



**TURUN
YLIOPISTO**

KAKSISUUNTAISEN MIELIALAHÄIRIÖN YHTEYS EPILEPSIAAN, MIGREENIIN JA VANHEMPIEN PSYKIATRISIIN SAIRAUKSIIN

Kansallisiin rekistereihin perustuva tutkimus

Dan Sucksdorff

TURUN YLIOPISTON JULKAISUJA

SARJA - SER. C OSA - TOM. 474 | SCRIPTA LINGUA FENNICA EDITA | TURKU 2019



TURUN
YLIOPISTO

KAKSISUUNTAISEN MIELIALAHÄIRIÖN YHTEYS EPILEPSIAAN, MIGREENIIN JA VANHEMPIEN PSYKIATRISIIN SAIRAUKSIIN

Kansallisiin rekistereihin perustuva tutkimus

Dan Sucksdorff

Turun yliopisto

Lääketieteellinen tiedekunta
Lastenpsykiatrian oppiaine
Turun kliininen tohtorihjelma
Lastenpsykiatrian tutkimuskeskus

Ohjaajat

Professori Andre Sourander, LT
Lastenpsykiatrian oppiaine
Turun yliopisto

Kliininen opettaja Markus Heinimaa, LT, FK
Psykiatrian oppiaine
Turun yliopisto

Esitarkastajat

Professori Jukka Hintikka, LT
Psykiatrian oppiaine
Tampereen yliopisto

Dosentti Erika Jääskeläinen, LT
Elinikäisen terveyden tutkimusyksikkö
Oulun yliopisto

Vastaväittäjä

Professori Olli Kampman, LT
Psykiatrian oppiaine
Tampereen yliopisto

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-järjestelmällä.

ISBN 978-951-29-7783-3 (Painettu)
ISBN 978-951-29-7784-0 (Sähköinen)
ISSN 0082-6995 (Painettu/Print)
ISSN 2343-3205 (Verkojulkaisu/Online)
Painosalama Oy, Turku, Suomi 2019

*”Tieto ei vielä ole ymmärrystä, eikä ymmärrys vielä viisautta,
mutta viisaudenkin ensimmäisenä askeleena täytyy olla tieto.”*

Esko Valtaoja

Tämän kirjan omistan rakkaalle äidilleni.

UNIVERSITY OF TURKU

Faculty of Medicine

Department of Child Psychiatry

DAN SUCKSDORFF: Association of bipolar disorder with epilepsy, migraine and parental psychopathology: A study based on national registers

Doctoral Dissertation, 154 pp.

Doctoral Program in Clinical Research, Research Centre for Child Psychiatry.

October 2019

ABSTRACT

Studies have shown an overrepresentation of parental affective and schizophrenia spectrum disorders in individuals with bipolar disorder (BD). These individuals also suffer from epilepsy and migraine more often than would be expected by chance, but the comorbidity mechanisms are not known. An overrepresentation of parental epilepsy and migraine in BD would be expected to be found if these mechanisms are related to a genetic overlap between the disorders, but previous literature on the topics is scarce. The most essential aims of this study were to examine the association of BD in relation to 1) the whole range of parental psychiatric disorders, 2) parental and comorbid epilepsy, and 3) parental and comorbid migraine. Analyses were controlled for several covariates that have not been controlled for in previous studies examining these associations.

This study, being part of a larger research project called Finnish prenatal study of bipolar disorders (FIPS-B), has a nested case-control design and utilizes national registers. The sample is drawn from a birth cohort, individuals born in Finland between January 1st 1983 and December 31st 1998. The cases were individuals diagnosed with BD according to the Care Register for Health Care (previously called the Finnish Hospital Discharge Register) by the end of 2008. Cases and controls were matched on sex and age (\pm 30 days), with the maximum age of 25 years. The control had to be alive and living in Finland when the case received the diagnosis of BD. Diagnoses belonging to the schizophrenia spectrum and BD diagnosis were exclusion criteria for the controls. The sample consisted of 1861 cases and 3643 controls. Associations were examined with conditional logistic regression.

BD was associated with following parental psychopathology: BD and other affective disorders, schizophrenia spectrum disorders, anxiety disorders (maternal only) as well as other neurotic and personality disorders. BD was also associated with both comorbid epilepsy and migraine. In addition, an association was found between BD diagnosed at the age of \geq 18 years and parental migraine, without simultaneous parental BD. No association was found between BD and parental epilepsy.

Risk factors for BD may include parental psychopathology beyond affective and schizophrenia spectrum disorders, such as maternal anxiety disorders. The comorbidity between epilepsy and BD may be predominantly related to non-genetic factors. Parental migraine could be a genetic risk factor for BD. However, BD was associated more strongly to comorbid migraine than to parental migraine. This would suggest that the clustering of BD and migraine in individuals is also much related to non-genetic factors.

KEYWORDS: Bipolar disorder, parental psychopathology, epilepsy, migraine, register, case-control study, FIPS-B.

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

Lastenpsykiatrian oppiaine

DAN SUCKSDORFF: Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys epilepsiaan, migreeniin ja vanhempien psykiatriisiin sairauksiin: Kansallisiin rekistereihin perustuva tutkimus

Väitöskirja, 154 s.

Turun kliininen tohtoriohjelma, Lastenpsykiatrian tutkimuskeskus.

Lokakuu 2019

TIIVISTELMÄ

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön (KM) on osoitettu olevan yhteydessä vanhempien mieliala- ja skitsofreniakirjon häiriöihin. KM:ssä esiintyy samanaikaisina sairauksina, komorbiditeettinä, epilepsiaa ja migreeniä useammin kuin väestössä keskimäärin, mutta syyt eivät ole tiedossa. Jos ne ovat geneettisiä, niin KM:tä sairastavien henkilöiden vanhemmilla olettaisi esiintyvän epilepsiaa ja migreeniä useammin kuin sattuma antaisi olettaa. Aiheesta on kuitenkin hyvin vähän tutkimustietoa. Väitöskirjatyön keskeisimpinä tavoitteina oli tutkia KM:n yhteyttä 1) vanhempien psykiatristen sairauksien koko kirjoon, 2) vanhempien ja komorbidiin epilepsiaan, sekä 3) vanhempien ja komorbidiin migreeniin. Analyysihin sisällytettiin vakiointeja muutujilla, joiden vaikutusta yhteyksiin ei aiemmin ole tutkittu.

Kyseessä on kansallisiin rekistereihin perustuva pesitetty tapaus-verrokkitutkimus, FIPS-B (Finnish prenatal study of bipolar disorders). Aineisto pohjautuu syntymäkohorttiin, Suomessa 1.1.1983–31.12.1998 syntyneisiin henkilöihin. Tapaukset olivat alle 26-vuotiaita, joilta löytyi KM:n diagnoosi hoitoilmoitusrekisteristä (HILMO) vuoden 2008 loppuun mennessä. Tapaukset ja verrokkit oli kaltaistettu sukupuolen ja iän (± 30 päivää) mukaan. Verrokkien tuli asua Suomessa ajankohtana, jolloin tapauksen KM:n diagnoosi oli asetettu, eikä heiltä saanut HILMO:sta löytyä KM:n tai skitsofreniakirjon diagnooseja. Tapauksia oli yhteensä 1861 ja verrokkeja 3643. Yhteyksiä tutkittiin ehdollisella logistisella regressioanalyysillä.

KM:öön yhteydessä olevia vanhempien psykiatrisia sairauksia olivat KM, skitsofreniakirjon häiriöt, unipolaaridepressio ynnä muut mielialahäiriöt, ahdistuneisuushäiriöt (rajoittuen äiteihin), sekä muut neuroottiset ja persoonallisuushäiriöt. KM oli yhteydessä sekä komorbidiin epilepsiaan että migreeniin. Lisäksi ≥ 18 vuoden iässä asetetun KM:n diagnoosi oli yhteydessä vanhempien migreeniin ilman samanaikaista vanhempien KM:tä. Sitä vastoin yhteyttä ei löytynyt KM:n ja vanhempien epilepsian välillä.

Vanhempien mieliala- ja skitsofreniakirjon häiriöiden lisäksi monet muut vanhempien psykiatriset häiriöt, kuten äidin ahdistuneisuushäiriöt, saattavat olla KM:n riskitekijöitä. KM:n ja epilepsian kohonnut samanaikainen esiintyminen saattaa ensisijaisesti liittyä ei-perinnöllisiin mekanismeihin. Vanhemman migreeni voi olla KM:n geneettinen riskitekijä. KM:n yhteys oli kuitenkin vahvempi komorbidiin kuin vanhempien migreeniin, joten on oletettavaa, että jotkin ei-perinnölliset tekijät ovat keskeisiä myös näiden sairauksien kasautumisessa samoilla yksilöillä.

AVAINSANAT: Kaksisuuntaisen mielialahäiriö, vanhempien psykopatologia, epilepsia, migreeni, rekisteritutkimus, tapaus-verrokkitutkimus, FIPS-B.

Sisällysluettelo

Lyhenteet	8
Osajulkaisuluettelo.....	9
1 Johdanto	10
2 Kirjallisuuskatsaus.....	13
2.1 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön kansainvälinen diagnostinen luokittelu.....	13
2.2 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön etiologia ja riskitekijät	15
2.3 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön epidemiologia ja sosiodemografiset tekijät.....	18
2.3.1 Esiintyvyys	18
2.3.2 Puhkeamisikä ja sukupuolijakauma.....	18
2.3.3 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja syntymäpaikan välinen yhteys	19
2.3.4 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vanhempien sosioekonomisen aseman välinen yhteys.....	20
2.4 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys vanhempien psykiatriisiin sairauksiin.....	20
2.5 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys epilepsiaan	27
2.6 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys migreeniin	35
3 Tutkimuksen tavoitteet	41
4 Aineisto ja menetelmät	42
4.1 Tutkimusasetelma	42
4.2 Tietolähteet	46
4.2.1 Hoitoilmoitusrekisteri (HILMO)	46
4.2.2 Syntymärekisteri.....	46
4.2.3 Väestötietojärjestelmä	47
4.2.4 Tilastokeskus	47
4.3 Rekisteritietojen yhdistäminen.....	47
4.4 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys syntymäpaikkaan ja vanhempien sosioekonomiseen asemaan (osatyö I): Kuvaus analysoiduista muuttujista.....	48
4.5 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys vanhempien psykiatriisiin sairauksiin (osatyö II): Kuvaus analysoiduista muuttujista.....	48
4.5.1 Väliin tulevat muuttajat	49

4.6	Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys vanhempien epilepsiaan sekä komorbidiin epilepsiaan (osatyö III): Kuvaus analysoitavista muuttujista.....	51
4.7	Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys vanhempien migreeniin sekä komorbidiin migreeniin (osatyö IV): Kuvaus analysoitavista muuttujista.....	53
4.8	Tutkimuksen eettisyys.....	54
4.9	Tilastolliset menetelmät.....	54
5	Tulokset.....	57
5.1	Aineiston kuvaus, tapausten ja verrokkien syntymäpaikka sekä vanhempien sosioekonominen asema (osatyö I)	57
5.2	Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys vanhempien psykiatriin sairauksiin (osatyö II)	59
5.3	Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys komorbidiin ja vanhempien epilepsiaan (osatyö III).....	65
5.4	Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys komorbidiin ja vanhempien migreeniin (osatyö IV)	67
6	Pohdinta.....	73
6.1	Päälöydökset	73
6.2	Pohdintaa tutkimusmenetelmistä sekä niiden vahvuuksista ja heikkouksista.....	73
6.2.1	Tutkimusasetelma	73
6.2.2	Tietolähteet ja otos.....	75
6.3	Pohdintaa tuloksista	78
6.3.1	Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys vanhempien psykiatriin sairauksiin.....	78
6.3.2	Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys epilepsiaan	80
6.3.3	Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys migreeniin	83
6.3.4	Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys syntymäpaikkaan ja vanhempien sosioekonomiseen asemaan	84
6.4	Loppusanat	86
	Kiitokset	88
	Viitteet	91
	Liitteet.....	100
	Osajulkaisut	103

Lyhenteet

DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, psykiatristen häiriöiden luokitusjärjestelmä
FIPS-B	Finnish Prenatal Study of Bipolar Disorders
HILMO	hoitoilmoitusrekisteri
HPA-akseli	Hypothalamus-pituitary-adrenal-axis, hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseli
ICD	International Classification of Diseases, kansainvälinen tautiluokitus
LV	luottamusväli
OR	Odds ratio, kerroinsuhde
THL	Terveyden ja hyvinvoinnin laitos
WHO	World Health Organization, Maailman terveysjärjestö

Osajulkaisuluettelo

Väitöskirjan yhteenveto-osa perustuu seuraaviin alkuperäisjulkaisuihin, joihin viitataan tekstissä roomalaisilla numeroilla I–IV.

- I Chudal R, Sucksdorff D, Suominen A, Lehti V, Hinkka-Yli-Salomäki S, Huttunen J, Ristkari T, Gissler M, McKeague IW, Brown AS, Sourander A. Finnish Prenatal Study of Bipolar Disorders (FIPS-B): overview, design and description of the sample. *Nordic Journal of Psychiatry* 2014; 68:169-179.
- II Sucksdorff D, Chudal R, Suominen A, Jokiranta E, Brown AS, Sourander A. Bipolar disorder and parental psychopathology. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2014; 49:1973-1984.
- III Sucksdorff D, Brown AS, Chudal R, Jokiranta-Olkonieni E, Leivonen S, Suominen A, Heinimaa M, Sourander A. Parental and comorbid epilepsy in persons with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2015; 188:107-111.
- IV Sucksdorff D, Brown AS, Chudal R, Heinimaa M, Suominen A, Sourander A. Parental and comorbid migraine in individuals with bipolar disorder: A nationwide register study. *Journal of Affective Disorders* 2016; 206:109-114.

Artikkelit julkaistaan uudelleen tekijänoikeuksien haltijoiden luvalla. Artikkelin II osalta lupa koskee lopullista, julkaistavaksi hyväksyttyä käsikirjoitusta. Käsikirjoitus eroaa lehden julkaisusta ulkoasultaan, mutta ei sisällöltään.

1 Johdanto

Kaksisuuntainen mielialahäiriö on krooninen sairaus, johon liittyy pysyvä alttius sekä masennusjaksoille että joko maanisille tai tätä lievemmille hypomaanisille jaksoille. Maanisuuden ydinoireita ovat kohonnut ja/tai ärtynyt mieliala sekä ylienergiisyys, joka on luonteeltaan tavoitteellista toimintaa ja elämänhallintakykyä haittaavaa. Lisäksi voi esiintyä sekamuotoisia mielialajaksoja, joissa maaniset ja masennusoireet sekoittuvat toisiinsa. Sairaudesta aiheutuva haitta elämänlaadulle ja toimintakyvylle on usein huomattava, ja ilmenee esimerkiksi sosiaalisen elämän ongelmina ja työkyvyttömyytenä (Carlborg ym. 2015; Dean ym. 2004; Sanchez-Moreno ym. 2009). Komplisoivina tekijöinä voivat olla oheissairaudet eli komorbiditeetit. Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla henkilöillä esiintyykin monia, niin psyykkisiä kuin somaattisiakin, oheissairauksia useammin kuin väestössä keskimäärin. Somaattisista sairauksista yliedustettuja ovat esimerkiksi sydän- ja verisuonisairaudet, tyypin 2 diabetes, astma, MS-tauti, epilepsia ja migreeni (Forty ym. 2014; Goldstein ym. 2015; Jun-O'Connell ym. 2017; McIntyre ym. 2007; Wu ym. 2016). Oheissairauksien riskitekijät vaihtelevat todennäköisesti paljon riippuen sairaudesta. Kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvät elämänhallintakyvyn ongelmat saattavat ilmetä päihteiden käyttönä tai muina epäterveellisinä elämäntapoina (esim. vähäinen liikunta, epäterveellinen ruokavalio, tupakointi), jotka puolestaan kohottavat somaattisten sairauksien riskiä (Morriss ym. 2005). Kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön (kuten muihinkin psyykkisiin sairauksiin) liittyy stressiä. Allostaaattisen stressiteorian mukaan stressi voi puolestaan pitkään jatkuessaan aiheuttaa erilaisten hormonaalisten, immunologisten ja inflammatoristen säätelyjärjestelmien järkkymistä altistaen mitä moninaisimmille sairauksille (Kapczinski ym. 2008; McEwen 2003). Toisaalta sairauksien kasautumiseen yksilöissä ja/tai perheen sisällä voi vaikuttaa myös se, että eri sairauksilla saattaa olla yhteisiä perinnöllisiä riskitekijöitä.

Väestötutkimukset ovat osoittaneet, että riski sairastua kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön on koholla, jos isä ja/tai äiti sairastavat kaksisuuntaista mielialahäiriötä, skitsofreniaa, skitsoaffektiiivista häiriötä tai unipolaarista depressiota (Dean ym. 2010; Gottesman ym. 2010; Helenius ym. 2013; Mortensen ym. 2003; Laursen ym. 2005; Lichtenstein ym. 2009). Tulokset viittaavat siihen, että kaksisuuntaisella mielialahäiriöllä on yhteisiä familiaalisia riskitekijöitä varsinkin skitsofreniakirjon sairauksien kanssa (Gottesman ym. 2010; Mortensen ym. 2003; Laursen ym. 2005;

Lichtenstein ym. 2009). Väestötutkimukset eivät ole tutkineet kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vanhempien psykopatologian yhteyttä rajoittuen ennen lapsen syntymää asetettuihin vanhempien psykiatriisiin diagnooseihin. Rajaus sulkisi pois sen mahdollisuuden, että löydetty yhteydet vanhempien psyykkisten sairauksien ja jälkikasvun kaksisuuntaisen mielialahäiriön välillä johtuisivat kuormituksesta, jota vanhempi kokee lapsensa sairastumisesta, ja joka voisi olla syynä vanhemman psyykkiseen sairastumiseen.

Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla henkilöillä esiintyy keskimääräistä useammin epilepsiaa (Adelöw ym. 2012; Jerrell ym. 2010; Martin ym. 2014; Wotton ja Goldacre 2014) ja migreeniä (Hirschfeld ym. 2003; McIntyre ym. 2006). Migreenin ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön osalta geneettiset tutkimukset ovatkin jo löytäneet joitakin yhteisiä riskigeenivariantteja (Oedegaard, Greenwood, Johansson ym. 2010; Oedegaard, Greenwood, Lunde ym. 2010). Mikäli epidemiologinen tutkimus pystyisi osoittamaan kaksisuuntaisen mielialahäiriön, epilepsian ja migreenin perheen sisäistä kasautumista, niin oletus kyseisten sairauksien geneettisestä yhteydestä saisi lisää vahvistusta. Aihepiiriä tarkastelleiden tutkimusten erittäin vähäisen määrän sekä niiden menetelmällisten rajoitteiden vuoksi on kuitenkin mahdotonta tehdä luotettavia päätelmiä sen enempää epilepsian kuin migreenin esiintyvyydestä kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien henkilöiden lähisukulaisilla.

Epidemiologiset tutkimukset, jotka ovat tutkineet epilepsian ja migreenin esiintyvyyttä kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla, eivät ole analysoineet vanhempien psykiatristen sairauksien mahdollista vaikutusta assosiaatioihin. On kuitenkin tutkimusnäyttöä siitä, että vanhempien psykopatologiaa esiintyy keskimääräistä enemmän, niin kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla henkilöillä (Castagnini ym. 2013; Dean ym. 2010; Laursen ym. 2005; Mortensen ym. 2003), kuin myös epilepsiaa (Baptista ym. 2012; Clarke ym. 2012) ja migreeniä (Feldman ym. 2010; Marmorstein ym. 2009) sairastavilla henkilöillä. Tietyt vanhempien sairaudet ovatkin potentiaalisia sekoittavia tekijöitä, joiden huomioiminen olisi aiheellista tutkittaessa komorbidiä epilepsiaa ja migreeniä kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä.

Suomessa on pitkät perinteet kansalaisia koskevien tietojen keräämisestä kansallisiin rekistereihin. Ne tarjoavat maailmanlaajuisesti ajatellen harvinaislaatuisten tietolähteiden kirjjon, joiden sisältämiä tietoja hyödynnetään eri tavoin kansalaisten terveyden edistämiseksi, esimerkiksi terveystalvelujen kehitystyössä. Rekisterit sisältävät monenlaista tietoa alkaen raskausajasta halki ihmisen koko elinkaaren aina kuolemaan saakka. Ne tarjoavat mahdollisuuden suuriin aineistoihin ja erilaisten ilmiöiden tarkasteluun väestötasolla. Sairauksien epidemiologisen tutkimuksen kannalta keskeistä on, että henkilöstä eri rekistereistä kerättyjä tietoja voidaan yhdistää henkilötunnuksen avulla. Hoitoilmoitusrekisteristä (HILMO) etsitään tarkastelun kohteena olevaa sairautta vastaava diagnoosikoodi sekä koodin omaavien henkilöiden henkilötunnus. Henkilötunnuksen avulla voidaan sen jälkeen etsiä kyseisestä

henkilöstä muihin rekistereihin tallennettuja tietoja, esimerkiksi tietoa raskausajan komplikaatioista tai sosiodemografisista tekijöistä, ja muodostaa kuvaa sairauden mahdollisista riskitekijöistä.

Tämän tutkimuksen tavoitteena on rekisteritutkimuksen keinoin tarkentaa kuvaa kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteydestä epilepsiaan, migreeniin ja vanhempien psykiatriisiin sairauksiin. Epilepsiaa ja migreeniä tutkitaan sekä kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla henkilöillä että heidän vanhemmillaan. Vanhempien psykiatristen sairauksien tarkastelu sisältää lisäanalyysin, jossa rajoitutaan ennen jälkikasvun syntymää asetettuihin vanhempien psykiatriisiin diagnooseihin. Tutkimus sisältää vakiointeja potentiaalisilla sekoittavilla tekijöillä, joita muissa aihepiirien tutkimuksissa ei ole huomioitu.

2 Kirjallisuuskatsaus

2.1 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön kansainvälinen diagnostinen luokittelu

Kansainvälisesti laajassa käytössä olevia psykiatristen sairauksien tautiluokituksia on kaksi: Maailman terveysjärjestön (World Health Organization, WHO) kehittämä International Classification of Diseases (ICD), sekä Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), jonka on kehittänyt American Psychiatric Association (APA). ICD kattaa myös somaattiset sairaudet.

Kansainvälinen tautiluokitus (ICD) on ollut Suomessa käytössä jo vuodesta 1936 lähtien. Vuonna 1967 WHO julkaisi ICD:n kahdeksannen laitoksen (ICD-8), joka otettiin Suomessa käyttöön vuonna 1969 (Tautiluokitus 1969). Vuoden 1986 jälkeen ICD-8:n korvasi Tautiluokitus 1987, joka oli suomenkielinen, muokattu laitos ICD:n yhdeksännestä laitoksesta (ICD-9). WHO:n julkaisemasta ICD-9:stä poiketen suomalaisen ICD-9 version, Tautiluokitus 1987:n, mielenterveyden häiriöitä kuvaava luku ei ollut pelkästään luettelo sairauksien nimistä ja koodeista, vaan sairauksille määriteltiin myös tuoreen amerikkalaisen psykiatrisen tautiluokituksen, DSM-III-R:n mukaiset kriteerit (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Edition Revised, 1987). Tämä julkaisu ”Mielenterveyden häiriöiden diagnostinen ja tilastollinen ohjeisto DSM-III-R” oli Tautiluokitus 1987:n 3. osa. Toisin sanoen suomalaisen tautiluokituksen ICD-9 koodit oli sovitettu DSM-III-R:n kriteeristöön. Tautiluokitus 1987 oli käytössä vuoteen 1994 saakka. Vuonna 1995 käyttöön otettiin ICD-10, joka sisältää WHO:n määrittelemät kriteerit sairauksille, katso taulukko 1.

DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition) jakaa kaksisuuntaisen mielialahäiriön tyyppiin I ja tyyppiin II tautimuotoihin. Niiden keskeisenä erona on, että kohonneen mielenvireen vaiheet ovat tyyppissä I voimakkaampia, maniatasoisia, ja tyyppissä II vastaavasti lievempiä, hypomaniatasoisia. Mainittakoon, että vuonna 2013 ilmestyi DSM:n uusin, viides versio (DSM-V, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition), joka on säilyttänyt kaksisuuntaisen mielialahäiriön jaottelun tyyppiin I ja II tautimuotoihin.

Kaikki edellä kuvatut tautiluokitukset löytyvät väitöskirjan yhteenvedon lähdeluettelosta.

Taulukko 1. ICD-10 koodit ja diagnostiset kriteerit kaksisuuntaiselle mielialahäiriölle (*esitetään Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen myöntämällä luvalla*).

F31 Kaksisuuntainen mielialahäiriö

Häiriössä esiintyy kaksi tai useampia jaksoja, joiden aikana mieliala ja toimeliaisuuden taso ovat merkittävästi häiriintyneet. Toisinaan mieliala on kohonnut ja tarmo ja toimeliaisuus lisääntyneet (hypomania ja mania), toisinaan mieliala on laskenut ja tarmo ja toimeliaisuus vähentyneet (masennus). Toipuminen masennus- ja maniajaksojen välillä on yleensä täydellinen. Häiriön esiintyvyys miehillä ja naisilla on lähempänä toisiaan kuin muissa mielialahäiriöissä. Pelkät toistuvat hypomania- tai maniajaksot kuuluvat kaksisuuntaisiin mielialahäiriöihin (F31.8), koska tällaiset potilaat ovat harvinaisia ja heidän häiriönsä muistuttaa monessa suhteessa kaksisuuntaista häiriötä (premorbidiksi persoonallisuus, perhetausta, oireiden alkamisikä ja pitkäaikaisennuste).

Maaninen vaihe alkaa yleensä äkillisesti ja kestää kahdesta viikosta viiteen kuukauteen, keskimäärin noin neljä kuukautta. Masennusvaiheet kestävät keskimäärin noin kuusi kuukautta, mutta vanhuksia lukuun ottamatta harvoin yli vuoden. Sekä mania-että masennusvaihetta edeltää yleensä jokin psyykkinen rasitustekijä, mutta se ei ole välttämätöntä diagnoosin asettamiseksi. Ensimmäinen sairausvaihe voi ajoittua lapsuudesta vanhusikään. Sairausjaksojen tiheys ja oireettomien ja sairausjaksojen välinen ajallinen suhde on hyvin vaihteleva. Ajan kuluessa oireettomat vaiheet yleensä lyhenevät. Masennusjaksot yleistyvät ja pitenevät keski-ikänsä jälkeen.

F31.0 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön lievä maaninen (hypomaaninen) jakso

A. Sairausvaihe täyttää hypomanian kriteerit (F30.0)

B. Aiemmin on ollut ainakin yksi mielialahäiriöjakso, joka täyttää hypomanian tai manian (F30), masennusjakson (F32) tai sekamuotoisen mielialahäiriön (F38.0) kriteerit.

F31.1 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaninen jakso ilman psykoottisia oireita

A. Sairausvaihe täyttää diagnoosin "Mania ilman psykoottisia oireita" (F30.1) kriteerit.

B. Aiemmin on ollut ainakin yksi mielialahäiriöjakso, joka täyttää hypomanian tai manian (F30), masennusjakson (F32) tai sekamuotoisen mielialahäiriön (F38.0) kriteerit.

F31.2 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön psykoottinen maaninen jakso

A. Sairausvaihe täyttää diagnoosin "Mania psykoottisin oirein" (F30.2) kriteerit.

B. Aiemmin on ollut ainakin yksi mielialahäiriöjakso, joka täyttää hypomanian tai manian (F30), masennusjakson (F32) tai sekamuotoisen mielialahäiriön (F38.0) kriteerit.

F31.3 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön lievä tai kohtalainen masennusjakso

A. Sairausvaihe täyttää lievän (F32.0) tai keskivaikean (F32.1) masennusjakson kriteerit.

B. Aiemmin on ollut ainakin yksi mielialahäiriöjakso, joka täyttää hypomanian tai manian (F30) tai sekamuotoisen mielialahäiriön (F38.0) kriteerit.

F31.4 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön vaikea masennusjakso ilman psykoottisia oireita

A. Sairausvaihe täyttää vaikea-asteisen masennusjakson (F32.2) kriteerit.

B. Aiemmin on ollut ainakin yksi mielialahäiriöjakso, joka täyttää hypomanian tai manian (F30) tai sekamuotoisen mielialahäiriön (F38.0) kriteerit.

F31.5 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön vaikea psykoottinen masennusjakso

A. Sairausvaihe täyttää vaikea-asteisen, psykoottisen masennusjakson (F32.3) kriteerit.

B. Aiemmin on ollut ainakin yksi mielialahäiriöjakso, joka täyttää hypomanian tai manian (F30) tai sekamuotoisen mielialahäiriön (F38.0) kriteerit.

Taulukko 1. ICD-10 koodit ja diagnostiset kriteerit kaksisuuntaiselle mielialahäiriölle (jatkuu).***F31.6 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön sekamuotoinen jakso***

Tavallisesti kaksisuuntainen mielialahäiriö esiintyy erillisinä mania- ja masennusvaiheina, joiden välillä mieliala on normaali. Joskus masennukseen voi liittyä päiviä tai viikkoja kestävä liiallinen toimeliaisuus tai puhetulva. Maniaan ja grandiooseihin ajatuksiin saattaa liittyä levottomuus (agitaatio) ja tunne voimavarojen vähenemisestä. Masennusoireet ja hypomaaniset oireet voivat vuorotella myös päivästä toiseen ja jopa tunnista toiseen. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön sekamuotoinen jakso asetetaan diagnoosiksi vain, jos kummankin tyyppiset oireet hallitsevat ajankohtaista sairausvaihetta, ja häiriö kestää vähintään kahden viikon ajan.

Diagnostiset kriteerit:

A. Sairausvaiheeseen liittyy joko hypomaanisten, maanisten ja masennusoireiden yhtäaikaisten esiintyminen tai niiden nopea, jopa tuntien kuluessa tapahtuva vaihtelu.

B. Sekä maanisia että masennusoireita on esiintynyt suurimman osan aikaa vähintään kahden viikon ajan.

C. Aiemmin on ollut ainakin yksi mielialahäiriöjakso, joka täyttää hypomanian tai manian (F30), masennusjakson (F32) tai sekamuotoisen mielialahäiriön (F38.0) kriteerit.

F31.7 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön elpymävaihe (remissio)

A. Tämänhetkinen tila ei täytä minkään mielialahäiriön (F30-F39) kriteerejä ja se on kestänyt usean kuukauden ajan (mahdollisesti ennaltaehkäisevän hoidon ansiosta).

B. Aiemmin on ollut ainakin yksi dokumentoitu hypomaaninen tai maaninen jakso (F30) ja lisäksi ainakin yksi mielialahäiriöjakso, joka täyttää hypomanian tai manian (F30), masennusjakson (F32) tai sekamuotoisen mielialahäiriön (F38.0) kriteerit.

F31.8 Muu määritetty kaksisuuntainen mielialahäiriö***F31.9 Määrittämätön kaksisuuntainen mielialahäiriö***

2.2 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön etiologia ja riskitekijät

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön kehittymiseen vaikuttavat sekä geneettiset että ympäristötekijät (Berrettini 2000). Kaksostutkimukset tyypillisesti vertaavat sairauden konkordanssia monosygoottisten (identtisten) ja ditsygoottisten (ei-identtisten) kaksosten välillä. Konkordanssilla tarkoitetaan tutkittavan henkilön ja hänen kaksospaarisensa samanlaisuutta tutkittavan ominaisuuden, esimerkiksi jonkin sairauden, suhteen. Ne ovat järjestään osoittaneet kaksisuuntaisen mielialahäiriön konkordanssin olevan korkeampi monosygoottisilla kuin ditsygoottisilla kaksosilla. Tulokset viittaavat siihen, että kaksisuuntaisen mielialahäiriön kasautuminen perheissä selittyy ennen kaikkea geneettisillä tekijöillä. Toisaalta monosygoottisillakin kaksosilla kaksisuuntaisen mielialahäiriön konkordanssi on huomattavasti alle 100 %, mikä samalla osoittaa ympäristötekijöiden merkityksellisyyden sairauden etiologiassa (Smoller ja Finn 2003).

Vanhempien iän suhdetta jälkikasvun kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön on väestötutkimuksin yritetty selvittää. Finnish Prenatal Study of Bipolar Disorders (FIPS-B) -projektimme tutkimuksessa (Chudal ym. 2014a) raportoimme positiivisen yhteyden kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja isien ≥ 50 vuoden iän välillä (vanhempien ikä viittaa lapsen hedelmöitysjakohtaan), kun taas yhteyttä äitien ikään emme löytäneet. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja isien korkeamman iän välinen yhteys on löytynyt muissakin väestötutkimuksissa (Frans ym. 2008; Laursen ym. 2007; Menezes ym. 2010). Äidin korkeamman iän ja lapsen kaksisuuntaisen mielialahäiriön välisestä yhteydestä on vähemmän tuloksia, Frans ym. (2008) kuitenkin raportoivat tilastollisesti merkitsevää yhteydestä. Munasolut eivät enää jakaannu ja lisäänty naisen syntymän jälkeen, kun taas miehillä spermatoosyyttien muodostumista tapahtuu läpi koko elämän. Sukusolujen jakautumisen yhteydessä voi syntyä kromosomien kopiointivirheitä, de novo -mutaatioita, jotka puolestaan saattavat lisätä lapsen riskiä sairastua kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön (Malhotra ym. 2011). Miehillä iän myötä tapahtuva de novo -mutaatioiden akkumuloituminen voi olla yksi syy sille, että kaksisuuntainen mielialahäiriö näyttäisi yhdistyvän enemmän isän kuin äidin korkeampaan ikään.

Kahdessa väestötutkimuksessa on löydetty yhteys keskosena syntymisen ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön välillä (Laursen ym. 2007; Nosarti ym. 2012). Toisaalta on väestötutkimuksia, mukaan lukien FIPS-B-projektiimme kuulunut tutkimus, jossa yhteyttä keskosuuden ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön välillä ei löytynyt (Chudal ym. 2014b; Øgendahl ym. 2006). Tilastollisesti merkitsevä yhteys on löydetty talvi- ja kevätkaukausina syntymisen ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön (kuten myös skitsofrenian) välillä (Torrey ym. 1997). Selitykseksi on esitetty teorioita prenataaliaikaisista tekijöistä, jotka voisivat häiritä sikiön aivojen normaalia kehitystä ja lisätä kaksisuuntaisen mielialahäiriön riskiä, ja joiden vaikutus vaihtelisi kausiluonteisesti, esimerkiksi virusinfektiot (Boyd ym. 1986).

Systemaattisessa katsauksessa (Barichello ym. 2016) arvioitiin seuraavien perinataaliaikaisten infektioiden vaikutusta kaksisuuntaisen mielialahäiriön riskiin: Sytomegalovirus, Epstein–Barrin virus, Herpes simplex virukset 1 ja 2, Human herpes virus 6, Toxoplasma gondii, Influenssa sekä Varicella zoster. Katsauksen loppupäätelmä oli, että tutkimusnäyttö aiheesta on ristiriitaista, eikä vakuuttavaa näyttöä vielä ole perinataaliaikaisten infektioiden roolista kaksisuuntaisen mielialahäiriön riskitekijöinä. Toxoplasma gondiin (joka on itiöeläimiin kuuluva alkueläin ja parasiitti) ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteydestä on kuitenkin tehty kaksikin meta-analyysiä (De Barros ym. 2017; Sutterland ym. 2015). Molemmissa löytyi yhteys kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja Toxoplasma gondii-seropositiivisuuden välillä, joskin infektion ajankohta ja kausiliteetti suhteessa kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön jäivät avoimiksi kysymyksiksi. Hiirille tehdyissä kokeissa on kuitenkin havaittu Toxoplasma gondii -infektion kiihdyttävän dopamiinin aineenvaihduntaa limbisissä aivorakenteissa (Prandovszky ym. 2011). Onkin spekuloitu ilmiön mahdollisesta

roolista kaksisuuntaisen mielialahäiriön laukaisijana (de Barros ym. 2017), etenkin kun tiedetään, että kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyy dopamiinivälitteisen hermosolutoiminnan dysfunktioita (Cousins ym. 2009). Toisaalta on esitetty, että *Toxoplasma gondii* ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön välinen yhteys voisikin olla mekanismiltaan epäspesifimpi ja liittyä infektion laukaisemaan elimistön immuunivasteeseen (de Barros ym. 2017; Hamdani ym. 2013). Immunologiset tekijät ja inflammaatio näyttäisivätkin olevan osa kaksisuuntaisen mielialahäiriön patofysiologiaa. Sairaudessa on havaittu poikkeavuuksia immuunivasteen säätelyyn osallistuvien signaalimolekyylien, niin sanottujen sytokiinien, plasmapitoisuuksissa. Vuonna 2017 julkaistu systemaattinen katsaus kattoi 102 tutkimusta inflammatorisista biomarkkereista kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä (Sayana ym. 2017). Katsauksen päähavainto oli, että proinflammatoristen sytokiinien pitoisuudet nousevat ja antiinflammatoristen sytokiinien pitoisuudet laskevat niin maanisten kuin depressiojaksojenkin yhteydessä. Oireettomien jaksojen aikana sytokiinien pitoisuuksissa sitä vastoin nähdään normalisoitumista.

Äidin raskaudenaikaisesta tupakoinnista kaksisuuntaisen mielialahäiriön riskitekijänä ei ole olemassa vakuuttavaa näyttöä. Amerikkalaisessa tutkimuksessa raportoitiin äidin raskaudenaikaisen tupakoinnin noin kaksinkertaistavan lapsen riskin sairastua kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön (Talati ym. 2013). Pohjoismaisissa rekisteritutkimuksissa tilastollisesti merkitsevää yhteyttä äidin raskaudenaikaisen tupakoinnin ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön välillä ei kuitenkaan ole löytenyt (Chudal ym. 2015; Quinn ym. 2017). Kaikkien näiden tutkimusten heikkoutena on, että tieto tupakoinnista perustuu odottavan äidin antamaan tietoon ja on siten subjektiivista (raskaudenaikaisesta verinäytteestä mitattava nikotiinimetaboliitti, kotiniini, tarjoaisi objektiivista tietoa odottavan äidin tupakoinnista). Kyselyyn perustuvan tiedonkeruutavan on osoitettu aliarvioivan raskaudenaikaista tupakointia (Ford ym. 1997).

Psyykkiset kuormitustekijät voivat vaikuttaa riskiin sairastua kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön. Varhaislapsuudessa tapahtuneen vanhemman, erityisesti äidin, itsemurhan ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön välillä on löydetty yhteys. Tanskalaiseen rekisteriaineistoon perustuneessa väestötutkimuksessa riski kaksisuuntaisen mielialahäiriön kehittymiselle oli seitsemänkertainen yksilöillä, joiden äiti oli tehnyt itsemurhan, ja jotka tapahtumahetkellä olivat alle 10-vuotiaita (Tsuchiya ym. 2005). Toisessa tanskalaisessa rekisteritutkimuksessa tutkittiin monien erityyppisten lapsuuden kuormitustekijöiden yhteyttä kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön (Bergink ym. 2016). Tilastollisesti merkitsevä yhteys löytyi suhteessa seuraaviin tekijöihin: perheen hajoaminen (viittaa mihin tahansa järjestelyyn, jossa lapsi on kasvanut ilman molempia laillisia vanhempiaan), vanhemman työttömyys, lapsen sijoitus sijaiskotiin, vanhemman vankeustuomio, vanhemman ei-luonnollinen kuolema ja se, että vanhemmalta löytyy jokin psykiatrinen diagnoosi (Bergink ym. 2016). Yhteys oli vahvin vanhemman psyykkiseen sairauteen, mikä liittyy todennäköisesti sekä ympäristö- että perintötekijöihin: vanhemman psyykkinen sairaus voi aiheuttaa lap-

selle kuormitusta ja indikoida geneettistä haavoittuvuutta kaksisuuntaiselle mielialahäiriölle.

