of untreated psychosis). Skitsofrenia on kohtalaisen yleinen psykoosisairaus. Skitsofreniaan sairastuu Suomessa arviolta joka sadas elinaikanaan. Aiemmissä tutkimuksissa on todettu, että hoitamattoman psykoosin kestolla on yhteys skitsofrenian ennusteeseen. Tämän tutkimuksen tavoitteena on ensisijaisesti selvittää hoitamattoman psykoosin kesto Pohjois-Suomen vuoden 1966 syntymäkohortissa. Lisäksi tavoitteena on selvittää, onko tämän tutkimusaineiston perusteella syytä olettaa, että vanhempien psykoosilla tai äidin raskaudenaikaisella tupakoinnilla olisi yhteyttä hoitamattoman psykoosin keston.

Tutkittavien joukko koostuu skitsofreniaan tai skitsofrenian kaltaiseen psykoosiin sairastuneista Pohjois-Suomen vuoden 1966 syntymäkohortin tutkimushenkilöistä. Tutkittavia oli aineistossa 189. Hoitamattoman psykoosin kesto on määritetty tutkimuksessa retrospektiivisesti sairauskertomusten avulla. Vuoden 1997 jälkeen sairastuneiden henkilöiden DUP on määritetty tämän tutkimuksen aikana. Ennen vuotta 1997 sairastuneiden DUP on määritetty samalla menetelmällä aiemmin. Yhteensä 132 määritetyn DUP:n keskiarvoksi saatiin tutkimuksessa noin 35 viikkoa ja mediaaniksi noin 15 viikkoa. Tulos on samansuuntainen aiempien tutkimusten kanssa.

Kun tutkittiin vanhempien psykoosin ja DUP:n välistä yhteyttä, saatiin merkittävä p-arvo isän psykoosin ja DUP:n välille. Äidin psykoosin ja DUP:n välillä tai vähintään toisen vanhemman psykoosin ja DUP:n välillä ei ollut yhteyttä. Tilastollisiin analyyseihin käytettiin SPSS-ohjelmaa. Tutkimuksessa saatiin näyttöä sen puolesta, että isän psykoosi on yhteydessä hoitamattoman psykoosin keston. Aineisto on kuitenkin pieni, eikä sekoittavia tekijöitä ole otettu tutkimuksessa huomioon. Tutkimuksessa ei saatu näyttöä sen puolesta, että äidin raskaudenaikainen tupakointi olisi yhteydessä hoitamattoman psykoosin keston. Aiempaa tutkimusta vanhempien psykoosin tai äidin raskaudenaikaisen tupakoinnin yhteydestä hoitamattoman psykoosin keston ei ole tehty. Tutkimuksen perusteella on aihetta epäillä, että isän sairastettu psykoosi on yhteydessä pidempään hoitamattoman psykoosin keston.

Avainsanat: hoitamattoman psykoosin kesto, psykoosi, skitsofrenia, syntymäkohortti

SISÄLLYSLUETTELO

SISÄLLYSLUETTELO	3
1. JOHDANTO	4
2. TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA	5
2.1.Psykoosin määritelmä	5
2.2.Skitsofrenian epidemiologia ja etiologia	5
2.3.Skitsofrenian oireet ja diagnostiikka	6
2.4.Skitsofrenian kaltaiset psykoosit	9
2.5.Skitsofrenian hoito	10
2.6.Skitsofrenian taudinkulku ja ennuste	12
2.7.DUP	14
3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT	15
3.1.Tutkimuksen tarkoitus	15
3.2.Tutkimusongelmat	15
4. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT	16
4.1.Tutkimusaineisto	16
4.2.Tutkimusmenetelmät	16
4.3.Tilastomenetelmät	17
5. TULOKSET	18
5.1.Hoitamattoman ensipsykoosin kesto	18
5.2.Vanhempien psykoosi ja DUP	18
5.3.Äidin raskaudenaikainen tupakointi ja DUP	21
6. POHDINTA	22
6.1.Löydökset	22
6.2.Vertailu aiempiin tutkimuksiin.....	22
6.3.Tutkimuksen vahvuudet ja heikkoudet.....	23
6.4.Tulosten merkitys	24
LÄHDELUETTELO	26

LIITTEET

Liite 1. Lomake hoitamattoman psykoosin keston määrittämiseksi Pohjois-Suomen vuoden 1966 kohortista

1. JOHDANTO

Hoidon viivettä on tutkittu runsaasti lääketieteessä. Hoidon viiveellä tarkoitetaan yksinkertaistetusti sitä aikaa, joka kuluu sairauden puhkeamisesta hoidon alkuun. Hoidon viivettä voidaan mitata eri menetelmillä. Määritelmät viiveelle voivat hieman vaihdella tutkimusten välillä. Usein hoidon viive määritellään tutkimuksissa oireiden alkamisajankohdan ja esimerkiksi lääkityksen ajankohdan perusteella. Hoidon viiveellä on merkitystä useissa sairauksissa hoidon onnistumisen ja sairauden lopputuloksen kannalta. Esimerkiksi tiedetään, että aivoinfarktista toipuu todennäköisesti paremmin, jos infarktin hoito aloitetaan nopeasti. Hoidon viivettä aiheuttavat esimerkiksi viiveet potilaiden hoitoon hakeutumisessa sekä viiveet terveydenhuollossa. Hoidon viiveeseen vaikuttavia tekijöitä tutkimalla voidaan saada tietoa, jonka avulla hoidon viive voidaan minimoida tulevaisuudessa.

Psykoosisairaudet ovat kohtalaisen yleisiä väestössä ja esimerkiksi skitsofreniaan sairastuu Suomessa jopa 1% väestöstä. Psykoosisairaudet heikentävät hoitamattomana merkittävästi elämänlaatua ja aiheuttavat henkistä kärsimystä. Psykoosisairaus ja siihen liittyvät ongelmat johtavat usein työttömyyteen. Tätä kautta kyseessä on myös kansantaloudellisesti merkittävä ongelma. Psykoosisairaus ei kuitenkaan aina johda edellä mainittuihin asioihin. Psykoosisairauksia on erilaisia ja niiden ennusteet ovat vaihtelevia. Joissakin tapauksissa oireet ovat ohimeneviä ja toisissa tapauksissa oireet on mahdollista saada hallintaan hoidon avulla. Hoidon viive kuitenkin vaikuttaa esimerkiksi skitsofrenian lopputulokseen. Skitsofreniassa pitkä hoidon viive on tutkitusti yhteydessä huonompaan ennusteeseen.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on määrittää hoitamattoman psykoosin kesto Pohjois-Suomen 1966 syntymäkohortissa. Sen lisäksi halutaan selvittää vanhempien psykoosin ja äidin raskaudenaikaisen tupakoinnin yhteyttä hoitamattoman psykoosin kestoan. Tutkimus on tehty retrospektiivisesti käyttäen sairauskertomuksia ja kohorttimateriaalia aineistona.

2. TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA

2.1. Psykoosin määritelmä

Psykoottisella ihmisellä todellisuudentaju on heikentynyt jollain ajatus- tai aistitoiminnan alueella. Psykoottisten oireiden syynä voi olla jokin psykiatrinen sairaus esimerkiksi skitsofrenia, mutta syynä voi olla myös esimerkiksi vieroitusoireiden aiheuttama delirium, jokin elimellinen syy tai lääkkeet. Tyypillisiä psykoottisia oireita ovat harhaluulot, aistiharhat, vainoharhat ja suuruuskuvitelmat. (Mantere 2013)

Psykoottisia oireita esiintyy väestötasolla yleisesti lievänä ja ohimenevänä ilman, että kyseessä on psykoottinen häiriö. Psykoottisissa häiriöissä oireet täyttävät määritellyt häiriölle spesifiset kriteerit. Diagnostiset kriteerit voivat olla joko ICD-10-tautiluokituksen tai DSM-5-luokituksen mukaisia ja näiden välillä on eroavaisuutta psykoottisten häiriöiden luokittelussa. Ensimmäisen psykoosijakson yhteydessä ei pystytä usein vielä pääsemään lopulliseen diagnoosiin. (Suvisaari ym. 2017)

ICD-10-tautiluokittelussa psykooseista suurin osa kuuluu ryhmään F20-F29 eli skitsofrenia ja harhaluuloisuushäiriöt. Tämän ryhmän ulkopuolelle jäävät psykiatrinen sairauksien aiheuttamista psykoottisista oireista mielialahäiriöihin liittyvät psykoottiset oireet. (Suvisaari ym. 2017)

2.2. Skitsofrenian epidemiologia ja etiologia

Skitsofrenia on usein pitkäaikainen psykiatrinen sairaus, jonka kehittymisen taustalla on sekä neurobiologisia että geneettisiä tekijöitä. Näillä on merkitystä jo aivojen kehityksen varhaisessa vaiheessa. (Kahn ym. 2015) Maailmanlaajuisesti skitsofreniaan sairastuu arviolta 0,48% väestöstä elämänsä aikana, mutta sairastuvuus vaihtelee alueittain (Simeone ym. 2015). Suomessa skitsofreniaan sairastuu elämänsä aikana noin 1% väestöstä (Suvisaari ym. 2012). Tavallisimmin skitsofrenia puhkeaa nuorella aikuisiällä, miehillä naisia aiemmin (Tuominen & Salokangas 2016).

