



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

Keliakian merkkiaineiden ja gluteeniherkkyyteen
yhdistettyjen vasta-aineiden esiintyminen
psykoosisairauksissa

Maisa Keski-Kuha

Ravitsemustiede

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Kansanterveystieteen ja kliinisen
ravitsemustieteen yksikkö

31.8.2023

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Ravitsemustieteen koulutusohjelma

Keski-Kuha, Maisa A.: Keliakian merkkiaineiden ja gluteeniherkkyteen yhdistettyjen vasta-
aineiden esiintyminen psykoosisairauksissa

Kandidaatintutkielma, 47 sivua, 2 liitettä (2 sivua)

Tutkielman ohjaaja: Kliininen opettaja, dosentti, FT Anu Ruusunen

Elokuu 2023

Asiasanat: psykoosit, skitsofrenia, keliakia, gluteeni, gliadiinit

Psykoosisairaudet ovat diagnostiset kriteerit täyttäviä vakavia mielenterveyden häiriöitä, joille tyypillisiä oireita ovat muun muassa aistiharhat ja harhaluulot. Psykoosisairauksista yleisin on skitsofrenia. Gluteenin ja psykoosisairauksien välinen yhteys on kiinnostanut tutkijoita jo useiden vuosikymmenten ajan. Aiemmissä tutkimuksissa skitsofrenian ja keliakian välillä on havaittu yhteyksiä, mutta tulokset ovat olleet epäjohdonmukaisia. Tutkimusnäyttö on myös antanut viitteitä siitä, että psykoosisairauksia sairastavien lisääntynyt immuunivaste gluteenille saattaisi ilmiönä erota keliakiasta. Myös gluteenittoman ruokavaliohoidon vaikutus psykoosisairauksia sairastavilla on ollut epäselvä, sillä vain osa aiemmin toteutetuista tutkimuksista on havainnut gluteenittoman ruokavaliohoidon hyötyjä.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli tarkastella viimeisimpään tutkimustietoon pohjautuen, esiintyykö keliakian merkkiaineita tai gluteeniherkkyteen yhdistettyjä vasta-aineita psykoosisairauksia sairastavilla enemmän kuin yleisväestössä, ja millaista on viimeisin tutkimusnäyttö gluteenittomista ruokavaliointerventioista tällä potilasryhmällä. Katsaukseen valikoitui 14 vuosien 2010–2023 aikana julkaistua tapaus-verrokkitutkimusta sekä yksi gluteenittoman ruokavalion interventiotutkimus.

Psykoosisairauksia sairastavilla esiintyi yleisväestöä enemmän gluteenin gliadiiniin liittyviä AGA-vasta-aineita, jotka aiemmissä tutkimuksissa on yhdistetty keliakiaan liittymättömään gluteeniherkkyteen. Keliakian merkkiaineita esiintyi psykoosisairauksia sairastavilla enemmän vain parissa tutkimuksessa. Tulosten perusteella herkkyys gluteenille oli yleisempää psykoosisairauksia sairastavilla, mutta ilmiö näytti eroavan keliakiasta. Gluteenittoman ruokavalion interventiotutkimus osoitti, että gluteeniton ruokavaliohoito voisi mahdollisesti tulevaisuudessa tarjota uusia hoitokeinoja gluteeniherkälle psykoosisairauksia sairastavien alaryhmälle, mutta aiheesta tarvitaan runsaasti lisätutkimuksia. Tulevaisuudessa olisi myös hyvä selvittää, kuinka sairauden vaihe tai lääkitykset vaikuttavat gluteeniin yhdistettyyn immuunivasteeseen. Standardoitujen mittausmenetelmien käyttö vasta-aineita määritettäessä olisi tulevaisuudessa tärkeää, kun halutaan tuottaa yhteneväistä tietoa psykoosisairauksia sairastavien immuunivasteesta gluteenille.

Lyhenteet

AGA	Anti-gliadin antibodies, anti-gliadiinivasta-aineet
AGDA	Against gliadin-derived antigen
ASCA	anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> antibody, anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> vasta-aine
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CDS	Calgary Depression Scale
CGI-S	Clinical Global Impression Scale-Severity of Illness
DGP	Deamidated gliadin peptides, deamidoidut gliadiinipeptidit
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EMA	Endomysial antibodies, endomysium vasta-aineet
GWAS	Genome-wide association studies, genomilaajuiset assosiaatiotutkimukset
GSRS	Gastrointestinal Symptom Rating Scale
HLA	Human leukocyte antigen, ihmisen leukosyyttiantigeeni
hs-CRP	high-sensitivity C-reactive protein, herkkä C-reaktiivinen proteiini
IgA / IgG	Immunoglobulin A / Immunoglobulin G, Immunoglobuliini A / Immunoglobuliini G
IL-6	Interleukin-6, interleukiini-6
LPS	Lipopolysaccharides, lipopolysakkaridit
MCCB	MATRICES Consensus Cognitive Battery
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
sCD14	Soluble CD14, liukoinen CD14
SCID	Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders
tTG	Tissue transglutaminase, kudostransglutaminaasi
tTGA	Tissue transglutaminase antibody, kudostransglutaminaasivasta-aine
TG2, TGM2	Transglutaminase 2, transglutaminaasi 2

Sisältö

1	Johdanto.....	5
2	Kirjallisuuskatsauksen tausta.....	7
2.1	Tarkoitus, tavoitteet ja tutkimuskysymykset.....	7
2.2	Tiedonhaun toteutus ja aiheen rajausta.....	7
3	Psykoosisairaudet.....	8
3.1	Skitsofrenia.....	8
3.1.1	Esiintyvyys ja oirekuva.....	8
3.1.2	Etiologia.....	10
3.1.3	Hoito.....	12
3.2	Muut psykoosisairaudet.....	13
4	Johdatus immunologiaan.....	14
5	Keliakia.....	15
6	Gluteeniherkkyys.....	17
7	Keliakian merkkiaineet ja gluteeniherkkyyteen yhdistetyt vasta-aineet psykoosisairauksissa sekä gluteenittoman ruokavalion interventiotutkimukset.....	19
7.1	Keliakian merkkiaineita ja gluteeniherkkyyteen yhdistettyjä vasta-aineita psykoosisairauksissa selvittävät tapaus-verrokkitutkimukset.....	20
7.1.1	Vasta-aineiden esiintyvyys.....	20
7.1.2	Sairauden vaiheen yhteys vasta-aineiden esiintymiseen.....	23
7.1.3	Vasta-aineiden yhteys kliinisiin piirteisiin ja oireprofiliin.....	24
7.2	Gluteenittoman ruokavalion interventiotutkimukset.....	31
8	Mahdollisia mekanismeja tulosten taustalla.....	32
9	Pohdinta.....	34
10	Johtopäätökset ja jatkotutkimusaiheet.....	39

1 Johdanto

Psykoosilla viitataan todellisuudentajun vakavaan häiriintymiseen, jolle tyypillisiä oireita ovat esimerkiksi aistiharhat, harhaluulot ja huomattava käytöksen hajanaisuus (Suvisaari ym. 2021b). Psykoosisairaudet ovat diagnostiset kriteerit täyttäviä vakavia mielenterveyden häiriöitä, joista yleisin ja tunnetuin on skitsofrenia. Muita psykoosisairauksia ovat muun muassa skitsoaffektiivinen häiriö sekä skitsofreniforminen psykoosi. Psykoosisairauksien etiologia on monitekijäinen ja sairastumisen perimmäiset syyt tunnetaan edelleen puutteellisesti. Viime vuosikymmeninä immunologian ja psykoosisairauksien välisestä yhteyksistä on esitetty useita erilaisia hypoteeseja, minkä lisäksi joillakin autoimmuunisairauksilla on havaittu olevan yhteyttä kohonneeseen psykoosiriskiin (Suvisaari ym. 2021b). Useat tutkimukset ovat löytäneet yhteyksiä esimerkiksi skitsofrenian ja tulehdusprosessien välillä (Fineberg ja Ellman 2013).

Keliakia on autoimmuunisairaus, jossa viljasta peräisin oleva gluteeni laukaisee ohutsuolessa autovasta-aineiden tuotannon siihen geneettisesti alttiilla henkilöillä (Keliakia: Käypä hoito -suositus 2018). Keliakian diagnostiikka perustuu seerumista määritettäviin keliakialle tyypillisiin merkkiaineisiin (Keliakia: Käypä hoito -suositus 2018). Keliakiaan liittymättömällä gluteeniherkkyydellä taas viitataan ilmiöön, jossa gluteenin nauttiminen aiheuttaa suolisto- tai muita oireita, ilman että henkilöllä on todettu vilja-allergia tai keliakia (Taavela ym. 2021). Gluteeniherkkyyden määritelmä ei ole täysin vakiintunut ja siltä puuttuvat herkäät ja tarkat diagnostiset testit. Useimmiten gluteeniherkkyyttä tutkitaan määrittämällä gluteenin gliadiiniin liittyviä vasta-aineita (Taavela ym. 2021).

Gluteenin ja psykoosisairauksien välinen yhteys on kiinnostanut tutkijoita useita vuosikymmeniä. Jo 1950-luvun alkupuolella Bender teki ensimmäisten joukossa havaintoja skitsofreniaa sairastavien lasten ja nuorten suuremmasta todennäköisyydestä sairastaa myös keliakiaa (Karakuła-Juchnowicz ym. 2016). Dohan havaitsi 1960-luvulla epidemiologissa tutkimuksissaan sairaalahoitoa vaativien skitsofreniatapausten vähenemistä maissa, joissa viljatuotteiden käyttö väheni toisen maailman sodan aikana (Dohan 1966). Myöhemmin gluteenin ja psykoosisairauksien välistä yhteyttä on tarkasteltu useissa tutkimuksissa, mutta tarkka mekanismi gluteenin vaikutuksesta psykoosisairauksissa on edelleen selvittämättä.

Maailmanlaajuisesti sekä skitsofrenian että keliakian esiintyvyys väestössä on noin yksi prosentti. (Galván ym. 2016). Laajoissa epidemiologisissa tutkimuksissa sairauksien välillä on havaittu yhteyttä, mutta tulokset ovat olleet ristiriitaisia. Osassa tutkimuksia on havaittu yhteys skitsofrenian ja keliakian välillä (Eaton ym. 2006, Chen ym. 2012), ja osassa ei (West ym. 2006, Hansen ym. 2023). Tutkimustulokset ovat myös antaneet viitteitä psykoosisairauksia sairastavien lisääntyneestä herkkyydestä gluteenille, mutta immunologinen vaste näyttäisi eroavan keliakiasta (Lachance ja McKenzie 2014). Aiempi tutkimusnäyttö on viitannut siihen, että psykoosisairauksia sairastavilla immuunivaste gluteenille voisi olla yleisväestöä yleisempää.