2.3 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön epidemiologia ja sosiodemografiset tekijät

2.3.1 Esiintyvyys

Amerikkalaisiin aineistoihin pohjautuvissa survey-tutkimuksissa kaksisuuntaisen mielialahäiriön elinaikaiseksi esiintyvyydeksi on arvioitu 1-2 % (Merikangas ym. 2007; Weissman ym. 1988). Weissmanin ym. (1988) tutkimuksen 18572 aikuisen aineistossa kaksisuuntaisen mielialahäiriön esiintyvyydeksi saatiin 1.2 %. Merikangas ym. (2007) tutkivat 9282 aikuista käsittäneellä aineistolla erikseen kaksisuuntaisen mielialahäiriön tyyppinä I ja II: arviot sairauden elinaikaisesta esiintyvyydestä olivat tyyppin I osalta 1.0 % ja tyyppin II osalta 1.1 %.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maailmanlaajuisen esiintyvyyden arvioimista on vaikeuttanut metodologialtaan vertailukelpoisten tutkimusten vähäisyys. Tämän vuoksi Merikangas ym. (2011) toteuttivat kansainvälisen kyselytutkimuksen yhdesätoista maassa. Diagnostiikka perustui strukturoituun haastatteluun (CIDI = Composite International Diagnostic Interview) (Kessler ym. 2004), haastattelusta tehtiin käännöksiä ja se toteutettiin kunkin osallistujan äidinkielellä WHO:n protokollan mukaisesti. Mukana tutkimuksessa oli Euroopan, Aasian, Pohjois-, Keski- ja Etelä-Amerikan maita sekä Uusi-Seelanti. Keskimääräinen elinaikainen esiintyvyys koko aineistossa oli tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön osalta 0.6 % ja tyyppin II kaksisuuntaisen mielialahäiriön osalta 0.4 %.

Suomalaisessa tutkimuksessa (Perälä ym. 2007) tutkittiin elinaikaista esiintyvyyttä Suomessa psykoottisille häiriöille ja lisäksi kaksisuuntaiselle mielialahäiriölle tyyppin I tautimuodon osalta (kaksisuuntaisen mielialahäiriön elinaikaista esiintyvyyttä kokonaisuudessaan ei tutkittu). Kaksisuuntaisen mielialahäiriön tyyppin I elinaikaiseksi esiintyvyydeksi saatiin 0.24 %. Perälän ym. (2007) tutkimus perustui kansallisesti edustavaan otokseen (n = 8028), ja häiriöiden seulonta perustui strukturoituun haastatteluun (CIDI), itse raportoituuihin diagnooseihin, kliniseen tutkimukseen sekä kansallisista rekistereistä saatuihin tietoihin.

2.3.2 Puhkeamisikä ja sukupuolijakauma

Useiden epidemiologisten tutkimusten mukaan kaksisuuntainen mielialahäiriö puhkeaa keskimäärin noin kahdenkymmenen ikävuoden tienoilla. Sairastumisikässä ei näyttäisi olevan eroa naisten ja miesten välillä (Diflorio ym. 2010). Amerikkalaisiin aineistoihin pohjautuvat tutkimukset raportoivat keskimääräiseksi puhkeamiseksi 19.8 vuotta (Kupfer ym. 2002) ja 21.2 vuotta (Weissman ym. 1988). Pohjoismaisissa

tutkimuksissa arviot keskimääräisestä puhkeamisiästä ovat olleet hieman korkeampia, norjalaisessa aineistossa 22.8 vuotta (Larsson ym. 2010) ja suomalaisessa 23.7 vuotta (Suominen ym. 2007). Korkeampiakin arvioita on esitetty, esimerkiksi italialaisessa aineistossa kaksisuuntaisen mielialahäiriön keskimääräinen puhkeamisikä oli 28.9 vuotta (Baldessarini ym. 2003). Kaksisuuntaisen mielialahäiriön tyypit I ja II eivät näyttäisi eroavan toistaan puhkeamisiän osalta (Endicott ym. 1985, Suominen ym. 2007).

Weissmanin ym. (1988) yhdysvaltalaisessa survey-tutkimuksessa kaksisuuntainen mielialahäiriö jakaantui sukupuolittain siten, että naisten osuus kaikissa viidessä otoksessa, jotka kerättiin viidestä eri osavaltiosta, oli hiukan miehiä suurempi. Naisten osuus vaihteli välillä 51.6-54.6 %, joskaan erot naisten ja miesten välillä eivät saavuttaneet tilastollista merkitsevyyttä. Pohjoismaisissa maanlaajuisissa rekisteritutkimuksissa naisten osuus kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosin saaneista tapauksista on niin ikään ollut miehiä suurempi: Tanskalaisessa aineistossa naisten osuus oli 54 % (Laursen ym. 2007) ja ruotsalaisessa aineistossa se oli 58 % (Frans ym. 2008).

2.3.3 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja syntymäpaikan välinen yhteys

Niin geneettiset kuin ympäristötekijätkin saattavat aiheuttaa eroja psyykkisten sairauksien maantieteellisessä esiintyvyydessä. Itä- ja Pohjois-Suomessa skitsofrenian esiintyvyyden on raportoitu olevan korkeampi maamme muihin alueisiin verrattuna (Lehtinen ym. 1990). Yhtenä todennäköisenä mekanismina maantieteellisille eroille on esitetty geneettistä eristäytyneisyyttä ja sairaudelle altistavien geenien kasautumista (Haukka ym. 2001). Vastaavia alueellisia eroja saattaisi olla olemassa kaksisuuntaisen mielialahäiriön esiintyvyydessä, kun otetaan huomioon sairauden familiaalinen kasautuminen skitsofrenian kanssa (Castagnini ym. 2013; Gottesman ym. 2010; Laursen ym. 2005; Lichtenstein ym. 2009; Mortensen ym. 2003). Perälä ym. (2008) tutkivat syntymäpaikan yhteyttä paitsi ei-affektiivisiin psykooseihin (sisältäen skitsofrenian), myös affektiivisiin psykooseihin. Affektiivisiksi psykooseiksi määriteltiin vakavat masennustilat psykoottisin oirein sekä kaksisuuntainen mielialahäiriö tyyppi I (psykoottisten oireiden kanssa tai ilman). Ei-affektiiviset psykoosit olivat yleisempiä Pohjois- ja Itä-Suomessa syntyneillä. Sitä vastoin affektiivisten psykoosien ja syntymäpaikan välillä ei löytynyt tilastollisesti merkitseviä eroja. On kuitenkin huomioitava, että Perälä ym. (2008) eivät tutkineet kaksisuuntaista mielialahäiriötä erikseen, eikä affektiivisten psykoosien joukkoon laskettu kaikkia kaksisuuntaisia mielialahäiriöitä.

Psykiatristen sairauksien esiintyvyys näyttäisi nykyisen tutkimustiedon valossa olevan suurempi kaupunkiympäristöissä verrattuna maaseutuun/harvemmin asuttuihin alueisiin. On esitetty, että kaupunkeihin saattaa liittyä ympäristötekijöitä, esi-

merkiksi enemmän sosiaalisia ongelmia, jotka lisäävät psykiatrasta sairastuvuutta (Peen ym. 2010; Van Os ym. 2001). Tarkasteltaessa spesifejä psykiatrisia sairauksia on näyttöä etenkin skitsofrenian yhteydestä kaupungissa syntymiseen (Mortensen ym. 1999) ja kasvamiseen (Lewis ym. 1992). Yhteyttä selittämään on esitetty teorioita, joiden mukaan kaupunkielämään liittyisi kohonnut altistuminen muun muassa ympäristömyrkyille, infektioille ja stressille (Vassos ym. 2016). Kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja kaupungissa syntymisen välillä on niin ikään osoitettu olevan yhteys, tosin samaa suuruusluokkaa oleva tai hiukan vahvempikin yhteys löytyi lähes koko psykiatristen sairauksien kirjoon (Vassos ym. 2016).

2.3.4 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vanhempien sosioekonomisen aseman välinen yhteys

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vanhempien sosioekonomisen aseman suhdetta tarkastelleissa tutkimuksissa sosioekonomisen aseman mittarina on käytetty vanhempien tulotasoa (Barron ym. 2014; Tsuchiya ym. 2004), ammattia (Eisemann 1986) ja/tai koulutustasoa (Lewinsohn ym. 1995; Tsuchiya ym. 2004; Vreeker ym. 2016).

Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien henkilöiden vanhempien tulotaso ei tutkimuksissa poikennut terveiden verrokkien vanhempien tulotasosta (Barron ym. 2014; Tsuchiya ym. 2004). Eisemann (1986) raportoi sen suuntaisia tuloksia, että kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien henkilöiden vanhemmat ovat keskimäärin korkeammassa ammateissa kuin terveiden verrokkien vanhemmat. Kyseisen tutkimuksen otoskoko oli kuitenkin pieni, eikä tulos saavuttanut tilastollista merkittävyyttä (Eisemann 1986). Vanhempien korkeampi koulutustaso oli yhdessä tutkimuksessa yhteydessä jälkikasvun kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön (Tsuchiya ym. 2004). Toisissa tutkimuksissa vanhempien koulutustasossa ei löytynyt eroja kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien henkilöiden ja terveiden verrokkien välillä (Lewinsohn ym. 1995; Vreeker ym. 2016).

Goldstein ym. (2010) tutki kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien vanhempien lapsia. Tutkimuksessa haluttiin selvittää, oliko vanhempien sosioekonomisella asemalla vaikutusta lapsen riskiin sairastua kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön. Sosioekonomisen aseman mittarina käytettiin pisteytettyä kyselylomaketta, jossa otettiin huomioon sekä vanhempien koulutustaso että ammatti. Vanhempien matalampi koulutustaso oli yhteydessä lapsen kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön.

2.4 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys vanhempien psykiatrisiin sairauksiin

Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien henkilöiden lähisukulaisilla esiintyy keskimääräistä enemmän psykopatologiaa, joka ei rajoitu pelkästään kaksisuuntaisiin

seen mielialahäiriöön. Tämä on osoitettu jo kliinisissä tutkimuksissa ennen 2000-luvun väestöpohjaisia rekisteritutkimuksia. Meta-analyyssissä (Lapalme ym. 1997) lapsilla ja nuorilla, joilla oli kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastava vanhempi, oli nelinkertainen riski jonkin tyyppiselle mielialahäiriölle ja kolminkertainen riski ylipäätään jonkin tyyppiselle psykiatriselle häiriölle (mikä tahansa psykiatrinen diagnoosi).

Taulukkoon 2 on koottu väestöpohjaiset rekisteritutkimukset, joissa on tutkittu kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteyttä vanhempien psykiatriisiin häiriöihin. Kaikissa rekisteritutkimuksissa, joissa vanhempien psykopatologiaa oli tarkasteltu erikseen myös vanhempien kaksisuuntaisen mielialahäiriön suhteen (kahdeksan tutkimusta kymmenestä), löytyi yhteys vanhemman ja jälkikasvun kaksisuuntaisen mielialahäiriön välillä (Castagnini ym. 2013; Dean ym. 2010; Gottesman ym. 2010; Helenius ym. 2013; Laursen ym. 2005; Lichtenstein ym. 2009; Mortensen ym. 2003; Song ym. 2015). Kaksisuuntainen mielialahäiriö oli yhteydessä myös vanhempien skitsofreniaan (Castagnini ym. 2013; Cheng ym. 2018; Gottesman ym. 2010; Laursen ym. 2005; Lichtenstein ym. 2009; Mortensen ym. 2003), skitsoaffectiiviseen häiriöön (Laursen ym. 2005; Mortensen ym. 2003), akuutteihin ohimeneviin psykoottisiin häiriöihin (Castagnini ym. 2013), sekä unipolaariseen depressioon (Mortensen ym. 2003). Tutkimukset eivät sisältäneet edellä mainittujen häiriöiden lisäksi muita spesifejä vanhempien psykiatrisia häiriöitä tai suppeasti rajattuja häiriöryhmiä, joiden yhteyttä jälkikasvun kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön olisi tarkasteltu. Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien henkilöiden vanhemmilla oli 2-4 kertaa yleisemmin diagnosoitu jonkin tyyppinen psykiatrinen häiriö verrattuna vanhempiin, joiden jälkikasvulla ei ollut kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosia (Bergink ym. 2016; Castagnini ym. 2013; Laursen ym. 2005).

Nykyisen rekisteritutkimustiedon yleistettävyyden kannalta yhtenä rajoitteena voidaan pitää sitä, että valtaosa tutkimuksista on tehty samassa maassa, Tanskassa, ja osittain päällekkäisillä aineistoilla. Rekisteritutkimuksissa ei myöskään ole tutkittu vanhempien psykopatologian yhteyttä jälkikasvun kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön rajaamalla vanhempien psykiatriset diagnoosit ennen lapsen syntymää asetettuihin diagnooseihin. Rajauksen myötä lapseen liittyvät tekijät (esimerkiksi vanhemman sairastuminen lapsen sairaudesta johtuvan kuormituksen seurauksena) eivät vaikuttaisi mahdollisiin yhteyksiin. Myöskään eräiden potentiaalisten sekoittavien tekijöiden vaikutusta vanhempien psykopatologian ja jälkikasvun kaksisuuntaisen mielialahäiriön välisiin yhteyksiin ei ole selvitetty riittävästi tai ollenkaan. Rekisteritutkimukset eivät ole vakioinneissa huomioineet äidin raskaudenaikaista tupakointia tai vanhempien sosioekonomisen aseman indikaattoreita (koulutus, tulotaso tai ammatti). Vain kolmessa tutkimuksessa vakiointeihin on liitetty vanhempien ikä lapsen syntymän aikaan (Helenius ym. 2013; Laursen ym. 2005; Mortensen 2003).

Taulukko 2. Väestöön pohjautuvat rekisteritutkimukset kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteydestä vanhempien psykiatrisiin sairauksiin.

Kirjoittajat, julkaisuvuosi, maa	Tutkimusasetelma (<i>siltä osin kuin se käsittelee sairauksien yhteyttä lapsi-vanhempi-akselilla</i>)	Diagnostiset kriteerit, datan keräystapa	Otoskoko ja tutkittavien ikä	Väliin tulevat muuttujat	Tulokset
Mortensen ym., 2003, Tanska	Valtakunnallinen, väestöön pohjautuva kohorttitutkimus. Äitien ja isien psyykkiset häiriöt luokiteltiin seuraavaa hierarkiaa noudattaen: Skitsoaffektiivinen häiriö, skitsofrenia, kaksisuuntainen mielialahäiriö, toistuva masennus, muut mielialahäiriöt, muut mielenterveyden häiriöt (= mikä tahansa muu psykiatrinen diagnoosi).	Jälkikasvun ja vanhempien diagnoosit kerättiin valtakunnallisesta rekisteristä ICD-8 ja ICD-10 koodien perusteella.	2299 kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnosoitua omaavaa tutkittavaa, iältään 15-48-vuotiaita.	Ikä, iän ja sukupuolen yhdysvaikutus, diagnosointivuosi, äidin/isän ikä, toisen vanhemman psykiatrinen häiriö, sisaruksen psykiatrinen häiriö, psykiatrinen häiriö sekä sisaruksella että toisella vanhemmista, äidin/isän menetyt, sisaruksen menetys.	Kaksisuuntainen mielialahäiriö oli yhteydessä sekä isien että äitien kaikkiin tarkasteltuihin psykiatrisiin sairausluokkiin, kts. tutkimusasetelma.
Laursen ym., 2005, Tanska	Valtakunnallinen, väestöön pohjautuva kohorttitutkimus. Tutkittiin kaksisuuntaisen mielialahäiriön riskiä, kun äidillä/isällä on jokin psykiatrinen diagnoosi. Lisäksi tutkittiin, onko äidin/isän kaksisuuntaisella mielialahäiriöllä, skitsofrenialla ja skitsoaffektiivisellä häiriöllä lisävaikutusta riskiin.	Jälkikasvun ja vanhempien diagnoosit kerättiin valtakunnallisesta rekisteristä ICD-8 ja ICD-10 koodien perusteella.	3721 kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnosoitua omaavaa tutkittavaa, iältään 15-50-vuotiaita.	Psykiatristen häiriöiden esiintyminen perheessä (= vanhemmat, sisarukset), sisarusten lukumäärä, syntymäjärjestys suhteessa muihin sisaruksiin, syntymäaika ja -paikka, äidin/isän ikä, isä ei tiedossa, sukupuolen ja iän yhdysvaikutus.	Kaksisuuntaisen mielialahäiriön riski oli suurempi jälkikasvulla, joiden äidillä tai isällä oli jokin psykiatrinen diagnoosi. Lisävaikutusta riskiin oli äidin/isän kaksisuuntaisella mielialahäiriöllä, äidin/isän skitsofrenialla sekä äidin skitsoaffektiivisellä häiriöllä.

Taulukko 2. Väestöön pohjautuvat rekisteritutkimukset kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteydestä vanhempien psykiatriisiin sairauksiin (jatkuu).

Lichtenstein ym., 2009, Ruotsi	<p>Valtakunnallinen, väestöön pohjautuva tapaus-verrokkitutkimus.</p> <p>Tutkittiin kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja skitsofrenian riskiä kyseisiä sairauksia sairastavien henkilöiden ensiasteen sukulaisilla (vanhemmat, lapset). Tutkimuksessa tarkasteltiin myös adoptiolasten riskiä sairastua kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön tai skitsofreniaan, kun biologisella vanhemmalla oli jompikumpi sairaus.</p>	<p>Jälkikasvun ja vanhempien diagnoosit kerättiin valtakunnallisesta rekisteristä ICD-8, ICD-9 ja ICD-10 koodien perusteella.</p>	<p>40487 tutkittavaa, joilla oli kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosi, sekä 35985 tutkittavaa, joilla oli skitsofrenia-diagnoosi.</p> <p>Tapaus/verrokki 1:5.</p> <p>län vaihteluväliä ei raportoitu, mutta tutkittavat olivat saaneet diagnosoinsa vuosina 1973–2004.</p>	<p>Ei vakiointeja.</p>	<p>Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavan henkilön ensiasteen sukulaisella oli kohonnut riski sekä kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön että skitsofreniaan.</p> <p>Skitsofreniaa sairastavan henkilön ensiasteen sukulaisella oli kohonnut riski sekä skitsofreniaan että kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön.</p> <p>Adoptiolapsella oli kohonnut riski kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön, jos biologisella vanhemmalla oli kaksisuuntainen mielialahäiriö tai skitsofrenia.</p> <p>Adoptiolapsella oli kohonnut riski skitsofreniaan, jos biologisella vanhemmalla oli skitsofrenia tai kaksisuuntainen mielialahäiriö.</p>
Dean ym., 2010, Tanska	<p>Valtakunnallinen, väestöön pohjautuva kohorttitutkimus, jossa tutkittiin kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteyttä seuraaviin altisteisiin:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Molemmilla vanhemmilla vakava mielenterveyden häiriö (= ei-affektiivinen tai affektiivinen psykoosi) 2. Yhdellä vanhemmista vakava mielenterveyden häiriö, toisella muu psykiatrinen häiriö 3. Yhdellä vanhemmista ei-affektiivinen psykoosi, toisella ei psykiatrisia diagnooseja 4. Yhdellä vanhemmista affektiivinen psykoosi, toisella ei psykiatrisia diagnooseja 5. Molemmilla vanhemmilla muu psykiatrinen häiriö 6. Yhdellä vanhemmista muu psykiatrinen häiriö, toisella ei psykiatrisia diagnooseja 7. Kummallakaan vanhemmista ei psykiatrisia diagnooseja (referenssi) 	<p>Jälkikasvun ja vanhempien diagnoosit kerättiin valtakunnallisesta rekisteristä ICD-8 ja ICD-10 koodien perusteella.</p>	<p>788 kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosin omaavaa tutkittavaa, iältään 14–29-vuotiaita.</p>	<p>Ikä, iän ja sukupuolen yhdysvaikutus, diagnosointivuosi, isä ei tiedossa.</p>	<p>Kaksisuuntainen mielialahäiriö oli yhteydessä altisteisiin 2, 3, 4 ja 6 (kts. tutkimusasetelma).</p> <p>Altisteen ”molemmilla vanhemmilla vakava mielenterveyden häiriö” kohdalla tutkittavien lukumäärä oli liian pieni yhteyden laskemiseksi.</p>

Taulukko 2. Väestöön pohjautuvat rekisteritutkimukset kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteydestä vanhempien psykiatrisiin sairauksiin (jatkuu).

Gottesman ym., 2010, Tanska	<p>Valtakunnallinen, väestöön pohjautuva kohorttitutkimus.</p> <p>Tutkittiin kaksisuuntaisen mielialahäiriön (sekä skitsofrenian, unipolaaridepression ja minkä tahansa psykiatrisen diagnoosin) riskiä jälkikasvussa, kun 1. molemmilla vanhemmilla on kaksisuuntaisen mielialahäiriön tai skitsofrenian diagnoosi, 2. vain yhdellä vanhemmalla on jompikumpi kyseisistä diagnooseista, 3. kummallakaan vanhemmalla ei ole kyseisiä diagnooseja ja 4. kun mitään rajoituksia vanhempien diagnooseille ei aseteta.</p>	<p>Jälkikasvun ja vanhempien diagnoosit kerättiin valtakunnallisesta rekisteristä ICD-8 ja ICD-10 koodien perusteella.</p>	<p>Kohortti muodostui 2685301 henkilöistä (ikä 10-52 vuotta) sekä heidän vanhemmistaan. Eri isä-äiti-pareja oli 1278977 (joista osalla oli enemmän kuin yksi lapsi).</p>	<p>Ei vakioiteja.</p>	<p>Kaksisuuntaisen mielialahäiriön riski jälkikasvulla oli suurin, kun molemmilla vanhemmilla oli kaksisuuntaisen mielialahäiriö. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön riski oli myös selvästi koholla, kun vain yhdellä vanhemmalla oli kaksisuuntaisen mielialahäiriö (ja toisella ei mitään diagnoosia), yhdellä vanhemmalla oli kaksisuuntaisen mielialahäiriö ja toisella skitsofrenia, ja kun molemmilla vanhemmilla oli skitsofrenia.</p>
Castagnini ym., 2013, Tanska	<p>Valtakunnallinen, väestöön pohjautuva kohorttitutkimus.</p> <p>Tutkittiin kaksisuuntaisen mielialahäiriön riskiä, kun äidillä/isällä on jokin psykiatrisen diagnoosi. Lisäksi tutkittiin, onko äidin/isän kaksisuuntaisella mielialahäiriöllä, skitsofrenialla ja akuutilla ohimenevällä psykoottisella häiriöllä lisävaikutusta riskiin.</p>	<p>Jälkikasvun ja vanhempien diagnoosit kerättiin valtakunnallisesta rekisteristä ICD-8 ja ICD-10 koodien perusteella.</p>	<p>5292 kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosin omaavaa tutkittavaa, iältään 15-53-vuotiaita.</p>	<p>Diagnosointi-ikä, syntymäkuukausi/vuosi, isä tai äiti ei tiedossa. Akuutin ohimenevän psykoottisen häiriön, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja skitsofrenian esiintyminen perheessä (= vanhemmat, sisarukset).</p>	<p>Kaksisuuntaisen mielialahäiriön riski oli suurempi jälkikasvulla, joiden äidillä tai isällä oli jokin psykiatrisen diagnoosi. Lisävaikutusta riskiin oli äidin/isän kaksisuuntaisella mielialahäiriöllä, äidin/isän skitsofrenialla sekä äidin akuutilla ohimenevällä psykoottisella häiriöllä.</p>

Taulukko 2. Väestöön pohjautuvat rekisteritutkimukset kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteydestä vanhempien psykiatrisiin sairauksiin (jatkuu).

Helenius ym., 2013, Tanska	Valtakunnallinen, väestöön pohjautuva tapaus-verrokkitutkimus.	Jälkikasvun ja vanhempien diagnoosit kerättiin valtakunnallisesta rekisteristä ICD-8 ja ICD-10 koodien perusteella.	1204 henkilöä, jotka olivat saaneet kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosin ennen 58 vuoden ikää, sekä 3553 verrokkia.	Äidin ja isän ikä jälkikasvun syntymähetkellä.	Kaksisuuntaisen mielialahäiriö oli yhteydessä ensiasteen sukulaisen (isän, äidin ja sisaruksen) kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön.
	Tutkittiin kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteyttä seuraaviin tekijöihin: kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosi ja sairauden puhkeamisikä tapauksen ja verrokkien ensiasteen sukulaisilla (äiti, isä, sisarus).		Tapaukset ja verrokkit oli kaltaistettu iän (sama syntymävuosi ja kuukausi), sukupuolen sekä asuinalueen mukaan.		Vertailtaessa tapauksen ja verrokkien ensiasteen sukulaisia, joilla oli diagnosoitu kaksisuuntaisen mielialahäiriö, ei taudin puhkeamisiässä ollut eroja. Ts. tapauksen sukulaiset eivät sairastuneet kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön verrokkien vanhempia aikaisemmin.
Song ym. 2015, Ruotsi	Valtakunnallinen, väestöön pohjautuva tapaus-verrokkitutkimus.	Jälkikasvun ja vanhempien diagnoosit kerättiin valtakunnallisesta rekisteristä ICD-8, ICD-9 ja ICD-10 koodien perusteella.	54723 tutkittavaa, joilla oli kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosi. Kutakin tutkittavaa kohden 10 verrokkia, jotka oli kaltaistettu sukupuolen ja syntymävuoden mukaan.	Ei vakiointeja.	Kaksisuuntaisen mielialahäiriö oli yhteydessä vanhemman kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön kaikissa jälkikasvu-vanhempi-kombinaatioissa (kts. tutkimusasetelma), ja yhteyksien voimakkuudet olivat samaa suuruusluokkaa.
	Tutkittiin jälkikasvun kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteyttä vanhemman kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön eri kombinaatioissa:				
	Jälkikasvu (mies tai nainen), vanhempi (isä tai äiti).				
	Jälkikasvu (mies tai nainen), isä.				
	Miespuolinen jälkikasvu, isä.				
	Naispuolinen jälkikasvu, isä.				
	Jälkikasvu (mies tai nainen), äiti.				
	Miespuolinen jälkikasvu, äiti.				
	Naispuolinen jälkikasvu, äiti.		Iän vaihteluväliä ei raportoitu, mutta tutkittavat olivat saaneet diagnossinsa vuosina 1973–2009.		

Taulukko 2. Väestöön pohjautuvat rekisteritutkimukset kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteydestä vanhempien psykiatrisiin sairauksiin (jatkuu).

Bergink ym., 2016, Tanska	Valtakunnallinen, väestöön pohjautuva kohortti-tutkimus.	Jälkikasvun ja vanhempien diagnoosit kerättiin valtakunnallisesta rekisteristä ICD-8 ja ICD-10 koodien perusteella.	2235 kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosin omaavaa tutkittavaa, iältään 15-34-vuotiaita.	Syntymävuosi, sukupuoli.	Kaikki tutkitut tekijät (kts. tutkimusasetelma), lukuun ottamatta vanhemman somaattista sairautta ja vanhemman luonnollista kuolemaa, olivat yhteydessä tutkittavien kohonneeseen riskiin sairastua kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön. Selkeästi voimakkain riskitekijä oli vanhemman psyykinen sairaus.
Cheng ym., 2018, Taiwan	Valtakunnallinen, väestöön pohjautuva kohortti-tutkimus.	Tietokannasta kerätyt diagnoosit olivat ICD-9-CM:n mukaisia koodeja (<i>International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modifications</i>).	Kohortti muodostui ennen vuotta 2011 syntyneistä taiwanilaisista (n = 23 258 175).	Sukupuoli, ikä, tulot, kaupungissa asuminen.	Kaksisuuntainen mielialahäiriö oli yhteydessä vanhemman (kuten muidenkin ensiasteen sukulaisten) skitsofreniaan.
	Tutkimus hyödyntää sairausvakuutuksiin liittyvää tietokantaa (<i>National Health Insurance Research Database</i>), joka kattaa lähes koko Taiwanin noin 23 miljoonaisen väestön (kattavuus vuonna 2010 oli 99.6 %). Se sisältää kansalaisista monen tyyppistä tietoa: terveystietoja (esimerkiksi kirjoitetut lääkkeet ja sairauskoodit) ja demografista dataa (esimerkiksi syntymäaika, sukupuoli, tulotiedot ja asuinpaikka).	227 967 henkilöä löytyi skitsofreniaa sairastava ensiasteen sukulainen. Tutkimuksessa ei raportoida, kuinka moni ensiasteen sukulaisista oli vanhempia nimenomaan kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavalle jälkikasvulle. Myöskään kyseisen jälkikasvun lukumääriä ei raportoida.			

2.5 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys epilepsiaan

Kaksostutkimukset ovat osoittaneet konkordanssin olevan korkeampi monotsygoottisilla kuin ditsygoottisilla kaksosilla niin epilepsiassa (Corey ym. 2011; Kjeldsen ym. 2001) kuin varsinkin kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä (Kendler ym. 1993; Kiesepää ym. 2004; McGuffin ym. 2003), mikä tukee geneettisten tekijöiden merkitystä näiden sairauksien etiologiassa. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja epilepsian välillä on yhtäläisyyksiä myös aivojen biokemiassa, kliinisessä kulussa, sekä lääkehoitovasteessa (Mula ym. 2010). Esimerkiksi kohonneita hermosolun sisäisiä kalسيومpitoisuuksia on havaittu niin manian kuin epileptisen aktiviteetinkin aikana (Dubovsky ym. 1994; Speckmann ym. 1993). Molemmilla sairauksilla on jaksottainen kulku, ja ilman hoitoa oireettomilla jaksoilla on molemmissa sairauksissa ajan mittaan taipumusta käydä yhä lyhytkestoisemmiksi (Angst ja Sellaro 2000; Kwan ja Sander 2004). Lisäksi osalla antiepileptisistä lääkkeistä on vakiintunut asema kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa mielialaa vakauttavien ominaisuuksiensa ansiosta (Mazza ym. 2007). Yhtäläisyydet kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja epilepsian välillä herättävät kysymyksiä sairauksien mahdollisista etiologisista päällekkäisyyksistä sekä siitä, missä määrin päällekkäisyydet liittyvät perinnöllisiin ja missä määrin ympäristötekijöihin.

Epidemiologisen tutkimuksen tarjoama näyttö kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja epilepsian yhteydestä on tähän asti rajautunut pääasiassa komorbiditeettitutkimuksiin. Väestötutkimukset, joista suurimmassa osassa tapaukset on valikoitu epilepsiadiagnoosin perusteella, ovat osoittaneet kohonneita sairauksien samanaikaista esiintymistä (Adelöw ym. 2012; Bakken ym. 2014; Chang ym. 2013; Clarke ym. 2012; Ettinger ym. 2005; Jerrell ym. 2010; Martin ym. 2014; Ottman ym. 2011; Wotton ja Goldacre 2014). Yhtenä rajoittavana tekijänä edellä mainituissa tutkimuksissa on kuitenkin se, ettei epilepsian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteyttä ole vakioitu vanhempien psykopatologialla. Vakiointi olisi perusteltua, koska vanhempien psykopatologia on yhteydessä sekä kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön että epilepsiaan. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön on yhteydessä varsinkin vanhempien skitsofreniakirjon sairauksiin ja erityyppisiin mielialahäiriöihin (Castagnini ym. 2013; Dean ym. 2010; Laursen ym. 2005; Mortensen ym. 2003). Epilepsian on osoitettu olevan yhteydessä ainakin vanhempien psykooseihin (Clarke ym. 2012) sekä äidin unipolaariseen depressioon (Morgan ym. 2012).

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja epilepsian välistä yhteyttä on aiemmin tutkittu hyvin vähän siitä näkökulmasta, kasautuvatko sairaudet perheissä. Pieneen sairaala-aineistoon perustuneessa tutkimuksessa kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien yksilöiden ensimmäisen asteen sukulaisilla esiintyi epilepsiaa 15.2 %:lla, kun vastaava luku verrokeilla oli 2.0 % (Jidda ym. 2014). Yksi väestötutkimus on osoittanut, että epilepsiaa sairastavien henkilöiden lapsilla on noin kaksinkertainen riski

sairastua psykoosiin (Clarke ym. 2012). Tutkimuksessa psykoosin määritelmään otettiin mukaan ne kaksisuuntaiset mielialahäiriöt, joissa oli esiintynyt psykoottisia mielialajaksoja. On tärkeää huomioida, että kyseisessä tutkimuksessa psykoosin määritelmä oli laeva sisältäen myös niin sanottuja ei-affektiivisiä psykooseja, eikä erityyppisiä vanhempien psykooseja analysoitu erikseen. Lisäksi merkittävä osa kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavista henkilöistä ei koskaan oireile psykoottistasoisesti jääden tällöin tutkimuksen ulkopuolelle. Näin ollen kyseisestä väestötutkimuksesta ei voida vetää johtopäätöksiä kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja epilepsian mahdollisesta kasautumisesta perheissä.

Taulukkoon 3 on koottu kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja epilepsian välistä komorbiditeettiä tarkastelleet väestötutkimukset. Niiden joukossa on yksi tutkimus (Ettinger ym. 2005), jossa tutkittavilla ei ollut kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosia, mutta MDQ-seula oli positiivinen (MDQ eli The Mood Disorder Questionnaire on kaksisuuntaisen mielialahäiriön seulontaan kehitetty oirekartoitusslomake).

Taulukko 3. Väestötutkimukset kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja epilepsian välisestä komorbiditeetistä.

Kirjoittajat, julkaisu- vuosi, maa	Tutkimusasetelma (<i>kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja epilepsian välisen komorbiditeetin osalta</i>)	Otos	Sairauksien määrittely	Väliin tulevat muuttajat	Tulokset
Ettinger ym., 2005, Yhdysvallat	Yhdysvaltojen aikuisväestöä edustava survey-tutkimus. Tutkittiin kaksisuuntaisen mielialahäiriön esiintyvyyttä epilepsiaa sairastavilla henkilöillä verrattuna henkilöihin, joilla ei ollut epilepsiaa.	Kysely lähetettiin 127800 henkilölle. Kyselyn palauttaneita ja siihen asianmukaisesti vastanneita henkilöitä oli 85358 (66.8%), iältään ≥ 18 vuotta. Otos oli demografisesti koko maata edustava ikä- ja sukupuolijakauman, perheen koon, tulojen, maantieteellisen jakauman ja väestötiheyden suhteen.	Kyselyssä kysyttiin, oliko henkilöllä jossain vaiheessa elämää terveydenhuollon ammattilaisen toimesta todettu epilepsia. Lisäksi kysely sisälsi kaksisuuntaisen mielialahäiriön seulontaan kehitetyn oirekartoituslomakkeen The Mood Disorder Questionnaire (MDQ).	Ei väliin tulevia muuttajia.	Kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön viittaavat oireet (= positiivinen MDQ-seula) olivat 6.6-kertaa yleisempiä epilepsiaa sairastavilla henkilöillä verrattuna terveisiin (epilepsiassa 12.2 %:lla, terveillä 1.7 %:lla).
Jerrell ym., 2010, Yhdysvallat	Tutkimus perustuu tietokantaan (<i>South Carolina Medicaid program</i>), johon on kerätty tietoa Yhdysvaltojen Etelä-Karolinan osavaltion väestön terveyspalveluiden käytöstä ja lääkeostoista, sekä näihin liittyvistä korvauksista. Tietokannasta saatiin kohortti, joka muodostui kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosin saaneista lapsista ja nuorista. Vertailukohtana oli satunnaisesti valittu otos lapsia/nuoria, joilta ei tietokannasta löytynyt psykiatrisia diagnooseja, eikä psykykenlääkeseptejä. Tapaus-verrokki-asetelmalla tutkittiin kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteyttä epilepsiaan. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohortin puitteissa vertailtiin terveyspalveluiden käyttöä tutkittavilla, joilla oli kaksisuuntaista mielialahäiriödiagnoosia edeltävästi epilepsiadiagnoosi, tutkittaviin ilman epilepsiaa. Seuranta-aika oli 24 kk ennen–30 kk jälkeen mielialahäiriödiagnoosin.	Kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohortti muodostui lapsista (diagnoosi < 13-vuotiaana), ja nuorista (diagnoosi 13–17-vuotiaana). Otoskoko oli 1841 henkilöä. Verrokkiryhmän koko oli 4500 henkilöä. Verrokkit oli kaltaistettuihin, sukupuolen ja etnisen taustan mukaan.	Tietokannasta kerätyt kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosit olivat DSM-IV-TR:n mukaisia koodeja (<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision</i>). Epilepsian diagnoosit olivat ICD-9:n mukaisia koodeja (<i>International Classification of Diseases, 9th Revision</i>).	Ikä, sukupuoli, etninen tausta. Anamneesissa fyysisen pahoinpitelyn kohteeksi tai seksuaalisen hyväksikäytön uhriksi joutumista.	Kaksisuuntaisen mielialahäiriö oli yhteydessä epilepsiaan: Kerroinsuhde 3.38, 95 % luottamusväli 2.48–4.59, p-arvo <0.01. (<i>Kerroinsuhde=Odds ratio</i>). Terveyspalveluiden kokonaiskäyttö seuranta-aikana oli hieman suurempi kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla henkilöillä, joilla oli myös epilepsia. He eivät kuitenkaan eronneet kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvän terveyspalveluiden käyttömäärän suhteen.

Taulukko 3. Väestötutkimukset kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja epilepsian välisestä komorbiditeetistä (jatkuu).

Eftinger ym., 2010, Yhdysvallat	Tutkimusaineisto muodostui veteraaneista, valtaosaltaan miehistä, jotka olivat julkisin varoin rahoitetun integroidun terveydenhoitojärjestelmän, <i>Veterans Health Administration (VA)</i> , piirissä.	Vastikään puhjennut epilepsia löytyi 1843:lta veteraanilta. Veteraaneja ilman epilepsiaa oli 1023376.	Diagnoosit olivat ICD-9-CM:n mukaisia koodeja (<i>International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modifications</i>).	Ikä, sukupuoli, rotu, lääkkeiden lukumäärä.	Yhteyttä vastikään puhjennut epilepsian ja aiemmin puhjennut kaksisuuntaisen mielialahäiriön välillä ei löytynyt.
	Tunnistettiin > 65-vuotiaat henkilöt, joilla oli vastikään puhjennut epilepsia seuraavien kriteerien mukaan: Aikavälillä 1.10.1999–30.9.2000 löytyi epilepsiadiagnosi sekä antiepileptinen lääkitys VA- tai Medicare-tietokannoista (<i>Medicare on Yhdysvaltain valtion ohjelma, joka tarjoaa sosiaalivakuutusta yli 65-vuotiaille ja erityisryhmiin kuuluville henkilöille</i>). Kyseisistä tietokannoista ei saanut löytyä aikaisempia epilepsiadiagnooseja tai antiepileptisiä lääkityksiä.	Veteraanit olivat 1.10.1999 yli 65-vuotiaita.	Epilepsiatapauksista 98.4 % oli miehiä, kontrolleista miehiä oli 97.9 %.	Psykiatriset komorbiditeetit: psykoosit (ei-affektiiviset), masennus (unipolaari), posttraumaattinen stressireaktio, ahdistus, päihdehäiriöt, muut psykiatriset diagnoosit.	Tulos viittaisi siihen, että kaksisuuntaisen mielialahäiriö ei ole itsenäisen riskitekijä epilepsian puhkeamiselle korkeammalla iällä.
	Tutkittiin, onko > 65 v. ikäisten vastikään puhjennut epilepsia yhteydessä aiemmin diagnosoituun kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön. Kontrolleina olivat veteraanit ilman epilepsiadiagnosia.			Neurologiset riskitekijät: aivoverisuonisairaudet, dementia, aivokasvaimet, äskettäinen aivovamma, muut neurologiset diagnoosit.	
				Aivoverisuoniriskitekijät: ylipaino, kohonnut kolesteroli, kolesteroli-lääkitys.	

Taulukko 3. Väestötutkimukset kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja epilepsian välisestä komorbiditeetistä (jatkuu).

