

**VARHAIN JA ERITTÄIN VARHAIN ALKAVALLE SKITSOFRENIALLE
ALTISTAVAT PERINNÖLLISET JA GENEETTISET TEKIJÄT SEKÄ
SKITSOFRENIAN VAIKUTUS YKSILÖN TYÖMUISTIIN**

Anna-Riikka Turpeinen
Kandidaatintutkielma
Huhtikuu 2024
Oulun yliopisto
Humanistinen tiedekunta
Logopedia

Anna-Riikka Turpeinen
Kandidaatintutkielma, huhtikuu 2024, 52 sivua
Oulun yliopisto, humanistinen tiedekunta, logopedia

VARHAIN JA ERITTÄIN VARHAIN ALKAVALLE SKITSOFRENIALLE ALTISTAVAT PERINNÖLLISET JA GENEETTISET TEKIJÄT SEKÄ SKITSOFRENIAN VAIKUTUS YKSILÖN TYÖMUISTIIN

Nuorilla ja lapsilla ilmenevään skitsofreniaan viitataan usein termeillä *varhain alkava* ja *erittäin varhain alkava*. Varhain alkavalla skitsofrenialla tarkoitetaan nuoruusiässä eli alle 18 vuoden iässä puhkeavaa skitsofreniaa, kun taas erittäin varhain alkavan skitsofrenian termi viittaa lapsuudessa eli alle 13 vuoden iässä puhkeavaan skitsofreniaan. Kyseessä on neurologinen kehityshäiriö, jonka tyypillisiä oireita ovat esimerkiksi näkö- ja kuuloharhat, hallusinaatiot sekä erilaiset toimintakykyä alentavat kognition ja kommunikointitaitojen puutteet. Tämän kandidaatintutkielman tarkoituksena oli selvittää, onko varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian puhkeamisen taustalla siihen altistavia perinnöllisiä tai geneettisiä tekijöitä sekä selvittää vaikuttaako varhain ja erittäin varhain alkava skitsofrenia yksilön työmuistin toimintoihin.

Tutkielma toteutettiin kirjallisuuskatsauksena, jonka aineistona oli kahdeksan tutkimusartikkelia. Artikkelit on julkaistu tieteellisissä aikakauslehdissä vuosien 2011–2023 välillä. Puolet artikkeleista käsitelivät varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian taustalla olevia perinnöllisiä ja geneettisiä tekijöitä. Loput artikkelit käsitelivät puolestaan varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian vaikutusta yksilöiden työmuistiin. Perinnöllisiä tekijöitä tutkittiin hyödyntämällä haastatteluja tutkittavien perheessä ja suvussa esiintyvän skitsofrenian ja muiden siihen liittyvien häiriöiden esiintyvyydestä. Geneettisiä tekijöitä tarkasteltiin tutkimalla yksittäisiä geenejä, geenien alleelimuotoja ja ribosomaalisen DNA:n jaksojen esiintyvyyttä sekä hyödyntämällä kansainvälisiä aineistoja. Skitsofrenian vaikutusta työmuistiin arvioitiin puolestaan työmuistia kuormittavia tehtäviä sekä toiminnallista magneettikuvausta hyödyntäen.

Tulokset osoittivat, että varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian taustalla on sille altistavia geneettisiä ja perinnöllisiä tekijöitä. Lisäksi työmuistia koskevat tulokset osoittivat, että varhain ja erittäin varhain alkavalla skitsofrenialla on vaikutuksia potilaan työmuistiin ja siitä vastaavien aivoalueiden toimintaan. Tutkittavilla havaittiin muun muassa poikkeavaa aivojen aktivoitumista työmuistia kuormittavien tehtävien aikana.

Tutkimuksen tulokset ovat pääosin yhteneväisiä aiemman tutkimustiedon ja kirjallisuuden kanssa niin perinnöllisyyteen ja geneettisiin tekijöihin kuin työmuistiin liittyvien tutkimuskysymysten osalta. Varhain ja erittäin varhain alkavaa skitsofreniaa on kuitenkin tutkittu vielä suhteellisen vähän, minkä vuoksi laajemmat jatkotutkimukset olisivat tärkeitä erityisesti varhaisen ja oikeanlaisen diagnosoinnin mahdollistamiseksi. Lisäksi geneettisten tekijöiden ja potilailla ilmenevien varhaisten neurologisten kehityshäiriöiden välisen yhteyden laajempi tarkastelu voisi auttaa myös tunnistamaan varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian puhkeamista ennustavia tekijöitä.

Avainsanat: erittäin varhain alkava skitsofrenia, geneettiset tekijät, perinnöllisyys, työmuisti, varhain alkava skitsofrenia

SISÄLLYS

TIIVISTELMÄ

1 JOHDANTO	1
1.1 Varhain ja erittäin varhain alkava skitsofrenia	2
1.2 Perinnöllinen alttius, geneettiset tekijät ja genetiikan tutkimus varhain ja erittäin varhain alkavassa skitsofreniassa	7
1.3 Aivojen rakennemuutokset ja työmuistin toiminnot varhain ja erittäin varhain alkavassa skitsofreniassa	10
2 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET	13
3 MENETELMÄT	14
3.1 Tiedonhaku	14
3.2 Tutkittavat ja menetelmät	15
3.2.1 Varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian perinnöllisyys ja geneettiset tekijät	15
3.2.2 Varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian vaikutukset työmuistiin.....	21
4 TULOKSET	29
4.1 Varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian perinnöllisyys ja geneettiset tekijät	29
4.2 Varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian vaikutukset työmuistiin	30
5 POHDINTA	33
5.1 Tutkimustulosten arviointi	33
5.1.1 Varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian perinnöllisyys ja geneettiset tekijät	33
5.1.2 Varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian vaikutukset työmuistiin.....	34
5.2 Tutkimustulosten luotettavuuden arviointi	36
5.2.1 Varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian perinnöllisyys ja geneettiset tekijät	38
5.2.2 Varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian vaikutukset työmuistiin.....	40
5.3 Johtopäätökset ja jatkotutkimusaiheet	41
5.4 Tulosten kliininen merkitys	43
LÄHTEET	45

1 JOHDANTO

Kirjallisuudessa lapsilla ja nuorilla esiintyvään skitsofreniaan viitataan useilla eri termeillä. Varhain alkavan skitsofrenian termi (engl. *early onset schizophrenia*, EOS) viittaa alle 18 vuoden iässä puhkeavaan skitsofreniaan, kun taas erittäin varhain alkavan skitsofrenian termi (engl. *childhood onset schizophrenia*, COS tai *very early onset schizophrenia*, VEOS) viittaa lapsuudessa eli alle 13 vuoden iässä puhkeavaan skitsofreniaan (Mäki & Korhonen, 2016). Pediatrisen skitsofrenian termi puolestaan pitää sisällään sekä varhain että erittäin varhain alkavan skitsofrenian määritelmät (Kendhari ym., 2016). Tässä tutkielmassani käytän varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian termejä määrittelemään lapsuudessa (alle 13-vuotiaana) ja nuoruudessa (alle 18-vuotiaana) alkavaa skitsofreniaa.

Lapsilla ja nuorilla esiintyvä skitsofrenia on harvinainen ja monimutkainen neurologinen kehityshäiriö (Berman ym., 2016; De Berardis ym., 2021; Kendhari ym., 2016). Sille on ominaista varhaisemman puhkeamisen lisäksi vakavampi taudinkulku ja huonompi ennuste verrattuna aikuisiällä puhkeavaan skitsofreniaan (Hoffmann ym., 2018). Skitsofrenian kliiniset oireet ovat yksilöllisiä ja vaihtelevat myös häiriön vaiheen mukaan (Mäki & Korhonen, 2016). Oireet aiheuttavat toimintakykyä alentavia havaintokyvyn, ajattelun, puheen, käyttäytymisen ja tunne-elämän vaikeuksia sekä kognitiivisia toimintahäiriöitä, mikä näkyy lasten ja nuorten arjessa. Nämä toimintakyvyn häiriöt voivat vaikuttaa joko suoraan tai epäsuoraan myös henkilön kommunikointitaitoihin (Moilanen ym., 2011). Lisäksi varhain alkavassa skitsofreniassa potilailla esiintyy vakavia neurokognitiivisia sekä sosiaaliskognitiivisia puutteita (Cervellione ym., 2007; Nieto & Castellanos, 2011; Savla ym., 2013).

Tämän tutkielman tarkoitus on tarkastella varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian perinnöllisyyttä ja geneettisiä tekijöitä sekä skitsofrenian vaikutusta lasten ja nuorten työmuistin toimintaan. Varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian tutkimus on tärkeää, sillä siitä saatua tutkimustietoa on vielä suhteellisen vähän. Aiemman tutkimuksen perusteella kuitenkin tiedetään, että varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian puhkeamisen taustalla on erilaisia perinnöllisiä ja geneettisiä tekijöitä (Addington & Rapoport, 2009; Forsyth ym., 2019; Kendhari ym., 2016; Mäki & Korhonen, 2016; Nicolson ym., 2003; Rudd ym., 2015). Myös työmuistista ja sen toiminnasta varhain ja erittäin varhain

alkavan skitsofrenian potilailla on raportoitu aiempia tutkimustuloksia (Chen ym., 2015; Frazier, 2018; Hu ym., 2023; Karatekin & Asarnow, 1998; Kendhari ym., 2016; Mäki ja Korhonen, 2016; Ordóñez ym., 2015; Rovasalo, 2021; Sahu ym., 2016).

Vaikka varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian tutkimus ja siitä saadun tieteellisen tiedon saaminen voi olla monimutkaista ja haastavaa, se on avainasemassa skitsofreniaa sairastavien lasten ja nuorten tulevaisuuden kannalta (Adhikari ym., 2022). Kaikki saatu tutkimustieto on hyödyllistä myös puheterapeutin työn osalta. Puheterapeutit voivat soveltaa saatuja tietoja kliinisessä työssä lasten ja nuorten kanssa, joilla joko on diagnoosi tai joilla on viitteitä alkavasta skitsofreniasta. Lisäksi skitsofreniaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla tiedetään esiintyvän myös sosiaalisen vuorovaikutuksen ongelmia, joiden kuntoutuksessa sosiaaliset interventiot ja siten puheterapeutit, toimivat ratkaisevana tekijänä (Giannitelli ym., 2015).

1.1 Varhain ja erittäin varhain alkava skitsofrenia

Varhain ja erittäin varhain alkavalla skitsofrenialla viitataan nuorilla (alle 18 ikävuotta) ja lapsilla (alle 13 ikävuotta) puhkeavaan skitsofreniaan (Kendhari ym., 2016). Kirjallisuudessa varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian määritelmät eroavat hieman toisistaan. Varhain ja erittäin varhain alkava skitsofrenia on pääsääntöisesti määritelty neurologiseksi kehityshäiriöksi (Berman ym., 2016; De Berardis ym., 2021; Kendhari ym., 2016). Määrittely perustuu muun muassa siihen, että oireiden varhaisemman alkamisen vuoksi, hermosolujen normaali kehitysprosessi voi häiriintyä (Kendhari ym., 2016). Kuitenkin esimerkiksi Hoffmannin ym. (2018) mukaan erittäin varhain alkava skitsofrenia määriteltäisiin psykiatriseksi sairaudeksi. De Berardis ym. (2021) mainitsevatkin, että skitsofrenian määrittely on muuttunut viime vuosikymmenien aikana ja nykyisen määrittelyn mukaan se voidaan nähdä myös neurologisena kehityshäiriönä. Käytän tässä tutkielmassani useammin kirjallisuudessa esille nousutta määritelmää siitä, että kyseessä olisi neurologinen kehityshäiriö.

Esiintyvyys

Skitsofrenian puhkeaminen lapsuusiän aikana on harvinaista, mutta se yleistyy nuoruusiällä (Haapasalo-Pesu, 2009). Näin ollen vaikka molempien muotojen esiintyvyys on harvinaista, erittäin varhain alkava muoto on jopa varhain alkavaa muotoa harvinaisempi. Varhain alkavan skitsofrenian esiintyvyyden on arvioitu olevan noin 0,5 %, kun taas erittäin varhain alkavan skitsofrenian esiintyvyyden tarkka arvioiminen on osoittautunut haasteelliseksi (Adhikari ym., 2022; Mäki & Korhonen, 2016). Kuitenkin esimerkiksi Ruddin ym. (2015) mukaan erittäin varhain alkavaan skitsofreniaan luokitellaan noin 1 % kaikista tunnetuista skitsofreniatapauksista, ja muussa aiheen kirjallisuudessa sen esiintyvyyden on arvioitu olevan noin 0,0025 % eli sitä sairastaisi keskimäärin 1 / 40 000 ihmisestä (Koponen ym., 2019; Mäki & Korhonen, 2016). Mäki ja Korhonen (2016) lisäävät, että useimpien tutkimusten mukaan erittäin varhain alkava skitsofrenia on pojilla hieman yleisempi kuin tytöillä.

Etiologia

Nykykäsityksen mukaan skitsofrenian etiologia on monitekijäinen (Mäki & Korhonen, 2016). Vaikka erittäin varhain alkava skitsofrenia muistuttaakin aikuisiällä alkavaa skitsofreniaa, se edustaa häiriön vakavampaa muotoa, johon liittyy selvemmin juuri geneettisiä riskitekijöitä (Driver ym., 2013). Myös sukurasitus lisää selvästi riskiä sairastua skitsofreniaan (Mäki & Korhonen, 2016). Riski sairastumiseen kasvaa, mikäli ensimmäisen asteen sukulaisella on skitsofrenia, ja skitsofreniaa sairastavan vanhemman lapsella riski skitsofrenian puhkeamiseen kasvaakin noin kymmenkertaiseksi (Kendhari ym., 2016; Mäki & Korhonen, 2016). Puhkeamisen taustalla voi olla esimerkiksi erilaisia geenivariantteja, kuten kopiolukumuutoksia (engl. *copy number variant*, CNV) (Forsyth ym., 2019).

Vahvakaan geneettinen alttius ei kuitenkaan usein johda sairastumiseen eikä skitsofreniaan sairastuneen perheessä yleensä esiinny skitsofreniaa (Mäki & Korhonen, 2016). Sukurasitus voi siis sisältää geneettisen alttiuden lisäksi varhaisia ympäristötekijöitä. Lisäksi Fuller Torrey ja Yolken (2000) ehdottavat, että skitsofrenian geneettiset näkökohdat olisi erotettava perinnöllisistä näkökohdista, sillä skitsofrenian etiologiaan voi liittyä biologisia perheeseen tai sukuun liittyviä tartunnanaiheuttajia, joihin vaikuttavat sellaiset riski-

geenit, jotka ohjaavat tartuntaprosessia ja skitsofrenian kliinistä ilmenemistä. Tässä tutkielmassa näitä termejä (*perinnöllisyys* ja *geneettiset tekijät*) on käsitelty rinnakkain kuitenkin pitäen mielessä niiden hienoisen eron.

Tyypilliset oireet

Erittäin varhain alkava skitsofrenia voi muistuttaa piirteiltään muita lapsuusiässä havaittuja häiriöitä, kuten traumaperäistä stressihäiriötä, autismitietäjähäiriötä, psykoosia sisältävää masennushäiriötä sekä yleistynyttä ahdistuneisuushäiriötä (Adhikari ym., 2022). Kuitenkin skitsofrenialle tyypillisiä oireita ovat esimerkiksi harhaluulot, hallusinaatiot ja motivaation puute (Levman ym., 2023).

Varhain ja erittäin varhain alkavassa skitsofreniassa esiintyvät skitsofreniaoireet ovat kuitenkin hyvin yksilöllisiä niin potilaan kuin häiriön vaiheen osalta (Mäki & Korhonen, 2016). Erittäin varhain alkavaan skitsofreniaan liittyy usein toimintakykyä alentavia samanaikaisia näkö- ja kuuloharhoja (Koponen ym., 2019). Nämä skitsofreniaoireet aiheuttavat havaintokyvyn, ajattelun, puheen, käyttäytymisen ja tunne-elämän häiriintymisen oireita sekä toimintakykyä merkittävästi alentavia kognitiivisia häiriöitä (Mäki & Korhonen, 2016). Lapsilla ja nuorilla nämä oireet näyttäytyvät arkipäivän askareiden suoriutumisen vaikeutumisina kotona, koulussa, kaverisuhteissa ja harrastuksissa. Sen lisäksi, että skitsofreniaa sairastavat lapset kamppailevat usein ihmissuhteiden ja akateemisen menestyksen kanssa, myös jokapäiväisten tehtävien kuten kylpemisen ja pukeutumisen kanssa voi esiintyä haasteita (Bartlett, 2014). Näin ollen skitsofrenia vaikuttaa selkeästi potilaiden elämänlaatuun.

Skitsofrenian ydinoireet jaetaan positiivisiin ja negatiivisiin oireisiin, mielialaoireisiin ja kognitiivisiin oireisiin (Mäki & Korhonen, 2016). Positiivisiin oireisiin luokittelu perustuu siihen, että ne ovat tavallisuudesta poikkeavia piirteitä, kuten harhoja, harhaluuloja ja vainoharhaisuuksia (Moilanen ym., 2011). Positiivisia oireita ovat lisäksi myös hajanainen ja käsittämätön puhe, hyvin hajanainen tai katatoninen käytös sekä desorientaatio aikaan, paikkaan ja itseensä (Mäki & Korhonen, 2016). Negatiivisia oireita ovat puolestaan tunteiden latistuminen, puheen köyhtyminen, tahdottomuus, kyvyttömyys tuntee mielihyvää sekä vetäytyminen ihmissuhteista ja eristäytyminen. Skitsofrenian tyypillinen oirekuva on kuitenkin sekoitus sekä positiivisia että negatiivisia oireita (Renschmidt ym.,

2007). Tätä positiivisiin ja negatiivisiin oireisiin jaottelua hyödynnetään usein myös varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian tutkimuksissa, joissa positiivisten ja negatiivisten oireiden määrää, suhdetta ja skitsofrenian yleistä vakavuutta mitataan *The Positive and Negative Syndrome Scale* -asteikon eli PANSS-asteikon avulla (Kay ym., 1987).

