

DEPRESSIOLÄÄKITYS,  
KELAN KORVAAMA PSYKOTERAPIA JA KOGNITIO  
ELÄMÄNAIKAISTA MASENNUSOIREILUA KOKENEILLA  
- Syntymäaikaisten riskitekijöiden merkitys

Outi Maaria Linnoinen  
Pro gradu tutkielma  
Psykologia  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Maaliskuu 2019  
Ohjaajat: Annamari Tuulio-  
Henriksson & Laura Hokkanen  
Tutkimusprojekti: KOPUTUS



Tiedekunta/Osasto Lääketieteellinen tiedekunta/ Psykologian ja logopedian osasto		Laitos
Tekijä Maaria Linnoinen		
Työn nimi Depressiolääkitys, Kelan korvaama psykoterapia ja kognitio elämänaikaista masennusoireilua kokeneilla – Syntymäaikaisten riskitekijöiden merkitys		
Oppiaine Psykologia		
Työn laji Pro gradu-tutkielma	Aika Maaliskuu 2019	Sivumäärä 51
Tiivistelmä <p><i>Tavoitteet.</i> Syntymäaikaista riskitekijöistä erityisesti pienipainoisuus saattaa lisätä riskiä sairastua depressioniin. Syntymäaikaisten riskitekijöiden merkitystä depression hoidon ja kuntoutuksen saamisessa sekä depressioniin liittyvissä kognition puutoksissa on tutkittu vähän. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää elämänaikaista masennusoireilua kokeneiden depressiolääkityksen käyttöä, Kelan korvaaman psykoterapian saamista ja kognitiota syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä ja verrokkiryhmässä.</p> <p><i>Menetelmät.</i> Tutkimuksen aineisto oli osa Kognition pitkäaikaistutkimuksen (KOPUTUS) 40-vuotisseurantaa. Osallistujista 67 kuului syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmään ja 20 verrokkiryhmään. Kaikki osallistujat (n = 87) olivat kokeneet elämänaikaista masennusoireilua. Elämänaikainen masennusoireilu määriteltiin elämänaikaiseksi depressioksi ja/tai ajankohtaisiksi masennusoireiksi (DEPS ≥ 9). Depressiolääkityksen käyttöä ja Kelan korvaaman psykoterapian saamista vertailtiin ryhmissä <math>\chi^2</math>-riippumattomuustesteillä. Kognitiota arvioitiin useilla neuropsykologisilla arviointimenetelmillä. Ryhmien kognitiota vertailtiin tilastollisesti t-testeillä. Yleisimpien syntymäaikaisten riskitekijöiden ja koulutustason vaikutus kognitioon kontrolloitiin erillisillä varianssianalyseilla.</p> <p><i>Tulokset ja johtopäätökset.</i> Depressiolääkityksen käyttö oli syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä viitteellisesti yleisempää kuin verrokkiryhmässä, vaikkakaan ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Kelan korvaaman psykoterapian saamisessa ei ollut eroja ryhmissä. Syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä prosessointinopeus ja visuaalinen hahmottaminen oli heikompaa kuin verrokkiryhmässä. Pienipainoisuus liittyi heikompaan suoriutumiseen syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä. Lisäksi syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän matalampi koulutustaso selitti eroa ryhmien kognitiossa. Syntymäaikaiset riskitekijät voivat liittyä depressiolääkityksen käyttöön elämänaikaista masennusoireilua kokeneilla, mikä saattaa liittyä vakavampaan masennusoireiluun kuin verrokeilla. Elämänaikaista masennusoireilua kokeneiden psykoterapian saamiseen tai kognitioon syntymäaikailla riskitekijöillä ei vaikuta olevan suurta merkitystä.</p>		
Avainsanat Masennusoireet, depressio, depressiolääkitys, psykoterapia, kognitio, syntymäaikaiset riskitekijät		
Säilytyspaikka E-Thesis (opinnäytteet) <a href="http://ethesis.helsinki.fi">ethesis.helsinki.fi</a>		
Muita tietoja		



Faculty Faculty of Medicine		Department Department of Psychology and Logopedics	
Author Maaria Linnoinen			
Title Antidepressants, rehabilitative psychotherapy and cognition among adults with lifetime depressive symptoms – Perinatal risk cohort study			
Subject Psychology			
Level Master's thesis	Month and year March 2019	Number of pages 51	
Abstract <p><i>Objectives.</i> Perinatal risk factors, e.g. low birth weight, can increase risk for depression. Whether perinatal risks are linked to received treatment and rehabilitation of depression and cognitive deficits in depression is largely unknown. The aim of the study was to examine the use of antidepressants, received rehabilitative psychotherapy and cognition among adults with lifetime depressive symptoms by comparing whether they differ in the perinatal risk group and in the control group.</p> <p><i>Methods.</i> The study is part of a longitudinal birth cohort research project examining long-term effects of perinatal risk factors. The present sample included 67 adults with perinatal risk factors and 20 control adults. All of the participants (n = 87) had experienced lifetime depressive symptoms. Lifetime depressive symptoms were assessed by lifetime depression and/or current depressive symptoms (DEPS ≥ 9). The use of antidepressants and received rehabilitative psychotherapy were compared between groups by <math>\chi^2</math>-tests. Cognition was assessed with several neuropsychological tests and compared between groups by t-tests. The effects of the most prevalent perinatal risk factors and education on cognition was controlled by separate analyses of variance.</p> <p><i>Results and conclusions.</i> The use of antidepressants was indicatively more prevalent in the perinatal risk group, although no statistically significant difference was observed. No difference between groups was found in received rehabilitative psychotherapy. Processing speed and visual perceptual performance was significantly poorer in the perinatal risk group compared to the control group. Low birth weight was linked to poorer cognitive performance in the perinatal risk group. Furthermore, lower level of education in the perinatal risk group explained difference in cognitive performance. The results suggest that perinatal risk factor may be linked to more prevalent use of antidepressants, which may reflect more severe lifetime depressive symptoms compared to controls. Perinatal risk factors do not seem to be linked to received rehabilitative psychotherapy and cognitive performance among adults with lifetime depressive symptoms.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Lifetime depressive symptoms, depression, antidepressants, psychotherapy, cognition, perinatal risk factors			
Where deposited E-Thesis (opinnäytteet) <a href="https://ethesis.helsinki.fi">ethesis.helsinki.fi</a>			
Additional information			

# Sisällys

1. JOHDANTO .....	1
1.1. Depressio ja masennusoireet .....	2
1.1.1. Depression riskitekijät.....	4
1.1.2. Masennusoireet ja kognitio .....	5
1.2. Depression hoito ja kuntoutus .....	7
1.2.1. Depressiolääkityksen yhteys masennusoireisiin ja kognitioon.....	8
1.2.2. Psykoterapian yhteys masennusoireisiin ja kognitioon .....	9
1.2.3. Kelan korvaamat psykoterapiat.....	10
1.3. Syntymäaikaiset riskitekijät .....	11
1.3.1. Syntymäaikaisten riskitekijöiden yhteys masennusoireiluun ja depression .....	12
1.3.2. Syntymäaikaisten riskitekijöiden yhteys kognitiiviseen suoriutumiseen.....	13
1.4. Yhteenveto.....	15
1.5. Tutkimusongelmat.....	16
2. MENETELMÄT .....	17
2.1. Aineisto .....	17
2.2. Tutkimuksen lopullinen aineisto .....	19
2.3. Arviointimenetelmät.....	21
2.3.1. Depressiolääkityksen käyttö ja Kelan korvaama psykoterapia.....	21
2.3.2. Kognitiivinen suoriutuminen .....	22
2.4. Tilastolliset menetelmät .....	23
3. TULOKSET.....	25
3.1. Depressiolääkityksen käyttö ja Kelan korvaama psykoterapia .....	25
3.2. Kognitiivinen suoriutuminen.....	26
4. POHDINTA .....	28
4.1. Depressiolääkityksen käyttö ja Kelan korvaama psykoterapia .....	29
4.2. Kognitiivinen suoriutuminen.....	31
4.3. Tutkimuksen vahvuudet ja rajoitteet .....	34
4.4. Jatkotutkimuksen suuntia .....	35
4.5. Yhteenveto.....	36
LÄHTEET.....	38

## 1. JOHDANTO

Depressio on lähes kaikkialla maailmassa yksi kymmenestä eniten terveyttä ja toimintakykyä heikentävästä sairaudesta (Iburg, 2017). Suomessa se sijoittuu vertailussa seitsemänneksi (Iburg, 2017). Depressio heikentää työssä suoriutumista, lisää sairauspoissaoloja ja aiheuttaa siten inhimillisen kärsimyksen lisäksi myös suuria yhteiskunnallisia kustannuksia (de Graaf, Tuithof, Van Dorselaer & Ten Have, 2012). Suomessa depressio on yleisin määräraikaista työkyvyttömyyttä aiheuttava mielenterveyden häiriö nuorilla aikuisilla (18–34-v.) (Joensuu ym., 2016). Depression aiheuttamat työssä suoriutumisen vaikeudet voivat liittyä depression yhteydessä oleviin kognition puutoksiin (McIntyre ym., 2013). Kognition vaikeuksien on havaittu olevan merkittävin työkyvyn heikkenemistä selittävä tekijä myös kliinisistä masennusoireista toipuneilla (Woo, Rosenblat, Kakar, Bahk & McIntyre, 2016).

Työkyvyn heikkenemisestä aiheutuvien kustannusten vuoksi depression ennaltaehkäisy ja hoito voi olla kustannustehokasta (de Graaf ym., 2012). Depressiolääkityksellä voidaan lievittää masennusoireita (esim. Cipriani ym. 2018), ja mahdollisesti lievittää myös depressioniin liittyviä kognition vaikeuksia (Baune & Renger, 2014). Depression liittyvään työkyvyttömyyteen varhain aloitettu depressiolääkitys saattaa myös lyhentää poissaoloja työstä (Dewa, Hoch, Lin, Paterson & Goering, 2003). Suomessa Kansaneläkelaitoksen (Kela) korvaamaa kuntoutuspsykoterapiaa saaneiden työllisyyden on havaittu kasvaneen ja sairauspäiväraha-kausien esiintyvyyden vähentyneen (Aaltonen & Lind, 2008; Tuulio-Henriksson, Toikka, Heino & Laukkala, 2019). Masennusoireiden ja depression tunnistaminen on tärkeää, jotta depressiota sairastavien työ- ja toimintakykyä voidaan tukea oikea-aikaisella ja asianmukaisella hoidolla ja kuntoutuksella. On kuitenkin arvioitu, että Suomessa vain noin 41 % depressiota sairastavista nuorista aikuista (19–34 v.) saa asianmukaista hoitoa (Kasteenpohja, Marttunen, Aalto-Setälä, Perälä, Saarni & Suvisaari, 2015).

Depressioon sairastumiseen vaikuttavat monet tekijät. Syntymäaikaisista riskitekijöistä erityisesti pienipainoisuus voi olla yhteydessä myöhempään depressioniin sairastumiseen (De Mola, De França, de Avila Quevedo, & Horta, 2014). Lisäksi syntymäaikaiset riskitekijät voivat muuntaa depression ja kognition yhteyttä. Normaali-painoisina syntyneiden lapsuuden (8 v.) korkeamman älykkyyssosamäärän, joustavan älykkyyden ja kielellisen kyvykkyyden on havaittu olevan yhteydessä pienempään elämänaikaiseen depressioriskiin (29–36 v.) (Dobson, Schmidt, Saigal, Boyle, & Van Lieshout, 2016). Erittäin pienipainoisina syntyneiden lapsuuden älykkyydellä ei kuitenkaan ole ha-

vaittu yhteyttä elämänaikaiseen depressiorisktiin (Dobson ym., 2016). Erittäin pienipainoisina syntyneillä korkeampi älykkyys ei siis suojaa depressiolta samalla tavalla kuin normaalipainoisina syntyneillä.

### 1.1. Depressio ja masennusoireet

Depressio on mielialahäiriö, joka ICD-10-tautiluokituksessa jaetaan masennustilaan ja toistuvaan masennukseen (Terveystieteiden tutkimuskeskus, 2012). Masennustilaksi määritellään yksittäinen, ensimmäistä kertaa elämässä esiintynyt masennusjakso, joka on kestänyt vähintään kahden viikon ajan ja oireita on esiintynyt päivittäin. Toistuvan masennuksen diagnoosi edellyttää lisäksi aiemmin esiintynyttä masennusjaksoa ja nykyistä masennusvaihetta edeltänyttä vähintään kahden kuukauden jaksoa, jolloin masennusoireita ei ole esiintynyt. Depression diagnoosi edellyttää vähintään neljän masennusoireen esiintymistä ja se luokitellaan lieväksi, keskivaikeaksi tai vaikeaksi oireiden lukumäärän, laadun ja vaikeusasteen perusteella (Taulukko 1). Keskeisimpiä masennusoireita ovat masentunut mieliala, kiinnostuksen ja mielihyvän menettäminen sekä uupumus.

#### Taulukko 1.

##### *ICD-10-tautiluokituksen mukaiset depression oirekriteerit ja masennusoireet.*

Oirekriteerit	Masennusoireet
Vähintään kaksi oireista 1–3.	1. Masentunut mieliala 2. Kiinnostuksen ja mielihyvän menettäminen 3. Uupumus
Jokin tai jotkin oireista 4–10 niin, että oireita on yhteensä vähintään 4, kun oireet 1–3 lasketaan mukaan.	4. Itseluottamuksen tai itsearvostuksen menettäminen 5. Kohtuuton itsekritiikki tai perusteeton syyllisyydentunne 6. Toistuvat kuolemaan tai itsetuhoon liittyvät ajatukset tai itsetuhoisen käyttäytyminen 7. Keskittymiskyvyttömyyden tai päättämättömyyden tunne 8. Psykomotorinen muutos 9. Unihäiriöt 10. Ruokahalun tai painon muutos

Lievässä masennustilassa oireita esiintyy 4–5, keskivaikeassa 6–7 ja vaikeassa 8–10. Psykoottiseen masennusjaksoon liittyy lisäksi aistiharhoja, harhaluuloja, psykomotorista hidastumista tai sulkutila.

Taulukko on mukailtu lähteestä (*Depressio: Käypä hoito -suositus, 2016*).

Masennusoireiden seulontaan ja niiden vaikeusasteen arviointiin voidaan käyttää oirekyselyitä, joista Suomessa yleisimpiä ovat Hamiltonin depressioasteikko (Hamilton, 1960), Montgomery-Åsbergin depressioasteikko (MADRS) (Montgomery & Åsberg, 1979), Beckin depressioasteikko (BDI) (Beck, Ward, Mendelson, Mock & Erbaugh, 1961), DEPS-seula (Salokangas, Poutanen & Stengård, 1995) ja PHQ-9 -kysely (Patient Health Questionnaire) (Kroenke, Spitzer & Williams, 2001) (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2016). Oirekyselyiden pistemäärän ja validoitujen raja-arvojen avulla arvioidaan ajankohtaista masennusoireilua. Masennusoireiluksi voidaan määrittellä oirekyselyn kriittisen pistemäärän ylittävä oireiden määrä ja voimakkuus, mikä voi kuitenkin olla depression diagnostisia kriteerejä lievempää. Depressiodiagnoosi perustuu aina kuitenkin lääkärin tekemässä kliinisessä haastattelussa todettuihin oireisiin (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2016).

Suomessa depressiota esiintyy vuosittain noin 7,4 %:lla väestöstä (Markkula ym., 2015) ja kansainvälisellä tasolla depression vuosittainen esiintyvyys on noin 5 % (Bromet ym., 2011; Wittchen ym., 2011; Ferrari ym., 2013). Depression elämänaikainen esiintyvyys vaihtelee eri maissa noin 6,5–21,0 % välillä (Bromet ym., 2011). Useamman päivän tai pidempään kestänyttä elämänaikaista masennusoireilua esiintyy noin 12,0–33,6 %:lla väestöstä eri maissa (Bromet ym., 2011). Sekä depression että masennusoireilun elämänaikainen esiintyvyys on suurempaa korkean tulotason maissa kuin matalan tulotason maissa.

Yksittäinen masennusjakso kestää tavallisesti noin 3–4 kuukautta (Markkula & Suvisaari, 2017). Väestötutkimuksissa noin neljäsosalla aiemmin depressiota sairastaneista on havaittu esiintyvän myöhempiä masennusjaksoja kahden vuoden (Fuller-Thomson, Battiston, Gadalla, & Brennenstuhl, 2014) ja seitsemän vuoden seurannassa (Rhebergen ym., 2011). Yli puolella depressiota sairastaneista on kuitenkin havaittu esiintyvän myöhempiä masennusoireita seitsemän vuoden seurannan aikana (Rhebergen ym., 2011). Suomalaisessa väestötutkimuksessa on havaittu, että aiemmin depressiodiagnoosin saaneista noin 16 % saa depressiodiagnoosin ja lähes 34 % saa jonkin masennushäiriö-, ahdistuneisuushäiriö- tai alkoholin ongelmakäytön diagnoosin 11 vuoden seurannan jälkeen (Markkula ym., 2016). Depressiolla voi siis olla moninaisia ja pitkäaikaisia vaikutuksia mielenterveyteen.

Depressiota sairastavilla esiintyy usein myös samanaikaisesti muita mielenterveyden häiriöitä. Noin 19 %:lla suomalaisista, joilla on depression, ahdistuneisuushäiriön tai alkoholin ongelmakäytön diagnoosi, on myös jokin muu näistä häiriöistä (Pirkola ym., 2005). Suomalaisista psykiatrisessa

hoidossa olevista depressiopotilaista 79 %:lla on vähintään yksi muu mielenterveyden häiriö, kuten ahdistuneisuushäiriö (57 %), persoonallisuushäiriö (44 %) tai alkoholiongelma (25 %) (Melartin ym., 2002).

### 1.1.1. Depression riskitekijät

Depressioon sairastumiseen vaikuttavat monet eri tekijät. Perimän osuus selittää depressioon sairastumisesta noin 31–42 % (Sullivan, Neale & Kendler, 2000). Ympäristötekijöillä on siis perinnöllisyyttä suurempi merkitys, ja niiden merkitys depressioon sairastumisessa kasvaa iän myötä (Nivard ym., 2015). Depression esiintyvyys on suurimmillaan 20–64-vuotiailla (Ferrari ym., 2013; Pedersen ym., 2014). Tämän jälkeen esiintyvyys laskee, mutta kohoaa jälleen hieman yli 75-vuotiailla (Ferrari ym., 2013; Pedersen ym., 2014).