Ottman ym., 2011, Yhdysvallat	<p>Yhdysvaltojen aikuisväestöä edustava survey-tutkimus.</p> <p>Tutkittiin kaksisuuntaisen mielialahäiriön esiintyvyyttä epilepsiaa sairastavilla henkilöillä verrattuna henkilöihin, joilla ei ollut epilepsiaa.</p>	<p>Kysely postitettiin 340000:een talou-teen, keskeisten demografisten muut- tujen (ikä, sukupuoli, tulot, maantieteellinen sijainti ja väestöti-heys) edustaessa hyvin koko maan aikuisväestöä.</p> <p>Kyselylomakettietoa saatiin käyttöön 172959 henkilöltä (iältään ≥ 18-vuotiaita). Heistä 3488:lla oli epilepsia.</p>	<p>Sairauksien määrit-tely perustui kysely-tutkimuksessa esitettyihin kysy-myksiin (esim. onko terveydenhuollon ammattilainen jos- kus kertonut teidän sairastavan kaksisuuntaista mieliala-häiriötä) ja henkilön antamiin ”kyllä”-vastauksiin.</p>	<p>Sukupuoli, ikä, tulot, edeltävä pään vamma, edeltävä aivoinfarkti, maantie-teellinen alue, asukastiheys.</p>	<p>Kaksisuuntaisen mie-lialahäiriön esiintyvyy-ys oli noin kaksinkertainen epilepsiaa sairastavilla henkilöillä: PR 2.11 (95 % luotta-musväli 1.82-2.45, p-arvo < 0.001).</p> <p><i>PR=Prevalence ratio=Vallitsevuussuhde</i></p>
Adelöw ym., 2012, Ruotsi	<p>Rekisteritietoihin pohjautuva tapaus-verrokkitutkimus.</p> <p>Tutkittiin, onko kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvillä sairaalahoidoilla yhteyttä myöhemmin diag-nosoituun epilepsiaan (epilepsialla tarkoitetaan tässä yhteydessä myös yksittäisiä epileptisiä kohtauksia ilman varsinaista epilepsiadiagnoosia).</p> <p>Epilepsiaa sairastavat henkilöt tunnistettiin Tukhol-man alueen kattavasta epilepsiarekisteristä, <i>the Stockholm Incidence Registry of Epilepsy (SIRE)</i>. Jokaista tapausta kohden kerättiin rekisteristä <i>Stock-holm County population</i> kahdeksan verrokkia.</p> <p>Tapausten ja verrokkien kaksisuuntaisen mielialahäi-riön diagnoosit kerättiin rekisteristä <i>the Swedish Hospitäl Discharge Registry</i>.</p>	<p>1885 tapausta (epi- lepsia) ja 15080 verrokkia.</p> <p>Tapaus ja verrokki olivat samaa suku-puolta. Lisäksi verro-kin tuli asua Tukhol-man alueella ajankoh-tana, jolloin tapauk-selle oli asetettu epilepsiadiagnoosi.</p> <p>Tutkimuksessa ei raportoitu nuorim-pien/vanhimpien tapausten/verrokkien tarkkaa ikää. Nuorimmat olivat kuitenkin < 15-vuotiaita ja vanhimmat > 65-vuotiaita. Mediaani ikä tapauk-silla oli 33 ja verrokeil-la 32 vuotta.</p>	<p>Diagnoosit (niin epilepsian kuin kaksisuuntaisen mielialahäiriön osalta) oli asetettu osastohoidossa ja tallennettu rekiste-reihin ICD-8, ICD-9 ja ICD-10 koodeina (<i>International Classi-fication of Diseases, 7th, 8th, 9th and 10th Revisions</i>).</p>	<p>Ikä ja sosioeko-nominen ase-ma. Sosioeko-nominen asema jaettiin seitse-mään luokkaan, jotka määräytyi-vät työllistymi-sen ja koulutus-taustan perus-teella (tiedot rekisteristä, jota ylläpitää <i>Statis-tics Sweden</i>).</p>	<p>Kaksisuuntaisen mie-lialahäiriön ja myöhem-min diagnosoidun epi-lepsian välillä oli tilastol-lisesti merkitsevä yhteys: Kerroinsuhde 2.7 (95 % luottamusväli 1.4-5.3).</p> <p><i>Kerroinsuhde=Odds ratio</i></p>

Taulukko 3. Väestötutkimukset kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja epilepsian välisestä komorbiditeetistä (jatkuu).

Clarke ym., 2012, Suomi	Kansallisiin rekistereihin perustuva tutkimus, jossa tutkimuspopulaatio muodostui Helsingissä syntyneistä henkilöistä. Tutkittiin, onko epilepsia yhteydessä kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön.	208 henkilöä, joilla oli epilepsia. 23196 henkilöä ilman epilepsiaa.	Epilepsian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosit tunnistettiin HILMO:sta, jonne ne oli tallennettu ICD-8, ICD-9 ja ICD-10 koodeina (<i>International Classification of Diseases, 8th, 9th and 10th Revisions</i>).	Ikä, sukupuoli, perheen koko.	Epilepsiaa sairastavilla henkilöillä oli kuusinkermainen riski sairastaa myös kaksisuuntaista mielialahäiriötä: HR 6.3 (95 % luottamusväli 2.4-16.4).
	Epilepsiaa sairastavat henkilöt tunnistettiin hoitoilmoitusrekisteriin (HILMO) tallennettujen epilepsia-diagnoosien avulla. Henkilöt, joilla ei ollut epilepsiaa, tunnistettiin linkittämällä Väestötietokeskuksen ylläpitämä väestötietojärjestelmä ja HILMO henkilötunnuksen avulla.	Henkilöiden ikien vaihteluväliä tai keskimääräistä ikää ei raportoida. Toisaalta myöskään mitään ikäkriteerejä tutkimukseen mukaan ottamisen suhteen ei ollut, joten oletettavasti vaihteluväli on suuri.			HR=Hazard ratio= Riskitiheysuhde
Chang ym., 2013, Taiwan	Valtakunnallinen kohorttitutkimus.	Epilepsiadiagnoosin omaavien kohortti muodostui 938 henkilöstä. Vertailukohortissa oli 518748 henkilöä.	Tietokannasta kerätyt diagnoosit olivat ICD-9-CM:n mukaisia koodeja (<i>International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modifications</i>).	Sukupuoli, ikä, tulot, kaupungissa asuminen.	Epilepsia kohortissa oli huomattavasti suurempi riski saada kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosi: HR 23.5 (95% luottamusväli 11.4-48.3, p-arvo < 0.05).
	Tutkimus hyödyntää sairausvakuutuksiin liittyvää tietokantaa (<i>National Health Insurance Research Database</i>), joka kattaa lähes koko Taiwanin noin 23 miljoonaisen väestön (kattavuus vuonna 2010 oli 99.6%). Se sisältää kansalaisista monen tyyppistä tietoa: terveystietoja (esimerkiksi kirjoitetut lääkkeet ja sairauskoodit) ja demografista dataa (esimerkiksi syntymäaika, sukupuoli, tulotiedot ja asuinpaikka).	Molemmissa kohorteissa henkilöt olivat iältään ≥ 20 -vuotiaita.		Epilepsiaan ja psyykkisiin sairauksiin yhdistetyt sairaudet: Astma, migreeni, aivohalvaus, diabetes, traumaperäinen aivo- vamma, aivo- kasvaimet, cp- vamma, Parkinsonin tauti, Alzheimerin tauti, synnynnäiset sydänviat, pneumonia, gastrointestinaalivuodot.	HR=Hazard ratio= Riskitiheysuhde
	Tietokannasta kerättiin kaksi kohorttia. Tapauskohortti muodostui vuosina 2000–2002 ensimmäisen epilepsiadiagnoosin saaneista henkilöistä. Vertailukohortti muodostui henkilöistä ilman epilepsiadiagnoosia. Kummastakin kohortista poissuljettiin henkilöt, joilta löytyi mikä tahansa psykiatrinen diagnoosi seuranta-ajan alkaessa. Tutkimuksessa verrattiin riskiä saada kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosi vuoteen 2008 mennessä.				

Taulukko 3. Väestötutkimukset kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja epilepsian välisestä komorbiditeetistä (jatkuu).

Bakken ym., 2014, Norja	Valtakunnallinen rekisteritutkimus. Rekisteristä haettiin vuosina 1930–1994 syntyneet, vuosina 2008–2012 epilepsiadiagnoosin saaneet henkilöt. Tarkasteltiin kuinka paljon heillä esiintyy kaksisuuntaista mielialahäiriötä verrattuna populaatioon ilman epilepsiadiagnoosia.	33571 henkilöä, joilla oli epilepsiadiagnoosi. Henkilöt olivat 18–82-vuotiaita.	Diagnoosit kerättiin valtakunnallisesta rekisteristä ICD-10 koodien perusteella (<i>International Classification of Diseases, 10th Revision</i>).	Sukupuoli, ikä.	Kaksisuuntainen mielialahäiriö oli yli kaksi kertaa yleisempi henkilöillä, joilla oli epilepsia. 1.50 % vs. 0.68 %; RR 2.29 (95 % luottamusväli 2.10-2.49). <i>RR=Relative risk</i> <i>=Suhteellinen riski</i>
Martin ym., 2014, Yhdysvallat	Koko maan kattava satunnaisotos vuoden 2005 Medicare vakuutuksensaajista. Medicare on Yhdysvaltain valtion ohjelma, joka tarjoaa sosiaalivakuutusta yli 65-vuotiaille ja erityisryhmiin kuuluville henkilöille. Otoksesta identifioitiin uudet epilepsiatapaukset. Henkilöiltä ei saanut löytyä aiempia korvausvaatimuksia epilepsiadiagnoosilla viimeisten kahden vuoden ajalta, ja hän oli ollut Medicaren piirissä kyseisen ajan. Uusilta epilepsiatapauksilta identifioitiin kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosit, jotka oli asetettu ennen epilepsiadiagnoosia. Vastaavasti identifioitiin kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosit henkilöillä ilman epilepsiaa. Tavoitteena oli määrittää, onko edeltävä kaksisuuntainen mielialahäiriö riskitekijä epilepsian puhkeamiselle \geq 65 vuoden ikäisillä henkilöillä, ja onko mahdollisissa yhteyksissä sukupuolieroja.	3514 henkilöä, joilla oli uusi epilepsiadiagnoosi. Henkilöiden ikä oli \geq 65 vuotta.	Tietokannasta kerätyt diagnoosit olivat ICD-9-CM:n mukaisia koodeja (<i>International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modifications</i>).	Seuraavat komorbiditeetit: Pään vammat, posttraumaattinen stressireaktio, päihdehäiriöt.	Edeltävä kaksisuuntainen mielialahäiriö oli riskitekijä epilepsian puhkeamiselle \geq 65 vuoden ikäisillä henkilöillä: Kerroinsuhde 1.96 (95 % luottamusväli 1.15-3.34). Yhteydet naisilla ja miehillä olivat samaa suuruusluokkaa. <i>Kerroinsuhde=Odds ratio</i>

Taulukko 3. Väestötutkimukset kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja epilepsian välisestä komorbiditeetistä (jatkuu).

<p>Wotton ym., 2014, Iso-Britannia</p>	<p>Retrospektiivinen kohorttitutkimus, joka perustui Oxford Record Linkage Study (ORLS) sekä The English national Hospital Episode Statistics (HES) aineistoihin. ORLS sisältää eteläisen Englannin julkisten sairaaloiden osastohoitajien yhteydessä asetetut diagnoosit v. 1963–2011. HES sisältää vastaavat tiedot kattaen koko Englannin v. 1999–2011. Tutkimuksessa ORLS-aineisto kattoi vuodet 1963–1998 ja HES-aineisto vuodet 1999–2011.</p> <p>Tietokannoista muodostettiin retrospektiiviset kohortit henkilöistä, joilla oli epilepsiadiagnosi, mutta ei kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosia. Verrokkihohortit muodostuivat henkilöistä ilman kumpakaan diagnoosia. Sen jälkeen tutkittiin epilepsia- ja verrokkihohorttien välistä eroa suhteessa myöhemmänä ajankohtana asetettuihin kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnooseihin (naiset ja miehet erikseen).</p> <p>Vastaavalla tavalla kerättiin kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosin omaavat henkilöt ja verrattiin heitä henkilöihin ilman em. diagnoosia. Kummassakaan kohortissa henkilöillä ei saanut olla edeltävää epilepsiadiagnosia. Sitten kohortteja verrattiin epilepsian riskin suhteen.</p>	<p>Epilepsia kohortit muodostuivat ORLS:n kautta kerätyistä 10720 henkilöstä, sekä HES:n kautta kerätyistä 132788 henkilöstä. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohortit muodostuivat ORLS:n kautta kerätyistä 1913 henkilöstä, sekä HES:n kautta kerätyistä 46117 henkilöstä.</p> <p>Epilepsia-/kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohorteissa edellytettiin, että diagnoosit oli asetettu ennen 75 vuoden ikää.</p>	<p>Epilepsia- ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosit kerättiin ICD-7, ICD-8, ICD-9 ja ICD-10 koodien perusteella (<i>International Classification of Diseases, 7th, 8th, 9th and 10th Revisions</i>).</p> <p>Tieto odottavien isien epilepsiasta ja kaksisuuntaisesta mielialahäiriöstä perustui heidän kyselylomakkeessa antamiin vastauksiin: Esim. onko diagnosoitua epilepsiaa, kyllä/ei.</p>	<p>Sekä ORLS että HES aineistoissa: Sukupuoli, ikä, kalenterivuosi ensimmäisen osastohoidon yhteydessä, sekä asuinpaikkakunta.</p> <p>HES aineistossa lisäksi <i>Index of Deprivation score</i>, joka on sosioekonomisen statuksen mittari (ei ollut saatavissa ORLS aineistossa).</p>	<p>Edeltävä epilepsia nosti kaksisuuntaisen mielialahäiriön riskiä. ORLS: RR 3.0 (95 % luottamusväli 1.7-5.1, p-arvo <0.001); HES: RR 3.6 (95 % luottamusväli 3.3-3.9, p-arvo <0.001).</p> <p>Edeltävä kaksisuuntaisen mielialahäiriö nosti epilepsian riskiä. ORLS: RR 2.2 (95 % luottamusväli 1.2-3.7, p-arvo <0.001); HES: RR 4.2 (95 % luottamusväli 4.0-4.4, p-arvo <0.001).</p> <p>Ei tilastollisesti merkitseviä eroja naisten ja miesten välillä.</p> <p><i>RR=Rate ratio= Riskisuhde</i></p>
<p>Reiter ym., 2015, Norja</p>	<p>The Norwegian Mother and Child Cohort Study - tutkimuksen aineistoon perustuva kohorttitutkimus. Odottavien äitien kumppanit, eli odottavat isät pyydettiin osallistumaan tutkimukseen, ja tutkimustieto kerättiin raskausviikoilla 13-17.</p> <p>Tutkittavina olivat odottavat isät, joilla oli epilepsia. Verrattiin kaksisuuntaisen mielialahäiriön todennäköisyyttä tutkittavilla suhteessa odottaviin isiin ilman epilepsiaa (= kontrolliryhmä). Tutkimus sisälsi lisäanalyysin, jossa tarkasteltiin odottavia isäiä, joilla oli krooninen ei-neurologinen sairaus (= sokeritauti, reuma, sydänsairaus, astma). Lisäanalyysillä pyrittiin selvittämään, onko mahdollinen yhteys epilepsian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön välillä epilepsiaspesifi, vai liittyykö se muihin em. kroonisiin sairauksiin.</p>	<p>Odottavien, epilepsiaa sairastavien isien lukumäärä oli 658 (keski-ikä 31.8 vuotta).</p> <p>Kontrollien lukumäärät: Odottavat isät ilman epilepsiaa, 75677 (keski-ikä 32.3 vuotta). Odottavat isät ilman kroonista ei-neurologista sairautta 8475 (keski-ikä 32.1 vuotta).</p>	<p>Tieto odottavien isien epilepsiasta ja kaksisuuntaisesta mielialahäiriöstä perustui heidän kyselylomakkeessa antamiin vastauksiin: Esim. onko diagnosoitua epilepsiaa, kyllä/ei.</p>	<p>Ei väliin tulevia muuttajia.</p>	<p>Epilepsia odottavilla isillä oli yhteydessä kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön: Kerroinsuhde 5.6 (95 % luottamusväli 2.3-13.9, p-arvo 0.003).</p> <p>Yhteys oli olemassa, vaikka huomioitiin krooniset somaattiset sairaudet.</p> <p><i>Kerroinsuhde=Odds ratio</i></p>

2.6 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys migreeniin

Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että samanaikaisina sairauksina kaksisuuntaisella mielialahäiriöllä ja migreenillä on tilastollisesti merkitsevä yhteys. Väestöpohjaisiin, kansallisesti edustaviin aineistoihin nojautuvia tutkimuksia on kuitenkin vähän. The German Health Survey raportoi 2.8-kertaisen yhteyden migreenin ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön välillä (Ratcliffe ym. 2009). Yhdysvaltalainen kyselytutkimus (Hirschfeld ym. 2003) ja kanadalainen kyselytutkimus (McIntyre ym. 2006) raportoivat niin ikään migreenin yli kaksinkertaisesta riskistä kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla henkilöillä.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja migreenin kohonneen samanaikaisen esiintymisen patogeneesi ei ole tiedossa. Kysymys on kliinisesti relevantti, koska kaksisuuntaisen mielialahäiriön kulku näyttäisi olevan vaikeampi ja terveys muutoinkin heikompi komorbidiä migreeniä sairastavilla potilailla: heillä esiintyy enemmän mielialahäiriöjaksoja, ahdistuneisuushäiriöitä ja erilaisia somaattisia sairauksia (Brietzke ym. 2012; Gordon-Smith ym. 2015; McIntyre ym. 2006). Kaksisuuntaisella mielialahäiriöllä ja migreenillä on samankaltaisia patofysiologisia muutoksia dopamiiniin (Cousins ym. 2009; Peroutka ym. 1997) ja serotoniiniin (Hamel ym. 2007; Mahmood ja Silverstone 2001) liittyvissä välittäjäainemekanismeissa. Perinnöllisillä tekijöillä on merkittävä osuus niin kaksisuuntaisen mielialahäiriön kuin migreeninkin etiologiassa. Koko perimän kattavissa geneettisissä tutkimuksissa on löydetty yhteyksiä sairauksien välillä (Oedegaard ym. 2010a, Oedegaard ym. 2010b). Mikäli kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja migreenin korkeamman samanaikaisen esiintymisen taustalla on etupäässä geneettisten riskitekijöiden päällekkäisyys, niin sairauksien olettaisi kasautuvan perheissä ristiin (toisin sanoen henkilöillä, joilla on esimerkiksi kaksisuuntaisen mielialahäiriö ilman komorbidiä migreeniä, on sattumanvaraista todennäköisemmin ensimmäisen asteen sukulaisia, joilla on migreeni ilman komorbidiä kaksisuuntaista mielialahäiriötä). Epidemiologista tutkimusta aiheesta on kuitenkin olemassa erittäin vähän. Dilsaver ym. (2009) vertaili kahta potilasryhmää, 87 kaksisuuntaista mielialahäiriötä ja 153 unipolaarista depressiota sairastavaa potilasta. Molempien potilasryhmien kohdalla kaksisuuntaisen mielialahäiriön esiintyminen lähisuvussa lisäsi potilaan migreenin sairastamisen todennäköisyyttä. Tietävästi on olemassa vain yksi aiempi tutkimus, joka sisältää analyysin migreenin esiintyvyydestä kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien henkilöiden ensimmäisen asteen sukulaisilla (Baptista ym. 2012). Yllättäen sukulaisilla esiintyi migreeniä harvemmin kuin väestössä keskimäärin. Kyseisessä venezuelalaisessa tutkimuksessa on kuitenkin tulosten luotettavuutta heikentäviä metodologisia rajoitteita. Otos oli pieni: 191 kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavaa henkilöä. Lisäksi ryhmien vertailukelpoisuutta heikentäen tapaukset kerättiin useasta osavaltioista, mutta verrokkit vain yhdestä.

On olemassa väestöpohjaisia tutkimuksia, joissa komorbidin migreenin yleisyys kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä on ollut yhteydessä kaksisuuntaisen mielialahäiriön puhkeamisikään. Saunders ym. (2014) vertasi kahta ryhmää: henkilöitä, joilla oli sekä kaksisuuntainen mielialahäiriö että migreeni, henkilöihin, joilla oli ainoastaan kaksisuuntainen mielialahäiriö. Kaksisuuntainen mielialahäiriö oli puhjennut keskimäärin noin kaksi vuotta aikaisemmin myös migreeniä sairastavilla henkilöillä verrattuna henkilöihin ilman kyseistä komorbiditeettiä (edellisessä ryhmässä 16.2 vuoden iässä, jälkimmäisessä 18.5 vuoden iässä). Useat muutkin tutkimukset ovat osoittaneet, että kaksisuuntaisen mielialahäiriön varhaisempi puhkeamisikä on yhteydessä komorbidin migreenin suurempaan esiintymiseen (Brietzke ym. 2012; Gordon-Smith ym. 2015; Mahmood ym. 1999; McIntyre ym. 2006). Näin ollen tuntuisi varteenotettavalta mahdollisuudelta, että kaksisuuntaisen mielialahäiriön etiologiassa on eroja sen mukaan, esiintyykö samanaikaisesti migreeniä vai ei. Edelleen, jos mahdolliset etiologiset erot liittyvät perimään, olisi oletettavaa, että kaksisuuntaisen mielialahäiriön varhaisemman puhkeamisikä ja perheessä esiintyvän migreenin välillä on positiivinen assosiaatio.

Vanhempien psykopatologia ja varsinkin vanhempien kaksisuuntainen mielialahäiriö ovat yhteydessä jälkikasvun kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön (Castagnini ym. 2013; Dean ym. 2010; Laursen ym. 2005; Mortensen ym. 2003). Vanhempien psykopatologia on yhteydessä myös jälkikasvun päänsärkyyn, mukaan lukien migreeniin (Feldman ym. 2010; Marmorstein ym. 2009). Tietääksemme mikään aiempi kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja migreenin välistä komorbiditeettiä tarkastellut tutkimus ei kuitenkaan ole vakioinut tuloksia minkään tyyppisen vanhempien psykopatologian mukaan.

Taulukkoon 4 on koottu väestötutkimukset, jotka ovat tarkastelleet kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja migreenin välistä komorbiditeettiä. Joukossa on yksi tutkimus (Hirschfeld ym. 2003), jossa tutkittavilla ei ollut kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosia, mutta MDQ-seula oli positiivinen (MDQ eli The Mood Disorder Questionnaire on kaksisuuntaisen mielialahäiriön seulontaan kehitetty oirekartoitustulomake).

Taulukko 4. Väestötutkimukset kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja migreenin välisestä komorbiditeetistä.

Kirjoittajat, julkaisuvuosi, maa	Tutkimusasetelma (kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja migreenin välisen komorbiditeetin osalta)	Otos	Sairauksien määrittely	Väliin tulevat muuttajat	Tulokset
Merikangas ym., 1990, Sveitsi	<p>Prospektiivinen kohorttitutkimus. Kyseessä on satunnaisotos Sveitsin Zurichin kantonin miehistä, jotka tutkimuksen alkaessa (vuonna 1978) olivat 19-vuotiaita, ja naisista, jotka kyseisenä ajankohtana olivat 20-vuotiaita.</p> <p>Tutkittavat haastateltiin uudelleen vuonna 1986 eli 8 vuoden kuluttua tutkimuksen alkamisajankohdasta. Tavoitteena oli selvittää psykopatologian, mukaan lukien kaksisuuntaisen mielialahäiriön esiintyvyyttä viimeisen vuoden ajalta tukittavilla, joilla oli migreeni verrattuna tutkittaviin, joilla ei ollut migreeniä.</p>	<p>Tutkittavia 8 vuoden seuranta-ajankohtana oli 457 henkilöä, 232 naista ja 225 miestä. Tutkittavat olivat iältään 27–28-vuotiaita. Tutkittavista 61 henkilöllä oli migreeni, 396 henkilöllä ei ollut migreeniä.</p>	<p>SPIKE-haastattelu (<i>Structured Psychopathological Interview and Rating of the Social Consequences of Psychological Disturbances for Epidemiology</i>), jonka avulla kerätään monipuolisesti erilaista, epidemiologisessa tutkimuksessa tärkeää tietoa, mukaan lukien tietoa somaattisista ja psyykkisistä sairauksista.</p>	<p>Ei väliin tulevia muuttajia.</p>	<p>Migreeniä sairastavilla henkilöillä esiintyi merkittävästi enemmän kaksisuuntaista mielialahäiriötä verrattuna henkilöihin ilman migreeniä: Kerroinsuhde 2.9 (95 % luottamusväli 1.1-8.6, p-arvo < 0.05).</p> <p><i>Kerroinsuhde=Odds ratio</i></p>
Hirschfeld ym., 2003, Yhdysvallat	<p>Yhdysvaltain aikuisväestöä edustava survey-tutkimus.</p> <p>Tavoitteena oli arvioida kaksisuuntaisen mielialahäiriön esiintyvyyden lisäksi komorbiditeettien esiintyvyyttä.</p> <p>Tutkittavat täyttivät kaksisuuntaisen mielialahäiriön seulontaan kehitetyn lomakkeen The Mood Disorder Questionnaire (MDQ).</p> <p>Kyselyssä oli myös lista sairauksia, mukaan lukien migreeni, joiden suhteen tiedusteltiin, oliko terveydenhuollon ammattilainen joskus todennut tutkittavalla olevan kyseisen sairaus.</p>	<p>Kysely lähetettiin 127800 henkilölle. Kyselyn palauttaneita ja siihen asianmukaisesti vastanneita oli 85358 (66.8 %), iältään ≥ 18 vuotta.</p> <p>Otos oli koko maata edustava suhteessa ikä- ja sukupuolija-kaumaan, kotitalouden tuloihin, perheen kokoon sekä asuinpaikkaan (= kaupunki vs. maaseutu).</p> <p>Lisäksi soitettiin 4766 henkilölle, jotka eivät olleet palauttaneet kyselyä, ehdottaen puhelinhaastattelua. Tavoitteena oli minimoida mahdollinen systemaattinen virhe kyselyyn vastanneiden ja vastaamattomien välillä. Siihen osallistui 3404 (71 %) henkilöä.</p>	<p>MDQ-seula sisältää 13 kyllä/ei-kysymystä, jotka pohjautuvat kaksisuuntaisen mielialahäiriön DSM-IV kriteeristöön (<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition</i>), sekä kliiniseen kokemukseen.</p> <p>Kyselyssä tiedusteltiin lisäksi, oliko terveydenhuollon ammattilainen joskus todennut kaksisuuntaisen mielialahäiriön tai migreenin (kyllä/ei).</p>	<p>Komorbiditeettien esiintyvyyden vakioitiin seuraavilla muuttajilla: Ikä, sukupuoli, maantieteellinen sijainti, etninen tausta, tulot, perheen koko.</p>	<p>MDQ-seulassa positiivisen tuloksen saaneita oli 3.7 % vastanneista. Heistä 19.8 % raportoi, että heillä oli lääkärin asettama kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosi (huom. positiivinen MDQ-seula itsessään ei riitä diagnoosin asettamiseen).</p> <p>Seulapositiivisista 15.2 %:lla (95 % luottamusväli 13.7-16.8) oli migreeni. Vastaavasti seulanegatiivisista 7.0 %:lla (95 % luottamusväli 6.6-7.6) oli migreeni.</p>

Taulukko 4. Väestötutkimukset kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja migreenin välisestä komorbiditeetistä (jatkuu).

McIntyre ym., 2006, Kanada	Kanadalainen survey-tutkimus. Tutkimuksessa selvitettiin komorbidin migreenin esiintyvyyttä kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä tyyppiä I. Migreenin esiintyvyyttä arvioitiin vertailemalla tutkittavia, joilla todettiin kaksisuuntainen mielialahäiriö tutkittaviin, joilla sitä ei todettu. Lisäksi tarkasteltiin komorbidin migreenin vaikutusta sairaudenkulkuun, toimintakykyyn ja terveyspalveluiden käyttöön kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä (tyyppi I). Vertailtiin siis tutkittavia, joilla oli kaksisuuntainen mielialahäiriö ja migreeni tutkittaviin, joilla oli ainoastaan kaksisuuntainen mielialahäiriö.	Kyselyyn vastasi 36984 henkilöä (vastausprosentti 77 %), iältään ≥ 15 -vuotiaita. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön, tyyppin I, kriteerit täyttyivät 2.4 %:lla vastanneista, eli 938 henkilöllä (naisia 502, miehiä 436).	Kaksisuuntainen mielialahäiriö, tyyppi I, tunnistettiin koulutettujen haastattelijoiden suorittaman CIDI-haastattelun avulla (<i>the Composite International Diagnostic Interview</i>). 86 % haastatelluista tapahtui kasvotusten, loput puhelimitse. Tutkimus sisälsi CIDI-haastattelun lisäksi muita osioita, kuten kysymyksen oliko tutkittavalla lääkärin diagnosoimaa migreeniä.	Kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja migreenin yhteys vakioitiin seuraavilla muuttujilla: Ikä, sukupuoli, kotitalouden tulotaso, koulutustaso, siviilisääty, kroonisten sairauksien lukumäärä (= somaattiset ja/tai psykiset). Anamneesissa vakava masennustila, sairaalahoitoja psyykkisin indikaatioin, työkyvyttömyyttä psyykkisistä syistä, psyykenlääkityksiä.	Kaksisuuntainen mielialahäiriö, tyyppi I, oli yhteydessä komorbidisiin migreeniin: Kerroinsuhde 1.40 (95 % luottamusväli 1.03-1.90, p-arvo < 0.05). Miehet, joilla oli kaksisuuntainen mielialahäiriö ja migreeni, erosivat vain kaksisuuntaisesta mielialahäiriöstä kärsivistä miehistä seuraavasti (p-arvo < 0.05): Kaksisuuntainen mielialahäiriö puhkesi aikaisemmin, kodin tulotaso oli matalampi, komorbiditeettejä ja ahdistuneisuushäiriöitä esiintyi useammin ja he käyttivät enemmän perusterveydenhuoltoa ja psykiatria terveyspalveluita. Naisilla migreeni kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä oli yhteydessä somaattisten komorbiditeettien suurempaan määrään (p-arvo < 0.05).
-------------------------------	--	---	--	---	---

Kerroinsuhde=Odds ratio

Taulukko 4. Väestötutkimukset kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja migreenin välisestä komorbiditeetistä (jatkuu).

Saunders ym., 2008, Yhdysvallat	<p>Yhdysvaltojen aikuisväestöä edustava survey-tutkimus.</p> <p>Tutkimukseen osallistujilta tutkittiin, oliko heillä migreeniä. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön esiintyvyyttä verrattiin tutkittavilla, joilla oli migreeni, verrattuna tutkittaviin ilman migreeniä.</p> <p>Diagnostiset, strukturoidut haastattelut tehtiin kasvotusten.</p>	Kyselyyn osallistui 9282 henkilöä 48:sta osavaltiosta (vastausprosentti 70.9 %), iältään ≥ 18 -vuotiaita.	<p>Migreenin diagnostiset kriteerit perustuivat "the International Headache Society"-luokitteluun.</p> <p>Kaksisuuntaisen mielialahäiriön toteamiseksi tehtiin CIDI-haastattelu (<i>the Composite International Diagnostic Interview</i>), ja diagnoosi perustui DSM-IV -kriteereihin.</p>	Ikä, sukupuoli, koulutustaso, etnisyys, työllisyystilanne.	<p>Migreeniä sairastavista tutkittavista 5.3 %:lla todettiin kaksisuuntaisen mielialahäiriö. Tutkittavilla, joilla ei ollut migreeniä, vastaava luku oli 1 %.</p> <p>Migreeni oli yhteydessä kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön: Kerroinsuhde 3.9 (95 % luottamusväli 2.3-6.5, p-arvo ≤ 0.05).</p>
Ratcliffe ym., 2009, Saksa	<p>Saksalainen aikuisväestöä edustava survey-tutkimus.</p> <p>Tutkimukseen osallistujilta tutkittiin, oliko heillä migreeniä. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön esiintyvyyttä verrattiin tutkittavilla, joilla oli migreeni, tutkittaviin ilman migreeniä.</p> <p>Tutkittavat täyttivät itsearviointilomakkeen. Lisäksi tutkimus sisälsi lääkärin tekemän systemaattisen diagnostisen haastattelun.</p>	<p>Kyselyyn osallistui 4181 henkilöä (vastausprosentti 61.4 %), iältään 18–65-vuotiaita. Kyseessä oli koko Saksaa edustava satunnaistettu otos.</p> <p>Migreeni todettiin 671 henkilöllä.</p>	<p>Itsearviointilomakkeessa kysyttiin migreenistä. Tutkijalääkäri varmisti diagnoosin kysymällä, oliko tutkittavilla lääkärin asettamaa diagnoosia migreenistä, sekä arvioimalla itse oirekuva (tutkimuksessa ei sanota, mihin diagnostiseen kriteeristöön diagnoosi perustui).</p> <p>Kaksisuuntaisen mielialahäiriön toteamiseksi tehtiin strukturoitu haastattelu, the German National Health Interview and Examination Survey – Mental Health Supplement (perustuu DSM-IV kriteeristöön).</p>	Ikä, sukupuoli, siviilisäätö, koulutustaso.	<p>Migreeni oli yhteydessä kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön: OR 2.78 (95 % luottamusväli 1.29-5.97, p-arvo < 0.01).</p> <p><i>Kerroinsuhde=Odds ratio</i></p>

Taulukko 4. Väestötutkimukset kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja migreenin välisestä komorbiditeetistä (jatkuu).

Jerrell ym., 2010, Yhdysval- lat	<p>Tutkimus perustuu tietokantaan (<i>South Carolina Medicaid program</i>), johon on kerätty tietoa Etelä-Carolinan osavaltion väestön terveyspalveluiden käytöstä ja lääkeostoista, sekä näihin liittyvistä korvauksista.</p> <p>Kohortti muodostui kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosin saaneista lapsista ja nuorista. Vertailukohtana oli satunnaisesti valittu otos lapsia/nuoria, joilta ei tietokannasta löytynyt psykiatrisia diagnooseja eikä psyykenlääkeresptejä. Tapaus-verrokki-asetelmalla tutkittiin kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteyttä migreeniin.</p> <p>Kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohortin puitteissa vertailtiin terveyspalveluiden käyttöä tutkittavilla, joilla oli kaksisuuntaista mielialahäiriödiagnoosia edeltävästi migreenidiagnoosi, tutkittaviin ilman migreeniä. Seuranta-aika oli 24 kk ennen-30 kk jälkeen mielialahäiriödiagnoosin.</p>	<p>Kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohortti muodostui lapsista (diagnoosi < 13-vuotiaana), ja nuorista (diagnoosi 13–17-vuotiaana). Otoskoko oli 1841 henkilöä.</p> <p>Verrokkiryhmän koko oli 4500 henkilöä. Verrokkit oli kaltaistettu iän, sukupuolen ja etnisen taustan mukaan.</p>	<p>Tietokannasta kerätyt kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosit olivat DSM-IV-TR:n mukaisia koodeja (<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision</i>).</p> <p>Migreenin diagnoosit olivat ICD-9:n mukaisia koodeja (<i>International Classification of Diseases, 9th Revision</i>).</p>	<p>Ikä, sukupuoli, etninen tausta. Anamneesissa fyysisen pahoinpitelyn kohteeksi tai seksuaalisen hyväksikäytön uhriksi joutumista.</p>	<p>Kaksisuuntaisen mielialahäiriö oli yhteydessä migreeniin: Kerroinsuhde 1.84 (95 % luottamusväli 1.37-2.48, p-arvo <0.01).</p> <p>Terveyspalveluiden käytössä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa henkilöillä, joilla oli sekä kaksisuuntaisen mielialahäiriö että migreeni, verrattuna henkilöihin, joilla oli pelkästään kaksisuuntaisen mielialahäiriö.</p> <p><i>Kerroinsuhde=Odds ratio</i></p>
Castellini ym., 2016, Italia	<p>Italialainen aikuisväestöä edustava kohorttitutkimus. Kohortti saatiin tietokannasta, johon tallennetaan terveystietoa perusterveydenhuollon potilaista.</p> <p>Tutkimuksessa tarkasteltiin, enustaako migreeni/muun tyyppinen päänsärky kaksisuuntaista mielialahäiriötä. Poissulkukriteerinä oli kaksisuuntaisen mielialahäiriön tai unipolaaridepression diagnoosi ennen tutkimuksen alkua.</p>	<p>Kohortti käsitti 1144622 potilasta (605285 naista ja 539337 miestä), iältään ≥ 18-vuotiaita.</p> <p>Tutkimuksen alkaessa migreenin/muun tyyppisen päänsärlyn diagnoosi löytyi 37081 henkilöltä (3.2 %). Tutkimuksen seuranta-aika oli 1.1.2002–30.6.2012.</p>	<p>Kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosit (ja oletettavasti myös migreenin/muun tyyppisen päänsärlyn diagnoosit, jäänyt artikkelissa mainitsematta) olivat ICD-9-CM:n mukaisia koodeja (<i>International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modifications</i>).</p>	<p>Ei väliin tulevia muuttujia.</p>	<p>Migreeni/muu päänsärky oli riskitekijä myöhemmälle kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosille (migreeniä ei tarkasteltu erikseen muista päänsärlyn tyypeistä): HR 1.34 (95 % luottamusväli 1.29-1.4, p-arvo <0.001).</p> <p><i>HR=Hazard ratio =Riskitiheyssuhde</i></p>

3 Tutkimuksen tavoitteet

- 1) Tarjota yleiskuvaus (osatyö I) kansallisiin rekisteritietoihin pohjautuvasta kaksisuuntaisen mielialahäiriön riskitekijöitä kartoittavasta epidemiologisesta tutkimuksesta The Finnish Prenatal Study of Bipolar Disorders (FIPS-B). Osatyössä I tutkitaan myös kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteyttä syntymäpaikkaan sekä vanhempien sosioekonomiseen asemaan.
- 2) Tutkia kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteyttä vanhempien psykiatriisiin sairauksiin (osatyö II). Tutkimus sisältää tarkastelun, jossa rajoitutaan ennen jälkikasvun syntymää diagnosoituihin vanhempien psykiatriisiin sairauksiin.
- 3) Tutkia kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja epilepsian välistä komorbiditeettiä sekä kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteyttä vanhempien epilepsiaan (osatyö III).
- 4) Tutkia kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja migreenin välistä komorbiditeettiä sekä kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteyttä vanhempien migreeniin (osatyö IV). Tutkimus sisältää tarkastelun, jossa komorbidiä ja vanhempien migreeniä kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä tutkitaan erikseen alle 18-vuotiailla ja 18 vuotta täyttäneillä.

4 Aineisto ja menetelmät

4.1 Tutkimusasetelma

Tämä pesitetty tapaus-verrokkitutkimus on osa koko maan kattavaa tutkimusta nimeltään ”The Finnish Prenatal Study of Bipolar Disorders” (FIPS-B). Tutkimus perustuu kansallisiin rekistereihin ja näiden linkittämiseen henkilötunnuksen avulla. Tutkimuspopulaatio muodostuu kaikista Suomessa aikavälillä 1.1.1983–31.12.1998 elossa syntyneistä lapsista (= 1009846 henkilöä). Tapaukset, eli kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosin saaneet henkilöt, olivat syntyneet aikavälillä 1.1.1983–31.12.1998 ja seuranta-aika oli vuoden 2008 loppuun. Seuranta-ajan päättyessä aineiston vanhimmat tapaukset ja verrokkit olivat siis 25-vuotiaita. Tapaukset ja verrokkit kaltaistettiin siten, että he olivat samaa sukupuolta ja saman ikäisiä (± 30 vuorokautta). Lisäksi verrokkien tuli olla elossa ja asua Suomessa ajankohtana, jolloin tapaukselle oli asetettu kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosi (= ensimmäinen HILMO:sta löytynyt diagnoosi). Näin varmistettiin, että verrokin seuranta-aika oli ainakin yhtä pitkä kuin tapauksen. Aineistossa ei ole henkilöitä, jotka verrokkiksi valikoitumisensa jälkeen olisivat saaneet kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosin ja siten päätyneet myös tapauksiksi.