Psykoosisairauksiin liittyy usein merkittävää toiminta- ja työkyvyn laskua (Suvisaari ym. 2021b). Myös kohonnut riski ennenaikaiselle kuolemalle ja fyysisten terveysongelmien lisääntymiselle liittyvät sairastumiseen. Osa potilaista vastaa huonosti perinteiseen lääkehoitoon, joka haastaa tehokasta hoitoa (Suvisaari ym. 2021b). Sairastumisen taustalla vaikuttavien tekijöiden tutkiminen ja niiden parempi ymmärtäminen ovat avainasemassa hoidon kehittämisessä. Tässä tutkielmassa keskitytään tarkastelemaan psykoosisairauksia sairastavien immunologista vastetta gluteenille ja kartoitetaan, millaista on uusin tutkimusnäyttö gluteenittoman ruokavalion interventioista kyseisellä potilasryhmällä.

2 Kirjallisuuskatsauksen tausta

2.1 Tarkoitus, tavoitteet ja tutkimuskysymykset

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli selvittää viimeisimpään tutkimustietoon pohjautuen, esiintyykö keliakian merkkiaineita tai gluteeniherkkyyteen yhdistettyjä vasta-aineita psykoosisairauksia sairastavilla enemmän kuin yleisväestössä. Psykoosisairauksista tutkielmassa tarkasteltiin skitsofreniaa, skitsofreniformista psykoosia sekä skitsoaffektivista häiriötä. Toisena tarkoituksena oli kartoittaa, millainen on viimeisin tutkimusnäyttö gluteenittomista ruokavaliointerventioista psykoosisairauksia sairastavilla.

Kirjallisuuskatsaus pyrkii vastaamaan seuraaviin kysymyksiin:

1. Esiintyykö keliakian merkkiaineita tai gluteeniherkkyyteen yhdistettyjä vasta-aineita psykoosisairauksia sairastavilla enemmän kuin yleisväestössä?
2. Millaista näyttöä gluteenittomista ruokavaliointerventioista on psykoosisairauksia sairastavilla?

2.2 Tiedonhaun toteutus ja aiheen rajaus

Kirjallisuuskatsauksen tiedonhaku toteutettiin käyttäen hyödyksi PsycINFO-, PubMed- ja Scopus - tietokantoja. Kyseiset tietokannat valittiin niiden kansainvälisyyden ja monipuolisuuden vuoksi, ja koska ne tarjosivat tutkielman aiheen kannalta parhaiten tietoa. Lisäksi apuna käytettiin Itä-Suomen yliopiston kirjastoa, Oppiporttia ja lääketieteellisiä julkaisuja. Myös tutkielmaan mukaan valittujen tutkimusten lähdeluettelot käytiin läpi sopivien tutkimusten varalta. Tiedonhaku toteutettiin touko-kesäkuussa 2023.

Hakutulosten runsaan määrän vuoksi tiedonhaku rajattiin koskemaan vuosia 2010–2023 ja aineistosta rajattiin pois keliakian ja psykoosisairauksien yhteyttä havainnoivat rekisteritutkimukset. Tutkielmassa päätettiin keskittyä niihin tutkimuksiin, jotka tarkastelivat

keliakian merkkiaineiden sekä gluteeniherkkyyteen yhdistettyjen vasta-aineiden esiintyvyyttä, tai gluteenittomia ruokavaliointerventioita psykoosisairauksia sairastavilla. Mukaan hyväksyttiin verrokkiryhmän sisältävät poikkileikkaustutkimukset sekä interventiotutkimukset (liite 1). Kirjallisuuskatsauksen tiedonhaussa käytettiin yhtä kattavaa hakulauseketta. Hakulauseke muodostettiin yhdistelemällä hakusanoja tutkielman keskeisistä aihealueista: psykoosisairaudet, gluteeniherkkyys, keliakia (liite 2). Sopivia hakusanoja etsittiin tieteellisistä asiasanastoista, sekä aiheesta tehtyjen kirjallisuuskatsausten ja tutkimusten tiivistelmistä. Tutkielman tiedonhaussa käytetyt sisäänotto- ja poissulkukriteerit löytyvät liitteestä 1. ja tarkemmat tiedot tiedonhaun toteutuksesta sekä hakulauseke liitteestä 2.

3 Psykoosisairaudet

Psykoosilla viitataan vakavaan todellisuudentajun häiriintymiseen, joka voi ilmentyä muun muassa aistiharhoina, harhaluuloina tai puheen ja käytöksen huomattavana hajanaisuutena (Suvisaari ym. 2021a). Psykoosisairaudet ovat oireyhtymiä, jotka täyttävät tautiluokituksen mukaiset kriteerit ja joissa oireilla on riittävä ajallinen kesto (Suvisaari ym. 2021a). Tässä tutkielmassa psykoosisairauksista tarkastellaan skitsofreniaa, skitsofreniformista psykoosia sekä skitsoaffektiivista häiriötä. Kirjallisuuskatsauksen tutkimuksista valtaosa tutki skitsofreniapotilaita, minkä vuoksi skitsofrenia painottuu tutkielman kirjallisuustaustassa.

3.1 Skitsofrenia

3.1.1 Esiintyvyys ja oirekuva

Skitsofrenia on psykoosisairauksista yleisin ja maailmanlaajuisesti sen esiintyvyys väestössä on noin yksi prosentti (Suvisaari ym. 2021b). Esiintyvyys vaihtelee kuitenkin eri maiden välillä ja taustalla vaikuttavat todennäköisesti eroavaisuudet sairaudelle altistavissa etiologisissa tekijöissä. Skitsofrenian ilmaantuvuus eli insidenssi, jolla kuvataan uusien tapausten määrä vuodessa, vaihtelee maittain yhden ja neljän tapauksen välillä 10 000:ta henkilöä kohden. Suomessa skitsofrenian ilmaantuvuus asettuu tämän vaihtelun yläpään. Skitsofrenian

elinaikainen esiintyvyys eli prevalenssi vaihtelee kansainvälisissä tutkimuksissa 0,2–1,2 %:n välillä. Suomalaisissa tutkimuksissa arviot elinaikaisesta esiintyvyydestä väestössä ovat olleet 1–1,5 %. Esiintymisluvut Suomessa ovat kansainvälisesti korkeita (Suvisaari ym. 2021b).

Skitsofrenia puhkeaa useimmiten nuoruudessa tai nuorella aikuisiällä ja sen esiintyvyys on yleisintä työikäisessä väestössä (Suvisaari ym. 2021b). Miehillä skitsofrenian ilmaantuvuus on hieman suurempaa kuin naisilla ja miesten sairastumisikä on keskimäärin alhaisempi kuin naisten. Miehillä sairastumisen huippu painottuu ikävuosiin 20–28, naisilla ikävuosiin 24–32. Ennenaikaisen kuoleman riski skitsofreniaa sairastavilla on yli 2,5-kertainen verrattuna samanikäiseen yleisväestöön ja kansainvälisten tutkimusten mukaan odotettavissa oleva elinikä on noin 11–15 vuotta lyhyempi muuhun väestöön verrattuna (Suvisaari ym. 2021b).

Oirekuvaltaan skitsofrenia on monitekijäinen psykoottinen mielenterveyden häiriö, joka voi oireilla aistiharhoina, harhaluuloina, puheen tai käytöksen hajanaisuutena, kognitiivisten toimintojen häiriönä, poikkeavana motorisena käyttäytymisenä sekä negatiivisina oireina, kuten sosiaalisena vetäytymisenä ja aloitekyvyttömyytenä (Suvisaari ym. 2021b, Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2022). Yksilölliset erot skitsofrenian oireprofiilissa ovat merkittäviä. Skitsofrenialle tyypilliset oireet jaetaan positiivisiin ja negatiivisiin oireisiin, joiden lisäksi suurella osalla potilaista esiintyy myös erilaisia kognitiivisia puutosoireita (Suvisaari ym. 2021b, Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2022).

Positiivisilla oireilla viitataan normaalin psyykkisen toiminnan häiriintymiseen eli psykoottisiin oireisiin, joihin kuuluvat aistiharhat, harhaluulot, sekä puheen ja käytöksen huomattava hajanaisuus (Suvisaari ym. 2021b, Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2022). Aistiharhoista yleisimpiä ja eniten tutkittuja ovat kuuloharhat. Ne ovat useimmiten potilaan kuulemaa puhetta, jonka sisältö voi olla syyttelevää, loukkaavaa tai uhkaavaa, ja joka kohdistuu usein potilaan omaan käyttäytymiseen tai ajatuksiin (Suvisaari ym. 2021b). Harhaluuloista yleisimpiä ovat paranoidiset harhaluulot, jotka liittyvät potilaan kokemukseen vainoamisesta tai vakoilusta. Muita harhaluuloja voivat olla esimerkiksi somaattiset-, suhteuttamis- tai suuruusharhaluulot (Suvisaari ym. 2021b).

Skitsofrenian negatiivisilla oireilla tarkoitetaan normaalien psyykkisten toimintojen vaimentumista tai heikentymistä (Suvisaari ym. 2021b). Niihin lukeutuvat tunneilmaisun latistuminen ja puheen köyhtyminen, tahdottomuus, ihmissuhteista vetäytyminen, kyvyttömyys tuntea mielihyvää eli anhedonia sekä sosiaalisten kontaktien väheneminen tai puute (Suvisaari ym. 2021b, Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2022). Negatiiviset oireet ovat skitsofrenian keskeisimpiä oireita ja vaikuttavat yleensä merkittävästi arkielämän toimintakykyyn. Negatiivisilla oireilla onkin skitsofrenian pitkäaikaisennusteen kannalta suurempi merkitys kuin aistiharhoilla tai harhaluuloilla (Suvisaari ym. 2021b).

Skitsofreniaa sairastavilla esiintyy usein myös erilaisia kognitiivisia puutosoireita, joita voi esiintyä yleisessä kognitiivisessa suoriutumisessa, tarkkaavaisuudessa tai keskittymisessä, näönvaraisessa hahmottamisessa, tiedon prosessointinopeudessa, työmuistia vaativissa tehtävissä sekä toiminnanohjauksessa (Suvisaari ym. 2021b, Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2022). Kognitiiviset puutosoireet ovat vahvemmin yhteydessä negatiivisiin kuin positiivisiin oireisiin, ja niiden arvellaan liittyvän sairauden kehitykselliseen taustaan (Suvisaari ym. 2021b).