Sukupuoli on yksi merkittävimmistä depression elämänaikaisista riskitekijöistä, sillä depressiota esiintyy yleisemmin naisilla kuin miehillä (Charlson, Ferrari, Flaxman & Whiteford, 2013). Suomessa depression vuotuinen esiintyvyys on miehillä 6,7 % ja naisilla 12,2 % (Markkula ym., 2015). Tanskalaisessa tutkimuksessa depression elämänaikaisen esiintyvyyden on arvioitu olevan psykiatrisessa hoidossa olevilla miehillä noin 9 % ja naisilla noin 15 % (Pedersen ym., 2014). Sukupuolten välisten erojen on havaittu kuitenkin tasoittuvan iän myötä. Yli 40-vuotiailla naisilla ja miehillä erot depression esiintyvyydessä ovat pienempiä kuin tätä nuoremmilla (Pedersen ym., 2014).

Depression riskitekijöiden merkitys voi vaihdella eri elämänvaiheissa (Kendler, Gardner, & Prescott, 2005; Kendler, Gardner, & Prescott, 2006). Varhaisiin riskitekijöihin kuuluvat alhainen syntymäpaino sekä vanhempien alhainen koulutustaso ja mielenterveyden häiriöt (Kendler & Gartner, 2014). Muita lapsuusajan riskitekijöitä voivat olla fyysinen ja emotionaalinen kaltoinkohtelu, hylkäämiskokemukset (Norman ym., 2012) sekä kielteisten kokemusten kasautuminen (Markkula ym., 2017).

Heikko sosioekonominen asema voi altistaa depressiolle, mutta vaikutus voi olla myös päinvastainen, sillä depressio voi myös heikentää sosioekonomista asemaa (Markkula & Suvisaari, 2017). Amerikkalaisessa meta-analyysissä on todettu, että matalimmassa sosioekonomisessa luokassa riski sairastua depressioon on 1,8-kertainen ylimpään luokkaan nähden (Lorant ym., 2003). Myös Suomessa matalan tulotason on havaittu olevan yhteydessä suurempaan riskiin sairastua depressioon (Pulkki-Råback ym., 2011).



Aikuisuuden stressaavat elämäntapahtumat, kuten avioero, voivat lisätä riskiä sairastua depression (Kendler ym., 2005; Kendler ym., 2006). Lisäksi muut mielenterveyden häiriöt, kuten ahdistuneisuus- ja käytöshäiriöt, sekä päihteiden käyttö voivat altistaa depression sairastumiselle (Kendler ym., 2005; Kendler ym., 2006). Myös subkliinisten masennusoireiden on havaittu olevan yhteydessä myöhempään depression sairastumiseen (Horwath, Johnson, Klerman & Weissman, 1994; Markkula ym., 2017).

### 1.1.2. Masennusoireet ja kognitio

Depressioon kuuluu mielialaoireiden lisäksi kognitiivisia oireita, kuten havaittua tai subjektiivisesti koettua keskittymiskyvyttömyyttä ja päättämättömyden tunnetta (Taulukko 1). Depression yhteys heikentyneeseen kognitioon on osoitettu useissa meta-analyyseissa (esim. McDermott, & Ebmeier, 2009; Lee, Hermens, Porter & Redoblado-Hodge 2012; Bora, Harrison, Yücel, & Pantelis, 2013; Rock, Roiser, Riedel & Blackwell, 2014). Useimmin raportoituja depression liittyviä kognition vaikeuksia ovat tarkkaavaisuuden, toiminnanohjauksen, prosessointinopeuden ja erilaiset muistitoimintojen puutokset, jotka on liitetty ajankohtaisten masennusoireiden esiintymiseen (Lee ym., 2012; Rock ym., 2014).

Depressioon liittyviä kognitiivisia vaikeuksia voi esiintyä myös kliinistä masennusoireista toipumisen jälkeen (Lee ym., 2012; Bora ym., 2013; Rock ym., 2014). Meta-analyyseissa on todettu, että masennusoireista toipuneilla voi ilmetä vaikeuksia erityisesti tarkkaavaisuudessa ja toiminnanohjauksessa (Lee ym., 2012; Bora ym.; Rock ym., 2014). Tämän on nähty viittaavan siihen, että tarkkaavaisuuden ja toiminnanohjauksen puutokset ovat riippumattomia depression kliinistä oireista, ja niitä on pidetty depressiolle tyypillisenä piirretekijänä (Lee ym., 2012; Trivedi & Greer, 2014). Ruotsalaisessa väestöpohjaisessa seurantatutkimuksessa on myös havaittu, että depression liittyvissä episodisen muistin vaikeuksissa ei tapahdu muutosta kolmen vuoden seurannassa kliinisistä masennusoireista toipuneilla (Airaksinen, Wahlin, Larsson & Forsell, 2006). Tämä viittaa siihen, että myös episodisen muistin puutokset ovat masennusoireista riippumattomia (Airaksinen ym., 2006).

Depressioon liittyvien tarkkaavaisuuden ja toiminnanohjauksen puutosten on esitetty voivan edeltää depression puhkeamista, mutta tutkimustietoa depressiota edeltävistä kognition vaikeuksista on vä-

hän (Lee ym., 2012; Trivedi & Greer, 2014). Heikentyneen episodisen muistin on kuitenkin havaittu ennustavan myöhempää masennusoireilua kahden vuoden seurannassa (Simons ym., 2009) ja depressiota kolmen vuoden seurannassa (Airaksinen, Wahlin, Forsell & Larsson, 2007). Lisäksi matalamman älykkyydosamäärän lapsuudessa on havaittu olevan yhteydessä suurempaan riskiin sairastua depression aikuisuudessa (Koenen ym., 2009).

Depression keston on havaittu olevan yhteydessä heikentyneeseen prosessointinopeuteen ja kielellisen muistin vaikeuksiin (Elgamal, Denburg, Marriott & MacQueen, 2010). Depression uusiutumisen tai masennusjaksojen lukumäärällä ei puolestaan ole havaittu yhteyttä kognition vaikeuksiin (Lee ym. 2012). Yksittäistä masennusjaksoa sairastavien ja toistuvaa masennusta sairastavien kognitiivisen suoriutumisen ei ole havaittu eroavan millään kognition osa-alueella meta-analyysissä, jossa vertailtiin tutkimuksia, joissa oli sekä yksittäistä masennusjaksoa että toistuvaa masennusta sairastaneita, tutkimuksiin, joissa oli vain yksittäistä masennusjaksoa sairastaneita (Lee ym., 2012). Tutkimuksissa, joissa oli vain yksittäistä masennusjaksoa sairastavia, havaitut kognition vaikeudet olivat jopa vakavampia kuin sekä yksittäistä masennusjaksoa että toistuvaa masennusta tarkastelleissa tutkimuksissa (Lee ym., 2012). Depression uusiutuminen tai masennusjaksojen lukumäärä ei siis näyttäisi ainakaan lisäävän tai voimistavan kognitiivisia vaikeuksia vaan kognition vaikeuksia voi esiintyä jo ensimmäisen masennusjakson aikana (Lee ym., 2012).

Depression vaikeusasteen on todettu olevan yhteydessä heikentyneeseen prosessointinopeuteen, episodiseen muistiin ja toiminnanohjaukseen, mutta visuospatiaaliseen tai semanttiseen muistiin sillä ei ole havaittu yhteyttä (McDermott & Ebmeir, 2009). Lee ym. (2012) meta-analyysissä sairaalahoitossa olevilla depressiopotilailla prosessointinopeuden sekä visuaalisen oppimisen ja muistin vaikeuksien todettiin olevan vakavampia kuin muilla depressiota sairastavilla. Tämän on ajateltu viittaavan siihen, että depression vaikeusaste voi olla yhteydessä prosessointinopeuden sekä visuaalisen oppimisen ja muistin puutosten vakavuuteen (Lee ym., 2012), sillä sairaalahoitossa olevilla depressio on vaikea-asteisempi kuin muilla depressiota sairastavilla ja siihen saattaa liittyä psykootisia oireita (Porter, Bourke & Gallagher, 2007).

Depression puhkeamisikä voi vaikuttaa kognitiivisten vaikeuksien ilmenemiseen ja voimakkuuteen (Herrmann, Goodwin & Ebmeier, 2007; Bora ym., 2013). Suomalaisessa väestötutkimuksessa nuorilla aikuisilla (21–35 v.) elämänaikaisella depressiolla ei havaittu olevan yhteyttä kognition vaikeuksiin (Castaneda ym., 2008). Aiemmissä tutkimuksissa alle 50-vuotiaana alkaneen depression

on kuitenkin havaittu olevan yhteydessä heikompaan toiminnanohjaukseen (Grant, Thase & Sweeney, 2001; Egeland ym, 2003) ja tarkkaavaisuuteen (Egeland ym, 2003) verrattuna terveisiin verrokkeihin. Myös Boran ym. (2013) meta-analyysissä alle 50-vuotiaana puhjenneen depression on havaittu olevan yhteydessä heikentyneeseen toiminnanohjaukseen masennusoireista toipuneilla, minkä on nähty tukevan oletusta toiminnanohjauksen puutoksista depression piirretekiänä (Bora ym., 2013). Myöhään alkaneen depression (yli 50 v.) on havaittu olevan yhteydessä heikompaan toiminnanohjaukseen, prosessointinopeuteen ja muistin ongelmiin kuin aiemmin alkaneen depression (Herrmann ym., 2007). Myös masennusoireista toipuneilla myöhään alkavan depression (50–65 v.) on todettu olevan yhteydessä heikompaan prosessointinopeuteen ja kielellisen muistiin verrattuna aiemmin alkaneen depression (Bora ym., 2013). Kognition puutokset ovat siis yleisempiä ja voimakkaampia myöhään alkavassa depressiossa kuin aiemmin alkaneessa depressiossa (Bora ym., 2013).

## 1.2. Depression hoito ja kuntoutus

Suomessa depression hoidon lähtökohtana on masennustilan diagnoosi (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2016). Hoito luokitellaan kolmeen vaiheeseen. Akuuttivaiheen hoidon tavoitteena on masennusoireista toipuminen, jatkohoidossa pyritään estämään oireiden palaaminen ja ylläpito-hoidossa ehkäisemään uuden masennusjakson puhkeaminen (Isometsä, 2017). Hoitomuotona voidaan käyttää depression hoidossa vaikuttavaksi osoitettua psykoterapiaa, lääkehoitoa tai niiden yhdistelmää ja joissain tapauksissa myös sähköhoitoa, kirkasvalohoitoa, transkraniaalista magneettistimulaatiohoitoa tai muita hoitomuotoja (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2016). Hoitomuodon valintaa määrittävät depression vaikeusaste ja hoitojen saatavuus. Lisäksi hoidossa on huomioitava myös aiempien depressiojaksojen vaikeusaste, mahdolliset aiemmat hoitoyritykset, muut mahdolliset psykiatriset häiriöt, itsemurhavaara, toimintakyky, muu terveydentila ja potilaan omat toiveet (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2016). Depressiota sairastavan työ- ja toimintakykyä voidaan tukea myös lääkinnällisellä kuntoutuksella (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2016). Suomessa yleisin depression lääkinnällisen kuntoutuksen muoto on psykoterapia (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2016).

Suomalaisessa väestötutkimuksessa on arvioitu, että vain noin 41 % masennushäiriötä sairastavista nuorista aikuisista (19–34 v.) saa asianmukaista hoitoa (Kasteenpohja ym., 2015). Asianmukaiseksi hoidoksi oli määritelty näyttöön perustuvien linjausten mukaisesti vähintään kaksi kuukautta kestänyt depressiolääkityksen käyttö, vähintään kahdeksan tapaamista sisältänyt psykoterapeuttinen

hoito tai vähintään neljä lääkärikäyntiä. Noin 44 %:lle masennushäiriötä sairastavista nuorista aikuisista on määrätty depressiolääkkeitä ja noin 32 % on käyttänyt depressiolääkitystä yli kaksi kuukautta (Kasteenpohja ym., 2015). Noin 60 % masennushäiriötä sairastavista nuorista aikuisista on saanut psykologin, psykiatrin tai psykoterapeutin toteuttamaa psykoterapeuttista hoitoa ja noin 33 %:lla psykoterapeuttinen hoito on sisältänyt vähintään kahdeksan tapaamista (Kasteenpohja ym., 2015). Aiemmassa suomalaisessa väestötutkimuksessa arvioitiin, että yli 30-vuotiasta suomalaisista noin 36 % on käyttänyt depressiolääkitystä ja noin 17 % oli saanut vähintään kuukauden ajan toteutunutta psykososiaalista hoitoa (Hämäläinen ym., 2009). Yhteensä noin 31 % depressiota sairastaneista oli joko käyttänyt lääkitystä, saanut psykososiaalista hoitoa tai niitä molempia, mutta vain noin 18 %:lla hoidon arvioitiin olleen asianmukaista (Hämäläinen ym., 2009). Tutkimuksissa havaittuja eroja depression hoidon saamisessa on selitetty erilaisilla tiedonkeruutavoilla (Kasteenpohja ym., 2015). Kasteenpohjan ym. (2015) tutkimuksessa hoitoa saaneiden osuus saattoi olla suurempi siksi, että tietoja hoidon saamisesta kerättiin osallistujien haastattelujen lisäksi Hämäläisen ym. (2009) tutkimuksesta poiketen myös terveydenhuollon rekistereitä.

### 1.2.1. Depressiolääkityksen yhteys masennusoireisiin ja kognitioon

Depression akuuttivaiheen hoidossa depressiolääkityksen on todettu vähentävän masennusoireita selvästi noin 40–50 prosentilla potilaista (esim. Melander, Salmonson, Abadie & van Zwieten-Boot, 2008; Undurraga & Baldessarini, 2012). Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa lumelääkityksellä on todettu vaste oireiden lievittymiseen yli kolmasosalla potilaista (Melander ym., 2008; Undurraga & Baldessarini, 2012). Vastikään julkaistu meta-analyysi osoittaa kuitenkin, että depressiolääkitys vähentää masennusoireita lumelääkitystä enemmän akuuttivaiheen hoidossa (Cipriani ym. 2018). Fournierin ym. (2010) meta-analyysissä on osoitettu, että lääkehoidon merkitys korostuu, mitä vaikeammasta masennustilasta on kyse. Depressiolääkityksen vaikutus masennusoireiden lievittymiseen on vähäisempi lievässä ja keskivaikeassa depressiossa ( $d < 0.20$ ) verrattuna lumelääkitykseen, mutta vaikeassa masennuksessa vaikutus on merkittävä ( $d = 0.47$ ) (Fournier ym., 2010).

Depressiolääkityksen käyttö voi olla myös yhteydessä depressiota sairastavan kognitiiviseen suoriutumiseen. Baunen ja Rengerin (2014) systemaattisen katsauksen 30 kliinisen tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että depressiolääkityksen käytöllä voi olla vaikutusta joidenkin kognitiivisten toimintojen, kuten toiminnanohjauksen, muistin ja oppimisen kohenemiseen. Myös Leen ym. (2012) meta-analyysissä depressiolääkityksen käytön havaittiin olevan yhteydessä parempaan kognitiivi-

seen joustavuuteen. Depressiolääkityksen käytöllä havaittiin kuitenkin myös lievä yhteys heikompaan kielelliseen oppimiseen ja muistiin, vaikkakaan tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä (Lee ym., 2012). Kielellisen oppimisen ja muistin vaikeudet saattavat kuitenkin johtua siitä, että depressiolääkitystä käyttäneillä depressio on vaikea-asteisempi kuin niillä, jotka eivät käyttäneet depressiolääkkeitä (Lee ym., 2012).

### 1.2.2. Psykoterapian yhteys masennusoireisiin ja kognitioon

Psykoterapian on todettu vaikuttavan tehokkaasti masennusoireista toipumiseen depression hoidossa (esim. Cuijpers, van Straten, Bohlmeijer, Hollon, & Andersson, 2010; Driessen ym., 2015). Psykoterapian ja depressiolääkityksen on todettu olevan yhtä tehokkaita depression hoitomuotoja (Cuijpers, van Straten, van Oppen, & Andersson, 2008). Depression vaikeusaste ja kroonisuus vaikuttavat kuitenkin psykoterapian tuloksellisuuteen (De Maat, Dekker, Schoevers & de Jonghe, 2007). Psykoterapian on osoitettu olevan tehokas hoitomuoto lievässä ja keskivaikeassa depressiossa (Cuijpers ym., 2008). Vaikeassa masennustilassa psykoterapiaa ei suositella ainoaksi hoitomuodoksi (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2016), mutta sen yhdistäminen lääkehoitoon voi edistää masennusoireista toipumista ja ehkäistä depression uusiutumista pelkkää lääkehoitoa paremmin (Oestergaard & Møldrup, 2011). Psykoterapian ja depressiolääkityksen yhdistämisen on osoitettu olevan tehokkaampaa kuin pelkän psykoterapian tai depressiolääkityksen (De Maat ym., 2007; Cuijpers, Reynolds, Donker, Li, Andersson & Beekman, 2012).

Psykoterapia saattaa myös olla yhteydessä depression liittyvien kognitiivisten vaikeuksien lievittämiseen, mutta aihetta on tutkittu toistaiseksi vähän. Eräässä tutkimuksessa (n = 60) lyhytkestoisen (8 vk) psykodynaamisen psykoterapian, lääkehoidon ja niiden yhdistämisen havaittiin parantavan visuaalista lyhytkestoista muistia ja valikoivaa tarkkaavaisuutta sairaalahoidossa olevilla depressiopotilailla (Klasik, Krysta, & Krzystanek, 2012). Myös pitkäkestoisen psykodynaamisen psykoterapian ja sen yhdistämisen lääkehoitoon on havaittu parantavan depressiopotilaiden (n = 272) työmuistia, prosessointinopeutta ja visuaalista päättelyä kahden vuoden seurannassa (Bastos, Guimarães & Trentini, 2013). Kognitiivisella käyttäytymisterapialla tai skeematerapialla ei sen sijaan ole havaittu vaikutusta avohoidon depressiopotilaiden kognitiiviseen suoriutumiseen 16 viikon seurannassa, vaikka tutkittavien (n=69) mielialaoireet lievenivät seuranta-aikana ja kognitiivinen suoriutuminen oli ennen psykoterapian aloittamista terveitä verrokkeja heikompaa. (Porter ym., 2016).