Tutkimukseen identifioitiin aluksi 1887 tapausta ja jokaista tapausta kohden kaksi verrokkia. Verrokkien lukumäärä oli näin ollen 3774. Tätä otosta käytettiin ensimmäisessä osatyössä. Seuraavissa osatyöissä aineistosta päätettiin kuitenkin poistaa kaksoset. Kaksosten poistamiseen päädyttiin, koska on ajateltavissa, että kaksosraskaus saattaisi joissain tilanteissa kohdunsisäisten mekanismien kautta vaikuttaa sikiönkehitykseen ja myöhempään morbiditeettiin. Tämä puolestaan voisi heikentää tapausten ja verrokkien vertailukelpoisuutta.

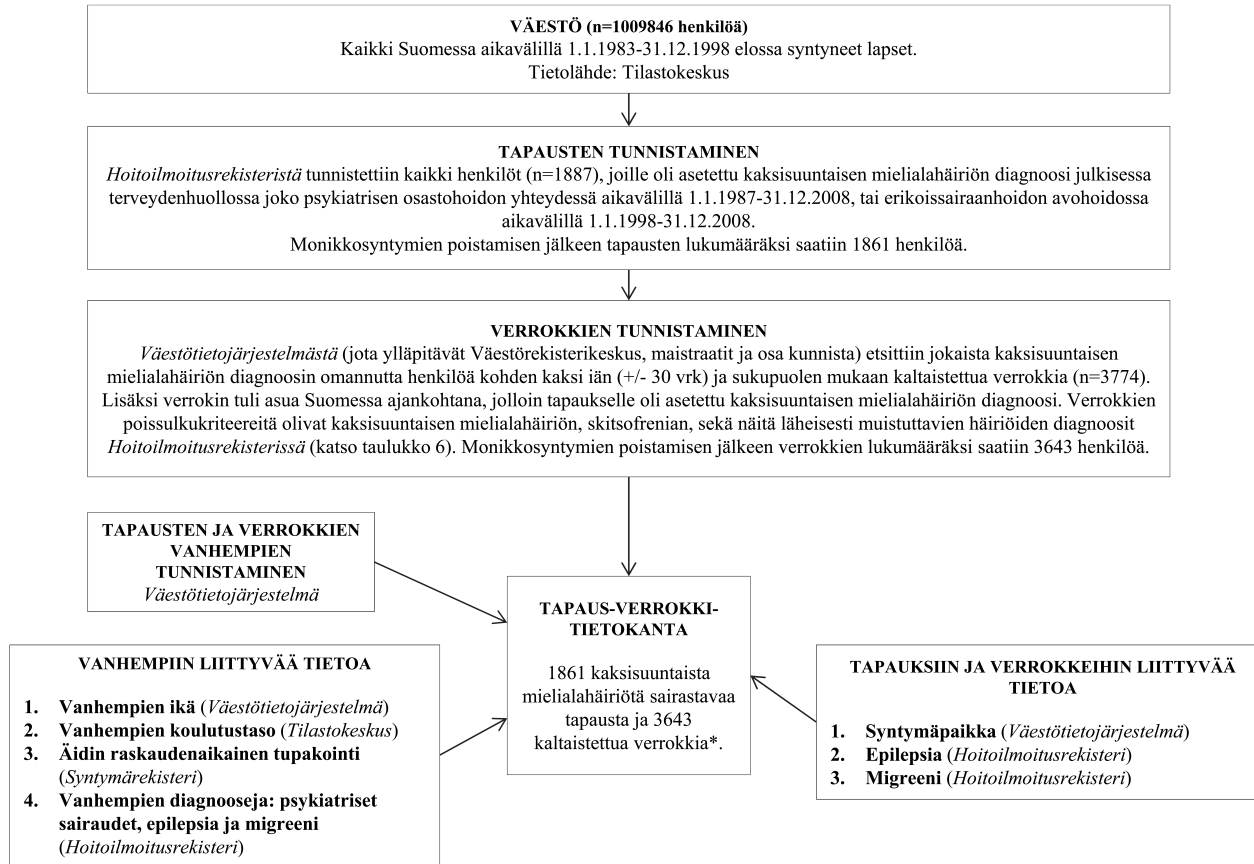
1887 tapauksesta 26 tapausta oli kaksosia, joten näiden poistamisen jälkeen osatöiden II-IV tapausten lukumääräksi saatiin 1861. Samalla aineistosta poistettiin kyseisten tapausten verrokkipari eli 52 verrokkia. Tämän jälkeen aineistosta löytyi vielä 79 kaksosena syntynyttä verrokkia. Näiden poistamisen jälkeen verrokkien lukumääräksi osatyöissä II-IV saatiin 3643 (= 3774-52-79). (Täsmennys: Mikäli toinen verrokeista oli kaksonen, niin tapausta ei poistettu, vaan jäljelle jäi yksi verrokki. Jos molemmat verrokkit olisivat sattuneet olemaan kaksosia, niin sekä tapaus että verrokkipari olisi poistettu, mutta tällaista tilannetta aineistossa ei syntynyt.)

Tapaukset identifioitiin hoitoilmoitusrekisteristä (HILMO). Se sisältää Suomessa käytössä olevan tautiluokituksen (International Classification of Diseases, ICD) mukaiset diagnoosikoodit: ICD-8 vuosina 1969–1986, ICD-9 vuosina 1987–1995, ICD-10 vuodesta 1996 eteenpäin. Tapaukset olivat yksilöitä, joille löytyi HILMO:sta kaksisuuntaista mielialahäiriötä vastaava ICD-koodi, katso taulukko 5. Tapaukset tunnistettiin viimeisimmän rekisteröidyn diagnoosin perusteella. Näin ollen suurin osa tapauksista tunnistettiin ICD-10 koodien perusteella, ainoastaan yhden tapauksen tunnistus perustui ICD-9 koodiin.

Verrokkit identifioitiin väestötietojärjestelmästä. Verrokkien poissulkukriteereitä olivat kaksisuuntainen mielialahäiriö, skitsofrenia sekä näitä läheisesti muistuttavat häiriöt, eli verrokeilla ei saanut olla näitä diagnooseja HILMO:ssa. HILMO:n ICD-koodit kyseisille diagnooseille on esitetty taulukossa 6.

Tapauksien ja verrokkien vanhemmat identifioitiin väestötietojärjestelmästä. Isäksi oletettiin tapauksen/verrokin äidin aviomies sinä ajankohtana, jolloin tapaus/verrokki oli syntynyt. Jos äiti ei kyseisenä ajankohtana ollut avioliitossa, tapauksen/verrokin isäksi oletettiin isyyden tunnustanut henkilö. Aineistossa isä löytyi 97.9 %:lla tapauksista ja 98.9 %:lla verrokeista. Äidit identifioitiin kaikilla tapauksilla ja verrokeilla.

HILMO:n ja väestötietojärjestelmän lisäksi muita keskeisiä tutkimuksessa hyödynnettyjä tietolähteitä ovat syntymärekisteri sekä Tilastokeskus. Kuvassa 1 tutkimusasetelma on esitetty kaavion muodossa. Kappaleessa 4.2 Tietolähteet on tarkempi kuvaus tietolähteistä sekä niiden roolista tutkimuksessa.



* Ensimmäisessä osatyössä ”Finnish Prenatal Study of Bipolar Disorders (FIPS-B): Overview, design and description of the sample” tapauksia oli 1887 ja verrokkeja oli 3774, koska monikkosyntymä ei oltu vielä poistettu.

Kuva 1.

Kaavio the Finnish Prenatal Study of Bipolar Disorders (FIPS-B) tapaus-verrokki tutkimusasetelmasta.

Taulukko 5. Tapausten määrittely.

ICD-koodit kaksisuuntaiselle mielialahäiriölle.	Ajanjakso, jolloin koodit olleet käytössä.
ICD-9 (suomalainen versio)	Vuosina 1987-1995.
2962A-G ¹ Kaksisuuntainen mielialahäiriö, maniavaihe	
2963A-G Kaksisuuntainen mielialahäiriö, masennusvaihe	
2964A-G Kaksisuuntainen mielialahäiriö, sekamuotoinen	
2967A Tarkemmin määrittelemätön kaksisuuntainen mielialahäiriö	
ICD-10	Alkaen vuodesta 1996.
F31-alkuiset koodit	
¹ A tarkemmin määrittelemätön	
B lieväasteinen	
C keskivaikea	
D vaikea-asteinen	
E vaikea-asteinen, jossa psykoottisia piirteitä	
F lähes oireeton (osittainen remissio)	
G oireeton (remissio)	

Taulukko 6. Diagnoosit ja vastaavat ICD-koodit, jotka olivat verrokkien poissulkukriteereitä.

ICD-9 (suomalainen versio)
Kaksisuuntainen mielialahäiriö: 2962A-G, 2963A-G, 2964A-G, 2967A
Skitsofreeniset häiriöt (sisältää skitsoaffektiivisen psykoosin): 295-alkuiset koodit
Harhaluuloisuushäiriöt: 297-alkuiset koodit
Muut psykoottiset häiriöt: 298
Epäluuloinen persoonallisuus: 3010A
Eristäytyvä (skitsoidi) persoonallisuus: 3012A
Psykoosipiirteinen (skitsoyppinen) persoonallisuus: 3012C
ICD-10
Mania (yksittäinen maaninen episodi): F30-alkuiset koodit
Kaksisuuntainen mielialahäiriö: F31-alkuiset koodit
Mielialan aaltoiluhäiriö (syklotymia): F34.0
Muut yksittäiset mielialahäiriöt (sisältää sekamuotoisen mielialahäiriöjakson): F38.0
Määrittämätön mielialahäiriö: F39
Skitsofrenia: F20-alkuiset koodit
Skitsoyppinen häiriö (psykoosipiirteinen persoonallisuus): F21
Pitkäaikaiset harhaluuloisuushäiriöt: F22-alkuiset koodit
Akuutit ja ohimenevät psykoottiset häiriöt: F23-alkuiset koodit
Indusoitunut harhaluuloisuus (jaettu harhaluuloisuus): F24
Skitsoaffektiiviset häiriöt: F25-alkuiset koodit
Muu ei-elimellinen psykoottinen häiriö: F28
Määrittämätön ei-elimellinen psykoottinen häiriö: F29
Epäluuloinen persoonallisuus: F60.0
Eristäytyvä (skitsoidi) persoonallisuus: F60.1

4.2 Tietolähteet

4.2.1 Hoitoilmoitusrekisteri (HILMO)

HILMO:a ylläpitää Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL). Rekisteri sisältää vuodesta 1969 alkaen elektronisessa muodossa maanlaajuisesti somaattisten ja psykiatristen vuodeosastohoitojaksojen loppuarviodiagnoosien ICD-koodit yhdessä potilaan henkilötunnuksen kanssa. Henkilötunnuksen ansiosta HILMO on helposti linkitettävissä muihin rekistereihin ja niiden sisältämiin tietoihin kyseisestä henkilöstä. Vertailun vuoksi, kattavuudeltaan HILMO:n kaltaisia rekistereitä on ollut esimerkiksi Tanskassa ja Ruotsissa lyhyemmän ajan, Tanskassa vuodesta 1977 ja Ruotsissa vuodesta 1987 alkaen (Sund ym. 2012). Vuonna 1998 HILMO laajeni kattamaan keskussairaaloiden ja sairaanhoitopiirin sairaaloiden tarjoaman somaattisen ja psykiatrisen avohoidon, toisin sanoen erikoissairaanhoidon poliklinikoilla asetetut diagnoosit. Vuodesta 2011 eteenpäin rekisteriin on kirjattu myös perusterveydenhuollon avohoitokäynnit.

Tutkimuksessa hyödynnettiin HILMO:a seuraaviin tarkoituksiin: 1) tapausten eli kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosin omaavien henkilöiden tunnistamiseen; 2) tapausten ja verrokkien vanhemmille asetettujen diagnoosien tunnistamiseen (osatyössä II psykiatristen sairauksien koko kirjo, osatyössä III epilepsia, osatyössä IV migreeni); 3) tapauksille ja verrokeille asetettujen epilepsiadiagnoosien (osatyö III) ja migreenidiagnoosien (osatyö IV) tunnistamiseen.

4.2.2 Syntymärekisteri

THL:n ylläpitämä syntymärekisteri perustettiin vuonna 1987. Siihen tallennetaan seuraavia tietoja: 1) äidin henkilötiedot (nimi ja henkilötunnus, asuinkunta, ammatti, siviilisääty, kansalaisuus); 2) aiemmat raskaudet ja synnytykset; 3) nykyraskaus (esimerkiksi äidin raskaudenaikaiset sairaudet, raskaudenaikainen tupakointi ynnä muita raskauteen liittyviä riskitekijöitä); 4) synnytys (muun muassa lapsen syntymäpaikka, raskauden kesto synnytyshetkellä, synnytyksen kesto ja synnytystapa, synnytykseen liittyvät toimenpiteet); 5) lapsi (muun muassa henkilötunnus, sukupuoli, paino, pituus, päänympäry, napaveren pH, Apgar-pisteet 1 ja 5 minuutin kohdalla); 6) lapsen diagnooseja ja hoitotoimenpiteitä seitsemän vuorokauden ikään asti tai sitä ennen sairaalasta poistumiseen mennessä.

Syntymärekisteristä haettiin tutkimuksessa tieto äidin raskaudenaikaisesta tupakoinnista. Raskaudenaikainen tupakointi oli yksi muuttujista, jonka mukaan kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vanhempien psykiatristen sairauksien väliset assosiaatiot vakioitiin osatyössä II.

4.2.3 Väestötietojärjestelmä

Väestörekisterikeskus perustettiin vuonna 1969. Väestörekisterikeskus (sekä maistraatit ja osa kunnista) ylläpitää valtakunnallista rekisteriä nimeltään väestötietojärjestelmä. Kyseinen rekisteri sisältää perustietoja Suomen kansalaisista sekä maassa vakinaisesti asuvista muiden maiden kansalaisista: muun muassa nimi, henkilötunnus, perhesuhdetiedot, osoite, äidinkieli ja kansalaisuus.

Väestötietojärjestelmää käytettiin tutkimuksessa seuraaviin tarkoituksiin: A) verrokkien tunnistamiseen (mikä tapahtui linkittämällä väestötietojärjestelmä HILMO:sta tunnistettuihin tapauksiin), B) tapausten vanhempien tunnistamiseen (rekisterilinkitys kuten edellä), C) verrokkien vanhempien tunnistamiseen, D) tapausten syntymäpaikan (= syntymäkunta) selvittämiseen, E) verrokkien syntymäpaikan selvittämiseen sekä F) tapausten ja verrokkien vanhempien iän määrittämiseen tapauksen/verrokin syntymäajankohtana.

Tapausten ja verrokkien syntymäpaikkatietoa käytettiin osatyössä I sen tarkastelemiseksi, onko kaksisuuntaisen mielialahäiriön esiintyvyydessä alueellisia eroja. Lisäksi syntymäpaikka oli yksi muuttujista osatyössä II, jonka mukaan kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vanhempien psykopatologian välinen yhteys vakioitiin. Samoin vanhempien ikä tapauksen/verrokin syntymäajankohtana oli muuttuja, jonka mukaan edellä mainittu yhteys vakioitiin osatyössä II.

4.2.4 Tilastokeskus

Tilastokeskuksen juuret ulottuvat kauas Ruotsin vallan ajalle. Vuonna 1748 perustettiin Ruotsin Taulustolaitos ja jo seuraavana vuonna laadittiin Suomen ensimmäinen, ja maailman vanhin, yhtäjaksoisesti ylläpidetty väestötilasto. Tilastokeskus on valtion virasto, jonka tehtävänä on tarjota tilastoja ja tilastotieteen asiantuntemusta yhteiskunnan tarpeisiin.

Tässä tutkimuksessa Tilastokeskukselta saatiin tietoa tapausten ja verrokkien vanhempien koulutustasosta. Osatyössä I tarkasteltiin vanhempien koulutustason mahdollista yhteyttä jälkikasvun kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön. Osatyössä II vanhempien koulutustaso oli yksi muuttujista, jonka mukaan kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vanhempien psykiatristen sairauksien väliset assosiaatiot vakioitiin.

4.3 Rekisteritietojen yhdistäminen

Henkilötunnus, joka on kullekin yksilölle uniikki, mahdollisti edellä kuvattujen tietolähteiden tietosisältöjen yhdistämisen. Yhdistämisestä ja tiedon anonymisoinnista huolehti Lastenpsykiatrian tutkimuskeskuksessa työskentelevä ohjelmoija.

4.4 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys syntymäpaikkaan ja vanhempien sosioekonomiseen asemaan (osatyö I): Kuvaus analysoitavista muuttujista

Osatyö sisälsi analyysit, joissa tarkasteltiin syntymäpaikan ja vanhempien sosioekonomisen aseman yhteyttä kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön.

Tieto tapausten ja verrokkien syntymäpaikasta saatiin Väestörekisterikeskuksen rekisteristä, väestötietojärjestelmästä. Tieto oli saatavissa kaikista tapauksista ja verrokeista. Syntymäpaikka viittaa neljään eri maantieteelliseen alueeseen: Etelä-Suomi, Länsi-Suomi, Itä-Suomi ja Pohjois-Suomi. **Liitteessä 1** ovat määritelmät alueiden maantieteellisille rajoille.

Vanhempien koulutustaso luokiteltiin neljään luokkaan: 1. ylempi korkeakoulututkinto, 2. yliopiston kandidaattitutkinto/ammattikorkeakoulututkinto, 3. ammattikoulututkinto sekä 4. peruskoulututkinto. Tieto koulutustasosta saatiin Tilastokeskukselta. Tieto jäi isien koulutustason osalta puuttumaan niiltä tapauksilta ja verrokeilta, joiden isä ei ollut tiedossa (2.1 % tapauksista ja 1.1 % verrokeista).

4.5 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys vanhempien psykiatrisiin sairauksiin (osatyö II): Kuvaus analysoitavista muuttujista

Tapausten ja verrokkien vanhemmat identifioitiin väestötietojärjestelmästä ja vanhempien psykiatriset diagnoosit kerättiin HILMO:sta ICD-koodien perusteella (katso **Liite 2**). Vanhempien seuranta-aika alkoi vuodesta 1969 päättyen vuoden 2009 loppuun.

Vanhempien psykopatologiaa tarkasteltiin seuraavilla tavoilla:

- A) Äidillä tai isällä tai molemmilla jokin psykiatrisen diagnoosi, joka on asetettu vuosina 1969–2009: kyllä/ei.
- B) Äitien ja isien psykopatologiaa tutkittiin erikseen. Vanhempi luokiteltiin aluksi kyllä/ei-luokkiin sen mukaan, oliko vuosina 1969–2009 löydettävissä jokin psykiatrisen diagnoosi.

Tarkastelua jatkettiin siten, että vanhempi luokiteltiin diagnoosinsa/diagnoosiensa perusteella johonkin seuraavista, hierarkiaa noudattavista pääluokista: 1. skitsofreniakirjon häiriöt, 2. kaksisuuntainen mielialahäiriö, 3. muut mielialahäiriöt, 4. ahdistuneisuushäiriöt, 5. muut neuroottiset ja persoonallisuushäiriöt sekä muut ei-psykoottiset häiriöt, 6. päihdehäiriöt. Jos vanhemmalla löytyi enemmän kuin yksi psykiatrisen diagnoosi, niin hänet sijoitettiin hierarkiassa korkeimpaan luokkaan kuuluvan diagnoosin mukaan. Jos vanhemmalla esimerkiksi oli diagnosoitu sekä skitsofrenia että jokin ahdistuneisuushäiriö, niin luokka oli skitsofreniakirjon häiriöt.

Toisin sanoen, kukin vanhemmista saattoi kuulua vain yhteen edellä mainituista kuudesta häiriöluokasta. Vastaavanlaista psykiatristen häiriöiden kategorisointia on käytetty aiemmin (Daniels ym. 2008; Jokiranta ym. 2014; Larsson ym. 2005).

Lisäksi skitsofreniakirjon häiriöiden suhteen tehtiin lisätarkastelu, jossa vanhempi sijoitettiin hierarkiaa noudattavalla tavalla johonkin seuraavista luokista: 1. skitsofrenia, 2. skitsoaffektiivinen häiriö, 3. muut ei-affektiiviset psykoosit. Jos vanhemmalla oli ensin esimerkiksi diagnosoitu määrittämätön ei-elimellinen psykoottinen häiriö (= luokassa muut ei-affektiiviset psykoosit), mutta diagnoosi oli myöhemmin tarkentunut skitsofreniaksi, niin vanhempi sijoitettiin skitsofrenialuokkaan.

Lopuksi tarkasteltiin hierarkiasta erillisenä pääluokkana häiriöitä, jotka tyypillisesti puhkeavat jo hyvin varhaisella iällä (muun muassa autismikirjoon kuuluvat häiriöt, käytöshäiriöt, aktiivisuuden ja tarkkaavaisuuden häiriöt). Näin ollen vanhempi saattoi samanaikaisesti kuulua sekä tähän luokkaan että johonkin kuudesta hierarkiaa noudattavasta pääluokasta.

- C) Äitien ja isien psykopatologiaa tutkittiin erikseen siten, että rajoituttiin tapauksen/verrokin syntymään mennessä asetettuihin äidin/isän diagnooseihin. Kuten edellä, vanhemman psykopatologiaa tutkittiin sekä dikotomisesti (jokin psykiatrinen diagnoosi, kyllä/ei), kuusiluokkaista diagnostista hierarkiaa noudattaen, että tarkastellen erikseen varhain puhkeavien häiriöiden luokkaa.

Tässä analyysiosiossa ei kuitenkaan tehty skitsofreniakirjon häiriöiden lisätarkastelua. Jaottelua skitsofreniaan, skitsoaffektiiviseen häiriöön ja muihin ei-affektiivisiin psykooseihin ei olisi ollut mielekästä tehdä luokkien lukumäärien pienuuden vuoksi.

Liitteessä 2 on kuvaus tutkimuksessa käytetystä vanhempien psykiatristen sairauksien luokituksesta. Siitä ilmenevät kunkin häiriöluokan sisältämät psykiatriset diagnoosit ICD-koodeineen.

4.5.1 Väliin tulevat muuttajat

Vakioitavien muuttujien valintaan vaikuttivat aiempi tutkimustieto, bivariaattitestin tulokset (katso taulukko 7), sekä luonnollisesti se, mitä tietoja rekistereistä oli saatavilla.

Alueellisia eroja Suomessa on löydetty sekä psykiatristen sairauksien esiintyvyydessä että psykiatristen vuodeosastojen käyttöasteessa (Lehtinen ym. 1990; Hovatta ym. 1997). Aiemmissä tutkimuksissa on raportoitu vanhempien karttuvan iän (viitaten lapsen syntymäajankohtaan) sekä vanhempien koulutustason yhteyksistä lapsen kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön (Frans ym. 2008; Menezes ym. 2010; Tsuchiya ym. 2004). Raskaudenaikaisen tupakoinnin tiedetään hidastavan sikiön kasvua (Ahlsten ym. 1993; Lang ym. 1996; Suzuki ym. 2011; Thompson ym. 2001). Syntymäajankohdan pienikasvuisuuden ja samanaikaisen keskosuuden on puoles-

taan raportoitu olevan yhteydessä kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön (Laursen ym. 2007).

Potentiaalisten sekoittavien tekijöiden yhteys sekä vanhempien psykopatologiaan että jälkikasvun kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön testattiin vielä ennen niiden liittämistä vakioituihin malleihin. P-arvot vaihtelivat välillä <0.0001 – 0.15 (katso taulukko 7). Kaikki testatut tekijät katsottiin aiheelliseksi ottaa mukaan vakioituihin malleihin. Syntymäpaikan mukaan ottamista voi pitää rajatapauksena, koska P-arvo ylitti arvon 0.1 suhteessa vanhempien psykopatologiaan, mutta isien psykiatristen sairauksien osalta ylitys oli marginaalinen (P-arvo oli 0.1075).

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vanhempien psykopatologian välinen yhteys päädyttiin siis vakioimaan seuraavilla muuttujilla: tapauksen/verrokin syntymäpaikka, vanhempien ikä tapauksen/verrokin syntymäajankohtana, vanhempien koulutus-taso sekä äidin tupakointi raskauden aikana.

Tapaukset/verrokkit ryhmiteltiin syntymäpaikan suhteen neljään eri maantieteelliseen alueeseen: Etelä-Suomi, Länsi-Suomi, Itä-Suomi ja Pohjois-Suomi (määritelmät maantieteellisille rajoille, katso **Liite 1**). Tieto syntymäpaikasta saatiin Väestörekisterikeskuksen ylläpitämästä väestötietojärjestelmästä ja tieto oli olemassa kaikista tapauksista ja verrokeista.

Tieto vanhempien iästä tapauksen/verrokin syntymäajankohtana saatiin niin ikään Väestörekisterikeskuksen ylläpitämästä väestötietojärjestelmästä. Tiedon kattavuus äitien osalta oli 100 %, koska kaikki äidit pystyttiin identifioimaan. Tieto jäi isien osalta puuttumaan niiltä tapauksilta ja verrokeilta, joiden isä ei ollut tiedossa. Isät pystyttiin identifioimaan 97.9 %:lla tapauksista ja 98.9 %:lla verrokeista. Äidit luokiteltiin seuraaviin ikäryhmiin: < 20 , 20–24, 25–29 (referenssi), 30–34, 35–39 ja ≥ 40 vuotta. Vastaavasti isät luokiteltiin seuraaviin ikäryhmiin: < 20 , 20–24, 25–29 (referenssi), 30–34, 35–39, 40–44, 45–49 ja ≥ 50 vuotta. Samaa vanhempien ikäluokittelua käytettiin aiemmassa FIPS-B-projektin tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin vanhempien iän yhteyttä kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön (Chudal ym. 2014). Lisäksi lähes identtistä vanhempien ikäluokittelua on aiemmin käytetty myös skitsofrenian ja vanhempien iän yhteyttä tarkastelleissa tutkimuksissa (Byrne ym. 2003; Malaspina ym. 2001).

Tieto vanhempien koulutustasosta saatiin Tilastokeskukselta ja luokiteltiin neljään luokkaan: 1. ylempi korkeakoulututkinto (referenssi), 2. yliopiston kandidaattitutkinto/ammattikorkeakoulututkinto, 3. ammattikoulututkinto sekä 4. peruskoulututkinto. Tieto isien koulutustasosta puuttui niiltä tapauksilta ja verrokeilta, joiden isä ei ollut tiedossa (2.1 % tapauksista ja 1.1 % verrokeista).

Tieto äidin tupakoinnista raskauden aikana saatiin syntymärekisteristä. Rekisteri sisältää tietoa raskaudenaikaisesta tupakoinnista vuodesta 1987 alkaen, joten aineistossa vuosina 1983–1986 syntyneiden tapausten ja verrokkien kohdalla kyseinen tieto ei ollut saatavilla. Tieto tupakoinnista oli kerätty äitiysneuvolassa sairaanhoitajien toimesta, kun odottava äiti tuli neuvolakäynnille raskauden toisella kolmannek-

sella. Vakioinnissa raskaudenaikainen tupakointi käsiteltiin binaarisena muuttujana: odottava äiti oli tupakoinut tai ei ollut tupakoinut raskauden aikana.

Taulukko 7. Sekoittavien tekijöiden yhteys vanhempien psykopatologiaan ja jälkikasvun kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön.

SEKOITTAVIEN TEKIJÖIDEN JA VANHEMPIEN PSYKIATRISTEN DIAGNOOSIEN VÄLINEN YHTEYS (VERROKIT).	Äidillä mikä tahansa psykiatrinen diagnoosi	Isällä mikä tahansa psykiatrinen diagnoosi	SEKOITTAVIEN TEKIJÖIDEN JA JÄLKIKASVUN KAKSI-SUUNTAISEN MIELIALAHÄIRIÖN VÄLINEN YHTEYS.
	P-arvo ¹	P-arvo ¹	P-arvo ²
Äidin ikä < 20, 20–24, 25–29 (referenssi), 30–34, 35–39 ja ≥ 40 vuotta.	0.0762	<0.0001	<0.0001
Isän ikä < 20, 20–24, 25–29 (referenssi), 30–34, 35–39, 40–44, 45–49 ja ≥ 50 vuotta.	0.0094	0.0093	<0.0001
Äidin koulutustaso Ylempi korkeakoulututkinto (referenssi), yliopiston kandidaattitutkinto/ammattikorkeakoulu-tutkinto, ammattikoulututkinto, peruskoulututkinto.	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Isän koulutustaso Luokittelu kuten äideillä.	0.0026	<0.0001	0.0351
Syntymäpaikka Etelä-Suomi, Länsi-Suomi, Itä-Suomi ja Pohjois-Suomi. Alueita verrattiin toisiinsa: tietyllä alueella syntyneitä verrattiin niihin, jotka olivat syntyneet missä tahansa muualla Suomessa.	0.1511	0.1075	<0.0001
Äidin raskaudenaikainen tupakointi Kyllä vs. ei.	0.0199	0.0002	0.0038

¹ P-arvot laskettiin Pearsonin χ^2 -testillä.

² P-arvot laskettiin Waldin χ^2 -testillä.

4.6 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys vanhempien epilepsiaan sekä komorbidiin epilepsiaan (osatyö III): Kuvaus analysoitavista muuttujista

Tapausten, verrokkien, sekä tapausten ja verrokkien vanhempien epilepsiadiagnoosit tunnistettiin HILMO:sta seuraavien ICD-koodien perusteella:

ICD-8 koodi 345 (epilepsia, sisältää status epilepticuksen) vuosina 1969–1986.

ICD-9 koodi 345 (epilepsia, sisältää status epilepticuksen) vuosina 1987–1995.

ICD-10 koodit G40 (epilepsia) sekä G41 (status epilepticus) vuodesta 1996 alkaen.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteyttä tutkittiin suhteessa vanhempien epilepsiaan ja suhteessa epilepsiaan oheissairautena, komorbiditeettinä. Vanhempien epilepsia luokiteltiin dikotomisesti, kyllä/ei: kyllä, kun ainakin toisella vanhemmista oli epilepsiadiagnoosi; ei, kun kummallakaan vanhemmista ei ollut epilepsiadiagnoosia. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja komorbidin epilepsian yhteyttä tutkittiin vakioimalla tulokset tapausten/verrokkien syntymäajankohtaan mennessä diagnosoitujen vanhempien psykoottisten häiriöiden ja mielialahäiriöiden mukaan (taulukko 8). Vanhempien psykopatologia luokiteltiin dikotomisesti, kyllä/ei: kyllä, kun ainakin toisella vanhemmista oli jokin psykoosi- tai mielialahäiriödiagnoosi; ei, kun kummallakaan vanhemmista ei ollut psykoosi- tai mielialahäiriödiagnoosia. Vakiointi on perusteltua, sillä aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että kyseiset psykiatriset sairaudet vanhemmilla assosioituvat jälkikasvussa niin kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön (Castagnini ym. 2013; Dean ym. 2010; Laursen ym. 2005; Mortensen ym. 2003) kuin epilepsiaankin (Clarke ym. 2012; Morgan ym. 2012).

Vanhempien epilepsian ja komorbidin epilepsian yhteyttä kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön tutkittiin erikseen miehillä ja naisilla sekä kaikilla tutkittavilla.

Taulukko 8. Vanhempien diagnoosit* ja vastaavat ICD-koodit, joiden mahdollinen vaikutus vakiointiin tutkittaessa kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja epilepsian komorbiditeettiä.

ICD-8, vuosina 1969–1986

295 Skitsofrenia, 296 Affektiivimielisairaus, 297 Harhamielisyys, 298 Muu mielisairaus, 301.00 Luonteen sairaalloisuus; paranoidinen, 301.20 Luonteen sairaalloisuus; skitsoidi

ICD-9 (suomalainen versio), vuosina 1987–1995

295 Skitsofreeniset häiriöt, 296 Vakavat mielialahäiriöt, 297 Harhaluuloisuushäiriöt, 298 Muut psykoottiset häiriöt, 3010A Epäluuloinen persoonallisuus, 3012A Eristäytyvä (skitsoidi) persoonallisuus, 3012C Psykoosipiirteinen (skitsotyypinen) persoonallisuus

ICD-10, alkaen vuodesta 1996

F20 Skitsofrenia, F21 Skitsotyypinen häiriö, F22 Harhaluuloisuushäiriöt, F23 Akuutit ja ohimenevät psykoottiset häiriöt, F24 Indusoitunut harhaluuloisuus, F25 Skitsoaffektiiviset häiriöt, F28 Muu ei-elimellinen psykoottinen häiriö, F29 Määrittämätön ei-elimellinen psykoottinen häiriö, F30 Maaninen episodi, F31 Kaksisuuntaisen mielialahäiriö, F32 Masennustila, F33 Toistuva masennus, F34 Pitkäaikaiset mielialahäiriöt (syklotymia ja dystymia), F38 Muut mielialahäiriöt, F39 Määrittämätön mielialahäiriö, F60.0 Epäluuloinen persoonallisuus, F60.1 Eristäytyvä (skitsoidi) persoonallisuus

*Diagnoosien tuli olla asetettu tapausten/verrokin syntymäajankohtaan mennessä.

4.7 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys vanhempien migreeniin sekä komorbidiin migreeniin (osatyö IV): Kuvaus analysoitavista muuttujista

Tapausten, verrokkien sekä tapausten ja verrokkien vanhempien migreenidiagnoosit tunnistettiin HILMO:sta seuraavien ICD-koodien perusteella:

ICD-8 koodi 346 vuosina 1969–1986.

ICD-9 koodi 346 vuosina 1987–1995.

ICD-10 koodi G43 vuodesta 1996 alkaen.

Kaikilla migreenidiagnoosin saaneilla tapauksilla, verrokeilla ja vanhemmilla löytyi migreenidiagnoosi joko päädiagnoosina tai sivudiagnoosina somaattisen päädiagnoosin rinnalla, mikä viittaa somaattisessa (ei psykiatrisessa) sairaanhoidossa asetettuun diagnoosiin.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteyttä tutkittiin suhteessa komorbidiin migreeniin ja suhteessa vanhempien migreeniin. Komorbidi migreeni vakioitiin vanhempien kaksisuuntaisella mielialahäiriöllä ja vanhempien migreenillä käyttäen vakioitavista muuttujista dikotomista luokittelua kyllä/ei: Esimerkiksi vanhempien kaksisuuntaisen mielialahäiriö luokiteltiin ”kyllä”, jos ainakin toisella vanhemmista oli kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosi, muulloin luokiteltiin ”ei”.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteyttä vanhempien migreeniin (ja samalla kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön) tutkittiin jakamalla tapaukset ja verrokkit neljään eri kategoriaan. Kategoriat määriteltiin sen mukaan, löytyikö tapauksen/verrokin vanhemmalta (toisella tai molemmilla) migreenin ja/tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosia. Kategoriat olivat: 1. ei kumpaakaan häiriötä, 2. vain migreeni, 3. vain kaksisuuntaisen mielialahäiriö, 4. molemmat häiriöt (= esimerkiksi samalla vanhemmalla molemmat häiriöt tai toisella vanhemmista migreeni ja toisella kaksisuuntaisen mielialahäiriö). Sen jälkeen yhteyttä vanhempien eri kategorioihin verrattiin tapausten ja verrokkien kesken, katso taulukko 19.

(Täsmennys: yksi tarkasteltavista kategorioista oli siis vanhemman migreeni ”kyllä”, vanhemman kaksisuuntaisen mielialahäiriö ”ei”. Näin ollen voitiin selvittää, onko kaksisuuntaisen mielialahäiriö yhteydessä vanhempien migreeniin myös ilman samanaikaista vanhempien kaksisuuntaista mielialahäiriötä.)

Vanhempien kaksisuuntaisen mielialahäiriö tunnistettiin HILMO:sta seuraavien ICD-koodien perusteella:

ICD-8 koodit 296.10 ja 296.30

ICD-9 koodit 2962A-G, 2963A-G, 2964A-G ja 2967A

ICD-10 koodit F31x

Vanhempien migreeniä ja komorbidiä migreeniä kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä tutkittiin suhteessa kaikkiin tapauksiin, sukupuolittain, ja lisäksi suhteessa ikään,

jolloin tapaus oli saanut kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosin (alle 18 vuoden iässä tai ≥ 18 vuoden iässä). Aiempien tutkimusten mukaan henkilöt, joilla on sekä kaksisuuntainen mielialahäiriö että migreeni, ovat sairastuneet kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön keskimäärin aikaisemmin kuin henkilöt, joilla on kaksisuuntainen mielialahäiriö ilman migreeniä (Brietzke ym. 2012; Gordon-Smith ym. 2015; Mahmood ym. 1999; McIntyre ym. 2006; Saunders ym. 2014). Näin ollen on mahdollista, että kaksisuuntaisella mielialahäiriöllä esiintyessään yhdessä migreenin kanssa on etiologisia eroavaisuuksia verrattuna kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön ilman komorbidiä migreeniä. Lisäksi, jos nämä etiologiset eroavaisuudet ovat geneettisiä, niin kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja migreenin mahdollinen kasautuminen perheissä saattaa erota näiden potilasryhmien välillä. Lähtöoletuksena oli, että mahdollinen yhteys kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vanhempien migreenin välillä olisi voimakkaampi niillä tapauksilla, joilla kaksisuuntainen mielialahäiriö on diagnosoitu ennen 18 vuoden ikää.

4.8 Tutkimuksen eettisyys

Seuraavat eettiset toimikunnat ovat antaneet tutkimukselle puoltavan lausunnon: Varsinais-Suomen Sairaanhoidopiirin kuntayhtymän eettinen toimikunta ja The Institutional Review Board of the New York State Psychiatric Institute. Tutkimuksessa hyödynnettävien rekistereiden ylläpitäjät (Tilastokeskus, THL, Väestörekisterikeskus) ovat antaneet luvan rekisteritietojen käyttöön. Lupaprosessiin kuuluu, että THL pyytää tietosuojavaltuutetulta lausuntoa koskien tutkimusta, johon lupaa haetaan. Tutkimus on Suomen sosiaali- ja terveysministeriön hyväksymä.

4.9 Tilastolliset menetelmät

Kaikissa osatöissä altisteen ja päätetapahtuman välistä yhteyttä tutkittiin ehdollisella logistisella regressioanalyysillä. Yhteyksiä tutkittiin laskemalla kerroinsuhteet (OR) ja kerroinsuhteille 95 %:n luottamusvälit. Tilastollisen merkitsevyyden rajaksi määriteltiin kaksisuuntainen p-arvo < 0.05 , joka laskettiin käyttäen Waldin χ^2 -testiä. Analyysit tehtiin SAS-tilasto-ohjelmalla (versiot 9.3 ja 9.4) (SAS Institute Inc.; Cary, NC, USA). Taulukossa 9 on yhteenveto osatöissä käytetyistä tilastollisista menetelmistä.

Osatyössä I tutkittiin syntymäalueen (Pohjois-, Itä-, Etelä- ja Länsi-Suomi) ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön esiintyvyyden yhteyttä ja vertailtiin eri syntymäalueita toisiinsa: Esimerkiksi Etelä-Suomessa syntyneen henkilön riskiä saada kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosi verrattiin riskiin saada kyseinen diagnoosi, jos oli syntynyt joko Pohjois-, Itä- tai Länsi-Suomessa. Vanhempien koulutustaso luokiteltiin neljään eri kategoriaan (ylempi korkeakoulututkinto, yliopiston kandidaattitutkinto/ammattikorkeakoulututkinto, ammattikoulututkinto, peruskoulututkinto) ja

tutkittiin koulutustason yhteyttä jälkikasvun kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön. Referenssinä koulutustasossa oli ylempi korkeakoulututkinto.

Osatyössä II tutkittiin jälkikasvun kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vanhempien psykiatristen sairauksien yhteyttä ensin vakioimattomilla kerroinsuhteilla. Sen jälkeen laskettiin vakioidut kerroinsuhteet seuraavilla väliin tulevilla muuttujilla: syntymäpaikka, vanhempien ikä ja koulutustaso sekä äidin raskaudenaikainen tupakointi.

Osatyössä III tutkittiin kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteyttä vanhempien epilepsiaan ja komorbidiin epilepsiaan ensin vakioimattomilla kerroinsuhteilla. Sen jälkeen kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja komorbidin epilepsian yhteyden tutkimista jatkettiin laskemalla vakioidut kerroinsuhteet, ja väliin tuleva muuttuja oli ennen lapsen syntymää diagnosoidut vanhempien psykoottiset ja mielialahäiriöt.