Lisäksi varhain ja erittäin varhain alkavassa skitsofreniassa voi esiintyä myös mutismia, tilanteeseen sopimattomia tunnetiloja, vireystilan säätelyn ongelmia, kognitiivisen suorituskyvyn heikkenemistä, outoa käytöstä, sosiaalista vetäytymistä sekä kognitiivisen kehityksen, tarkkaavuuden ja toiminnanohjauksen vaikeuksia (Mäki & Korhonen, 2016). Driver ym. (2013) lisäävät, että erittäin varhain alkavaan muotoon liittyy myös esipsykootisia kehityshäiriöitä ja aivojen poikkeavuuksia. Potilaille on myös havaittu vakavia kognitiivisia häiriöitä kaikilla neurokognition osa-alueilla (Nieto & Castellanos, 2011). Lisäksi skitsofreniaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla ilmenevien sosiaalisen kognition taitojen, kuten sosiaalisten vihjeiden ymmärtämisen, tunteiden tunnistamisen sekä tunteiden käsittelyn taitojen heikentyminen näkyy muun muassa kommunikointitaitojen, sosiaalisten taitojen sekä arjessa pärjäämisen taitojen puutteina (Cervellione ym., 2007; Fett ym., 2011; Savla ym., 2013).

Varhain ja erittäin varhain alkavassa skitsofreniassa havaitaan usein tyypillisiä skitsofrenian puhkeamista edeltäviä kehityksellisiä vaikeuksia (Mäki & Korhonen, 2016). Lapsilla ja nuorilla skitsofrenia puhkeakin usein salakavalasti ennakko-oireiden epäspesifisyyden vuoksi (Koponen ym., 2019). Ennakko-oireet myös muistuttavat muita nuorten tavallisempia psyykkisiä oireita, ja esimerkiksi nuorten psykoottityyppiset oireet voivat olla skitsofrenian ennakko-oireiden lisäksi myös normaalivaihteluun sisältyviä ohimeneviä kokemuksia tai lievempiin psykiatrisiin oireisiin liittyviä oheisoireita. Suurentuneeseen skitsofreniariskiin viittaa kuitenkin sosiaalisista suhteista vetäytyminen, toimintakyvyn heikkeneminen, psykoottityyppisten oireiden pitkittyminen ja negatiiviset oireet. Driver ym. (2013) lisäävät, että näitä ennakko-oireita esiintyy yli puolella erittäin varhain alkavaa skitsofreniaa sairastavilla lapsilla, ja ne ilmenevät usein sosiaalisilla, motorisilla ja kielellisillä osa-alueilla.

Lisäksi potilaille esiintyy oppimisvaikeuksia, ja liitännäissairauksina esimerkiksi mieliala- tai ahdistuneisuushäiriöitä (Driver ym., 2013). Muita potilaille esiintyviä samanaikaisairauksia ovat esimerkiksi älyllinen kehitysvammaisuus, autismlikirjon häiriö,

ADHD, mieliala- tai ahdistuneisuushäiriöt sekä käytös- ja päihdehäiriöt (Mäki & Korhonen, 2016). Kendhari ym. (2016) lisäävät, että varhain ja erittäin varhain alkavassa skitsofreniassa esiintyy myös muistin, abstraktin ajattelun ja tunteiden säätelyn häiriöitä. Näiden on ajateltu johtuvan hermosolujen normaalin kehitysprosessin häiriintymisestä, joka puolestaan johtuu skitsofrenian varhaisemmasta puhkeamisesta.

Diagnosointi

Skitsofrenian diagnostiset kriteerit ovat samat aikuisille ja lapsille (Adhikari ym., 2022). Kuitenkin lasten diagnosointia vaikeuttaa se, että oireet menevät usein päällekkäin muiden häiriöiden kanssa ja lapset ilmaisevat oireitaan eri tavoin. Usein diagnosoinnin tukena on WHO:n mukainen ICD-10-diagnoosiluokitus ja amerikkalaisen vuonna 2013 ilmestyneen DSM-5 mukaiset diagnostiset kriteerit (Mäki & Korhonen, 2016).

Diagnosointi on usein haasteellista ja vaatii tarkkaa arviota, aikaa ja seurantaa (Koponen ym., 2019). Lasten luotettava diagnosointi onkin mahdollista vasta 6–7 vuoden iästä alkaen samoilla diagnostisilla kriteereillä kuin nuoruusikäiset ja aikuispotilaatkin diagnosoidaan (Koponen ym., 2019; Mäki & Korhonen, 2016). Diagnosointi perustuu laajaan moniammatilliseen arvioon, jonka yhtenä osana voi tarvittaessa olla perinnöllisyyslääkärin konsultaatio (Koponen ym., 2019). Mäki & Korhonen (2016) lisäävät, että diagnosointi tapahtuu kliinisten oireiden ja potilaasta tehtyjen havaintojen perusteella. Varsinkin lapsia diagnosoidessa kehitysvaiheen lisäksi huomioon tulee ottaa myös mahdolliset kognitiiviset ja kielelliset vaikeudet.

Sekä varhain että erittäin varhain alkavan skitsofrenian alkuvaiheessa on tavallista, että yksilölle asetetaan jokin muu diagnoosi, sillä oireet ovat samankaltaisia muiden nuorilla ja lapsilla esiintyvien häiriöiden kanssa (Koponen ym., 2019; Mäki & Korhonen, 2016). Koponen ym. (2019) lisäävät, että erittäin varhain alkavassa skitsofreniassa alkuvaiheen oireet ovat samankaltaisia kuin kehityksellisten tai neuropsykiatristen häiriöiden oireet, kun taas varhain alkavassa skitsofreniassa oireet muistuttavat tavallisempia nuorten psyykkisiä ongelmia. Suomessa skitsofreniadiagnoosi asetetaan kuitenkin varoen, minkä vuoksi väärin perustein annettuja diagnooseja ei yleensä esiinny (Mäki & Korhonen, 2016). Kuitenkin epätarkkaa diagnostiikkaa voi esiintyä varsinkin skitsofrenian alkuvaiheessa, jolloin skitsofrenian diagnostiset kriteerit täyttävistä potilaista osa saa jonkin

muun psykoosin tai mielenterveyshäiriön diagnoosin, mikä puolestaan hidastaa riittävän tehokkaan hoidon ja kuntoutuksen aloittamista.

Ennuste

Varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian ennuste on huonompi verrattuna aikuisiällä alkavaan skitsofreniaan, ja suurelle osalle potilaista kehittyikin krooninen taudinkulku (Guo ym., 2021; Koponen ym., 2019; Mäki & Korhonen, 2016). Myös lääkevaste on varhain ja erittäin varhain alkavassa skitsofreniassa heikompaa myöhemmin alkavaan skitsofreniaan verrattuna (Mäki & Korhonen, 2016). Ennusteeseen vaikuttaa erityisesti ajoissa tehty diagnoosi, jotta pitkäaikaisia hoitotuloksia ja siten myös ennustetta kyettäisiin parantamaan (Adhikari ym., 2022).

Varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian kliinisten oireiden pitkäaikaisesta esiintymisestä on myös aiempaa tutkimusta (Eggers ym., 2000; Remschmidt ym., 2007). Eggers ym. (2000) havaitsivat, että vielä 40 vuotta skitsofrenian puhkeamisen jälkeen suurella osalla potilaista esiintyi skitsofreniaoireita, kuten katatonisuutta ja paranoidisuutta. Lisäksi he havaitsivat, että suurella osalla potilaista esiintyi heidän elämänlaatuansa huonontavaa sosiaalisen sopeutumisen vaikeutta. Remschmidt ym. (2007) lisäävät, että aiempien tutkimustuloksien perusteella skitsofrenian pitkäaikaiset vaikutukset näyttäisivät olevan erittäin varhain alkavassa muodossa vielä hieman huonommat verrattuna varhain alkavaan muotoon. Näin ollen skitsofrenian ennusteen voidaan katsoa olevan sitä huonompi mitä aiemmin se on puhjennut.

1.2 Perinnöllinen alttius, geneettiset tekijät ja genetiikan tutkimus varhain ja erittäin varhain alkavassa skitsofreniassa

Ajankohtaisen tutkimusnäytön perusteella varhain ja erittäin varhain alkavan sekä aikuisiällä alkavan skitsofrenian taustalla on samoja etiologisia tekijöitä (Mäki & Korhonen, 2016). Erittäin varhain alkavan skitsofrenian harvinaisuuden vuoksi siihen liittyvistä geneettisistä riskitekijöistä tiedetään vielä vähän suhteessa aikuisiällä alkavan skitsofrenian riskitekijöistä saatuun tutkimustietoon (Forsyth ym., 2019). Erittäin varhain alkavan skitsofrenian geneettiset tutkimukset ovat kuitenkin olleet yhdensuuntaisia aikuisiällä alkavaa skitsofreniaa koskevien tutkimusten kanssa. Monet aikuisiällä alkavan skitsofrenian

geneettiset riskitekijät näyttäisivätkin olevan myös erittäin varhain alkavan muodon geneettisiä riskitekijöitä. Mäki ja Korhonen (2016) lisäävät, että erilaiset geneettiset riskitekijät kuitenkin korostuvat erittäin varhain alkavassa skitsofreniassa.

Geneettiset tekijät ovat usein luonteeltaan altistavia eli ne tarvitsevat ilmentyäkseen myös altistavia ja laukaisevia ympäristötekijöitä (Mäki & Korhonen, 2016). Perintötekijöillä ajatellaankin olevan aina oma osuutensa sairauksien synnyssä (Kääriäinen & Toivanen, 2023). Monitekijäisten sairauksien ja häiriöiden, kuten juuri skitsofrenian sairastumisriskiin vaikuttavat siis geenien lisäksi myös muut tekijät. Sairastumisriski saadaan arvioitua potilaan sukua tarkasteltaessa, kun taas taustalla vaikuttavia geenimuotoja tulee tutkia erilaisin testein ja menetelmin.

Viime vuosien aikana perimän laajuisissa assosiaatiotutkimuksissa (*genome-wide association studies*, GWAS) on muun muassa löydetty skitsofrenialle merkittävästi altistavia alleeleja (Mäki & Korhonen, 2016). Esimerkiksi tuoreessa monikansallisessa GWAS-tutkimuksessa, jossa oli yhteensä yli 36 000 tapaus ja yli 110 000 verrokkia, löydettiin 108 skitsofreniaan liittyvää geenimuutosta, joista 83 olivat ennestään raportoimattomia. Näistä löydöksistä osa liittyy aivojen toimintaan ja erityisesti dopamiini 2-reseptoriin (DRD2). Myös kromosomitutkimuksissa on löydetty sytogeneettisiä löydöksiä, kuten kopiolumuutoksia noin 10 prosentilla skitsofreniapotilaista. Addington & Rapoport (2009) lisäävät, että yhä useammat todisteet tukevat hypoteesia erittäin varhain alkavan skitsofrenian periytyvyydestä, joka näyttäisi olevan jopa läpäisevämpää kuin aikuisiällä alkavassa skitsofreniassa.

Kendhari ym. (2016) lisäävät kirjallisuuskatsauksessaan, että tutkimukset ovat osoittaneet genetiikalla olevan merkitystä varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian kehittymisessä. Aiemmat tutkimukset ovat muun muassa osoittaneet tällaisten geneettisten tekijöiden olevan eri geneeissä ja genomilokuksissa esiintyviä eroavaisuuksia. Lisäksi varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian potilailla esiintyy enemmän sytogeneettisiä poikkeavuuksia. Skitsofrenian uskotaan siis johtuvan useista mutaatioista eri geneeissä ja eri genomilokeroissa. Lisäksi Ruddin ym. (2015) tapauksitutkimus täydentää aiempaa tutkimusta erittäin varhain alkavan skitsofrenian mahdollisista geneettisistä taustatekijöistä, kuten kromosomipoikkeavuuksista. He raportoivat tapauksesta, jossa erittäin

varhain alkavaa skitsofreniaa sairastavan potilaan perimästä oli löydettävissä kolme suurta kromosomipoikkeavuutta.

Lisäksi suurella osalla skitsofreniapotilaista on ensimmäisen asteen sukulaisia, joilla esiintyy skitsofreniaspektrin häiriöitä (Mäki & Korhonen, 2016). Rovasalo (2021) lisää, että mikäli toinen vanhemmista sairastaa skitsofreniaa, noin joka kymmenes lapsi sairastuu elinaikanaan skitsofreniaan. Lisäksi identtisen kaksosen riski sairastua skitsofreniaan on noin 50 prosenttia, mikäli hänen kaksoissisaruksensa sairastaa skitsofreniaa. Erittäin varhain alkavaa skitsofreniaa sairastavien potilaiden vanhemmilla myös esiintyy skitsofrenian spektrin häiriöitä enemmän kuin aikuisiällä alkavan skitsofrenian potilailla (Nicolson ym., 2003). Nämä tulokset tukevat hypoteesia, jonka mukaan erittäin varhain alkavan skitsofrenian puhkeaminen johtuu ainakin osittain skitsofrenian suuremmasta esiintyvyydestä potilaan suvussa. Positiivisella psykiatrisella perhehistorialla on myös todettu olevan tilastollisesti merkitsevä yhteys skitsofrenian alkamisikään lapsilla ja nuorilla (Budisteanu ym., 2020; Nicolson ym., 2003). Psykiatristen sairauksien, kuten skitsofrenian esiintyminen ensimmäisen tai toisen asteen sukulaisilla korreloi varhaisemman puhkeamisen kanssa (Budisteanu ym., 2020).

Genetiikan tutkimus

Geenit ovat kromosomeihin pakkautuneen DNA-molekyylien emäsparijaksoja, jotka sisältävät ohjeet valkuaisaineiden muodostamiseen (Kaprio, 2014). Geneettinen vaihtelu voi ilmentyä perimässä eri tavoin, ja tavallinen muutos onkin vain yhden emäsparin monimuotoinen muutos (engl. *single nucleotide polymorphism*, SNP), mikä voi johtaa geenin koodaaman valkuaisaineen rakennemuutokseen. SNP:n selvittämistä hyödynnetään geneettisissä analyyseissä.

Skitsofrenian geneettisen tutkimuksen yksi muoto on sekvensointitutkimus, jossa selvitetään kaikkien geenien eksomien tai koko genomien emäsjärjestys (Suvisaari, 2014). Eksoni on se osa genomista, joka sisältää oleellimmän tiedon. Puolestaan yleisten alleelien eli saman geenin eri muunnosten löytämiseksi voidaan selvittää genotyypit, jolloin alleelien esiintyvyyseroja on mahdollista tutkia esimerkiksi tutkittavien ja verrokkien välillä (Kaprio, 2014). Näissä geenitekniikan tilastollisissa analyyseissä hyödynnettäviä menetelmiä ovat esimerkiksi additiivinen lineaarinen regressiomalli sekä varianssianalyysi (ANOVA).

Lisäksi geneettisessä tutkimuksessa hyödynnetään genomilaajuisia assosiaatiotutkimuksia (GWAS), joissa jotain tautia sairastavien koko perimän vaihtelun astetta verrataan verrokkien vastaavaan vaihtelun asteeseen (Kaprio, 2014). Yksi tärkeä osa GWAS:ia on aineiston laadunvarmistus sekä tutkittavista näytteistä että genotyyppitetyistä SNP:stä. GWAS-tutkimuksessa testataan yksittäisten geenimerkkien, kuten SNP:en korrelaatiota tutkittavaan ominaisuuteen tai tautiin, minkä vuoksi siinä sovelletaan useita tilastollisia testejä (Ripatti ym., 2014). Suvisaari (2018) lisää, että GWAS:t ovat tapaus-verrokkitutkimuksia, joissa jokaiselta tutkittavalta on analysoitu vähintään satojatuhansia geneettisiä polymorfismeja, joiden esiintyvyyttä vertaillaan tapauksia ja verrokkien välillä. Näitä tuloksia tarkastellessa etsitään tilastollisesti merkitseviä löydöksiä (Ripatti ym., 2014). Suvisaari (2018) lisää, että näissä tilastollisissa analyyseissä tehdään satojatuhansia testauksia, ja tulokset, jotka ovat genomilaajuisesti merkitseviä säilyvät tilastollisesti merkitseväinä senkin jälkeen, kun ne on suhteutettu tehtyjen tilastollisten testausten määrään, mikä edellyttää käytännössä huomattavan suurta tutkimusaineistoa. Tästä syystä tutkijat ovatkin muodostaneet GWAS:ien analysointia varten kansainvälisiä konsortioita, joista tunnetuin on *Psychiatric Genomics Consortium* (PGC).

1.3 Aivojen rakennemuutokset ja työmuistin toiminnot varhain ja erittäin varhain alkavassa skitsofreniassa

Työmuisti on lyhytkestoista, sekunneista minuutteihin kestävää aktiivista muistia (Carlson, 2014). Työmuisti sisältää aktiivisen tiedon ylläpitämisen ja kognitiivisen hallinnan mekanismeja, jotka ovat monimutkaisimman kognitiivisen käyttäytymisen perustana (Moser ym., 2018). Työmuistiin liittyvää hermosolutoimintaa on erityisesti otsalohkon etuosissa, mutta myös useat sekä pääläen- että ohimolohkon aivoalueista aktivoituvat työmuistia kuormittavissa tehtävissä (Mäntymaa ym., 2016). Carlson (2014) lisää, että myös muilla assosiativisilla aivokuorialueilla voi esiintyä aktivaatiota työmuistin toiminnan aikana. Chai ym., 2018 lisäävä, että muita työmuistin taustalla toimivia aivoalueita ovat myös esimerkiksi prefrontaalinen, cingulaarinen ja parietaalinen aivokuori. Näiden lisäksi myös subkortikaalisilla alueilla, kuten keskiaivoilla ja pikkuaivoilla on rooli työmuistin toiminnoissa.