Skitsofreniaan sairastumisen kannalta ajatellaan yksilön alttiudella ja ympäristön stressitekijöillä olevan vaikutusta. Alttius skitsofrenialle voi syntyä joko varhaiskehityksen aikana

ja/tai olla perinnöllinen. (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2015) Altistavat tekijät perimässä ovat yleisiä. Sairastumisalttiuteen vaikuttaa se, kuinka merkittäviä yksittäiset geneettiset tekijät ovat ja kuinka paljon näitä tekijöitä on. (Suvisaari ym. 2017) Riski sairastua skitsofreniaan kasvaa jopa kymmenkertaiseksi, kun ensiasteen sukulaisella on skitsofrenia. Kuitenkin ainoastaan pienellä osalla potilaista on skitsofreniaa lähisuvussa. (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2015) Skitsofreniaan sairastumiselle altistavia tekijöitä varhaiskehityksen aikana voivat olla esimerkiksi tietyt raskauden ja synnytyksen aikaiset tekijät. Esimerkiksi synnytyskomplikaatiot ja raskaudenaikainen infektio voivat altistaa skitsofrenialle. Myös lapsuusiän sosiaalisella ympäristöllä on todettu olevan vaikutusta skitsofrenian puhkeamisriskiin. Sairastumisriskiä lisäävät esimerkiksi väkivaltakokemukset. Vastaavasti ympäristössä on mahdollista olla sairastumiselta suojaavia tekijöitä, kuten esimerkiksi hyvät perhesuhteet. (Suvisaari ym. 2017) Usein skitsofrenian puhkeamisajankohtaan ajoittuu kuormittavia sisäisiä tai ulkoisia stressitekijöitä, kuten esimerkiksi elämänmuutoksia (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2015).

Skitsofreniaan sairastuneilla henkilöillä on osoitettu olevan rakenteellisia ja toiminnallisia muutoksia aivoissa. Ne muuntuvat sairauden edetessä ja todennäköisesti kehittyvät jo varhain. Muutoksia on todettu löytyvän lähes kaikkialta aivoista. Keskushermoston välittäjäaineiden tasolla skitsofreniaa sairastavilla on osoitettu olevan häiriöitä ainakin dopamiinijärjestelmän säätelyssä. Lapsuusiän kehityksellisten viivästymien onkin huomattu olevan yleisempiä myöhemmin skitsofreniaan sairastuneilla kuin verrokeilla. (Suvisaari ym. 2017)

2.3. Skitsofrenian oireet ja diagnostiikka

Sairauden puhkeamista edeltää yleensä ajanjakso, jossa henkilöllä esiintyy ennakko-oireita. Tätä ajanjaksoa nimitetään prodromaalivaiheeksi (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2015). Ennakko-oireet voivat olla lieviä psykoosioireita ja lisäksi epäspesifisiä oireita esimerkiksi masentuneisuutta tai ahdistuneisuutta. Tyypillisiä psykoottisia oireita ovat esimerkiksi lyhytaikaiset aistiharhat, kokemus tarkkailun kohteena olemisesta ja kokemus muutoksesta itsessä taikka ympäristössä. (Tuominen & Salokangas 2016) Läheskään kaikki ennakko-oireita saavat henkilöt eivät sairastu skitsofreniaan (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2015).

Skitsofrenian oireet luokitellaan positiivisiin ja negatiivisiin oireisiin (ks. taulukko 1). Skitsofrenian psykoottisia oireita eli positiivisia oireita ovat harhaluulot, aistiharhat ja hajanaisuus. Tyypillisimpiä aistiharhoista ovat kuuloharhat. Harhaluuloista tyypillisiä ovat suhteuttamisharhat ja vainoharhat. Henkilö, jolla on suhteuttamisharhoja voi kokea esimerkiksi, että hänelle välitetään viestejä tiedotusvälineiden kautta. Tyypillisesti vainoharhoin oireileva henkilö tuntee tulevansa seuratuksi. (Tuominen & Salokangas 2016)

Taulukko 1. Skitsofrenian oireiden jaottelu positiivisiin ja negatiivisiin oireisiin.

Positiiviset oireet	Negatiiviset oireet
<ul style="list-style-type: none"> • Harhaluulot <ul style="list-style-type: none"> ▪ Harhaluulo on epärealistinen ja poikkeava uskomus. Harhaluulo voi ilmetä esimerkiksi suuruuskuvitelmina, jolloin henkilö voi esimerkiksi kokea olevansa maailman hallitsija. • Aistiharhat <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aistiharha on aistimus, joka syntyy ilman todellista ulkoista ärsykettä. Aistiharha voi olla esimerkiksi sellainen, että kuulee jonkin äänen antavan käskyjä. • Hajanaisuus <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hajanaisuus tarkoittaa hajanaista ajatteluprosessia. Se ilmenee esimerkiksi ajatuksenkulun epäjohdonmukaisuutena ja löyhinä assosiaatioina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tunteiden latistuminen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tunteiden latistumisella tarkoitetaan tunneilmaisun latistumista. Se voi ilmetä esimerkiksi kasvojen ilmeikkyyden vähenemisenä. • Kyvyttömyys mielihyvään <ul style="list-style-type: none"> ▪ Asiat, jotka aiemmin ovat tuottaneet mielihyvää, eivät tuota mielihyvän tunnetta. • Puheen köyhtyminen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Puheen köyhtymisellä tarkoitetaan spontaanin puheen vähenemistä. Keskustelu tarvitsee johdattelua ja vastaukset ovat lyhytsanaisia. • Tahdottomuus <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tahdottomuudella tarkoitetaan aktiivisuuden vähenemistä. Tahdottomuus voi ilmetä esimerkiksi päivittäistoimintojen laiminlyömisinä. • Epäsosiaalisuus <ul style="list-style-type: none"> ▪ Epäsosiaalisuudella tarkoitetaan sosiaalista vetäytymistä, joka ilmenee esimerkiksi eristäytymisenä.

Psykoottisten oireiden lisäksi osalla skitsofreniaa sairastavista ilmenee puutosoireita eli negatiivisia oireita. Puutosoireella tarkoitetaan sitä, että henkilön käyttäytymisestä jää jotakin pois. Puutosoireiden kehittymisprosessi voi kestää vuosia. Tunteet voivat latistua ja henkilö voi olla kyvytön tuntemaan mielihyvää. Puutosoireena voi ilmetä myös puheen köyhtymistä,

epäsosiaalisuutta ja tahdottomuutta. Puutosoireet voivat olla primaarisia eli skitsofrenian aiheuttamia tai sekundaarisia eli jonkin muun asian esimerkiksi masennuksen aiheuttamia. (Mäkinen ym. 2007)

Positiivisten ja negatiivisten oireiden lisäksi skitsofreniaa sairastavilla voi ilmetä myös kognitiivisia puutosoireita esimerkiksi kognitiivisen suorituskyvyn laskua. Muita mahdollisia oireita voivat olla mielialaoireet, ahdistuneisuus ja itsetuhoisuus. (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2015)

Kliininen kuva skitsofreniassa on vaihteleva ja se vaihtelee ajan myötä samallakin henkilöllä (Suvisaari ym. 2017). Suomessa on vuodesta 1996 lähtien ollut kliinisessä käytössä diagnoosien määrittämiseen ICD-10-tautiluokitus. ICD-10-tautiluokituksessa skitsofreniadiagnosin vaatimuksena pidetään vähintään kuukauden jatkunutta psykoosijaksoa. Psykoosijakson aikana määriteltyjä oireita on oltava suurimman osan ajasta (ks. taulukko 2). Jos lisäksi täyttyvät masennustilan tai maanisen jakson kriteerit, niin määriteltyjen oireiden on täytynyt ilmetä jo ennen mielialahäiriötä. Diagnoosia ei voida tehdä, jos oireita voidaan pitää elimellisen aivosairauden, päihtymistilan, riippuvuuden tai vieroitusoireiden aiheuttamina. (Terveystieteiden tutkimuskeskus ja hyvinvoinnin laitos 1999)

Taulukko 2. Skitsofreniadiagnosiin vaadittavia oireita ICD-10-tautiluokituksessa.