Osatyössä IV tutkittiin kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteyttä vanhempien migreeniin ja komorbidiin migreeniin. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteyttä komorbidiin migreeniin tutkittiin ensin vakioimattomilla kerroinsuhteilla, ja sitten vakioimalla kerroinsuhteet vanhempien migreenillä sekä vanhempien kaksisuuntaisella mielialahäiriöllä. Kategorista nelitasoista muuttujaa käytettiin sen selvittämiseksi, onko kaksisuuntaisen mielialahäiriö yhteydessä vanhempien migreeniin, ja onko yhteys olemassa myös ilman samanaikaista vanhempien kaksisuuntaista mielialahäiriötä. Kategorinen tarkastelu kuvattiin kappaleessa 4.7.

Taulukko 9. Yhteenvedo osatöiden tilastollisista menetelmistä.

Osatyö	Altiste	Yhteyden voimakkuus	Väliin tulevat muuttujat	Tilastollinen menetelmä
I	Syntymäpaikka	Kerroinsuhde (OR) 95 %:n luottamusvälein	Ei väliin tulevia muuttujia	Ehdollinen logistinen regressioanalyysi
	Äidin koulutustaso	”	”	”
	Isän koulutustaso	”	”	”
II	Äidin psykiatriset häiriöt	Kerroinsuhde (OR) 95 %:n luottamusvälein	Syntymäpaikka, äidin ikä tapauksen/verrokin syntymähetkellä, isän ikä tapauksen/verrokin syntymähetkellä, äidin koulutustaso, isän koulutustaso, äidin raskaudenaikainen tupakointi.	Ehdollinen logistinen regressioanalyysi
	Isän psykiatriset häiriöt	”	”	”
III	Vanhempien epilepsia (äidillä ja/tai isällä)	Kerroinsuhde (OR) 95 %:n luottamusvälein	Ei väliin tulevia muuttujia	Ehdollinen logistinen regressioanalyysi
	Komorbidi epilepsia	”	Vanhempien (äidin ja/tai isän) psykoottiset ja mielialahäiriöt (<i>määritelmät taulukossa 8</i>).	”
IV	Vanhemmilla (toisella tai molemmilla) migreeni ja kaksisuuntainen mielialahäiriö.	Kerroinsuhde (OR) 95 %:n luottamusvälein	Ei väliin tulevia muuttujia	Ehdollinen logistinen regressioanalyysi
	Vanhemmilla (toisella tai molemmilla) migreeni, mutta ei kaksisuuntaista mielialahäiriötä.	”	”	”
	Vanhemmilla (toisella tai molemmilla) kaksisuuntainen mielialahäiriö, mutta ei migreeniä.	”	”	”
	Ei migreeniä eikä kaksisuuntaista mielialahäiriötä kummallakaan vanhemmista.	”	”	”
	Komorbidi migreeni	”	Vanhempien (äidin ja/tai isän) kaksisuuntainen mielialahäiriö ja migreeni	”

5 Tulokset

5.1 Aineiston kuvaus, tapausten ja verrokkien syntymäpaikka sekä vanhempien sosioekonominen asema (osatyö I)

Tapausten lukumäärä oli 1887 ja verrokkien 3774. 68.4 % tapauksista oli naisia ja 31.6 % miehiä. Seuranta-ajan päättyessä vuoden 2008 lopussa tapaukset ja verrokkit olivat 10–25 vuoden ikäisiä. Tapausten, niin naisten kuin miestenkin, kaksisuuntainen mielialahäiriö oli diagnosoitu keskimäärin 19.3 vuoden iässä. 50.5 % tapauksista oli saanut kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosin 20–25 vuoden iässä, 43.9 % oli saanut sen 15–19 vuoden iässä ja 5.6 % alle 15 vuoden iässä. Tapauksista 50.4 %:lla oli ainoastaan psykiatrisesta avohoidosta käsin asetettuja kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnooseja, 36.9 %:lla oli sekä avo- että osastohoidosta käsin asetettuja ja 12.7 %:lla oli ainoastaan osastohoidossa asetettuja kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnooseja.

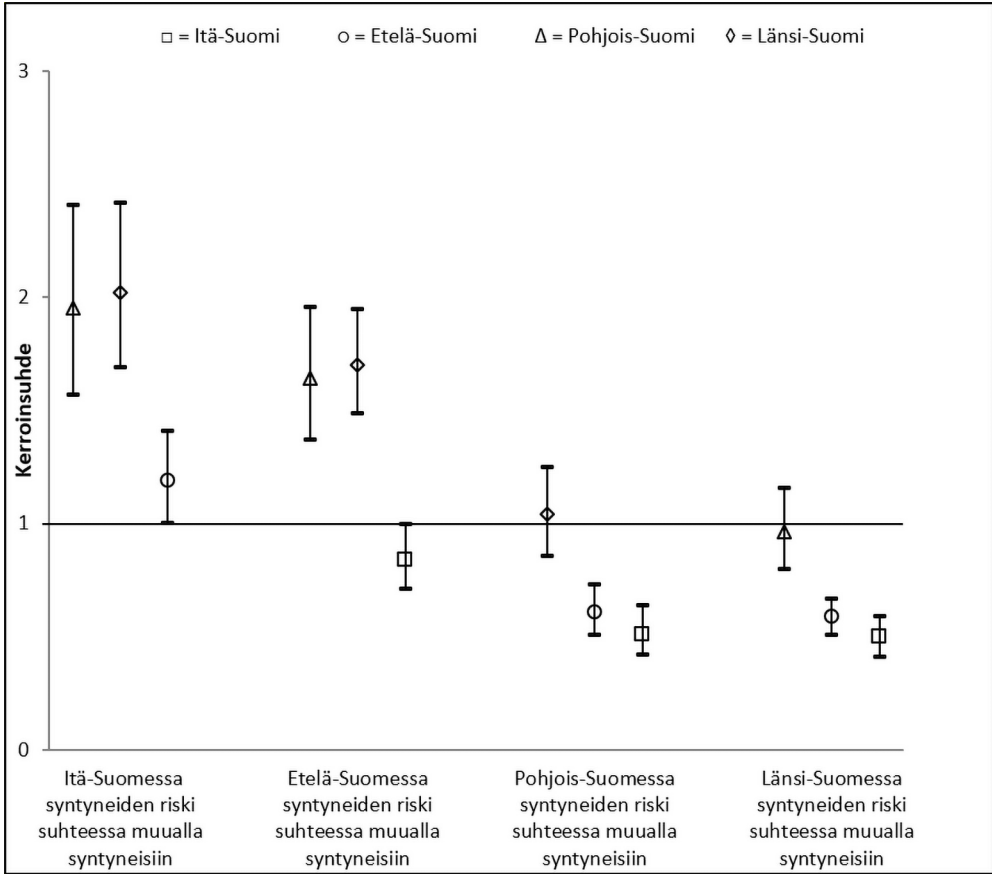
Huom. osatöissä II-IV tapausten ja verrokkien määrä oli hiukan pienempi (1861 tapausta ja 3643 verrokkia), koska kaksosina syntyneet tapaukset/verrokkit päädyttiin poistamaan (katso 4.1 Tutkimusasetelma). Tapauksista poistettiin 1.4 % ja kontroleista 4.4 %. Poistamisen vaikutukset edellä esitettyihin prosenttilukuihin olivat 0–0.2 prosenttiyksikköä.

Taulukko 10 esittää tapausten ja verrokkien jakautumisen syntymäpaikan mukaan neljään eri maantieteelliseen alueeseen.

Taulukko 10. Syntymäpaikka ja kaksisuuntainen mielialahäiriö: frekvenssit ja prosenttiosuudet.

	Tapaus n (%)	Verrokki n (%)
Syntymäpaikka		
Pohjois-Suomi	223 (11.8)	593 (15.7)
Itä-Suomi	310 (16.4)	421 (11.2)
Etelä-Suomi	867 (46)	1417 (37.5)
Länsi-Suomi	487 (25.8)	1343 (35.6)
Yhteensä	1887	3774

Kuva 2 esittää kaksisuuntaisen mielialahäiriön riskin vaihtelun syntymäpaikan mukaan. Suomi jaettiin neljään maantieteelliseen alueeseen, ja jokaista aluetta verrattiin keskenään. Kerroinsuhde kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön oli suurempi Itä- ja Etelä-Suomessa syntyneillä henkilöillä kuin Pohjois- ja Länsi-Suomessa syntyneillä henkilöillä.



Kuva 2. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys syntymäpaikkaan. Symbolit viittaavat referensseinä oleviin maantieteellisiin alueisiin. Kerroinsuhteille (OR) on laskettu 95 %:n luottamusväli. Tilastollisesti merkitseviä ovat kerroinsuhteet, joiden luottamusväli ei sisällä arvoa 1.

Taulukko 11 kuvaa tapausten ja verrokkien vanhempien koulutustasoa. Koulutustasoja on neljä. Ennen vuoden 2005 tutkintouudistusta yliopistoissa oli olemassa sekä alempia että ylempiä kandidaatin tutkintoja, jälkimmäiset olivat oppimäärältään ylempiä korkeakoulututkintoja (yliopistojen alemmat korkeakoulututkinnot ovat laajuudeltaan 3-vuotisia ja ylemmät 2 vuotta pidempiä). Nämä ylemmät kandidaatin

tutkinnot on siis tarkastelussamme sijoitettu koulutustaustaluokkaan ”ylempi korkeakoulututkinto”.

Frekvenssien ja prosenttiosuuksien lisäksi taulukossa ovat vanhempien eri koulutustasojen ja jälkikasvun kaksisuuntaisen mielialahäiriön väliset kerroinsuhteet, referenssiluokkana korkeimmin koulutetut vanhemmat. Äitien matalimmalla koulutustasolla oli tilastollisesti merkitsevä yhteys jälkikasvun kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön. Sitä vastoin yhteyttä ei löytynyt isien koulutustason ja jälkikasvun kaksisuuntaisen mielialahäiriön välillä.

Taulukko 11. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys vanhempien koulutustaustaan: frekvenssit, prosenttiosuudet ja kerroinsuhteet (OR).

	Tapaus n (%)	Verrokki n (%)	Kerroinsuhde (95 % LV ¹)
Äidin koulutustausta			
Ylempi korkeakoulututkinto	109 (5.8)	258 (6.8)	ref. ²
Yliopiston kandidaattitutkinto/ammattikorkeakoulu-tutkinto	201 (10.7)	488 (12.9)	0.98 (0.74-1.30)
Ammattikoulututkinto	1078 (57.1)	2208 (58.5)	1.16 (0.92-1.48)
Peruskoulututkinto	499 (26.4)	820 (21.7)	1.46 (1.13-1.88)
Isän koulutustausta			
Ylempi korkeakoulututkinto	174 (9.4)	362 (9.7)	ref.
Yliopiston kandidaattitutkinto/ammattikorkeakoulu-tutkinto	151 (8.2)	342 (9.2)	0.91 (0.70-1.19)
Ammattikoulututkinto	975 (52.8)	2038 (54.6)	0.996 (0.82-1.21)
Peruskoulututkinto	547 (29.6)	989 (26.5)	1.16 (0.94-1.43)

¹ LV = luottamusväli; ² ref. =referenssi

5.2 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys vanhempien psykiatriin sairauksiin (osatyö II)

Tapausten äideistä 29.7 %:lla ja verrokkien äideistä 13.1 %:lla oli jokin psykiatrinen diagnoosi. Vastaavasti tapausten isistä 27.6 %:lla ja verrokkien isistä 13.3 %:lla oli jokin psykiatrinen diagnoosi. Jokin psykiatrinen diagnoosi molemmilla vanhemmilla löytyi 10.2 %:lla tapauksista ja 2.9 %:lla verrokeista.

Taulukossa 12 esitetään tapausten ja verrokkien äitien ja isien psykiatristen diagnoosien frekvenssit ja prosenttiosuudet. Taulukkoon on kirjattu erikseen frekvenssit ja prosenttiosuudet vanhempien psykiatrisille häiriöille diagnoosin asettamisajankohdan mukaan, eli diagnoosit koko seuranta-ajalta sekä diagnoosit, jotka on asetettu jälkikasvun (= tapausten ja verrokkien) syntymään mennessä.

Taulukko 12. Vanhempien psykiatristen sairauksien frekvenssit ja prosenttiosuudet tapauksilla ja verrokeilla: Sairausluokissa 1-6 noudatettiin hierarkiaa, sairausluokka 7 käsiteltiin erikseen. ^{a)}

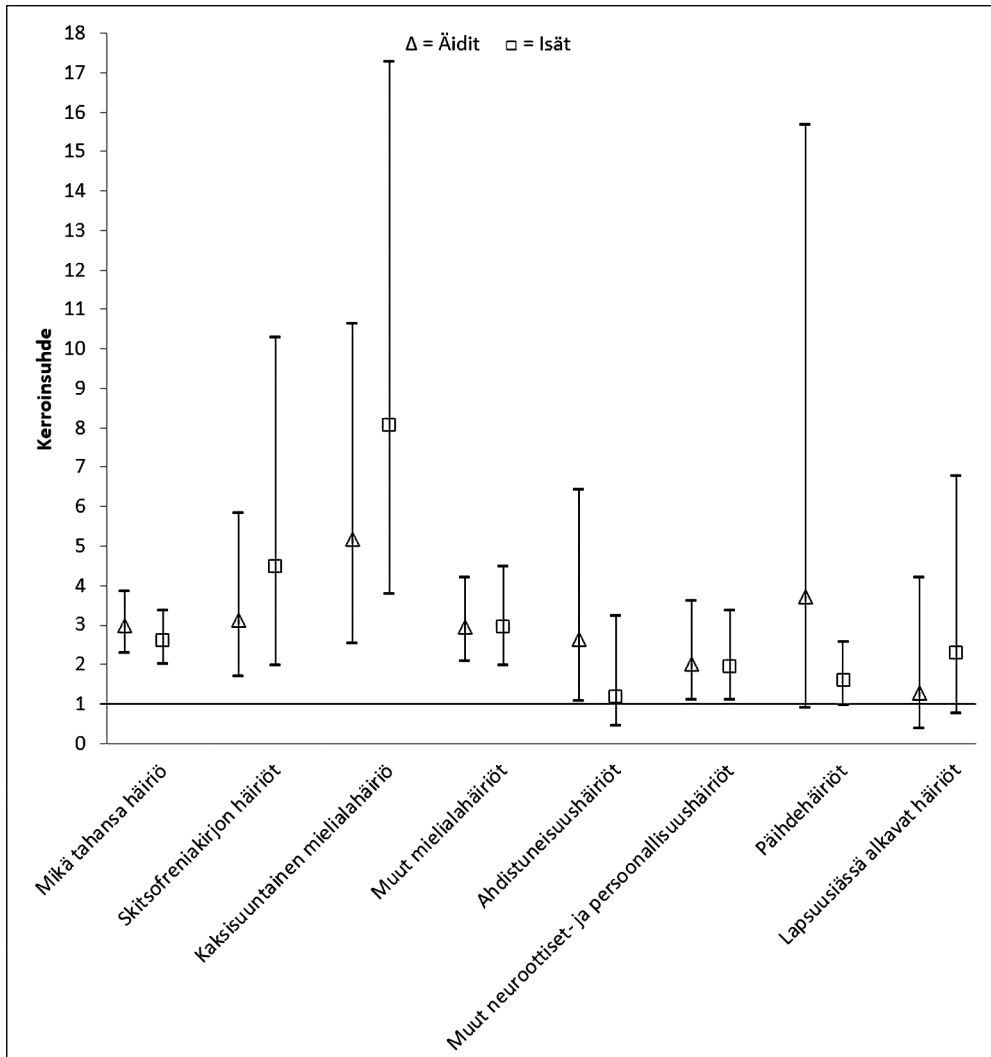
	Diagnoosit koko seuranta-ajalta		Jälkikasvun syntymään mennessä asetetut diagnoosit	
	Tapaus n (%)	Verrokki n (%)	Tapaus n (%)	Verrokki n (%)
ÄIDIN DIAGNOOSIT				
Mikä tahansa psykiatrinen diagnoosi				
Ei	1308 (70.3)	3167 (86.9)	1797 (96.6)	3584 (98.4)
Kyllä	553 (29.7)	476 (13.1)	64 (3.4)	59 (1.6)
1. Skitsofreniakirjon häiriöt ^b	92 (4.9)	56 (1.5)	34 (1.8)	13 (0.4)
<i>Skitsofrenia</i>	37 (2.0)	20 (0.6)		
<i>Skitsoaffektiivinen häiriö</i>	11 (0.6)	3 (0.1)		
<i>Muut ei-affektiiviset psykoosit</i>	44 (2.4)	33 (0.9)		
2. Kaksisuuntainen mielialahäiriö	72 (3.9)	26 (0.7)	8 (0.4)	5 (0.1)
3. Muut mielialahäiriöt	261 (14.0)	229 (6.3)	24 (1.3)	26 (0.7)
4. Ahdistuneisuushäiriöt	26 (1.4)	30 (0.8)	5 (0.3)	4 (0.1)
5. Muut neuroottiset, persoonallisuus- ja ei-psykoottiset häiriöt	76 (4.1)	101 (2.8)	18 (1.0)	17 (0.5)
6. Päihdehäiriöt	26 (1.4)	30 (0.8)	3 (0.2)	3 (0.1)
7. Lapsuusiässä alkavat häiriöt	12 (0.6)	9 (0.3)	3 (0.2)	4 (0.1)
ISÄN DIAGNOOSIT				
Mikä tahansa psykiatrinen diagnoosi				
Ei	1318 (72.4)	3121 (86.7)	1724 (94.7)	3509 (97.5)
Kyllä	503 (27.6)	480 (13.3)	97 (5.3)	92 (2.6)
1. Skitsofreniakirjon häiriöt ^b	60 (3.3)	41 (1.1)	24 (1.3)	16 (0.4)
<i>Skitsofrenia</i>	26 (1.4)	14 (0.4)		
<i>Skitsoaffektiivinen häiriö</i>	3 (0.2)	4 (0.1)		
<i>Muut ei-affektiiviset psykoosit</i>	31 (1.7)	23 (0.6)		
2. Kaksisuuntainen mielialahäiriö	72 (4.0)	22 (0.6)	13 (0.7)	6 (0.2)
3. Muut mielialahäiriöt	185 (10.2)	168 (4.7)	35 (1.9)	27 (0.8)
4. Ahdistuneisuushäiriöt	20 (1.1)	31 (0.9)	10 (0.6)	15 (0.4)
5. Muut neuroottiset, persoonallisuus- ja ei-psykoottiset häiriöt	65 (3.6)	71 (2.0)	23 (1.3)	31 (0.9)
6. Päihdehäiriöt	97 (5.3)	141 (3.9)	15 (0.8)	14 (0.4)
7. Lapsuusiässä alkavat häiriöt	15 (0.8)	13 (0.4)	5 (0.3)	6 (0.2)

^{a)} Jos vanhemmalta esim. löytyi sekä skitsofrenian että ahdistuneisuushäiriön diagnoosi, niin jälkimmäistä, hierarkiassa alempana olevaa diagnoosia ei huomioitu. Sitä vastoin mahdollinen sairausluokkaan 7 kuuluva diagnoosi huomioitiin.

^{b)} Skitsofreniakirjoon kuuluvat, kursivoilla merkityt sairaudet käsiteltiin hierarkiaa noudattaen. Jos vanhemmalta löytyi esim. skitsofrenian sekä skitsoaffektiivisen häiriön diagnoosi, niin vain skitsofrenia huomioitiin.

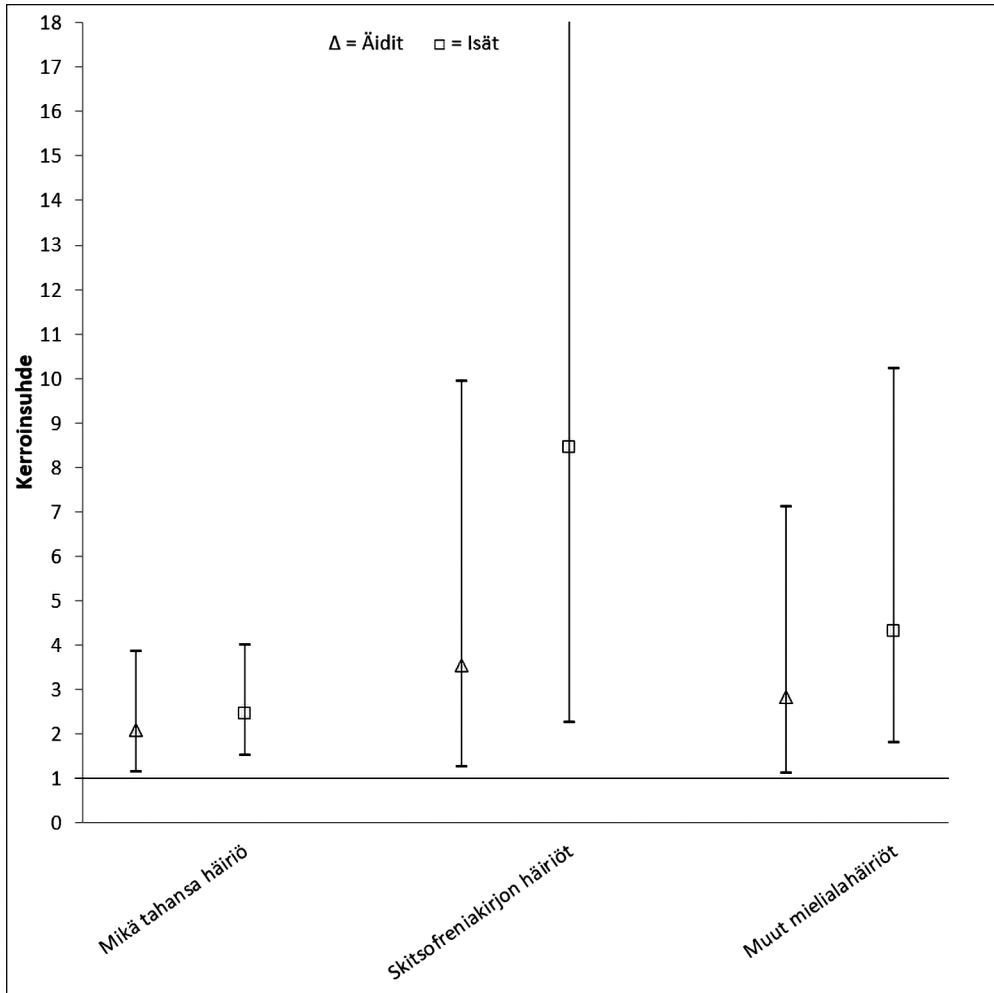
Jälkikasvun kaksisuuntainen mielialahäiriö oli yhteydessä äidin ja isän kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön ja muihin mielialahäiriöihin, skitsofreniakirjon häiriöihin, sekä

äidin (mutta ei isän) ahdistuneisuushäiriöihin. Lisäksi kaksisuuntainen mielialahäiriö oli yhteydessä niin isän kuin äidinkin edellä mainittujen häiriöluokkien ulkopuolelle jääviin neuroottisiin häiriöihin, persoonallisuushäiriöihin ja muihin ei-psykoottisiin häiriöihin (Liitteessä 2 on määritelmä kyseiselle häiriöluokalle), katso kuva 3 ja taulukko 13.



Kuva 3. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys vanhempien psykiatrisiin sairauksiin. Vakioituille kerroinsuhteille (OR) on laskettu 95 %:n luottamusväli. Tilastollisesti merkitseviä ovat kerroinsuhteet, joiden luottamusväli ei sisällä arvoa 1. Vakioinnit tehtiin syntymäalueen, äidin ja isän iän, äidin ja isän koulutustason, sekä äidin raskauden-aikaisen tupakoinnin mukaan.

Rajoituttaessa ennen lapsen syntymää asetettuihin vanhempien psykiatriin diagnooseihin tilastollinen voima heikkeni, mutta tilastollisesti merkitsevä yhteys lapsen kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön säilyi suhteessa seuraaviin isien ja äitien häiriöluokkiin: mikä tahansa häiriö, skitsofreniakirjon häiriöt sekä muut mielialahäiriöt. Katso kuva 4 ja taulukko 13.



Kuva 4. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys vanhempien psykiatriin sairauksiin, jotka on diagnosoitu jälkikasvun syntymään mennessä. Vakioiduille kerroinsuhteille (OR) on laskettu 95 %:n luottamusvälit. Kuvassa esitetään vain tilastollisesti merkitsevät yhteydet eli kerroinsuhteet, joiden luottamusväli ei sisällä arvoa 1. Vakioinnit tehtiin syntymäalueen, äidin ja isän iän, äidin ja isän koulutustason sekä äidin raskauden-aikaisen tupakoinnin mukaan.

Taulukko 13. Kerroinsuhteet (OR) vanhempien psykiatrisille sairauksille kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä: Sairausluokissa 1-6 noudatettiin hierarkiaa, sairausluokka 7 käsiteltiin erikseen. ^{a)}

	Diagnoosit koko seuranta-ajalta		Jälkikasvun syntymään mennessä asetetut diagnoosit	
	Vakioimaton kerroinsuhde (95 % LV ^{c)}	Vakioitu ^b kerroinsuhde (95 % LV)	Vakioimaton kerroinsuhde (95 % LV)	Vakioitu ^b kerroinsuhde (95 % LV)
ÄIDIN DIAGNOOSIT				
Mikä tahansa psykiatrinen diagnoosi	2.79 (2.42-3.22)	2.97 (2.29-3.87)	2.14 (1.50-3.07)	2.08 (1.13-3.85)
1. Skitsofreniakirjo ^d	3.96 (2.80-5.61)	3.14 (1.69-5.84)	5.19 (2.74-9.86)	3.53 (1.25-9.93)
<i>Skitsofrenia</i>	3.71 (2.15-6.41)	2.19 (0.81-5.94)	-	-
<i>Skitsoaffektiivinen häiriö</i>	8.17 (2.26-29.52)	11.49 (1.21-108.92)	-	-
<i>Muut ei-affektiiviset psykoosit</i>	2.83 (1.79-4.50)	2.40 (1.07-5.41)	-	-
2. Kaksisuuntainen mielialahäiriö	5.86 (3.73-9.21)	5.17 (2.52-10.62)	3.20 (1.05-9.78)	1.82 (0.43-7.75)
3. Muut mielialahäiriöt	2.68 (2.21-3.24)	2.96 (2.08-4.21)	1.94 (1.11-3.40)	2.83 (1.12-7.12)
4. Ahdistuneisuushäiriöt	2.01 (1.16-3.47)	2.63 (1.08-6.42)	2.33 (0.62-8.72)	3.86 (0.34-43.40)
5. Muut neuroottiset, persoonallisuus- ja ei-psykoottiset häiriöt	1.85 (1.36-2.53)	2.00 (1.11-3.60)	2.10 (1.08-4.08)	1.24 (0.39-3.90)
6. Päihdehäiriöt	2.31 (1.34-4.00)	3.73 (0.89-15.66)	-	-
7. Lapsuusiässä alkavat häiriöt	2.36 (0.99-5.63)	1.28 (0.39-4.19)	2.00 (0.28-14.20)	1.43 (0.20-10.33)
ISÄN DIAGNOOSIT				
Mikä tahansa psykiatrinen diagnoosi	2.42 (2.09-2.79)	2.60 (2.01-3.36)	2.12 (1.58-2.86)	2.47 (1.52-4.00)
1. Skitsofreniakirjo ^d	3.33 (2.22-5.01)	4.49 (1.97-10.27)	2.93 (1.55-5.53)	8.45 (2.27-31.46)
<i>Skitsofrenia</i>	3.60 (1.88-6.91)	5.01 (1.25-20.13)	-	-
<i>Skitsoaffektiivinen häiriö</i>	1.47 (0.32-6.71)	-	-	-
<i>Muut ei-affektiiviset psykoosit</i>	2.64 (1.54-4.54)	3.71 (1.28-10.78)	-	-
2. Kaksisuuntainen mielialahäiriö	7.65 (4.68-12.51)	8.07 (3.77-17.26)	4.20 (1.59-11.07)	8.14 (0.91-72.81)
3. Muut mielialahäiriöt	2.55 (2.04-3.19)	2.96 (1.97-4.47)	2.71 (1.63-4.51)	4.31 (1.81-10.23)
4. Ahdistuneisuushäiriöt	1.35 (0.77-2.39)	1.18 (0.43-3.21)	1.25 (0.56-2.80)	0.75 (0.17-3.24)
5. Muut neuroottiset, persoonallisuus- ja ei-psykoottiset häiriöt	2.07 (1.47-2.92)	1.93 (1.11-3.35)	1.53 (0.88-2.63)	1.60 (0.66-3.86)
6. Päihdehäiriöt	1.63 (1.24-2.14)	1.59 (0.97-2.58)	2.14 (1.03-4.46)	0.92 (0.29-2.92)
7. Lapsuusiässä alkavat häiriöt	2.15 (1.02-4.54)	2.28 (0.77-6.77)	1.67 (0.51-5.46)	6.23 (0.68-57.38)

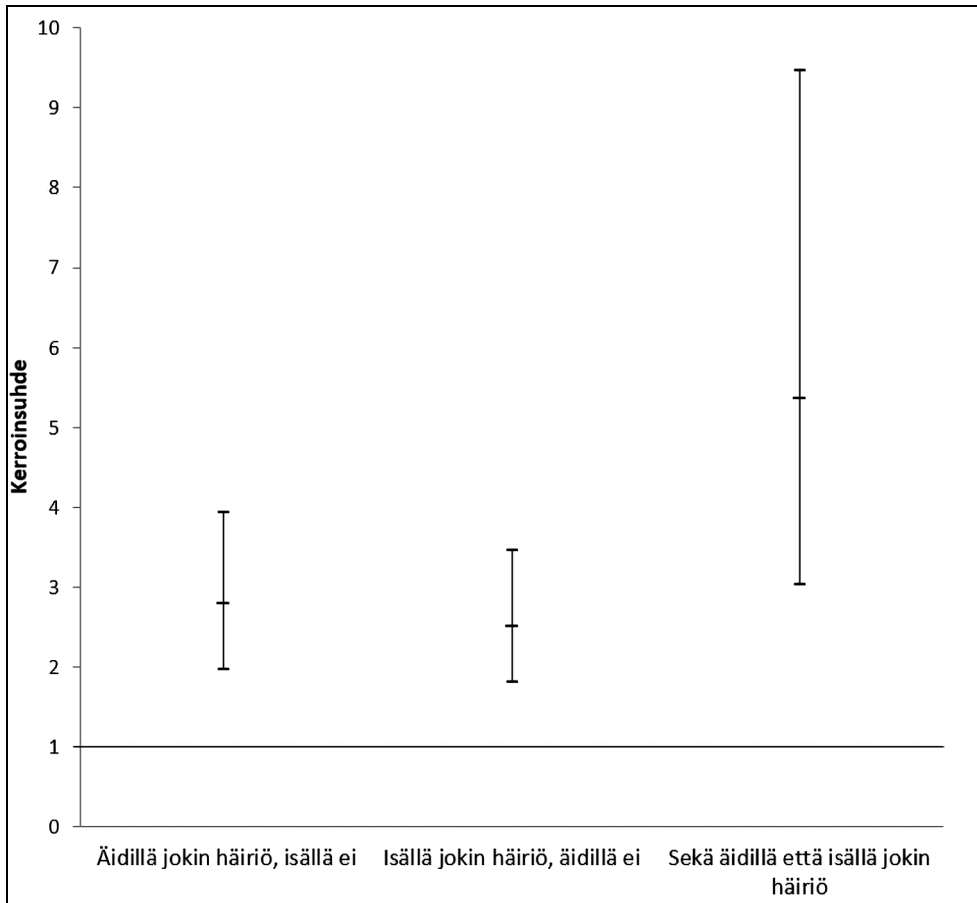
^{a)} Jos vanhemmalta esimerkiksi löytyi sekä skitsofrenian että ahdistuneisuushäiriön diagnoosi, niin jälkimmäistä, hierarkiassa alempana olevaa diagnoosia ei huomioitu. Sitä vastoin mahdollinen sairausluokkaan 7 kuuluva diagnoosi huomioitiin.

^{b)} Vakioitu syntymäalueen, äidin ja isän iän ja koulutustason sekä äidin raskaudenaikaisen tupakoinnin mukaan.

^{c)} LV = luottamusväli.

^{d)} Skitsofreniakirjon alaiset, kursiiilla merkityt sairaudet käsiteltiin hierarkiaa noudattaen. Jos vanhemmalta löytyi esim. sekä skitsofrenian että skitsoaffektiivisen häiriön diagnoosi, niin vain skitsofrenia huomioitiin.

Yhteys kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vanhempien psykopatologian välillä oli suurempi, jos molemmilla vanhemmilla oli jokin psykiatrinen häiriö, kuin jos sellainen löytyi vain toiselta vanhemmista, katso kuva 5. Kerroinsuhde (äidillä diagnoosi, isällä ei) oli 2.79, kerroinsuhde (isällä diagnoosi, äidillä ei) oli 2.50 ja kerroinsuhde (molemmilla vanhemmilla diagnoosi) oli 5.36. Yhteys kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi ($p < 0.05$), jos molemmilla vanhemmilla oli psykiatrinen diagnoosi, kuin jos vain äidillä tai vain isällä oli psykiatrinen diagnoosi.



Kuva 5. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys vanhempien psykopatologiaan: vain äidillä, vain isällä, molemmilla vanhemmilla jokin psykiatrinen diagnoosi. Vakioituille kerroinsuhteille (OR) on laskettu 95 %:n luottamusväli. Kerroinsuhteet, joiden luottamusväli ei sisällä arvoa 1, ovat tilastollisesti merkitseviä. Vakioinnit tehtiin syntymäalueen, äidin ja isän iän, äidin ja isän koulutustason sekä äidin raskaudenaikaisen tupakoinnin mukaan.

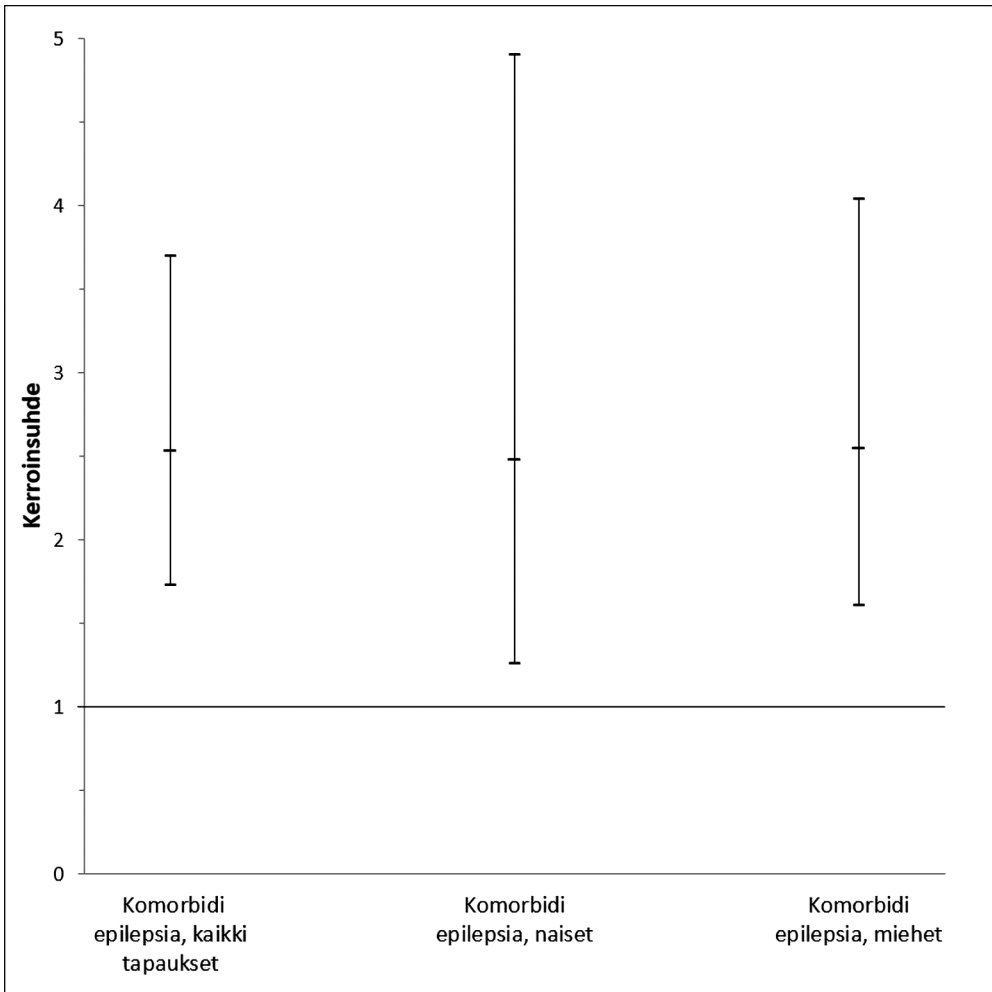
5.3 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys komorbidiin ja vanhempien epilepsiaan (osatyö III)

Taulukossa 14 esitetään epilepsian frekvenssit ja prosenttiosuudet tapauksilla, verrokeilla sekä tapausten ja verrokkien vanhemmilla. Ne on laskettu sekä kaikille tapauksille/verrokeille että erikseen tapausten/verrokkien sukupuolen mukaan.

Taulukko 14. Epilepsian ja vanhempien epilepsian frekvenssit ja prosenttiosuudet kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla tapauksilla ja verrokeilla.

	EPILEPSIA		VANHEMPIEN EPILEPSIA	
	Tapaus n (%)	Verrokki n (%)	Tapaus n (%)	Verrokki n (%)
Kaikki tutkittavat				
Ei	1799 (96.67)	3596 (98.71)	1811 (97.31)	3551 (97.47)
Kyllä	62 (3.33)	47 (1.29)	50 (2.69)	92 (2.53)
Naiset				
Ei	1232 (96.70)	2461 (98.72)	1237 (97.10)	2434 (97.63)
Kyllä	42 (3.30)	32 (1.28)	37 (2.90)	59 (2.37)
Miehet				
Ei	567 (96.59)	1135 (98.70)	574 (97.79)	1117 (97.13)
Kyllä	20 (3.41)	15 (1.30)	13 (2.21)	33 (2.87)

Kuva 6 havainnollistaa kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja komorbidin epilepsian välistä yhteyttä. Yhteys oli tilastollisesti merkitsevä ja samaa suuruusluokkaa riippumatta siitä, tarkasteltiin kaikkia tapauksia vai erikseen naisia ja miehiä.



Kuva 6. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys komorbidiin epilepsiaan. Vakioituille kerroinsuhteille (OR) on laskettu 95 %:n luottamusvälit. Kerroinsuhteet, joiden luottamusväli ei sisällä arvoa 1, ovat tilastollisesti merkitseviä.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys komorbidiin ja vanhempien epilepsiaan esitetään taulukossa 15. Komorbidi epilepsia vakioitiin tapausten ja verrokkien syntymään mennessä diagnosoiduilla vanhempien psykoottisilla ja mielialahäiriöillä. Kerroinsuhteet laskettiin kaikille tapauksille ja lisäksi erikseen naisille ja miehille. Tilastollisesti merkitsevä yhteys kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja komorbidin epilepsian välillä löytyi kaikissa tutkituissa ryhmissä ja merkitsevyydet säilyivät myös vakiointien jälkeen. Yhteyksien voimakkuudet olivat kaikissa tutkituissa ryhmissä samaa suuruusluokkaa. Sitä vastoin yhteyksiä ei löytynyt kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vanhempien epilepsian välillä.

Taulukko 15. Kerroinsuhteet (OR) komorbidille ja vanhempien epilepsialle kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä: kaikki tapaukset, sukupuolittain.

	EPILEPSIA		VANHEMPIEN EPILEPSIA	
	Kerroinsuhde (95 % LV)	Kerroinsuhde ¹ (95 % LV)	Kerroinsuhde (95 % LV)	P-arvo
Kaikki tapaukset	2.59 (1.77-3.79) ^{***}	2.53 (1.73-3.70) ^{***}	1.07 (0.76-1.51)	0.7001
Naiset	2.62 (1.34-5.12) ^{**}	2.48 (1.26-4.90) ^{**}	1.24 (0.82-1.87)	0.3138
Miehet	2.58 (1.63-4.09) ^{***}	2.55 (1.61-4.04) ^{***}	0.78 (0.41-1.47)	0.4361

LV = luottamusväli.