Aiemmissa tutkimuksissa työmuistin puutteita onkin havaittu sekä varhain että erittäin varhain alkavaa skitsofreniaa sairastavilla potilailla (Frazier, 2018). Nykyiset tutkimukset viittaavatkin siihen, että varhain alkavaa skitsofreniaa sairastavilla nuorilla esiintyy suurempia viiveitä työmuistin toiminnassa (Chen ym., 2015). Myös Sahu ym. (2016) mainitsevat kirjallisuuskatsauksessaan skitsofreniapotilailla esiintyvän monenlaisia neurokognitiivisia häiriöitä, joista esimerkkinä on häiriöt työmuistin toiminnoissa. Varhain alkavan skitsofrenian potilailla esiintyvät kognitiiviset ja työmuistin puutteet ovat usein pysyviä (Frazier, 2018).

Aivojen rakenteellisten poikkeavuuksien ajatellaankin olevan vakiintunut piirre skitsofreniassa (Driver ym., 2013). Ominaista on aivojen harmaan aineen kokonaistilavuuden väheneminen aivokuorella, hippokampuksessa ja amygdalassa, ja aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet erittäin varhain alkavan skitsofrenian potilailla esiintyvän aivomuutoksia erityisesti nuoruusiässä. Skitsofreniaa sairastavilla henkilöillä on myös todettu toiminnallisesti merkittäviä muutoksia erityisesti aivojen otsa- ja ohimolohkojen hienorakenteessa sekä toiminnassa (Rovasalo, 2021). Tämä selittää ainakin osin muun muassa skitsofreniapotilailla ilmeneviä vaikeuksia työmuistin toiminnoissa. Skitsofreniassa esiintyvän työmuistin toiminnan vajeen ajatellaankin johtuvan laajalle levinneestä hermostollisesta tehottomuudesta (Deng, 2022).

Lisäksi aiemmissa tutkimuksissa erittäin varhain alkavan skitsofrenian potilailla on yleisesti raportoitu esiintyvän prefrontaalisen aivokuoren poikkeavuuksia (Ordóñez ym., 2015). Näiden poikkeavuuksien onkin katsottu vaikuttavan skitsofreniassa esiintyvien työmuistivajeiden taustalla. Lisäksi potilailla on raportoitu esiintyvän myös ohimolohkon volyymipoikkeavuuksia sekä ohimolohkon harmaan aineen vähenemistä. Nämä ohimolohkon poikkeavuudet ovat todennäköisesti osallisina normatiivisen toimintakyvyn heikkenemisessä, ja liittyvät työmuistin toimintaan, sillä työmuistia tarvitaan aina, kun yksilön on kyettävä pitämään mielessään merkittäviä tietoja, kuten ohjeita. Skitsofreniapotilaille onkin ominaista kyvyttömyys suunnistaa ennestään tuntemattomilla alueilla. Myös Hu ym. (2023) pyrkivät tunnistamaan varhain alkavan skitsofrenian potilaiden aivoverkkojen epänormaaleja toiminnallisia yhteyksiä, ja he havaitsivatkin tutkimuksessaan varhain alkavan skitsofrenian potilailla poikkeavuuksia muun muassa dorsolateraalilla prefrontaalilla aivokuorella, talamuksessa ja parahippokampuksessa sekä pikkuaivoissa ja ohimolohkossa.

Lisäksi skitsofreniaoireiden alkamisen varhaisempi ajankohta voi aiheuttaa häiriöitä hermosolujen normaalissa kehitysprosessissa, jonka seurauksena häiriöitä voi esiintyä abstraktin ajattelun ja tunteiden säätelyn lisäksi myös muistissa (Kendhari ym., 2016). Frazier (2018) lisää, että työmuisti kehittyy vielä myöhäislapsuudessa ja varhaisnuoruudessa, minkä vuoksi skitsofrenia voi vaikuttaa työmuistin kypsymiseen kognitiivisen kehityksen kriittisenä aikana. Skitsofreniapotilaiden kuvantamistutkimuksissa onkin todettu normaalikehityksestä poikkeavaa aivojen kehitystä, kuten juuri harmaan aineen katoa sekä valkean aineen kypsymisen poikkeamia (Mäki & Korhonen, 2016). Kendhari ym. (2016) lisäävät, että aivojen harmaan aineen väheneminen, epänormaali aivokuoren oheneminen ja aivokuoren pyramidineuronien synaptisten rakenteiden väheneminen ovatkin skitsofreniaa sairastavien aivoissa havaittuja löydöksiä.

2 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tämän kandidaatintutkielman tavoitteena on selvittää kirjallisuuden perusteella varhain ja erittäin varhain alkavalle skitsofrenialle altistavia perinnöllisiä ja geneettisiä tekijöitä. Lisäksi tutkielmassa selvitetään vaikuttaako varhain ja erittäin varhain alkava skitsofrenia yksilön työmuistin toimintaan.

Tutkimuksella etsitään vastauksia seuraaviin kysymyksiin:

1. Voiko perinnöllisyys ja erilaiset geneettiset tekijät lisätä alttiutta sairastua varhain tai erittäin varhain alkavaan skitsofreniaan?
2. Onko varhain tai erittäin varhain alkavalla skitsofrenialla yhteyttä yksilön työmuistin toimintaan?

3 MENETELMÄT

Tämä kandidaatintutkielma on toteutettu kirjallisuuskatsauksena. Aineistoksi valikoitui kahdeksan vuosina 2011–2023 julkaistua tieteellistä tutkimusartikkelia, joista neljä tarkasteli varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian perinnöllisiä ja geneettisiä tekijöitä. Muut neljä artikkelia käsitelivät varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian vaikutuksia yksilön työmuistin toimintoihin. Tämä luku käsittelee tiedonhaun prosessia ja tutkimusartikkelien valintaa sekä kuvailee tutkimusartikkeleiden tavoitteita, tutkittavia ja tutkimuksissa käytettyjä menetelmiä.

3.1 Tiedonhaku

Tiedonhaussa käytettiin EBSCO Databases, Google Scholar sekä PubMed -tietokantoja. Tutkimusartikkeleiden haussa käytettyjä hakusanoja olivat *childhood-onset schizophrenia, early-onset schizophrenia, very early-onset schizophrenia, working memory, neurocognitive profile, dna, genome, genetic variation, polygenic variation* sekä *familial liability*.

Tutkimusartikkeleiden valintaan vaikutti niiden saatavuus ja luotettavuus sekä julkaisuaikajankohta. Mukaan valikoitui vain vertaisarvioituja ja tieteellisissä lehdissä julkaistuja tutkimusartikkeleita. Varhain ja erittäin varhain alkavasta skitsofreniasta saatavaa tutkimustietoa on vielä suhteellisen vähän, mutta tähän tutkielmaan on pyritty valitsemaan tuoreita, 2010- ja 2020-luvulla julkaistuja tutkimusartikkeleita.

Sellaisia tutkimuksia, joiden tutkittavat olisivat olleet ainoastaan varhain tai erittäin varhain alkavan skitsofrenian diagnoosin omaavia potilaita, oli löydettävissä suhteellisen vähän. Tästä syystä osa tutkielman aineistosta käsittelee varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian potilaiden rinnalla myös aikuisällä alkavaa skitsofreniaa sekä autismin kirjon henkilöitä. Kuitenkin sellaiset tutkimukset suljettiin pois, joissa tutkittavilla ei ollut varhain tai erittäin varhain alkavan skitsofrenian diagnoosia tai he eivät vastanneet iältään varhain tai erittäin varhain alkavan skitsofrenian diagnoosin ikäkriteerejä. Seitsemässä tutkielmaan valitussa tutkimusartikkelissa potilaiden diagnoosit oli asetettu hyödyntäen DSM-III-R-, DSM-IV- sekä ICD-10- luokitusten diagnostisia kriteerejä (Ahn ym., 2016;

Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022; Kyriakopoulos ym., 2012; Loeb ym., 2018; Margari ym., 2011; Vyas ym., 2022). Yhdessä tutkimuksessa diagnoosin asettamisesta ei ollut tarkempaa mainintaa (White ym., 2010).

3.2 Tutkittavat ja menetelmät

Tutkimusten keskeiset tiedot tutkittavista, tavoitteista ja menetelmistä on esitetty taulukoissa 1 ja 2. Tämän kappaleen kaksi alalukua käsittelevät varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian taustalla olevia geneettisiä tekijöitä sekä skitsofrenian yhteyttä yksilöiden työmuistiin.

3.2.1 Varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian perinnöllisyys ja geneettiset tekijät

Tavoitteet

Kaikkien tutkimusten tavoitteena oli tarkastella varhain ja / tai erittäin varhain alkavien skitsofreniapotilaiden geneettisiä tekijöitä, joilla voisi olla yhteys skitsofrenian puhkeamiseen (Ahn ym., 2016; Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022; Margari ym., 2011). Tavoitteet poikkesivat spesifisyytensä sekä käytettyjen menetelmien osalta. Kolmen tutkimuksen tavoitteena oli etsiä yhteyksiä tiettyjen yksittäisten geneettisten tekijöiden vaikutuksista skitsofrenian puhkeamiseen (Ahn ym., 2016; Alfimova ym., 2023; Ershovan ym., 2022). Sitä vastoin yhden tutkimuksen tavoitteena oli tutkia laajemmin varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian taustalla vaikuttavaa perinnöllisyyttä, kuten psykiatristen häiriöiden esiintyvyyttä ja yleisyyttä tutkittavien perheessä ja suvussa sekä tarkistaa tilastollinen yhteys varhain tai erittäin varhain alkavan skitsofrenian yhteydestä näihin perinnöllisiin riskitekijöihin (Margari ym., 2011).

Lisäksi tutkimusaineistoon valituissa kahdessa tutkimuksessa tavoitteena oli myös selvittää, voiko tutkituista geneettisistä tekijöistä olla hyötyä erittäin varhain alkavan skitsofrenian sekä autismikirjon häiriön erotusdiagnostiikassa (Alfimova ym., 2023; Ershova

ym., 2022). Tässä tutkielmassa keskitytään kuitenkin vain tutkimusten tavoitteisiin selvittää juuri varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian perinnöllisyyttä ja geneettistä taustaa, minkä vuoksi tätä erotusdiagnostista asiaa ei käsitellä.

Tutkittavat

Kolmessa kirjallisuuskatsauksen tutkimuksessa tutkittavilla oli erittäin varhain alkavan skitsofrenian diagnoosi (Ahn ym., 2016; Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022), kun taas yhdessä tutkimuksessa tutkittavilla oli joko varhain alkavan tai erittäin varhain alkavan skitsofrenian diagnoosi (Margari ym., 2011). Margarin ym. (2011) tutkimuksen 21 tutkittavan joukosta viidellä oli erittäin varhain ja kuudellatoista varhain alkavan skitsofrenian diagnoosi. Diagnoosit on asetettu hyödyntäen ICD-10-luokitusta (Alfimova ym., 2023), DSM-IV-luokitusta (Margari ym., 2011), sekä ICD-10- että DSM-IV-luokitusta (Ershova ym., 2022) tai DSM-III-R- ja DSM-IV-luokitusta (Ahn ym., 2016).

Eniten tutkittavia oli Ahnin ym. (2016) tutkimuksessa, johon osallistui 133 tutkittavaa. Puolestaan vähiten tutkittavia oli Margarin ym. (2011) tutkimuksessa, johon osallistui vain 21 tutkittavaa. Kaikkiin tutkimuksiin osallistui kumpaakin sukupuolta edustavia tutkittavia (Ahn ym., 2016; Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022; Margari ym., 2011). Suurin hajonta miesten ja naisten välillä oli Alfimovan ym. (2023) tutkimuksessa, jossa naisia oli 17 % tutkittavista. Muissa tutkimuksissa naisten osuus vaihteli välillä 21–53 % (Ahn ym., 2016; Alfimova ym., 2023; Margari ym., 2011).

Tutkittavat olivat iältään 5–16-vuotiaita, kun taas verrokkit 5–40-vuotiaita (Ahn ym., 2016; Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022; Margari ym., 2011). Kolmessa tutkimuksessa kaikki tutkittavat olivat alle 18-vuotiaita (Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022; Margari ym., 2011), kun taas yhdessä tutkimuksessa tutkittavien iän sijasta oli mainittu vain oireiden alkamisikä, joka vaihteli välillä 4–12 ikävuotta (Ahn ym., 2016). Keskimääräiset oireiden alkamisiät olivat 10 vuotta (Margari ym., 2011), 8 vuotta (Ahn ym., 2016) sekä 2 vuotta (Alfimova ym., 2023). Ershovan ym. (2022) tutkimuksessa oireiden ilmaantumisen tai skitsofrenian puhkeamisen ajankohdasta ei ollut erillistä mainintaa. Kaikki tutkittavat oli rekrytoitu joko Euroopasta (Margari ym., 2011; Alfimova ym., 2023) tai kansallisesti osana muuta tutkimusta *National Institute of Mental Health* -tutkimuksesta (Ahn ym., 2016) sekä *Mental Health Research Center*:istä (Ershova ym., 2022).

Taulukko 1

Varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian perinnöllisyyttä ja geneettisiä tekijöitä käsitteleviä tutkimuksia

Tutkijat	Tutkittavat	Naisia / Miehiä	Iän keskiarvo ja (vaihteluväli) vuosina	Skitsofrenian alka- misikä ja (vaihtelu- väli) vuosina	Tavoitteet	Keskeiset menetelmät
Ahn ym. (2016)	N = 233 n = 133 erittäin varhain alkavan skitsofrenian diagnoosi, joista n = 69 valkoihaisia n = 103 terveet sisarukset, joista n = 51 valkoihaisia	45/55 % 50/50 %	– –	8 ± 4 –	Tutkia miten polygeeninen vaihtelu vaikuttaa skitsofrenian geneettiseen alttiuteen	SNP-genotyyppien määrittäminen DNA:sta Tilastolliset analyysit
Alfimova ym. (2023)	N = 375 n = 75 autismikirjon häiriö n = 75 erittäin varhain alkavan skitsofrenian diagnoosi n = 150 aikuisiällä alkava skitsofrenia n = 150 terveet verrokot	24/76 % 17/83 % 17/83 % 17/83 %	5.55 (± 3.07) 10.25 (± 3.53) 23.85 (± 3.92) 33.57 (± 7.15)	1.54 ± 1.25 2.23 ± 1.84 20.80 ± 2.06 –	Tutkia vaikuttavatko DRD2 rs2514218- ja ZNF804A rs1344706 -polymorfismien riskialleelit riskiin sairastua erittäin varhain alkavaan skitsofreniaan	DNA:n eristäminen laskimoverestä tai syljestä Genotyyppien ja alleelifrekvenssien määrittäminen DNA-näytteistä Tilastolliset analyysit
Ershova ym. (2022)	N = 204 n = 75 autismikirjon häiriö n = 43 erittäin varhain alkavan skitsofrenian diagnoosi n = 86 terveet verrokot	23/77 % 21/79 % 35/65 %	6 (± 3) 8 (± 3) 7 (± 2)	– – –	Tutkia ja vertailla ribosomaalisten toistojen pitoisuuksia leukosyyttien DNA:ssa	DNA:n eristäminen ja kvantifiointi rDNA-kopioiden määrän määrittäminen DNA-näytteistä NQH-tekniikkaa hyödyntäen Tilastolliset analyysit
Margari ym. (2011)	N = 41 n = 21 erittäin varhain tai varhain alkavan skitsofrenian diagnoosi n = 21 verrokot (migreenidiagnoosi)	43/57 % 52/58 %	11 (7–16) 11 (7–16)	10 –	Tutkia tilastollisia yhteyksiä varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian puhkeamiseen vaikuttavista perinnöllisistä tekijöistä	Haastattelut Tilastolliset analyysit

Huom. NQH = The Nonradioactive Quantitative Hybridization; SNP = Single Nucleotide Polymorphism

Tutkittavien ja verrokkien valinta

Tutkittavien valintaan vaikutti skitsofreniaoireiden alkamisikä, joka oli joko alle 13 vuotta (Ahn ym., 2016; Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022) tai alle 18 vuotta (Margarin ym., 2011). Tutkielman yhden tutkimusartikkelin (Ahn ym., 2016) yksityiskohtaiset tiedot sisäänottokriteereistä on kuvattu Ahnin ym. (2014) artikkelissa.

Kahdessa tutkimuksessa tutkittavilla esiintyviä skitsofrenialle tyypillisiä piirteitä arvioitiin positiivisten ja negatiivisten piirteiden arviointiasteikolla (Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022). Muita artikkeleissa mainittuja arvioinnin tukena hyödynnettyjä menetelmiä olivat Margarin ym. (2011) hyödyntämät *Wechsler Intelligence Scale for Children Revised*, *WISC-R*-mittari älykkyydosamäärän (IQ) arvioimiseksi sekä diagnoosin tukena käytetyt *Kiddie-Schedule for Affective Disorders-, Schizophrenia-Present and Lifetime Version* (K-SADS-PL) - ja *Child Behaviour Checklist* (CBCL) -menetelmät. Lisäksi Alfimova ym. (2023) mainitsevat, että jokaiselle osallistujalle tehtiin neurologinen tutkimus keskushermoston sairauksien poissulkemiseksi. Ahnin ym. (2016) tutkimuksessa puolestaan potilaita ja heidän saatavilla olevia ensimmäisen asteen sukulaisiaan haastateltiin aiemmin ja/tai nykyhetkellä esiintyvien psykiatristen häiriöiden selvittämiseksi. Tähän käytettiin strukturoituja psykiatrisia haastatteluja sekä hyödynnettiin *Autism Symptom Questionnaire* -lomaketta.