Yksi seuraavista:

- Kontrolloiduksi tulemiseen liittyvät harhaluulot, jotka potilas liittää tiettyihin asioihin
- Potilasta kommentoivat / potilaasta keskustelevat kuuloharhat / äänet jostakin ruumiinosasta
- Ajatusten kaikuminen / siirtäminen
- Muut itsepintaiset ja mahdottomat harhaluulot

Tai kaksi seuraavista:

- Vähintään kuukauden kestävät aistiharhat, joihin liittyen esiintyy harhaluuloja
 - Katatoninen käytös
 - Puheen hajanaisuus / merkityksettömyys
 - Negatiiviset oireet, joille ei ole muuta todettavissa olevaa syytä
-

Skitsofrenian alatyyppejä ICD-10-tautiluokituksessa ovat hebefreeninen skitsofrenia, para-

noidinen skitsofrenia, katatoninen skitsofrenia, skitsofrenian jälkeinen masennus, erilaistumaton skitsofrenia, erityisosatekijätön skitsofrenia, jäännöskitsofrenia, muu skitsofrenia ja määrittämätön skitsofrenia (World Health Organization 1992). Alatyyppeihin jaottelu perustuu erilaisiin painotuksiin oirekuvassa (Suvisaari ym. 2017). Kaikki alatyypit täyttävät kuitenkin samat skitsofrenian yleiset diagnostiset kriteerit. Yleisin skitsofrenian alatyypeistä on paranoidinen skitsofrenia, jonka oirekuvassa ilmenee hallitsevana vainoamiseen liittyviä harhaluuloja ja aistiharhoja. (Terveiden ja hyvinvoinnin laitos 1999) DSM-5-tautiluokituksessa ei jaottelua ole, koska jaottelulle ei ole katsottu olevan riittävää tieteellistä näyttöä (Suvisaari ym. 2017).

Oireiden vaikeusasteen arviointiin ja luokitteluun on kehitetty useita erilaisia arviointimenetelmiä, kuten esimerkiksi PANSS eli Positive And Negative Syndrome Scale. PANSS luokittelee oireet positiivisiin, negatiivisiin ja yleisiin psykiatrisiin oireisiin. Kolmessakymmenessä kohdassa oireen vaikeusaste arvioidaan asteikolla yhdestä seitsemään, jossa yksi tarkoittaa oireetonta. PANSS sisältää arviointiasteikon lisäksi luokittelukriteerit, joiden perusteella pisteytys tehdään jokaisessa kohdassa. (Kay ym. 1987) PANSS:ia voidaan käyttää esimerkiksi arvioidessa hoidon tehoa niin, että verrataan alkuperäistä pistemäärää hoidon jälkeiseen pistemäärään (Obermeier ym. 2010).

2.4.Skitsofrenian kaltaiset psykoosit

ICD-10-tautiluokituksessa skitsofrenian kanssa samaan ryhmään F20-F29 kuuluvat skitsofrenian lisäksi harhaluuloisuushäiriöt ja skitsotyypinen häiriö eli psykoosipiirteinen persoonallisuus. Samaan ryhmään kuuluvat myös akuutit ja ohimenevät psykoottiset häiriöt, indusoitunut harhaluuloisuus, skitsoaffektiiviset häiriöt, muu ei-elimellinen psykoottinen häiriö ja määrittämätön ei-elimellinen psykoottinen häiriö. Häiriöiden välillä on huomattavia eroavaisuuksia oirekuvassa ja diagnostiset kriteerit poikkeavat merkittävästi toisistaan (ks. taulukko 3). Tavallisimmin häiriöt puhkeavat aikuisiällä. Ennusteessa on suuria eroja eri diagnoosien välillä. Osa häiriöistä on progressiivisia, osa ohimeneviä ja osassa hoitovaste on usein hyvä. (World Health Organization 1992)

Taulukko 3. Ryhmän F20-F29 muiden häiriöiden kliinisiä piirteitä ICD-10-tautiluokituksessa.

 Skitsofrenian lisäksi ryhmään F20-F29 kuuluvat häiriöt:

- Skitsotyypinen häiriö
 - Oireet lievempiä kuin skitsofreniassa ja kehittyvät hiljalleen
 - Ajattelun ja tunne-elämän sekä käyttäytymisen poikkeavuutta
 - Ei varsinaisesti psykoottinen häiriö
 - Harhaluuloisuushäiriöt
 - Yksi tai useita harhaluuloja
 - Harhaluulot eivät yhtä epärealistisia kuin skitsofreniassa
 - Akuutit ja ohimenevät psykoottiset häiriöt
 - Psykoottisten oireiden äkillinen alku kahden viikon sisällä
 - Usein taustalla stressitekijä
 - Psykoottiset oireet väistyvät kuukauden sisällä
 - Indusoitunut harhaluuloisuus
 - Jaettu harha
 - Harha ilmennyt ensin toisella henkilöllä
 - Skitsoaffektiiviset häiriöt
 - Skitsofrenian oireita ja mielialahäiriön oireita samanaikaisesti tai lyhyen ajan sisällä
 - Muu ei-elimellinen psykoottinen häiriö
 - Psykoottinen häiriö, joka ei täytä muiden psykoottisten häiriöiden kriteereitä
 - Määrittämätön ei-elimellinen psykoottinen häiriö
-

2.5. Skitsofrenian hoito

Skitsofrenian hoitoon kuuluvat lääkehoito ja psykososiaalinen hoito. Hyvä pitkäkestoinen hoitosuhde on tärkeä osa kuntoutusta. (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2015) Parantavaa hoitoa ei ole (Penttilä ym. 2017). Hoidolla pyritään poistamaan oireet, parantamaan psykososiaalista toimintakykyä ja elämänlaatua sekä estämään uusia psykoosijaksoja. Skitsofreniaa sairastavat pyritään hoitamaan ensisijaisesti avohoidossa. (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2015) Erikoissairaanhoidon kuuluvat ensimmäistä kertaa hoitoon tulevat ja huonossa hoitotasapainossa olevat. Henkilöt, joilla on hyvä hoitotasapaino, voidaan hoitaa perusterveydenhuollossa. (Tuominen & Salokangas 2016) Skitsofrenian hoidossa pidetään tärkeänä varhaista sairauden tunnistamista ja nopeaa hoitoon pääsyä. Ensipsykoosin hoidon

tulee olla riittävää ja myös muuhun terveydentilaan on kiinnitettävä huomiota. (Suvisaari ym. 2017)

Psykoosilääkkeet jaetaan perinteisiin psykoosilääkkeisiin eli neurolepteihin ja toisen polven psykoosilääkkeisiin eli atyyppisiin psykoosilääkkeisiin. Terapeuttinen vaikutus perustuu lääkkeiden aiheuttamiin muutoksiin keskushermoston välittäjäaineiden toiminnassa. Mekanismi ei ole suoraviivainen, sillä siihen osallistuu useita eri reseptoreita ja terapeuttisen vaikutuksen kehittyminen kestää useita viikkoja. (Korpi & Piepponen 2017)

Erityisesti dopamiinin D₂-reseptorien salpauksen on katsottu vähentävän skitsofrenian positiivisia oireita ja tämä vaikutusmekanismi korostuu perinteisissä psykoosilääkkeissä. Perinteisten psykoosilääkkeiden affiniteetti eri dopamiinireseptorien alaluokkiin poikkeaa atyyppisten psykoosilääkkeiden affiniteetista. Atyypiset psykoosilääkkeet sitoutuvat löyhemmin dopamiinin D₂ – reseptoreihin ja suhteellisesti enemmän D₁ ja D₄ – reseptoreihin. Lisäksi ne sitoutuvat serotoniinin 5-HT₂ – reseptoreihin, jolla on selitetty tehokkaimman käytössä olevan psykoosilääkkeen klotsapiinin tehokkuutta. Psykoosilääkkeillä on myös muita reseptoreita, joihin ne sitoutuvat. Atyypiset psykoosilääkkeet aiheuttavat hoitoannoksilla vähemmän ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia ja ne tehoavat paremmin negatiivisiin oireisiin. Nykyään skitsofrenian lääkehoito aloitetaan usein atyyppisillä psykoosilääkkeillä. (Korpi & Piepponen 2017)

Psykoosilääkehoidolla vähennetään erityisesti skitsofrenian positiivisia oireita ja estetään uusia psykoosijaksoja. Akuutissa psykoosivaiheessa lääkeannokset ovat isompia kuin pitkäaikaishoidossa, jossa pyritään pienimpään tehokkaaseen annokseen. (Leinonen ym. 2015) Psykoosijakson uusiutumisen ehkäisemiseksi hoitoa jatketaan vuosia ja usein lääkehoito jatkuu loppuelämän. Käytössä olevista psykoosilääkkeistä tehokkain on klotsapiini. Klotsapiinia käytetään erityisesti niillä henkilöillä, joille muilla lääkkeillä ei ole saatu vastetta. (Tuominen & Salokangas 2016) Klotsapiinin käyttöä rajoittaa sen haittavaikutukset, erityisesti agranulosytoosin vaara (Korpi & Piepponen 2017). Muita käytössä olevia psykoosilääkkeitä ovat muun muassa risperidoni, perfenatsiini ja olantsapiini (Tuominen & Salokangas 2016).

Negatiivisten oireiden hoidossa psykoosilääkkeillä on heikompi teho kuin positiivisten oireiden hoidossa (Leinonen ym. 2015). Atyyppisten lääkkeiden teho negatiivisiin oireisiin on kuitenkin parempi kuin perinteisten psykoosilääkkeiden (Mäkinen ym. 2007). Havaitut vasteet negatiivisiin oireisiin on saatu pääasiassa skitsofrenian akuutin vaiheen tutkimuksissa. Erityisesti akuutin vaiheen jälkeisten oireiden hoidossa samanaikainen hoito masennuslääkkeillä on yleistä. Kombinoitua hoitoa on arvioitu useissa suhteellisen pienissä tutkimuksissa ja niiden tehosta yhdessä käytettynä on saatu jonkin verran empiiristä näyttöä. (Möller 2016) Sekundaariset negatiiviset oireet hoidetaan niiden aiheuttajan mukaan (Mäkinen ym. 2007).