Skitsofrenian oirekuvalle tyypillistä on psykoottisia oireita sisältävien sairausjaksojen toistuminen, joiden välillä toimintakyky useimmilla potilailla kohenee (Suvisaari ym. 2021b). Oireiden esiintymistä ja vaikeusastetta arvioitaessa voidaan käyttää erilaisia standardoituja mittareita. Näihin kuuluvat muun muassa PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) sekä SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) (Suvisaari ym. 2021b). Skitsofrenian diagnostisissa kriteereissä edellytetään, että psykoottisten oireiden tulee kestää vähintään yhden kuukauden ajan ja niitä tulee olla merkittävän osan ajasta, jotta diagnoosi voidaan asettaa (Suvisaari ym. 2021b, Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2022).

3.1.2 Etiologia

Skitsofrenian etiologia on monitekijäinen sekä geneettisten että ympäristötekijöiden osalta ja sairauden perimmäiset syyt tunnetaan edelleen puutteellisesti (Suvisaari ym. 2021b, Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2022). Sairastumiseen vaaditaan useamman riskitekijän kasautuminen ja skitsofrenian syntyä voidaan kuvata stressi-haavoittuvuusmallin pohjalta. Mallin

mukaan sairastuminen tapahtuu siihen geneettisesti alttiilla henkilöillä vuorovaikutuksessa ympäristötekijöiden kanssa muodostaen erilaisia taudinkuvia (Suvisaari ym. 2021b, Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2022).

Skitsofrenian perimäosuus eli heritabiliteetti on noin 60–85 % ja sairastavan henkilön ensimmäisen asteen sukulaisella on noin kymmenkertainen sairastumisriski muuhun väestöön verrattuna (Suvisaari ym. 2021b). Skitsofrenian perinnöllisen alttiuden polygeeninen tausta muodostuu sadoista riskigeeneistä, joista yksittäisen geenin vaikutus on häviävän pieni. Sairauden polygeenisen taustan lisäksi on tunnistettu kopiolumuutoksia ja useita harvinaisempia mutaatioita, joihin liittyy huomattavasti suurempi sairastumisriski (Suvisaari ym. 2021b). Aivotason psykopatologisista mekanismeista skitsofreniassa tunnetuin on tyvitumakkeiden dopamiinin säätelyhäiriö, johon tunnetuimmat psykoosilääkkeet kohdistuvat (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2022). Muita aivotason psykopatologisia mekanismeja ovat esimerkiksi muutokset glutamaatti- ja GABA-välittäjäainejärjestelmissä, jotka osallistuvat aivojen kiihdyttävän ja inhiboivan välittäjäainetoiminnan tasapainon säätelyyn (Suvisaari ym. 2021b).

Skitsofrenian sairastumisriskiin vaikuttavia ympäristötekijöitä on löydetty useita kymmeniä (Suvisaari ym. 2021b, Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2022). Näihin kuuluvat esimerkiksi äidin raskaudenaikainen masennus, raskauden- tai synnytyksenaikaiset komplikaatiot, kehityksen normaalirajoihin sijoittuvat motoriset, kognitiiviset, emotionaaliset ja sosiaaliset poikkeavuudet sekä vakavat lapsuuden aikaiset keskushermoston infektiot. Muita riskitekijöitä voivat olla kaltoinkohtelu lapsuudessa ja nuoruudessa, psyykkiset traumat, psykososiaalinen vähäosaisuus sekä maahanmuutto ja siihen liittyvä syrjäytyminen. Huumeista erityisesti kannabiksen käytöllä on yhteys lisääntyneeseen skitsofreniariskiin ja varhaisempaan sairastumisikään (Suvisaari ym. 2021b, Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2022).

Myös immunologian, inflammaation ja skitsofrenian välisistä yhteyksistä on esitetty useita erilaisia hypoteeseja ja tutkimus alalla on vilkasta (Suvisaari ym. 2021b). Esimerkiksi skitsofrenian polygeenistä taustaa tutkivissa genomilaajuisissa assosiaatiotutkimuksissa (GWAS, Genome-Wide Association Studies) on havaittu, että luonnolliseen immuunipuolustukseen kuuluvan

komplementtijärjestelmän C4-proteiinia koodaavan geenin kopiolukumuutokset ovat yhteydessä skitsofreniaan. Komplementtijärjestelmällä on tärkeä rooli keskushermoston kehittymisen säätelyssä. Myös aivojen mikroglia-solujen toiminnan häiriön on arveltu johtavan poikkeavaan toimintaan skitsofreniaa sairastavien hermoverkoissa. Skitsofreniapotilailla tavataan myös muuta väestöä useammin autovasta-aineita ja joillakin autoimmuunisairauksilla on havaittu olevan yhteyttä kohonneeseen psykoosirisktiin. Myös useiden sytokiiniinien ja erilaisten tulehdusmerkkiaineiden on huomattu suurentuneen skitsofreniaa sairastavilla. Sairastumisen alkupuolella on havaittu aktivaatiota muun muassa pro-inflammatorisissa monosyyteissä ja makrofageissa sekä tulehdusreaktioita hillitsevissä säätelijä-T-soluissa. Tulehduksellisia muutoksia on havaittu myös akuutin psykoosijakson jälkeen. Pidempiaikaisessa skitsofreniassa matala-asteinen tulehdus on voimakkaasti yhteydessä muun muassa ylipainoon ja metaboliseen oireyhtymään (Suvisaari ym. 2021b).

3.1.3 Hoito

Skitsofrenian hoidossa psykoosilääkityksellä on keskeinen rooli (Suvisaari ym. 2021b, Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2022). Lääkityksellä voidaan vähentää akuutin psykoosin oireita, uusia sairastumis- ja sairaalahoitjaksoja sekä kokonaiskuolleisuutta. Sähköhoitoa ja transkraniaalista magneettistimulaatiota voidaan tarvittaessa käyttää lääkehoidon tukena. Lääkitysten lisäksi hoidossa korostuvat psykososiaaliset hoitomuodot sekä potilaan kuntoutus. Näihin sisältyvät esimerkiksi potilaan ja perheen psykoedukaatio, psykoosioireiden hoitoon suunnattu käyttäytymisterapia, ryhmämuotoinen vertaistuki sekä erilaiset potilaan yksilöllisiin tarpeisiin vastaavat kuntoutusohjelmat. Myös fyysisen terveyden huomioiminen, elintapaohjaus ja mahdollisten päihdeongelmien hoito kuuluvat osaksi hoitokokonaisuutta (Suvisaari ym. 2021b, Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2022).

Noin 20–30 % skitsofreniapotilaista on hoito- eli lääkeresistenttejä, joka on skitsofrenian hoidon vaikein ja kallein muoto (Suvisaari ym. 2021b, Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2022). Lääkeresistentti skitsofrenia määritellään silloin, kun potilas on käyttänyt ainakin kahta psykoosilääkettä riittävän pitkään ja riittävällä annostuksella, ilman tavoiteltavaa vastetta (Suvisaari ym. 2021b, Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2022). Lääkeresistentillä skitsofrenialla

on epäilty olevan erilainen etiologia ja riskitekijät muuhun skitsofreniaan verrattuna. Tutkimuksissa eroja on havaittu aivojen rakenteissa, kognitiossa sekä dopamiini- ja glutamaattijärjestelmissä (Suvisaari ym. 2021b).

3.2 Muut psykoosisairaudet

Tässä tutkielmassa psykoosisairauksista käsitellään skitsofrenian lisäksi skitsofreniformista psykoosia sekä skitsoaffektiviä häiriötä.

Skitsofreniforminen psykoosi eli skitsofreenistyyppinen häiriö on oirekuvaltaan hyvin samanlainen kuin skitsofrenia, mutta kestoaltaan vain muutamia viikkoja tai kuukausia (Rovasalo 2021, Suvisaari ym. 2021a). Pysyvästi diagnoosina häiriö on harvinainen. Usein se pitkittyy tai uusiutuu, jolloin diagnoosi vaihtuu skitsofreniaksi. ICD-10-tautiluokituksessa skitsofreniforminen psykoosi katsotaan yleensä osaksi skitsofreniaa. Oireilun ollessa lyhytkestoisempaa se luokitellaan osaksi äkillisiä ja monimuotoisia psykoottisia häiriöitä. Skitsofreniformisen psykoosin elinaikainen esiintyvyys on alhainen. Suomalaisessa tutkimuksessa se oli vain 0,07 %, mikä on huomattavasti skitsofreniaa alhaisempi (Suvisaari ym. 2021a).

Myös skitsoaffektiviä häiriö muistuttaa taudinkulultaan skitsofreniaa (Rovasalo 2021, Suvisaari ym. 2021a). Siinä potilaalla ilmenee psykoosijaksojen lisäksi myös mielialahäiriöjaksoja, eli masennusta tai maniaa (Rovasalo 2021, Suvisaari ym. 2021a). Ilmiasultaan skitsoaffektiviä häiriö sijoittuu skitsofrenian ja mielialahäiriöiden välimaastoon (Suvisaari ym. 2021a). ICD-10-tautiluokitus erottaa skitsoaffektiviä häiriön omaksi häiriöryhmäkseen, erilleen skitsofreniasta ja kaksisuuntaisesta mielialahäiriöstä. Tautiluokitus edellyttää vähintään keskivaikean mielialahäiriöjakson diagnostisten kriteerien täyttymistä, sekä samanaikaisesti skitsofrenialle tyypillisten psykoottisten oireiden ilmentymistä. Mielialaoireiden perusteella skitsoaffektiviä häiriö voidaan tarkemmin diagnosoida maaniseksi, masennusoireiseksi, sekamuotoiseksi tai muuksi määritetyksi tai määrittämättömäksi skitsoaffektiviä häiriöksi. Skitsoaffektiviä häiriö on harvinaisempi kuin skitsofrenia ja sen esiintyvyys on yleisempää naisilla. Suomalaisessa tutkimuksessa häiriön elinaikainen esiintyvyys oli 0,32 % (Suvisaari ym. 2021a).