### 1.2.3. Kelan korvaamat psykoterapiat

Kela on merkittävä psykoterapian järjestäjä Suomessa (Valkonen, Henriksson, Tuulio-Henriksson, & Autti-Rämö, 2011). Kela korvaa psykoterapiaa sekä kuntoutuspsykoterapiana (aiemmin harkinnanvarainen kuntoutus) että vaativana lääkinällisenä kuntoutuksena (aiemmin vaikeavammaisten lääkinällinen kuntoutus) (Laki Kansaneläkelaitoksen kuntoutusetuuksista ja kuntoutusrahaetuuksista 566/2005).

Kelan kuntoutuspsykoterapian tavoitteena on edistää kuntoutujan opiskelu- tai työkykyä sekä tukea opintojen edistymistä, työelämässä pysymistä, sinne siirtymistä tai palaamista (Kela, 2018a). Kuntoutuspsykoterapiaa korvataan 16–67-vuotiaille, joilla on työ- tai opiskelukykyä uhkaava asianmukaisesti todettu ja diagnosoitu mielenterveyden häiriö (Kela, 2018a). Lisäksi kuntoutuspsykoterapian saaminen edellyttää, että kuntoutuja on saanut asianmukaista hoitoa vähintään kolmen kuukauden ajan häiriön toteamisen jälkeen (Kela, 2018a). Tuki kuntoutuspsykoterapiaan myönnetään vuodeksi kerrallaan ja enimmillään korvataan 80 käyntikertaa vuodessa. Yhteensä Kelan tukemaa psykoterapiaa voi saada enintään kolmen vuoden ajan, jolloin käyntejä voi olla enintään 200 (Kela, 2018a). Kuntoutuspsykoterapian kesto määräytyy pääsääntöisesti kuntoutujan tarpeiden mukaisesti (Tuulio-Henriksson, Heino, Toikka & Autti-Rämö, 2014).

Kela korvasi kuntoutuspsykoterapiaa harkinnanvaraisena kuntoutuksena vuosina 1992–2010 (Tuulio-Henriksson ym., 2014). Tällöin myönnettyjen psykoterapioiden määrä oli sidoksissa määrärahoihin (Tuulio-Henriksson ym., 2014). Vuonna 2011 kuntoutuspsykoterapia muuttui lakisääteiseksi, ja sen myötä kuntoutuspsykoterapiaa saaneiden määrä on kaksinkertaistunut vuosien 2011–2017 aikana (Kela, 2018b). Lakimuutoksen jälkeen etuutta on voinut hakea uudelleen, kun edellisestä jakson päättymisestä on kulunut viisi vuotta (Kela, 2018a).

Kela järjesti vaikeavammaisten lääkinällistä kuntoutusta vuosina 1991–2015 (Autti-Rämö, Faurie & Sakslin, 2011). Vaikeavammaisten lääkinällistä kuntoutusta myönnettiin alle 65-vuotiaille ja edellytyksenä vaikeavammaisten lääkinällisen kuntoutuksen saamiselle oli sairaus tai vamma, joka aiheuttaa huomattavia vaikeuksia selviytyä arjessa, ja jonka kuntoutustarve kestää vähintään vuoden (Autti-Rämö ym., 2011). Lisäksi vaikeavammaisten lääkinällisen kuntoutuksen saaminen edellytti, että vaikeavammaisen henkilö saa korotettua vammais- tai hoitotukea.

Vuoden 2016 alusta vaativa lääkinällinen kuntoutus korvasi vaikeavammaisten lääkinällisen kuntoutuksen (Laki Kansaneläkelaitoksen kuntoutusetuuksista ja kuntoutusrahaetuksista annetun lain muuttamisesta 145/2015). Psykoterapia on yksi vaativan lääkinällisen kuntoutuksen terapiamuodoista, jonka tavoitteena on mahdollistaa kuntoutujan työhön, opiskeluun tai arjen toimintoihin osallistuminen ja niissä suoriutuminen (Kela, 2018c). Tavoitteena on myös tukea kuntoutujan kykyä selviytyä arjesta ja vuorovaikutuksellisista vaatimuksista huomioiden kuntoutujan yksilölliset tarpeet, rajoitteet ja voimavarat. Vaativana lääkinällisenä kuntoutuksena järjestettävän psykoterapian kokonaiskesto tai terapiakertojen määrä ei ole rajattu vaan määräytyy kuntoutujan tarpeiden, psykoterapian tavoitteiden ja siitä saadun hyödyn perusteella (Kela, 2018c).

Vuonna 2017 kuntoutuspsykoterapiaa sai lähes 36 700 henkilöä, joista yli puolella kuntoutuspsykoterapiaan hakeutumiseen syynä oli jokin mielialahäiriö (Tuulio-Henriksson ym., 2019). Vaativana lääkinällisenä kuntoutuksena psykoterapiaa sai vuonna 2017 lähes 1800 henkilöä, joista 1 468 henkilöllä psykoterapiaan hakeutumisen syynä oli jokin mielenterveyden häiriö (Kela, 2018b).

### 1.3. Syntymäaikaiset riskitekijät

Syntymäaikaisilla riskitekijöillä tarkoitetaan ennen syntymää tai sen jälkeen havaittuja riskitekijöitä, jotka voivat uhata myöhempää terveyttä ja kehitystä. Tällaisia ovat muun muassa pienipainoisuus, hyperbilirubinemia, matalat Apgar-pisteet, äidin raskaudenaikainen diabetes, neurologiset oireet ja hypoglykemia. Useampia riskitekijöitä voi myös ilmetä samanaikaisesti.

Pienipainoiseksi määritellään Maailman terveysjärjestön (WHO) mukaan alle 2 500 gramman painoisina syntyneet ja erittäin pienipainoksi alle 1 500 gramman painoisina syntyneet (Kramer, 1987). Pienipainoisuus voi johtua joko ennenaikaisesta syntymästä tai sikiön kehityksen hidastumisesta (Kramer, 1987). Syntymäaikaiseksi riskitekijäksi määriteltävä hyperbilirubinemia, eli keltaisuus, tarkoittaa tilaa, jossa lapsi muuttuu kellertäväksi elimistön alkaessa tuottaa liiallisesti bilirubiinia, jota vastasyntyneen maksa ei vielä ole kehittynyt poistamaan (Dennery, Seidman & Stevenson, 2001).

Apgar-pisteet ovat menetelmä, jolla arvioidaan vastasyntyneen kuntoa ja selviytymistä sydämen sykkeen, ärtyvyyden, lihasjänteyden, hengityksen ja värin perusteella (Apgar, 1953). Kukin viidestä osa-alueesta arvioidaan asteikolla 0–2 pistettä niissä ilmenevien oireiden perusteella. Apgar-pisteet lasketaan 1 ja 5 minuuttia syntymän jälkeen (American Academy of Pediatrics, 2006). Normaaleiksi

viiden minuutin Apgar-pisteiksi määritellään yhteensä 7–10 pistettä (American Academy of Pediatrics, 2006).

Äidin raskaudenaikainen diabetes on yksi yleisimmistä syntymäaikaisista riskitekijöistä (Sheffield, Butler-Koster, Casey, McIntire & Leveno, 2002). Sillä tarkoitetaan joko raskautta edeltänyttä tai sen aikana puhjennutta diabetesta (Sheffield ym., 2002). Syntymäaikaiseksi riskitekijäksi määriteltäviä neurologisia oireita kutsutaan myös neonataaliseksi enkefalopatiaksi (Timonen & Erkkola, 2004). Lievimmillään oireet tarkoittavat vastasyntyneen ärtyneisyyttä, ylireagoivuutta, tärinää ja lihasjänteveyden muutoksia, ja vakavammissa muodoissa oireet voivat ilmetä velttoutena, kouristeluna, tajuttomuutena ja hengittämättömyytenä (Timonen & Erkkola, 2004). Vastasyntyneen hypoglykemia tarkoittaa syntymän jälkeistä alhaista verensokeritasoa, joka usein ilmenee myös terveillä vastasyntyneillä osana kohdun ulkopuoliseen elämään sopeutumista (Cornblath ym., 2000). Pitkittyessään tai toistuessaan hypoglykemia saattaa kuitenkin johtaa muutoksiin aivojen rakenteessa ja kognitiivisen kehityksen viivästymiseen (Boluyt, van Kempen & Offringa, 2006).

### 1.3.1. Syntymäaikaisten riskitekijöiden yhteys masennusoireiluun ja depression

Meta-analyyseissa pienipainaisuuden on havaittu olevan heikossa yhteydessä myöhempään masennus- ja ahdistuneisuusoireiluun (Wojcik, Lee, Colman, Hardy & Hotopf, 2013) ja lisäävän riskiä depression sairastumiseen aikuisuudessa (De Mola ym., 2014). Wojcikin ym. (2013) meta-analyysissä pienipainaisuuden yhteys myöhempään masennus- ja ahdistuneisuusoireiluun ei kuitenkaan ollut enää tilastollisesti merkitsevä julkaisuharhan korjaamisen jälkeen. Tätä on selitetty muun muassa sillä, että masennusoireiden vakavuus saattaa vaikuttaa pienipainaisuuden ja masennusoireilun yhteyteen, sillä meta-analyysistä suljettiin pois psykiatrasta hoitoa koskevat rekisteritutkimukset. Laajan ruotsalais-tanskalaisen rekisteritutkimuksen tulokset viittaavat myös siihen, että pienipainisuus voi lisätä riskiä vakaviin, erikoissairaanhoidon vaativiin mielialahäiriöihin aikuisuudessa (Abel ym., 2010).

Syntymäaikaisten riskitekijöiden yhteys myöhemmän masennusoireiluun ja depression ei välttämättä ole yksiselitteinen. Pienipainaisuuden yhteys myöhempään masennusoireiluun voi liittyä esimerkiksi sukupuoleen. Pienipainaisuuden on havaittu ennustavan depressiota 16-vuotiailla tytöillä, mutta ei samanikäisillä pojilla (Costello, Worthman, Erkanli & Angold, 2007). Myös 20-vuotiailla naisilla erittäin alhaisen syntymäpainon on havaittu olevan yhteydessä verrokkeja voimakkaampiin



vanhempien raportoimiin masennus- ja ahdistusoireisiin sekä itseraportoituihin internalisaatio-oireisiin, mutta miehillä vastaavaa ei havaittu (Hack ym., 2004). Vastaavasti myös 21-vuotiailla naisilla pienipainaisuuden on havaittu olevan yhteydessä suurempaan masennusoireilun riskiin, mutta samanikäisillä miehillä yhteyttä ei havaittu (Alati ym., 2006).

Pienipainaisuuden ja myöhemmän depression yhteyteen saattaa vaikuttaa myös sikiön kohdunsisäinen kasvu. Suomalaisessa retrospektiivisessä tutkimuksessa raskauden keston nähden erittäin pienipainoisina syntyneillä 18–27-vuotiailla on havaittu verrokkeja enemmän masennusoireita, depressiodiagnooseja ja depressiolääkityksen käyttöä (Räikkönen ym., 2008). Ennenaikaisen syntymän vuoksi erittäin pienipainoisina syntyneillä esiintyi puolestaan vähemmän masennusoireita ja depressiodiagnooseja kuin terveillä verrokeilla. Sikiön kohdunsisäisen kasvun hidastuminen saattaa siis selittää erittäin alhaisen syntymäpainon yhteyttä myöhempään depression (Räikkönen ym., 2008).

Syntymäaikaisten riskitekijöiden yhteyttä myöhempään masennusoireiluun ja depression sairastumiseen on siis tutkittu lähinnä pienipainaisuuden osalta. Muista syntymäaikaisista riskitekijöistä matalien Apgar-pisteiden (< 7) on havaittu olevan yhteydessä kohonneeseen masennusoireilun riskiin aikuisuudessa (27–33 v.) (Nomura, Brooks-Gunn, Davey, Ham & Fifer, 2007).

### 1.3.2. Syntymäaikaisten riskitekijöiden yhteys kognitiiviseen suoriutumiseen

Erittäin alhaisen syntymäpainon vaikutusta kognitioon selvittäneessä systemaattisessa katsauksessa on havaittu, että matalampi syntymäpaino on yhteydessä kognitiivisen kehityksen vaikeuksiin 5-vuotiailla lapsilla yhdessä vanhempien matalan koulutustason, etnisen taustan ja sukupuolen kanssa (Linsell, Malouf, Morris, Kurinczuk & Marlow, 2015). Vanhemmillä lapsilla pienipainaisuudella ei havaittu olevan yhteyttä kognition vaikeuksiin vaan ainoastaan vanhempien koulutus selitti niitä. Yksittäisissä tutkimuksissa erittäin pienipainaisuudella ja ennenaikaisella syntymällä on kuitenkin havaittu yhteyksiä myös myöhempään kognition vaikeuksiin. Erittäin alhaisen syntymäpainon ja siihen liittyvän ennenaikaisen syntymän on havaittu olevan yhteydessä toiminnanohjauksen vaikeuksiin 8-vuotiailla lapsilla (Anderson & Doyle, 2004). Erittäin pienipainoisina syntyneillä 12-vuotiailla toiminnanohjauksen vaikeuksien on havaittu liittyvän tarkkaavaisuuden ylläpitoon, mutta inhibitiokyvyssä ei havaittu eroa normaalipainoisina syntyneisiin verrattuna (Johnson, Healy, Dooley, Kelly & McNicholas, 2015). Lisäksi eräässä meta-analyysissä on havaittu, että erittäin ennenaikai-

sesti syntyneillä ( $\leq 32$  raskausviikkoa) ja erittäin pienipainoisina syntyneillä 6–16-vuotiailla ilmenee vaikeuksia visuospatiaalisissa ja visuomotorisissa taidoissa verrattuna normaalipainoisina syntyneisiin (Geldof, Van Wassenae, De Kieviet, Kok & Oosterlaan, 2012).

Pienipainoisuuteen liittyvät kognition vaikeudet voivat myös jatkua aikuisuuteen asti. Yhdysvaltalaisessa pitkäaikaistutkimuksessa erittäin alhaisen syntymäpainon on havaittu olevan 20-vuotiailla yhteydessä heikompaan älykkyydosamäärään, vähäisempään lukiosta valmistumiseen ja heikompaan koulumenestykseen verrattuna normaalipainoisina syntyneisiin (Hack ym., 2002). Myös ruotsalaisessa tutkimuksessa erittäin pienipainoisina syntyneillä 18-vuotiailla älykkyydosamäärän on havaittu olevan matalampi kuin normaalipainoisina syntyneillä (Hallin, Hellström-Westas & Stjernqvist, 2010). Lisäksi erittäin pienipainoisina syntyneiden 18-vuotiaiden prosessointinopeus oli hitaampaa ja peruskoulun arvosanat olivat heikompia kuin normaalipainoisina syntyneillä. Norjalaisessa seurantatutkimuksessa yli puolella ennenaikaisesti ja erittäin pienipainoisina syntyneistä 19-vuotiaista älykkyydosamäärän, kielellisen ja visuaalisen päättelykyvyn on havaittu olevan matalampi kuin täysiaikaisina syntyneillä verrokeilla (Løhaugen ym., 2010). Ennenaikaisesti ja erittäin pienipainoisina syntyneillä 19-vuotiailla on havaittu vaikeuksia erityisesti matemaattisissa ja visuaalista hahmottamista vaativissa tehtävissä (Løhaugen ym., 2010).

Nuorilla aikuisilla (20–24 v.) ennenaikaisen syntymän on havaittu olevan yhteydessä toiminnanohjauksen vaikeuksiin inhibitiokyvyssä ja joustavuudessa (Nosarti ym., 2007). Myös suomalaisessa tutkimuksessa erittäin pienipainoisina syntyneiden on havaittu suoriutuvan normaalipainoisina syntyneitä heikommin toiminnanohjaukselta, tarkkaavaisuudelta ja visuaalista muistia arvioivista tehtävistä aikuisuudessa (21–29-vuotiaana) (Pyhälä ym., 2011). Lisäksi heidän älykkyydosamääränsä havaittiin olevan matalampi kuin normaalipainoisina syntyneillä. Erittäin pienipainoisina syntyneet olivat myös saaneet koulussa enemmän erityistä tukea kuin normaalipainoisina syntyneet. Itseraportoiduissa peruskoulun päättötodistuksen arvosanoissa ei kuitenkaan ollut eroa ryhmien välillä, mitä on selitetty saaduilla tukitoimilla (Pyhälä ym., 2011).

Muista syntymäaikaisista riskitekijöistä matalien Apgar-pisteiden ( $\leq 3$ ) kanssa ilmenevän enkefalopatian on havaittu olevan 7-vuotiailla yhteydessä heikompaan suoriutumiseen matematiikassa ja lukemisessa sekä suurempaan tuen tarpeeseen koulussa kuin lapsilla, joilla ei ole syntymäaikaisia riskitekijöitä (Moster, Lie & Markestad, 2002). Pelkkien matalien Apgar-pisteiden yhteyden lasten koulussa suoriutumiseen ja lukemiseen on havaittu olevan pieni (Moster ym., 2002). Hyperbiliru-

binemian yhteydestä myöhempään kognitiiviseen suoriutumiseen on vähän tutkimustietoa. Hyperbilirubinemiolla ei ole havaittu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä älykkyydosamäärään 7-vuotiailla lapsilla, vaikka heidän älykkyydosamääränsä oli viitteellisesti matalampi kuin verrokeilla (Newman & Klebanoff 1993). Toisaalta hyperbilirubinemia on kuitenkin havaittu olevan yhteydessä terveinä syntyneitä heikompaan kognitiiviseen suoriutumiseen 9-vuotiaana sekä myöhempään koulumenestykseen ja koulutustasoon 30-vuotiaana (Hokkanen, Launes & Michelsson, 2014).