Psykososiaalinen hoito yhdistetään muuhun hoitoon. Yhdessä muun hoidon kanssa psykoedukaatio vähentää skitsofreniaa sairastavien sairaalahoidon tarvetta ja uusia psykoosijaksuja. (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2015) Psykoterapiamuodoista kognitiivista behavioraalista terapiaa suositellaan osaksi hoitoa. Kuitenkin viime vuosina on saatu tutkimustuloksia, jotka ovat kyseenalaistaneet kognitiivisen behavioraalisen terapian vaikuttavuutta skitsofrenian hoidossa. Tutkimustietoa aiheesta tarvitaan lisää. (Jones ym. 2012)

2.6. Skitsofrenian taudinkulku ja ennuste

Skitsofrenia voi puhjeta jo lapsuudessa tai vasta myöhemmin aikuisiällä. Sairastumishuippu on nuorella aikuisiällä. Sairastumisprosessi on yleensä hidas. Ensin ilmenevät oireet ovat pääsääntöisesti lievempiä prodromaalioireita, joita voi ilmetä vuosia ennen psykoottisia oireita. Alkuun oireet ovat usein epäspesifisiä, kuten ahdistuneisuutta ja keskittymisvaikeuksia. Vasta myöhemmin oireet ovat enemmän psykoottisen tapaisia. Erotusdiagnostiikkaa ei voida tehdä vielä näin varhaisessa vaiheessa. (Suvisaari ym. 2017) Psykoosiriskiä voidaan kuitenkin arvioida tätä varten kehitetyillä haastattelumenetelmillä. Kultaisena standardina psykoosin esioireiden arvioinnissa on pidetty SIPS eli Structured Interview for Prodromal Symptoms -menetelmää, joka on myös suomennettu. Lisäksi tulisi kartoittaa muun muassa toimintakykyä ja suvun sairaushistoriaa. Esioireiden arvioinnissa on huomioitava se, että suuri osa prodromaalioireista saaneista ei sairastu psykoosiin. Antipsykoottista lääkehoitoa ei nykyään suositella prodromaalioireisiin. Kognitiivisbehavioraalisen terapian hyödyistä prodromaalivaiheen oireiden hoidossa on tutkimusnäyttöä. (Laajasalo ym. 2010)

Skitsofrenia ilmenee psykoosijaksoina, jotka toistuvat. Joillakin henkilöillä positiiviset oi-

reet ovat jatkuvia. Psykoosijaksojen välissä positiiviset oireet voivat ilmetä lievempinä. Lisäksi ilmenee tyypillisesti negatiivisia oireita. Kun ensimmäistä psykoosijaksoa edeltävät oireet saattavat kestää vuosia, niin uutta psykoosijaksoa ennakoivat oireet kestävät pääsääntöisesti ainoastaan joitain viikkoja. Välttämättä ennakko-oireita ei ole lainkaan ennen psykoosia. (Suvisaari ym. 2017)

Hoitamattoman psykoosin kesto voi olla jopa vuosia, koska varhaiset oireet ovat usein epä-määräisiä. Pitkä hoitoviive liittyy huonompaan ennusteeseen. Muita huonoon ennusteeseen liittyviä tekijöitä ovat esimerkiksi sairastuminen nuorella iällä ja hidas sairauden alku. Hyvään ennusteeseen liittyvä tekijä on esimerkiksi sairaudentunto. Muita taudinkulkuun vaikuttavia tekijöitä ovat esimerkiksi hoitomotivaatio, ympäristötekijät ja oirekuva. (Suvisaari ym. 2017)

Skitsofrenian ennuste on vaihteleva, mutta täydellinen toipuminen on melko harvinaista (Suvisaari ym. 2017). Skitsofreniasta toipuvien osuus vaihtelee tehdyissä tutkimuksissa riippuen tutkimuksissa käytetyistä määritelmistä. Toipumisen määritelmään voidaan sisällyttää esimerkiksi psykoottisten oireiden häviäminen ja toimintojen palaaminen sairautta edeltävälle tasolle, sosiaalinen toipuminen tai molemmat. Näiden kestoa ei aina tutkimuksissa ole huomioitu. Vuonna 2013 ilmestyneessä systemaattisessa katsauksessa toipumiseen sisällytettiin kliininen ja toiminnallinen/sosiaalinen toipuminen. Näistä vähintään yhden tuli kestää minimissään kaksi vuotta. Kyseisessä tutkimuksessa toipuneiden kansainväliseksi osuudeksi saatiin 13,5%. Ennuste ei ole parantunut ajan kanssa. (Jääskeläinen ym. 2013) Jos toipumisessa huomioidaan ainoastaan oireettomuus, niin ennuste on huomattavasti parempi, jopa puolet toipuvat oireettomiksi (Suvisaari ym. 2017).

Skitsofrenian ennustetta on tutkittu useissa tutkimuksissa myös suomalaisväestössä. Vuonna 2010 julkaistussa katsausartikkelissa skitsofreniasta täydellisesti toipuneiden osuudeksi Suomessa oli saatu 3%. Oireettomien osuudeksi oli saatu 14-35%. Hyvä toimintakyky oli 15-22 prosentilla ja työssäkäyviä oli 1,5-7 prosenttia skitsofreniaa sairastavista. (Jääskeläinen ym. 2010)

Skitsofreniaan liittyy usein myös somaattista sairastavuutta. Skitsofreniaa sairastavilla on muuhun väestöön verrattuna merkittävästi enemmän mm. diabetesta, sepelvaltimotautia, metabolista oireyhtymää ja COPD:ta. (Oud & Meyboom-de Jong 2009) Kaiken kaikkiaan

skitsofreniaa sairastavien kuolleisuusriski on yleisesti kaksin-kolminkertainen muuhun väestöön verrattuna (McGrath ym. 2008). Suomessa skitsofreniaa sairastavien yleisimmät kuolinsyyt ovat olleet aiempien tutkimusten valossa itsemurha ja verenkiertoelimistön sairaudet (Jääskeläinen ym. 2010).

2.7. DUP

Hoitamattoman psykoosin kestoa kuvataan lyhenteellä DUP (duration of untreated psychosis). DUP tarkoittaa sairauden alun eli psykoosioireiden alun ja tehokkaan hoidon aloittamisen välistä aikaa. (Suvisaari ym. 2017) Hoitamattoman psykoosin keston määrittämiseksi on käytössä useita menetelmiä. Yhdenkään menetelmän ei ole osoitettu olevan muita menetelmiä tarkempi, joten yleisessä käytössä olevaa standardimenetelmää DUP:n määrittämiseksi ei ole. DUP:a on arvioitu eri menetelmillä eri tutkimuksissa. DUP:n arvioimiseksi on määritettävä menetelmästä riippumatta psykoosin alun ja hoidon alun ajankohdat. Ajankohtien arviointi luotettavasti on vaikeaa. Psykoosin alun arvioinnissa huomioitavat oireet vaihtelevat tutkimusten välillä. Erilaisia määritelmiä on käytetty myös sille, milloin hoidon katsotaan alkaneen. (Register-Brown & Hong 2014)

Hoitamattoman psykoosin kestoa ja sen keston suhdetta hoitovasteeseen on tutkittu useissa tutkimuksissa. Tutkimuksissa pitkittyneen DUP:n on todettu liittyvän psykoosin huonompaan paranemisennusteeseen. (Perkins ym. 2005) Skitsofreniaa sairastavilla ennusteen on todettu olevan huonompi lyhyen aikavälin lisäksi myös pitkällä aikavälillä, kun DUP on pitkä. Meta-analyysissä pitkällä aikavälillä on todettu pidentyneen DUP:n yhteydessä sekä enemmän positiivisia ja negatiivisia oireita, että vähemmän remissiota. Sosiaalisen toiminnan on todettu myös olevan vähäisempää. Työllisyyteen, elämänlaatuun tai sairaalahoidon määrään DUP:lla ei ole todettu olevan selvää yhteyttä. Kyseisessä meta-analyysissä DUP:n keskiarvo oli 61,3 viikkoa ja vaihteluväli 10,4-213,2 viikkoa. Meta-analyysiin oli sisällytetty skitsofrenian lisäksi myös muita psykoottisia häiriöitä, kuten skitsoaffektiiviset häiriöt. Todettu yhteys pitkän DUP:n ja huonomman ennusteen välillä ei todista, että huonompi ennuste olisi seurausta pitkästä DUP:sta. (Penttilä ym. 2014)

3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT

3.1. Tutkimuksen tarkoitus

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on tuottaa lisää tietoa hoitamattoman psykoosin kestosta ja siihen vaikuttavista tekijöistä. Tarkoituksena on täydentää jo olemassa olevaa Pohjois-Suomen 1966 syntymäkohorttiaineistoa. Kohorttiaineistoa täydennetään lisäämällä siihen vuoden 1997 jälkeen skitsofreniaan tai skitsofrenian kaltaiseen psykoosiin sairastuneiden hoitamattoman ensipsykoosin kesto. Tutkimuksessa määritetään vuoden 1997 jälkeen diagnoosin saaneiden ensipsykoosin kestot. Viimeistään vuonna 1997 sairastuneiden DUP on määritetty aiemmin vastaavasti. Tämän jälkeen tarkoituksena on selvittää keskimääräinen hoitamattoman psykoosin kesto skitsofreniaa tai skitsofrenian kaltaista psykoosia sairastavilla syntymäkohorttiaineistossa. Lisäksi tarkoituksena on tutkia kohorttiaineiston avulla, onko äidin raskaudenaikaisen tupakoinnin tai vanhempien psykoosin ja hoitamattoman psykoosin väliltä yhteyttä.