¹ vakioitu tapausten ja verrokkien syntymää edeltävästi diagnosoiduilla vanhempien psykoottisilla ja mielialahäiriöillä.

** p<0.01; *** p<0.0001

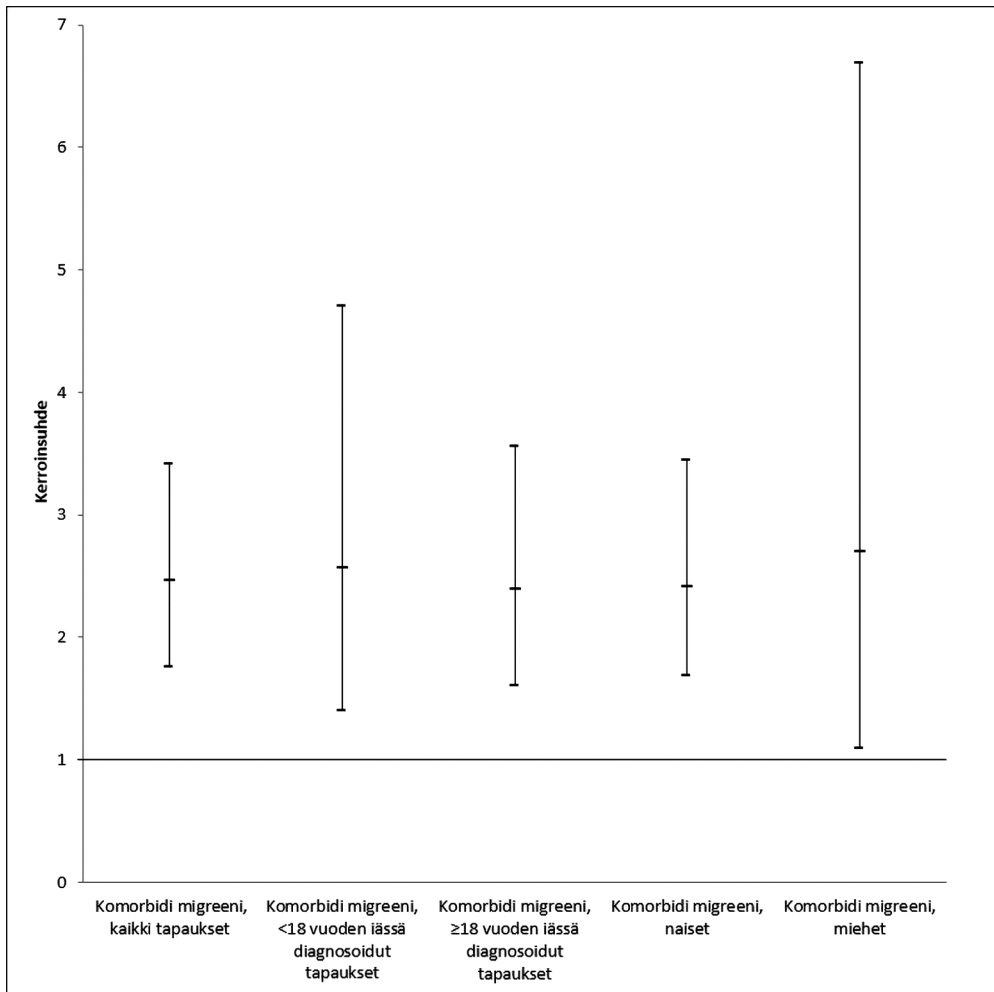
5.4 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys komorbidisiin ja vanhempien migreeniin (osatyö IV)

Taulukossa 16 esitetään migreenin frekvenssit ja prosenttiosuudet tapauksilla ja verrokeilla. Ne on laskettu erikseen kaikille tapauksille/verrokeille, sukupuolittain sekä tapausten kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosin asettamisajankohdan mukaan (ikä <18 vuotta, ≥18 vuotta).

Taulukko 16. Migreenin ja vanhempien migreenin frekvenssit ja prosenttiosuudet kaksisuuntaista mielialahäiriötä (KM) sairastavilla tapauksilla ja verrokeilla.

	MIGREENI		VANHEMPIEN MIGREENI	
	Tapaus n (%)	Verrokki n (%)	Tapaus n (%)	Verrokki n (%)
Kaikki tutkittavat				
Ei	1776 (95.43)	3573 (98.08)	1782 (95.75)	3521 (96.65)
Kyllä	85 (4.57)	70 (1.92)	79 (4.25)	122 (3.35)
KM:n diagnoosi ennen 18 vuoden ikää				
Ei	498 (94.68)	1007 (97.96)	512 (97.34)	994 (96.69)
Kyllä	28 (5.32)	21 (2.04)	14 (2.66)	34 (3.31)
KM:n diagnoosi ≥18 vuoden iässä				
Ei	1278 (95.73)	2566 (98.13)	1270 (95.13)	2527 (96.63)
Kyllä	57 (4.27)	49 (1.87)	65 (4.87)	88 (3.37)
Naiset				
Ei	1201 (94.27)	2431 (97.51)	1221 (95.84)	2411 (96.71)
Kyllä	73 (5.73)	62 (2.49)	53 (4.16)	82 (3.29)
Miehet				
Ei	575 (97.96)	1142 (99.30)	561 (95.57)	1110 (96.52)
Kyllä	12 (2.04)	8 (0.70)	26 (4.43)	40 (3.48)

Kuva 7 havainnollistaa kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja komorbidin migreenin välistä yhteyttä vakioituna vanhempien kaksisuuntaisella mielialahäiriöllä ja vanhempien migreenillä. Yhteyttä tarkasteltiin suhteessa kaikkiin tapauksiin, ikäryhmittäin (kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosi <18 tai ≥ 18 vuoden iässä) sekä sukupuolittain. Yhteys oli tilastollisesti merkitsevä ja samaa suuruusluokkaa kaikissa tarkasteluissa.



Kuva 7. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys komorbidin migreeniin. Vakioituille kerroinsuhteille (OR) on laskettu 95 %:n luottamusvälit. Kerroinsuhteet, joiden luottamusväli ei sisällä arvoa 1, ovat tilastollisesti merkitseviä.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys komorbidiin migreeniin esitetään taulukossa 17. Tulokset vakioitiin vanhempien kaksisuuntaisella mielialahäiriöllä ja vanhempien migreenillä. Kerroinsuhteet laskettiin kaikille tapauksille, sukupuolittain, ennen 18 vuoden ikää diagnosoiduille tapauksille sekä ≥ 18 vuoden iässä diagnosoiduille tapauksille. Tilastollisesti merkitsevä yhteys kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja komorbidin migreenin välillä löytyi kaikissa tutkituissa ryhmissä ja merkitsevyydet säilyivät myös vakiointien jälkeen.

Taulukko 17. Kerroinsuhteet (OR) komorbidille migreenille kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä: kaikki tapaukset, tapausten kaksisuuntaisen mielialahäiriön (KM) diagnoosin asettamisajankohdan mukaan (ikä <18 vuotta, ≥ 18 vuotta) ja sukupuolittain.

	MIGREENI			
	Kerroinsuhde ¹ (95% LV)	Kerroinsuhde ² (95% LV)	Kerroinsuhde ³ (95% LV)	Kerroinsuhde ⁴ (95% LV)
Kaikki tapaukset	2.47 (1.79-3.41) ***	2.46 (1.77-3.43) ***	2.46 (1.78-3.40) ***	2.46 (1.76-3.42) ***
KM:n diagnoosi ennen 18 vuoden ikää	2.78 (1.54-4.99) **	2.57 (1.40-4.71) ⁷	2.78 (1.54-4.99) **	2.57 (1.40-4.70) ⁷
KM:n diagnoosi ≥ 18 vuoden iässä	2.34 (1.59-3.45) ***	2.41 (1.62-3.59) ***	2.33 (1.58-3.43) ***	2.39 (1.61-3.56) ***
Naiset	2.41 (1.70-3.41) ***	2.42 (1.69-3.46) ***	2.40 (1.70-3.40) ***	2.41 (1.69-3.45) ***
Miehet	2.91 (1.19-7.13) ⁶	2.72 (1.10-6.73) ⁵	2.89 (1.18-7.09) ⁶	2.70 (1.09-6.69) ⁵

LV = luottamusväli.

¹ vakioimaton kerroinsuhde.

² kerroinsuhde vakioitu vanhempien kaksisuuntaisella mielialahäiriöllä.

³ kerroinsuhde vakioitu vanhempien migreenillä.

⁴ kerroinsuhde vakioitu sekä vanhempien kaksisuuntaisella mielialahäiriöllä että vanhempien migreenillä.

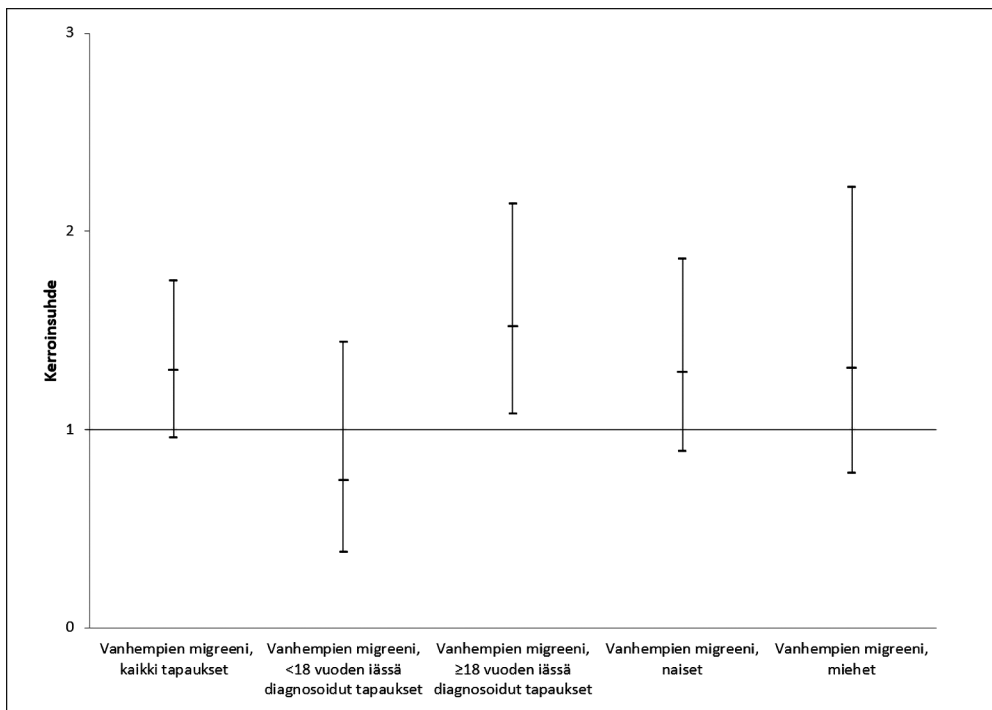
⁵ p=0.03; ⁶ p=0.02; ⁷ p=0.002; ** p<0.001; *** p<0.0001.

Taulukossa 18 esitetään frekvenssit ja prosenttiosuudet vanhempien migreenille ja vanhempien kaksisuuntaiselle mielialahäiriölle neljässä eri kategoriassa. Kategoriat on määritelty sen mukaan, onko tapauksen/verrokin vanhemmalla migreeni ja/tai kaksisuuntainen mielialahäiriö (ei kumpaakaan häiriötä, vain migreeni, vain kaksisuuntainen mielialahäiriö, molemmat häiriöt). Kyseiset frekvenssit ja prosenttiosuudet on laskettu kaikille tapauksille/verrokeille, tapausten/verrokkien sukupuolen mukaan, sekä tapausten kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosin asettamisajankohdan mukaan (ikä <18 vuotta, ≥18 vuotta).

Taulukko 18. Vanhempien migreenin ja vanhempien kaksisuuntaisen mielialahäiriön (KM) frekvenssit ja prosenttiosuudet tapauksilla ja verrokeilla.

	Ei vanhempien migreeni, Ei vanhempien kaksisuuntainen mielialahäiriö	Kyllä vanhempien migreeni, Ei vanhempien kaksisuuntainen mielialahäiriö	Ei vanhempien migreeni, Kyllä vanhempien kaksisuuntainen mielialahäiriö	Kyllä vanhempien migreeni, Kyllä vanhempien kaksisuuntainen mielialahäiriö
KAIKKI TUTKITTAVAT				
Tapaus n (%)	1615 (86.78)	73 (3.92)	167 (8.97)	6 (0.32)
Verrokki n (%)	3463 (95.06)	119 (3.27)	58 (1.59)	3 (0.08)
KM:n DIAGNOOSI ENNEN 18 VUODEN IKÄÄ				
Tapaus n (%)	461 (87.64)	12 (2.28)	51 (9.70)	2 (0.38)
Verrokki n (%)	981 (95.43)	33 (3.21)	13 (1.26)	1 (0.10)
KM:n DIAGNOOSI ≥ 18 VUODEN IÄSSÄ				
Tapaus n (%)	1154 (86.44)	61 (4.57)	116 (8.69)	4 (0.30)
Verrokki n (%)	2482 (94.91)	86 (3.29)	45 (1.72)	2 (0.08)
NAISET				
Tapaus n (%)	1114 (87.44)	49 (3.85)	107 (8.40)	4 (0.31)
Verrokki n (%)	2372 (95.15)	80 (3.21)	39 (1.56)	2 (0.08)
MIEHET				
Tapaus n (%)	501 (85.35)	24 (4.09)	60 (10.22)	2 (0.34)
Verrokki n (%)	1091 (94.87)	39 (3.39)	19 (1.65)	1 (0.09)

Kuva 8 havainnollistaa kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vanhempien migreenin välistä yhteyttä, kun isällä ja/tai äidillä on migreeni, mutta kummallakaan vanhemmista ei ole kaksisuuntaista mielialahäiriötä. Yhteyttä tarkasteltiin suhteessa kaikkiin tapauksiin, ikäryhmittäin (kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosi <18 tai ≥ 18 vuoden iässä), sekä sukupuolittain. Yhteys oli tilastollisesti merkitsevä tapauksilla, joilla kaksisuuntaisen mielialahäiriö oli diagnosoitu ≥ 18 vuoden iässä.



Kuva 8. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys vanhempien migreeniin ilman samanaikaista vanhempien kaksisuuntaista mielialahäiriötä. Vakioituille kerroinsuhteille (OR) on laskettu 95 %:n luottamusvälit. Kerroinsuhde, jonka luottamusväli ei sisällä arvoa 1, on tilastollisesti merkitsevä.

Taulukossa 19 esitetään kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys vanhempien migreeniin ja vanhempien kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön neljässä eri kategoriassa: Kategoriat on määritelty sen mukaan, onko tapauksen/verrokin vanhemmalla migreeni ja/tai kaksisuuntainen mielialahäiriö (ei kumpaakaan häiriötä, vain migreeni, vain kaksisuuntainen mielialahäiriö, molemmat häiriöt). Tilastollisesti merkitsevä yhteys löytyi vanhempien kategorian ”kyllä migreeni, ei kaksisuuntaista mielialahäiriötä” sekä lapsen ≥ 18 vuoden iässä diagnosoitun kaksisuuntaisen mielialahäiriön välillä. Lisäksi tilastollisesti merkitsevä yhteys löytyi vanhempien kategorian ”ei migreeniä, kyllä kaksisuuntainen mielialahäiriö” sekä lapsen kaksisuuntaisen mielialahäiriön välillä kaikissa edellä mainituissa osajoukoissa.

Taulukko 19. Kerroinsuhteet (OR) vanhempien migreenille ja/tai vanhempien kaksisuuntaiselle mielialahäiriölle: kaikki tapaukset, tapausten kaksisuuntaisen mielialahäiriön (KM) diagnoosin asettamisajankohdan mukaan (ikä <18 vuotta, ≥ 18 vuotta) ja sukupuolittain.

		Ei vanhempien migreeni, Ei vanhempien kaksisuuntainen mielialahäiriö	Kyllä vanhempien migreeni, Ei vanhempien kaksisuuntainen mielialahäiriö	Ei vanhempien migreeni, Kyllä vanhempien kaksisuuntainen mielialahäiriö	Kyllä vanhempien migreeni, Kyllä vanhempien kaksisuuntainen mielialahäiriö
KAIKKI TAPAUKSET					
Kerroinsuhde (95% LV ¹)	ref. ²	1.30 (0.96-1.75)	6.05 (4.44-8.25)	3.82 (0.95-15.34)	
P-arvo		0.091	< 0.0001	0.058	
KM:n DIAGNOOSI ENNEN 18 VUODEN IKÄÄ					
Kerroinsuhde (95% LV)	ref.	0.74 (0.38-1.44)	8.14 (4.34-15.29)	4.00 (0.36-44.11)	
P-arvo		0.375	< 0.0001	0.258	
KM:N DIAGNOOSI ≥ 18 VUODEN IÄSSÄ					
Kerroinsuhde (95% LV)	ref.	1.52 (1.08-2.14)	5.46 (3.82-7.81)	3.83 (0.70-20.96)	
P-arvo		0.016	< 0.0001	0.122	
NAISET					
Kerroinsuhde (95% LV)	ref.	1.29 (0.89-1.86)	5.70 (3.90-8.32)	3.73 (0.68-20.50)	
P-arvo		0.178	< 0.0001	0.129	
MIEHET					
Kerroinsuhde (95% LV)	ref.	1.31 (0.78-2.22)	6.80 (3.96-11.67)	4.00 (0.36-44.11)	
P-arvo		0.307	< 0.0001	0.258	

Lihavoidut arvot ovat tilastollisesti merkitseviä ($p < 0.05$); ¹ LV = luottamusväli; ² ref. = referenssiluokka.

6 Pohdinta

6.1 Päälöydökset

Seuraavat vanhempien psykiatriset häiriöt olivat yhteydessä lapsen ennen 26 vuoden ikää diagnosoituun kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön: Äitien ja isien kaksisuuntainen mielialahäiriö, skitsofreniakirjon häiriöt, muut mielialahäiriöt, ahdistuneisuushäiriöt rajoittuen äiteihin sekä äitien ja isien muut neuroottiset, persoonallisuushäiriöt ja ei-psykoottiset häiriöt. Rajoituttaessa jälkikasvun syntymään mennessä asetettuihin vanhempien psykiatrisiin häiriöihin aineiston tilastollinen voima heikkeni, mutta yhteys säilyi äitien ja isien häiriöluokkaan skitsofreniakirjon häiriöt sekä äitien ja isien häiriöluokkaan muut mielialahäiriöt.

Kaksisuuntainen mielialahäiriö oli yhteydessä sekä komorbidiin epilepsiaan että migreeniin. Lisäksi ≥ 18 vuoden iässä asetetun kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosi oli yhteydessä vanhempien migreeniin tilanteessa, jossa kummallakaan vanhemmista ei ollut kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosia. Sitä vastoin kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vanhempien epilepsian välillä ei löytynyt yhteyttä.

6.2 Pohdintaa tutkimusmenetelmistä sekä niiden vahvuuksista ja heikkouksista

6.2.1 Tutkimusasetelma

Tutkimusasetelmana oli pesitetty tapaus-verrokkitutkimus. Tutkimusasetelman vahvuus suhteessa perinteiseen tapaus-verrokkitutkimukseen on, että se pienentää tapauksen ja verrokkien valikoitumisharhan riskiä (Sedgwick 2014). Näin ollen edellytykset tulosten yleistettävyyteen väestötasolla ovat paremmat. Pesitettyssä tapaus-verrokkitutkimuksessa tapaukset ja verrokki kerätään samasta määritellystä lähdäväestöstä, joka tämän tutkimuksen kohdalla viittaa syntymäkohorttiin, kaikkiin Suomessa aikavälillä 1.1.1983–31.12.1998 elossa syntyneisiin lapsiin (= 1009846 henkilöä). Perinteisessä tapaus-verrokkitutkimuksessa sekä tapaukset että verrokki on yleensä kerätty tietyistä sairaaloista tai perusterveydenhuollon yksiköistä. Verrokeiksi valitaan henkilöitä, joilla ei ole tutkimuksen kohteena olevaa päätetapahtumaa (esimerkiksi tiettyä sairautta). Jokin muu terveydellinen ongelma verrokeilla tervey-

denhuollon yksikön asiakkaina kuitenkin on. Tämä heikentää verrokkien edustavuutta ja samalla perinteisen tapaus-verrokkitutkimuksen tulosten yleistettävyyttä väestötasolla (Sedgwick 2014).

Pesitetyn tapaus-verrokkitutkimuksen periaatteellinen ero suhteessa prospektiiviseen kohorttitutkimukseen on seuraava (Gamble 2014). Prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa muodostetaan määriteltyä lähdeväestöä edustava kohortti ja tutkittavat jaetaan tutkimuksen kohteena olevan altisteen mukaan altistuneisiin ja altistumattomiin. Sen jälkeen jätetään odottamaan päätetapahtuman mahdollista ilmaantumista. Lopuksi tarkastellaan, onko päätetapahtuman yleisyydessä eroa altistuneiden ja altistumattomien välillä. Pesitetystä tapaus-verrokkitutkimuksesta aloitetaan keräämällä otos päätetapahtuman omaavista (= tapaukset) sekä ilman päätetapahtumaa olevista (= verrokkit) yksilöistä. Sen jälkeen verrataan altisteen yleisyyttä tapausten ja verrokkien välillä. Pesitetty tapaus-verrokkitutkimus (kuten muutkin tapaus-verrokkitutkimukset) on siis retrospektiivinen tutkimusasetelma, koska altisteen ilmaantuminen on tapahtunut menneisyydessä. Toisaalta tämä tutkimus perustuu rekistereihin, joihin tiedot tapauksista ja verrokeista on aikanaan kerätty prospektiivisesti minimoiden muistiharhan riskin. Pesitetyllä tapaus-verrokkitutkimuksella on sekä vahvuuksia että heikkouksia suhteessa prospektiiviseen kohorttitutkimukseen. Prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa altisteen ja päätetapahtuman ajallinen ilmenemisjärjestys tulee tietoon, se soveltuu harvinaisten altisteiden tutkimiseen ja sen avulla voidaan halutessa tutkia useita päätetapahtumia yhtä altistetta kohden (Gamble 2014; Grimes ym. 2002). Toisaalta prospektiivinen kohorttitutkimus on pesitettyyn tapaus-verrokkitutkimukseen nähden huomattavan paljon kalliimpi ja aikaa vievämpi. Lisäksi seurannasta kadonneiden osuus voi prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa muodostua suureksi, varsinkin jos päätetapahtuma on harvinainen edellyttäen pitkää seuranta-aikaa (Sedgwick 2013). Pesitetty tapaus-verrokkitutkimus puolestaan soveltuu hyvin sellaisten päätetapahtumien tutkimiseen, jotka ovat harvinaisia, ja joiden kehittyminen kestää pitkään (Gamble 2014). Kaksisuuntaista mielialahäiriötä voidaan pitää tällaisena päätetapahtumana.

Sekä pesitetty tapaus-verrokkitutkimus että prospektiivinen kohorttitutkimus ovat havaintotutkimuksia/epäkokeellisia tutkimuksia, joiden avulla voidaan osoittaa mahdollinen assosiaatio, mutta ei todistaa kausaliteettia altisteen ja päätetapahtuman välillä (Sedgwick 2013; Sedgwick 2014). Tämä johtuu siitä, että assosiaation taustalla voi olla sekoittavia tekijöitä, joiden huomioiminen ei ole mahdollista. Pesitetyn tapaus-verrokkitutkimuksen kohdalla ongelmaa lisää datan retrospektiivisyys: vakioidettujen muuttujien valikoimaan ei voida vaikuttaa vaan ollaan sen varassa, mitä tietoa aikanaan on kerätty.

6.2.2 Tietolähteet ja otos

Rekisteritutkimuksessa on tärkeää tiedostaa, että rekistereiden sisältämää tietoa ei ole kerätty minkään tietyn tutkimuksen/kysymyksenasettelun tarpeisiin, vaan ensisijaisesti hallinnollisiin tarpeisiin. Rekisterien tarjoamaa tilastoitua tietoa hyödynnetään esimerkiksi terveydenhuollon suunnittelussa ja organisoinnissa. Rekisteritiedot sisältävät tutkimuksen kannalta lähtökohtaisesti aina puutteita, olipa tutkimuksen tavoite mikä tahansa. Esimerkiksi muuttujia, jotka olisivat tutkimuksen kannalta hyödyllisiä, ei välttämättä ole saatavilla. Toisaalta rekisteritutkimus on kustannustehokas ja monesti ainoa toteuttamiskelpoinen tapa tutkia eri ilmiöitä valtakunnallisesti edustavilla aineistoilla.

Kaikki tämän tutkimuksen hyödyntämät rekisterit ovat valtakunnallisia, mutta kattavuuteen liittyviä rajoitteita on silti olemassa. Tapaukset on kerätty HILMO:sta, joka tutkimuksen seuranta-aikana kattoi maan psykiatrisen erikoissairaanhoidon osastohoidon kokonaan, mutta avohoitokäynnit vain osasta poliklinikoita. Psykiatrisen avohoidon osalta rekisteri kattoi keskussairaaloiden ja sairaanhoitopiirien sairaaloiden psykiatriset poliklinikat, mutta ei terveyskeskusten yhteydessä toimineita psykiatrisia poliklinikoita. Tämä aiheuttaa kaksisuuntaisen mielialahäiriön esiintyvyyden alueellisessa vertailussa merkittävän epävarmuustekijän, koska tarkastelumme kohteena olleiden neljän maantieteellisen alueen välillä on voinut olla eroja sen suhteen, kuinka suuri osa alueiden kunnista on järjestänyt psykiatrisen avohoitonsa sairaanhoitopiirin verrattuna terveyskeskuksen palveluna. Tutkimuksemme tavoittamattomiin jääviä migreenidiagnoseja (osatyö IV) voi olettaa olevan sekä tapausten että verrokkien joukossa, koska diagnoosi voidaan asettaa aineistoomme kuulumattomassa perusterveydenhuollossa. Sinänsä alun perin perusterveydenhuollossa asetettu migreenidiagnoosi ei tarkoita, että tapauksen/verrokin migreeni vääjäämättä jäisi tutkimuksemme ulkopuolelle. Riittää kun on ollut yksikin keskussairaalan tai sairaanhoitopiirin sairaalan hoitotapahtuma, josta migreeni löytyy joko pää- tai sivudiagnoosina. Ryhmien välistä vääristymää voisi kuitenkin aiheutua, jos tapausten migreeni löytyisi psykiatristen erikoissairaanhoidon palveluiden käytön myötä rekisteristä verrokkien migreeniä todennäköisemmin. Kuitenkin aineistomme jokaiseen migreeniryhmän tapaukseen ja verrokkiin päti seuraava asia: Heiltä löytyi migreenidiagnoosi, joka oli joko päädiagnoosi, tai sitten päädiagnoosiksi oli asetettu jokin toinen somaattinen (ei psykiatrisen) sairaus ja migreeni oli sen sivudiagnoosina. Tällaiset diagnoosit on mitä ilmeisimmin asetettu somaattisessa hoitoyksikössä. Todettakoon, että kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja komorbidin migreenin välinen yhteys oli suuruusluokaltaan linjassa aiempien aihepiirin tutkimusten kanssa, mikä myös lisää tuloksen uskottavuutta. Perusterveydenhuollon tietojen puuttuminen aineistosta on silti migreenin osalta rajoite, ja tulokset saattavat olla yleistettävissä vain kohtalaisen vaikeaan migreeniin.

Tutkimustuloksia arvioitaessa on huomioitava myös rekisteritietoihin liittyvät validiteettikysymykset. HILMO:n diagnooseista ovat vastanneet lukuisat eri kliinikot, joiden diagnostisissa menettelytavoissa ja taidoissa voi olla eroja, mikä puolestaan voi aiheuttaa vaihtelua diagnoosien laadussa. HILMO:n tietojen laatua arvioineessa systemaattisessa katsauksessa eri somaattisten ja psykiatristen diagnoosien positiivinen ennustearvo vaihteli 75–99 %:n välillä (Sund ym. 2012). HILMO:oon tallennettujen kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosien validiteettia ei ole erikseen tutkittu. Perälä ym. (2007) kuitenkin tutki isolla aineistolla HILMO:n validiteettia suhteessa psykooseihin, ja erityyppiset psykoosit arvioitiin yhtenä joukkona, joka sisälsi myös kaksisuuntaisen mielialahäiriön. Psykoosin todennus perustui strukturoituun haastatteluun ”Structured Clinical interview for DSM-IV” (SCID-I) (First ym. 1997) ja/tai sairauskertomustietoihin ja psykoosiksi laskettiin myös tyypin I kaksisuuntainen mielialahäiriö. Sen jälkeen tutkittiin, löytyikö tutkittavilta psykoosi-/kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosi HILMO:sta, toisin sanoen verrattiin strukturoituun haastatteluun/sairauskertomuksiin perustuvien diagnoosien ja HILMO:n diagnoosien välistä yhtäpitävyyttä. HILMO:n positiivinen ennustearvo näille diagnooseille oli 88 %.

Kovariaattien osalta validiteettiongelmia voi ajatella liittyvän lähinnä äidin raskaudenaikaiseen tupakointiin. Se oli yksi väliin tulevista muuttujista, joiden mukaan kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vanhempien psykopatologian yhteys vakioitiin (osatyö II), ja vakioinneillahan ei ollut oleellista vaikutusta tuloksiin. Tupakointitieto perustui odottavan äidin antamaan vastaukseen, kun häneltä raskauden toisen kolmanneksen aikaisen äitiysneuvolakäynnin yhteydessä kysyttiin mahdollisesta tupakoinnista. Tiedonkeräystavan vahvuus on, että se minimoi muistiharhan mahdollisuuden (äiti voisi unohtaa mahdollisen raskaudenaikaisen tupakointinsa, jos tieto kerättäisiin retrospektiivisesti). Heikkous puolestaan on, että tieto on subjektiivista. Tupakoinnin raportoimiseen voi liittyä häpeän tunnetta, jonka seurauksena osa tupakoivista odottavista äideistä on saattanut vastata tietoisesti väärin kiistäen tupakointinsa. Raskaudenaikaisesta verinäytteestä löytyvän nikotiinin metaboliitin, kotiniinin mittaaminen tarjoaisi sekä objektiivista että kvantitatiivista tietoa odottavan äidin tupakoinnista. Toinen äidin raskaudenaikaiseen tupakointiin liittyvä rajoite oli, että syntymärekisteri sisältää tietoa raskaudenaikaisesta tupakoinnista vuodesta 1987 alkaen, joten aineistossa vuosina 1983–1986 syntyneiden tapausten ja verrokkien kohdalla kyseinen tieto ei ollut saatavilla.

Myöskään ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että verrokkien joukossa olisi henkilöitä, joilla on kaksisuuntainen mielialahäiriö. Verrokiksi voisi päätyä henkilö, jonka kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosi on asetettu vain HILMO:n piiriin kuulumattomassa psykiatrisessa avohoidossa (yksityissektori, terveyskeskusten psykiatriset poliklinikat), eikä henkilö koskaan ole ollut sairauden vuoksi psykiatrisessa osastohoidossa. Luonnollisesti myös henkilö, jolla on hoitamaton/diagnosoimaton kaksisuuntainen mielialahäiriö, voisi päätyä verrokiksi. Lisäksi tietomme rajoittuu

seuranta-aikaan eli vuoden 2008 loppuun asti. Näin ollen verrokiksi voisi päätyä henkilö, joka on sairastunut kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön vasta seuranta-ajan päättymisen jälkeen. Kaksisuuntainen mielialahäiriö on kuitenkin verrattain harvinaisen sairaus. Näin ollen on epätodennäköistä, että mahdollisia vääriä negatiivisia verrokkeja olisi tulosten kannalta merkityksellisiä määriä.

Sukupuolella on saattanut olla vaikutusta kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosin asettamisen ja tapaukseksi päättymisen todennäköisyyteen. On merkille pantavaa, että aineistomme tapausten sukupuolijakauma poikkesi aiemmista väestötutkimuksista. Aineistossamme naisia oli 68 % tapauksista, kun vastaava luku aiemmissa väestötutkimuksissa on ollut tätä pienempi, 52–58 % (Weissman 1988; Laurisen ym. 2007; Frans ym. 2008). Kessler ym. (1981) raportoi neljään kattavaan yhdysvaltalaiseen survey-aineistoon perustuen, että mielenterveysongelmien ilmetessä naiset hakivat niihin ammattiapua miehiä useammin. Suomalaisiin aineistoihin pohjautuneet tutkimukset sukupuolen vaikutuksesta hakea apua psyykkisiin ongelmiin ovat kuitenkin antaneet ristiriitaisia tuloksia (katso kappale 6.3.1). Yhdessä niistä tarkasteltiin erikseen perusterveydenhuollon ja psykiatrisen erikoissairaanhoidon palveluiden käyttöä mielenterveysongelmiin, ja aineistossa nimenomaan miehet käyttivät palveluita erikoissairaanhoidon osalta naisia herkemmin (Hämäläinen, Isometsä, Laukkala ym. 2004). Tietoa sukupuolen vaikutuksista on kuitenkin niukasti tarkasteltaessa nimenomaan kaksisuuntaista mielialahäiriötä ja todennäköisyyttä olla hoidon piirissä. Yhdysvaltalaisessa, kansallisesti edustavassa survey-tutkimuksessa raportoitiin kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla naisilla olleen kyseistä häiriötä sairastavia miehiä todennäköisemmin hoitokontakti (Wang ym. 2005). Aineistomme rajoittuu alle 26-vuotiaisiin henkilöihin. Naisten suuri osuus aineistomme tapauksista saattaisi johtua siitä, että kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavat miehet ohjautuvat hoitoon ja/tai jo hoidossa olevien miesten diagnoosi tarkentuu kaksisuuntaiseksi mielialahäiriöksi myöhemmin verrattuna naisiin (toisin sanoen HILMO:n tavoittamattomiin jääviä kaksisuuntaisia mielialahäiriöitä saattaa olla miehillä enemmän kuin naisilla, vaikka tauti on puhjennut ennen 26 ikävuotta).

Yksi tutkimuksemme rajoitus on, että epilepsian (osatyö III) ja migreenin (osatyö IV) erilaisia muotoja ei tarkasteltu erikseen. Ollakseen luotettava, tällainen tarkastelu olisi edellyttänyt mahdollisuutta haastatella tutkittavia ja/tai saada käyttöön tutkittavien sairauskertomuksia. Rekisteritietoihin nojaavien diagnoosien kohdalla syntyisi vääjäämättä määrittelyongelmia osalla tutkittavista, esimerkiksi jos yksittäiseltä tutkittavalta löytyisi rekisteristä vaikkapa sekä aurallisen että aurattoman migreenin diagnooseja.

Lopuksi tutkimuksen kohteena olivat kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosin ennen 26 vuoden ikää saaneet henkilöt, joten tulokset eivät ole yleistettävissä myöhemmässä iässä diagnosoituihin henkilöihin.

6.3 Pohdintaa tuloksista

6.3.1 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys vanhempien psykiatrisiin sairauksiin

Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien henkilöiden äideillä ja isillä oli jokin psykiatrinen diagnoosi lähes kolme kertaa todennäköisemmin kuin verrokkien vanhemmilla, mikä on linjassa muiden rekisteritutkimusten tulosten kanssa (Bergink ym. 2016; Castagnini ym. 2013; Laursen ym. 2005). Täydennyksenä aiempaan rekisteritutkimustietoon havaitsimme, että yhteys vanhempien psykopatologian ja jälkikasvun kaksisuuntaisen mielialahäiriön välillä noin kaksinkertaistui, jos molemmilla vanhemmilla oli jokin psykiatrinen diagnoosi, verrattuna tilanteeseen, jossa vain yhdellä vanhemmalla oli psykiatrinen diagnoosi. Yhteyden voimistumisen voi olettaa liittyvän kaksisuuntaisen mielialahäiriön riskitekijöiden, niin geneettisten kuin ympäristötekijöidenkin, suurempaan määrään lapsilla, joiden molemmilla vanhemmilla on psykiatrista sairaushistoriaa. Kaksisuuntaisen mielialahäiriö oli kaikkein voimakkaimmin yhteydessä vanhempien kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön. Tämä oli odotettavaa viitaten muihin rekisteritutkimuksiin (Castagnini ym. 2013; Dean ym. 2010; Gottesman ym. 2010; Helenius ym. 2013; Laursen ym. 2005; Lichtenstein ym. 2009; Mortensen ym. 2003; Song ym. 2015) sekä kaksostutkimuksiin, jotka osoittavat geneettisten tekijöiden keskeisen roolin taudin etiologiassa (Kiesepä ym. 2004; Smoller ja Finn 2003). Lisäksi kaksisuuntaisen mielialahäiriön genomien laajuisissa assosiaatiotutkimuksissa on löydetty useita geenivariantteja, jotka ovat yhteydessä myös unipolaaridepressioon ja etenkin skitsofreniaan (Green ym. 2010; O'Donovan ym. 2009; Williams ym. 2011; Forstner ym. 2017). Mielialahäiriöiden ja skitsofrenian suhde ei ole myöskään kliiniseltä kavaltaan tarkkarajainen, vaan pikemminkin jatkumo, ja näiden ääripäiden väliin asettuu skitsoaffektiivinen häiriö (Cheniaux ym. 2008; Malhi ym. 2008). Tutkimuksessamme kaksisuuntaisen mielialahäiriö yhdistyikin muiden rekisteritutkimusten kaltaisesti niin vanhempien skitsofreniaan, skitsoaffektiiviseen häiriöön (viimeksi mainittu tosin rajoittuen äitien häiriöihin, vanhempia skitsoaffektiivisen häiriön diagnoosilla oli vähän ja äitien häiriöidenkin osalta luottamusväli oli hyvin suuri), kuin koko mielialahäiriöidenkin kirjoon (Castagnini ym. 2013; Cheng ym. 2018; Gottesman ym. 2010; Mortensen ym. 2003; Laursen ym. 2005; Lichtenstein ym., 2009; Song ym. 2015).

Lisäksi kaksisuuntaisen mielialahäiriö yhdistyi tässä tutkimuksessa vanhempien skitsofreniasukuisten sairauksien kategoriaan, josta oli poistettu varsinainen skitsofrenia sekä skitsoaffektiivinen häiriö. Kyseiseen kategoriaan sisältyi diagnostisilta kriteereiltään sekä spesifejä häiriöitä (esimerkiksi harhaluuloisuushäiriö) että epäspesifejä häiriöitä (muu määritely sekä määrittelemätön ei-elimellinen psykoottinen häiriö). Jos kaksisuuntaisen mielialahäiriön assosioituminen kyseiseen vanhempien sairauskategoriaan liittyy ensisijaisesti epäspesifeihin psykooseihin, niin on ajatelta-

vissa, että yhteys heijastaa mielialahäiriöiden ja skitsofrenian välistä dimensionaalisuutta, jota kategorinen luokitusjärjestelmämme ei täysin tavoita. Sairaudenkuva voi esimerkiksi sisältää piirteitä niin mielialahäiriöstä kuin skitsoaffektiivisestakin häiriöstä ja/tai skitsofreniasta sopimatta kuitenkaan täsmällisesti yhdenkään diagnostiiseen kriteeristöön. Tällöin klinikko voi päätyä asettamaan epätasällisen psykoosidiagnoosin. Toisaalta on myös mahdollista, että kyseisen kategorian sisältämät, tarkasti määritellyt psykoosit assosioituvat jälkikasvun kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön. Näistä erikseen on tietääksemme tutkittu ainoastaan akuuttia ohimenevää psykoottista häiriötä ja osoitettu kyseisen diagnoosin äidillä assosioituvan jälkikasvun kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön (Castagnini ym. 2013). Tulevissa väestötutkimuksissa kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteyttä perheessä esiintyviin psykooseihin olisi mielekäästä laajentaa koskemaan muitakin kyseisen kategorian tarkasti määriteltyjä psykooseja, etenkin harhaluuloisuushäiriöitä sekä skitsotyyppistä häiriötä.