Tutkittavien poissulkukriteerejä olivat aivovauriosta johtuva älyllinen kehitysvammaisuus ja päihteiden väärinkäyttö (Alfimova ym. 2023) sekä autistiset oireet ja geneettiset poikkeavuudet (Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022). Lisäksi Ershovan ym. (2022) poissulkukriteereihin kuuluivat myös synnynnäiset aineenvaihduntahäiriöt sekä etenevät rappeutumissairaudet. Ahnin ym. (2016) tutkimukseen puolestaan valittiin vain sellaiset potilaat, joilla esiintyi selkeitä skitsofrenian positiivisia oireita, kuten harhaluuloja ja hallusinaatioita (Ahn ym., 2014), ja poissulkukriteerinä olivat lääketieteelliset tai neurologiset häiriöt sekä alle 70 älykkyydosamäärä. Lisäksi, jos saman perheen kahdella tai useammalla jäsenellä oli erittäin varhain alkavan skitsofrenian diagnoosi, vain yksi heistä hyväksyttiin tutkimukseen (Alfimova ym., 2023).

Kahdessa tutkimuksessa verrokkeina olivat terveet henkilöt (Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022). Yhdessä tutkimuksessa verrokkiryhmänä toimivat tutkittavien terveet sisarukset (Ahn ym., 2016) ja yhdessä migreenipotilaat, joilla ei esiintynyt psykiatrisia

oireita (Margari ym., 2011). Lisäksi kahdessa tutkimuksessa tutkimusryhmänä oli myös autismikirjon henkilöiden ryhmä (Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022). Näiden lisäksi Alfimovan ym. (2023) tutkimuksessa tutkittiin myös potilaita, joilla oli aikuisiällä alkavan skitsofrenian diagnoosi.

Alfimovan ym. (2023) tutkimuksen terveiden verrokkien sekä aikuisiällä alkavan skitsofrenian potilaiden ryhmä sovitettiin sukupuolen mukaan vastaamaan sekä autismikirjon henkilöiden että erittäin varhain alkavan skitsofrenian potilaiden ryhmää. Muiden tutkimusten verrokkiryhmät sovitettiin tutkittavien kanssa yhteen iän (Ershova ym., 2022) tai iän ja sukupuolen mukaan (Margari ym., 2011). Puolestaan Ahnin ym. (2016) tutkimuksen menetelmissä mainittiin vain, että verrokkiryhmä vastasi tutkittavia (Ahn ym., 2014). Alfimovan ym. (2023) tutkimuksen terveet verrokkit olivat iältään muiden tutkimusten (Ahn ym., 2016; Ershova ym., 2022; Margari ym., 2011) verrokkeja vanhempia (iältään yli 25-vuotiaita), sillä heidän tutkimuksessaan tutkittiin myös aikuisiällä alkavaa skitsofreniaa. Näin ollen tutkimuksen verrokkien kriteerinä oli, että he olivat iältään ohittaneet yleisen aikuisiällä alkavan skitsofrenian sairastumisiän (18–25 vuotta).

Osassa tutkimuksista oli myös esitelty tarkkoja verrokkeja koskevia poissulku-/sisäännotokriteerejä (Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022; Margari ym., 2011). Alfimovan ym. (2023) tutkimuksessa poissulkukriteerejä verrokeille olivat ensimmäisen asteen sukulaisella esiintyvä psykoosi tai autismikirjon häiriö sekä vajaa keskiasteen koulutus. Ershovan ym. (2022) tutkimuksen verrokkit valittiin puolestaan asiantuntijatason EEG:n visuaalisen analyysin ja aivojen vertailevan EEG-kartoituksen perusteella, kun taas Margarin ym. (2011) tutkimuksessa verrokeilla ei saanut olla todisteita psykiatrisista liitännäissairauksista, mutta heillä tuli olla migreenidiagnoosi kansainvälisen päänsärkyhäiriöluokituksen II painoksen (ICHD-II) mukaisesti.

Tutkimusmenetelmät

Yksi perinnöllisyyttä ja geneettisiä tekijöitä tarkastelevista tutkimuksista tutki varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian puhkeamisen taustalla vaikuttavia tekijöitä laajemmin sukuhistorian perusteella (Margari ym., 2011), kun taas kolme muuta tutkivat DNA:n yksittäisiä variantteja, alleeleja tai ominaisuuksia (Ahn ym., 2016; Alfimova ym., 2023;

Ershova ym., 2022). Tässä kappaleessa huomioitavaa on, että osa Ahnin ym. (2016) tutkimuksessa käytetyistä menetelmistä on kuvattu vain Ahnin ym. (2014) tutkimusartikkelissa, minkä vuoksi osa lähdeviittauksista viittaa tähän tutkimukseen.

Kolmessa kirjallisuuskatsauksen tutkimuksessa keskeisenä menetelmänä oli eristää ja tutkia DNA:ta (Ahn ym., 2016; Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022), kun taas Margarin ym. (2011) keskeisenä menetelmänä oli perheiden haastattelut tilastollisten menetelmien rinnalla. Tiedot psykiatristen sairauksien perhehistoriasta kerättiin käyttäen perhehistoriahaastattelumenetelmää, jossa vähintään yhtä perheenjäsentä, yleensä toista vanhemmista, haastateltiin sekä ensimmäisen että toisen asteen sukulaisia koskevien tietojen saamiseksi. Tietojen tarkkuuden maksimoimiseksi otettiin yhteyttä myös vähintään yhteen muuhun perheenjäseneseen sen ollessa mahdollista. Positiivista tai negatiivista sukuhistoriaa käytettiin skitsofrenian ja siihen liittyvien häiriöiden, affektiohäiriöiden, ahdistuneisuushäiriöiden, päihteiden väärinkäytön/riippuvuuden, persoonallisuushäiriöiden ja kaikkien tarkemmin määrittelemättömien mielenterveyshäiriöiden perinnöllisen kuormittavuuden dikotomisena indikaattorina. Näiden lisäksi kerättiin muita tietoja, jossa hyödynnettiin muunnettua versiota *Developmental Scale* –asteikosta.

Kahdessa tutkimuksessa keskeisenä menetelmänä oli eristää DNA:ta joko laskimoverestä (Ershova ym., 2022) tai syljestä (Alfimova ym., 2023). Ershova ym. (2022) hyödynsivät *The Nonradioactive Quantitative Hybridization* (NQH) -tekniikkaa rDNA:n kopiolukujen määrittämiseen DNA-näytteistä. Alfimova ym. (2023) puolestaan vertailivat tutkittavien ja verrokkien DNA:sta määrittämiään genotyyppi- ja alleelifrekvenssejä hyödyntämällä tilastollisia analyysejä. Ahnin ym. (2016) tutkimuksen keskeisenä menetelmänä oli puolestaan määrittää tutkimuskohteena olevat SNP-genotyypit tutkittavien DNA:sta. DNA puhdistettiin joko perifeerisen veren leukosyyteistä tai Epstein-Barr-viruksella transformoiduista immortalisoiduista lymfoblastoidisoluihin käyttämällä QIAamp DNA Extraction Kit -pakettia (Ahn ym., 2014). Genotyypin määrittäminen suoritettiin hyödyntäen Illumina Human tai HumanOmni 2.5S BeadChips –laitteita. Lisäksi nämä tutkimuskohteeksi valitut SNP:t valikoituivat hyödyntämällä *Psychiatric Genetic Consortium*:issa julkaistuja skitsofrenian (PGC-SCZ) sekä autisismikirjon häiriön (PGC-ASD) GWAS-analyysejä. Valikoiduista SNP:eistä muodostettiin erilaisia joukkoja tarkastelun ja vertailun tekemistä varten tutkittavien ja verrokkien välillä. Yksi näistä joukoista sisälsi PGC-SCZ:n kahdeksankymmentä tärkeintä ja eniten merkittävintä SNP:tä. Tutkimuksen

laadunvalvonta suoritettiin hyödyntäen Plink v. 1.07:ää. Vertailuun ja tarkasteluun hyödynnettiin tilastollisia menetelmiä.

Kaikki tutkimukset hyödynsivät tilastollisia menetelmiä (Ahn ym., 2016; Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022, Margari ym., 2011). Margarin ym. (2011) tilastolliset analyysit tehtiin hyödyntämällä Khiin neliötä, Fisherin testiä ja Stata MP for Mac Os 10 –ohjelmaa. Alfimovan ym. (2023) hyödyntämiä menetelmiä olivat puolestaan Pearsonin χ^2 -testi, post hoc –vertailut sekä ANOVA-menetelmä. Ershovan ym. (2022) tutkimuksen tilastollinen käsittely suoritettiin StatPlus-, Statgraphics- ja MedCalc-ohjelmilla ja Ahn ym. (2016) puolestaan hyödynsivät tilastollisina menetelminä EIGENSOFT1-ohjelmaa, MACH-ohjelmistoa, PBAT-ohjelmistoa sekä Nagelkerken pseudon R^2 :ta. Lisäksi tutkittavien ja heidän sisarusensa polygeenisten pistemäärien vertailuun käytettiin lineaarisia sekamalleja hyödyntäen SAS-ohjelmistoa. Moninaisen etnisen taustan vuoksi analyysit suoritettiin kaikista tutkittavista sekä vain valkoihoisista erikseen.

3.2.2 Varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian vaikutukset työmuistiin

Tavoitteet

Kaikkien tutkimusten tavoitteena oli tarkastella varhain ja / tai erittäin varhain alkavien skitsofreniapotilaiden suoriutumista erilaisissa työmuistia testaavissa tehtävissä (Kyriakopoulos ym., 2012; Loeb ym., 2018; Vyas ym., 2022; White ym., 2010). Tavoitteet poikkesivat spesifisyytensä sekä käytettyjen menetelmien osalta. Vyas ym. (2022) tavoitteena oli tutkia varhain alkavan skitsofrenian ja heidän sairastumattomien sisarusensa neurokognitiivisia profiileja. Kyriakopoulos ym. (2012) puolestaan keskittyivät selvittämään, onko dorsolateraalinen prefrontaalisen aivokuoren (DLPFC) aktivoituminen ja toiminnallisuus heikentyneet työmuistin aikana potilailla, joilla on varhain alkava skitsofrenia. Aktivoitumisen ja toiminnallisuuden tutkimisella haluttiin saada selville, miten DLPFC aktivoituu ja on yhteydessä muiden aivoalueiden kanssa, sillä tiedettiin, että DLPFC:llä on keskeinen rooli työmuistin toimintoja tukevassa aivokuoren ja aivokuoren alaisten alueiden verkostossa.

Myös Loeb ym. (2018) tutkivat työmuistin neuraalisia korrelaatioita erittäin varhain alkavassa skitsofreniassa. Tutkimuksessa tutkittiin aivojen aktivaatiota ja toiminnallista

kytkeytyneisyyttä aikuisilla erittäin varhain alkavan skitsofrenian diagnoosin omaavilla potilailla. White ym. (2010) taas arvioivat skitsofreniaa sairastavien lasten ja nuorten verbaalisen ja visuospatiaalisen työmuistin suorituskykyä. Tavoitteena oli testata näitä työmuistin eri osatekijöitä käyttämällä kahta erillistä, mutta toisiinsa liittyvää työmuistia testaavaa tehtävää. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin myös verbaalisen ja visuospatiaalisen työmuistin tehtävissä suoriutumisen kehityskulkuja. On kuitenkin huomioitavaa, että tässä tutkielmassa käsitellään kuitenkin vain tutkittavien suoriutumista näissä verbaalisen ja visuospatiaalisen työmuistin tehtävissä tutkimuksen tekohetkellä.

Tutkittavat

Kahdessa kirjallisuuskatsauksen työmuistia käsittelevässä tutkimuksessa tutkittavilla oli varhain alkavan skitsofrenian diagnoosi (Kyriakopoulos ym., 2012; Vyas ym., 2022) ja yhdessä erittäin varhain alkavan skitsofrenian diagnoosi (Loeb ym., 2018). Lisäksi yhdessä tutkimuksessa ei ollut mainintaa diagnooseista tai niiden määrittämisestä, mutta tutkittavat olivat iältään 8–19-vuotiaita eli he vastasivat iältään joko varhain tai erittäin varhain alkavan skitsofrenian ikäjakaumalle tyypillisen ikäisiä (White ym., 2010). Diagnoosit on asetettu hyödyntäen DSM-IV (Kyriakopoulos ym., 2012; Vyas ym., 2022) tai DSM-IV ja DSM-III-R diagnostisia kriteereitä (Loeb ym., 2018). Lisäksi Whiten ym. (2010) tutkimuksessa mainittiin, että kahdenkymmenenkuuden tutkittavan joukosta kahdellakymmenellä oli skitsofrenian diagnoosi, neljällä skitsoaffektiivinen häiriö ja kahdella skitsofreniamuotoinen häiriö.

Eniten tutkittavia oli Loebin ym. (2018) tutkimuksessa, johon osallistui 32 tutkittavaa. Puolestaan vähiten tutkittavia oli Kyriakopoulosin ym. (2012) tutkimuksessa, jossa tutkittavia oli 25. Kaikkiin tutkimuksiin osallistui sekä naisia että miehiä (Kyriakopoulos ym., 2012; Loeb ym., 2018; Vyas ym., 2022; White ym., 2010). Suurin hajonta miesten ja naisten välillä oli Whiten ym. (2010) tutkimuksessa, jossa tutkittavista naisia oli 65 %. Muissa tutkimuksissa naisten osuus vaihteli välillä 44–59 % (Kyriakopoulos ym., 2012; Loeb ym., 2018; Vyas ym., 2022). Tutkimuksissa tutkittavat olivat iältään 8–22-vuotiaita, kun taas verrokkit 8–23-vuotiaita (Kyriakopoulos ym., 2012; Loeb ym., 2018; Vyas ym., 2022; White ym., 2010). Kahdessa tutkimuksessa kaikki tutkittavat olivat alle 18-vuotiaita (Kyriakopoulos ym., 2012; White ym., 2010), kun taas yhdessä tutkimuksessa tutkit-

tavien iät vaihtelivat 20–22 välillä (Loeb ym., 2018) ja toisessa iät vaihtelivat 16–18 välillä (Vyas ym., 2022). Lisäksi White ym. (2010) jakoivat tutkittavat vielä kolmeen alaluokkaan iän perusteella; 8–12-vuotiaat, 13–15-vuotiaat ja 16–19-vuotiaat.

Kirjallisuuskatsauksen kahden tutkimuksen tutkittavat on rekrytoitu Lontoosta (Kyriakopoulos ym., 2012; Vyas ym., 2022). Yhdessä tutkimuksessa tutkittavat on puolestaan rekrytoitu kansainvälisesti osana *National Institute of Mental Health*:in pitkittäistutkimusta (Loeb ym., 2021). Whiten ym. (2010) tutkimuksessa ei ole mainintaa tutkittavien rekrytoimisesta. Lisäksi kahdessa tutkimuksessa tutkittavat valittiin aiemmin toteutuneesta tutkimuksesta (Loeb ym., 2018; Vyas ym., 2022). Loebin ym. (2018) tutkimukseen valittiin 55 potilaan satunnaisotos alkuperäisen tutkimuksen 133 potilaan joukosta, mutta ennen lopullista koetta 23 potilasta jouduttiin sulkemaan pois, sillä he eivät kyenneet suorittamaan työmuistintestivä. Vyas ym. (2022) tutkimusjoukko puolestaan vastasi aieman tutkimuksen otosta.

Taulukko 2

Varhain ja erittäin varhain alkavaa skitsofreniaa sekä työmuistia käsitteleviä tutkimuksia

Tutkijat	Tutkittavat	Naisia / Miehiä	Iän keskiarvo ja (vaihtelu- väli) vuosina	Skitsofrenian keston kes- kiarvo ja (vaihtelu- väli) vuosina	Tavoitteet	Keskeiset menetelmät
Kyriakopoulos ym. (2012)	N = 45 n = 25 varhain alkavan skitsofrenian diagnoosi	44/56 %	16.1	1.3	Tutkia DLPFC-aktivaatiota ja toiminnallista liitettävyyttä työ- muistia kuormittavien tehtävien aikana	fMRI
	n = 20 terveet verrokot	40/60 %	16.3	–		<i>Two-back</i> -testi PPI-analyysi Tilastolliset analyysit
Loeb ym. (2018)	N = 101 n = 32 aikuiset, joilla erittäin varhain al- kavan skitsofrenian diagnoosi	50/50 %	21.3 (± 1.1)	11.3 (± 1.1) ¹	Tutkia aivojen neuraalista akti- vaatiota ja funktionaalista kyt- keytyneisyyttä työmuistia tes- taavien tehtävien aikana	fMRI
	n = 30 sisarukset	43/67 %	19.4 (± 0.8)	–		<i>N-back</i> -testi
	n = 39 terveet verrokot	46/54 %	20.0 (± 0.7)	–		Neurokuvantamisanalyysit Tilastolliset analyysit
Vyas ym. (2022)	N = 62 n = 31 varhain alkavan skitsofrenian diagnoosi	55/45 %	17.34 (± 1.3)	1.96 (± 1.5)	Tutkia ja vertailla tutkittavien ja heidän sisarustensa neurokogni- tiivisia profiileja	<i>Dipit Span</i> -testi
	n = 31 sisarukset	35/65 %	19.25 (± 3.97)	–		Tilastolliset analyysit
White ym. (2010)	N = 63 n = 26 erittäin varhain tai varhain alkavan skitsofrenian, skitsoaffektiivisen häiriön tai skitsofreniamuotoisen häiriön diag- noosi ²	35/65 %	14.8	–	Tutkia ja arvioida verbaalisen ja visuospatiaalisen työmuistin suorituskyvyn kehittymistä tutkittavilla	SIRP:n verbaalisen ja visuospati- aalisen paradigman muokatut versiot
	n = 37 terveet verrokot	41/59 %	14.5	–		Tilastolliset analyysit

Huom. ¹Skitsofrenian kesto määritetty olevan oireiden ensimmäisestä raportoinnista toiminnallisen magneettikuvauksen päivämäärään kulunut aika. ²Tutkittavat ja verrokot oli jaettu iän mukaan vielä kolmeen alaluokkaan iän perusteella, jotka olivat 8–12-vuotiaat, 13–15-vuotiaat ja 16–19-vuotiaat. DLPFC = The Dorsolateral Prefrontal Cortex; fMRI = Functional Magnetic Resonance Imaging; PPI = Psychophysiological Interaction; SIRP = Sternberg Item Recognition Paradigm

Tutkittavien ja verrokkien valinta

Tutkittavien valintaan vaikutti skitsofreniaoireiden alkamisikä, joka oli joko alle 18 (Kyriakopoulos ym., 2012) tai alle 13 vuotta (Loeb ym., 2018) tai 13–18 vuotta (Vyas ym., 2022). Yhdessä tutkimuksessa alkamisikästä ei ollut mainintaa, mutta tutkittavat olivat iältään 8–19-vuotiaita, ja heillä oli ajankohtaisia skitsofreniaoireita (White ym., 2010). Tutkittavien skitsofreniaoireita arvioitiin hyödyntämällä positiivisten ja negatiivisten oireiden asteikkoa (PANSS-asteikkoa) kaikissa tutkimuksissa (Kyriakopoulos ym., 2012; Loeb ym., 2018; Vyas ym. 2022; White ym. 2010).