Skitsofreniformisen psykoosin hoito on pitkälti samanlaista kuin edellä kuvattu skitsofrenian hoito ja potilaiden hoitovaste psykoosilääkityksiin on yleensä hyvä (Suvisaari ym. 2021 a). Skitsoaffektiivisen häiriön hoidossa psykoosilääkitysten rinnalla käytetään usein myös mielialaa tasaavia lääkkeitä. Vaikeissa masennusoireisissa tapauksissa voidaan harkita myös sähköhoidon käyttöä. Skitsofrenian hoidossa käytetyt psykososiaaliset hoitomuodot sekä potilaan yksilöllinen kuntoutus ja hoito korostuvat myös skitsoaffektiivisen häiriön ja skitsofreniformisen psykoosin hoidossa (Suvisaari ym. 2021 a).

4 Johdatus immunologiaan

Tässä luvussa on avattu lyhyesti tutkielman sisällön kannalta oleellista immunologista termistöä. Keskeisimpiä termejä ovat immuunivaste, antigeeni, vasta-aine sekä autoantigeeni.

Immuunivasteella tarkoitetaan kehon puolustusreaktiota vieraita organismeja tai molekyyliä vastaan (Meri 2011). Immuunipuolustus voidaan jakaa luontaiseen eli synnynnäiseen immunitettiin sekä adaptiiviseen eli hankittuun immunitettiin. Luontaiselle immunitetille ovat ominaisia nopeat ja samankaltaisena toistuvat puolustusreaktiot, kun taas hankitulla immunitetilla on kyky tunnistaa spesifejä kohderakenteita eli antigeenejä. Antigeenillä tarkoitetaan mitä tahansa immuunireaktion aikaansaavaa molekyyliä tai rakennetta, joka voi olla esimerkiksi ravintoperäinen aine. Epitoppi on se osa antigeenia, johon vasta-aineen sitomiskohta tarttuu (Meri 2011). Vasta-aineet eli immunoglobuliinit ovat B-lymfosyyttien tuottamia proteiineja, joiden tuotannon tietty antigeeni laukaisee (Jokiranta ja Seppälä 2011). Niiden tehtävänä on sitoutua keholle vieraisiin rakenteisiin ja aktivoida puolustusreaktioita. Vasta-aineet voidaan jakaa viiteen luokkaan, joita ovat IgA, IgD, IgE, IgG ja IgM. Tässä tutkielmassa esiintyvät IgG-luokan vasta-aineet, jotka ovat yleisimpiä veressä esiintyvistä vasta-aineista, sekä IgA-luokan vasta-aineet, joita esiintyy erityisesti ruoansulatuskanavassa. Tiettyä antigeenia kohtaan voi kehittyä usean eri luokan vasta-aineita. Autoantigeeneillä eli autovasta-aineilla tarkoitetaan elimistön omia kudoksia kohtaan syntyviä haitallisia vasta-aineita, joita esiintyy autoimmuunisairauksissa (Jokiranta ja Seppälä 2011).

5 Keliakia

Gluteeni on yleisnimitys vehnässä, ohrassa ja rukiissa esiintyville valkuaisaineille eli prolamiineille, joihin kuuluvat muun muassa vehnän gliadiinit (Arkkila ym. 2021, Taavela ym. 2021). Joillakin yksilöillä gluteenin sulamattomat komponentit voivat ylittää ruoansulatuskanavan epiteelin esteen ja aktivoida immuunijärjestelmää erilaisilla mekanismeilla (Roszkowska ym. 2019). Tässä tutkielmassa gluteeniin liittyvistä häiriöistä käsitellään tarkemmin keliakiaa sekä keliakiaan liittymätöntä gluteeniherkkyyttä.

Keliakia on autoimmuunisairaus, jossa gluteenin valkuaisaineet laukaisevat ohutsuolessa autovasta-aineiden tuotannon siihen geneettisesti alttiilla henkilöillä (Keliakia: Käypä hoito -suositus 2018, Arkkila ym. 2021, Tunturi 2022). Syntynyt tulehdusreaktio johtaa ohutsuolen limakalvonukan vaurioitumiseen ja ravintoaineiden imeytymisen häiriintymiseen. Osalle potilaista kehittyy myös iho-oireita (Keliakia: Käypä hoito -suositus 2018, Arkkila ym. 2021, Tunturi 2022).

Keliakiaan voi sairastua missä iässä tahansa, mutta eniten sitä todetaan aikuisiässä (Keliakia: Käypä hoito -suositus 2018, Tunturi 2022). Maailmanlaajuisesti keliakian esiintyvyys on yhden prosentin luokkaa, mutta vaihtelee maittain (Czaja-Bulsa 2015, Roszkowska ym. 2019). Suomalaisten seulontatutkimusten mukaan esiintyvyys väestössä on noin 2 prosenttia, joista diagnosoituja potilaita on noin 0,7 prosenttia (Keliakia: Käypä hoito -suositus 2018, Tunturi 2022). Keliakian esiintyvyyksluvut ovat Suomessa maailmanlaajuisesti korkeita. Ihokeliakia on yleisempää miehillä, kun taas suolen keliakiaa sairastavista noin kaksi kolmasosaa on naisia (Keliakia: Käypä hoito -suositus 2018, Tunturi 2022).

Keliakian kehittymiseen liittyy vahva perinnöllinen alttius ja käytännössä kaikilta potilailta voidaan löytää HLA-perintötekijät: HLA-DQ2 (alleelit DQA1*0501 ja DQB1*0201) tai HLA-DQ8 (alleelit DQA1*0301 ja DQB1*0302) (Koskinen ym. 2009, Keliakia: Käypä hoito -suositus 2018). Kromosomissa kuusi sijaitsevilla ihmisen leukosyyttiantigeneilla (HLA, human leukocyte antigen) tiedetään olevan ratkaiseva rooli herkkyydessä erilaisille autoimmuunisairauksille, kuten tyypin 1 diabetekselle tai keliakialle (Koskinen ym. 2009). Keliakialle altistavat HLA-DQ2- ja HLA-

DQ8-perintötekijät eivät kuitenkaan esiinny vain keliakikoilla, vaan niitä todetaan myös noin 30–40 %:lla muusta terveestä väestöstä (Keliakia: Käypä hoito -suositus 2018, Arkkila ym. 2021).

Keliakian oireet voivat olla hyvin moninaiset (Keliakia: Käypä hoito -suositus 2018, Tunturi 2022). Usein oireet ovat lieviä ja osalla niitä ei esiinny lainkaan. Sairauden tyypillisimpiin oireisiin kuuluvat vatsakivut, turvotukset, pitkäaikainen ripuli ja löysät ulosteet, suolen toiminnan vaihtelu sekä lapsuudessa kasvun hidastuminen. Myös laihtuminen ja ravintoaineiden imeytymishäiriöt ovat tyypillisiä keliakian oireita. Edeltävien lisäksi keliakiassa esiintyy myös suoliston ulkopuolisia oireita, kuten pysyvien hampaiden kiilleaurioita, osteoporoosia, maksaentsyymien nousua, masennusoireita, hermostoon liittyviä neurologisia oireita sekä lapsettomuutta (Keliakia: Käypä hoito -suositus 2018, Tunturi 2022).

Keliakiaa sairastavan vereen erittyy erityisiä autovasta-aineita ja sairastumista epäiltäessä ensivaiheen diagnostinen tutkimus on IgA-luokan kudostransglutaminaasivasta-aineiden määrittäminen (tTG IgA, tissue transglutaminase) (Keliakia: Käypä hoito -suositus 2018, Arkkila ym. 2021, Tunturi 2022). Tutkimusta täydennetään määrittämällä verestä endomysiumvasta-aineet (EMA IgA ja -IgG, endomysial antibodies), jotka mitataan eri menetelmällä samoja kudostransglutaminaasivasta-aineita kuin tTG-vasta-ainetestit. tTG- ja EMA-vasta-aineiden samanaikainen määrittäminen parantaa keliakiadiagnoosin tarkkuutta ja herkkyyttä. Myös perinteisistä gliadiinivasta-aineista modifioitujen peptidigliadiinivasta-ainetestit (DGP IgA ja -IgG, deamidated gliadin peptides) ovat tarkkuudeltaan tTG-vasta-ainetestien kaltaisia. Selektiivistä IgA-puutosta sairastavilla diagnostiikassa voidaan käyttää myös IgG-luokan tTG-vasta-ainetestejä. Aiemmin diagnostiikassa käytetyt, perinteiset gliadiinivasta-ainetestit (AGA IgA ja -IgG, anti-gliadin antibodies), eivät sovellu enää nykyään keliakian diagnostiikkaan, koska niiden herkkyys ja tarkkuus on tTG- ja EMA-merkkiaineita heikompi (Keliakia: Käypä hoito -suositus 2018).

Keliakiadiagnoosi voidaan useimmiten tehdä pelkillä vasta-ainetutkimuksilla (Keliakia: Käypä hoito -suositus 2018, Tunturi 2022). Epäselvissä tapauksissa otetaan lisäksi koepala ohutsuolen limakalvolta. Ihokeliakian diagnoosi varmistetaan terveeltä iholta otetusta koepalasta. Ainoa tehokas hoitomuoto keliakiaan on elinikäinen gluteeniton ruokavaliohoito, jossa vältetään

kokonaan vehnää, ohraa tai ruista sisältäviä elintarvikkeita, jotka korvataan ruokavaliossa gluteenittomilla tuotteilla (Keliakia: Käypä hoito -suositus 2018, Tunturi 2022).

6 Gluteeniherkkyys

Keliakiaan liittymättömällä gluteeniherkkyydellä tarkoitetaan ilmiötä, jossa gluteenin nauttiminen aiheuttaa suolisto- tai muita oireita, ilman että henkilöllä on todettu vilja-allergia tai keliakia ja oireet helpottuvat gluteenia välttämällä (Roszkowska ym. 2019, Arkkila ym. 2021, Taavela ym. 2021).

Gluteeniherkkyiden todellista ja tarkkaa esiintyvyyttä ei tunneta, koska sille tautispesifiset diagnostiset testit puuttuvat (Roszkowska ym. 2019, Taavela ym. 2021). Tähän mennessä tehdyt tutkimukset esiintyvyydestä ovat olleet pitkälti väestöpohjaisia kyselytutkimuksia, joista osassa gluteeniherkkyiden esiintyvyydeksi on saatu jopa 6–15 % väestössä (Aziz ym. 2014, Potter ym. 2018). Kyselytutkimuksissa yliportoinnin riski kasvaa kuitenkin helposti (Taavela ym. 2021).