3.2. Tutkimusongelmat

Tutkimukseni tutkimuskysymykset ovat

1. Kuinka pitkä on hoitamattoman psykoosin kesto Pohjois-Suomen 1966 syntymäkohortissa skitsofreniaa tai skitsofrenian kaltaista psykoosia sairastavilla?
2. Antaako kohorttiaineisto näyttöä sen puolesta, että äidin raskaudenaikaisella tupakoinnilla ja hoitamattoman psykoosin kestolla olisi yhteys?
3. Antaako kohorttiaineisto näyttöä sen puolesta, että äidin psykoosilla ja hoitamattoman psykoosin kestolla olisi yhteys?
4. Antaako kohorttiaineisto näyttöä sen puolesta, että isän psykoosilla ja hoitamattoman psykoosin kestolla olisi yhteys?
5. Antaako kohorttiaineisto näyttöä sen puolesta, että vähintään yhden vanhemman psykoosilla ja hoitamattoman psykoosin kestolla olisi yhteys?

4. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT

4.1. Tutkimusaineisto

Tämän tutkimuksen pohjana on ollut Pohjois-Suomen vuoden 1966 syntymäkohortti. Kohortin tutkimuspopulaationa ovat olleet kaikki vuonna 1966 Pohjois-Suomessa syntyneet ja mukana on ollut alun perin 12 231 henkilöä eli 96,3% syntyneistä. Seuranta kohortissa on aloitettu jo raskausaikana (Oulun yliopisto 2018). Vuonna 2015 kohorttiin liittyviä julkaisuja eri lääketieteen osa-alueilta oli jo lähes 1000. Skitsofreniaan liittyviä alkuperäistutkimuksia oli 77. Tutkimuksia on tehty esimerkiksi skitsofrenian riskitekijöistä. Yksi tutkituista skitsofrenian riskitekijöistä on esimerkiksi vanhempien psykoosi. (Jääskeläinen ym. 2015)

Vuonna 2012 kohortin tutkittavat ovat olleet 46-vuotiaita. Tuolloin 46-vuotisseurannan aikana tutkimushenkilöistä eläviä Suomessa asuvia on ollut 10 321. (Oulun Yliopisto 2018) Tähän tutkimukseen kohortin tutkimuspopulaatiosta on valikoitu ne skitsofreniaan tai skitsofrenian kaltaiseen psykoosiin sairastuneet henkilöt, joiden diagnoosi on ollut tiedossa tutkimushetkellä ja joiden lupa käyttää tietojaan tutkimusta varten on ollut voimassa. Diagnostit on tehty ICD-10-tautiluokituksen kriteeristöä käyttäen.

Viimeisin tieto olemassa olevista diagnooseista on ollut vuodelta 2014, kun aineisto on kerätty. Skitsofrenia tai skitsofreniankaltainen diagnoosi on ollut tutkimushenkilöistä tuolloin 189 henkilöllä. Näistä henkilöistä osalta DUP on ollut määritettynä valmiiksi. Sairauskertomuksia käytettiin DUP:n määrittämiseksi niiden henkilöiden osalta, jotka olivat saaneet diagnoosin vuoden 1997 jälkeen. Lisäksi oli joitain tapauksia, joiden kohdalla DUP:a yritettiin tarkentaa. Datan keräys tehtiin vuosina 2015-2016. Tilastoanalyysjä varten koottiin yhteen tiedot hoitamattomien psykoosien kestoista. Lisäksi kohortin datasta poimittiin tiedot tutkittavien vanhempien psykooseista ja äitien päihteiden käytöstä.

4.2. Tutkimusmenetelmät

Kyseessä oli retrospektiivinen kohorttitutkimus. Tutkittavien saatavilla olevien sairauskertomusmerkintöjen perusteella määritettiin hoitamattoman ensipsykoosin kesto niille henkilöille, jotka olivat saaneet diagnoosin vuoden 1997 jälkeen. Viimeistään vuonna 1997 ensipsykoosiin sairastuneiden hoitamattoman ensipsykoosin kestot oli määritetty valmiiksi. Jotta

tutkimukseen saatava aineisto oli mahdollisimman yhdenmukainen, DUP määritettiin samalla menetelmällä kuin aiemmin. Tiedot vanhempien psykooseista ja äitien päihteidenkäytöstä poimittiin kohorttiaineistosta.

DUP:n määrittämiseksi psykoottisten oireiden vaikeusasteen arvioinnissa käytettiin apuna PANSS:ia. Sairaukertomuksista etsittiin tietoa psykoottisten oireiden kehityksestä. Psykoosin alkamisajankohdaksi katsottiin tutkimuksessa se ajankohta, jolloin ensimmäisen kerran jostakin PANSS-lomakkeen positiivisesta oireesta tuli vähintään 4 pistettä. Sairaukertomuksista etsittiin psykoottisten oireiden ja niiden ajankohdan lisäksi tietoa hoitoon hakeutumisesta, psykoosilääkityksen aloituksesta ja sairaalajaksoista. Tiedot kirjattiin arviointilomakkeelle (ks. LIITE 1). Hoidon alkamiseksi tässä tutkimuksessa katsottiin ensimmäinen säännöllinen psykoosin lääkehoito, joka jatkui vähintään kuukauden ajan. Hoidon alkamisajankohdaksi katsottiin säännöllisen psykoosilääkityksen alkamispäivä. Hoitamattoman psykoosin kesto arvioitiin psykoosin alkamisajankohdan ja hoidon alkamisajankohdan perusteella.

Hoitamattoman psykoosin kesto jaettiin neljään ryhmään arvioidun määrityksen tarkkuuden perusteella. Ensimmäisessä ryhmässä olivat ne henkilöt, joiden DUP pystyttiin määrittämään vähintään kuukauden tarkkuudella. Toisessa ryhmässä olivat ne henkilöt, joiden DUP pystyttiin määrittämään neljännesvuoden tarkkuudella. Kolmannessa ryhmässä olivat ne henkilöt, joiden DUP pystyttiin määrittämään korkeintaan vuoden tarkkuudella. Neljännessä ryhmässä olivat ne henkilöt, joiden DUP:a ei pystytty määrittämään.

4.3. Tilastomenetelmät

Tässä tutkimuksessa tilastollisiin analyyseihin käytettiin SPSS-ohjelmaa. Hoitamattoman psykoosin kestosta tehtiin jatkuvana muuttujana logaritmuunnos, joka oli lähellä normaalijakaumaa. Jatkuvana muuttujana DUP:n logaritmuunnosta käytettiin varianssianalyyysiin. Mediaanin avulla DUP:sta saatiin kaksiluokkainen muuttuja. Kaksiluokkaista muuttujaa käytettiin ristiintaulukointiin ja khiin neliö -testiin. Äidin psykoosista, isän psykoosista ja äidin raskaudenaikaisesta tupakoinnista tehtiin kaksiluokkaiset muuttujat, jotta niiden yhteyttä hoitamattoman psykoosin keston pystyttiin tutkimaan. Muuttujien ja DUP:n välistä yhteyttä tutkittiin käyttämällä ristiintaulukointia, khiin neliö -testiä ja varianssianalyyysiä.

5. TULOKSET

5.1. Hoitamattoman ensipsykoosin kesto

Hoitamattoman ensipsykoosin kesto onnistuttiin määrittämään tutkimuksessa 16 henkilölle. Yhteensä Pohjois-Suomen vuoden 1966 syntymäkohortissa 132 DUP:a oli saatu määritettyä huhtikuuhun 2016 mennessä, jolloin tilastoanalyysit tehtiin (ks. taulukko 4). Suurimmalla osalla henkilöistä, joiden DUP oli onnistuttu määrittämään, oli diagnoosina skitsofrenia. Tutkittavia joiden DUP:n määrittäminen ei syystä tai toisesta onnistunut oli yhteensä 57. Kyseisistä tutkittavista sairauskertomuksia ei monissa tapauksissa ollut käytettävissä joko tarpeeksi tai lainkaan. Hoitamattoman psykoosin lyhyin kesto aineistossa oli 0 päivää ja pisin kesto 2403 päivää eli noin 343 viikkoa. DUP:n keskiarvo oli 247 päivää eli noin 35 viikkoa ja mediaani 103 päivää eli noin 15 viikkoa. DUP:n logaritmimuunnos oli lähellä normaalijakaumaa.