Muita tutkittavien arviointiin hyödynnettyjä menetelmiä olivat kaikille tutkittaville tehty diagnostinen arvio hyödyntäen *Kiddie-SADS-PL*:ää (White ym., 2010) sekä *Chlorpromazine Equivalents* (CPVE) -menetelmä arvioimaan nykyistä ja kumulatiivista antipsykoottiaaltistusta (Kyriakopoulos ym., 2012). Vyas ym. (2022) puolestaan hyödynsivät *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised* (WAIS-R) -mittaria sekä lapsille suunnatun *Wechsler Intelligence Scale for Children, 3rd edition* (WISC-III) -mittaria älykkyysosamäärän arvioimiseksi. Lisäksi Kyriakopoulos ym. (2012) hyödynsivät kaikkien osallistujien arvioinnissa WRAT3-testiä yleisen älyllisen kyvykkyyden arvioimiseksi sekä Annetten kärtisyysasteikkoa käsien dominanssin arvioimiseksi. White ym. (2010) puolestaan hyödynsivät kliinisinä lisämittareina *The Modified Premorbid Adjustment Scale* -sopeutumisasiasteikkoa sekä *Anchored Brief Psychiatric Rating Scale for Children* -arviointiasteikkoa sekä sosioekonomisen aseman arviointiin *Hollingshead Four-Factor*-indeksiä.

Kaikissa tutkimuksissa verrokkiryhmänä olivat terveet henkilöt (Kyriakopoulos ym., 2012; Loeb ym., 2018; Vyas ym., 2022; White ym., 2010), joista kahdessa tutkimuksessa terveiden verrokkien ryhmänä toimi tutkittavien sisarukset (Vyas ym., 2022; Loeb ym., 2018). Kuitenkin Loebin ym. (2018) tutkimuksessa oli sisaruksia sisältävän verrokkiryhmän lisäksi myös terveiden verrokkien ryhmä. Kolmessa tutkimuksessa mainittiin, että verrokkit valittiin vastaamaan tutkittavien ikää ja sukupuolta (Kyriakopoulos ym., 2012; Loeb ym., 2018; White ym., 2010). Lisäksi kahdessa tutkimuksessa verrokkit vastasivat tutkittavia myös vanhempien sosioekonomisen aseman osalta (Kyriakopoulos ym., 2012; Loeb ym., 2018). Vyas ym. (2022) puolestaan mainitsivat vain, että verrokkit valittiin vastaamaan tutkittavia ilman tarkempia tietoja.

Kahdessa tutkimuksessa oli mainittu tarkkaan kaikkia osallistujia koskevat poissulkukriteerit (Kyriakopoulos ym., 2012; White ym. 2010). Nämä olivat päävamman, elämän ajan kestänyt DSM-IV:n määritelmän mukainen päihderiippuvuus, DSM-IV:n määritelmän mukainen päihteiden väärinkäyttö tutkimukseen osallistumista edeltäneiden kuuden kuukauden aikana, muu aiempi päihderiippuvuus, mikä tahansa samanaikainen sairaus tai perinnöllinen neurologinen häiriö sekä heikko akateeminen suoriutuminen ennen sairastumista. Loebin ym. (2018) tutkimuksessa puolestaan tutkittavien poissulkukriteerinä oli lääketieteellisen tai neurologisen sairauden esiintyvyys, päihteiden käyttö tai alle 70 älykkyyssosamäärä ennen psykoosin puhkeamista. Lisäksi tässä tutkimuksessa tutkimusjoukon ulkopuolelle jäi 23 nuorempaa (iän vaihteluväli 17 ± 7.4) erittäin varhain alkavan skitsofrenian diagnoosin omaavaa potilasta, sillä he eivät kyenneet suorittamaan tehtäviä sen jälkeen, kun he olivat harjoitelleet sen suorittamista kahdesti.

Verrokkien poissulkukriteerinä oli psykiatriset häiriöt sekä psykoosit ensimmäisen asteen sukulaisilla (Kyriakopoulos ym., 2012; Loeb ym., 2018; White ym., 2010) sekä viitteet aiemmasta tai nykyisestä psykiatrisesta häiriöstä tai skitsofreniasta sekä elämänajan kestäneistä lääketieteellisistä ongelmista (Loeb ym., 2018; White ym., 2010). Lisäksi kahdessa tutkimuksessa mukana oleville sisarusryhmille kriteerinä oli, ettei heillä esiintynyt psykiatrisia häiriöitä (Loeb ym., 2018; Vyas ym., 2022).

Tutkimusmenetelmät

Kaikissa työmuistin toimintaa tutkivissa tutkimuksissa hyödynnettiin työmuistia kuormittavia testejä, joissa suoriutumista vertailtiin tutkittavien ja verrokkien välillä. (Kyriakopoulos ym., 2012; Loeb ym., 2018; Vyas ym., 2022; White ym., 2010). Lisäksi kahdessa tutkimuksessa hyödynnettiin toiminnallista magneettikuvausta (fMRI) ja sen avulla hankittuja neuroanatomisia kuvia (Kyriakopoulos ym., 2012; Loeb ym., 2018). Näissä tutkimuksissa tutkittavat tekivät työmuistin tehtäviä fMRI-kuvauksen aikana, mikä mahdollisti aivojen toiminnan tutkimisen työmuistikuormituksen aikana.

Kyriakopoulosin ym. (2012) työmuistia testaava tehtävä oli *two-back*-testi, jossa osallistujille esitettiin kirjaimia yksi kerrallaan, ja heidän tuli ilmoittaa, vastaako kyseinen kirjain kirjainta, joka heille oli esitetty kaksi kirjainta aikaisemmin. Loeb ym. (2018) puolestaan hyödynsivät *n-back* -testiä, joka oli suunniteltu testaamaan osallistujien työmuistin suorituskykyä kolmella eri vaikeustasolla, joissa muistin kuormituksen määrä vaihteli.

Molemmissa tutkimuksissa tutkittavat saivat harjoitella tehtävää ennen varsinaista testiä, millä varmistettiin, että he olivat ymmärtäneet ohjeet (Kyriakopoulos ym., 2012; Loeb ym., 2018). Kyriakopoulos ym. (2012) hyödynsivät lisäksi psykofysiologista vuorovai-
kutusanalyysiä (PPI) mittaamaan veren happipitoisuudesta riippuvaa signaalia DLPFC:n eli dorsolateraalisen prefrontaalisen aivokuoren toiminnan arvioimiseksi työmuistia testaavan tehtävän aikana. Loeb ym. (2018) puolestaan suorittivat myös toiminnalliset aktiivaatio- ja liitettävyyksianalyysit aivojen toiminnan arvioimiseksi.

Vyas ym. (2022) hyödynsivät useita eri menetelmiä neljän eri kognitiivisen osa-alueen (muisti, työmuisti, tarkkaavaisuus, toiminnanohjaus) tutkimiseen. Muistia arvioitiin *California Verbal Learning Test*- ja *Wechsler Memory Scale-Revised* –menetelmien avulla, työmuistin toimintaa *Digit Span* -testillä ja tarkkaavaisuutta *Trail Making test* (TMT) *part A* -, *Degraded-Stimulus Continuous Performance Test*- sekä *Span of Apprehension* -menetelmien avulla. Lisäksi toiminnanohjausta arvioitiin *Wisconsin Card Sorting Task*- sekä *TMT part B* -menetelmien avulla. Työmuistin toimintaa testaavassa *Digit Span* -testissä tutkittavien tuli muistaa kuulemansa numerosarjat ja toistaa ne joko samassa tai päinvas-
taisessa järjestyksessä.

White ym. (2010) puolestaan hyödynsivät *Sternberg Item Recognition Paradigm* (SIRP) -paradigman verbaalisen ja visuospatiaalisen muokattuja versioita, jotka testasivat työmuistin kuormitusta. Verbaalista työmuistia testaavassa tehtävässä tutkittavien tuli muistaa ja tunnistaa heille esitetyt numerot, kun taas visuospatiaalisen työmuistin tehtävässä tutkittavien tuli muistaa heille näytetyt pisteet eri sijainneissa näytöllä. Nämä verbaalisen ja visuospatiaalisen SIRP:n tehtävät sisälsivät useamman muistia testaavan tehtävän. Tehtävät satunnaistettiin eri työmuistikuormitusten tasapainottamiseksi, ja ne ohjelmoitiin hyödyntämällä E-Primeä. Lopputulosmittareihin kuuluivat vasteaika (RT) ja tarkkuus kunkin vastauksen osalta. Tutkimuksen käyttäytymistiedot on kerätty osana laajempaa tutkimusta, jossa arvioitiin työmuistiin liittyvää toiminnallista kytkeytyvyyttä. Joitakin kuvantamiskomponentin tietoja ei voitu käyttää pään liikkeen tai muiden saatujen epäso-
pivien kuvatuloksien vuoksi, erityisesti nuorempien tutkittavien osalta. Tutkimus sisältää kuitenkin pätevät käyttäytymistiedot kaikilta osallistuneilta tutkittavilta. Lisäksi tässä tutkimuksessa tutkijat huomasivat iällä olevan epälineaarisia vaikutuksia tehtävän suorittamiseen, minkä vuoksi tutkittavat jaettiin vielä kolmeen ikäryhmään: 8–11-vuotiaat, 12–15-vuotiaat sekä 16-vuotiaat ja tätä vanhemmat.

Tilastollisia analyysejä hyödynnettiin jokaisessa tutkimuksessa (Kyriakopoulos ym., 2012; Loeb ym., 2018; Vyas ym., 2022; White ym., 2010). Kyriakopoulosin ym. (2012) tutkimuksessa tilastollisia analyysejä hyödynnettiin muun muassa tehtävien suoriutumisen ryhmien välisien erojen tutkimisessa, jolloin tarkkuus ja vasteaika olivat riippuvaisia muuttujia. fMRI:stä saadut anatomiset kuvat ja niiden analysointi toteutettiin hyödyntämällä SPM8-ohjelmistoa (Statistical Parametric Mapping). Lisäksi kolme tutkimusta hyödynsivät yhtenä tilastollisena menetelmänään ANOVA-menetelmää (Loeb ym., 2018; Vyas ym., 2022; White ym., 2010).

4 TULOKSET

Tämän kandidaatintutkielman keskeiset tulokset perustuvat kahdeksaan tieteelliseen tutkimusartikkeliin, jotka tutkivat varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian perinnöllisyyttä ja geneettisiä tekijöitä sekä skitsofrenian vaikutusta työmuistin toimintaan. Tulokset on jaettu kahteen osaan tutkimuskysymysten perusteella.

4.1 Varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian perinnöllisyys ja geneettiset tekijät

Kaikissa tutkimuksissa havaittiin yhteys tiettyjen geneettisten tekijöiden tai perinnöllisen alttiuden ja varhain tai erittäin varhain alkavan skitsofrenian puhkeamisella (Ahn ym., 2016; Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022; Margari ym., 2011).

Kolmessa tutkimuksessa havaittiin, että tutkittavien genotyypit erosivat tutkitun geneettisen tekijän osalta verrokkiryhmästä (Ahn ym., 2016; Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022). Ahn ym. (2016) havaitsivat tutkimuksessaan, että tutkittavilla oli korkeammat geneettiset riskipisteet sekä skitsofrenian että autismin suhteen verrattuna heidän sisarusiinsa. Tutkimuksessa havaittiin, että skitsofrenian polygeeninen riskipistemäärä, joka luotiin valitsemalla *Psychiatric Genomics Consortium*:in skitsofrenian GWAS-tutkimuksista kahdeksankymmentä geneettistä varianttia, ennusti tehokkaasti erittäin varhain alkavan skitsofrenian esiintymistä. Lisäksi, kun etnisen taustan vaikutuksia haluttiin vähentää ja analyysi tehtiin vain valkoihoisilla, lopullisesta analyysistä löydettiin vain yksi merkitsevä pysynyt geneettinen variantti. Tämä erosi hieman kaikista tutkittavista tehdyistä analyyseistä, jossa löydettiin kuusi merkitsevää geneettistä varianttia.

Alfimovan ym. (2023) tutkimuksessa puolestaan havaittiin, että ryhmät erosivat toisistaan merkitsevästi DRD2:n riskialleelin C frekvenssissä. Erittäin varhain alkavan skitsofrenian diagnoosi vastasi noin 40 prosenttia pienempää todennäköisyyttä kantaa riskialleelia. Myös DRD2-genotyyppien frekvensseissä oli merkitsevä ero ryhmien välillä. Ryhmät eivät kuitenkaan eronneet toisistaan ZNF804A:n alleelien tai genotyyppien frekvenssissä. Lisäksi tutkimuksessa havaittiin, että DRD2:n T-alleelin, jonka oletetaan suojaavan skit-

sofrenialta yleisesti, esiintyvyys oli suurempi erittäin varhain alkavan skitsofrenian potilailla verrattuna aikuisiällä alkavaan skitsofreniaan ja terveisiin kontrolleihin. Tässä tutkimuksessa havaittiin myös, että ZNF804A:n riskialleeli A liittyi erittäin varhain alkavan skitsofrenian potilaiden negatiivisten oireiden vakavuuteen, ja siten ZNF804A:lla on osuutta skitsofrenian vaikeiden muotojen kehittymiseen.

Ershovan ym. (2022) tutkimuksessaan tekemä havainto skitsofreniapotilaiden poikkeavista geneettisistä tekijöistä oli, että erittäin varhain alkavan skitsofrenian potilaiden DNA sisälsi merkittävästi suuremman määrän rDNA-kopioita verrattuna autismikirjon häiriön henkilöiden ja terveiden verrokkien DNA:han. Margari ym. (2011) puolestaan löysivät tilastollisen yhteyden varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian diagnoosin omaavilla potilailla ja heidän sukulaisillaan esiintyvän skitsofrenian tai siihen liittyvien häiriöiden ja persoonallisuushäiriöiden välillä. Sukulaisten psykiatristen sairauksien ja skitsofrenian sairastumisriskin välillä oli tilastollisesti merkitsevä yhteys. Lisäksi havaittiin, että puolella tutkittavista sukurasitus tuli molempien vanhempien suvusta. Kuitenkin skitsofrenia ja muut psykoottiset häiriöt koskivat vain toisen asteen sukulaisia. Sitä vastoin ahdistuneisuus- ja persoonallisuushäiriöt koskivat vain tutkittavien vanhempia, ja mielialahäiriöt, huumeiden väärinkäyttö ja tarkemmin määrittelemättömät psykiatriset häiriöt koskivat sekä vanhempia että muita sukulaisia. Huomioitavaa on, että tutkimuksen otoksessa tutkittavien vanhemmilla oli diagnosoitu vain persoonallisuushäiriöitä skitsofrenian ja siihen liittyvien häiriöiden sijaan.

4.2 Varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian vaikutukset työmuistiin

Kaikissa tutkimuksissa havaittiin, että varhain ja erittäin varhain alkava skitsofrenia vaikuttaa yksilön työmuistiin ja sen toimintoihin (Kyriakopoulos ym., 2012; Loeb ym., 2018; Vyas ym., 2022; White ym., 2010).

Kahdessa tutkimuksessa havaittiin poikkeavaa aivotoimintaa fMRI-kuvauksen aikana tehdyissä työmuistin tehtävissä (Kyriakopoulos ym., 2012; Loeb ym., 2018). Kummasakin tutkimuksessa havaittiin, että tutkittavilla esiintyi dorsolateraalisen prefrontaalisen aivokuoren (DLPFC) alhaisempaa aktivoitumista verrokkiryhmään nähden. Lisäksi varhain alkavan skitsofrenian potilailla esiintyi alhaisempaa aktivaatiota aivojen etuosassa

sekä pihtipoimun etualueella (engl. *anterior cingulate cortex*, ACC) (Kyriakopoulos ym., 2012). Tutkittavilla esiintyi myös DLPFC:n, ACC:n ja alemman parietaalilohkon keskimmäisen takaraivopoimun välisen kytkeytyvyyden alhaisempaa toimintaa sekä DLPFC:n toiminnan heikentynyttä aktivaatiota työmuistiverkossa. Loeb ym. (2018) puolestaan havaitsivat, että tutkittavilla esiintyi merkittävästi alhaisempaa aktivoitumista myös posteriorisissa parietaalisissa aivokuoren osissa, pikkuaivoissa ja häntätumakkeessa. Lisäksi tutkittavilla havaittiin vähentynyttä frontoparietaalista ja kortikostriataalista funktionaalista liitettävyyttä verrokkeihin nähden.