Tulokset äidin raskaudenaikaisen diabeteksen vaikutuksesta lapsen myöhempään kognitiiviseen suoriutumiseen ovat vaihtelevia aiheesta tehtyjen katsausten ja meta-analyysin perusteella (Fraser & Lawlor, 2014; Robles, Campoy, Fernandez, Lopez-Pedrosa, Rueda & Martin, 2015; Adane, Mishra & Tooth, 2016). Vaikka kaikissa tutkimuksissa yhteyttä ei havaittu, osa tuloksista viittaa siihen, että raskaudenaikainen diabetes saattaa olla heikentävässä yhteydessä kouluikäisten lasten kielelliseen kehitykseen ja älykkyydosamäärään (Robles ym., 2015; Adane ym., 2016).

#### 1.4. Yhteenveto

Elämänaikaista masennusoireilua esiintyy noin 28 %:lla väestöstä ja elämänaikaista depressiota noin 15 %:lla väestöstä korkeantulotason maissa (Bromet ym., 2011). Subkliininen masennusoireilu voi lisätä riskiä sairastua myöhemmin depression, minkä vuoksi oireiluun on tärkeää puuttua ajoissa (Markkula ym., 2017). Depressio aiheuttaa työkyvyn heikkenemistä ja siten suuria yhteiskunnallisia kustannuksia, minkä vuoksi depression ennaltaehkäisy ja hoito voi olla kustannustehokasta (de Graaf ym., 2012). Kuitenkin vain noin 41 % suomalaisista depressiota sairastavista nuorista aikuisista saa asianmukaista hoitoa (Kasteenpohja ym., 2015).

Syntymäaikaisista riskitekijöistä pienipainoisuus saattaa lisätä riskiä depression sairastumiseen (De Mola ym., 2014). Myös matalat Apgar-pisteet voivat lisätä riskiä masennusoireiluun aikuisuudessa (Nomura ym., 2007). Erittäin pienipainoisina syntyneillä myöhempi masennusoireilu saattaa myös olla vakavampaa kuin normaalipainoisina syntyneillä (Wojcik ym., 2013). Syntymäaikaiset riskitekijät saattavat siis lisätä tarvetta depression hoidolle ja kuntoutukselle. Raskauden keston nähdessä erittäin pienipainoisina syntyneillä nuorilla aikuisilla depressiolääkityksen käytön on havaittu olevan yleisempää kuin normaalipainoisina syntyneillä (Räikkönen ym., 2008). Myös erittäin ennenaikaisen syntymän on havaittu lisäävän riskiä depressiolääkityksen määräämiseen nuorilla aikuisilla (Crump, Winkleby, Sundquist & Sundquist, 2010). Muiden syntymäaikaisten riskitekijöi-

den yhteyttä depressiolääkityksen käyttöön ei ole juuri tutkittu. Myöskään syntymäaikaisten riskitekijöiden yhteydestä psykoterapian saamiseen depression hoidossa tai kuntoutuksessa ei toistaiseksi ole juuri tutkimustietoa.

Depressio on yhteydessä kognition puutoksiin, jotka ovat merkittävä työkyvyn heikkenemistä selittävä tekijä myös masennusoireista toipumisen jälkeen (Woo ym., 2016). Normaalipainoisina syntyneillä korkeamman lapsuuden älykkyyden on havaittu suojaavan elämänaikaiselta depressiolta, mutta pienipainoisina syntyneillä vastaavaa yhteyttä ei ole havaittu (Dobson ym., 2016). Jotkin syntymäaikaisten riskitekijät, erityisesti pienipainoisuus, saattavat kuitenkin olla yhteydessä myöhempiin kognition vaikeuksiin aikuisuudessa (Hack ym., 2002; Nosarti ym., 2007; Hallin ym., 2010; Løhaugen ym., 2010; Pyhälä ym., 2011). Syntymäaikaisten riskitekijöiden yhteyttä depression liittyviin kognition puutoksiin myöhemmin aikuisuudessa on toistaiseksi tutkittu vähän.

### 1.5. Tutkimusongelmat

Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää depressiolääkityksen käyttöä, Kelan korvaaman psykoterapian saamista ja kognitiota elämänaikaisia masennusoireita kokeneilla syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä ja verrokkiryhmässä. Täsmennetyt tutkimuskysymykset ovat:

1. Onko elämänaikaisessa depressiolääkityksen käytössä eroja syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä verrattuna verrokkiryhmään?
2. Onko Kelan korvaaman psykoterapian saamisessa eroja syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä verrattuna verrokkiryhmään?
3. Onko elämänaikaista masennusoireilua kokeneiden kognitiivinen suoriutuminen erilaista syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä kuin verrokkiryhmässä?  
Selittyvätkö mahdolliset erot ryhmien kognitiivisessa suoriutumisessa yleisimpien syntymäaikaisten riskitekijöiden tai koulutustason vaikutuksella?

## 2. MENETELMÄT

### 2.1. Aineisto

Tämän tutkimuksen aineisto on osa Kognition pitkäaikaistutkimuksen (KOPUTUS) 40-vuotisseurantaa. KOPUTUS-hankkeen alkuperäinen aineisto on kerätty vuosina 1971–1974 Helsingin Kätilöopistolla syntyneistä 22 359 lapsesta, joista 1 196 vastasyntyneellä (658 pojalla, 538 tytöllä) todettiin yksi tai useampi syntymäaikainen riskitekijä (Michelsson, Ylinen, Saarnivaara & Donner, 1978). Osallistujista 158 kuoli ennen viiden vuoden ikää ja lisäksi seurannasta suljettiin pois vaikeasti vammautuneet (n = 25) (Hokkanen, Launes & Michelsson, 2013). Osallistujia tutkittiin ensimmäisen elinvuoden aikana sekä myöhemmin seurannoissa 5-, 9- ja 16-vuotiaina, kyselytutkimuksella 30-vuotiaina sekä viimeksi 40-vuotisseurannassa. Verrokkiryhmä kerättiin 5-vuotisseurannan (n = 58) ja 9-vuotisseurannan (n = 111) yhteydessä. Verrokkiryhmään kuuluvat olivat syntyneet samassa synnytysairaalassa ja käyneet samoja kouluja kuin alkuperäinen tutkimusjoukko, mutta heillä ei ole esiintynyt syntymänaikaisia riskitekijöitä.

Tämän tutkimuksen aineisto koottiin KOPUTUS-hankkeen 40-vuotisseurantavaiheesta, johon kuului kyselylomake, neuropsykologinen tutkimus, neurologin tutkimus ja rekisteritietojen kerääminen. Osallistujat vastasivat vuosien 2014–2016 aikana joko verkkolomakkeella tai postitetulla lomakkeella kyselyyn, jossa selvitettiin muun muassa osallistujien arkielämää, terveydentilaa ja sosioekonomista asemaa koskevia tietoja. Neuropsykologinen tutkimus toteutettiin vuosien 2014–2016 aikana, ja sen suorittivat psykologian maisterivaiheen opiskelijat neuropsykologin ohjauksessa. Tutkimuksessa osallistujien kognitiota arvioitiin laajasti useilla neuropsykologisilla arviointimenetelmillä. Osallistujat täyttivät DEPS-depressioseulan neuropsykologisen tutkimuksen yhteydessä ja osallistuivat samana päivänä neurologin tutkimukseen. Neurologin tutkimuksessa osallistujilta selvitettiin muun muassa sairaus- ja lääkityshistoriaa. Rekisteritietojen kerääminen Kelasta ja hoitoilmoitusrekisteristä (HILMO) suoritettiin vuonna 2016. Tietoja kerättiin osallistujien syntymävuodesta vuoden 2014 loppuun asti. Kelan rekisteristä kerättiin tiedot muun muassa osallistujien lääkeostoista (ATC-luokka) sekä kuntoutusetuuksista, niiden lakiperusteesta ja diagnoosista, jonka perusteella etuus on myönnetty. Tutkimuksella on Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin (HUS) Koordinoivan eettisen toimikunnan lupa (Dnro147/13/03/00/13).

KOPUTUS-hankkeen 40-vuotisseurantaan osallistuneista (n = 550) yhteensä 468 henkilöä oli sekä vastannut kyselylomakkeeseen, antanut suostumuksen rekisteritietojen keräämiseen että osallistunut

neuropsykologiseen tutkimukseen. Heistä syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmään kuului 377 henkilöä ja verrokkiryhmään 91 henkilöä. Syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä suurimmat yksittäisten riskitekijöiden ryhmät olivat hyperbilirubinemia: 109 henkilöä (29,1 %), matalat Apgar-pisteet: 72 henkilöä (19,2 %) ja pienipainoisuus: 46 henkilöä (12,3 %). Useita riskitekijöitä esiintyi 94 henkilöllä (20,1 %).

Tämän tutkimuksen aineistoon valittiin elämänaikaista masennusoireilua kokeneet 40-vuotisseurantaan osallistujat. Elämänaikaisen masennusoireilun esiintymisen kriteereiksi määriteltiin elämänaikainen depressio ja/tai ajankohtaiset masennusoireet (Taulukko 2). Elämänaikaisella depressiolla tarkoitettiin elämän aikana todettua depressiota, joka oli esiintynyt joskus elämän aikana, mutta oli nyt oireeton tai siihen liittyi myös ajankohtaisia masennusoireita. Elämänaikaisen depression esiintymistä arvioitiin yhdistämällä tiedot hoitoilmoitusjärjestelmään kirjatuista depressiodiagnooseista ja neurologin tutkimuksessa tehdystä kliinisen arviosta. Arvio perustui osallistujan haastattelusta, sairauskertomuksista ja aiemmista seurannoista kerättyihin tietoihin depression esiintymisestä elämän aikana.

#### Taulukko 2.

##### *Elämänaikaisen masennusoireilun kriteerit, määritelmät ja arviointi.*

Kriteeri	Määritelmä	Arviointi
Elämänaikainen depressio	Joskus elämän aikana todettu depressio, johon: a. ei liity ajankohtaisia masennusoireita, tai b. liittyy ajankohtaisia masennusoireita	HILMO diagnoosi, ja/tai Neurologin kliininen arvio
Ajankohtaiset masennusoireet	Viimeksi kuluneen kuukauden aikana esiintyneet masennusoireet	DEPS $\geq$ 9

Ajankohtaisten masennusoireiden esiintymistä arvioitiin suomalaisen DEPS-depressioseulan avulla (Salokangas, Poutanen & Stengård, 1995). DEPS koostuu 10 väittämästä (esim. ”Tunsin itseni surumieliseksi”), joihin vastataan asteikolla 0–3 (en lainkaan–erittäin paljon) koskien viimeksi kulunutta kuukautta. Koko asteikon yhteispistemäärä vaihtelee 0–30 pisteen välillä. Ajankohtaisten masennusoireiden esiintymisen raja-arvoksi määritettiin vähintään 9 pistettä. Tällä raja-arvolla DEPS-seulan sensitiivisyys on 74 % ja spesifisyys 85 % (Salokangas ym., 1995).

KOPUTUS-hankkeen 40-vuotisseurannan osallistujista yhteensä 115 henkilöllä (24,6 %) oli esiintynyt elämänaikaista masennusoireilua. Syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä elämänaikaista masennusoireilua esiintyi 93 henkilöllä (24,7 %) ja verrokkiryhmässä 22 henkilöllä (24,2 %). Elämänaikaisen masennusoireilun esiintyvyys ei eronnut ryhmien välillä [ $\chi^2(1) = 0.10, p = .92$ ].

Tämän tutkimuksen aineistosta rajattiin pois henkilöt, joilla oli hoitoilmoitusjärjestelmästä tai neurologin tutkimuksesta saatujen tietojen perusteella todettu kaksisuuntainen mielialahäiriö (n = 11, joista yksi verrokki), skitsofrenia (n = 2), aivovamma (n = 3) tai useampi näistä (n = 1). Lisäksi aineistosta rajattiin pois henkilöt, joilla ilmeni vakava alkoholiongelma (n = 11, joista yksi verrokki), joita arviointiin kyselyyn kuuluneella alkoholinkäytön riskien tunnistamiseen tarkoitettulla AUDIT-kyselyllä (Saunders, Aasland, Babor, De la Fuente & Grant, 1993). Poissulkukriteeriksi määriteltiin vähintään 16 pistettä AUDIT-kyselystä, mitä pidetään viitteenä vakavasta alkoholiongelmosta (Babor, Higgins-Biddle, Saunders & Monteiro, 2001). Pistemäärän sensitiivisyys alkoholin käyttöön liittyvää sairaalahoitoa saaneiden erottelussa on 73 % ja spesifisyys 84 % (Conigrave, Hall, & Saunders, 1995).

## 2.2. Tutkimuksen lopullinen aineisto

Tutkimuksen lopulliseen aineistoon kuului 87 osallistujaa, joista syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmään kuului 67 henkilöä ja verrokkiryhmään 20 henkilöä. Taulukossa 3 on esitetty, miten elämänaikainen masennusoireilu ilmeni syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä ja verrokkiryhmässä. Elämänaikaista depressiota oli esiintynyt syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä yhteensä 50 (74,6 %) osallistujalla ja verrokkiryhmässä yhteensä 11 (55,0 %) osallistujalla. Elämänaikaisen depression esiintymisessä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä ja verrokkiryhmässä [ $\chi^2(1) = 2.83, p = .09$ ], vaikkakin syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä elämänaikaisen masennusoireilun esiintyminen oli viitteellisesti yleisempää kuin verrokkiryhmässä. Pelkkien ajankohtaisten masennusoireiden esiintymisessä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä [ $\chi^2(1) = 2.83, p = .09$ ], vaikkakin verrokkiryhmässä ajankohtainen masennusoireilu oli viitteellisesti yleisempää kuin syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä.

Taulukko 3.

*Elämänaikaisen masennusoireilun ilmeneminen syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä ja verrokkiryhmässä.*

	Riskiryhmä (n = 67)	Verrokkiryhmä (n = 20)	p
Elämänaikainen depressio:			
a. Ei ajankohtaisia oireita	37 (55.2 %)	7 (35.0 %)	
b. Myös ajankohtaiset oireet	13 (19.4 %)	4 (20.0 %)	
Yhteensä	50 (74.6 %)	11 (55.0 %)	.09
Vain ajankohtaiset masennusoireet	17 (25.4 %)	9 (45.0 %)	.09

Syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä DEPS-seulan keskiarvo oli 8,33 pistettä (kh 5,74) ja verrokkiryhmässä 10,45 pistettä (kh 6,57). Ajankohtaisen masennusoireilun voimakkuutta vertailtiin syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä ja verrokkiryhmässä riippumattomien otosten t-testillä DEPS-seulan pisteiden perusteella. DEPS-muuttujan jakauman normalisoimiseksi sen minimipistemääräksi määritettiin nollan sijaan yksi, jonka jälkeen muuttujalle tehtiin käänteislukumuunnos. Ajankohtaisen masennusoireilun voimakkuudessa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä ja verrokkiryhmässä [ $t(85) = 1.31, p = .20$ ].

Taulukossa 4 on esitetty taustatietoja tutkimukseen osallistuneista. Osallistujien ikä vaihteli syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä 40–45 vuoden välillä ja verrokkiryhmässä 39–44 vuoden välillä. Syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmä ja verrokkiryhmä eivät eronneet toisistaan tilastollisesti merkitsevästi iän [ $t(85) = -0.88, p = .38$ ] tai sukupuolijakauman suhteen [ $\chi^2(1) = 1.65, p = .20$ ]. Ryhmät erosivat toisistaan koulutustason suhteen [ $\chi^2(1) = 4.22, p = .04$ ] siten, että syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä oli enemmän vain peruskoulun tai keskiasteen koulutuksen suorittaneita, ja verrokkiryhmässä oli puolestaan enemmän korkea-asteen tutkinnon suorittaneita. Peruskoulun tai keskiasteen koulutuksen suorittaneiksi määriteltiin peruskoulun, lukion, ammattikoulun tai opistotasoisien koulutuksen käyneet. Korkea-asteen suorittaneiksi määriteltiin alemman tai ylemmän korkeakoulututkinnon suorittaneet ja tohtoritutkinnon suorittaneet.



#### Taulukko 4.

##### *Taustatietoja tutkimukseen osallistuneista.*

	Riskiryhmä(n = 67)	Verrokkiryhmä (n = 20)	p
Ikä: ka (kh)	42.09 (1.28)	41.80 (1.32)	.38
<u>Sukupuoli:</u>			.20
Naisia	41 (61.2 %)	9 (45.0 %)	
Miehiä	26 (38.8 %)	11 (55.0 %)	
<u>Koulutus:</u>			.04
Peruskoulu tai keskiaste	44 (65.7 %)	8 (40.0 %)	
Korkea-aste	23 (34.3 %)	12 (60.0 %)	

Syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmään kuuluneilla todetut riskitekijät on esitetty taulukossa 5. Yleisimpiä syntymäaikaisia riskitekijöitä olivat hyperbilirubinemia (31,3 %), pienipainoisuus (13,4 %) ja matalat Apgar-pisteet (12, %). Syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmään kuuluneista 19,5 %:lla oli todettu useita syntymäaikaisia riskitekijöitä.

#### Taulukko 5.

##### *Syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmään kuuluneilla todetut riskitekijät.*

	Riskiryhmä (n = 67)
Hyperbilirubinemia (> 350 µmol/l)	21 (31.3 %)
Pienipainoisuus (< 2000 g)	9 (13.4 %)
Matalat Apgar-pisteet (< 7)	8 (12.0 %)
Äidin raskaudenaikainen diabetes	4 (6.0 %)
Neurologisia oireita	4 (6.0 %)
Hypoglykemia	3 (4.5 %)
Muut	1 (1.5 %)
Useita riskitekijöitä	17 (19.5 %)

### 2.3. Arviointimenetelmät

#### 2.3.1. Depressiolääkityksen käyttö ja Kelan korvaama psykoterapia

Depressiolääkityksen käyttöä arvioitiin yhdistämällä tiedot Kelan rekisterin lääkeostoista (ATC-luokka N06A), kyselyn lääkkeiden käyttöä koskevista vastauksista ja neurologin tutkimuksessa. Tietojen perustella muodostettiin aiempaa ja ajankohtaista depressiolääkitystä kuvaavat kaksiluokkaiset muuttujat, jotka saivat arvon kyllä tai ei riippuen siitä, oliko osallistuja käyttänyt depressiolääkitystä. Elämänaikaisen depressiolääkityksen käytön arvioimiseksi aiempaa ja käytössä olevaa depressiolääkitystä kuvaavat muuttujat yhdistettiin yhdeksi kaksiluokkaiseksi muuttujaksi.