Taulukko 4. Hoitamattoman ensipsykoosin kesto syntymäkohortissa.

	Validit N	Minimi vrk	Maksimi vrk	Keskiarvo vrk	Keskihajonta vrk	Mediaani vrk
DUP	132	0	2403	247	395	103

5.2. Vanhempien psykoosi ja DUP

Vanhempien psykooseista oli olemassa tieto 114 tapauksessa. 19 tapauksessa vähintään toisella vanhemmista oli ollut psykoosijakso elämänsä aikana. Vanhempien psykoosin ja DUP:n välistä yhteyttä tutkittiin DUP luokkamuuttujana ja DUP jatkuvana muuttujana. Äidin ja isän psykoosin yhteyttä DUP:n keston tutkittiin sekä yhdessä että toisistaan riippumatta. Psykoosijakson sairastaneita äitejä oli 14 ja isiä 6 (ks. taulukko 5).

Tutkimushenkilöt jaettiin kolmessa asetelmassa kahteen ryhmään vanhempien psykoosin perusteella. Ensimmäisessä asetelmassa 1. ryhmään kuuluivat ne tutkimushenkilöt, joiden kumpikaan vanhempi ei ollut sairastanut psykoosijaksoa. 2. ryhmään kuuluivat ne

tutkimushenkilöt, joiden vähintään toisella vanhemmalla oli ollut psykoosijakso. Toisessa asetelmassa 1. ryhmään kuuluivat ne tutkimushenkilöt, joiden äiti ei ollut sairastanut psykoosijaksoa. 2. ryhmään kuuluivat ne henkilöt, joiden äiti oli sairastanut psykoosijakson. Kolmannessa asetelmassa 1. ryhmään kuuluivat ne tutkimushenkilöt, joiden isä ei ollut sairastanut psykoosijaksoa. 2. ryhmään kuuluivat ne tutkimushenkilöt, joiden isällä oli ollut psykoosijakso (ks. taulukko 6).

Taulukko 5. Tiedossa olleet tilastotiedot vanhempien psykooseista ja äidin tupakoinnista.

	Kuinka monelta tieto oli saatavissa	Kyllä	Ei
Psykoosi molemmilla tai toisella vanhemmista	114	19	95
Psykoosi äidillä	114	14	100
Psykoosi isällä	114	6	108
Äidin raskaudenaikainen tupakointi	109	19	90

Taulukko 6. DUP luokkamuuttujana eri tutkimusasetelmissa.

	Ryhmät	2 -luokkainen DUP mediaanista 103 vrk	
		Luokka 1: DUP < mediaani	Luokka 2: DUP > mediaani
Asetelma 1	1. Kummallakaan vanhemmista ei psykoosia	47	48
	2. Ainakin toisella vanhemmista psykoosi	9	10
Asetelma 2	1. Äidillä ei psykoosia	50	50
	2. Äidillä psykoosi	6	8
Asetelma 3	1. Isällä ei psykoosia	54	54
	2. Isällä psykoosi	2	4

Ensimmäisessä asetelmassa tutkittiin vanhempien psykoosin ja DUP:n välistä yhteyttä. Kun DUP:a käsiteltiin luokkamuuttujana, DUP:ssa ei ollut eroa ryhmien välillä ja p-arvoksi

saatiin 0,867. Kun DUP:a käsiteltiin jatkuvana muuttujana 1. ryhmässä DUP:n logaritminmuunnos oli pienempi kuin 2. ryhmässä. Pearsonin korrelaatiokerroin oli 0,148 ja p-arvoksi saatiin 0,116 (ks. taulukot 6 ja 7).

Luokkamuuttujilla saatu p-arvo 0,867 on suuri, mutta DUP jatkuvana muuttujana saatu p-arvo on luotettavampi tarkemman DUP:a koskevan tiedon vuoksi. DUP jatkuvana muuttujana saatu p-arvo 0,116 on huomattavasti lähempänä p-arvon merkittävyyden < 0,05 rajaa. P-arvo on sen verran lähellä raja-arvoa 0,05, että yhteyttä vanhempien psykoosin ja DUP:n välillä voisi sen perusteella pitää mahdollisena. Pearsonin korrelaatiokerroin on kuitenkin kaukana vertailuluvusta 1, mikä kertoo korrelaation pienuudesta. Tutkimuksessa ei saatu näyttöä sen puolesta, että vanhempien psykoosin ja DUP:n välillä olisi yhteys.

Taulukko 7. DUP tulosten vertailu.

	2 -luokkainen DUP mediaanista		DUP jatkuva logaritminmuunnos
psykoosi	χ^2	p-arvo	p-arvo
vanhempi / vanhemmat	0,028	0,867	0,116
äiti	0,251	0,617	0,251
isä	0,632	0,427	0,028

Toisessa tutkimusasetelmassa tutkittiin äidin psykoosin ja DUP:n välistä yhteyttä. DUP luokkamuuttujana DUP:ssa oli pieni ero ryhmien välillä. P-arvoksi saatiin 0,617. Kun DUP:a käsiteltiin jatkuvana muuttujana DUP oli lyhyempi 1. ryhmässä kuin 2. ryhmässä. Ero oli pienempi kuin ensimmäisessä asetelmassa. DUP jatkuvana muuttujana p-arvoksi saatiin 0,251. Molemmat saadut p-arvot ovat selvästi suurempia kuin 0,05. Tutkimuksessa ei saatu näyttöä sen puolesta, että äidin psykoosin ja DUP:n välillä olisi yhteys.

Kolmannessa tutkimusasetelmassa tutkittiin isän psykoosin ja DUP:n välistä yhteyttä. DUP luokkamuuttujana DUP:ssa oli eroa ryhmien välillä. P-arvoksi saatiin kuitenkin 0,427, joka on suuri. Kun DUP:a käsiteltiin jatkuvana muuttujana, logaritminmuunnosten ryhmien välinen ero oli suuri. 1. ryhmässä DUP oli lyhyempi kuin 2. ryhmässä. DUP jatkuvana muuttujana p-arvoksi saatiin 0,028. Eroa ryhmien välillä voidaan p-arvon perusteella pitää merkitsevänä. Tuloksen perusteella on todennäköistä, että isän psykoosin ja DUP:n välillä on yhteys.

5.3. Äidin raskaudenaikainen tupakointi ja DUP

Äidin raskaudenaikaisesta tupakoinnista kohorttiaineistossa oli tieto 109 henkilöltä. Raskausaikana oli tupakoinut 19 äitiä (ks. taulukko 5). Äidin raskaudenaikaisen tupakoinnin ja DUP:n välistä yhteyttä tutkittiin erikseen DUP luokkamuuttujana ja DUP jatkuvana muuttujana. Äidin raskaudenaikaisen tupakoinnin perusteella tutkimushenkilöt jaettiin kahteen ryhmään. Ensimmäiseen ryhmään kuuluivat ne henkilöt, joiden äiti ei ollut tupakoinut raskausaikana. Toiseen ryhmään kuuluivat ne henkilöt, joiden äiti oli tupakoinut raskausaikana. Ryhmien välillä ei todettu eroa DUP:n kestossa (ks. taulukko 8). P-arvoksi saatiin 0,835 (ks. taulukko 9). Kun DUP:a käsiteltiin jatkuvana muuttujana ensimmäisessä ryhmässä DUP:n logaritimuunnos oli hieman pienempi kuin toisessa ryhmässä. Tutkimuksen p-arvoksi saatiin 0,792. Saadut p-arvot ovat huomattavasti suurempia kuin 0,05 eli tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä ei ole. Saatujen p-arvojen perusteella tutkimuksessa ei saatu näyttöä sen puolesta, että äidin raskaudenaikaisella tupakoinnilla ja hoitamattoman psykoosin kestolla olisi yhteyttä.

Taulukko 8. Äidin raskaudenaikainen tupakointi ja DUP:n pituus.

	2 -luokkainen DUP mediaanista 103 vrk	
	Luokka 1: DUP < mediaani	Luokka 2: DUP > mediaani
1. Äiti ei tupakoinut raskausaikana	45	45
2. Äiti tupakoi raskausaikana	10	9

Taulukko 9. Äidin raskaudenaikaisen tupakoinnin ja DUP:n yhteys.

Äidin raskaudenaikainen tupakointi	2 -luokkainen DUP mediaanista 103vrk		DUP jatkuva logaritimuunnos
	χ^2	p-arvo	p-arvo
	0,043	0,835	0,792

6. POHDINTA

6.1. Löydökset

Tutkimuksessa hoitamattoman psykoosin keston keskiarvoksi Pohjois-Suomen vuoden 1966 syntymäkohortissa saatiin 35 viikkoa. DUP:n kesto vaihteli aineistossa välillä 0-343 viikkoa. DUP:n mediaani oli 15 viikkoa. Vähintään toisen vanhemmista sairastamalla psykoosilla ei todettu olevan yhteyttä hoitamattoman psykoosin keston. Äidin psykoosilla tai äidin raskaudenaikaisella tupakoinnilla ei todettu olevan yhtettä hoitamattoman psykoosin keston. Näissä ei todettu tilastollisesti merkitseviä eroja ryhmien välillä. Isän psykoosin yhteys hoitamattoman psykoosin keston on tutkimustulosten perusteella todennäköinen. DUP oli tutkimuksessa pidempi niillä henkilöillä, joiden isällä oli ollut psykoosijakso. Ero oli tilastollisesti merkitsevä.