Tutkimuksessamme kaksisuuntaisen mielialahäiriö oli myös yhteydessä äitien ahdistuneisuushäiriöihin. Tiedossamme ei ole muita väestötutkimuksia, jotka olisivat sisältäneet ahdistuneisuushäiriöihin rajatun vanhempien sairauskategorian ja tutkineet sen yhteyttä jälkikasvun kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön. Yhteyden taustalla voi olla niin geneettisiä kuin ympäristötekijöitäkin. Geneettisissä tutkimuksissa on tullut esille useitakin geenivariantteja, jotka ovat yhteydessä sekä kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön että ahdistuneisuushäiriöihin (Le-Niculescu ym. 2011). Toinen yhteyttä selittävä mekanismi voi olla vastakkaissuuntaainen assosiaatio, toisin sanoen lapsen psyykinen ennako-oireilu/jo puhjennut kaksisuuntaisen mielialahäiriö, ja siitä seuraava vanhemman psyykinen kuormittuminen. Tällöin voitaisiin edelleen spekuloida, ahdistuvatko äidit mahdollisesti isiä herkemmin lapsen oireillessa psyykkisesti, koska yhteyttä kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja isien ahdistuneisuushäiriöiden välillä emme löytäneet. Toinen mahdollinen mekanismi on, että psyykkisesti oireileva lapsi herättää ahdistusta isässä siinä missä äidissäkin, mutta että naiset saattavat miehiä herkemmin hakea ammattiapua, jolloin ahdistuneisuushäiriö tulee diagnosoiduksi. Suomalaisiin aineistoihin pohjautuneet tutkimukset sukupuolen vaikutuksesta hakea apua psyykkisiin ongelmiin eivät kuitenkaan anna vakuuttavaa tukea jälkimmäiselle mekanismille. Aromaa ym. (2011) sekä Hämäläinen, Isometsä, Laukkala ym. (2004) tarkastelivat sukupuolen vaikutusta käyttää terveystalveta (perusterveydenhuolto tai erikoissairaanhoido) masennukseen, ja Hämäläinen, Isometsä, Sihvo ym. (2008) laajensivat tarkastelun masennuksen lisäksi ahdistuneisuushäiriöihin. Aromaan ym. (2011) tutkimuksessa naiset käyttivät terveystalveta miehiä todennäköisemmin, kun taas kahdessa muussa tutkimuksessa (Hämäläinen, Isometsä, Laukkala ym. 2004; Hämäläinen, Isometsä, Sihvo ym. 2008) vastaavaa eroa sukupuolten välillä ei löytynyt. Lisäksi Hämäläinen, Isometsä, Laukkala ym. (2004) tarkastelivat vielä erikseen perusterveydenhuollon ja psykiatrisen erikoissairaanhoidon käyttöä, ja aineistossa nimenomaan miehet käyttivät erikoissairaanhoidon käyttöä, ja aineistossa nimenomaan miehet käyttivät erikoissairaanhoidon käyttöä, ja aineistossa nimenomaan miehet käyttivät erikoissairaanhoidon käyttöä.

don palveluita naisia todennäköisemmin. Huomioitakoon, että oman tutkimuksemme aineisto on kerätty erikoissairaanhoidosta.

Kaksisuuntainen mielialahäiriö oli lisäksi yhteydessä sekä äitien että isien sairausluokkaan, jolle annoimme nimeksi ”Muut neuroottiset, persoonallisuus- ja ei-psykoottiset häiriöt”. Sairausluokka sisältää monen tyyppisiä psyykkisiä häiriöitä lyhytaikaisista sopeutumishäiriöistä pitkäaikaisiin häiriöihin, kuten persoonallisuushäiriöihin. Vaikka sairausluokan heterogeenisuus heikentää löytyneen assosiaation informatiivisuutta, niin löydös kuitenkin kuvastaa, kuinka monenlaisiin vanhempien psykiatrisiin häiriöihin jälkikasvun kaksisuuntainen mielialahäiriö assosioituu.

Tutkimuksemme sisälsi lisäanalyysin, jossa kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteyttä vanhempien psykopatologiaan tarkasteltiin rajoittumalla ennen tutkittavan syntymää asetettuihin vanhempien psykiatrisiin diagnooseihin. Tiedossamme ei ole muita väestötutkimuksia aiheesta vastaavalla rajauksella. Rajauksen myötä mahdolliset assosiaatiot eivät voi johtua lapsen psyykkisen oireilun aiheuttamasta vanhemman kuormittumisesta/sairastumisesta. Rajaus tarkoittaa myös sitä, että vanhempi on sairastanut lapsen koko lapsuuden, mikä saattaa vaikuttaa lapsen myöhempään sairastumisriskiin: lapsi on syntymästään asti elänyt kasvuympäristössä, johon vanhemman sairaudella on saattanut olla kielteisiä vaikutuksia. Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien henkilöiden vanhemmilla, niin äideillä kuin isilläkin, oli jokin psykiatrinen diagnoosi yli kaksi kertaa todennäköisemmin verrokkien vanhempiin verrattuna. Yhteyksien tarkastelua sairauskategorioittain rajoitti otoskoon huomattava pienentyminen kyseisen rajauksen myötä, mutta tilastollisesti merkitsevä yhteys säilyi edelleen vanhempien skitsofreniakirjon sairauksiin sekä mielialahäiriöihin, joskaan ei kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön. Yhteyden jääminen alle tilastollisen merkitsevyyden vanhempien kaksisuuntaisen mielialahäiriön osalta voi johtua siitä, että osalla kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavista vanhemmista on lapsen syntymän aikoihin saattanut olla jokin muu mielialahäiriödiagnoosi, joka vasta myöhemmin on tarkentunut kaksisuuntaiseksi mielialahäiriöksi. Suomalaisessa tutkimuksessa tarkasteltiin 191 potilasta kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosilla (Mantere ym. 2004). Retrospektiivisessä selvittelyssä päädyttiin arvioon, että mediaaniviive psykiatrisen erikoissairaanhoidon alkamisesta jonkin tyyppisen mielialajakson vuoksi kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosin asettamiseen oli 2,7 vuotta (Mantere ym. 2004). Joka tapauksessa lisäanalyysimme edellä mainitulla rajauksella havainnollistaa, kuinka kaksisuuntaisesta mielialahäiriöstä kärsivien henkilöiden vanhemmilla on jo lähtökohtaisesti muita enemmän psykiatrista painolastia.

6.3.2 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys epilepsiaan

Tutkimuksessamme kaksisuuntainen mielialahäiriö assosioitui komorbidiin epilepsiaan. Yhteyksien voimakkuudet olivat samaa suuruusluokkaa, noin 2,5-kertaisia,

kaikissa tapaus-verrokkivertailuissa: kaikki tutkittavat, naiset, miehet. Yhteydet vakioitiin tapausten ja verrokkien syntymään mennessä asetetuilla vanhempien skitsofreniakirjon sairauksilla ja mielialahäiriöillä. Vakioinneilla ei ollut oleellista vaikutusta yhteyksiin. Tietääksemme mikään muu kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja epilepsian välistä komorbiditeettiä tarkastellut väestötutkimus ei ole vakioinut tuloksia vanhempien psykopatologialla.

Sitä vastoin emme löytäneet yhteyttä kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vanhempien epilepsian välillä. Aiemman, sinänsä hyvin rajallisen tutkimustiedon perusteella (Clarke ym. 2012; Jidda ym. 2014) pidimme yhteyden löytymistä mahdollisena. Toisaalta luotettavia päätelmiä kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja epilepsian kasautumisesta perheissä ei voida tehdä kyseisistä tutkimuksista niiden menetelmällisten rajoitteiden vuoksi. Jiddan ym. (2012) tapaus-verrokkitutkimuksessa kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien henkilöiden ensiasteen sukulaisilla esiintyi epilepsiaa kylläkin selvästi useammin verrattuna verrokkien ensiasteen sukulaisiin (15.2 %:lla tapauksista, 2.0 %:lla verrokeista), mutta kyseessä oli kliininen tutkimus suhteellisen pienellä otoksella. Clarke ym. (2012) tutki rekisteriaineiston avulla vanhempien epilepsian yhteyttä jälkikasvun (n = 23 404) psykoottisiin häiriöihin. Jälkikasvusta 232:lla oli psykoottinen häiriö, ja tutkimuksessa raportoitiin vanhempien epilepsian kaksinkertaistavan jälkikasvun riskin psykoosille (Hazard Ratio eli riskitiheyssuhde oli 1.9, tosin tarkasti ottaen tulos jäi juuri alle tilastollisen merkitsevyyden 95 %:n luottamusvälin oltua 1.0–3.7). Tutkimuksen määritelmä psykoosista oli kuitenkin laeva kattaen sekä ei-affektiiviset että affektiiviset (ei-elimelliset) psykoosit. Affektiivisten psykoosien määritelmään sisältyi kaksisuuntaisen mielialahäiriön psykoottisen maanisen ja psykoottisen masennusjakson diagnoosit, kun taas muut kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosit rajattiin pois. Toisin sanoen Clarken ym. (2012) tutkimuksessa affektiiviset psykoosit sisälsivät kaksisuuntaisen mielialahäiriön lisäksi muitakin häiriöitä, kuten psykoottisen unipolaarisen depression, ja toisaalta vain tietyt kaksisuuntaiset mielialahäiriöt. Tämä heikentää oleellisesti kyseisen tutkimuksen informatiivisuutta epilepsian ja spesifisti kaksisuuntaisen mielialahäiriön kasautumisesta perheissä.

Mikäli kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä ja epilepsiassa on olemassa päällekkäisiä geneettisiä riskitekijöitä, niin sairauksien olettaisi esiintyvän paitsi rinnakkain (komorbiditeettinä), myös kasautuvan perheissä sattumanvaraista todennäköisemmin. Negatiivinen tuloksemme suhteessa vanhempien epilepsiaan antaa aihetta pohdita geneettisten tekijöiden sijaan vaihtoehtoisia selitysmalleja kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja epilepsian kohonneelle samanaikaiselle esiintymiselle.

Stressitilanteissa hypothalamus erittää kortikotropiinia vapauttavaa hormonia. Sen vaikutuksesta aivolisäkkeestä vapautuu adrenokortikotropiinia, mikä puolestaan johtaa tärkeän stressihormonin, kortisolin, vapautumiseen lisämunaaisista. Järjestelmää kutsutaan HPA-akseliksi. Hippokampus säätelee HPA-akselia, ja näiden välillä vallitsee negatiivinen palautejärjestelmä: Kortisoli kiinnittyy hippokampuk-

sen glukokortikoidireseptoreihin, mikä puolestaan inhiboi kortikotropiinin eritystä hypothalamuksesta (Romens ym. 2015). Lapsuudenaikaisen kaltoinkohtelun on osoitettu voivan aiheuttaa pitkäaikaista, aikuisikään jatkuvaa HPA-akselin toiminnan häiriintymistä (Ouellet-Morin ym. 2018). HPA-akselin dysfunktiota nähdään niin epilepsiassa (Zobel ym. 2004) kuin kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä (Watson ym. 2004). HPA-akselin dysfunktiioon voi liittyä uni-valverytmin häiriöitä (Kapczinski ym. 2008), ja unen puute voi vastaavasti toimia laukaisevana tekijänä niin epileptisissä kohtauksissa kuin maniassa (Bostock ym. 2005). Pitkäaikaisen HPA-akselin dysfunktion syntymekanismit voivat olla osin epigeneettisiä, varhaisen sosiaalisen ympäristön aiheuttamia pitkäaikaisia muutoksia geenien ekspressiossa (Romens ym. 2015). Jyrksijöillä tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu emon puutteellisen hoivan aiheuttavan glukokortikoidireseptoria koodaavan geenin metylaatiota, josta seurauksena on hippokampuksen glukokortikoidireseptorien määrän väheneminen ja HPA-akseliin liittyvän stressivasteen häiriintyminen (Meaney ym. 2005; Weaver ym. 2004). Näyttö varhaisen sosiaalisen ympäristön epigeneettisistä vaikutuksista ei rajoitu yksinomaan eläimillä tehtyihin tutkimuksiin. Esimerkiksi Perroud ym. (2014) tutkivat kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavia aikuisia. Heiltä otettiin verinäyte ja näytteestä analysoitiin verisolujen glukokortikoidireseptorigeenin metylaatiota. Metylaatio oli yhteydessä lapsuuden kaltoinkohteluun.

Epilepsiaa edeltävän psykiatrisen sairaushistorian on osoitettu voivan laskea kouristuskynnystä (Hitiritis ym. 2007; Kanner ym. 2009). On esitetty teorioita, että psykiatrisiin sairauksiin liittyy neurobiologisia vaikutuksia, jotka ovat vahingollisia ja vuorovaikutuksessa kouristusten taustalla olevien neurobiologisten prosessien kanssa (Hitiritis ym. 2007). Kaksisuuntainen mielialahäiriö lisää alttiutta onnettomuuksille (Hsieh ym. 2012; Khalsa ym. 2008) ja aivovammoihin voi liittyä posttraumaattisen epilepsian kehittyminen (Christensen ym. 2009; Yeh ym. 2013). Kaksisuuntainen mielialahäiriö lisää myös riskiä alkoholin haitalliselle käytölle (Kessler ym. 1994; Regier ym. 1990), joka puolestaan on epilepsian riskitekijä todennäköisesti useiden eri mekanismien kautta. Pitkäaikainen runsas alkoholinkäyttö voi aiheuttaa aivoatrofiaa ja niin sanotun kindling-ilmion, jotka altistavat epilepsian kehittymiselle (Samokhvalov ym. 2010). Kindling-ilmio alkoholinkäyttöön liittyen on teoria, jolla tarkoitetaan nukkumisen myötä tapahtuvaa toistuvaa vieroitusta, joka alkoholin käytön jatkuessa vuosien myötä johtaa kouristuskynnyksen asteittaiseen madaltumiseen (ja edellä mainittujen mekanismien lisäksi alkoholi lisää epäsuorasti epilepsian riskiä altistamalla pään vammoille) (Samokhvalov ym. 2010).

Epilepsian etiologia on moninainen: osassa epilepsioista se on ensisijaisesti geneettinen, osa epilepsioista taas on niin sanotusti hankittuja, ympäristötekijöiden aiheuttamia (esimerkiksi pään vammat, aivohalvaukset, raskauden-/synnytyksenaikaiset komplikaatiot ja infektioiden aiheuttamat aivovauriot) (Mazza ym. 2007). Näin ollen, mikäli kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja epilepsian välillä on geneettistä päällekkäisyyttä, koskisi se mitä ilmeisimmin vain osaa epilepsioista.

Onkin mahdollista, että epilepsian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön perhekohtaisen kasautumisen havaitseminen edellyttäisi tätä tutkimusta suurempaa aineistoa, jossa epilepsian eri tyyppiä voitaisiin tarkastella erikseen.

6.3.3 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys migreeniin

Vanhempien migreeni, ilman samanaikaista vanhempien kaksisuuntaista mielialahäiriötä, oli yhteydessä jälkikasvun kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön noin 1,5-kertaisella voimakkuudella, kun jälkikasvun kaksisuuntaisen diagnoosi oli asetettu ≥ 18 vuoden iässä. Kaksisuuntainen mielialahäiriö oli yhteydessä myös komorbidisiin migreeniin. Yhteyksien voimakkuudet olivat noin 2,5-kertaisia kaikissa tapausverrokkivertailuissa: kaikki tapaukset, < 18 vuoden ikäiset, ≥ 18 vuoden ikäiset, naiset, miehet. Vakiointi vanhempien kaksisuuntaisella mielialahäiriöllä ei muuttanut komorbiditeettitulosten suuruusluokkia, jotka olivat kohtuullisen hyvin linjassa muiden kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja migreenin välistä komorbiditeettiä tarkasteluiden tutkimusten kanssa (Hirschfeld ym. 2003; Jerrell ym. 2010; McIntyre ym. 2006; Merikangas ym. 1990; Ratcliffe ym. 2009; Saunders ym. 2008).

Löytynyt yhteys vanhempien migreenin ja jälkikasvun kaksisuuntaisen mielialahäiriön välillä on sopusoinnussa geneettisten tutkimusten kanssa, joissa on osoitettu geneettisten riskitekijöiden päällekkäisyyttä kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä ja migreenissä (Oedegaard ym. 2010a, Oedegaard ym. 2010b). Löydöksen perusteella vanhemman migreeni saattaa olla jälkikasvun kaksisuuntaisen mielialahäiriön riskitekijä. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys oli kuitenkin voimakkaampi komorbidisiin migreeniin kuin vanhempien migreeniin. Tämä viittaisi ei-perinnöllisten tekijöiden merkittävään rooliin siinä, että kaksisuuntainen mielialahäiriö ja migreeni esiintyvät rinnakkain selvästi useammin kuin sattuma antaisi olettaa. Mekanismeja ei vielä tunneta, mutta ainakin uneen liittyvät tekijät ovat potentiaalinen linkki sairauksien välillä. Esimerkiksi (hypo)manian ydinoire, vähentynyt unen määrä, voi laukaista migreenikohtauksen (Tran ja Spierings ym. 2013). Mitä tiheämmin migreenikohtauksia esiintyy, sitä useammin migreeniin liittyy myös kroonista unen laadun heikentymistä (Walters ym. 2014). Riittämätön yöuni taas on riskitekijä mania-relapseille (Wehr ym. 1987).

Tiedon kartuttaminen kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja migreenin samanaikaisen esiintymisen syistä on kliinisesti relevanttia. Henkilöillä, jotka sairastavat kaksisuuntaisen mielialahäiriön lisäksi migreeniä, esiintyy enemmän mielialajaksoja, ahdistuneisuushäiriöitä, mielenterveyspalveluiden käyttöä ja elämänlaadun heikentymistä suhteessa henkilöihin, joilla on pelkästään kaksisuuntainen mielialahäiriö (Brietzke ym. 2012; Jette ym. 2007; McIntyre ym. 2006). Näin ollen on järkeenkäypää otaksua, että migreenille altistavien tekijöiden tehokkaammalla tunnistami-

sella ja migreenin hoidon optimoinnilla olisi suotuisia vaikutuksia samanaikaisen kaksisuuntaisen mielialahäiriön sairaudenkulkuun.

Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet kaksisuuntaisen mielialahäiriön varhaisemman puhkeamisen yhdistyvän komorbidin migreenin todennäköisyyden lisääntymiseen (Brietzke ym. 2012; Gordon-Smith ym. 2015; Mahmood ym. 1999; McIntyre ym. 2006; Saunders ym. 2014). Tämä voisi indikoida, että poikkeuksellisen varhain lapsuudessa/nuoruusvuosina puhkeavalla kaksisuuntaisella mielialahäiriöllä olisi vahvempi geneettinen yhteys migreeniin suhteessa aikuisiällä puhkeavaan kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön. Näin ollen oletimme, että kerroinsuhde komorbidille ja vanhempien migreenille (ilman samanaikaista vanhempien kaksisuuntaista mielialahäiriötä) olisi suurempi tapauksilla, joiden kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosi oli asetettu ennen 18 vuoden ikää. Tapaus-verrokkivertailussa kerroinsuhde komorbidin migreenin osalta oli samaa suuruusluokkaa molemmissa tapausten osajoukoissa: OR 2.57 (kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosi <18 vuoden iässä); OR 2.39 (kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosi ≥18 vuoden iässä). Yllättävämpää oli kuitenkin se, että vanhempien migreeni oli yhteydessä nimenomaan jälkikasvun ≥18 vuoden iässä diagnosoituun kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön, kun taas yhteyttä ei löytynyt suhteessa jälkikasvun <18 vuoden iässä diagnosoituun kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön. Jälkimmäinen tapausten osajoukko oli melko pieni, mikä on pidettävä mielessä tulosta tulkittaessa. Tulos voisi kuitenkin viitata siihen, että tavanomaista aikaisemmin puhkeava kaksisuuntaisen mielialahäiriö ei merkitse poikkeuksellisen suurta geneettistä yhteyttä migreeniin. Aiempien tutkimusten havainto, positiivinen yhteys kaksisuuntaisen mielialahäiriön varhaisemman puhkeamisen ja komorbidin migreenin välillä, voisikin geneettisten tekijöiden sijaan liittyä ympäristötekijöihin. Yksi mahdollinen mekanismi voisi olla kaksisuuntaisen mielialahäiriön puhkeamisen nostattamat epävarmuuden ja turvattomuuden tunteet, joita nuori ei välttämättä kykene käsittelemään yhtä hyvin kuin aikuinen. Seurauksena voi olla voimakas psyykkinen stressitila, ja on ajateltavissa, että tämä pidempään jatkessaan voi madaltaa kynnystä migreenin puhkeamiselle. Systemaattisen katsauksen mukaan stressi on yleisin migreenille altistava tekijä (Peroutka, 2014).

6.3.4 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys syntymäpaikkaan ja vanhempien sosioekonomiseen asemaan

Aineistossamme Itä- ja Etelä-Suomessa syntyneillä henkilöillä oli kohonnut riski kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön suhteessa Länsi- ja Pohjois-Suomessa syntyneisiin henkilöihin. Tulokseen liittyy merkittävä epävarmuustekijä, jota käsiteltiin tutkimusmenetelmien pohdinnassa (6.2.2), ja joka liittyi HILMO:n kattavuuden mahdollisiin alueellisiin eroihin. Aiempi tutkimustieto tarjoaa kuitenkin pohjaa varovaiselle otaksumalle, että kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä voisi olla tulostemme

mukaisia maantieteellisiä eroja. Psykkisten sairauksien alueellisia eroja tarkastelleissa tutkimuksissa tulokset ovat olleet kaikkein yhtenäisimmät suhteessa skitsofrenian ja ei-affektiivisten psykoosien yliedustukseen Itä-Suomessa (Haukka ym. 2001; Korkeila ym. 1998; Lehtinen ym. 1990; Perälä ym. 2008). Todennäköisenä mekanismina pidetään geneettistä eristäytyneisyyttä ja kyseisille sairauksille altistavien geenien kasautumista (Haukka ym. 2001). Vastaavaa alueittaista vertailua ei tietääksemme ole aiemmin tehty spesifisesti kaksisuuntaisesta mielialahäiriöstä (tarkoitetaan, että tutkittavien määritelmänä on nimenomaan kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosi, ei esimerkiksi affektiivinen psykoosi tai muita määritelmiä, jotka sisältäisivät vain tietyt kaksisuuntaiset mielialahäiriöt ja/tai muitakin häiriöitä kaksisuuntaisen mielialahäiriön lisäksi). Skitsofrenian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön välillä on kuitenkin merkittävää geneettistä päällekkäisyyttä (Lichtenstein ym. 2009). Näin ollen olisi loogista otaksua, että myös kaksisuuntainen mielialahäiriö saattaisi olla Itä-Suomessa yliedustettuna geneettisistä tekijöistä johtuen.

Etelä-Suomessa syntyneiden kohonnut riski kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön taas saattaisi liittyä urbanisaatioon ja siihen kytköksissä oleviin ympäristötekijöihin (Etelä-Suomeen kuuluu pääkaupunkiseutu). On esitetty, että kaupunkeihin saattaa liittyä ympäristötekijöitä, esimerkiksi enemmän sosiaalisia ongelmia, stressiä, sekä ympäristömyrkyille ja infektioille altistumista, jotka saattaisivat lisätä psykkisten sairauksien riskiä (Peen ym. 2010, Vassos ym. 2016). Vassos ym. (2016) tutkivat ison tanskalaisen rekisteriaineiston avulla psykiatristen sairauksien koko kirjon ja urbanisaation yhteyttä. Kaupunkiympäristössä syntyminen lisäsi riskiä hyvin monen tyyppisille psykkisille sairauksille, jotka käsittivät valtaosan psykkisten sairauksien kirjosta. Myös kaksisuuntaisen mielialahäiriön riski oli koholla (OR 1.17, 95 % LV 1.10-1.25), mutta riski oli samaa suuruusluokkaa kuin eri tyyppisten psykkisten sairauksien riski keskimäärin (mikä tahansa psykkinen häiriö: OR 1.29, 95 % LV 1.27–1.30). On ajateltavissa, että kaksisuuntaisen mielialahäiriön yliedustus aineistossamme Etelä-Suomen osalta voisi ensisijaisesti johtua urbanisaatioon kytkeytyvistä ympäristötekijöistä.

Pohjois-Suomen osalta on vielä todettava, että alueen laajuus ja harva asutus ovat voineet vaikuttaa alueellisen vertailun tuloksiin. Etenkin oirekuvaltaan lievemmissä tautimuodoissa pitkät etäisyydet saattavat nostaa hoitoon hakeutumisen kynnystä ja lisätä diagnosoimatta jäävien kaksisuuntaisten mielialahäiriöiden osuutta.

Aineistossamme äitien matalimman koulutustason (peruskoulu) ja jälkikasvun kaksisuuntaisen mielialahäiriön välillä oli positiivinen yhteys. Aiemmat kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vanhempien sosioekonomisen aseman välistä yhteyttä tarkastelleet tutkimukset ovat antaneet toisenlaisia ja toisistaan poikkeavia tuloksia. Tsuchiya ym. (2004) käyttivät vanhempien sosioekonomisen aseman mittarina sekä tulo- että koulutustasoa: kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien henkilöiden vanhemmilla oli terveiden verrokkien vanhempiin verrattuna sama tulotaso, mutta korkeampi koulutustaso. Toisissa tutkimuksissa tilastollisesti merkitseviä yhteyksiä

ei löytynyt kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vanhempien sosioekonomisen aseman välillä riippumatta siitä, käytettiinkö sosioekonomisen aseman mittarina tulotasoa, koulutustasoa, ammattia tai näiden yhdistelmiä (Barron ym. 2014; Eisemann 1986; Lewinsohn ym. 1995; Vreeker ym. 2016). Goldsteinin ym. (2010) tutkimusasetelmassa kaikilla vanhemmilla oli kaksisuuntainen mielialahäiriö. Tutkimuksessa tarkasteltiin jälkikasvun kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteyttä vanhempien sosioekonomiseen asemaan (koulutustaso, ammatti) ja todettiin sen olevan matalampi, jos lapsella oli kaksisuuntainen mielialahäiriö. Mitkään edellä mainitut tutkimukset eivät perustu suomalaisiin aineistoihin, ja tulosten vaihtelun taustalla voi olla maa-kohtaisia tuntemattomia tekijöitä. Yksi selitys löydöksellemme voisi olla, että tapauksista monella on saattanut esiintyä psyykkistä oireilua jo hyvin varhain, paljon ennen kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosin asettamista. Lapsen oireilu on saattanut aiheuttaa merkittävää kuormitusta äidille ja haitata äidin kouluttautumisyrittämyksiä. Todettakoon, että tietääksemme mitkään tutkimukset eivät viittaa siihen, että kaksisuuntaisesta mielialahäiriöstä kärsivien lasten vanhemmat eivät olisi yhtä lahjakkaita kuin terveiden lasten vanhemmat. Löydöksemme ei myöskään näyttäisi selittyvän sillä, että tapausten äidit olisivat verrokkien äitejä nuorempia jälkikasvun syntymähetkellä, jolloin tapausten äideillä olisi ollut vähemmän potentiaalisia kouluttautumivuosia takanaan. FIPS-B:n puitteissa, täsmälleen samalla aineistolla tehdyssä tutkimuksessa, ei löytynyt yhteyttä äidin iän ja jälkikasvun kaksisuuntaisen mielialahäiriön välillä (Chudal ym. 2014a).

6.4 Loppusanat

Ennestään tiedetään, että kaksisuuntainen mielialahäiriö, skitsofrenia ja unipolaarinen depressio kasautuvat perheissä ristiin, ja että sairauksilla on yhteisiä geneettisiä riskitekijöitä. Tämä tutkimus osoittaa, että on olemassa joukko muitakin lapsen kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön yhteydessä olevia vanhempien psykiatrisia sairauksia, kuten ahdistuneisuushäiriöt rajoittuen äiteihin, sekä muut vanhempien neuroottiset ja persoonallisuushäiriöt. Lisäksi vanhempien migreeni, toisin kuin epilepsia, näyttäisi tutkimuksen perusteella olevan riskitekijä lapsen kaksisuuntaiselle mielialahäiriölle. Tämä on ensimmäinen väestötutkimus, joka on tutkinut kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteyttä vanhempien epilepsiaan ja migreeniin.

Rajoituttaessa ennen lapsen syntymää diagnosoituihin vanhempien psykiatrisiin sairauksiin aineiston tilastollinen voima heikkeni, mutta tällöinkin merkitsevä yhteys jälkikasvun kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön säilyi suhteessa vanhempien affektiivisiin ja skitsofreniakirjon sairauksiin. Tämä osoittaa, että vanhempien psykiatristen sairauksien ja jälkikasvun kaksisuuntaisen mielialahäiriön välisen yhteyden taustalla on oltava geneettisiä ja/tai muita lapsesta riippumattomia mekanismeja. Vakioinneilla (syntymäpaikka, isän/äidin ikä ja koulutustaso, äidin raskaudenaikainen tupakointi) ei ollut oleellista vaikutusta tuloksiin.

Kaksisuuntainen mielialahäiriö assosioitui komorbidiin epilepsiaan molemmilla sukupuolilla. Sitä vastoin kummallakaan sukupuolella kaksisuuntainen mielialahäiriö ei assosioitunut vanhempien epilepsiaan. Näin ollen kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja epilepsian esiintyminen rinnakkain selvästi sattumanvaraista todennäköisemmin saattaa merkittävässä määrin liittyä ei-perinnöllisiin mekanismeihin, joita emme vielä tunne. Migreenillä saattaa olla epilepsiaa voimakkaampi geneettinen yhteys kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön. Tutkimuksessa ≥ 18 vuoden iässä diagnosoitu kaksisuuntainen mielialahäiriö assosioitui vanhempien migreeniin ilman samanaikaista vanhempien kaksisuuntaista mielialahäiriötä. Vanhemman migreeni voikin olla itsenäinen riskitekijä jälkikasvun kaksisuuntaiselle mielialahäiriölle. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteys oli kuitenkin vahvempi komorbidiin migreeniin kuin vanhempien migreeniin, joten on oletettavaa, että jotkin ei-perinnölliset tekijät ovat keskeisiä myös näiden sairauksien kasautumisessa samoilla yksilöillä. Samalla komorbidin migreenin on osoitettu olevan yhteydessä kaksisuuntaisen mielialahäiriön vaikeampaan sairaudenkulkuun.

Psykiatrisille sairauksille ei ole olemassa objektiivisiä mittareita (esimerkiksi laboratorioskokeita), vaan diagnoosit perustuvat tiettyjen oireiden ja niiden yhdistelmien olemassaoloon. Oireiden todennus tapahtuu anamneesin ja havainnoinnin avulla. Välillä oirekuva voi muistuttaa jotain tiettyä psykiatrista sairautta, mutta oireiden määrä, vaikeusaste tai kesto eivät täytä sairauden diagnostisia kriteereitä. Riskitekijöiden kartoitus on tärkeää kliinikon pyrkiessä luomaan käsitystä siitä, enteileekö oireilu sairauden puhkeamista, ja minkälaisia preventiivisiä toimenpiteitä mahdollisesti tarvitaan. Keskeinen osa-alue psykiatristen sairauksien riskitekijöiden kartoituksessa on lähisukulaisten sairaushistorian selvittäminen. Tämän tutkimuksen tuloksiin viitaten suuri joukko vanhempien psykiatrisia sairauksia sekä vanhempien migreeni on syytä huomioida kaksisuuntaisen mielialahäiriön riskiarviossa. Myös tutkimuksen komorbiditeettilyödyksiin liittyy kliinisesti tärkeitä kysymyksiä haasteeksi tuleville tutkimuksille. Ensinnäkin, missä määrin kaksisuuntaisen mielialahäiriön kulkuun voidaan vaikuttaa komorbidin epilepsian tai migreenin hoidon optimomisella? Toinen kiinnostava kysymys koskee henkilöitä, jotka sairastavat epilepsiaa tai migreeniä, ja joilla lisäksi on muita kaksisuuntaisen mielialahäiriön riskitekijöitä, mutta kaksisuuntainen mielialahäiriö ei ole puhjennut. Olisiko migreenin/epilepsian optimaalisella hoidolla mahdollista pienentää kaksisuuntaisen mielialahäiriön puhkeamisen riskiä näillä henkilöillä?

Kiitokset

Aluksi haluan kiittää tukimustani taloudellisesti tukeneita tahoja, jotka ovat Sigrid Juseliuksen säätiö, Finska Läkaresällskapet, Suomen psykiatriyhdistys, Stiftelsen av den 6. juni sekä Valtion tutkimusrahoituksen Tyksin erityisvastuualue.

Tämä väitöskirja on toteutettu Turun yliopiston lastenpsykiatrian oppiaineeseen kuuluvassa Lasten psykiatrian tutkimuskeskuksessa. Tutkimuskeskus tarjoaa ainutlaatuiset puitteet tutkimuksen teolle. Laaja innovatiivisten tutkimusprojektien kirjo ja kansainvälinen verkostoituminen ovat Lastenpsykiatrian tutkimuskeskuksen valttikortteja ja koko sen toiminnan keskiössä. Tästä on eritoten kiittäminen tutkimuskeskuksen vetäjää ja väitöskirjani ensimmäistä ohjaajaa, professori Andre Souranderia. Ilman Andren kannustusta ja vankkumatonta uskoa siihen, että tutkimuksen teko voisi onnistua rinnakkain kliinisen työni kanssa ja olla rikastuttava kokemus, en olisi koskaan tullut ottaneeksi ratkaisevaa askelta tutkimuksen kiehtovaan maailmaan. Nöyrimmät kiitokset, Andre. Lämpimät kiitokseni myös toiselle ohjaajalleni, LT, FK Markus Heinimaaalle, jolta sain arvokasta aikuispsykiatriasta näkökulmaa työssä, jonka aineisto koostui valtaosaltaan täysi-ikäisistä diagnosoiduista henkilöistä.

Seurantaryhmääni kuulunut professori Kai Parkkola sekä väitöskirjani esitarkastajat, professori Jukka Hintikka ja dosentti Erika Jääskeläinen, perehtyivät työhöni perusteellisesti ja antoivat erinomaisen hyödyllisiä kommentteja, suurkiitokset kaikille.

Haluan kiittää kaikkia väitöskirjani osatöiden kanssakirjoittajiani, upeita tutkijakollegoitani, joiden kanssa minulla on ollut ilo ja kunnia tehdä yhteistyötä: Alan S. Brown, Roshan Chudal, Elina Jokiranta-Olkoniemi, Susanna Leivonen, Mika Gissler, Venla Lehti, Auli Suominen, Susanna Hinkka-Yli-Salomäki, Jukka Huttunen, Terja Ristkari ja Ian W. McKeague.

Aivan erityisesti haluan kiittää Roshania, Aulia ja Elinaa. Roshan ja minä aloitimme tutkimustaipaleemme yhtä aikaa. Itse asiassa tapasimme toisemme, kun molemmat olimme ensivisiitillä Lastenpsykiatrian tutkimuskeskuksessa. Alusta saakka olen aina voinut luottaa Roshanin apuun ja tukeen asiassa kuin asiassa, ja Roshanista huokuva lempeän rauhallinen varmuus on toiminut puskurina, jotta luonteeni pedanttiset piirteet eivät ole saaneet yliotetta työn edistymisen kustannuksella. Ja rentouttavia kahvitteletuokioitamme tulen todella kaipaamaan nyt, kun ystäväni ura jatkuu rapakon takana Texasissa. Auilta ja Elinalta saamani tuki on niin ikään ollut

korvaamattoman arvokasta. Elinan terävyyttä, perehtyneisyyttä ja tiimityökykyä ei voi kuin ihailla, ja luonnehtisin häntä eräänlaiseksi tutkijan esikuvakseni. Ja Auli taitavana statistikkona on ollut työni etenemisen kannalta avainasemassa – häntä joustavampaa ja avuliaampaa ihmistä ei maa päällään kannaa!

Haluan myös kiittää kaikkia hienoja tutkijakollegoitani, ja erityisesti Petteri Joelssonia, joiden kanssa olen saanut tehdä yhteistyötä muissa kuin väitöskirjaani liittyneissä projekteissa. Yhteistyö on ollut miellyttävää tarjoten samalla arvokasta oppia itse väitöskirjatyöni kirjoittamiseen.

Lämpimät kiitokseni esitän samalla koko Lastenpsykiatrian tutkimuskeskuksen henkilökunnalle, josta merkittävä osa on tavalla tai toisella ollut osallisena työni edistämässä. Erityisesti haluan kiittää erikoissuunnittelija Jarna Lindroosia, tutkija Lotta Lempistä sekä tutkimusavustaja Jesse Fominia. Jarna on auttanut minua vuosien varrella mitä moninaisimmissa käytännön ongelmissa, ja hänen nokkeluutensa ja tehokkuutensa ansiosta ongelmat ovat aina ratkenneet paljon nopeammin kuin olen uskaltanut edes toivoa. Lotta on aina jaksanut olla yhtä avulias ja kannustava riippumatta siitä, kuinka kiireistä hänellä itsellään on sattunut olemaan. Jesse ja hänen tietotekninen osaamisensa oli suureksi avuksi varsinkin yhteenvedon kuvien työstämisessä.

Kiitän Pauliina Forssia, joka huolehti väitöskirjan yhteenvedon oikoluvusta ja teki sen todella mallikkaasti – tarkasti ja ripeästi.

Olen koko tutkimustaipaleeni ajan tehnyt tutkimusta kliinisen työni rinnalla. Yhdistelmän onnistuminen on edellyttänyt kliinisen työni työyhteisöltä joustavuutta, josta olen erittäin kiitollinen, ja jota arvostan suuresti. Lämpimät kiitokset siis koko Psykoosi- ja bipolaariryöryhmän henkilökunnalle ja aivan erityisesti Päivi Ala-Nissilälle sekä Heikki Pelkoselle. Iso kiitos kuuluu myös esimiehilleni, jotka ovat aina suhtautuneet tutkimuksen tekoon myönteisesti. Erityiskiitoksen ansaitsee yllä lääkäri Jyrki Heikkilä, jonka ansiosta ja innoittamana suuntauduin aikanaan kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidon pariin. Tätä taustaa vasten myös tutkimukseni aihepiiri tuntui erityisen luontevalta ja motivoivalta.

Valtaisa kiitos kuuluu rakkaille vanhemmilleni. Isäni on koko tutkimustaipaleeni ajan auttanut minua ja koko perhettäni todella paljon lapsiperheen arjen palapelin kokoamisessa – ei sujuvaa tutkimustyötä ilman sujuvaa arkea. Tästä olen isälleni ikuisesti kiitollinen. Suureksi surukseni äitini menehtyi yllättäen alkaneeseen ja aggressiivisesti edenneeseen sairauteen vuonna 2015. Hänen merkityksensä tämän työn toteutumisessa ehti kuitenkin olla aivan keskeinen ja korvaamaton. Äitini tarjosi lapsilleni niin hyvää hoitoa ja paljon rakkautta kuin vain kuvitella saattaa. Ja äitini tunteneille tämän kuvittelemisen ei liene vaikeaa – sellainen inhimillistä lämpöä huokuva tehopakkaus hän oli! En omaa äitini kykyä suoriutua useista asioista samanaikaisesti, mutta pikkuriikkisen äitini sitkeydestä uskon kuitenkin perineeni. Ilman tuota ominaisuutta tämä väitöskirja olisi varmasti jäänyt tekemättä.

Myös appivanhemmilleni Hannelelle ja Aimolle kuuluu iso kiitos. Ilman heitä lastenhoitokuviot varsinkin koulujen kesälomien aikana olisivat aiheuttaneet minulle ja vaimolleni monta harmaata hiusta. Mummilassa poikamme ovat saaneet nauttia priimasta huolenpidosta ja kokea unohtumattomia hetkiä.

Lämpimät kiitokset myös kaikille ystäväilleni, veljelleni ja hänen perheelleen, sekä vaimoni sisaruksille perheineen. En osaa kuvitella tutkimustyötä ilman vastapainoa, hauskoja hetkiä hyvässä seurassa.

Lopuksi haluan lausua kaikkein syvimät kiitokseni rakkaalle vaimolleni, sydänystävälleni, tukijoistani tärkeimmälle, Hennalle sekä kultaisille pojillemme, Augustille ja Evertille – perheelleni, elämäniloni ja voimavarojeni perimmäiselle lähteelle!