Myös gluteeniherkkyiden patogeneesissä on epäselvyyttä (Roszkowska ym. 2019, Taavela ym. 2021). Gluteeniherkiltä on löydetty merkkejä systeemisen immunitetin aktivoitumisesta ja suoliston limakalvovaurioista, mutta T- ja B-solujen aktivaatiota, tai tTG- tai EMA-autovasta-aineiden tuotantoa ei ole havaittavissa kuten keliakiassa (Uhde ym. 2016). Myös keliakialle ominaisia HLA-perintötekijöitä esiintyy tutkimusten mukaan vain noin puolella gluteeniherkistä (Czaja-Bulsa 2015, Roszkowska ym. 2019). Suolen limakalvon lisääntyntä läpäisevyyttä on ehdotettu mahdolliseksi patogeneettiseksi mekanismiksi, sillä siihen liittyvien proteiinien, kuten zonuliinin ja klaudiinien, suurentunutta pitoisuutta on raportoitu gluteeniherkillä (Barbaro ym. 2020). Gluteeniherkkien verestä on myös todettu normaalia suurempia bakteerimerkkiaineita, kuten lipopolysakkaridivasta-aineita sekä liukoista CD14-reseptorimolekyyliä (sCD14, soluble CD14), jotka viittaavat poikkeavaan systeemiseen tulehdusaktivaatioon (Uhde ym. 2016). Patogeneettinen mekanismi voisikin olla lisääntyneen limakalvoläpäisevyyden aiheuttama suoliston mikrobiomin ja systeemisen verenkierron läheisempi vuorovaikutus ja siitä johtuva immunoaktivaatio (Taavela ym. 2021). Taustalla voivat vaikuttaa myös mikrobiomin

poikkeavuudet tai sen muutokset ruokavalion vaikutuksesta (Taavela ym. 2021). Tutkimusnäyttö on myös kyseenalaistanut gluteenin yksittäisen roolin oireiden taustalla, ja viljan muilla ainesosilla sekä ruokavalion imeytymättömillä hiilihydraateilla on epäilty olevan vaikutusta (Roszkowska ym. 2019, Taavela ym. 2021).

Gluteeniherkillä raportoidut oireet ovat hyvin laajoja ja vaihtelua voi esiintyä epämääräisistä suolen toiminnan muutoksista aina huomattavaan neuropsykiatriseen oireiluun saakka (Taavela ym. 2021). Gluteeniherkkyyteen liittyviä suolisto-oireita voivat olla vatsakivut, närästys, turvotus, ilmavaivat, vähentyneet tai lisääntyneet ulostekerrat, kova tai löysä uloste, ummetus tai pahoinvointi (Roszkowska ym. 2019, Taavela ym. 2021). Muita havaittuja oireita ja löydöksiä ovat muun muassa päänsärky, väsymys ja "aivosumu", ihottuma, raajojen puutuneisuus, suun haavaumat sekä lihaskivut (Taavela ym. 2021).

Gluteeniherkkyydeltä puuttuvat sille tautispesifiset diagnostiset testit (Roszkowska ym. 2019, Taavela ym. 2021). Keliakian diagnostiikassa aiemmin käytettyjä, gluteenin valkuaisaine gliadiiniin liittyviä, perinteisiä IgA- ja IgG-luokan AGA-vasta-aineita esiintyy tutkimusten mukaan jopa noin 50–60 %:lla gluteeniherkistä, vaikka keliakialle tyypillisiä autovasta-aineita ei ole havaittavissa (Roszkowska ym. 2019, Taavela ym. 2021). Esimerkiksi Voltan ym. (2012) tutkimuksessa selvitettiin gluteeniherkkien immuunivastetta gluteenille. Yli puolella havaittiin kohonneet AGA IgG-tasot ja vajaalla 10 %:lla kohonneet AGA IgA-tasot, mutta keliakialle tyypillisemmät tTG-, EMA- ja DGP-merkkiaineet olivat harvinaisia (Volta ym. 2012). AGA-vasta-ainetestien tarkkuus on kuitenkin suhteellisen huono, eivätkä ne siksi sovellu gluteeniherkkyyden viralliseksi diagnostiseksi testiksi (Taavela ym. 2021). AGA-vasta-aineita mitataan kuitenkin tutkimuskäytössä gluteeniherkkyyden kartoittamiseksi. Myös suolen limakalvon läpäisevyyteen ja mikrobiomiin liittyviä molekyylejä on ehdotettu gluteeniherkkyyden diagnostiikkaan ja seurantaan tulevaisuudessa (Uhde ym. 2016).

Tieteellinen näyttö välttämisruokavalion vaadittavasta tarkkuudesta gluteeniherkkyyden hoidossa puuttuu ja ainakaan toistaiseksi hoitoon ei ole olemassa samanlaista tarkkaa ruokavaliohoitoa kuin keliakiassa (Taavela ym. 2021).

7 Keliakian merkkiaineet ja gluteeniherkkyyteen yhdistetyt vasta-aineet psykoosisairauksissa sekä gluteenittoman ruokavalion interventiotutkimukset

Gluteenin ja psykoosisairauksien välinen yhteys on kiinnostanut tutkijoita jo 1950-luvulta lähtien. Tarkka mekanismi gluteenin ja psykoosisairauksien yhteyden taustalla on kuitenkin edelleen selvittämättä. Viime vuosikymmeninä tutkimusten määrä on lisääntynyt ja gluteeniin liittyvästä immuunivasteesta psykoosisairauksia sairastavilla on tehty useita tutkimuksia.

Lachancen ja McKenzien (2014) toteuttama, 12 tutkimusta sisältävä meta-analyysi, antaa viitteitä tutkimusnäytöstä psykoosisairauksia sairastavien immuunivasteesta gluteenille. Meta-analyysissä selvitettiin ei-affektiivista psykoosia sairastavien potilaiden biomarkkereita gluteenille vuosien 1973–2013 aikana julkaistuissa tutkimuksissa. Tuloksissa gluteeniherkkyyteen yhdistettyjen vasta-aineiden todettiin olevan koholla ei-affektiivista psykoosia sairastavilla, mutta immuunivaste gluteenille näytti eroavan keliakiasta (Lachance ja McKenzie 2014). Meta-analyysissä tarkasteltiin osittain päällekkäisiä tutkimuksia tämän kirjallisuuskatsauksen kanssa, minkä lisäksi kirjallisuuskatsaus tuo tarkasteluun ja vertailuun uudempaa tutkimusnäyttöä.

Myös gluteenittoman ruokavalion vaikutusta psykoosisairauksia sairastavilla on tarkasteltu aiemmissa tutkimuksissa, mutta satunnaistettuja ja kontrolloituja interventiotutkimuksia on tehty vähän. Levinta ja kumppaneiden (2018) toteuttamassa, 9 tutkimusta sisältävässä systemaattisessa katsauksessa, tarkasteltiin vuosina 1969–2012 toteutettuja tutkimuksia gluteenittomasta ruokavaliosta skitsofreniaa sairastavilla. Mukana oli vain yksi vuonna 1982 toteutettu satunnaistettu ja kontrolloitu interventiotutkimus. Kuudessa tutkimuksessa havaittiin hyödyllisiä vaikutuksia gluteenittoman ruokavalioidon aloittamisen jälkeen, kuten toimintakyvyn parantumista ja oireiden vakavuuden vähentymistä, kun taas kolmessa tutkimuksessa hyötyjä ei havaittu. Katsauksen tulosten mukaan gluteeniton ruokavalio oli kuitenkin hyvin siedetty ja soveltui skitsofreniapotilaiden noudatettavaksi (Levinta ym. 2018).

Kirjallisuuskatsauksen seuraavissa kappaleissa tarkastellaan uusinta vuosina 2010–2023 toteutettua tutkimusnäyttöä gluteeniin liittyvästä immuunivasteesta sekä gluteenittomista ruokavaliointerventioista psykoosisairauksia sairastavilla. Tarkasteluun valikoitui 14 tapaus-verrokkitutkimusta sekä yksi gluteenittoman ruokavalion interventiotutkimus. Lisäksi pohditaan lyhyesti mahdollisia mekanismeja tulosten taustalla.

7.1 Keliakian merkkiaineita ja gluteeniherkkyyteen yhdistettyjä vasta-aineita psykoosisairauksissa selvittävät tapaus-verrokkitutkimukset

Kirjallisuuskatsaukseen valikoituneet, keliakian merkkiaineiden sekä gluteeniherkkyyteen yhdistettyjen vasta-aineiden esiintyvyyttä psykoosisairauksissa selvittävät tapaus-verrokkitutkimukset, on esitelty taulukossa 1. Suurin osa tutkimuksista tarkasteli merkki- ja vasta-aineiden esiintyvyyttä skitsofreniaa tai skitsoaffektiviä häiriötä sairastavilla potilailla sekä terveellä verrokkiryhmällä. Parissa tutkimuksessa tarkasteltiin myös skitsofreniformista psykoosia tai muuta äskettäin alkanutta psykoosia sairastavia potilaita. Riippuen tutkimuksesta, mukana oli avo- tai sairaalahoidossa olevia potilaita ja lähes kaikkien tutkimusten potilasaineistossa korostui miessukupuoli. Gluteeniherkkyyttä tutkittiin määrittämällä verestä perinteisiä gliadiinivasta-aineita (AGA). Lisäksi määritettiin keliakialle tyypillisiä merkkiaineita (tTG, EMA, DGP). Lähes kaikissa tutkimuksissa verrokkiryhmän mielenterveyshäiriöt sekä tutkittavilla aiemmin diagnosoitu keliakia tai muu autoimmuunisairaus olivat poissulkukriteereinä.

7.1.1 Vasta-aineiden esiintyvyys

Gluteeniherkkyyteen yhdistettyjen AGA-vasta-aineiden suurempaa esiintyvyyttä tai korkeampia keskiarvoja psykoosisairauksia sairastavilla potilailla verrattuna verrokkiryhmään, raportoitiin yhteensä 10/12 tutkimuksessa (Dickerson ym. 2010, Cascella ym. 2011, Sidhom ym. 2012, Jin ym. 2012, Okusaga ym. 2013, Jackson ym. 2014, Galván ym. 2016, Čiháková ym. 2018, Motoyama ym. 2019, Dzikowski ym. 2020). Näistä tutkimuksista kuudessa havaittiin potilasryhmällä suurempi positiivisten AGA-vasta-aineiden ja gluteeniherkkyyden esiintyvyys (Cascella ym. 2011, Jin ym.