6.2. Vertailu aiempiin tutkimuksiin

Aiemmissä tutkimuksissa saadut DUP:t ovat olleet kansainvälisesti samansuuntaisia kuin tässä tutkimuksessa saatu DUP:n keskiarvo 35 viikkoa ja mediaani 15 viikkoa. Tässä tutkimuksessa saatu DUP:n keskiarvo on kuitenkin suhteellisen lyhyt verrattuna useiden katsausartikkeleiden DUP:n keskiarvoihin. Syitä tälle voi olla lukuisia. Vertailua varten etsin Pubmedista systemaattisia katsausartikkeleita hoitamattoman psykoosin kestopa. Katsausartikkeleiden välillä oli eroa kriteereissä, joiden perusteella tutkimuksia oli sisällytetty mukaan. Aiheen lähestymistavat vaihtelivat katsausartikkeleiden välillä.

Meta-analyysissä, jossa käsiteltiin DUP:a ja skitsofrenian ennustetta pitkällä aikavälillä, DUP:n keskiarvo oli 61,3 viikkoa (Penttilä ym. 2014). DUP:n keskiarvojen vaihteluväli oli kyseisessä meta-analyysissä 10,4-213,2 viikkoa. DUP:a ja negatiivisia oireita käsittelevässä katsausartikkelissa DUP:n keskiarvo oli 61,4 viikkoa (Boonstra ym. 2012). DUP:n keskiarvojen vaihteluväli oli artikkelissa 28,6-106 viikkoa ja mediaani 12 viikkoa. DUP:a ja sukupuolta käsittelevässä meta-analyysissä DUP:n keskiarvo oli 64 viikkoa (Cascio ym. 2012). DUP:a ja ennustetta käsittelevässä katsausartikkelissa DUP:n keskiarvo oli 124 viikkoa (Marshall ym. 2005). DUP:n keskiarvon vaihteluväli oli artikkelissa 10,3-796 viikkoa. Hoitamattoman psykoosin keston mittaamista käsittelevässä katsausartikkelissa

DUP:n keskiarvo oli 56,6 viikkoa ja mediaani 15,9 viikkoa (Large ym. 2008). DUP:n keskiarvon vaihteluväli oli artikkelissa 36-184 viikkoa.

Vanhempien psykoosin tai äidin raskaudenaikaisen tupakoinnin yhteyttä hoitamattoman psykoosin keston ei tiettävästi aiemmin ole tutkittu. Pubmed-haussa hakusanoilla mother, duration, untreated ja psychosis ei löytynyt yhtään artikkelia, joka olisi käsitellyt äidin psykoosin yhteyttä lapsen hoitamattoman psykoosin keston. Aihetta koskevia artikkeleita ei löytynyt myöskään hakusanoilla mother, psychosis ja DUP. Hakusanoilla father, duration, untreated ja psychosis tai hakusanoilla father, psychosis ja DUP ei löytynyt yhtään artikkelia, joka olisi käsitellyt isän psykoosin ja DUP:n välistä yhteyttä. Hakusanoilla parent, psychosis ja DUP tai parent, duration, untreated ja psychosis ei löytynyt artikkelia, joka olisi käsitellyt vanhemman psykoosin ja DUP:n välistä yhteyttä. Hakusanoilla smoking, duration, untreated ja psychosis ei löytynyt yhtään artikkelia, joka olisi käsitellyt äidin tupakoinnin ja DUP:n välistä yhteyttä. Koska aiempaa tutkimusta vanhempien psykoosin tai raskaudenaikaisen tupakoinnin yhteydestä hoitamattoman psykoosin keston ei ole, vertailua aiempiin tutkimuksiin ei voi tehdä.

6.3. Tutkimuksen vahvuudet ja heikkoudet

Tutkimuksen vahvuutena voi pitää sitä, että tutkimus perustuu laajaan kohorttiaineistoon. Kohorttiaineiston tutkimuspopulaatiossa ei ole päässyt tapahtumaan valikoitumista esimerkiksi sosiaalisen aseman perusteella. Tutkimushenkilöiden seuranta-aika kohortissa on ollut tämän tutkimuksen alkuvaiheessa jo noin 50 vuotta. Pitkän seuranta-ajan vuoksi voidaan olettaa, että merkittävä osa niistä kohortin henkilöistä, jotka psykoosiin elämänsä aikana sairastuvat, on jo sairastunut. Olettamusta voidaan perustella sillä, että tavallisimmin skitsofreniaan sairastutaan nuorella aikuisiällä (Suvisaari ym. 2017). Tiedot vanhemmista on kirjattu kohorttiaineistoon myös systemaattisesti.

Tutkimuksen vahvuutena voidaan pitää myös sitä, että hoitamattoman ensipsykoosin kesto on määritetty kaikille tutkimushenkilöille käyttäen samoja kriteereitä. Hoitamattoman ensipsykoosin keston keskiarvossa on huomioitu 132 henkilön DUP:t, joten N on kohtalaisen suuri.

Sitä, että tutkimus on tehty retrospektiivisesti voidaan pitää yhtä aikaa sekä heikkoutena että vahvuutena. Retrospektiivinen tutkimus mahdollistaa sen, että aineisto on laaja ja sen käsittely on yhdenmukaista. Toisaalta käytettävissä on ainoastaan ne tiedot tutkimushenkilöistä, jotka on aiemmin kirjattu. Joissain tapauksissa psykoosin alkamisajankohdan määrittäminen ei ole onnistunut tai on ollut epätarkkaa, koska tarpeeksi tarkkoja tietoja oireista tai niiden ajankohdasta ei ole ollut. Syynä tietojen puuttumiseen on ollut esimerkiksi se, että kaikki sairauskertomusmerkinnät eivät ole olleet saatavissa. Joissakin tapauksissa psykoottiset oireet ovat kehittyneet päivissä, jolloin psykoosin alkamisajan määrittäminen on yleensä onnistunut tarkasti. Toisilla henkilöillä ensioireiden ja psykoosin puhkeamisen välissä on ollut vuosikymmeniä. Hyvin hitaasti kehittyvästä psykoosista on ollut vaikea määrittää alkamisajankohtaa. Osalla henkilöistä oireiden taustalla on ollut lisäksi esimerkiksi persoonallisuushäiriö. Joissakin tapauksissa oireet ovat ehtineet kehittyä jo pitkään ennen kontaktia terveydenhuoltoon, joka sekkin on vaikeuttanut DUP:n määrittämistä.

Tutkimuksen heikkoudet painottuvat vanhempien psykoosin ja DUP:n välisen yhteyden tutkimiseen. Vanhempien psykoosin ja DUP:n välisen yhteyden tutkimista varten käytetty aineisto on pieni. Vaikka DUP on määritetty 132 henkilöltä, niin näistä henkilöistä ainoastaan 19 henkilöllä vähintään toinen vanhemmista oli sairastanut psykoosijakson ja ainoastaan 6 isää oli sairastanut psykoosijakson. Tutkimuksen heikkoutena voidaan pitää myös sitä, että tutkimuksessa ei ole huomioitu DUP:n kestoon mahdollisesti vaikuttavia sekoittavia tekijöitä lainkaan. Huomioon oltaisiin voitu ottaa esimerkiksi ikä psykoosin puhkeamishetkellä. Toisaalta aineiston analysointi olisi vaikeutunut.

6.4. Tulosten merkitys

Tutkimuksen tulosten perusteella on syytä olettaa, että ensipsykoosin hoidon viive ei ole Pohjois-Suomessa kansainvälisesti verraten pitkä vaan ennemmin lyhyehkö. Tätä voidaan pitää positiivisena asiana, koska pitkän DUP:n tiedetään olevan yhteydessä huonompaan ennusteeseen skitsofreniassa.

Tutkimuksen perusteella ei ole syytä epäillä, että äidin raskaudenaikaisella tupakoinnilla olisi yhteyttä hoitamattoman psykoosin kestoon. Raskaudenaikaisella tupakoinnilla tiedetään kuitenkin olevan paljon muita haittoja. Tutkimuksen perusteella ei myöskään ole

syitä epäillä, että äidin psykoosilla tai vähintään toisen vanhemman psykoosilla olisi yhteyttä hoitamattoman psykoosin keston. Poissuljettuja yhteydet eivät kuitenkaan tutkimuksen perusteella ole.