Tieto osallistujille myönnetystä Kelan korvaamasta psykoterapiasta kerättiin Kelan kuntoutusrekisteritiedoista. Tietojen perusteella määriteltiin, oliko osallistuja saanut kuntoutuspsykoterapiaa (sisältäen myös harkinnanvaraisen kuntoutuksen), vaikeavammaisten lääkinnällisenä kuntoutuksena järjestettyä psykoterapiaa, niitä molempia tai ei mitään Kelan korvaamaa psykoterapiaa. Molempia kuntoutusetuuksia saaneilla psykoterapia oli alkanut vaikeavammaisten lääkinnällisenä kuntoutuksena ja jatkunut harkinnanvaraisena kuntoutuksena tai kuntoutuspsykoterapiana. Analyysseja varten psykoterapiaetuudet (kuntoutuspsykoterapia, vaikeavammaisten lääkinnällinen kuntoutus ja molemmat) yhdistettiin samaan luokkaan.

### 2.3.2. Kognitiivinen suoriutuminen

KOPUTUS-hankkeen 40-vuotisseurantaan osallistuneiden kognitiivista suoriutumista arvioitiin laajalla neuropsykologisten arviointimenetelmien valikoimalla. Tähän tutkimukseen valittiin tarkasteltavaksi kognition osa-alueet (prosessointinopeus, tarkkaavaisuus ja toiminnanohjaus, muisti), joiden puutosten tiedetään aiemman kirjallisuuden perusteella olevan yhteydessä depression. Lisäksi tarkasteltiin kielellistä ymmärtämistä ja visuaalista päättelykykyä. Arvioidut kognition osa-alueet, niitä vastaavat neuropsykologiset arviointimenetelmät ja arviointimenetelmiä kuvaavat muuttujat on esitetty taulukossa 6.

#### Taulukko 6.

*Arvioidut kognition osa-alueet ja niitä vastaavat neuropsykologiset arviointimenetelmät.*

Kognition osa-alue	Neuropsykologiset arviointimenetelmät	Muuttujat
Prosessointinopeus	WAIS IV: Merkkikoe	Raakapisteet
	Trail Making Test A	Aika
Tarkkaavaisuus ja toiminnanohjaus	Trail Making Test B	Aika
	STROOP: värin nimeäminen	Aika
Työmuisti	STROOP: interferenssi	Aika
	WAIS IV: Numerosarjat	Raakapisteet
Viivästetty muisti	WMS III: Looginen muisti II (A)	Raakapisteet
	Reyn kuva (viivästetty)	Raakapisteet
Kielellinen ymmärtäminen	WAIS IV: VCI	Indeksiarvo
Visuaalinen päättelykyky	WAIS IV: PRI (osittamalla laskettu)	Indeksiarvo

Prosessointinopeutta arvioitiin WAIS IV:n Merkkikoe-osatehtävästä laskettujen raakapisteiden (Wechsler, 2012) ja Trail Making Test A-tehtävään (TMT-A) kuluneen ajan perusteella (Reitan, 1958). Tarkkaavaisuutta ja toiminnanohjausta arvioitiin Trail Making Test B (TMT-B) kuluneen ajan (Reitan, 1958) sekä STROOP-testin värin nimeäminen ja värin nimeäminen sanasta (interferenssi) tehtäviin kuluneen ajan perusteella (Stroop, 1935).

Työmuistia arvioitiin WAIS IV:n Numerosarjat-osatehtävän raakapisteiden avulla (Wechsler, 2012). Viivästettyä muistia arvioitiin sekä kielellisen että visuaalisen muistin osalta. Kielellistä muistia arvioitiin WMS III:n (Wechsler Memory Scale: Third Edition) Looginen muisti II-osatehtävän A-kertomuksen viivästetystä palautuksesta laskettujen raakapisteiden perusteella (Wechsler, 2007). Visuaalista muistia arvioitiin Reyn kuvan (Rey-Osterich Complex Figure) viivästetystä palautuksesta laskettujen raakapisteiden avulla (Corwin & Bylsma, 1993).

Kielellistä ymmärtämistä arvioitiin WAIS IV:n (Wechsler Adult Intelligence Scale: Fourth Edition) Kielellisen ymmärtämisen indeksillä (VCI), jonka arvo määritettiin Samankaltaisuudet-, Sanavarasto- ja Yleistietous-osatehtävien standardoitujen pistemäärien perusteella (Wechsler, 2012). Visuaalista päättelykykyä arvioitiin Visuaalisen päättelykyvyn indeksillä (PRI), joka muodostettiin Kuu-tiotehtävät- ja Matriisipäättely-osatehtävistä osittamalla lasketusta standardipistesummasta (Wechsler, 2012).

#### 2.4. Tilastolliset menetelmät

Depressiolääkityksen käyttöä ja Kelan korvaaman psykoterapian saamista vertailtiin syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä ja verrokkiryhmässä  $\chi^2$ -riippumattomuustesteillä. Kognitiivista suoriutumista vertailtiin syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä ja verrokkiryhmässä t-testeillä, joissa riippuvana muuttujana oli ryhmä ja riippumattomana muuttujana oli kunkin neuropsykologisen arviointimenetelmän pistemäärä. Yleisimpien syntymäaikaisten riskitekijöiden (hyperbilirubinemia, matalat Apgar-pisteet ja pienipainoisuus) päävaikutus kognitiiviseen suoriutumiseen kontrolloitiin erikseen kunkin riskitekijän osalta varianssianalyyseilla, joissa riippuvana muuttujana oli ryhmä ja riippumattomana muuttujana vuorollaan kukin neuropsykologista arviointimenetelmää kuvaava muuttuja. Lisäksi koulutustason päävaikutus kognitiiviseen suoriutumiseen kontrolloitiin varianssi-

analyyseilla, joissa riippuvana muuttujana oli ryhmä ja riippumattomana muuttujana vuorollaan kukin neuropsykologista arviointimenetelmää kuvaava muuttuja. Tilastolliset analyysit tehtiin IBM SPSS Statistics 25 -ohjelmistolla.

Neuropsykologisia arviointimenetelmiä kuvaavia muuttujia tarkasteltiin tilastollisia analyyseja varten. Muuttujissa esiintyi vain yksittäisiä puuttuvia arvoja ja niiden esiintyminen oli satunnaista. Tämän vuoksi osallistujat, joilla puuttuvia arvoja esiintyi, jätettiin pois niitä neuropsykologisia arviointimenetelmiä koskevista analyyseista, joissa puuttuvia arvoja esiintyi (Stroop interferenssi, TMT-B ja VCI).

Neuropsykologisia arviointimenetelmiä kuvaavissa muuttujissa esiintyi joitain poikkeavia arvoja. Stroopin interferenssitehtävässä kaksi syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmään kuulunutta suoriutui huomattavasti muita hitaammin. Toisella osallistujalla suoriutuminen poikkesi huomattavasti henkilön muusta suoriutumisesta tarkkaavaisuutta ja toiminnanohjausta arvioivissa tehtävissä. Hidas suoriutuminen saattoi siis johtua virheestä aineistossa, minkä vuoksi henkilö suljettiin pois Stroopin interferenssitehtävää koskevista analyyseista. Toisen osallistujan Stroopin interferenssitehtävässä suoriutuminen vastasi hänen suoriutumistaan muissa tarkkaavaisuutta ja toiminnanohjausta arvioivissa tehtävissä, joten tehtävään kuluneen ajan voidaan ajatella kuvastavan todellista suoriutumista. Tämän vuoksi osallistuja pidettiin mukana analyyseissa ja poikkeava arvo otettiin huomioon tulosten tulkinnassa. TMT-B-tehtävässä syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä kolme osallistujaa suoriutui huomattavasti muita hitaammin. Yhden osallistujan TMT-B-suoriutuminen oli huomattavasti heikompaa kuin henkilön muu suoriutuminen tarkkaavaisuutta ja toiminnanohjausta arvioivissa tehtävissä, joten hidas TMT-B-suoriutuminen saattoi johtua virheestä aineistossa. Tämän vuoksi osallistuja suljettiin pois TMT-B-suoriutumista koskevista analyyseista. Kahdella osallistujalla poikkeavien arvojen havaittiin vastaavan melko hyvin henkilöiden muuta suoriutumista tarkkaavaisuutta ja toiminnanohjausta arvioivissa tehtävissä, joten tehtävään kuluneen ajan voidaan siis ajatella kuvastavan osallistujien todellista suoriutumista. Tämän vuoksi heidät pidettiin mukana analyyseissa ja poikkeavat arvot otettiin huomioon TMT-B tulosten tulkinnassa.

Tilastollisia analyyseja varten tarkasteltiin myös neuropsykologisia arviointimenetelmiä kuvaavien muuttujien jakaumien normaalisuutta. Jakaumien normaalisuuden parantamiseksi tehtiin neliöjuurimuunnokset WAIS IV:n Numerosarjat-, Stroopin interferenssi-, TMT-A - ja TMT-B -muuttujille.

### 3. TULOKSET

#### 3.1. Depressiolääkityksen käyttö ja Kelan korvaama psykoterapia

Osallistujista yhteensä 51,7 % (45/87) oli käyttänyt depressiolääkitystä elämänsä aikana. Taulukossa 7 on eritelty elämänaikaisen depressiolääkityksen käyttöä syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä ja verrokkiryhmässä. Elämänaikainen depressiolääkityksen käyttö oli syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä viitteellisesti yleisempää kuin verrokkiryhmässä, vaikkakaan ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä [ $\chi^2(1) = 2.91, p = .08$ ].

Osallistujista yhteensä 21,8 % (19/87) oli saanut Kelan korvaamaa psykoterapiaa. Taulukossa 7 on eritelty Kelan korvaamien psykoterapioiden kuntoutusetuudet syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä ja verrokkiryhmässä. Ryhmien välistä eroa Kelan korvaaman psykoterapian saamisessa ei voitu vertailla tilastollisesti, sillä verrokkiryhmässä psykoterapiaa saaneiden määrä (< 5) oli liian pieni. Kelan korvaamaa psykoterapiaa saaneiden suhteellisten osuuksien ollessa lähes yhtä suuret syntymäaikaisten riskitekijöidenryhmässä (22,4 %) ja verrokkiryhmässä (20,0 %), voidaan kuitenkin todeta, ettei Kelan korvaaman psykoterapian saamisessa ollut merkittäviä eroja ryhmien välillä.

Taulukko 7.

*Syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän ja verrokkiryhmän elämänaikainen depressiolääkityksen käyttö ja Kelan korvaama psykoterapia.*

	Riskiryhmä (n = 67)	Verrokkiryhmä (n = 20)	p
<u>Elämänaikainen depressiolääkitys:</u>			
Aiempi depressiolääkitys	12 (17.9 %)	3 (15.0 %)	
Ajankohtainen depressiolääkitys	25 (37.3 %)	3 (15.0 %)	
Molemmat	1 (1.5 %)	1 (5.0 %)	
Yhteensä	38 (59.7 %)	7 (45.0 %)	.08
<u>Kelan korvaama psykoterapia:</u>			
Kuntoutuspsykoterapia	9 (13.4 %)	1 (5.0 %)	
Vaikeavammaisten lääkinnällinen	4 (6.0 %)	1 (5.0 %)	
Molemmat	2 (3.0 %)	2 (10.0 %)	
Yhteensä	15 (22.4 %)	4 (20.0 %)	

Kaikkiaan yhteensä 56,3 % (49/87) osallistujista oli joko käyttänyt depressiolääkitystä tai saanut Kelan korvaamaa psykoterapiaa. Syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä joko depressiolääkitystä

käyttäneitä tai Kelan korvaamaa psykoterapiaa saaneita oli yhteensä 40 henkilöä (59,7 %) ja verrokkiryhmässä yhteensä 9 henkilöä (45,0 %). Depressiolääkitystä käyttäneiden tai Kelan korvaamaa psykoterapiaa saaneiden osuus ei eronnut ryhmien välillä [ $\chi^2(1) = 1.35, p = .25$ ].

### 3.2. Kognitiivinen suoriutuminen

Syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän ja verrokkiryhmän kognitiivinen suoriutuminen erosi tilastollisesti merkitsevästi ainoastaan WAIS IV Merkkikokeessa [ $t(85) = 1.89, p = .05$ ]. Syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmään kuuluneet suoriutuivat Merkkikokeessa verrokkiryhmään kuuluneita heikommin. Lisäksi WAIS IV Visuaalisen päättelykyvyn indeksissä (PRI) syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän suoriutuminen oli viitteellisesti heikompaa kuin verrokkiryhmällä, ja ero lähestyi tilastollista merkitsevyyttä [ $t(85) = 1.87, p = .07$ ]. Syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän ja verrokkiryhmän kognitiivinen suoriutuminen ei eronnut muissa neuropsykologisissa arviointimenetelmissä. Tulokset ryhmien kognitiivisesta suoriutumisesta on esitetty taulukossa 8.

Taulukko 8.

*Syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän ja verrokkiryhmän kognitiivinen suoriutuminen.*

	Riskiryhmä		Verrokkiryhmä		t (df)	p
	Ka (kh)		Ka (kh)			
<u>Prosessointinopeus</u>						
TMT-A	29.06	(6.71)	28.90	(7.58)	-0.15 (85)	.88
Merkkikoe	69.03	(12.16)	75.30	(13.24)	1.89 (85)	.05
<u>Tarkkaavaisuus ja toiminnanohjaus</u>						
Stroop värinnimeäminen	69.48	(10.98)	66.35	(9.77)	-1.45 (85)	.26
Stroop interferenssi	110.86	(23.64)	112.05	(20.56)	0.24 (83)	.81
TMT-B	60.54	(16.77)	57.95	(15.42)	-0.78 (83)	.44
<u>Työmuisti</u>						
Numerosarjat	27.66	(4.74)	28.80	(6.62)	0.76 (85)	.45
<u>Viivästetty muisti</u>						
Looginen muisti II (A)	12.85	(5.04)	12.90	(4.51)	0.04 (85)	.97
Reyn kuva (viivästetty)	20.30	(6.84)	22.98	(5.86)	1.58 (85)	.12
<u>Kielellinen ymmärtäminen</u>						
VCI	106.29	(20.49)	110.30	(14.98)	0.94 (84)	.35
<u>Visuaalinen päättely</u>						
PRI (osittamalla laskettu)	99.55	(16.72)	107.30	(14.54)	1.87 (85)	.07

Huom. WAIS IV Numerosarjat-, Stroopin interferenssi-, TMT-A- ja TMT-B-muuttujien keskiarvot (ka) ja keskihajonnat (kh) on ilmoitettu muuttujan alkuperäisinä arvoina.

Yleisimpien syntymäaikaisten riskitekijöiden vaikutus ryhmien kognitiiviseen suoriutumiseen kontrolloitiin erikseen hyperbilirubinemian, pienipainaisuuden ja matalien Apgar-pisteiden osalta varianssianalyseilla (tuloksia ei esitetty taulukoissa). Kun hyperbilirubinemian vaikutus kognitiiviseen suoriutumiseen kontrolloitiin, ero syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän ja verrokkiryhmän WAIS IV Merkkikokeessa suoriutumisessa säilyi tilastollisesti merkitsevä [F(1,84) = 6.21, p = .02] ja lähestyi tilastollista merkitsevyyttä visuaalisen päättelyn indeksissä [F(1,84) = 2.93, p = .09]. Syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän ja verrokkiryhmän kognitiivinen suoriutuminen ei eronnut muissa neuropsykologisissa arviointimenetelmissä (p ≥ .19).

Kun pienipainaisuuden vaikutus kognitiiviseen suoriutumiseen kontrolloitiin, syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän ja verrokkiryhmän kognitiivinen suoriutuminen ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi missään neuropsykologisessa arviointimenetelmässä (p ≥ .12). WAIS IV Numerosarjat osatehtävässä varianssien homogeenisyysoletus ei toteutunut (p = .008), joten pienipainaisuuden vaikutusta syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän kognitiiviseen suoriutumiseen ei arvioitu työmuistin osalta.

Kun matalien Apgar-pisteiden vaikutus kognitiiviseen suoriutumiseen kontrolloitiin, syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän ja verrokkiryhmän kognitiivinen suoriutuminen erosi edelleen tilastollisesti merkitsevästi WAIS IV Merkkikokeessa [F(1,84) = 4.23, p = .04]. Lisäksi ryhmien välinen ero Visuaalisen päättelykyvyn indeksissä (PRI) muuttui tilastollisesti merkitseväksi [F(1,84) = 5.02, p = .03] ja Reyn kuvan viivästetyssä palautuksessa ero lähestyi tilastollista merkitsevyyttä [F(1,84) = 2.86, p = .09]. Syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän ja verrokkiryhmän kognitiivinen suoriutuminen ei eronnut muissa neuropsykologisissa arviointimenetelmissä (p ≥ .15).

Koulutustason vaikutus ryhmien kognitiiviseen suoriutumiseen kontrolloitiin erikseen varianssianalyseilla (tuloksia ei esitetty taulukoissa). Kun koulutustason vaikutus kognitiiviseen suoriutumiseen kontrolloitiin, syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän ja verrokkiryhmän suoriutumisessa ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi missään neuropsykologisessa arviointimenetelmässä (p ≥ .13). Koulutustaso oli positiivisessa yhteydessä kognitiiviseen suoriutumiseen.

#### 4. POHDINTA

Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin elämänaikaista masennusoireilua kokeneiden depressiolääkityksen käyttöä, Kelan korvaaman psykoterapian saamista ja kognitiivista suoriutumista syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä ja verrokkiryhmässä. Syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmään kuului 67 osallistujaa ja verrokkiryhmään 20 osallistujaa. Kaikilla osallistujilla oli esiintynyt elämänaikaista masennusoireilua, joka oli ilmennyt joko elämänaikaisena depressiona tai vain ajankohtaisina masennusoireina. Elämänaikaista depressiota oli esiintynyt viitteellisesti enemmän syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä verrattuna verrokkiryhmään. Verrokkiryhmään kuuluneilla esiintyi puolestaan viitteellisesti enemmän pelkkiä ajankohtaisia masennusoireita verrattuna syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmään. Ryhmien väliset erot elämänaikaisen depression ja ajankohtaisen masennusoireilun esiintymisessä eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkitseviä.