2012, Sidhom ym. 2012, Jackson ym. 2014, Galván ym. 2016, Čiháková ym. 2018). Myös Okusagan ja kumppaneiden (2013) tutkimuksessa positiivisten AGA IgG-vasta-aineiden esiintyvyys oli kaksinkertainen skitsofreniapotilailla verrattuna verrokkiryhmään, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Neljässä tutkimuksessa toistettiin tulos, jonka mukaan noin 1/3 tutkituista skitsofreniapotilaista oli AGA-positiivisia (Jin ym. 2012, Sidhom ym. 2012, Galván ym. 2016, Čiháková ym. 2018). Gluteeniherkkyyden esiintyminen vaihteli sitä havaitsevissa tutkimuksissa 9–31,9 %:n välillä potilasryhmissä ja 1–17,8 %:n välillä verrokkiryhmissä (taulukko 1).

Tutkimusten välillä esiintyi vaihtelua IgG- ja IgA-luokan AGA-vasta-aineiden esiintymisessä (taulukko 1). Potilasryhmässä verrokkiryhmää tilastollisesti merkitsevästi korkeammat IgG-luokan AGA-vasta-aineet havaittiin yhteensä 6/12 tutkimuksessa (Dickerson ym. 2010, Sidhom ym. 2012, Okusaga ym. 2013, Jackson ym. 2014, Čiháková ym. 2018, Motoyama ym. 2019), kun taas potilasryhmässä korkeammat IgA-luokan AGA-vasta-aineet havaittiin 4/12 tutkimuksessa (Dickerson ym. 2010, Cascella ym. 2011, Jin ym. 2012, Dzikowski ym. 2020). Kahdessa tutkimuksessa määritettiin vain IgG-luokan AGA-vasta-aineita (Okusaga ym. 2013, Motoyama ym. 2019).

Myös keskimääräisissä AGA-vasta-ainetasoissa esiintyi vaihtelua tutkimusten välillä (taulukko 1). Esimerkiksi Čihákován ja kumppaneiden (2018) tutkimuksessa potilasryhmän AGA IgG-keskiarvot olivat reilusti korkeammat ($17,9 \pm 21,4$ U), kuin vastaavat keskiarvot Jacksonin ym. (2014) tutkimuksessa ($2,9 \pm 7,7$ U) tai Okusagan ym. (2013) tutkimuksessa ($0,81 \pm 0,79$ U). Kahdessa kirjallisuuskatsauksen tutkimuksista ei havaittu lainkaan eroja seerumin AGA-vasta-ainetasoissa potilas- ja verrokkiryhmän välillä (Severance ym. 2015, McLean ym. 2017). Severance tutkimusryhmineen (2015) havaitsi kuitenkin seerumin AGA-vasta-aineiden korreloivan aivoselkäydinnesteen AGA-vasta-ainetasojen kanssa skitsofreniapotilailla, mutta ei verrokeilla. Tutkimuksissa raportoidut vetosuhteet (OR, odds ratio), eli yhteydet AGA-vasta-aineiden esiintymiselle ja tutkitulle psykoosisairaudesta, vaihtelivat IgG-luokan AGA-vasta-aineiden kohdalla OR = 2,13–6,19 välillä ja IgA-luokan AGA-vasta-aineiden kohdalla OR = 1,75–4,35 välillä (taulukko 1).

Keliakiaa kuvaavissa merkkiaineissa havaittiin tilastollisesti merkitseviä eroja potilas- ja verrokkiryhmän välillä vain 2/9 tutkimuksessa. Cascella ym. (2011) havaitsivat skitsofreniaa sairastavilla odotettua enemmän niin keliakiaa kuin gluteeniherkkyyttä kuvaavia vasta-aineita. Potilailla havaittiin keliakiaa kuvaavien tTG IgA-vasta-aineiden suurempaa esiintyvyyttä kuin verrokkiryhmällä, mutta EMA-vasta-aineiden esiintyvyys jäi alhaiseksi (Cascella ym. 2011). Dickerson ym. (2010) havaitsivat AGA-vasta-aineiden lisäksi tTG IgG-luokan vasta-aineiden lievää nousua äskettäin alkanutta psykoosia sairastavilla, mutta keliakialle tyypillisemmät tTG IgA- ja DGP IgG-vasta-aineet eivät olleet koholla. Tutkimuksessa pohdittiin tTG IgG-luokan vasta-aineiden esiintymistä mahdollisesti myös erilaisten infektiosairauksien aiheuttamana (Dickerson ym. 2010). Muissa keliakian merkkiaineita tarkastelevissa tutkimuksissa erot potilas- ja verrokkiryhmien välillä eivät olleet tilastollisesti merkitseviä (taulukko 1).

Kolmessa tutkimuksessa tarkasteltiin myös yhteyttä keliakialle altistavien HLA-DQ2- ja HLA-DQ8-perintötekijöiden ja tutkittavan psykoosisairauden välillä (Dickerson ym. 2010, Samaroo ym. 2010, Galván ym. 2016). Näistä Galvánin ja kumppaneiden (2016) tutkimus oli ainoa, jossa skitsofrenian ja yksittäisten HLA-alleelien (DQA1* 0301 ja DQB1*02) välillä havaittiin positiivinen yhteys. Samaroo ym. (2010) vertasivat muista tutkimuksista poiketen AGA-positiivisia skitsofrenia- ja keliakiapotilaita ja havaitsivat, että skitsofreniapotilaiden immuunivaste gluteenin gliadiinille näytti olevan riippumaton keliakialle tyypillisten merkkiaineiden sekä HLA-perintötekijöiden toiminnasta. Myös vasta-ainespesifisyyden kromatografinen karakterisointi paljasti molekyylitasolla erilaisen reaktiivisuuden gluteeniperäisiä proteiineja kohtaan skitsofrenia- ja keliakiaryhmässä (Samaroo ym. 2010).

Suurin osa tutkimuksista käytti vasta-aineiden määrittämiseen erilaisia kaupallisia ELISA-testejä (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay). Kaksi tutkimuksista (McLean ym. 2017, Yang ym. 2019) käyttivät muista poiketen McLeanin ym. (2017) kehittämää, talon sisäistä *in house* ELISA-menetelmää ja tutkivat AGA-vasta-aineiden sijasta skitsofreniapotilaiden immuunivastetta kahdeksalle ruoansulatusta vastustavalle gliadiinista johdetulle peptidiantigeenille (AGDA, against gliadin-derived antigens). Kyseiset tutkimukset perustelivat menetelmän käyttöä sillä, että perinteiset AGA-vasta-ainetestit havaitsevat todennäköisesti vasta-aineita myös

monimutkaisemmille ja pidemmille gliadiinirakenteille, jotka eivät sellaisenaan selviydy suoliston ruoansulatuksesta. Kyseiset AGDA-peptidiantigeenit valittiin tutkimuksiin aiemman kirjallisuuden perusteella. Yang ym. (2019) tutkivat McLeanin ym. (2017) tutkimuksesta poiketen ensimmäisen sairastumisjakson skitsofreniapotilaita ilman lääkitystä. Molemmat tutkimukset havaitsivat IgG-luokan AGDA-vasta-aineissa korkeampia tasoja potilasryhmässä, mutta tulokset erosivat toisistaan (taulukko 1). McLeanin ja kumppaneiden (2017) tutkimuksessa havaittiin myös tilastollisesti merkitsevä korrelaatio AGA IgG- ja AGDA IgG-tasojen välillä. Molemmat tutkimukset raportoivat *in house* ELISA-menetelmän hyvästä toistettavuudesta ja löysivät mahdollisesti potentiaalisia biomarkkereita gluteeniherkkyyden tutkimiseen skitsofreniapotilailla. Tulokset vaativat kuitenkin toistamista.

7.1.2 Sairauden vaiheen yhteys vasta-aineiden esiintymiseen

Kolmessa tutkimuksessa tarkasteltiin psykoosisairauden vaiheen yhteyttä gluteenin aiheuttamaan immuunivasteeseen, mutta tulokset erosivat toisistaan (taulukko 1). Dickerson ym. (2010) havaitsivat äskettäin alkanutta psykoosia sairastavilla verrokkiryhmää korkeammat gluteeniherkkyyteen yhdistetyt AGA IgG- sekä AGA IgA-vasta-ainetasot, mutta monivaiheisen skitsofrenian ryhmässä vain AGA IgG-tasot olivat korkeammat kuin verrokkiryhmässä. Äskettäin alkanutta psykoosia sairastavilla AGA-vasta-aineet olivat myös keskimäärin korkeammat kuin monivaiheisessa skitsofreniassa. Tulokset antoivat viitteitä, että vasta-aineisiin liittyviä immunopatologisia poikkeavuuksia esiintyy jo taudin varhaisessa vaiheessa (Dickerson ym. 2010). Dzikowski ym. (2020) taas havaitsivat tilastollisesti merkitsevästi korkeammat AGA IgA-tasot kroonisen skitsofrenian ryhmässä verrokkiryhmään verrattuna, mutta vastaavaa ei havaittu skitsofrenian ensimmäisessä sairastumisjaksossa. Lisäksi kroonisen skitsofrenian ryhmässä havaittiin AGA IgG-seerumipitoisuuksien ja sairauden keston välinen lievä negatiivinen yhteys ($r = -0,39$, $p < 0,005$), kun taas ensimmäisessä sairastumisjaksossa negatiivinen yhteys havaittiin AGA IgA-seerumipitoisuuksien ja sairauden keston välillä ($r = -0,29$, $p < 0,05$) (Dzikowski ym. 2020). Sidhom kumppaneineen (2012) havaitsi AGA IgA-vasta-aineiden ilmaantuvan pidemmän sairauden keston jälkeen, sekä lisäksi olevan yhteydessä myöhempään sairastumisikään. AGA IgG-vasta-aineilla taas havaittiin yhteys pidempään sairauden keston (Sidhom ym. 2012).

7.1.3 Vasta-aineiden yhteys kliinisiin piirteisiin ja oireprofiiliin

Valtaosassa tutkimuksia huomioitiin potilasryhmän psykoosilääkitysten vaikutus, mutta vain yhdessä tutkimuksessa raportoitiin niiden yhteydestä vasta-ainetasoihin. Motoyama kumppaneineen (2019) raportoi gluteeniherkkyyden liittyvän skitsofreniapotilaiden huonompaan hoitovasteeseen psykoosilääkkeille. AGA IgG-positiivisilla potilailla havaittiin enemmän hoitoresistenttiyttä sekä korkeampia psykoosilääkeannostuksia kuin negatiivisilla potilailla. Vasta-ainetasot olivat myös keskimäärin korkeammat hoitoresistenteillä AGA IgG-positiivisilla potilailla. Korkeampi AGA-IgG-plasmataso näytti myös liittyvän skitsofreniapotilaiden hoitoresistenttiyden riskiin (Motoyama ym. 2019). Muissa tutkimuksissa ei raportoitu tilastollisesti merkitsevistä yhteyksistä lääkitysten ja vasta-aineiden välillä.