Varhain alkavan skitsofrenian potilailla esiintyi myös yleistä neurokognitiivista vajetta verrattuna heidän sisaruksiinsa (Vyas ym., 2022). Potilailla havaittiin huomattavasti suurempia vajeita erityisesti juuri työmuistin toiminnoissa, tarkkaavaisuudessa sekä toiminnanohjauksessa. Lisäksi tutkimuksessa havaittiin, että varhain alkavan skitsofrenian potilaat eivät suoriutuneet täysin yhteneväisesti testeissä, vaan suoriutuminen vaihteli myös alkamisiän mukaan; varhaisella skitsofrenian puhkeamisella oli enemmän yhteyttä muistin häiriöihin kuin myöhäisemmällä puhkeamisella. Myös Loebin ym. (2018) tutkimuksessa havaittiin, että erittäin varhain alkavan skitsofrenian potilaat saivat kaikissa tehtävissä huomattavasti huonommat pisteet kuin verrokkiryhmän osallistujat. White ym. (2010) puolestaan havaitsivat, että potilaat suoriutuivat verbaalisista työmuistitehtävistä huomattavasti huonommin kuin verrokkit kaikissa kolmessa tutkitussa ikäryhmässä. Samansuuntaisia tuloksia saatiin visuospatiaalista työmuistia testaavassa tehtävässä, lukuun ottamatta nuorinta ikäryhmää, joiden suoriutuminen oli suhteettoman paljon huonompi verbaalisessa työmuistitehtävässä kuin visuospatiaalisessa tehtävässä.

White ym. (2010) suorittivat useita tilastollisia analyysejä saatujen tulosten arvioimiseksi. Verbaalista työmuistia testaavassa tehtävässä havaittiin, että kaikissa kolmessa ikäryhmässä työmuistikuormituksen ja diagnoosin välinen yhteys oli tilastollisesti merkitsevä. Toisin kuin verbaalisen työmuistin tehtävissä, visuospatiaalisen tehtävien tuloksissa ei havaittu merkitsevää ikäryhmävaikutusta. Kuitenkin kuormituksella ja diagnoosilla oli merkitsevä vaikutus kahdessa vanhemmassa ikäryhmässä. Puolestaan nuorimmassa ikäryhmässä diagnoosilla ei kuitenkaan ollut merkitsevää vaikutusta. Potilailla esiintyi sekä koodaus- että käsittelyhäiriöitä niin verbaalisen kuin visuospatiaalisen työmuistin osalta. Verbaalisissa työmuistin tehtävissä ilmeni kuitenkin diagnoosin ja kuormituksen välinen

yhteys, kun vanhempien koulutustasoa ja lapsen akateemista suoritusta käytettiin kovariaatteina. Häiriötä havaittiin myös jaetuissa verbaalisissa ja visuospatiaalisissa työmuistiverkoissa. Häiriöt esiintyivät erityisesti niissä jaetuissa työmuistiverkostoissa, jotka tukevat koodausprosesseja. Lisäksi erityisiä puutteita löydettiin myös ei-jaetussa verbaalisessa työmuistin suorituskvyssä erittäin varhain alkavassa skitsofreniassa.

5 POHDINTA

Tässä luvussa arvioidaan kirjallisuuskatsauksen kahdeksan tutkimuksen tuloksia ja niiden luotettavuutta sekä verrataan saatuja tutkimustuloksia aiempaan tutkimukseen sekä aiheen kirjallisuuteen. Näiden lisäksi tässä luvussa pohditaan myös tämän tutkielman tulosten perusteella tehtyjä johtopäätöksiä, mahdollisia jatkotutkimusaiheita sekä tulosten kliinistä merkitystä.

5.1 Tutkimustulosten arviointi

Tutkimustulosten arviointi on jaettu kahteen alalukuun tutkimuskysymysten mukaisesti. Tämän tutkielman tavoitteena oli selvittää, esiintyykö varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian puhkeamisen taustalla siihen altistavaa sukurasitusta tai tiettyjä geneettisiä tekijöitä. Lisäksi toisena tutkimuskysymyksenä tarkasteltiin voiko varhain ja erittäin varhain alkava skitsofrenia vaikuttaa yksilön suoriutumiseen työmuistia vaativissa toiminnoissa.

5.1.1 Varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian perinnöllisyys ja geneettiset tekijät

Tämän tutkielman tulokset osoittivat, että sekä sukurasituksella että tietyillä geneettisillä tekijöillä on yhteys varhain tai erittäin varhain alkavan skitsofrenian puhkeamiselle (Ahn ym., 2016; Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022; Margari ym., 2011). Tulokset ovat pääosin yhteneväisiä aiemman tutkimuksen ja kirjallisuuden kanssa (Budisteanu ym., 2020; Forsyth ym., 2019; Nicolson ym., 2003). Tämän tutkielman keskeisten tulosten perusteella sekä aiempaan kirjallisuuteen viitaten voidaan sanoa, että varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian puhkeamisen taustalla on sekä perinnöllisiä että geneettisiä tekijöitä.

Tutkielman yhdessä tutkimusartikkelissa havaittiin positiivisen sukurasituksen yhteys skitsofrenian puhkeamiselle (Margari ym., 2011). Tämä on linjassa aiempaan tutkimukseen, jonka mukaan erittäin varhain alkavan skitsofrenian puhkeaminen johtuisi ainakin osittain suuremmasta skitsofrenian esiintyvyydestä potilaan suvussa (Nicolson ym.,

2003). Lisäksi, samoin kuin Margarin ym. (2011) tutkimuksessa, myös Budisteanu ym. (2020) havaitsivat positiivisella psykiatrisella perhehistorialla olevan tilastollisesti merkitsevää vaikutusta skitsofrenian alkamisikään.

Puolestaan kolmessa muussa geneettisiä tekijöitä tutkivassa artikkelissa (Ahn ym., 2016; Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022) havaitut tutkittavien terveistä verrokeista poikkeavat geneettiset piirteet ovat samansuuntaisia aiemman samankaltaisen tutkimuksen kanssa (Forsyth ym., 2019; Rudd ym., 2015). Näissä tutkimuksissa havaittiin korkeampia geneettisiä riskipisteitä skitsofrenian suhteen (Ahn ym., 2016), erilaisia riskialleelien ja genotyyppien pitoisuuksia (Alfimova ym., 2023) sekä merkittävästi suurempia DNA:ssa esiintyviä rDNA:n kopioita verrokkeihin nähden (Ershova ym., 2022). Näin ollen nämä saadut tulokset ovat linjassa Forsythin ym. (2019) tekemään havaintoon siitä, että erittäin varhain alkavan skitsofrenian sairastumisriskin taustalla on useita erilaisia geenivariantteja.

Lisäksi Ahnin ym. (2016) tutkimustulokset ovat selkeästi samansuuntaisia Guon ym. (2021) tekemien havaintojen kanssa. Näiden tulosten perusteella voidaan sanoa, että erittäin varhain alkavan skitsofrenian diagnoosin omaavilla potilailla esiintyy korkeammat geneettiset riskipisteet skitsofrenian osalta terveisiin verrokkeihin nähden. Näiden molempien tutkimusten keskeisenä menetelmänä oli hyödyntää GWAS-analyysiä, mikä tekee tutkimustulosten vertailemisesta hieman mielekkäämpää. Ainoa ero oli kuitenkin se, että toinen näistä tutkimuksista hyödynsi PGC:n GWAS-analyysijä (Ahn ym., 2016), kun taas toisessa tutkimuksessa GWAS-analyysi suoritettiin itse (Guo ym., 2021).

5.1.2 Varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian vaikutukset työmuistiin

Tämän tutkielman tulokset osoittivat, että varhain tai erittäin varhain alkavalla skitsofrenialla on vaikutuksia yksilöiden työmuistin toimintoihin (Kyriakopoulos ym., 2012; Loeb ym., 2018; Vyas ym., 2022; White ym., 2010). Kaikki tutkimusartikkelit havaitsivat vajetta potilaiden työmuistin toiminnassa. Aiempi tutkimustieto on linjassa näiden saatujen tutkimustulosten kanssa (Chen ym., 2015; Hu ym., 2023; Kendhari ym., 2016; Ordóñez ym., 2015; Rovasalo, 2021). Tämän tutkielman työmuistia koskevien tutkimusten keskeisten tulosten sekä aiempaan kirjallisuuteen ja tutkimukseen viitaten voidaan sanoa,

että varhain ja erittäin varhain alkavalla skitsofrenialla on vaikutuksia yksilöiden työmuistiin. Tutkielman kaksi tutkimusartikkelia (Kyriakopoulos ym., 2012; Loeb ym., 2018) havaitsivat prefrontaalisen aivokuoren poikkeavuuksia, mikä on sama havainto kuin Ordóñezin ym. (2015) tutkimuksessa.

Lisäksi Kyriakopoulosin ym. (2012) muita havaintoja aivojen rakenteiden poikkeavuuksista olivat prefrontaalisen aivokuoren liitettävyyden aivokuoren etuosan sekä frontaalisen operculumin kanssa. Tämä on linjassa aiemman kirjallisuuden kanssa, jonka mukaan skitsofreniaa sairastavilla on todettu toiminnallisesti merkittäviä muutoksia juuri aivojen otsa- ja ohimolohkon rakenteessa ja toiminnassa (Rovasalo, 2021). Muita aivorakenteisiin liittyviä havaintoja olivat tutkittavien pikkuaivojen merkittävästi alhaisempi aktivoituminen (Loeb ym., 2018), mikä on linjassa muun kirjallisuuden kanssa, jossa havaittiin poikkeavuuksia muun muassa juuri pikkuaivoissa (Hu ym., 2023).

Lisäksi aiemman kirjallisuuden ja tutkimuksen perusteella skitsofreniaa sairastavilla voi esiintyä myös aivojen harmaan aineen katoa sekä valkean aineen kypsymisen poikkeavuuksia (Kendhari ym., 2016; Mäki & Korhonen, 2016), mutta näistä ei ollut mainintoja kirjallisuuskatsauksen tutkimuksissa. Tämä voi kuitenkin johtua siitä, että aiemman kirjallisuuden tutkimuksissa oli raportoitu tuloksia myös aikuisilta skitsofreniapotilailta, ja sen vuoksi näitä poikkeamia ei välttämättä ole vielä havaittavissa nuoremmilta potilailta.

Myös Whiten ym. (2010) tutkimuksen tulokset verbaalisen työmuistin vajeista on linjassa aiempaan tutkimukseen (Karatekin & Asarnow, 1998). Molemmissa tutkimuksissa havaittiin, että skitsofreniaa sairastavilla lapsilla esiintyy puutteita verbaalisessa työmuis-tissa. Lisäksi tutkimuksissa havaittiin myös sekä spatiaalisen (Karatekin & Asarnow, 1998) että visuospatiaalisen (White ym., 2010) työmuistin vajeita. Kummassakin tutkimuksessa työmuistin toimintaa testattiin työmuistia kuormittavilla tehtävillä, ja niistä saadut pisteet käsiteltiin tilastollisilla menetelmillä.

Mielenkiintoinen huomio on myös se, että yhden tämän kirjallisuuskatsauksen tutkimuksen (Kyriakopoulos ym., 2012) keskeinen menetelmä oli *two-back* -testi, jota on hyödynnetty myös aiemmin tämän aiheen tutkimuksissa (Thormodsen ym., 2011). Näiden tutkimusten tulokset erosivat hieman toisistaan, sillä Kyriakopoulos ym. (2012) havaitsivat

dorsolateraalisen prefrontaalisen aivokuoren (DLPFC) alhaisempaa aktivaatiota, kun taas Thormodsenin ym. (2011) tutkimuksen tulokset osoittivat, että potilaiden ventrolateraalisella prefrontaalisella aivokuorella (VLPFC) esiintyi hyperaktivaatiota verrokkiryhmään nähden. Saatujen tutkimustulosten eroavaisuudet eivät kuitenkaan välttämättä johdu minkäänlaisesta ristiriidasta, vaan kyseessä voi olla vain tutkimuksiin tehdyistä rajuksista. Tällöin kyse olisi siitä, että vaikka kummassakin tutkimuksessa tutkittavina olivat varhain alkavan skitsofrenian diagnoosin saaneet potilaat ja tutkimuksissa hyödynnettiin täysin samaa menetelmää, tarkastelu keskittyi eri aivoalueiden toimintaan. Näin ollen raportoidut tulokset eroavat toisistaan. Mielenkiintoinen huomio on kuitenkin se, että saadut tutkimustulokset voisivat viitata siihen, että potilaat kompensoivat DLPFC:n alhaisempaa aktivaatiota VLPFC:n hyperaktivaatiolla (Kyriakopoulos ym., 2012; Thormodsen ym., 2011).

5.2 Tutkimustulosten luotettavuuden arviointi

Tämän tutkielman kaikkien tutkimusten otoskoot olivat suhteellisen pienet (Ahn ym., 2016; Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022; Kyriakopoulos ym., 2012; Loeb ym., 2018; Margari ym., 2011; Vyas ym., 2022; White ym., 2010). Siitä huolimatta tutkittavista ilmiöistä saatiin arvokasta tietoa, ja sitä on mahdollista hyödyntää ja laajentaa tulevaisuuden jatkotutkimuksilla. Lisäksi on hyvä huomioida, ettei pienestä otoskoosta voi tehdä suoria johtopäätöksiä heikompileatuisesta tutkimuksesta. Tässä yhteydessä pienet otoskoot voivat kuitenkin vaikeuttaa tulosten yleistettävyyttä, sillä skitsofreniapotilaat muodostavat heterogeenisen joukon, ja heidän oireensa ovat usein hyvin yksilölliset (Mäki & Korhonen, 2016). Tästä huolimatta useammassa kirjallisuuskatsauksen tutkimuksessa kuitenkin havaittiin tilastollisesti merkitseviä tuloksia (Ahn ym., 2016; Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022; Margari ym., 2011; White ym., 2010).

Myös tutkimukseen osallistuneiden naisten ja miesten määrät vaihtelivat. Yhdessä tutkimuksessa naisia oli 65 % (White ym., 2010), kahdessa naisten määrä oli alle 25 % kaikista tutkittavista (Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022), kun taas muissa tutkimuksissa naisten osuus vaihteli välillä 43–55 % (Ahn ym., 2016; Kyriakopoulos ym., 2012; Loeb ym., 2018; Margari ym., 2011; Vyas ym., 2022). Tämä ei kuitenkaan välttämättä hanka-

loita tulosten yleistettävyyttä, sillä aiemman tutkimuksen perusteella erittäin varhain alkavassa skitsofreniassa on havaittu vain vähän merkittäviä sukupuolieroja (Ordóñez ym., 2016). Lisäksi tutkittavien iän osalta ikähaarukka oli rajattu aika suppeaksi, sillä jokaisessa tutkimuksessa tutkittavat oli valittu varhain tai erittäin varhain alkavan skitsofrenian diagnoosiin perustuvien ikäkriteerien perusteella, mikä vähentää omalta osaltaan tutkimusjoukon heterogeenisyyttä, ja siten voi parantaa tulosten yleistettävyyttä (Ahn ym., 2016; Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022; Kyriakopoulos ym., 2012; Loeb ym., 2018; Margari ym., 2011; Vyas ym., 2022; White ym., 2010). On kuitenkin aika selvää, että tämän tekijän vaikutukset tulosten yleistettävyyden parantamisessa jäävät suhteellisen pieniksi, sillä skitsofreniapotilaiden heterogeenisyyteen vaikuttaa iän lisäksi myös oireiden erilainen ilmeneminen yksilöiden välillä (Mäki & Korhonen, 2016).

Tulosten luotettavuutta parantaa kuitenkin se, että suuressa osassa tutkimuksista oli terveiden verrokkien ryhmä (Ahn ym., 2016; Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022; Kyriakopoulos ym., 2012; Loeb ym., 2018; Margari ym., 2011; White ym., 2010). Vain yhdessä tutkimuksessa ei ollut ollenkaan terveiden verrokkien ryhmää (Vyas ym., 2022). Huomioitavaa kuitenkin on, että tässäkin tutkimuksessa verrokkeina toimineiden sisarten sisäänottokriteerinä oli, ettei heillä esiintynyt psykiatrisia häiriöitä. Toinen huomioitava seikka on, että tässä Vyas ym. (2022) tutkimuksessa ei tutkittu perinnöllisyyttä tai geneettisiä tekijöitä vaan tutkimus keskittyi arvioimaan tutkittavien työmuistin toimintaa. Sitä vastoin kaikki perinnöllisyyttä ja geneettisiä tekijöitä tarkastelevista tutkimuksista sisälsivät myös tutkittavien ei-sukulaisia sisältävän terveiden verrokkien ryhmän (Ahn ym., 2016; Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022; Margari ym., 2011). Lisäksi kaikissa tämän tutkielman kahdeksassa tutkimusartikkelissa oli ilmoitettu valinta- ja/tai poissulkukriteereistä, mikä osaltaan vaikuttaa tulosten luotettavuuteen ja toistettavuuteen positiivisesti.

Jokaisessa tutkimuksessa oli otettu huomioon tutkimuseettiset asiat, mikä on erityisen tärkeää silloin, kun tutkimuksen osallistujina toimivat alle 18-vuotiaat (Ahn ym., 2016; Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022; Kyriakopoulos ym., 2012; Loeb ym., 2018; Margari ym., 2011; Vyas ym., 2022; White ym., 2010). Yhtä tutkimusta (Vyas ym., 2022) lukuun ottamatta kaikissa tutkimuksissa mainittiin, että osallistujat tai heidän lailliset huoltajansa antoivat suostumuksensa kirjallisesti ennen tutkimuksen suorittamista. Täs-

säkin tutkimuksessa oli kuitenkin mainittu, että tutkimus oli saanut tutkimuseettisen komitean hyväksynnän. Myös kaikissa muissa seitsemässä tutkimusartikkelissa oli maininta siitä, että tutkimuksen oli hyväksynyt joko tutkimuseettinen komitea tai arviointilautakunta.