Osallistujista yhteensä hieman yli puolet oli käyttänyt depressiolääkitystä elämänsä aikana. Elämänaikainen depressiolääkityksen käyttö oli hieman yleisempää syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä verrattuna verrokkiryhmään, vaikkakaan ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Kelan korvaama psykoterapiaa oli saanut yhteensä noin viidesosa sekä syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä että verrokkiryhmässä.

Elämänaikaista masennusoireilua kokeneiden kognitiivinen suoriutuminen erosi syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä ja verrokkiryhmässä tilastollisesti merkitsevästi ainoastaan WAIS IV Merkkikoe-osatehtävässä, jossa syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmä suoriutui heikommin kuin verrokkiryhmä. Lisäksi syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän suoriutuminen oli hieman verrokkiryhmää heikommin WAIS IV Visuaalisen päättelyindeksissä (PRI), vaikkakaan ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Syntymäaikaisista riskitekijöistä pienipainoisuus liittyi syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän verrokkiryhmää heikompaan suoriutumiseen Merkkikokeessa, mutta syntymäaikaisista riskitekijöistä hyperbilirubinemia tai matalat Apgar-pisteet eivät selittäneet eroa ryhmien kognitiivisessa suoriutumisessa. Syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän verrokkiryhmää heikompi suoriutuminen Merkkikokeessa selittyi myös syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän verrokkiryhmää matalammalla koulutustasolla.



#### 4.1. Depressiolääkityksen käyttö ja Kelan korvaama psykoterapia

Yli puolet kaikista tutkimukseen osallistuneista elämänaikaista masennusoireilua kokeneista oli käyttänyt depressiolääkitystä elämänsä aikana. Depressiolääkityksen käyttö oli hieman yleisempää kuin suomalaisissa väestötutkimuksissa, joissa on arvioitu, että masennushäiriötä sairastavista nuorista aikuisista (19–34 v.) noin 44 %:lle on määrätty depressiolääkkeitä (Kasteenpohja ym., 2015) ja yli 30-vuotiaista vuoden aikana depressiota sairastaneista noin 36 % on käyttänyt depressiolääkitystä (Hämäläinen ym., 2009).

Verrokkiryhmässä depressiolääkitystä käyttäneiden osuus (45 %) vastasi väestötason arviota masennushäiriötä sairastaville nuorille aikuisille määrätystä depressiolääkityksestä (44 %) (Kasteenpohja ym., 2015). Syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä elämänaikainen depressiolääkityksen käyttö oli kuitenkin hieman yleisempää kuin verrokkiryhmässä, ja ero lähestyi tilastollista merkittävyyttä. Tulos on samansuuntainen kuin aiemmissa tutkimuksissa, joissa syntymäaikaisista riskitekijöistä raskauden keston nähden erittäin alhainen syntymäpaino (Räikkönen ym., 2008) ja erittäin ennenaikainen syntymä (Crump ym., 2010) on yhdistetty depressiolääkityksen käyttöön nuorilla aikuisilla. Syntymäaikaisista riskitekijöistä erityisesti pienipainoisuus voi siis liittyä myöhempään depressiolääkityksen käyttöön elämänaikaista masennusoireilua kokeneilla. Tämän tutkimuksen tulokset viittaavat myös siihen, että elämänaikaiseen masennusoireiluun liittyvä depressiolääkityksen käyttö saattaa mahdollisesti liittyä myös muihin syntymäaikaisiin riskitekijöihin, mutta tästä tarvitaan lisää tutkimusta.

Depression vaikeusaste on yhteydessä depressiolääkityksen käyttöön (Hämäläinen ym., 2009). Syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä elämänaikainen masennusoireilu oli ilmennyt elämän aikana todettuna depressiona viitteellisesti suuremmalla osalla kuin verrokkiryhmässä, vaikkakaan ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Tulos on kuitenkin samansuuntainen kuin meta-analyyseissa, joissa syntymäaikaisista riskitekijöistä pienipainoisuuden on esitetty olevan yhteydessä vakavampaan masennusoireiluun kuin normaalipainoisina syntyneillä (Wojcik ym., 2013) ja sen on todettu lisäävän riskiä sairastua depression (De Mola ym., 2014). Tulokset viittaavat siihen, että elämänaikainen masennusoireilu on voinut olla syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmään kuuluneilla vakavampaa kuin verrokeilla. Verrokkiryhmää yleisempi elämänaikainen depressiolääkityksen käyttö voi siis liittyä elämänaikaisen masennusoireilun vakavuuteen syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä.

Ajankohtainen depressiolääkityksen käyttö oli myös viitteellisesti yleisempää syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä kuin verrokkiryhmässä, vaikkakaan eroa ei voitu testata tilastollisesti, sillä verrokkiryhmässä vain pienellä osalla oli käytössä ajankohtainen depressiolääkitys. DEPS-seulalla arvioituja ajankohtaisia masennusoireita esiintyi kuitenkin suhteellisesti enemmän verrokeilla kuin syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmään kuuluvilla, vaikkakaan oireiden esiintymisessä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Ajankohtainen depressiolääkityksen käyttö on siis voinut lievittää ajankohtaista masennusoireilua syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä. On myös mahdollista, että verrokkiryhmän syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmää vähäisempi depressiolääkityksen käyttö ja yleisempi ajankohtainen masennusoireilu viittaavat siihen, että heillä oireilu on ollut niin lievä, ettei se ole johtanut depression diagnoosiin, eikä siten edellyttänyt lääkettä.

Kelan korvaamaa psykoterapiaa oli saanut hieman noin viidennes elämänaikaista masennusoireilua kokeneista. Suomalaisissa väestötutkimuksissa on arvioitu, että masennushäiriötä sairastavista nuorista aikuisista noin 33 % on saanut vähintään kahdeksan tapaamista sisältänyttä psykoterapeuttista hoitoa (Kasteenpohja ym., 2015) ja yli 30-vuotiaista vuoden aikana depressiota sairastaneista 17 % oli saanut vähintään kuukauden jatkunutta psykososiaalista hoitoa (Hämäläinen ym., 2009). Väestötutkimusten tuloksia ei voida kuitenkaan täysin verrata nyt tehtyyn tutkimukseen, sillä niissä psykoterapeuttisella tai psykologisella hoidolla on tarkoitettu myös Kelan korvaamaa psykoterapiaa lyhytkestoisempia hoitoja.

Kelan korvaaman psykoterapian saamisessa ei ollut eroja syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä ja verrokkiryhmässä. Syntymäaikaisten riskitekijöiden yhteyttä elämänaikaiseen masennusoireiluun liittyvään psykoterapian saamiseen ei ole juuri tutkittu aiemmin. Tämän tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, ettei syntymäaikaisilla riskitekijöillä olisi merkitystä Kelan korvaaman psykoterapian saamisessa. Tulosten perusteella syntymäaikaiset riskitekijät eivät siis näyttäisi lisäävän tarvetta psykoterapialle elämänaikaisen masennusoireiluun liittyvässä kuntoutuksessa, eivätkä myöskään näyttäisi estävän Kelan korvaaman psykoterapian saamista. Toisaalta elämänaikaista depressiota ja depressiolääkityksen käyttöä esiintyi syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä viitteellisesti enemmän kuin verrokkiryhmässä. Tämän perusteella Kelan korvaaman psykoterapian saamisen olisi myös voinut olettaa olevan yleisempää syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä kuin verrokkiryhmässä. On siis mahdollista, että osa syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmään kuuluneista psykoterapiaa tarvitsevista ei ole hakeutunut Kelan korvaamaan psykoterapiaan tai ei ole saanut sitä. Toisaalta on myös mahdollista, että osallistujat ovat voineet saada myös muulla tavoin järjestettyä psykoterapiaa, josta aineistossa ei ollut tietoa.

Kelan korvaaman psykoterapian saamiseen on voinut vaikuttaa se, että osallistujista vajaalla kolmasosalla ilmeni vain DEPS-seulalla arvioituja ajankohtaisia masennusoireita, jotka ovat voineet olla osalla osallistujista lieviä, etteivät ne eivät ole johtaneet depression diagnoosiin. Kelan korvaaman psykoterapian saaminen edellyttää diagnoosin lisäksi, että mielenterveyden häiriö uhkaa työtä tai opiskelukykyä (Kela, 2018b) tai aiheuttaa huomattavia suoriutumis- ja osallistumisrajoitteita (Kela, 2018c). Tämän vuoksi lievää elämänaikaista masennusoireilua kokeneilla ei ole ollut mahdollisuutta saada Kelan korvaamaa psykoterapiaa. On myös mahdollista, että psykoterapian kustannukset ovat voineet vaikuttaa sen saamiseen (Valkonen ym., 2011). Syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä oli enemmän vain peruskoulun tai toisen asteen koulutuksen suorittaneita kuin verrokkiryhmässä, mikä voi liittyä matalaan tulotasoon. Saattaa siis olla mahdollista, että joillakin osallistujilla psykoterapian kustannukset ovat voineet estää psykoterapiaan hakeutumisen.

Osallistujista yhteensä yli puolet oli joko käyttänyt depressiolääkitystä, saanut Kelan korvaamaa psykoterapiaa tai niitä molempia elämänsä aikana. Huomattava osa elämänaikaista masennusoireilua kokeneista ei siis ollut käyttänyt depressiolääkitystä tai saanut Kelan korvaamaa psykoterapiaa. Tämän tutkimuksen perusteella ei voida kuitenkaan suoraan päätellä, että osallistujat, jotka eivät olleet käyttäneet depressiolääkitystä tai saaneet Kelan korvaamaa psykoterapiaa, eivät olisi saaneet lainkaan hoitoa tai kuntoutusta, sillä aineistossa ei ollut tietoa, olivatko osallistujat saaneet muulla tavoin järjestettyä psykoterapiaa.

#### 4.2. Kognitiivinen suoriutuminen

Elämänaikaista masennusoireilua kokeneiden kognitiivinen suoriutuminen erosi syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä ja verrokkiryhmässä tilastollisesti merkitsevästi ainoastaan prosessointinopeutta vaativassa WAIS IV Merkkikoe-osatehtävässä. Syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä suoriutuminen oli heikompaa kuin verrokkiryhmässä. Tulokset viittaavat siihen, että syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän heikompi suoriutuminen Merkkikokeessa ei kuitenkaan selity pelkästään verrokkiryhmää hitaammalla prosessointinopeudella, sillä toisessa prosessointinopeutta mittaavassa tehtävässä (TMT-A) ryhmien suoriutumisessa ei ollut eroa. Merkkikokeessa havaittu ero ryhmien suoriutumisessa saattoikin liittyä myös visuaalisen hahmottamisen vaikeuksiin syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä, sillä Merkkikoe vaatii enemmän visuaalista hahmottamista kuin TMT-A. Prosessointinopeuden ja visuaalisen hahmottamisen puutoksiin viittaa myös syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän verrokkiryhmää hieman heikompi suoriutuminen visuaalisessa päättelyssä, jossa ero

ryhmien suoriutumisessa lähestyi tilastollisesta merkitsevyyttä. Visuaalista päättelyä arvioitiin osittamalla lasketun Visuaalisen päättelykyvyn indeksin (PRI) avulla, joka oli muodostettu WAIS IV Kuutiotehtävät- ja Matriisipäättely-osatehtävistä (Wechsler, 2012). Näistä Kuutiotehtävät on aikarajallinen tehtävä ja vaatii siten myös prosessointinopeutta. Prosessointinopeuden ja visuaalisen hahmottamisen puutokset ovat siis voineet heikentää myös visuaalista päättelysuoriutumista syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmään kuuluneilla.

Syntymäaikaisten riskitekijöiden yhteyttä kognitiiviseen suoriutumiseen ei ole juuri tutkittu elämänaikaisia masennusoireita kokeneilla aikuisilla. Tulokset ovat kuitenkin osin samansuuntaisia kuin aiemmin syntymäaikaisten riskitekijöiden ja kognition yhteyttä yleisesti selvittäneissä tutkimuksissa. Nuorilla aikuisilla syntymäaikaisista riskitekijöistä ennenäikaisen syntymän on havaittu olevan yhteydessä hitaampaan prosessointinopeuteen (Hallin ym., 2010) ja heikompaan visuaaliseen päättelykykyyn (Løhaugen ym., 2010) verrattuna täysiaikaisena syntyneisiin. Eräässä meta-analyysissä pienipainoisuuden on myös osoitettu olevan yhteydessä visuospatiaalisiin ja visuomotorisiin vaikeuksiin lapsuudessa ja nuoruudessa (Geldof ym., 2012). Tämän tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että syntymäaikaisista riskitekijöistä erityisesti pienipainoisuuteen liittyvät prosessointinopeuden ja visuaalisen hahmottamisen puutokset saattavat jatkua myös myöhemmin aikuisuudessa.

Elämänaikaista masennusoireilua kokeneiden kognitiivisen suoriutumisen ei havaittu eroavan syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä ja verrokkiryhmässä prosessointinopeuden ja visuaalisen hahmottamisen lisäksi muilla kognition osa-alueilla. Aiemmin erittäin pienipainoisina syntyneiden nuorten aikuisten on havaittu suoriutuvan normaalipainoisina syntyneitä heikommin toiminnanohjaukseen (Nosarti ym., 2007; Pyhälä ym., 2011) sekä tarkkaavaisuuteen ja visuaaliseen muistiin liittyvistä tehtävistä (Pyhälä ym., 2011). Tästä poiketen syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän ja verrokkiryhmän suoriutumisessa ei havaittu eroja tarkkaavaisuudessa ja toiminnanohjauksessa, mikä saattaa liittyä koko tutkimusryhmän kokemaan elämänaikaiseen masennusoireiluun. Tarkkaavaisuuden ja toiminnanohjauksen puutoksia on pidetty depression piirretekijänä, sillä tarkkaavaisuudessa ja toiminnanohjauksessa on osoitettu ilmenevän vaikeuksia myös kliinisistä masennusoireista toipuneilla (Lee ym., 2012; Bora ym., 2013; Rock ym., 2014). On siis mahdollista, että elämänaikainen masennusoireilu liittyy sekä syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän että verrokkiryhmän suoriutumiseen tarkkaavaisuutta ja toiminnanohjausta arvioivissa tehtävissä. Tutkimuksessa ei kuitenkaan ollut verrokkeja, joilla ei olisi ollut elämänaikaista masennusoireilua, joten elämänaikaisen masennusoireilun yhteydestä tarkkaavuuden ja toiminnanohjauksen puutoksiin ei voida tehdä luotettavia päätelmiä. Li-

säksi tulosten vertailtavuutta voi heikentää useiden riskitekijöiden aiheuttama heterogeenisuus syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä ja tässä tutkimuksessa erittäin pienipainoisuutta (< 1500 g) lievempi pienipainoisuuden määritelmä (< 2000 g).

Hyperbilirubinemian tai matalien Apgar-pisteiden vaikutus kognitiiviseen suoriutumiseen ei selittänyt syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän ja verrokkiryhmän eroja prosessointinopeudessa ja visuaalisessa päättelyssä vaan näiden syntymäaikaisten riskitekijöiden kontrolloiminen vahvisti ryhmien välisiä eroja prosessointinopeudessa ja visuaalisessa hahmottamisessa. Aiemmissä tutkimuksissa hyperbilirubinemian ei ole havaittu olevan merkittävässä yhteydessä lapsuuden kognitiiviseen suoriutumiseen (Newman & Klebanoff, 1993) ja matalien Apgar-pisteiden yhteyden lapsuuden kognitiiviseen suoriutumiseen on havaittu olevan pieni (Moster ym., 2002), mutta niiden yhteyttä kognitiiviseen suoriutumiseen aikuisuudessa ei ole juuri tutkittu. Tämän tutkimuksen tulosten perusteella hyperbilirubinemia tai matalat Apgar-pisteet eivät näyttäisi liittyvän elämänaikaista masennusoireilua kokeneiden aikuisten kognitiiviseen suoriutumiseen. Syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän verrokkiryhmää heikompi suoriutuminen prosessointinopeudessa ja visuaalisessa hahmottamisessa liittyy siis muihin syntymäaikaisiin riskitekijöihin tai muihin niistä riippumattomiin tekijöihin.

Pienipainoisuuden vaikutus kognitiiviseen suoriutumiseen selitti syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän verrokkiryhmää heikompa prosessointinopeutta ja visuaalista hahmottamista. Pienipainoisina syntyneiden suoriutuminen prosessointinopeutta ja visuaalista hahmottamista vaativissa tehtävissä oli hieman heikompa kuin muilla syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmään ja verrokkiryhmään kuuluneilla. Tulokset ovat yhteneviä aiempien tutkimusten kanssa, joissa ennenaikaisen syntymän on havaittu olevan yhteydessä prosessointinopeuden hitauteen (Hallin ym., 2010) ja visuaalisen päättelyn vaikeuksiin (Løhaugen ym., 2010) nuorilla aikuisilla. Syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän verrokkiryhmää heikompi suoriutuminen saattoi siis liittyä erityisesti pienipainoisina syntyneillä ilmeneviin prosessointinopeuden ja visuaalisen hahmottamisen puutoksiin.

Syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän verrokkiryhmää heikompi suoriutuminen prosessointinopeutta ja visuaalista päättelyä vaativissa tehtävissä selittyi myös syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän verrokkiryhmää matalammalla koulutustasolla. Kognition ja koulutustason yhteys kuitenkin ei ole täysin yksiselitteinen. Älykkyys ja koulutustaso korreloivat voimakkaasti, ja parempaa kognitiivista kyvykkyyttä voidaan pitää yhtenä korkeaan koulutukseen valikoivana tekijänä (Deary & Johnson, 2010). Kouluttautuminen voi myös olla yhteydessä parempaan älykkyysosamäärään (Ritchie & Tucker-Drob, 2018). Kognitiivisen suoriutumisen ja koulutustason voidaan siis nähdä heijastavan

samaa ilmiötä. Syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän heikompi suoriutuminen prosessointinopeutta ja visuaalista hahmottamista vaativissa tehtävissä saattoi siis liittyä syntymäaikaisten riskijöiden ryhmän verrokkiryhmää matalampaan koulutustasoon.