Viidessä tutkimuksessa tarkasteltiin potilasryhmän vasta-ainetasojen yhteyttä sairauden oireprofiiliin. Okusagan ja kumppaneiden (2013) tutkimuksessa skitsofreniapotilailla havaittiin pieni negatiivinen korrelaatio AGA IgG-vasta-aineiden ja PANSS-kokonaisoirepisteiden välillä ($r = -0,073$, $p = 0,026$), mutta korrelaatiota ei havaittu PANSS-oirepisteiden alaluokissa. Jackson ym. (2014) havaitsivat AGA-positiivisilla potilailla pienen laskun BPRS-mittarin positiivisissa oirepisteissä ($p < 0,02$), mutta oireprofiilista ei ollut pääteltävissä esiintyykö potilaalla gluteeniherkkyyttä. Muissa oireprofiilia ja vasta-ainetasoja vertailevissa tutkimuksissa tilastollisesti merkitseviä yhteyksiä ei havaittu (Dickerson ym. 2010, Cascella ym. 2011, Motoyama ym. 2019).

Taulukko 1. Keliakian merkkiaineiden ja gluteeniherkkyyteen yhdistettyjen vasta-aineiden esiintyvyyttä psykoosisairauksissa selvittävät tapaus-verrokkitutkimukset (SZ = skitsofrenia, SZA = skitsoaffektiivinen häiriö, SZF = skitsofreniforminen psykoosi, VE = verrokkit)

Viite (maa)	Psykoosisairaus, otos (N), ikä (keskiarvo ± keskihajonta), sukupuolijakauma	Tutkimusmenetelmät	Keskeisimmät tulokset
Dzikowski ym. 2020 (Puola)	<p>Skitsofrenia</p> <p>N = 162 (1. sairastumisjakson SZ = 52, krooninen SZ = 50, VE = 60)</p> <p>18–65 v. (1.sairastumisjakson SZ = 22,67 ± 21,0 v., krooninen SZ = 41,52 ± 40,5 v., VE = 31,05 ± 10,62 v.)</p> <p>Miehiä 41,7–55,8 %</p>	Verinäytteet: AGA IgA/IgG, tTG IgA, DGP IgG	<p>AGA IgA keskimääräiset pitoisuudet korkeammat kroonisessa SZ vs. VE (10,65 ± 18,11 vs. 6,08 ± 2,97 U/ml, p = 0,045). AGA IgG-, tTG- ja DGP- pitoisuuksissa ei tilastollisesti merkitseviä eroja ryhmien välillä.</p> <p>Kohonneiden AGA IgA/IgG-vasta-aineiden esiintyvyys kliinisesti merkittävästi yleisempää 1. sairastumisjakson SZ (11,54 % / 30,77 %) ja kroonisessa SZ (26 % / 20 %) vs. VE-ryhmässä (5 % / 10 %). (p = 0,005 / p = 0,023).</p> <p>SZ ja AGA IgA OR = 4,35 (95 % CI 1,23–15,39). SZ ja AGA IgG OR = 3,08 (95 % CI 1,19–7,99).</p>
Motoyama ym. 2019 (Japani)	<p>Skitsofrenia</p> <p>N = 110 (SZ = 60, VE = 50)</p> <p>SZ = 22–70 v. (52,9 v.) VE = 31–67 v. (49,4 v.)</p> <p>SZ miehiä 60 %, VE miehiä 42 %</p>	Verinäytteet: AGA IgG	<p>AGA IgG keskimääräinen pitoisuus plasmassa oli korkeampi SZ- vs. VE-ryhmässä (8,04 vs. 6,42 U/ml, p = 0,05).</p> <p>AGA IgG-positiivisuudessa (≥12 U/ml) ei tilastollisesti merkitsevää eroa SZ- vs. VE-ryhmässä (18,3 % vs. 12,0 %).</p> <p>AGA IgG positiivisilla (11) vs. AGA IgG negatiivisilla (49) potilailla enemmän hoitoresistenttyyttä (82 % vs. 39 %, p = 0,017).</p> <p>Korkeampi AGA IgG-plasmataso liittyi hoitoresistenssiin (OR = 1,10, 95 % CI = 1,00–1,21, p = 0,05) vaikka poikkeava arvo huomioitiin.</p>

Taulukko 1, jatkuu (SZ = skitsofrenia, SZA = skitsoaffektiivinen häiriö, SZF = skitsofreniforminen psykoosi, VE = verrokkit)

Viite (maa)	Psykoosisairaus, otos (N), ikä (keskiarvo ± keskihajonta), sukupuolijakauma	Tutkimusmenetelmät	Keskeisimmät tulokset
Yang ym. 2019 (Kiina)	Skitsofrenia (1. sairastumisjakso, ei lääkitystä) N = 294 (SZ = 134, VE = 160) SZ = 36,3 ± 15,4 v. VE = 36,0 ± 12,8 v. Miehiä 45,5–48 %	Verinäytteet: kokonais-IgG-tasot ja IgG-vasta-ainetasot kahdeksalle gliadiinista johdetulle peptidiantigeenille (AGDA)	AL2G2 IgG / ABO3a IgG- gliadiini-peptidiantigeenien tasot olivat korkeammat SZ vs. VE (p < 0,001 / p < 0,004). Kokonais-IgG-tasoissa tai yhteydessä kokonais-IgG-tason ja AL2G2 IgG / ABO3a IgG -tasojen välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa SZ ja VE välillä, vaikka kokonais-IgG tasot SZ-ryhmässä hieman korkeammat.
Čiháková ym. 2018 (USA)	Skitsofrenia tai skitsoaffektiivinen häiriö N = 240 (SZ = 160, VE = 80) 18–64 v. (SZ = 41,2 ± 12,3 v., VE = 45,5 ± 4,3 v.) Miehiä 61,9–63,8 %	Verinäytteet: AGA IgA/IgG, DGP IgA/IgG, TG2 IgA	AGA IgG-positiivisuus (≥20 U) yleisempää SZ vs. VE (31,9 % vs. 10 %, p < 0,001). AGA IgG ainoa tutkituista vasta-aineista, jolla tilastollisesti merkitsevästi suurempi esiintyvyys SZ vs. VE. AGA IgG keskimääräiset arvot myös korkeammat SZ vs. VE (17,9 ± 21,4 vs. 9,2 ± 13,2 U, p < 0,001). Toistettiin havainto, jonka mukaan noin 1/3 SZ-potilaista positiivisia AGA IgG:lle, ja ilmiö näyttäisi eroavan keliakiasta.
McLean ym. 2017 (UK)	Skitsofrenia N = 405 (SZ = 169, VE = 236) SZ = 42,0 ± 13,3 v. VE = 44,7 ± 12,5 v. SZ miehiä 78 %, VE miehiä 67,3 %	Verinäytteet: AGA IgG/IgA sekä IgG- ja IgA-vasta-aineet kahdeksalle gliadiinista johdetulle peptidiantigeenille (AGDA).	AGA IgA/IgG-tasoissa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja SZ ja VE välillä. AGDA IgG-vasta-ainetasot olivat SZ-potilailla koholla γ -gliadiinista johdetulle AAQ6C:lle vs. VE (p < 0,001), mutta matalammat α - ja γ 3-gliadiinista johdetuille peptidiantigeeneille vs. VE. Havaittiin tilastollisesti merkitsevä korrelaatio AGA IgG- ja AGDA IgG-tasojen välillä. AGDA IgA-vasta-aineita kohtaan tasot matalammat SZ vs. VE.

Taulukko 1, jatkuu (SZ = skitsofrenia, SZA = skitsoaffektiivinen häiriö, SZF = skitsofreniforminen psykoosi, VE = verrokkit)

Viite (maa)	Psykoosisairaus, otos (N), ikä (keskiarvo ± keskihajonta), sukupuolijakauma	Tutkimusmenetelmät	Keskeisimmät tulokset
Galván ym. 2016 (Kuuba)	Skitsofrenia (paranoidinen alaryhmä) N = 168 (SZ = 108, VE = 60) SZ / keski-ikä 35,44 v. VE / keski-ikä 37,61 v. SZ miehiä 66,7 %, VE miehiä 48,3 %	Verinäytteet: AGA- ja tTGA-vasta-aineet	Positiiviset AGA-vasta-aineet 31,48 %:lla SZ vs. 11,66 %:lla VE (p < 0,05). tTGA-vasta-aineita ei havaittu kummassakaan ryhmässä. Korkeiden AGA-vasta-aineiden ja SZ välillä havaittiin vahva yhteys (OR = 3,49, 95 % CI, 1,43–8,44).
Severance ym. 2015 (USA)	Skitsofrenia (1. sairastumisjakso) N = 166 (SZ = 105, VE = 61) SZ = 28,62 ± 0,78 v. VE = 27,16 ± 0,65 v. SZ miehiä 63,8 %, VE miehiä 49,2 %	Verinäytteet: AGA IgG	Veri- tai aivoselkäydinnestenäytteiden AGA IgG-tasot eivät eronneet tilastollisesti merkitsevästi SZ vs. VE. Veren AGA IgG-tasot korreloivat aivoselkäydinnestenäytteiden AGA IgG-tasoihin SZ-potilailla (p ≤ 0,0001–0,002), mutta eivät VE.
Jackson ym. 2014 (USA)	Skitsofrenia tai skitsoaffektiivinen häiriö N = 200 (SZ = 86, SZA = 14, VE = 100) 18–75 v. (SZ-ryhmä = 32,5 ± 9,9 v., VE = 40,7 ± 13,1 v.) SZ-ryhmä miehiä 68 %, VE miehiä 73 %	Verinäytteet: AGA IgG/IgA, tTG IgA, (+ EMA vain, jos tTG IgA positiivinen)	Positiiviset AGA-vasta-aineet (≥7,0 U) ja gluteeniylherkkyyden suurempi esiintyvyys SZ-ryhmässä vs. VE (9 % vs. 1 %, p = 0,0094). AGA IgG keskimääräiset arvot myös korkeammat SZ-ryhmässä vs. VE (2,9 ± 7,7 vs. 1,3 ± 1,3 U, p = 0,046). AGA IgA- ja tTG-vasta-aineissa ei tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä. SZ-ryhmässä yksi positiivinen tTG + EMA.