Tutkimuksen perusteella on aihetta epäillä, että isän sairastettu psykoosi on yhteydessä pidempään hoitamattoman psykoosin keston. Pelkästään tämän tutkimuksen perusteella ei voida kuitenkaan tehdä asiasta lopullisia johtopäätöksiä. Isän psykoosin yhteyttä hoitamattoman psykoosin keston tulisi tutkia lisää. Jatkossa voitaisiin tutkia isompaa joukkoa psykoosiin sairastuneita, joiden isä on sairastanut psykoosijakson. Voitaisiin myös yrittää tutkia sitä, mistä mahdollinen yhteys johtuu. Onko hoitoonhakeutumisessa esimerkiksi viivettä verrokkeja enemmän, kun isä on sairastanut psykoosijakson? Jos viive on suurempi, niin voitaisiinko viivettä lyhentää jotenkin tässä ryhmässä? Voitaisiinko hoitamattoman psykoosin kesto saada lyhennettyä esimerkiksi lisäämällä tietoisuutta isän sairastetun psykoosin ja hoitamattoman psykoosin keston yhteydestä? Informaatiota asiasta voitaisiin antaa kohdennetusti esimerkiksi neuvolassa vanhemmille. Isän sairastetun psykoosin yhteyttä lapsen psykoosisairaudeen ennusteeseen voitaisiin tutkia verrokkiryhmän avulla, jossa psykoosiin sairastuneiden kumpikaan vanhempi ei ole sairastanut psykoosia. Vertailussa olisi kuitenkin huomioitava se, että hoitamattoman psykoosin kesto on itsessään yhteydessä skitsofrenian ennusteeseen ja että isän psykoosi saattaa pidentää hoitamattoman psykoosin kesto. Tämän tutkimuksen perusteella ei ole aihetta muuttaa suosituksia.

LÄHDELUETTELO

- Boonstra N, Klaassen R, Sytema S, Marshall M, De Haan L, Wunderink L ym. (2012). Duration of untreated psychosis and negative symptoms — A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Schizophrenia Research* 142(1-3): 12-9.
- Cascio M, Cella M, Preti A, Meneghelli A & Cocchi A (2012). Gender and duration of untreated psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Early Intervention in Psychiatry* 6(2): 115-127.
- Jones C, Hacker D, Cormac I, Meaden A & Irving C (2012). Cognitive Behaviour Therapy Versus Other Psychosocial Treatments For Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 38(5): 908-910.
- Jääskeläinen E, Karhu M, Alaräisänen A, Isohanni M & Miettunen J (2010). Skitsofrenian ennuste Suomessa. *Suomen Lääkärilehti* 65(20): 1807-1814.
- Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath J, Saha S, Isohanni M ym. (2013). A Systematic Review and Meta-Analysis of Recovery in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 39(6): 1296-1306.
- Jääskeläinen E, Haapea M, Rautio N, Juola P, Penttilä M, Nordström T ym. (2015). Twenty Years of Schizophrenia Research in the Northern Finland Birth Cohort 1966: A systematic review. *Schizophrenia Research and Treatment* 2015: 524875.
- Kahn R, Sommer I, Murray R, Meyer-Linderberg A, Weinger D, Cannon T ym. (2015). Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers* 12(1): 15067.
- Kay SR, Fiszbein A & Opler LA (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 13(2): 261-76
- Korpi E & Piepponen P (2017). Psykoosien lääkehoito. *Lääketieteellinen Farmakologia ja Toksikologia*. Kustannus Oy Duodecim. <http://www.oppiportti.fi/pc124152.oulu.fi:8080/op/lft00130/do>. Luettu 15.1.2017.
- Laajasalo T, Huttunen M, Lindgren M, Manninen M, Mustonen U, Suvisaari J ym. (2010). Psykoosin riskioireet nuorilla. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 126(16): 1903-10.
- Large M, Nielssen O, Slade Tim & Harris A (2008). Measurement and reporting of the duration of untreated psychosis. *Early Intervention In Psychiatry* 2(4): 201-11.
- Leinonen E, Koponen H & Isohanni M (2015). Psykoosien käypä lääkehoito. *Suomen Lääkärilehti* 70(13): 891-895.
- Mantere O (2013). *Akuutti Psykoosi. Lääkärin käsikirja*. Kustannus Oy Duodecim. [päivitetty 28.2.2013]. http://www.terveysportti.fi/pc124152.oulu.fi:8080/dtk/ltk/avaa?p_artikkeli=ykt01694. Luettu 16.5.2016.
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P & Croudace T (2005). Association Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in Cohorts of First-Episode Patients. A Systematic Review. *Archives of General Psychiatry* 62(9): 975-983.
- McGrath J, Saha S, Chant D & Welham J (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence and mortality. *Epidemiologic Reviews* 30(1): 67-76.
- Mäkinen J, Miettunen J, Isohanni M & Koponen H (2007). Skitsofrenian negatiiviset oireet. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 123(8): 911-6.
- Möller HJ (2016). The Relevance of Negative Symptoms in Schizophrenia and How to Treat Them with Psychopharmaceuticals? *Psychiatria Danubina* 28(4): 435-440.
- Obermeier M, Mayr A, Schennach-Wolff R, Seemüller F, Möller H & Riedel M (2010). Should the PANSS Be Rescaled? *Schizophrenia Bulletin* 36(3): 455-460.

- Oud M & Meyboom-de Jong B (2009). Somatic Diseases in Patients with Schizophrenia in General Practice: Their Prevalence and Health Care. *BMC Family Practice* 10: 32.
- Oulun yliopisto (2018). NFBC 1966 data collection. Oulun yliopisto. [päivitetty 23.08.2018] <http://www oulu.fi/nfbc/node/19663>. Luettu 23.10.2018.
- Penttilä M, Jääskeläinen E, Hirvonen N, Isohanni M & Miettunen J (2014). Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* 205(2): 88-94.
- Penttilä M, Huhtaniska S, Jääskeläinen E & Granö N (2017). Psykoosin ehkäisyn mahdollisuudet. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 133(22): 2117-23.
- Perkins D, Gu H, Boteva K & Lieberman J (2005). Relationship Between Duration on Untreated Psychosis and Outcome in First-Episode Schizophrenia: A critical Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry* 162(10): 1785-804.
- Register-Brown K & Hong L (2014). Reability and validity of methods for measuring the duration of untreated psychosis: A quantitative review and meta-analysis. *Schizophrenia Research* 160(1-3): 20-6.
- Simeone J, Ward A, Rotella P, Collins J & Windisch R (2015). An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990–2013: a systematic literature review. *BMC Psychiatry* 15: 193.
- Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus (2015). Käypä hoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. http://www.terveysportti.fi/pc124152 oulu.fi:8080/dtk/ltkb/avaa?p_artikkeli=hoi35050. Luettu 16.5.2016.
- Suvisaari J, Perälä J, Viertiö S, Saarni S, Tuulio-Henriksson A, Partti K ym. (2012). Psykoosien esiintyvyys ja alueellinen vaihtelu Suomessa. *Suomen Lääkärilehti* 67(9): 677-683.
- Suvisaari J, Isohanni M, Kiesepä T, Koponen H, Hietala J & Lönnqvist J (2017). Skitsofrenia ja muut psykoosit. *Psykiatria*. Kustannus Oy Duodecim. <http://www.oppiportti.fi/op/pkr00500/do>. Luettu 18.3.2018.
- Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (1999). Tautiluokitus ICD-10. [päivitetty 19.10.2012] <http://koodistopalvelu.kanta.fi>. Luettu 27.8.2018.
- Tuominen L & Salokangas R (2016). Skitsofrenia. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 132(5): 467-70.
- World Health Organization (1992). The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. <http://www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf>. Luettu 27.8.2018.

LOMAKE HOITAMATTOMAN PSYKOOSIN KESTON MÄÄRITTÄMISEKSI POHJOIS-SUOMEN VUODEN 1966 KOHORTISTA

ID-TUNNISTE: _____

Keston määrittäminen perustuu sairauden alun ja hoidon alun määrittämiseen ja näiden erotukseen.

Tiedot on kerätty sairauskertomuksista ja rekistereistä.

SAIRAUDEN ALKU

Psykoosioireet:

Milloin alkoivat (mahdollisimman tarkka ajankohta):

____/____/____

Mitä oireita:

HOIDON ALKU

Milloin ensimmäinen kontakti terveydenhuoltoon (kertakäynti/säännöllinen):

____/____/____

Lääkityksen alku:

Milloin alkanut (mahdollisimman tarkka ajankohta):

____/____/____

Mikä lääke, annos:

Ensimmäisen sairaalahoidon alku (vapaaehtoisesti/tahdosta riippumatta):

____/____/____

Ensimmäisen sairaalahoidon aikana aloitettu lääkitys:

Milloin alkanut:

Mikä lääke:

Annosmäärä/vrk:

Kauanko jatkui

Milloin hoitamaton psykoosi on alkanut? Perustelu.

____/____/____

Hoitamattoman psykoosin kesto mahdollisimman tarkkaan:

Oma arvio:

Hoitamattoman psykoosin keston määrittelyn tarkkuus:

tarkka

todennäköinen

epävarma

ei tietoa

Jos sairauden alun ajankohta on ilmoitettu sairaskertomuksissa epäselvästi, niin käytettiin seuraavia määritelmiä: ”kevät” on 15.4., ”alkukevät” on 15.3., ”loppukevät” on 15.5. jne. Määrittelyn tarkkuudessa käytetään seuraavia määritelmiä: tarkka= viikon/kuukauden tarkkuus, todennäköinen= neljännesvuoden tarkkuus, epävarma= korkeintaan vuoden tarkkuus.