#### 4.3. Tutkimuksen vahvuudet ja rajoitteet

Tämän tutkimuksen vahvuutena on laaja pitkäaikaistutkimusaineisto, jossa on mahdollista tarkastella useiden syntymäaikaisten riskitekijöiden merkitystä myöhempään elämänaikaiseen masennusoireiluun ja kognitiiviseen suoriutumiseen. Aineisto edustaa hyvin suomalaista ikäryhmää, sillä se on kerätty syntymäkohortista. Lisäksi syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmä ja verrokkiryhmä vastaavat myös hyvin toisiaan, sillä verrokkiryhmä on kerätty samassa sairaalassa syntyneistä ja samoja kouluja käyneistä kuin syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmä.

Tutkimuksen vahvuutena on myös monipuolinen aineistonkeruu. Tietoja elämänaikaisen depression esiintymisestä ja depressiolääkityksen käytöstä kerättiin rekisteritietojen lisäksi myös neurologin kliinisessä tutkimuksessa, mikä on saattanut vähentää pelkistä rekisteritiedoista tai osallistujien itse-raportoinnista johtuvia mahdollisia puutteita. Lisäksi osallistujien kognitiivista suoriutumista arvioitiin laajalla neuropsykologisten arviointimenetelmien valikoimalla, mikä mahdollisti kognition eri osa-alueiden arvioinnin useilla arviointimenetelmillä.

Otosta voidaan myös pitää edustavana myös elämänaikaisen masennusoireilun esiintymisen osalta. Elämänaikaisen masennusoireilun esiintyvyys koko KOPUTUS-hankkeen 40-vuotisseuranta-aineistossa (24,5 %) vastasi melko hyvin väestötason arviota elämänaikaisen masennusoireilun esiintyvyydestä ottaen huomioon, että seurantaan osallistujat olivat noin 40-vuotiaita. Korkean tulotason maissa elämänaikaisen masennusoireilun esiintyvyyden on arvioitu olevan noin 28 %, kun sitä on arvioitu noin 65 ikävuoteen asti (Bromet ym., 2011).

Tutkimuksen rajoitteena on suhteellisen pieni otoskoko. Erityisesti verrokkiryhmän pieni koko saattoi aiheuttaa epävarmuutta tuloksiin. Otoskoolla ja ryhmien kokoeroilla on voinut olla vaikutusta erityisesti  $\chi^2$ -testien tuloksiin, minkä vuoksi mahdolliset erot eivät saavuttaneet tilastollista merkitsevyyttä. Pienen otoskoon vuoksi Kelan korvaaman psykoterapian saamista tai ajankohtaista depressiolääkityksen käyttöä ei voitu vertailla tilastollisesti syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä ja verrokkiryhmässä.

Tutkimusten rajoitteena on myös se, ettei aineistossa ollut tietoa siitä, olivatko osallistujat saaneet muuta kuin Kelan korvaamaa psykoterapiaa. Tämän vuoksi tutkimuksessa ei voitu tehdä päätelmiä siitä, kuinka suuri osa on saanut jotain psykososiaalista hoitoa tai kuntoutusta elämäikäiseen masennusoireiluunsa.

Tulosten tulkintaa ja sovellettavuutta vaikeuttaa syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän heterogeenisuus ja useiden syntymäaikaisten riskitekijöiden kasautuminen. Tähän ryhmään kuuluvilla esiintyi useita syntymäaikaista riskitekijöitä, jotka voivat olla eri tavoin yhteydessä elämäikäiseen masennusoireiluun ja kognitiiviseen suoriutumiseen. Vaikka yleisimpien riskitekijöiden vaikutusta kognitiiviseen suoriutumiseen tarkasteltiin erillisillä malleilla, on mahdollista, että syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän verrokkiryhmään heikompi suoriutuminen prosessointinopeutta ja visuaalista hahmottamista vaativissa tehtävissä, liittyy pienipainoisuuden lisäksi myös useisiin eri syntymäikäisiin riskitekijöihin, niiden kasautumiseen tai muihin riskitekijöistä riippumattomiin tekijöihin.

Erot osallistujien elämäikäisen masennusoireilun ilmenemisessä ovat voineet aiheuttaa vaihtelua kognitiiviseen suoriutumiseen sekä syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä että verrokkiryhmässä. Yhteensä vajaalla kolmasosalla elämäikäinen masennusoireilu ilmeni vain ajankohtaisina masennusoireina ja noin puolella osallistujista elämäikäiseen depressioniin ei liittynyt lainkaan ajankohtaisia masennusoireita. Ajankohtaisten masennusoireiden esiintymisen ja niiden vakavuuden on todettu olevan yhteydessä erityisesti prosessointinopeuden hitauteen depressiota sairastavilla (Lee ym. 2012; Rock ym., 2014). Erot ajankohtaisten masennusoireiden esiintymisessä ovat siis voineet aiheuttaa vaihtelua erityisesti osallistujien prosessointinopeuteen.

#### 4.4. Jatkotutkimuksen suuntia

Tässä tutkimuksessa elämäikäistä masennusoireilua tarkasteltiin vain noin 40 ikävuoteen asti. Depression riskitekijöiden merkitys voi vaihdella eri elämänvaiheissa (Kendler ym., 2005; Kendler ym., 2006). Myös syntymäaikaisten riskitekijöiden, kuten pienipainoisuuden, merkitys myöhempään depressioniin sairastumiseen voi vaihdella eri elämän vaiheissa. De Molan ym. (2014) meta-analyysissä todettiin, että pienipainoisuuden ja myöhemmän depression yhteys on heikompi tutkimuksissa, joissa osallistujat olivat alle 40-vuotiaita, ja voimakkaampi tutkimuksissa, joissa osallistujat olivat yli 40-vuotiaita. On siis mahdollista, että syntymäaikaisten riskitekijöiden merkitys elämäikäisen masennusoireilun ilmenemisessä sekä sen hoidon ja kuntoutuksen tarpeessa voimistuu vielä myöhemmin

aikuisuudessa. Syntymäaikaisten riskitekijöiden merkitystä elämänaikaisen masennusoireilun ilmenemiseen sekä siihen liittyvään hoidon ja kuntoutuksen saamiseen eri elämänvaiheissa olisikin syytä tutkia jatkossa tarkemmin.

Erittäin pienipainoisina syntyneillä lapsuuden älykkyyden ei ole havaittu olevan yhteydessä myöhempään masennusoireiluun, kun puolestaan normaalipainoisina syntyneillä matalamman älykkyyden on havaittu olevan yhteydessä myöhempään depression sairastumiseen (Dobson ym., 2016). Tässä tutkimuksessa ei tarkasteltu elämänaikaisen masennusoireilun yhteyttä kognitiiviseen suoriutumiseen, sillä tutkimuksessa ei ollut verrokkeja, joilla ei esiintynyt elämänaikaista masennusoireilua. On kuitenkin mahdollista, että syntymäaikaisten riskitekijöiden yhteys elämänaikaisen masennusoireilun liittyvään kognitioon on erilaista myös myöhemmin aikuisuudessa. Jatkossa tulisikin tutkia, onko syntymäaikailla riskitekijöillä merkitystä elämänaikaiseen masennusoireiluun liittyvissä kognition puutoksissa aikuisuudessa.

Jatkotutkimuksissa olisi syytä myös selvittää, onko Kelan korvaaman psykoterapian saamisella ja depressiolääkityksen käytöllä yhteyttä kognitiiviseen suoriutumiseen elämänaikana masennusoireita kokeneilla. Depression liittyvät kognitiiviset vaikeudet ovat merkittäviä työkyvyn vaikeuksien selittäjiä (McIntyre ym., 2013; Woo ym., 2016), minkä vuoksi depression hoidossa ja kuntoutuksessa olisi tärkeää löytää kognitiivisia vaikeuksia lievittäviä hoito- ja kuntoutusmuotoja. Depression liittyviin kognitiivisiin vaikeuksiin kohdennettuja kuntoutusmuotoja on toistaiseksi tutkittu vähän, mutta kognitiivisilla harjoitteilla voidaan mahdollisesti kohentaa depressiota sairastavien kognitiivista suoriutumista (Kim, Lee & Choi, 2018). Alustavia tuloksia on myös siitä, että pitkäkestoinen psykoterapia ja sen yhdistäminen depression lääkehoitoon saattaa parantaa depressiota sairastavien kognitiivista suoriutumista (Bastos ym., 2013). Kelan korvaamaa kuntoutuspsykoterapiaa saaneilla työllisyyden on havaittu lisääntyneen ja sairauspäiväraha-kausien vähentyneen (Aaltonen & Lind, 2008; Tuulio-Henriksson ym., 2019). Jatkossa tarvitaan tutkimusta siitä, voidaanko Kelan korvaamalla psykoterapialla ja depressiolääkityksellä lievittää myös depression liittyviä kognitiivisia vaikeuksia, ja voidaanko niiden avulla edistää depressiota sairastavien työkykyä.

#### 4.5. Yhteenveto

Tässä tutkimuksessa havaittiin, että elämänaikaista masennusoireilua kokeneiden depressiolääkityksen käyttö oli viitteellisesti yleisempää syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä kuin verrokkiryhmässä. Kelan korvaaman psykoterapian saamisessa ei ollut eroja syntymäaikaisten riskitekijöiden



ryhmässä ja kontrolliryhmässä. Syntymäaikaiset riskitekijät saattavat siis liittyä depressiolääkityksen käyttöön elämänaikaisia masennusoireita kokeneilla, mikä voi liittyä mahdollisesti vakavampaan elämänaikaiseen masennusoireiluun kuin verrokeilla. Kelan korvaaman psykoterapian saamiseen syntymäaikaisilla riskitekijöillä ei näyttäisi olevan merkitystä. Mahdolliseen vakavampaan elämänaikaiseen masennusoireiluun liittyen on kuitenkin syytä kiinnittää huomiota siihen, että henkilöillä, joilla on syntymäaikaisia riskitekijöitä, on yhdenvertainen mahdollisuus saada Kelan korvaamaa psykoterapiaa verrattuna muihin depressiota sairastaviin.

Syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän ja verrokkiryhmän erot kognitiivisessa suoriutumisessa olivat vähäisiä. Syntymäaikaiset riskitekijät liittyivät ainoastaan hitaampaan prosessointinopeuteen ja heikompaan visuaalisen hahmottamiseen kuin verrokeilla, mikä liittyi syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmässä pienipainoisuuteen. Prosessointinopeuden ja visuaalisen hahmottamisen puutokset liittyvät myös syntymäaikaisten riskitekijöiden ryhmän verrokkeja matalampaan koulutustasoon. Syntymäaikaisilla riskitekijöillä ei siis näyttäisi olevan suurta merkitystä elämän aikana masennusoireita kokeneiden kognitiiviseen suoriutumiseen. Elämänaikaisia masennusoireita kokeneilla aikuisilla pienipainoisuus voi mahdollisesti kuitenkin liittyä prosessointinopeuden ja visuaalisen hahmottamisen puutoksiin, mutta puutokset voivat liittyä myös matalaan koulutustasoon.

## LÄHTEET

- Aaltonen, T. & Lind, J. (2008). Miten työkyky muuttuu Kelan tukeman psykoterapiakuntoutuksen jälkeen? Rekisteriseuranta Kelan psykoterapiaa saaneiden työ- ja opiskelukyvystä vuosina 2002–2004. Helsinki: Kela, Sosiaali- ja terveysturvan tutkimuksia 95, 2008.
- Abel, K. M., Wicks, S., Susser, E. S., Dalman, C., Pedersen, M. G., Mortensen, P. B., & Webb, R. T. (2010). Birth weight, schizophrenia, and adult mental disorder: is risk confined to the smallest babies?. *Archives of General Psychiatry*, 67(9), 923-930.
- Adane, A. A., Mishra, G. D., & Tooth, L. R. (2016). Diabetes in pregnancy and childhood cognitive development: a systematic review. *Pediatrics*, 137(5), e20154234.
- Airaksinen, E., Wahlin, Å., Forsell, Y., & Larsson, M. (2007). Low episodic memory performance as a premorbid marker of depression: evidence from a 3-year follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115(6), 458–465.
- Airaksinen, E., Wahlin, Å., Larsson, M., & Forsell, Y. (2006). Cognitive and social functioning in recovery from depression: results from a population-based three-year follow-up. *Journal of Affective Disorders*, 96(1-2), 107–110.
- Alati, R., Lawlor, D. A., Mamun, A. A., Williams, G. M., Najman, J. M., O'callaghan, M., & Bor, W. (2006). Is there a fetal origin of depression? Evidence from the Mater University Study of Pregnancy and its outcomes. *American Journal of Epidemiology*, 165(5), 575-582.
- American Academy of Pediatrics. (2006). The Apgar score. *Advances in neonatal care: official journal of the National Association of Neonatal Nurses*, 6(4), 220-223.
- Anderson, P. J., & Doyle, L. W. (2004). Executive functioning in school-aged children who were born very preterm or with extremely low birth weight in the 1990s. *Pediatrics*, 114(1), 50-57.
- Apgar, V. (1953). A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*, 32, 250–259.

- Autti-Rämö, I., Faurie, M. & Sakslin, M. (2011). *Vaikeavammaisten kuntoutuksen järjestämismallisuus Suomessa. Aihetta lainsäädännön muutoksiin? 79/2011, Sosiaali- ja terveysturvan selosteita.*
- Babor, T. F., Higgins-Biddle, J. C., Saunders, J. B., & Monteiro, M. G. (2001). The alcohol use disorders identification test. *Guidelines for use in primary care, 2*, 1–41.
- Bastos, A. G., Guimarães, L. S. P., & Trentini, C. M. (2013). Neurocognitive changes in depressed patients in psychodynamic psychotherapy, therapy with fluoxetine and combination therapy. *Journal of affective disorders, 151*(3), 1066–1075.
- Baune, B. T., & Renger, L. (2014). Pharmacological and non-pharmacological interventions to improve cognitive dysfunction and functional ability in clinical depression – A systematic review. *Psychiatry Research, 219*(1), 25–50.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry, 4*(6), 561–571.
- Boluyt, N., van Kempen, A., & Offringa, M. (2006). Neurodevelopment after neonatal hypoglycemia: a systematic review and design of an optimal future study. *Pediatrics, 117*(6), 2231–2243.
- Bora, E., Harrison, B. J., Yücel, M., & Pantelis, C. (2013). Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychological medicine, 43*(10), 2017–2026.
- Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., De Girolamo, G., ... & Kessler, R. C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC medicine, 9*(90), 1–16.
- Castaneda, A. E., Suvisaari, J., Marttunen, M., Perälä, J., Saarni, S. I., Aalto-Setälä, T., Aro, H., Koskinen, S., Lönnqvist, J. & Tuulio-Henriksson, A. (2008b). Cognitive functioning in a population-based sample of young adults with a history of non-psychotic unipolar depressive disorders without psychiatric comorbidity. *Journal of Affective Disorders, 110*(1–2), 36–45.

- Charlson, F. J., Ferrari, A. J., Flaxman, A. D., & Whiteford, H. A. (2013). The epidemiological modelling of dysthymia: application for the Global Burden of Disease Study 2010. *Journal of affective disorders, 151*(1), 111–120.
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., ... & Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet, 391*(10128), 1357–1366.
- Conigrave, K. M., Hall, W. D., & Saunders, J. B. (1995). The AUDIT questionnaire: choosing a cut-off score. *Addiction, 90*(10), 1349–1356.
- Cornblath, M., Hawdon, J. M., Williams, A. F., Aynsley-Green, A., Ward-Platt, M. P., Schwartz, R., & Kalhan, S. C. (2000). Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics, 105*(5), 1141–1145.
- Corwin, J., & Bylsma, F. W. (1993). Psychological examination of traumatic encephalopathy. *The Clinical Neuropsychologist, 7*(1), 3–21.
- Costello, E. J., Worthman, C., Erkanli, A., & Angold, A. (2007). Prediction from low birth weight to female adolescent depression: a test of competing hypotheses. *Archives of general psychiatry, 64*(3), 338–344.
- Crump, C., Winkleby, M. A., Sundquist, K., & Sundquist, J. (2010). Preterm birth and psychiatric medication prescription in young adulthood: a Swedish national cohort study. *International journal of epidemiology, 39*(6), 1522–1530.
- Cuijpers, P., van Straten, A., Andersson, G., & van Oppen, P. (2008). Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. *Journal of consulting and clinical psychology, 76*(6), 909–922.

- Cuijpers, P., van Straten, A., Bohlmeijer, E., Hollon, S. D., & Andersson, G. (2010). The effects of psychotherapy for adult depression are overestimated: a meta-analysis of study quality and effect size. *Psychological medicine*, *40*(2), 211–223.
- Cuijpers, P., Reynolds III, C. F., Donker, T., Li, J., Andersson, G., & Beekman, A. (2012). Personalized treatment of adult depression: medication, psychotherapy, or both? A systematic review. *Depression and anxiety*, *29*(10), 855-864.
- de Graaf, R., Tuithof, M., Van Dorsselaer, S., & Ten Have, M. (2012). Comparing the effects on work performance of mental and physical disorders. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, *47*(11), 1873–1883.
- De Maat, S. M., Dekker, J., Schoevers, R. A., & de Jonghe, F. (2007). Relative efficacy of psychotherapy and combined therapy in the treatment of depression: a meta-analysis. *European Psychiatry*, *22*(1), 1–8.
- De Mola, C. L., De França, G. V. A., de Avila Quevedo, L., & Horta, B. L. (2014). Low birth weight, preterm birth and small for gestational age association with adult depression: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, *205*(5), 340–347.
- Deary, I. J., & Johnson, W. (2010). Intelligence and education: causal perceptions drive analytic processes and therefore conclusions. *International journal of epidemiology*, *39*(5), 1362–1369.
- Denney, P. A., Seidman, D. S., & Stevenson, D. K. (2001). Neonatal hyperbilirubinemia. *New England Journal of Medicine*, *344*(8), 581–590.
- Depressio: Käypä hoito -suositus*. (2016). Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim.  
[www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
- Dewa, C. S., Hoch, J. S., Lin, E., Paterson, M., & Goering, P. (2003). Pattern of antidepressant use and duration of depression-related absence from work. *The British Journal of Psychiatry*, *183*(6), 507-513.