Turussa, elokuussa 2019
Dan Sucksdorff

Viitteet

- Adelöw C, Andersson T, Ahlbom A, Tomson T. Hospitalization for psychiatric disorders before and after onset of unprovoked seizures/epilepsy. *Neurology* 2012; 78:396-401.
- Ahlsten G, Cnattingius S, Lindmark G. Cessation of smoking during pregnancy improves foetal growth and reduces infant morbidity in the neonatal period. A population-based prospective study. *Acta Paediatr* 1993; 82:177-181.
- Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 48:445-457.
- Aromaa E, Tolvanen A, Tuulari J, Wahlbeck K. Personal stigma and use of mental health services among people with depression in a general population in Finland. *BMC Psychiatry*. 2011; 11:52.
- Bakken IJ, Revdal E, Nesvåg R, Brenner E, Knudsen GP, Surén P, Ghaderi S, Gunnes N, Magnus P, Reichborn-Kjennerud T, Stoltenberg C, Trogstad LI, Eldevik Håberg S, Brodtkorb E. Substance use disorders and psychotic disorders in epilepsy: A population-based registry study. *Epilepsy Res* 2014; 108:1435-1443.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treatment latency and previous episodes: relationships to pre-treatment morbidity and response to maintenance treatment in bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord* 2003; 5:169-179.
- Baptista T, Uzcátegui E, Arapé Y, Serrano A, Mazzarella X, Quiroz S, Ramirez CI, Padrón de Freytez A. Migraine life-time prevalence in mental disorders: concurrent comparisons with first-degree relatives and the general population. *Invest Clin* 2012; 53:38-51.
- Barichello T, Badawy M, Pitcher MR, Saigal P, Generoso JS, Goularte JA, Simões LR, Quevedo J, Carvalho AF. Exposure to perinatal infections and bipolar disorder: A systematic review. *Curr Mol Med* 2016;16:106-118.
- Barron E, Sharma A, Le Couteur J, Rushton S, Close A, Kelly T, Grunze H, Nicol Ferrier I, Le Couteur A. Family environment of bipolar families: a UK study. *J Affect Disord* 2014; 152-154.
- Bergink V, Larsen JT, Hillegers MH, Dahl SK, Stevens H, Mortensen PB, Petersen L, Munk-Olsen T. Childhood adverse life events and parental psychopathology as risk factors for bipolar disorder. *Transl Psychiatry* 2016; 6: e929.
- Berrettini WH. Genetics of psychiatric disease. *Annu Rev Med* 2000; 51:465-479.
- Bostock EC, Kirkby KC, Garry MI, Taylor BV. Comparison of precipitating factors for mania and partial seizures: Indicative of shared pathophysiology? *J Affect Disord* 2015; 183:57-67.
- Boyd JH, Pulver AE, Stewart W. Season of birth: schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull* 1986; 12:173-186.
- Brietzke E, Moreira CL, Duarte SV, Nery FG, Kapczinski F, Scippa ÂM, Lafer B. Impact of comorbid migraine on the clinical course of bipolar disorder. *Compr Psychiatry* 2012; 53:809-812.
- Byrne M, Agerbo E, Ewald H, Eaton WW, Mortensen PB. Parental age and risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:673-678.
- Carlborg A, Ferntoft L, Thuresson M, Bodegard J. Population study of disease burden, management, and treatment of bipolar disorder in Sweden: a retrospective observational registry study. *Bipolar Disord* 2015; 17:76-85.

- Castagnini AC, Laursen TM, Mortensen PB, Bertelsen A. Family psychiatric morbidity of acute and transient psychotic disorders and their relationship to schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med* 2013; 43:2369-2375.
- Chang HJ, Liao CC, Hu CJ, Shen WW, Chen TL. Psychiatric disorders after epilepsy diagnosis: A population-based retrospective cohort study. *PloS One* 2013; 8: e59999.
- Cheng CM, Chang WH, Chen MH, Tsai CF, Su TP, Li CT, Tsai SJ, Hsu JW, Huang KL, Lin WC ym. Co-aggregation of major psychiatric disorders in individuals with first-degree relatives with schizophrenia: a nationwide population-based study. *Mol Psychiatry* 2018; 23:1756-1763.
- Cheniaux E, Landeira-Fernandez J, Lessa Telles L, Lessa JL, Dias A, Duncan T, Versiani M. Does schizoaffective disorder really exist? A systematic review of the studies that compared schizoaffective disorder with schizophrenia or mood disorders. *J Affect Disord* 2008; 106:209-217.
- Christensen J, Pedersen MG, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Vestergaard M. Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study. *Lancet* 2009; 373:1105-1110.
- Chudal R, Brown AS, Gissler M, Suominen A, Sourander A. Is maternal smoking during pregnancy associated with bipolar disorder in offspring? *J Affect Disord* 2015; 171:132-136.
- Chudal R, Gissler M, Sucksdorff D, Lehti V, Suominen A, Hinkka-Yli-Salomäki S, Brown AS, Sourander A. Parental age and the risk of bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2014a; 16:624-632.
- Chudal R, Sourander A, Polo-Kantola P, Hinkka-Yli-Salomäki S, Lehti V, Sucksdorff D, Gissler M, Brown AS. Perinatal factors and the risk of bipolar disorder in Finland. *J Affect Disord* 2014b; 155:75-80.
- Clarke MC, Tanskanen A, Huttunen MO, Clancy M, Cotter DR, Cannon M. Evidence for shared susceptibility to epilepsy and psychosis: a population-based family study. *Biol Psychiatry* 2012; 71:836-839.
- Corey LA, Pellock JM, Kjeldsen MJ, Nakken KO. Importance of genetic factors in the occurrence of epilepsy syndrome type: a twin study. *Epilepsy Res* 2011; 97:103-111.
- Cousins DA, Butts K, Young AH. The role of dopamine in bipolar disorder. *Bipolar disord* 2009; 11:787-806.
- Daniels JL, Forssen U, Hultman CM, Cnattingius S, Savitz DA, Feychting M, Sparen P. Parental psychiatric disorders associated with autism spectrum disorders in the offspring. *Pediatrics* 2008; 121: e1357-1362.
- Dean BB, Gerner D, Gerner RH. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and healthcare costs and utilization in bipolar disorder. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:139-154.
- Dean K, Stevens H, Mortensen PB, Murray RM, Walsh E, Pedersen CB. Full spectrum of psychiatric outcomes among offspring with parental history of mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:822-829.
- de Barros JLV, Barbosa IG, Salem H, Rocha NP, Kummer A, Okusaga OO, Soares JC, Teixeira AL. Is there any association between *Toxoplasma gondii* infection and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2017; 209:59-65.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd edition (DSM-III). American Psychiatric Association, Washington DC, 1980.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd edition, revised (DSM-III-R). American Psychiatric Association, Washington DC, 1987.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition (DSM-IV). American Psychiatric Association, Washington DC, 1994.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition (DSM-V). American Psychiatric Association, Washington DC, 2013.
- Diflorio A, Jones I. Is sex important? Gender differences in bipolar disorder. *Int Rev Psychiatry*. 2010; 22:437-452.
- Dilsaver SC, Benazzi F, Oedegaard KJ, Fasmer OB, Akiskal HS. Is a family history of bipolar disorder a risk factor for migraine among affectively ill patients? *Psychopathology* 2009; 42:119-123.

- Dubovsky SL, Thomas M, Hijazi A, Murphy J. Intracellular calcium signalling in peripheral cells of patients with bipolar affective disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1994; 243:229-234.
- Eisemann M. Social class and social mobility in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73:399-402.
- Endicott J, Nee J, Andreasen N, Clayton P, Keller M, Coryell W. Bipolar II. Combine or keep separate? *J Affect Disord* 1985; 8:17-28.
- Ettinger AB, Reed ML, Goldberg JF, Hirschfeld RM. Prevalence of bipolar symptoms in epilepsy vs other chronic health disorders. *Neurology* 2005; 65:535-540.
- Feldman JM, Ortega AN, Koinis-Mitchell D, Kuo AA, Canino G. Child and family psychiatric and psychological factors associated with child physical health problems: results from the Boricua Youth Study. *J Nerv Ment Dis* 2010; 198:272-279.
- First MB, Anthony JC, Tepper S, Dryman A. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Research Version, Nonpatient Edition (SCID-I/NP). 2001. Biomethrics Research, New York State Psychiatric Institute, New York.
- Ford RP, Tappin DM, Schluter PJ, Wild CJ. Smoking during pregnancy: how reliable are maternal self reports in New Zealand? *J Epidemiol Community Health* 1997; 51:246-251.
- Forstner AJ, Hecker J, Hofmann A, Maaser A, Reinbold CS, Mühleisen TW, Leber M, Strohmaier J, Degenhardt F, Treutlein J ym. Identification of shared risk loci and pathways for bipolar disorder and schizophrenia. *PLoS One* 2017; 12: e0171595.
- Forty L, Ulanova A, Jones L, Jones I, Gordon-Smith K, Fraser C, Farmer A, McGuffin P, Lewis CM, Hosang GM ym. Comorbid medical illness in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2014; 205:465-472.
- Frans EM, Sandin S, Reichenberg A, Lichtenstein P, Långström N, Hultman CM. Advancing paternal age and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65:1034-1040.
- Gamble JM. An introduction to the fundamentals of cohort and case-control studies. *Can J Hosp Pharm* 2014; 67:366-372.
- Goldstein BI, Shamseddeen W, Axelson DA, Kalas C, Monk K, Brent DA, Kupfer DJ, Birmaher B. Clinical, demographic, and familial correlates of bipolar spectrum disorders among offspring of parents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49:388-396.
- Goldstein BI, Schaffer A, Wang S, Blanco C. Excessive and premature new-onset cardiovascular disease among adults with bipolar disorder in the US NESARC cohort. *J Clin Psychiatry* 2015; 76:163-169.
- Gordon-Smith K, Forty L, Chan C, Knott S, Jones I, Craddock N, Jones LA. Rapid cycling as a feature of bipolar disorder and comorbid migraine. *J Affect Disord* 2015; 175:320-324.
- Gottesman II, Laursen TM, Bertelsen A, Mortensen PB. Severe mental disorders in offspring with 2 psychiatrically ill parents. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:252-257.
- Green EK, Gorzeva D, Jones I, Jones L, Kirov G, Caesar S, Gordon-Smith K, Fraser C, Forty L, Russell E ym. The bipolar disorder risk allele at CACNA1C also confers risk of major depression and of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2010; 15:1016-1022.
- Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet* 2002; 359:341-345.
- Hamdani N, Daban-Huard C, Lajnef M, Richard JR, Delavest M, Godin O, Le Guen E, Vederine FE, Lépine JP, Jamain S ym. Relationship between *Toxoplasma gondii* infection and bipolar disorder in a French sample. *J Affect Disord* 2013; 148:444-448.
- Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia* 2007; 27:1295-1300.
- Haukka J, Suvisaari J, Varilo T, Lönnqvist J. Regional variation in the incidence of schizophrenia in Finland: a study of birth cohorts born from 1950 to 1969. *Psychol Med* 2001; 31:1045-1053.
- Helenius D, Jørgensen PM, Steinhausen H-C. A three generations nation-wide population study of family load estimates in bipolar disorder with different age at onset. *J Affect Disord* 2013; 15:146-151.
- Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, Keck PE, Lewis L, McElroy SL, McNulty JP, Wagner KD. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:53-59.

- Hitiritis N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res* 2007; 75:192-196.
- Hsieh MH, Tang CH, Hung ST, Lee IH, Lin YJ, Yang YK. Comorbid prevalence of alcohol dependence, substance abuse, and external cause of injury in patients with bipolar disorder in a nationwide representative sample in Taiwan. *Bipolar Disord* 2012; 14:677-679.
- Hämäläinen J, Isometsä E, Laukkala T, Kaprio J, Poikolainen K, Heikkinen M, Lindeman S, Aro H. Use of health services for major depressive episode in Finland. *J Affect Disord* 2004; 79:105-12.
- Hämäläinen J, Isometsä E, Sihvo S, Pirkola S, Kiviruusu O. Use of health services for major depressive and anxiety disorders in Finland. *Depress Anxiety* 2008; 25:27-37.
- International classification of diseases, 8th edition (ICD-8). World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1967.
- International classification of diseases, 9th edition (ICD-9). World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1977.
- International classification of diseases, 10th edition (ICD-10). World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1992.
- Jerrell JM, McIntyre RS, Tripathi A. A cohort study of the prevalence and impact of comorbid medical conditions in pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2010; 71:1518-1525.
- Jette N, Patten S, Williams J, Becker W, Wiebe S. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders – a national population-based study. *Headache* 2007; 48:501-516.
- Jidda MS, Wakil MA, Ibrahim AW, Mohammed AO. An investigation into the relationship between first-degree relatives of bipolar affective disorder and (idiopathic) epilepsy in a sub-Saharan African population. *J Affect Disord* 2014; 161:84-86.
- Jokiranta E, Brown AS, Heinimaa M, Cheslack-Postava K, Suominen A, Sourander A. Parental psychiatric disorders and autism spectrum disorders. *Psychiatry Res* 2013; 207:203-211.
- Jun-O'Connell AH, Butala A, Morales IB, Henninger N, Deligiannidis KM, Byatt N, Ionete C. The prevalence of bipolar disorders and association with quality of life in a cohort of patients with multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2017; 29:45-51.
- Kanner AM, Byrne R, Chicharro A, Wu J, Frey M. A lifetime psychiatric history predicts a worse seizure outcome following temporal lobectomy. *Neurology* 2009; 72:793-799.
- Kapczynski F, Vieta E, Andreatza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, Kauer-Sant'anna M, Grassi-Oliveira R, Post RM. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32:675-692.
- Kendler KS, Pedersen N, Johnson L, Neale MC, Mathé AA. A pilot Swedish twin study of affective illness, including hospital- and population-ascertained subsamples. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:699-700.
- Kessler RC, Abelson J, Demler O, Escobar JI, Gibbon M, Guyer ME, Howes MJ, Jin R, Vega WA, Walters EE ym. Clinical calibration of *DSM-IV* diagnoses in the World Mental Health (WMH) version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (WMHCIDI). *Int J Methods Psychiatr Res* 2004; 13:122-139.
- Kessler RC, Brown RL, Broman CL. Sex differences in psychiatric help-seeking: Evidence from four large-scale surveys. *J Health Soc Behav* 1981; 22:49-64.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:8-19.
- Khalsa HM, Salvatore P, Hennen J, Baethge C, Tohen M, Baldessarini RJ. Suicidal events and accidents in 216 first-episode bipolar I disorder patients: predictive factors. *J Affect Disord* 2008; 106:179-184.
- Kieseppä T, Partonen T, Haukka J, Kaprio J, Lönnqvist J. High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1814-1821.
- Kjeldsen MJ, Kyvik KO, Christensen K, Friis ML. Genetic and environmental factors in epilepsy: a population-based study of 11900 Danish twin pairs. *Epilepsy Res* 2011; 44:167-178.

- Korkeila JA, Lehtinen V, Tuori T, Helenius H. Regional differences in the use of psychiatric hospital beds in Finland: a national case-register study. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 98:193-199.
- Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, Cluss PA, Houck PR, Stapf DA. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:120-125.
- Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:1376-1381.
- Lang JM, Lieberman E, Cohen A. A comparison of risk factors for preterm labor and term small-for-gestational-age birth. *Epidemiology* 1996; 7:369-376.
- Lapalme M, Hodgins S, LaRoche C. Children of parents with bipolar disorder: a metaanalysis of risk for mental disorders. *Can J Psychiatry* 1997; 42:623-631.
- Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM, Vestergaard M, Vingaard Olesen A, Agerbo E, Schendel D, Thorsen P, Mortensen PB. Risk factors for autism: Perinatal factors, parental psychiatric history and socioeconomic status. *A J Epidemiol* 2005; 161:916-925.
- Larsson S, Lorentzen S, Mork E, Barrett EA, Steen NE, Lagerberg TV, Berg AO, Aminoff SR, Agartz I, Melle I, Andreassen OA. Age at onset of bipolar disorder in a Norwegian catchment area sample. *J Affect Disord* 2010; 124:174-177.
- Laursen TM, Labouriau R, Licht RW, Bertelsen A, Munk-Olsen T, Mortensen PB. Family history of psychiatric illness as a risk factor for schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:841-848.
- Laursen TM, Munk-Olsen T, Nordentoft M, Mortensen PB. A comparison of selected risk factors for unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia from a Danish population-based cohort. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1673-1681.
- Lehtinen V, Joukamaa M, Lahtela K, Raitasalo R, Jyrkinen E, Maatela J, Aromaa A. Prevalence of mental disorders among adults in Finland: basic results from the Mini Finland Health Survey. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81:418-425.
- Le-Niculescu H, Balaraman Y, Patel SD, Ayalew M, Gupta J, Kuczenski R, Shekhar A, Schork N, Geyer MA, Niculescu AB. Convergent functional genomics of anxiety disorders: translational identification of genes, biomarkers, pathways and mechanisms. *Transl Psychiatry*. 2011 May; 1(5): e9.
- Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:454-463.
- Lewis G, David A, Andréasson S, Allebeck P. Schizophrenia and city life. *Lancet* 1992; 340:137-140.
- Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, Hultman CM. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009; 373:234-239.
- Mahmood T, Romans S, Silverstone T. Prevalence of migraine in bipolar disorder. *J Affect Disord* 1999; 52:239-241.
- Mahmood T, Silverstone T. Serotonin and bipolar disorder. *J Affect Disord* 2001; 66:1-11.
- Malaspina D, Harlap S, Fennig S, Heiman D, Nahon D, Feldman D, Susser ES. Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:361-367.
- Malhi GS, Green M, Fagiolini A, Peselow ED, Kumari V. Schizoaffective disorder: diagnostic issues and future recommendations. *Bipolar Disord* 2008; 10:215-230.
- Malhotra D, McCarthy S, Michaelson JJ, Vacic V, Burdick KE, Yoon S, Cichon S, Corvin A, Gershon ES ym. High frequencies of de novo CNVs in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuron* 2011; 72:951-963.
- Mantere O, Suominen K, Leppämäki S, Valtonen H, Arvilommi P, Isometsä E. The clinical characteristics of DSM-IV bipolar I and II disorders: baseline findings from the Jorvi Bipolar Study (JoBS). *Bipolar Disord* 2004; 6:395-405.
- Marmorstein NR, Iacono WG, Markey CN. Parental psychopathology and migraine headaches among adolescent girls. *Cephalalgia* 2009; 29:38-47.

- Martin RC, Faught E, Richman J, Funkhouser E, Kim Y, Clements K, Pisu M. Psychiatric and neurologic risk factors for incident cases of new-onset epilepsy in older adults: data from U.S. Medicare beneficiaries. *Epilepsia* 2014; 55:1120-1127.
- Mazza M, Di Nicola M, Della Marca G, Janiri L, Bria P, Mazza S. Bipolar disorder and epilepsy: a bidirectional relation? Neurobiological underpinnings, current hypotheses, and future research directions. *Neuroscientist* 2007; 13:392-404.
- McEwen BS. Mood disorders and allostatic load. *Biol Psychiatry* 2003; 54:200-207.
- McGuffin P, Rijsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:497-502.
- McIntyre RS, Konarski JZ, Wilkins K, Bouffard B, Soczynska JK, Kennedy SH. The prevalence and impact of migraine headache in bipolar disorder: results from the Canadian Community Health Survey. *Headache* 2006; 46:973-982.
- McIntyre RS, Soczynska JK, Beyer JL, Woldeyohannes HO, Law CW, Miranda A, Konarski JZ, Kennedy SH. Medical comorbidity in bipolar disorder: re-prioritizing unmet needs. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20:406-416.
- Meaney MJ, Szyf M. Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues Clin Neurosci* 2005; 7:103-123.
- Menezes PR, Lewis G, Rasmussen F, Zammit S, Sipos A, Harrison GL, Tynelius P, Gunnell D. Paternal and maternal ages at conception and risk of bipolar affective disorder in their offspring. *Psychol Med* 2010; 40:477-485.
- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:543-552.
- Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:849-853.
- Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC, Andrade LH, Hu C, Karam EG ym. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:241-251.
- Morgan VA, Croft ML, Valuri GM, Zubrick SR, Bower C, McNeil TF, Jablensky AV. Intellectual disability and other neuropsychiatric outcomes in high-risk children of mothers with schizophrenia, bipolar disorder and unipolar major depression. *Br J Psychiatry* 2012; 200:282-289.
- Morriss R, Mohammed FA. Metabolism, lifestyle and bipolar affective disorder. *J Psychopharmacol* 2005; 19(6 Suppl):94-101.
- Mortensen PB, Pedersen M, Melbye M, Mors O, Ewald H. Individual and familial risk factors for bipolar affective disorders in Denmark. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:1209-1215.
- Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, Mors H, Andersen PK, Melbye M. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med* 1999; 340:603-608.
- Nosarti C, Reichenberg A, Murray RM, Cnattingius S, Lambe MP, Yin L, MacCabe J, Rifkin L, Hultman CM. Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: E1-8.
- O'Donovan MC, Craddock NJ, Owen MJ. Genetics of psychosis; insights from views across the genome. *Hum Genet* 2009; 126:3-12.
- Oedegaard KJ, Greenwood TA, Johansson S, Jacobsen KK, Halmoy A, Fasmer OB, Akiskal HS, The Bipolar Genome Study (BiGS), Haavik J, Kelsøe JR. A genome-wide association study of bipolar disorder and comorbid migraine. *Genes Brain Behav* 2010a; 9:673-680.
- Oedegaard KJ, Greenwood TA, Lunde A, Fasmer OB, Akiskal HS, Kelsøe JR, NIMH Genetics Initiative Bipolar Disorder Consortium. A genome-wide linkage study of bipolar disorder and comorbid migraine: Replication of migraine linkage on chromosome 4q24, and suggestion of an

- overlapping susceptibility region for both disorders on chromosome 20p11. *J Affect Disord* 2010b; 122:14-26.
- Øgendahl BK, Agerbo E, Byrne M, Licht RW, Eaton WW, Mortensen PB. Indicators of fetal growth and bipolar disorder: a Danish national register-based study. *Psychol Med* 2006; 36:1219-1224.
- Ottman R, Lipton RB, Ettinger AB, Cramer JA, Reed ML, Morrison A, Wan GJ. Comorbidities of epilepsy: Results from the epilepsy comorbidities and health (EPIC) survey. *Epilepsia* 2011; 52:308-315.
- Ouellet-Morin I, Robitaille MP, Langevin S, Cantave C, Brendgen M, Lupien SJ. Enduring effect of childhood maltreatment on cortisol and heart rate responses to stress: The moderating role of severity of experiences. *Dev Psychopathol* 2018; 2:1-12.
- Peen J, Schoevers RA, Beekman AT, Dekker J. The current status of urban-rural differences in psychiatric disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121:84-93.
- Peroutka SJ. Dopamine and migraine. *Neurology* 1997; 49:650-656.
- Peroutka SJ. What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. *Curr Pain Headache Rep* 2014; 18:454.
- Perroud N, Dayer A, Piguët C, Nallet A, Favre S, Malafosse A, Aubry JM. Childhood maltreatment and methylation of the glucocorticoid receptor gene NR3C1 in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2014; 204:30-35.
- Perälä J, Saarni SI, Ostamo A, Pirkola S, Haukka J, Härkänen T, Koskinen S, Lönnqvist J, Suvisaari J. Geographic variation and sociodemographic characteristics of psychotic disorders in Finland. *Schizophr Res* 2008; 106:337-347.
- Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, Partonen T, Tuulio-Henriksson A, Hintikka J, Kiesepää T ym. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:19-28.
- Prandovszky E, Gaskell E, Martin H, Dubey JP, Webster JP, McConkey GA. The neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* increases dopamine metabolism. *PLoS One* 2011 ;6(9): e23866.
- Quinn PD, Rickert ME, Weibull CE, Johansson ALV, Lichtenstein P, Almqvist C, Larsson H, Iliadou AN, D'Onofrio BM. Association between maternal smoking during pregnancy and severe mental illness in offspring. *JAMA Psychiatry* 2017; 74:589-596.
- Ratcliffe GE, Enns MW, Jacobi F, Belik SL, Sareen J. The relationship between migraine and mental disorders in a population-based sample. *Gen Hosp Psychiatry* 2009; 31:14-19.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990; 264:2511-2518.
- Reiter FS, Veiby G, Bjørk MH, Engelsen BA, Daltveit AK, Gilhus NE. Psychiatric comorbidity, social aspects and quality of life in a population-based cohort of expecting fathers with epilepsy. *PLoS one* 2015; 10:e0144159.
- Romens SE, McDonald J, Svaren J, Pollak SD. Associations between early life stress and gene methylation in children. *Child Dev* 2015; 86:303-309.
- Samokhvalov AV, Irving H, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol consumption, unprovoked seizures, and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2010; 51:1177-1184.
- Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabarés-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother Psychosom* 2009; 78:285-297.
- Saunders EF, Nazir R, Kamali M, Ryan KA, Evans S, Langenecker S, Gelenberg AJ, McInnis MG. Gender differences, clinical correlates, and longitudinal outcome of bipolar disorder with comorbid migraine. *J Clin Psychiatry* 2014; 75:512-519.
- Saunders K, Merikangas K, Low NC, Von Korff M, Kessler RC. Impact of comorbidity on headache-related comorbidity. *Neurology* 2008; 70:538-547.
- Sayana P, Colpo GD, Simões LR, Giridharan VV, Teixeira AL, Quevedo J, Barichello T. A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. *J Psychiatr Res* 2017; 92:160-182.

- Sedgwick P. Prospective cohort studies: advantages and disadvantages. *BMJ* 2013; 347: f6726.
- Sedgwick P. Nested-case-control studies: advantages and disadvantages. *BMJ* 2014; 348: g1532.
- Smoller JW, Finn CT. Family, twin and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003; 123C:48-58.
- Song J, Bergen SE, Kuja-Halkola R, Larsson H, Landén M, Lichtenstein P. Bipolar disorder and its relation to major psychiatric disorders: a family-based study in the Swedish population. *Bipolar Disord* 2015; 17:184-193.
- Speckmann EJ, Straub H, Köhling R. Contribution of calcium ions to the generation of epileptic activity and antiepileptic calcium antagonism. *Neuropsychobiology* 1993; 27:122-126.
- Sund R. Quality of the Finnish Hospital Discharge Register: A systematic review. *Scand J Public Health* 2012; 40:505-515.
- Suominen K, Mantere O, Valtonen H, Arvilommi P, Leppämäki S, Paunio T, Isometsä E. Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar Disord* 2007; 9:698-705.
- Sutterland AL, Fond G, Kuin A, Koeter MW, Lutter R, van Gool T, Yolken R, Szoke A, Leboyer M, de Haan L. Beyond the association. *Toxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 132:161-179.
- Suzuki K, Kondo N, Sato M, Tanaka T, Ando D, Yamagata Z. Gender differences in the association between maternal smoking during pregnancy and childhood growth trajectories: multilevel analysis. *Int J Obes* 2011; 35:53-59.
- Talati A, Bao Y, Kaufman J, Shen L, Schaefer CA, Brown AS. Maternal smoking during pregnancy and bipolar disorder in offspring. *Am J Psychiatry* 2013; 170:1178-1185.
- Tautiluokitus 1969. Lääkintöhallitus. Valtion painatuskeskus, Helsinki, 1969.
- Tautiluokitus 1987. Osa 1 on systemaattinen osa, osa 2 on aakkosellinen hakemisto. Lääkintöhallitus. Valtion painatuskeskus, Helsinki, 1986.
- Tautiluokitus 1987. Osa 3: Mielenterveyden häiriöiden diagnostinen ja tilastollinen ohjeisto DSM-III-R. Lääkintöhallitus. Valtion painatuskeskus, Helsinki, 1989.
- Thompson JM, Clark PM, Robinson E, Becroft DM, Pattison NS, Glavish N, Pryor JE, Wild CJ, Rees K, Mitchell EA. Risk factors for small-for-gestational-age babies: The Auckland Birthweight Collaborative Study. *J Paediatr Child Health* 2001; 37:369-375.
- Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res* 1997; 28:1-38.
- Tran DP, Spierings EL. Headache and insomnia: their relation reviewed. *Cranio* 2013; 31:165-170.
- Tsuchiya KJ, Agerbo E, Byrne M, Mortensen PB. Higher socio-economic status of parents may increase risk for bipolar disorder in the offspring. *Psychol Med* 2004; 34:787-793.
- Tsuchiya KJ, Agerbo E, Mortensen PB. Parental death and bipolar disorder: a robust association was found in early maternal suicide. *J Affect Disord* 2005; 86:151-159.
- Van Os J, Hanssen M, Bijl RV, Vollebergh W. Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms: an urban-rural comparison. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:663-668.
- Vassos E, Agerbo E, Mors O, Pedersen CB. Urban-rural differences in incidence rates of psychiatric disorders in Denmark. *Br J Psychiatry* 2016; 208:435-440.
- Vreeker A, Boks MPM, Abramovic L, Verkooijen S, van Bergen AH, Hillegers MHJ, Spijker AT, Hoencamp E, Regeer EJ, Riemersma-Van der Lek RF ym. High educational performance is distinctive feature of bipolar disorder: a study on cognition in bipolar disorder, schizophrenia patients, relatives and controls. *Psychol Med* 2016; 46:807-818.
- Walters AB, Hamer JD, Smitherman TA. Sleep disturbance and affective comorbidity among episodic migraineurs. *Headache* 2014; 54:116-124.
- Wang PS, Berglund P, Olfson M, Pincus HA, Wells KB, Kessler RC. Failure and delay in initial treatment contact after first onset of mental disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:603-613.
- Watson S, Gallagher P, Ritchie JC, Ferrier IN, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2004; 184:496-502.

- Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci.* 2004; 7:847-854.
- Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE. Sleep reduction as a final common pathway in the genesis of mania. *Am J Psychiatry* 1987; 144:201-204.
- Weissman MM, Leaf PJ, Tischler GL, Blazer DG, Karno M, Livingston Bruce M, Florio LP. Affective disorders in five United States communities. *Psychol Med* 1988; 18:141-153.
- Williams HJ, Craddock N, Russo G, Hamshere ML, Moskvina V, Dwyer S, Smith RL, Green E, Grozeva D, Holmans P *ym*. Most genome-wide significant susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder reported to date cross-traditional diagnostic boundaries. *Hum Mol Genet* 2011; 20:387-391.
- Wotton CJ, Goldacre MJ. Record-linkage studies of the coexistence of epilepsy and bipolar disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014; 49:1483-1488.
- Wu MK, Wang HY, Chen YW, Lin PY, Wu CK, Tseng PT. Significantly higher prevalence rate of asthma and bipolar disorder co-morbidity: A meta-analysis and review under PRISMA Guidelines. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3217.
- Yeh CC, Chen TL, Hu CJ, Chiu WT, Liao CC. Risk of epilepsy after traumatic brain injury: a retrospective population-based cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:441-445.
- Zobel A, Wellmer J, Schulze-Rauschenbach S, Pfeiffer U, Schnell S, Elger C, Maier W. Impairment of inhibitory control of the hypothalamic pituitary adrenocortical system in epilepsy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254:303-311.

Liitteet

Liite 1. Tapausten ja verrokkien syntymäpaikan määritelmä.

Taustaa: Läänit olivat valtionhallinnon aluejako Suomessa vuodesta 1634 vuoteen 2009. Vuonna 1997 toteutettiin lääniuudistus, joka vähensi läänien määrän kahdestatoista kuuteen. Tämä läänijako oli voimassa siihen asti, kunnes läänit 1.1.2010 lakkautettiin.

Tässä tutkimuksessa olemme määritelleet syntymäpaikan jakamalla Suomen neljään alueeseen: Etelä-Suomi, Länsi-Suomi, Itä-Suomi ja Pohjois-Suomi. Alueiden määrittelyn pohjana on käytetty vuosina 1997–2009 voimassa ollutta läänijakoa. Taulukossa on myös esitetty, mihin nykyiset 19 maakuntaa tässä syntymäpaikkamäärittelyssä sijoittuvat (Suomen maakuntien lukumäärä väheni yhdeksääntoista vuonna 2011 tehdyn maakuntajaon myötä).

Syntymäpaikka	Läänit (v. 1997-2009)	Nykyiset maakunnat
Etelä-Suomi	Etelä-Suomen lääni	Uusimaa Kanta-Häme Päijät-Häme Kymenlaakso Etelä-Karjala
Länsi-Suomi	Länsi-Suomen lääni Ahvenanmaa	Varsinais-Suomi Satakunta Pirkanmaa Keski-Suomi Etelä-Pohjanmaa Keski-Pohjanmaa Pohjanmaa Ahvenanmaa
Itä-Suomi	Itä-Suomen lääni	Etelä-Savo Pohjois-Savo Pohjois-Karjala
Pohjois-Suomi	Lapin lääni Oulun lääni	Lappi Pohjois-Pohjanmaa Kainuu

Liite 2. Vanhempien psykiatristen sairauksien luokittelu.

	ICD-10 (vuodesta 1996, jatkuen)	ICD-9 (1987-1995)	ICD-8 (1969-1986)
Skitsofrenia ja skitsofreniasukuiset psykoosit	F20 Skitsofrenia, F21 Skitsotyypinen häiriö, F22 Harhaluuloisuushäiriöt, F23 Akuutit ja ohimenevät psykoottiset häiriöt, F24 Indusoitunut harhaluuloisuus, F25 Skitsoaffektiiviset häiriöt, F28 Muu ei-elimellinen psykoottinen häiriö, F29 Määrittämätön ei-elimellinen psykoottinen häiriö Alaluokka Muut ei-affektiiviset psykoosit : F21, F22, F23, F24, F28, F29	295, 297, 2989X, 3012C Alaluokka Muut ei-affektiiviset psykoosit : 2954A, 297, 2989X, 3012C	295, 297, 298.20, 298.30, 298.99, 299 Alaluokka Muut ei-affektiiviset psykoosit : 295.40, 295.50, 297, 298.20, 298.30, 298.99, 299
Kaksisuuntainen mielialahäiriö	F31	2962A-G, 2963A-G, 2964A-G, 2967A	296.10, 296.30
Muut mielialahäiriöt	F30 Maaninen episodi, F32 Masennustila, F33 Toistuva masennus, F34 Pitkäaikaiset mielialahäiriöt (syklotymia ja dystymia), F38 Muut mielialahäiriöt, F39 Määrittämätön mielialahäiriö	2961A-G, 2968A, 3004A, 2988A	296 (poislukien 296.10 ja 296.30), 298.00, 298.10, 300.41
Ahdistuneisuushäiriöt	F40 Pelko-oireiset (foobiset) ahdistuneisuushäiriöt, F41 Muut ahdistuneisuushäiriöt (pois lukien F41.2), F42 Pakko-oireinen häiriö	3000A, 3000B, 3000C, 3002B, 3002C, 3002D, 3002X, 3003A	300.00, 300.20, 300.30
Muut neuroottiset, persoonallisuushäiriöt ja ei-psykoottiset häiriöt	F41.2 Sekamuotoinen ahdistus- ja masennustila, F43 Reaktiot vaikeaan stressiin ja sopeutumishäiriöt, F44 Dissosiaatiohäiriöt, F45 Elimellisoireiset (somatoformiset) häiriöt, F48 Muut neuroottiset häiriöt, F50 Syömishäiriöt, F51 Ei-elimelliset unihäiriöt, F52 Ei-elimelliset sukupuoliset toimintahäiriöt, F53 Muualla luokitattomat lapsivuodeajan mielenterveys- ja käytöshäiriöt, F55 Riippuvuutta aiheuttamattomien aineiden väärinkäyttö, F59 Fysiologisiin häiriöihin ja ruumiillisiin tekijöihin liittyvät määrittämättömät käytösoireyhtymät, F60 Persoonallisuushäiriöt, F61 Sekamuotoiset ja muut persoonallisuushäiriöt, F62 Pitkäaikaiset persoonallisuuden muutokset, jotka eivät aiheudu aivovauriosta tai aivosairaudesta, F63 Käytös- ja hillitsemishäiriöt, F64 Sukupuoli-identiteetin häiriöt, F65 Sukupuoliset kohdehäiriöt, F66 Sukupuoliseen kehitykseen ja suuntautumiseen liittyvät psyykkiset häiriöt ja käytöshäiriöt, F68 Muut aikuisiän persoonallisuus- ja käytöshäiriöt, F69 Määrittämätön aikuisiän persoonallisuus- ja käytöshäiriö, F99 Tarkemmin määrittämätön mielenterveyden häiriö	300-302 (poislukien 3000A, 3000B, 3000C, 3002B, 3002C, 3002D, 3002X, 3003A, 3004A ja 3012C), 3071A, 3074A, 3074F, 3074H, 3075A, 3075B, 3075C, 3075E, 3078A, 3079X, 309 (poislukien 3092A, 3092B, 3093A ja 3094A), 312 (poislukien 3120A ja 3123D)	300-302, (poislukien 300.00, 300.20, 300.30 ja 300.41), 305, 306.40, 306.50, 306.98, 307.99

Päihdehäiriöt	F10 Alkoholin käytön aiheuttamat elimelliset aivo-oireyhtymät ja käyttäytymisen häiriöt, F11 Opioidien käytön aiheuttamat elimelliset aivo-oireyhtymät ja käyttäytymisen häiriöt, F12 Kannabinoideiden käytön aiheuttamat elimelliset aivo-oireyhtymät ja käyttäytymisen häiriöt, F13 Rauhoittavien lääkkeiden ja unilääkkeiden käytön aiheuttamat elimelliset aivo-oireyhtymät ja käyttäytymisen häiriöt, F14 Kokaiinin käytön aiheuttamat elimelliset aivo-oireyhtymät ja käyttäytymisen häiriöt, F15 Muiden piristeiden käytön aiheuttamat elimelliset aivo-oireyhtymät ja käyttäytymisen häiriöt, F16 Hallusinogeenien käytön aiheuttamat elimelliset aivo-oireyhtymät ja käyttäytymisen häiriöt, F17 Tupakan käytön aiheuttamat elimelliset aivo-oireyhtymät ja käyttäytymisen häiriöt, F18 Liuotinaineiden käytön aiheuttamat elimelliset aivo-oireyhtymät ja käyttäytymisen häiriöt, F19 Useiden lääkeaineiden ja muiden psyykkisiin toimintoihin vaikuttavien aineiden käytön aiheuttamat elimelliset aivo-oireyhtymät ja käyttäytymisen häiriöt	303-305, 291-292	303-304, 291, 294.30
Yleensä lapsuusiässä alkavat häiriöt	F70-79 Älyllinen kehitysvammaisuus, F80 Puheen ja kehityksen häiriöt, F81 Oppimiskyvyn häiriöt, F82 Motoriikan kehityshäiriö, F83 Monimuotoiset kehityshäiriöt, F84.0 Lapsuusiän autismi, F84.1 Epätyypillinen autismi, F84.4 Älylliseen kehitysvammaisuuteen ja kaavamaisiin liikkeisiin liittyvä hyperaktiivisuus häiriö, F84.5 Aspergerin oireyhtymä, F84.9 Määrittämätön lapsuusiän laaja-alainen kehityshäiriö, F88 Muu psyykinen kehityshäiriö, F89 Määrittämätön psyykinen kehityshäiriö, F90 Hyperkiineettiset häiriöt, F91 Käytöshäiriöt, F92 Samanaikaiset käytös- ja tunnehäiriöt, F93 Lapsuudessa alkavat tunne-elämän häiriöt, F94 Lapsuudessa tai nuoruusiässä alkavat sosiaalisen vuorovaikutuksen häiriöt, F95 Nykimishäiriöt, F98 Muut tavallisesti lapsuudessa tai nuoruusiässä alkavat toiminto- ja tunnehäiriöt	299, 313-315, 317-319, 3120A, 3123D, 3070A, 3070B, 3072A, 3072B, 3072C, 3072D, 3073A, 3074G, 3075D, 3076A, 3076B, 3076C, 3077A, 3092A, 3092B, 3093A, 3094A	306.00, 306.10, 306.20, 306.30, 306.60, 306.70, 308.99, 310-315



**TURUN
YLIOPISTO**

ISBN 978-951-29-7783-3 (Painettu)
ISBN 978-951-29-7784-0 (Sähköinen)
ISSN 0082-6995 (Painettu/Print)
ISSN 2343-3205 (Verkkajulkaisu/Online)