Myös tutkimusasetelmat ja menetelmät on kerrottu tarkasti jokaisessa tutkimuksessa (Ahn ym., 2016; Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022; Kyriakopoulos ym., 2012; Loeb ym., 2018; Margari ym., 2011; Vyas ym., 2022; White ym., 2010), ja vain yhtä tutkimusta lukuun ottamatta (White ym., 2010) kaikissa mainitaan, että tutkittavien diagnoosit on asetettu ICD-10-, DSM-III- tai DSM-IV-kriteerien mukaisesti. Kaikissa tutkimuksissa oli myös hyödynnetty erilaisia testejä ja mittareita tutkimukseen valikoituneiden tutkittavien arviointiin, mikä muun muassa lisää tutkimusten toistettavuutta ja siten saatujen tutkimustulosten luotettavuuden arviointia.

Osassa tutkimuksista oli positiivisten ja negatiivisten oireiden, iän ja sukupuolen sekä skitsofreniaoireiden alkamisajankohdan tai skitsofreniaoireiden keston lisäksi otettu huomioon myös muita muuttujia. Tällaisia olivat vanhempien koulutustaso ja sosioekonominen tausta (Kyriakopoulos ym., 2012; Loeb ym., 2018; White ym., 2011), lapsen akateeminen suorituskyky (White ym., 2010), tutkittavien lääkitys (Loeb ym., 2018; White ym., 2010), älykkyyssosamäärä (Vyas ym., 2022) ja etnisyys (Ahn ym., 2016). Näiden muuttujien huomioonottaminen auttaa vähentämään virheellisiä tai vääristyneitä tuloksia. Tutkimuksen luotettavuutta ja toistettavuutta arvioitaessa olisikin tärkeää, että käytetyt menetelmät olisivat luotettavia ja valideja sekä osittain myös toistettavia ja siten vertailukelpoisia. Tästä syystä on erityisen hyvä, että tutkittavien valintaperusteet ja tutkimusmenetelmät on kyetty esittämään selkeästi.

5.2.1 Varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian perinnöllisyys ja geneettiset tekijät

Kolmessa tutkimuksessa tutkittiin yksilöiden geneettisiä tekijöitä tutkittavista otettujen näytteiden perusteella (Ahn ym., 2016; Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022), kun taas yhdessä tutkittiin sukurasitusta haastatteluja hyödyntäen (Margari ym., 2011). Koska tutkimusasetelmat olivat osin erilaiset, käytettyjen menetelmien ja niiden avulla saatujen tulosten yhteneväinen tulkinta voi olla hieman haasteellista. Kuitenkin kaikissa kolmessa

geneettisiä tekijöitä DNA:n perusteella tutkivassa tutkimuksessa kaikilla tutkittavilla oli erittäin varhain alkavan skitsofrenian diagnoosi, mikä osaltaan teki joukosta samankaltaisen (Ahn ym., 2016; Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022). Lisäksi kaikissa näissä tutkimuksissa tutkittavien skitsofreniaoireita arvioitiin PANSS-asteikolla, mikä auttaa tulosten tulkinnassa.

Tutkimusten rajoitteita ja tulosten yleistettävyyttä hankaloittava näkökohta oli kuitenkin se, että Alfimovan ym. (2023) tutkimuksen otos edusti ryhmää, jossa on korkea negatiivisten oireiden mutta matala positiivisten oireiden pistemäärä, kun taas Ahnin ym. (2016) tutkimukseen valittiin vain sellaisia tutkittavia, joilla oli selviä positiivisia oireita. Näin ollen on selvää, ettei näiden tutkimusten tulokset ole täysin yleistettävissä koskemaan kaikkia skitsofreniapotilaita. Tämä yleistettävyyden hankaluus johtuu ainakin osittain siitä, että muun aiheen kirjallisuuden perusteella skitsofreniapotilailla esiintyvien positiivisten ja negatiivisten oireiden tiedetään ainakin jossain määrin olevan yksilöllisiä ja heterogeenisiä (Jin ym., 2024).

Muita tutkimusartikkeleissa esiin tulleita rajoituksia oli, ettei tutkimuksessa voitu sulkea pois väärän diagnoosin mahdollisuutta (Ershova ym., 2022) sekä se, että Margarin ym. (2011) hyödyntämä retrospektiivinen analyysi voi osaltaan altistaa virheille, sillä osa tiedoista kerätään vain perheen haastatteluista. Tähän analyysiin sisältyy kuitenkin myös hoitotietoja, joiden myötä luotettavuus oikein menneistä tiedoista kuitenkin kasvaa. Lisäksi Alfimovan ym. (2023) mukaan heidän otoskokonsa (75) oli suhteellisen pieni, minkä vuoksi erittäin varhain alkavan skitsofrenian heterogeenisuutta ei voitu ottaa niin hyvin huomioon. Tämä sama pätee myös muihin perinnöllisyyttä ja geneettisiä tekijöitä tarkasteleviin tutkimuksiin, sillä niissä tutkittavien määrät vaihtelivat välillä 21–133 (Ahn ym., 2016; Ershova ym., 2022; Margari ym., 2011). Näin ollen, vaikka Ahnin ym. (2016) tutkimuksessa käytetään luotettavia menetelmiä SNP-genotyypityksessä ja laadunvalvonnassa, sen pieni otoskoko aiheuttaa rajoituksia. Tässä artikkelissa myös mainitaan, että tutkimuksen geneettisten riskilokien esiintymisestä ja niiden vaikutuksesta ei tulisi tehdä lopullisia johtopäätöksiä ennen kuin replikaatiotutkimuksia on suoritettu. Tästä syystä heidän saamansa tulokset eivät ole vielä yleistettäviä sellaisenaan.

5.2.2 Varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian vaikutukset työmuistiin

Kolmessa tutkimuksessa ilmoitettiin kaikilla tutkittavilla olevan joko varhain tai erittäin varhain alkavan skitsofrenian diagnoosi, mikä osaltaan vähensi joukon heterogeisyyttä myös työmuistin toimintoja tutkittaessa (Kyriakopoulos ym., 2012; Loeb ym., 2018; Vyas ym., 2022). Sitä vastoin Whiten ym. (2010) artikkelissa ei ollut mainintaa diagnooseista, mikä vaikuttaa negatiivisesti tulosten luotettavaan tarkasteluun ja vertailuun. Whiten ym. (2010) tutkimuksessa oli muitakin rajoituksia. Koska potilaat jaettiin kolmeen eri ikäryhmään, heidän kohtuullisen suuri kokonaisotoksensa näyttäytyi kuitenkin pienempänä tutkimustuloksia tarkasteltaessa, sillä kunkin ryhmän tutkittavia oli vähemmän. Tämä näkyi varsinkin nuorimmassa ikäluokassa, joilla skitsofreniadiagnoosi on melko harvinainen ja joilla esiintyi suurempia kognitiivisia puutteita. Lisäksi tutkimuksen tekohetkellä esiintyneiden teknisten ja hallinnollisten vaikeuksien vuoksi tässä tutkimuksessa ei voitu hyödyntää kaikkien tutkittavien älykkyyssosamäärätietoja, ja näin ollen älykkyyssosamäärän roolia ei voida ottaa huomioon vaikuttavana tekijänä tutkimuksessa saatuihin tuloksiin. Lisäksi teknisten vaikeuksien vuoksi myös visuospatiaalisen SIRP:n validit tiedot saatiin 26:den tutkittavan joukosta vain 22:sta tutkittavasta.

Lisäksi kahdessa tutkimuksessa mainittiin potilaiden käyttämistä lääkkeistä tai antipsykooteista, jotka saattavat vaikuttaa saatuihin tuloksiin ja siten tutkimustulosten luotettavuuteen (Kyriakopoulos ym., 2012; Loeb ym., 2018). Kummassakin tutkimuksessa kuitenkin mainitaan, ettei tutkimuksessa havaittu lääkityksen ja aivojen toiminnallisen aktiivisuuden tai liitettävyyden välillä yhteyttä, mikä viittaisi näiden tekijöiden vähäiseen vaikutukseen.

Myös Loebin ym. (2018) tutkimuksessa oli useita rajoituksia. Heidän tutkimuksensa pieni otoskoko johtui osittain siitä, että osa tutkittavista tuli jättää tutkimuksen ulkopuolelle, sillä osa erittäin varhain alkavan skitsofrenian potilaista eivät kyenneet suorittamaan tutkimuksen tehtäviä. Tästä syystä tutkimukseen valikoitunut otos edustaa paremmin kooperaatiossa toimivia potilaita. Näin ollen saadut tulokset työmuistivajeista voivat olla aliarvioituja. Lisäksi nämä tutkimuksen ulkopuolelle jääneet henkilöt olivat iältään nuorempia, mistä syystä tutkittavien iän keskiarvo oli tutkimushetkellä noin $21,3 \pm 1,1$ vuotta. Näin ollen saadut tutkimustulokset eivät ole täysin yleistettävissä iältään nuorempiin skitsofreniapotilaisiin. Myös Vyas ym. (2022) tutkimuksessa esiintyi useita rajoituksia,

jotka tulee ottaa huomioon tuloksia tulkittaessa. Tutkimuksessa pienen otoskoon lisäksi selkeänä rajoitteena oli myös se, ettei tutkimuksessa ollut terveiden verrokkien ryhmää vaan verrokkeina toimi tutkittavien terveet sisarukset. Terveiden verrokkien ryhmä olisi kuitenkin ollut hyödyksi tutkimustulosten luotettavan arvioinnin ja tutkimuksen toistettavuuden kannalta, varsinkin kun skitsofrenian taustalla on epäilty olevan myös perinnöllisiä ja geneettisiä tekijöitä.

5.3 Johtopäätökset ja jatkotutkimusaiheet

Tämä tutkielma vahvistaa tuloksia varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian perinnöllisyydestä ja geneettisistä tekijöistä sekä skitsofrenian yhteydestä yksilön työmuistin toimintoihin (Ahn ym., 2016; Alfimova ym., 2023; Ershova ym., 2022; Kyriakopoulos ym., 2012; Loeb ym., 2018; Margari ym., 2011; Vyas ym., 2022; White ym., 2010). Lisäksi yhdessä työmuistia tutkivassa tutkimusartikkelissa havaittiin myös se, että varhaiseen skitsofrenian alkamisikään liittyy enemmän muistin toimintojen puutteita (Vyas ym., 2022). Kaikki tässä kirjallisuuskatsauksessa saadut tulokset eivät kuitenkaan ole täysin yleistettävissä, vaan ne vaativat jatkotutkimuksia.

Koska pienet otoskoot voivat vaikuttaa tulosten yleistettävyyteen ja luotettavuuteen, jatkotutkimuksissa olisi hyvä pyrkiä kasvattamaan tutkittavien määrää. Lisäksi tutkittavien pidempiaikaisempi seuranta voisi auttaa tunnistamaan erilaisia taudinkulkuun liittyviä muutoksia. Esimerkiksi Kyriakopoulosin ym. (2012) tutkimuksessa mainitaan, että työmuistivajeet kehittyvät ajan myötä, mutta heidän tutkimuksensa poikkileikkausasetelma rajoittaa kykyä tehdä lopullisia johtopäätöksiä muutosten kulusta ajan myötä. Tästä syystä jatkotutkimusten olisi hyvä olla myös pitkittäistutkimuksia.

Tällä hetkellä varhain ja erittäin varhain alkavasta skitsofreniasta on vielä suhteellisen vähän tutkimustietoa. Tutkimus on väistämättä haastavaa sen harvinaisuuden sekä tutkittavien nuoren iän vuoksi. Puutteellisen tutkimustiedon määrään voi vaikuttaa myös se, että varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian diagnosointi on haasteellista, ja lasten luotettava diagnosointi onkin usein mahdollista vasta 6–7-vuoden iässä (Mäki & Korhonen, 2016). Lisäksi yhtenä tutkimuksen tekemisen hankaluutena on, että tutkimukseen osallistuvien verrokkien olisi hyvä olla varhain ja erittäin varhain alkavalle skitsofrenialle

tyypillisen ikäisiä eli joko alle 18- tai alle 13-vuotiaita, jotta tulosten vertailu olisi mahdollisimman mielekäästä. Alaikäisiin kohdistuva tutkimus tuo kuitenkin mukanaan omat haasteensa, ja tällöin esiin nousee erityisesti tutkimuseettiset seikat. Kuitenkin laaja-alainen ja kansainvälisesti tehty tutkimus toisi paremmin yleistettäviä tuloksia, jotka voisivat olla apuna lasten ja nuorten kuntoutusta ja hoitoa suunniteltaessa.

Tässä tutkielmassa keskityttiin potilaiden sukurasitukseen ja yksittäisiin geneettisiin tekijöihin liittyvään tutkimukseen, mutta aiemman kirjallisuuden perusteella tiedetään, että myös ympäristötekijät voivat olla osasyynä skitsofrenian puhkeamiselle (Fuller Torrey & Yolken, 2000; Mäki & Korhonen, 2016). Näin ollen jatkotutkimusta olisi syytä kohdistaa myös näiden tekijöiden välisen yhteyden tutkimiseen. Toinen tämän tutkielman tutkimuskysymyksistä käsitteli skitsofreniaa sairastavien lasten ja nuorten työmuistin toimintaa ja sen taustalla vaikuttavaa aivojen puutteellista toimintaa. Myös tämän tutkimuskysymyksen osalta tarvitaan vielä jatkotutkimuksia paremmin yleistettävien tulosten saamiseksi. Esimerkiksi Sağlam ym. (2023) ehdottavat, että jotkin nuorilla esiintyvien kognitiivisten taitojen puutteet voisivat olla merkki skitsofreniasta, ja näin ollen tämän aiheen jatkotutkimusta olisi syytä tehdä lisää, mikä antaisi hyödyllistä tietoa skitsofreniaa sairastavien lasten ja nuorten kanssa työskenteleville.

Yksi mielenkiintoinen näkökulma on myös se, että geneettisten tekijöiden sekä skitsofreniaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla esiintyvien neurologisten poikkeavuuksien välillä voisi olla yhteys, minkä vuoksi myös sitä voisi olla hyödyllistä tarkastella laajemmin. Esimerkiksi Hoffmann ym. (2018) ehdottavat, että erittäin varhain alkavassa skitsofreniassa varhain ilmenevät neurologisen kehityksen poikkeavuudet voisivat johtua tietyistä geneettisistä riskitekijöistä. Tätä ei ole kuitenkaan tutkittu vielä tarpeeksi, minkä vuoksi tyhjentävää vastausta tähän ei ole. Näin ollen myös näiden tekijöiden yhteyden tutkiminen olisi tulevaisuudessa hyödyllistä, sillä siitä saatua tutkimustietoa voitaisiin hyödyntää kuntoutuksen suunnittelun lisäksi myös varhaisen diagnosoinnin tukena. Tämän geneettisten tekijöiden ja varhaisen neurologisen kehityksen poikkeavuuksien yhteys voisi auttaa myös tunnistamaan skitsofrenian puhkeamista ennustavia tekijöitä.

Lisäksi Ershovan ym. (2022) tutkimuksessa määritettiin rDNA-kopioiden määrä vain tutkimushetkellä. Näin ollen potilaiden pidempiaikainen seuranta voisi auttaa ymmärtä-

mään, miten nämä määrät muuttuvat ajan myötä ja miten ne korreloivat esimerkiksi skitsofreniaoireiden kanssa. Tässä tutkimuksessa saadut tulokset ja mahdolliset saman aiheen jatkotutkimukset voisivat olla hyödyksi lasten ja nuorten diagnosoinnissa ja arvioinnissa. Saatuja tuloksia voitaisiin hyödyntää varhaisen arvioinnin tukena esimerkiksi niin, että mikäli tutkittavan veressä esiintyy erittäin suuri määrä näitä rDNA-kopioita, olisi yksilön koko genomi syytä sekvensoida, jotta mahdollisia skitsofreniaan liittyviä geenien mutatioita voitaisiin löytää. Lisäksi näiden ribosomaalisten toistojen kopioluvun määrittämistä mielenterveyshäiriöisten lasten verisoluista eristetyssä DNA:ssa voitaisiin mahdollisesti hyödyntää myös autisminkirjon häiriöiden ja skitsofrenian erotusdiagnoosiin kriteerinä. Näin ollen myös rDNA-kopioiden jatkotutkimus tarjoaisi hyödyllistä tietoa. Myös Alfimova ym. (2023) tekivät havaintoja, joita voitaisiin laajentaa jatkotutkimuksilla, ja siten hyödyntää esimerkiksi diagnosoinnissa. He myös havaitsivat, että lapsilla ja aikuisilla alkavissa skitsofreniamuodoissa samoilla geneettisillä varianteilla voi olla erilainen rooli skitsofrenian kehittämisessä. Tämänkin aiheen osalta tarvitaan vielä jatkotutkimusta tyhjentävien ja laajemmin yleistettävien tulosten saamiseksi.

5.4 Tulosten kliininen merkitys

Tässä kirjallisuuskatsauksessa saatiin hyödyllistä tietoa kummastakin tarkastelun kohteena olevasta tutkimuskysymyksestä. Näitä tietoja on mahdollista hyödyntää kliinisessä työssä sellaisten lasten ja nuorten kanssa, joilla joko on diagnoosi tai joilla on viitteitä varhain tai erittäin varhain alkavasta skitsofreniasta. Kliinisessä työssä olisikin tärkeää kyetä tekemään mahdollisimman varhainen diagnoosi, jotta potilaat saisivat tarvitsemansa tuen mahdollisimman varhain jo skitsofrenian alkuvaiheessa.