- Driessen, E., Hegelmaier, L. M., Abbass, A. A., Barber, J. P., Dekker, J. J., Van, H. L., ... & Cuijpers, P. (2015). The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: a meta-analysis update. *Clinical Psychology Review, 42*, 1–15.
- Dobson, K. G., Schmidt, L. A., Saigal, S., Boyle, M. H., & Van Lieshout, R. J. (2016). Childhood cognition and lifetime risk of major depressive disorder in extremely low birth weight and normal birth weight adults. *Journal of developmental origins of health and disease, 7*(6), 574–580.
- Egeland, J., Rund, B. R., Sundet, K., Landrø, N. I., Asbjørnsen, A., Lund, A., ... & Hugdahl, K. (2003). Attention profile in schizophrenia compared with depression: differential effects of processing speed, selective attention and vigilance. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 108*(4), 276-284.
- Elgamal, S., Denburg, S., Marriott, M., & MacQueen, G. (2010). Clinical factors that predict cognitive function in patients with major depression. *The Canadian Journal of Psychiatry, 55*(10), 653–661.
- Ferrari, A. J., Somerville, A. J., Baxter, A. J., Norman, R., Patten, S. B., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2013). Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychological medicine, 43*(3), 471–481.
- Fournier, J. C., DeRubeis, R. J., Hollon, S. D., Dimidjian, S., Amsterdam, J. D., Shelton, R. C., & Fawcett, J. (2010). Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *Jama, 303*(1), 47–53.
- Fraser, A., & Lawlor, D. A. (2014). Long-term health outcomes in offspring born to women with diabetes in pregnancy. *Current diabetes reports, 14*(5489), 1–8.
- Fuller-Thomson, E., Battiston, M., Gadalla, T. M., & Brennenstuhl, S. (2014). Bouncing back: remission from depression in a 12-year panel study of a representative Canadian community sample. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology, 49*(6), 903-910.

- Geldof, C. J. A., Van Wassenae, A. G., De Kieviet, J. F., Kok, J. H., & Oosterlaan, J. (2012). Visual perception and visual-motor integration in very preterm and/or very low birth weight children: a meta-analysis. *Research in developmental disabilities*, 33(2), 726–736.
- Hack, M., Flannery, D. J., Schluchter, M., Cartar, L., Borawski, E. & Klein, N. (2002). Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *New England Journal of Medicine*, 346(3), 149–157.
- Hack, M., Youngstrom, E. A., Cartar, L., Schluchter, M., Taylor, H. G., Flannery, D., ... & Borawski, E. (2004). Behavioral outcomes and evidence of psychopathology among very low birth weight infants at age 20 years. *Pediatrics*, 114(4), 932–940.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression by Max Hamilton. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat*, 23 (56), 56–62.
- Hallin, A. L., Hellström-Westas, L., & Stjernqvist, K. (2010). Follow-up of adolescents born extremely preterm: cognitive function and health at 18 years of age. *Acta Paediatrica*, 99(9), 1401–1406.
- Herrmann, L. L., Goodwin, G. M., & Ebmeier, K. P. (2007). The cognitive neuropsychology of depression in the elderly. *Psychological medicine*, 37(12), 1693-1702.
- Hokkanen, L., Launes, J., & Michelsson, K. (2013). The Perinatal Adverse events and Special Trends in Cognitive Trajectory (PLASTICITY)-pre-protocol for a prospective longitudinal follow-up cohort study. *F1000Research*, 2.
- Hokkanen, L., Launes, J., & Michelsson, K. (2014). Adult neurobehavioral outcome of hyperbilirubinemia in full term neonates—a 30 year prospective follow-up study. *PeerJ*, 2, e294.
- Horwath, E., Johnson, J., Klerman, G. L., & Weissman, M. M. (1994). What are the public health implications of subclinical depressive symptoms?. *Psychiatric Quarterly*, 65(4), 323–337.

- Hämäläinen, J., Isometsä, E., Sihvo, S., Kiviruusu, O., Pirkola, S., & Lönnqvist, J. (2009). Treatment of major depressive disorder in the Finnish general population. *Depression and Anxiety*, 26(11), 1049-1059.
- Iburg, K. M. (2017). Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 390(10100), 1260–1344.
- Isometsä, Erkki (2017). Depressiiviset häiriöt. Teoksessa M. Henriksson, J. Lönnqvist, M. Marttunen & T. Partonen (toim.) *Psykiatria*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.
- Johnson, K. A., Healy, E., Dooley, B., Kelly, S. P., & McNicholas, F. (2015). Children born with very low birth weight show difficulties with sustained attention but not response inhibition. *Child Neuropsychology*, 21(5), 629–647.
- Joensuu, M., Mattila-Holappa, P., Ahola, K., Ervasti, J., Kivimäki, M., Kivekäs, T., ... & Virtanen, M. (2016). Clustering of adversity in young adults on disability pension due to mental disorders: a latent class analysis. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 51(2), 281-287.
- Kasteenpohja, T., Marttunen, M., Aalto-Setälä, T., Perälä, J., Saarni, S. I., & Suvisaari, J. (2015). Treatment received and treatment adequacy of depressive disorders among young adults in Finland. *BMC psychiatry*, 15(1), 47.
- Kela (2018a). *Kuntoutuspsykoterapia*. Etuusohje. <http://www.kela.fi/documents/10192/3239760/Kuntoutuspsykoterapia.pdf>
- Kela (2018b). Kelan kuntoutustilasto 2017. Kansaneläkelaitos. <http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2018042318378>.
- Kela (2018c). *Vaativa lääkinnällinen kuntoutus*. Etuusohje. <http://www.kela.fi/documents/10192/3239622/Vaativa%20l%C3%A4kinn%C3%A4llinen%20kuntoutus.pdf>



- Kendler, K. S., & Gardner, C. O. (2014). Sex differences in the pathways to major depression: a study of opposite-sex twin pairs. *American Journal of Psychiatry*, *171*(4), 426-435.
- Kendler, K. S., Gardner, C. O., & Prescott, C. A. (2005). Toward a comprehensive developmental model for major depression in women. *Focus*, *159*(1), 1133-97.
- Kendler, K. S., Gardner, C. O., & Prescott, C. A. (2006). Toward a comprehensive developmental model for major depression in men. *American Journal of Psychiatry*, *163*(1), 115-124.
- Kim, E., Lee, W. H., & Choi, K. H. (2018). Current Status of Cognitive Remediation for Psychiatric Disorders: A Review. *Frontiers in psychiatry*, *9*, 461.
- Klasik, A., Krysta, K., & Krzystanek, M. (2012). Impact of psychotherapy and antidepressive treatment on cognitive functions in patients treated for depression. *Psychiatr Danub*, *24*(Suppl 1), S130-S134.
- Koenen, K. C., Moffitt, T. E., Roberts, A. L., Martin, L. T., Kubzansky, L., Harrington, H., ... & Caspi, A. (2009). Childhood IQ and adult mental disorders: a test of the cognitive reserve hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, *166*(1), 50-57.
- Kramer, M. S. (1987). Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bulletin of the world health organization*, *65*(5), 663.
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (2001). The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of general internal medicine*, *16*(9), 606-613.
- Laki Kansaneläkelaitoksen kuntoutusetuuksista ja kuntoutusrahaetuuksista 566/2005. Annettu Helsingissä 15.7.2005.
- Laki Kansaneläkelaitoksen kuntoutusetuuksista ja kuntoutusrahaetuuksista annetun lain muuttamisesta 145/2015. Annettu Helsingissä 20.2.2015.

- Lee, R. S., Hermens, D. F., Porter, M. A., & Redoblado-Hodge, M. A. (2012). A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode major depressive disorder. *Journal of affective disorders, 140*(2), 113–124.
- Linsell, L., Malouf, R., Morris, J., Kurinczuk, J. J., & Marlow, N. (2015). Prognostic factors for poor cognitive development in children born very preterm or with very low birth weight: a systematic review. *JAMA pediatrics, 169*(12), 1162–1172.
- Lorant, V., Deliège, D., Eaton, W., Robert, A., Philippot, P., & Ansseau, M. (2003). Socioeconomic inequalities in depression: a meta-analysis. *American journal of epidemiology, 157*(2), 98–112.
- Løhaugen, G. C., Gramstad, A., Evensen, K. A. I., Martinussen, M., Lindqvist, S., Indredavik, M., ... & Skranes, J. (2010). Cognitive profile in young adults born preterm at very low birth-weight. *Developmental medicine & child neurology, 52*(12), 1133-1138.
- Markkula, N., & Suvisaari, J. (2017). Masennushäiriöiden esiintyvyys, riskitekijät ja ennuste. *Duodecim, 133*, 275–82.
- Markkula, N., Härkänen, T., Nieminen, T., Peña, S., Mattila, A. K., Koskinen, S., ... & Suvisaari, J. (2016). Prognosis of depressive disorders in the general population—results from the longitudinal Finnish Health 2011 Study. *Journal of Affective Disorders, 190*, 687–696.
- Markkula, N., Marola, N., Nieminen, T., Koskinen, S., Saarni, S. I., Härkänen, T., & Suvisaari, J. (2017). Predictors of new-onset depressive disorders – Results from the longitudinal Finnish Health 2011 Study. *Journal of affective disorders, 208*, 255–264.
- Markkula, N., Suvisaari, J., Saarni, S. I., Pirkola, S., Pena, S., Saarni, S., ... & Härkänen, T. (2015). Prevalence and correlates of major depressive disorder and dysthymia in an eleven-year follow-up—Results from the Finnish Health 2011 Survey. *Journal of affective disorders, 173*, 73–80.
- McDermott, L. M., & Ebmeier, K. P. (2009). A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *Journal of affective disorders, 119*(1–3), 1–8.

- McIntyre, R. S., Cha, D. S., Soczynska, J. K., Woldeyohannes, H. O., Gallagher, L. A., Kudlow, P., ... & Baskaran, A. (2013). Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depression and anxiety, 30*(6), 515–527.
- Melander, H., Salmonson, T., Abadie, E., & van Zwieten-Boot, B. (2008). A regulatory Apologia—a review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants. *European Neuropsychopharmacology, 18*(9), 623–627.
- Melartin, T. K., Rytälä, H. J., Leskelä, U. S., Lestelä-Mielonen, P. S., Sokero, T. P., & Isometsä, E. T. (2002). Current comorbidity of psychiatric disorders among DSM-IV major depressive disorder patients in psychiatric care in the Vantaa Depression Study. *The Journal of clinical psychiatry*.
- Michelsson, K., Ylinen, A., Saarnivaara, A. & Donner, M. (1978). Occurrence of risk factors in newborn infants. A study of 22359 consecutive cases. Brief Report. *Annals of Clinical Research, 10*, 334–336.
- Montgomery, S. A., & Åsberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry, 134*(4), 382-389.
- Moster, D., Lie, R. T., & Markestad, T. (2002). Joint association of Apgar scores and early neonatal symptoms with minor disabilities at school age. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 86*(1), 16–21.
- Newman, T. B., & Klebanoff, M. A. (1993). Neonatal hyperbilirubinemia and long-term outcome: another look at the Collaborative Perinatal Project. *Pediatrics, 92*(5), 651–657.
- Nivard, M. G., Dolan, C. V., Kendler, K. S., Kan, K. J., Willemsen, G., Van Beijsterveldt, C. E. M., ... & Middeldorp, C. M. (2015). Stability in symptoms of anxiety and depression as a function of genotype and environment: a longitudinal twin study from ages 3 to 63 years. *Psychological medicine, 45*(5), 1039-1049.

- Nomura, Y., Brooks-Gunn, J., Davey, C., Ham, J., & Fifer, W. P. (2007). The role of perinatal problems in risk of co-morbid psychiatric and medical disorders in adulthood. *Psychological medicine*, 37(9), 1323–1334.
- Norman, R. E., Byambaa, M., De, R., Butchart, A., Scott, J., & Vos, T. (2012). The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*, 9(11), e1001349.
- Nosarti, C., Giouroukou, E., Micali, N., Rifkin, L., Morris, R. G., & Murray, R. M. (2007). Impaired executive functioning in young adults born very preterm. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(4), 571–581.
- Oestergaard, S., & Møldrup, C. (2011). Optimal duration of combined psychotherapy and pharmacotherapy for patients with moderate and severe depression: a meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 131(1–3), 24–36.
- Pedersen, C. B., Mors, O., Bertelsen, A., Waltoft, B. L., Agerbo, E., McGrath, J. J., ... & Eaton, W. W. (2014). A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. *JAMA psychiatry*, 71(5), 573–581.
- Pirkola, S. P., Isometsä, E., Suvisaari, J., Aro, H., Joukamaa, M., Poikolainen, K., ... & Lönnqvist, J. K. (2005). DSM-IV mood-, anxiety-and alcohol use disorders and their comorbidity in the Finnish general population. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 40(1), 1–10.
- Porter, R. J., Bourke, C., & Gallagher, P. (2007). Neuropsychological impairment in major depression: its nature, origin and clinical significance. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 41(2), 115–128.
- Porter, R. J., Bourke, C., Carter, J. D., Douglas, K. M., McIntosh, V. V. W., Jordan, J., ... & Frampton, C. M. A. (2016). No change in neuropsychological dysfunction or emotional processing during treatment of major depression with cognitive-behaviour therapy or schema therapy. *Psychological medicine*, 46(2), 393–404.

- Pulkki-Råback, L., Ahola, K., Elovainio, M., Kivimäki, M., Hintsanen, M., Isometsä, E., ... & Virtanen, M. (2011). Socio-economic position and mental disorders in a working-age Finnish population: the health 2000 study. *The European Journal of Public Health*, 22(3), 327–332.
- Pyhälä, R., Lahti, J., Heinonen, K., Pesonen, A. K., Strang-Karlsson, S., Hovi, P., ... & Räikkönen, K. (2011). Neurocognitive abilities in young adults with very low birth weight. *Neurology*, 77(23), 2052–2060.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271–276.
- Rhebergen, D., Batelaan, N. M., De Graaf, R., Nolen, W. A., Spijker, J., Beekman, A. T. F., & Penninx, B. W. J. H. (2011). The 7-year course of depression and anxiety in the general population. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123(4), 297–306.
- Ritchie, S. J., & Tucker-Drob, E. M. (2018). How much does education improve intelligence? A meta-analysis. *Psychological science*, 29(8), 1358–1369.
- Robles, M. C., Campoy, C., Fernandez, L. G., Lopez-Pedrosa, J. M., Rueda, R., & Martin, M. J. (2015). Maternal diabetes and cognitive performance in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 10(11), e0142583.
- Rock, P. L., Roiser, J. P., Riedel, W. J., & Blackwell, A. D. (2014). Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychological medicine*, 44(10), 2029–2040.
- Räikkönen, K., Pesonen, A. K., Heinonen, K., Kajantie, E., Hovi, P., Järvenpää, A. L., Eriksson, J. G. & Andersson, S. (2008). Depression in young adults with very low birth weight: the Helsinki study of very low-birth-weight adults. *Archives of General Psychiatry*, 65(3), 290–296.
- Salokangas, R. K. R., Poutanen, O., & Stengård, E. (1995). Screening for depression in primary care Development and validation of the Depression Scale, a screening instrument for depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 92(1), 10–16.

- Saunders, J. B., Aasland, O. G., Babor, T. F., De la Fuente, J. R., & Grant, M. (1993). Development of the alcohol use disorders identification test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II. *Addiction*, 88(6), 791–804.
- Sheffield, J. S., Butler-Koster, E. L., Casey, B. M., McIntire, D. D., & Leveno, K. J. (2002). Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstetrics & Gynecology*, 100(5), 925-930.
- Simons, C. J. P., Jacobs, N., Derom, C., Thiery, E., Jolles, J., Van Os, J., & Krabbendam, L. (2009). Cognition as predictor of current and follow-up depressive symptoms in the general population. *Acta psychiatrica scandinavica*, 120(1), 45–52.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643–662.
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 157(10), 1552-1562.
- Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (2012). Psykiatrian luokituskäsikirja –suomalaisen tautiluokitus ICD-10:n psykiatriaan liittyvät diagnoosit. Luokitukset, termistöt ja tilasto-ohjeet 1/2012. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos.
- Timonen, S. & Erkkola, R. (2004). Sikiön asfyksia synnytyksen aikana. *Duodecim*, 120(20), 2415–22.
- Trivedi, M. H., & Greer, T. L. (2014). Cognitive dysfunction in unipolar depression: Implications for treatment. *Journal of Affective Disorders*, 152–154, 19–27.
- Tuulio-Henriksson, A., Heino, P., Toikka, T. & Autti-Rämö, I. (2014). Kelan työ- ja opiskelukykyä tukeva kuntoutuspsykoterapia toteutuu eri kestoisena. *Kuntoutus 3/2014*, 5–17.
- Tuulio-Henriksson A., Toikka T., Heino P. & Laukkala T. (2019). Työssä Kelan kuntoutuspsykoterapian jälkeen: rekisteritutkimus 13073 kuntoutujaan kohortista. *Lääkärilehti*. Hyväksytty julkaistavaksi.

- Undurraga, J., & Baldessarini, R. J. (2012). Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: thirty-year meta-analytic review. *Neuropsychopharmacology*, 37(4), 851–864.
- Valkonen, J., Henriksson, M., Tuulio-Henriksson, A., & Autti-Rämö, I. (2011). *Psykoterapeutit Suomessa. Psykoterapiapalvelut ja niiden järjestäminen*. 74/2011, Sosiaali- ja terveysturvan selosteita.
- Wechsler, D. (2007). *WMS-III: Käsikirja. Wechsler Memory Scale – Third Edition*. Helsinki: Psykologien Kustannus Oy.
- Wechsler, D. (2012). *WAIS-IV: Käsikirja. Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition*. Helsinki: Psykologien Kustannus Oy.
- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., ... & Steinhausen, H.-C. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European neuropsychopharmacology*, 21(9), 655–679.
- Wojcik, W., Lee, W., Colman, I., Hardy, R., & Hotopf, M. (2013). Foetal origins of depression? A systematic review and meta-analysis of low birth weight and later depression. *Psychological medicine*, 43(1), 1–12.
- Woo, Y. S., Rosenblat, J. D., Kakar, R., Bahk, W. M., & McIntyre, R. S. (2016). Cognitive deficits as a mediator of poor occupational function in remitted major depressive disorder patients. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 14(1), 1–16.