Vaikka puheterapeutit eivät diagnooseja asetakaan, on heidän työssään erityisen tärkeää oppia tunnistamaan myös tällaisten harvinaisten häiriöiden oireita ja piirteitä, jotta he voivat ohjata potilaat eteenpäin tutkittavaksi. Lisäksi tässä kirjallisuuskatsauksessa saatu tieto on oleellista ja hyödyllistä puheterapeuteille myös siitä syystä, että skitsofreniapotilaille tiedetään esiintyvän niin ajattelun kuin puheen häiriöitä (Mäki & Korhonen, 2016). Lisäksi skitsofreniapotilaille tiedetään esiintyvän ongelmia myös tunneilmaisujen tunnistamisen taidoissa, mikä voi johtaa empatiavajeeseen, sosiaalisen vuorovaikutuksen vaikeuksiin sekä tunne-elämän ongelmiin (Giannitelli ym., 2015). Koska tunneilmaisujen

tunnistamisella on olennainen merkitys lapsen terveelliselle kehitykselle, niihin kohdistetut sosiaaliset interventiot voivat olla ratkaisevana tekijänä potilaiden tulevaisuuden kannalta. Tässä tilanteessa puheterapeutilla on siis erityisen tärkeä rooli lasten ja nuorten elämänlaadun parantamisessa. Myös työmuistin aktiivinen prosessointi on välttämätöntä esimerkiksi kielen ymmärtämiselle ja puheen tuottamiselle (Savarimuthu & Ponniah, 2023). Tästä syystä kaikki saatu tutkimustieto varhain ja erittäin varhain alkavan skitsofrenian vaikutuksista yksilöiden työmuistiin on hyödyllistä myös puheterapeutin kliinissä työssä.

Koska varhain tai erittäin varhain alkavan skitsofrenian potilaat voivat ajautua myös puheterapeutin vastaanotolle, on kaikki aiheesta saatu tieteellinen tieto tärkeää myös logopedisestä näkökulmasta. Tällöin saatu tutkimustieto on myös puheterapeuttien tekemän kuntoutuksen suunnittelun tukena, jolloin potilaille saadaan suunniteltua yksilöllinen ja parhaimmillaan heidän elämänlaatuansa parantava kuntoutussuunnitelma. Saadun tutkimustiedon avulla voidaan siis lisätä varhaisen ja oikeanlaisen diagnosoinnin mahdollisuuksien lisäksi myös potilaille kohdistettujen interventioiden laatua.

LÄHTEET

Addington, A. M. & Rapoport, J. L. (2009). The genetics of childhood-onset schizophrenia: When madness strikes the prepubescent. *Current Psychiatry Reports*, 11(2), 156–161. <https://doi.org/10.1007/s11920-009-0024-y>

Adhikari, S., Ghane, N., Ascencio, M., Abrego, T. & Aedma, K. (2022). Differentiating childhood-onset schizophrenia from other childhood disorders. *Curēus (Palo Alto, CA)*, 14(2). <https://doi.org/10.7759/cureus.22594>

Ahn, K., An, S. S., Shugart, Y. Y. & Rapoport, J. L. (2016). Common polygenic variation and risk for childhood-onset schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 21(1), 94–96. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.158>

Ahn, K., Gotay, N., Andersen, T. M., Anvari, A. A., Gochman, P., Lee, Y., Sanders, S., Guha, S., Darvasi, A., Glessner, J. T., Hakonarson, H., Lencz, T., State, M. W., Shugart, Y. Y. & Rapoport, J. L. (2014). High rate of disease-related copy number variations in childhood onset schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 19(5), 568–572. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.59>

Alfimova, M. V., Nikitina, S. G., Lezheiko, T. V., Simashkova, N. V. & Golimbet, V. E. (2023). Impact on the risk and severity of childhood onset schizophrenia of schizophrenia risk genetic variants at the DRD2 and ZNF804A loci. *Child Psychiatry and Human Development*, 54(1), 241–247. <https://doi.org/10.1007/s10578-021-01245-z>

Bartlett, J. (2014). Childhood-onset schizophrenia: What do we really know? *Health Psychology and Behavioral Medicine*, 2(1), 735–747. <https://doi.org/10.1080/21642850.2014.927738>

Berman, R. A., Gotts, S. J., McAdams, H. M., Greenstein, D., Lalonde, F., Clasen, L., Watsky, R. E., Shora, L., Ordonez, A. E., Raznahan, A., Martin, A., Gogtay, N. & Rapoport, J. (2016). Disrupted sensorimotor and social-cognitive networks underlie symptoms in childhood-onset schizophrenia. *Brain: A Journal of Neurology*, 139(1), 276–291. <https://doi.org/10.1093/brain/awv306>

Budisteanu, M., Andrei, E., Linca, F., Hulea, D. S., Velicu, A. C., Mihailescu, I., Riga, S., Arghir, A., Papuc, S. M., Sirbu, C. A., Mitrica, M., Docu-Axelerad, A., Ghinescu, M. C., Dobrescu, I. & Rad, F. (2020). Predictive factors in early onset schizophrenia. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20(6), 210. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9340>

Carlson, S. (2014). Miten muisti on selitettävissä? *Lääketieteellinen aikakausikirja Duodecim*, 130(24), 2431–2434.

Cervellione, K. L., Burdick, K. E., Cottone, J. G., Rhinewine, J. P. & Kumra, S. (2007). Neurocognitive deficits in adolescents with schizophrenia: Longitudinal stability and predictive utility for short-term functional outcome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46(7), 867–878. <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e318054678d>

Chai, W. J., Abd Hamid, A. I. & Abdullah, J. M. (2018). Working memory from the psychological and neurosciences perspectives: A review. *Frontiers in Psychology*, 9, 401. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00401>

Chen, Y.-L., Rittner, B., Manning, A. & Crofford, B. (2015). Early onset schizophrenia and school social work. *Journal of Social Work Practice*, 29(3), 271–286. <https://doi.org/10.1080/02650533.2015.1014328>

De Berardis, D., De Filippis, S., Masi, G., Vicari, S. & Zuddas, A. (2021). A neurodevelopment approach for a transitional model of early onset schizophrenia. *Brain Sciences*, 11(2). <https://doi.org/10.3390/brainsci11020275>

Deng, M., Liu, Z., Zhang, W., Wu, Z., Cao, H., Yang, J. & Palaniyappan, L. (2022). Associations between polygenic risk, negative symptoms, and functional connectome topology during a working memory task in early-onset schizophrenia. *Schizophrenia (Heidelberg, Germany)*, 8(1), 54. <https://doi.org/10.1038/s41537-022-00260-w>

Driver, D. I., Gogtay, N. & Rapoport, J. L. (2013). Childhood onset schizophrenia and early onset schizophrenia spectrum disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 22(4), 539. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2013.04.001>

Eggers, C., Bunk, D. & Krause, D. (2000). Schizophrenia with onset before the age of eleven: clinical characteristics of onset and course. *Journal Of Autism And Developmental Disorders*, 30(1), 29–38. <https://doi.org/10.1023/A:1005408010797>

Ershova, E. S., Veiko, N. N., Nikitina, S. G., Balakireva, E. E., Martynov, A. V., Chudakova, J. M., Shmarina, G. V., Kostyuk, S., E., Salimova, N. A., Veiko, R. V., Porokhovnik, L. N., Asanov, A. Y., Izhevskaya, V. L., Kutsev, S. I., Simashkova, N. V. & Kostyuk, S. V. (2022). Ribosomal DNA abundance in the patient's genome as a feasible marker in differential diagnostics of autism and childhood-onset schizophrenia. *Journal of Personalized Medicine*, 12(11), 1796. <https://doi.org/10.3390/jpm12111796>

Fett, A. J., Viechtbauer, W., Dominguez, M., Penn, D. L., van Os, J. & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: A meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 573–588. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.001>

Forsyth, J. K. & Asarnow, R. F. (2020). Genetics of Childhood-onset Schizophrenia 2019 Update. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 29(1), 157–170. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2019.08.007>

Frazier, J. A. (2018). Adults with childhood-onset schizophrenia and their siblings: Do age of onset and familiarity affect performance on and the neural signature of working memory tasks? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 57(3), 143–145. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.01.005>

Fuller Torrey, E. & Yolken, R. H. (2000). Familial and genetic mechanisms in schizophrenia. *Brain Research Reviews*, 31(2), 113–117. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00028-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00028-4)

Giannitelli, M., Xavier, J., François, A., Bodeau, N., Laurent, C., Cohen, D. & Chaby, L. (2015). Facial, vocal and cross-modal emotion processing in early-onset schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Research*, *168*(1), 252–259. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.039>

Guo, S., Liu, J., Li, W., Yang, Y., Lv, L., Xiao, X., Ming, L. & Luo, X. (2021). Genome wide association study identifies four loci for early onset schizophrenia. *Translational Psychiatry*, *11*(1), 248. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01360-4>

Haapasalo-Pesu, K.-M. (2009). Klotsapiini alaikäisten skitsofrenian hoidossa. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*, *125*(15), 1635–1638.

Hu, X., Wang, S., Zhou, H., Li, N., Zhong, C., Luo, W., Liu, S., Fu, F., Meng, Y., Ding, Z. & Cheng, B. (2023). Altered Functional connectivity strength in distinct brain networks of children with early-onset schizophrenia. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *58*(5), 1617–1623. <https://doi.org/10.1002/jmri.28682>

Hoffmann, A., Ziller, M. & Spengler, D. (2018). Childhood-onset schizophrenia: Insights from induced pluripotent stem cells. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(12), 3829. <https://doi.org/10.3390/ijms19123829>

Jin, M., Xie, M., Dong, L., Xue, F., Li, W., Jiang, L., Li, J., Zhang, M., Song, H., Lu, Q. & Yu, Q. (2024). Exploration of positive and negative schizophrenia symptom heterogeneity and establishment of symptom-related mirna-mrna regulatory network: Based on transcriptome sequencing data. *Molecular Neurobiology*. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-03942-x>

Kaprio, J. (2014). Mitä on käyttäytymisgenetiikka. Teoksessa K. Silventoinen & A. Latvala (toim.), *Käyttäytymisgenetiikka: Geeneistä yhteiskuntaan* (s. 9–26). Gaudeamus.

Karatekin, C. & Asarnow, R. F. (1998). Working memory in childhood-onset schizophrenia and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Research*, *80*(2), 165–176. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(98\)00061-4](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(98)00061-4)

Kay, S. R., Fiszbein, A. & Opler, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 13(2), 261–276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>

Kendhari, J., Shankar, R. & Young-Walker, L. (2016). A review of childhood-onset schizophrenia. *Focus (American Psychiatric Publishing)*, 14(3), 328–332. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20160007>

Koponen, H., Talaslahti, T., Kekkonen, V. & Puustjärvi, A. (2019). Skitsofrenian erotusdiagnostiikka eri ikäryhmissä. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*, 135(20), 1995–2003.

Kyriakopoulos, M., Dima, D., Roiser, J. P., Corrigall, R., Barker, G. J. & Frangou, S. (2012). Abnormal functional activation and connectivity in the working memory network in early-onset schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(9), 911–920. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.06.020>

Kääriäinen, H. & Toivanen, L. (2023). Sairauksien periytyvyys. *Lääkärikirja Duodecim*. Haettu 20.4.2024 osoitteesta <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00985>

Levman, J., Kabaria, P., Nangaku, M. & Takahashi, E. (2023). Morphological abnormalities in early-onset schizophrenia revealed by structural magnetic resonance imaging. *Biology (Basel, Switzerland)*, 12(3), 353. <https://doi.org/10.3390/biology12030353>

Loeb, F. F., Zhou, X., Craddock, K. E. S., Shora, L., Broadnax, D. D., Gochman, P., Clasen, L. S., Lalonde, F. M., Berman, R. A., Berman, K. F., Rapoport, J. L. & Liu, S. (2018). Reduced functional brain activation and connectivity during a working memory task in childhood-onset schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 57(3), 166–174. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.12.009>

Nieto, R. G. & Castellanos, F. X. (2011). A meta-analysis of neuropsychological functioning in patients with early onset schizophrenia and pediatric bipolar disorder. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 40(2), 266–280. <https://doi.org/10.1080/15374416.2011.546049>

Margari, F., Petruzzelli, M. G., Lecce, P. A., Todarello, O., De Giacomo, A., Lucarelli, E., Martinelli, D. & Margari, L. (2011). Familial liability, obstetric complications and childhood development abnormalities in early onset schizophrenia: A case control study. *BMC Psychiatry*, *11*(1), 60. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-60>

Moilanen, I., Paavola, L. & Loukusa, S. (2011). Lasten psyykkisiä ja muita häiriötiloja, joihin voi liittyä pragmatiikan vaikeuksia. Teoksessa S. Loukusa & L. Paavola (toim.), *Lapset kieltä käyttämässä: Pragmaattisten taitojen kehitys ja sen häiriöt* (s. 157–172). PS-kustannus.

Moser, D. A., Doucet, G. E., Ing, A., Dima, D., Schumann, G., Bilder, R. M. & Frangou, S. (2018). An integrated brain-behavior model for working memory. *Molecular psychiatry*, *23*(10), 1974–1980. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.247>

Mäki, P. & Korhonen, L. T. (2016). Skitsofrenia ja muut psykoosit. Teoksessa: K. Kumpulainen, E. Aronen, H. Ebeling, E., Laukkanen, M. Marttunen, K. Puura, A. Sourander & V. Aalberg (toim.) *Lastenpsykiatria ja nuorisopsykiatria* (1. painos.) (s. 345–365). Duodecim.

Mäntymaa, M., Puura, K., Aronen, E. & Carlson, S. (2016). Lapsuusiän psyykinen kehitys. Teoksessa: K. Kumpulainen, E. Aronen, H. Ebeling, E., Laukkanen, M. Marttunen, K. Puura, A. Sourander & V. Aalberg (toim.) *Lastenpsykiatria ja nuorisopsykiatria* (1. painos.) (s. 23–34). Duodecim.

Nicolson, R., Brookner, F. B., Lenane, M., Gochman, P., Ingraham, L. J., Egan, M. F., Kendler, S. K., Pickar, D., Weinberger, D. R. & Rapoport, J. L. (2003). Parental schizophrenia spectrum disorders in childhood-onset and adult-onset schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *160*(3), 490–495. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.3.490>

Ordóñez, A. E., Loeb, F. F., Zhou, X., Shora, L., Berman, R. A., Broadnax, D. D., Gochman, P., Liu, S. & Rapoport, J. L. (2016). Lack of gender-related differences in childhood-onset schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *55*(9), 792–799. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.05.022>

Ordóñez, A. E., Sastry, N. V. & Gogtay, N. (2015). Functional and clinical insights from neuroimaging studies in childhood-onset schizophrenia. *CNS spectrums*, 20(4), 442–450. <https://doi.org/10.1017/S1092852915000437>

Remschmidt, H., Martin, M., Fleischhaker, C., Theisen, F. M., Hennighausen, K., Gutenbrunner, C. & Schulz, E. (2007). Forty-two-years later: The outcome of childhood-onset schizophrenia. *Journal of Neural Transmission*, 114(4), 505–512. <https://doi.org/10.1007/s00702-006-0553-z>

Ripatti, S., Surakka, I. & Sarin, A.-P. (2014). Molekyyligenetiikka. Teoksessa K. Silven-toinen & A. Latvala (toim.). *Käyttätymisgenetiikka: Geeneistä yhteiskuntaan* (s. 46–62). Gaudeamus.

Rovasalo, A. (2021). Skitsofrenia. *Lääkärikirja Duodecim*. Haettu 20.4.2024 osoitteesta <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00148>

Rudd, D., Axelsen, M., Epping, E. A., Andreasen, N. & Wassink, T. (2015). Childhood-onset schizophrenia case with 2.2 Mb deletion at chromosome 3p12.2–p12.1 and two large chromosomal abnormalities at 16q22.3–q24.3 and Xq23–q28. *Clinical Case Reports*, 3(4), 201–207. <https://doi.org/10.1002/ccr3.192>

Sağlam, Y., Ermiş, Ç., Tunçtürk, M., Turan, S., Karakuş, O. B., Alarslan, S. & Karaçetin, G. (2023). Neurocognitive and social cognitive impairments in remission and symptomatic states of early-onset schizophrenia spectrum disorders. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 32(9), 1621–1631. <https://doi.org/10.1007/s00787-022-01977-w>

Savla, G. N., Vella, L., Armstrong, C. C., Penn, D. L. & Twamley, E. W. (2013). Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: A meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophrenia bulletin*, 39(5), 979–992. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs080>

Sahu, G., Malavade, K. & Jacob, T. (2016). Cognitive impairment in schizophrenia: Interplay of BDNF and childhood trauma? A review of literature. *Psychiatric Quarterly*, 87(3), 559–569. <https://doi.org/10.1007/s11126-015-9409-8>

Savarimuthu, A. & Ponniah, R. J. (2023). A slip between the brain and the lip: Working memory and cognitive-communication disorders. *Journal of Psycholinguistic Research*, 52(4), 1237–1248. <https://doi.org/10.1007/s10936-023-09946-3>

Suvisaari, J. (2018). Skitsofrenian genetiikka – joko kliinisiä sovelluksia? *Lääketieteellinen aikakausikirja Duodecim*, 134(17), 1681–1686.

Suvisaari, J. (2014). Skitsofrenia. Teoksessa K. Silventoinen & A. Latvala (toim.). *Käytännötytymisgenetiikka: Geeneistä yhteiskuntaan* (s. 229–242). Gaudeamus.

Thormodsen, R., Jensen, J., Holmèn, A., Juuhl-Langseth, M., Emblem, K. E., Andreasen, O. A. & Rund, B. R. (2011). Prefrontal hyperactivation during a working memory task in early-onset schizophrenia spectrum disorders: An fMRI study. *Psychiatry Research*, 194(3), 257–262. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.05.011>

Vyas, N. S., Burke, L., Netherwood, S., Caviston, P., Simic, M. & Buchsbaum, M. S. (2022). Neurocognitive profile of adolescents with early-onset schizophrenia and their unaffected siblings. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 23(9), 677–688. <https://doi.org/10.1080/15622975.2021.2023758>

White, T., Schmidt, M. & Karatekin, C. (2010). Verbal and visuospatial working memory development and deficits in children and adolescents with schizophrenia. *Early Intervention in Psychiatry*, 4(4), 305–313. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2010.00204>