Taulukko 1, jatkuu (SZ = skitsofrenia, SZA = skitsoaffektiivinen häiriö, SZF = skitsofreniforminen psykoosi, VE = verrokkit)

Viite (maa)	Psykoosisairaus, otos (N), ikä (keskiarvo ± keskihajonta), sukupuolijakauma	Tutkimusmenetelmät	Keskeisimmät tulokset
Okusaga ym. 2013 (Saksa)	<p>Skitsofrenia</p> <p>N = 1950 (SZ = 950, VE = 1000)</p> <p>18-60 v. (SZ = 38,0 ± 11,6 v., VE = 53,5 ± 15,8 v.)</p> <p>SZ miehiä 63,2 %, VE miehiä 49,0 %</p>	Verinäytteet: AGA IgG	<p>AGA IgG keskimääräiset tasot korkeammat SZ vs. VE (0,81 ± 0,79 vs. 0,52 ± 0,56 U, p < 0,0001).</p> <p>Positiiviset AGA IgG-tasot kaksinkertaiset SZ vs. VE (21,9 % vs. 10 %), mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevää.</p> <p>SZ ja kohonnut AGA IgG OR = 2,13 (95 % CI 1,57-2,91, p<0,0001).</p>
Jin ym. 2012 (Kiina)	<p>Skitsofrenia</p> <p>N = 951 (SZ = 473, VE = 478)</p> <p>SZ = 38,9 ± 12,5 v. VE = 39,4 ± 13,0 v.</p> <p>SZ miehiä 48 %, VE miehiä 65,7 %</p>	Verinäytteet: AGA IgA/IgG + lisäksi AGA-positiivisilta vasta-aineet TGM2:lle ja deamidoiduille gliadiini epitoopeille	<p>AGA IgA-positiivisuus yleisempää SZ vs. VE (27,1 % vs. 17,8 %, p = 0,0007, OR = 1,72, 95 % CI 1,25–2,35). Ero johtui pääasiassa naisverrokkien alhaisesta AGA IgA:sta.</p> <p>Keskimääräiset AGA IgA-tasot korkeammat SZ vs. VE (1,06 ± 0,53 vs. 0,95 ± 0,51 RU/ml, p = 0,001), erityisesti naispotilailla. AGA IgG:ssä ei tilastollisesti merkitseviä eroja SZ vs. VE välillä.</p> <p>Vasta-aineiden esiintyvyydessä deamidoiduille gliadiini epitoopeille tai TGM2:lle ei eroja SZ vs. VE. Keskimääräiset tasot edeltäville kuitenkin matalammat SZ vs. VE (p < 0,001 / p = 0,008).</p>
Sidhom ym. 2012 (Tunisia)	<p>Skitsofrenia tai skitsoaffektiivinen häiriö</p> <p>N = 144 (SZ = 47, SZA = 23, muut diagnoosit = 33, VE = 41)</p> <p>Koko potilasryhmä = 43,09 ± 13,98 v. VE = 41,17 ± 7,6 v.</p> <p>Miehiä 71,8–78 %</p>	Verinäytteet: AGA IgG/IgA, tTG- ja EMA-vasta-aineet	<p>AGA IgG-positiivisuus yleisempää SZ vs. VE (27,7 % vs. 9,8 %, p = 0,034).</p> <p>AGA IgG yhteydessä pidempään sairauden kestoon (20,06 ± 15,14 vs. 13,14 ± 9,2 v., p = 0,047). AGA IgA yhteydessä myöhempään sairastumisikään (42,6 ± 18,7 vs. 26,56 ± 9,8 v., p = 0,018) ja näytti ilmaantuvan pidemmän sairaudenkeston jälkeen.</p> <p>Tilastollisesti merkitseviä eroja tTG- ja EMA-tasoissa ei havaittu.</p>

Taulukko 1, jatkuu (SZ = skitsofrenia, SZA = skitsoaffektiivinen häiriö, SZF = skitsofreniforminen psykoosi, VE = verrokki)

Viite (maa)	Psykoosisairaus, otos (N), ikä (keskiarvo ± keskihajonta), sukupuolijakauma	Tutkimusmenetelmät	Keskeisimmät tulokset
Casella ym. 2011 (USA)	<p>Skitsofrenia, skitsoaffektiivinen häiriö tai skitsofreniforminen psykoosi</p> <p>N = 2301 (krooninen SZ = 1323, SZA = 76, SZF = 2 ja VE = 900)</p> <p>18–65 v. (SZ-ryhmä = 40,6 ± 11,1 v., VE = 53 ± 18,3 v.)</p> <p>SZ-ryhmä miehiä 74 %, VE miehiä 25 %</p>	Verinäytteet: AGA IgG/IgA, tTG IgA, EMA IgA	<p>AGA IgA- ja tTG IgA-vasta-aineiden esiintyvyys yleisempää SZ- vs. VE-ryhmässä.</p> <p>AGA IgA-positiivisuus (≥20 U) yleisempää SZ-ryhmässä vs. VE (23,1 % vs. 3,1 %, $\chi^2 = 1885$, $p < 0,001$). AGA IgG-tasoissa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa.</p> <p>tTG IgA positiiviset vasta-aineet 5,4 %:lla SZ-ryhmässä vs. 0,80 %:lla VE ($\chi^2 = 392$, $p < 0,001$). SZ-ryhmässä silti vain 0,35 % EMA positiivisia.</p>
Dickerson ym. 2010 (USA)	<p>Monivaiheinen skitsofrenia tai äskettäin alkanut psykoosi (edeltävän 24 kk aikana)</p> <p>N = 471 (monivaiheinen SZ = 191, äskettäin alkanut psykoosi = 129, VE = 151)</p> <p>Monivaiheinen SZ = 43,5 ± 10,3 v., äskettäin alkanut psykoosi = 24,9 ± 7,8 v., VE = 32,8 ± 11,7 v.</p> <p>Psykoosisairaudet miehiä 52–58 %, VE miehiä 26 %</p>	Verinäytteet: AGA IgG/IgA, tTG IgG/IgA, DGP IgG	<p>Äskettäin alkanut psykoosi → keskimääräiset AGA IgG ja -IgA -tasot koholla vs. VE ($p < 0,0001$). OR AGA IgG = 5,50, 95 % CI 2,65–11,42 / OR AGA IgA = 2,75, 95 % CI 1,31–5,75. AGA-tasot myös keskimäärin korkeammat kuin monivaiheisessa SZ.</p> <p>Monivaiheinen SZ → keskimääräiset AGA IgG-tasot koholla vs. VE ($p < 0,0001$). OR AGA IgG = 6,19, 95 % CI 2,70–14,16.</p> <p>tTG IgG lievästi koholla äskettäin alkaneen psykoosin ryhmässä ($p = 0,023$). tTG IgA tai DGP IgG eivät tilastollisesti merkitsevästi koholla missään tutkittavista ryhmistä ja alle 1 %:lla tasot ennustivat keliakiaa.</p>
Samaroo ym. 2010 (USA)	<p>Skitsofrenia (AGA-positiivinen)</p> <p>N = 62 (SZ = 17, keliakiapotilaat = 25, VE = 20)</p> <p>SZ = 37,6 ± 3,0 v., joista miehiä 47 %</p>	Verinäytteet: AGA IgG/IgA, TG2 IgA, DGP IgG/IgA	<p>Keliakiapotilailla AGA IgG / IgA- ($p < 0,05$ / $p < 0,005$) ja TG2 / DGP-vasta-aineet ($p < 0,001$ / $p < 0,001$) olivat kaikki korkeammat kuin SZ-potilailla, vaikka molemmissa ryhmissä positiiviset AGA IgG / IgA-tasot.</p> <p>Toisin kuin keliakiapotilailla, yhteyttä gliadiinivasta-aineiden ja TG2 / DGP-vasta-aineiden tai HLA DQ2/8-alleelien väliltä ei löydetty gliadiinivasta-aineita omaavilta SZ-potilailta.</p>

Lyhenteet: AGA = anti-gliadin antibodies, AGDA = against gliadin-derived antigen, DGP = deamidated gliadin peptides, EMA = endomysial antibodies, IgA/IgG = immunoglobulin A / immunoglobulin G, SZ = skitsofrenia, SZA = skitsoaffektiivinen häiriö, SZF = skitsofreniforminen psykoosi, tTG = tissue transglutaminase, tTGA = tissue transglutaminase antibody, TGM2 = transglutaminase 2, TG2 = transglutaminase 2, VE = verrokit

7.2 Gluteenittoman ruokavalion interventiotutkimukset

Aikarajauksella 2010–2023 toteutettuja tutkimuksia gluteenittomasta ruokavaliosta psykoosisairauksia sairastavilla löytyi vähän. Mukaan kirjallisuuskatsaukseen valikoitui yksi interventio-pilottitutkimus (Kelly ym. 2019). Tutkimuksen tavoitteena oli toteuttaa ensimmäinen satunnaistettu ja kaksois-sokkoutettu kliininen koe, jossa tarkasteltiin gluteenittoman ruokavalion vaikutusta gluteeniherkillä AGA IgG-positiivisilla skitsofreniaa tai skitsoaffektiviivista häiriötä sairastavilla potilailla, joilla ei ollut keliakiaa.

Tutkimusrekrytoinnin aikana seulottiin yhteensä 375 potilasta, joista 100 (27 %) osoittautui AGA IgG-positiiviseksi (Kelly ym. 2019). Tulos on yhtenäinen useiden tapaus-verrokkitutkimusten kanssa (taulukko 1). Interventiotutkimukseen osallistui yhteensä 16 potilasta. Tutkittavat otettiin sairaalahoitoon viideksi viikoksi ja heidät satunnaistettiin sekä kaksois-sokkoutettiin kahteen tutkimusryhmään. Osallistujat olivat iältään 18–64-vuotiaita ja molemmissa ryhmissä miehiä oli vähän alle 60 %. Kaikille potilaille tarjottiin päivittäin standardoidut gluteenittomat ateriat, jonka lisäksi toinen ryhmä nautti kerran päivässä 10 g gluteenijauhetta (gluteeniryhmä), toinen ryhmä 10 g riisijauhetta (gluteeniton ryhmä). Gluteeniryhmään osallistui yhdeksän potilasta, joista kaksi keskeytti. Gluteenittomassa ryhmässä potilaita oli yhteensä seitsemän. Kaikilla potilailla oli psykoosilääkitys ja diagnoosit varmistettiin SCID-haastattelulla (SCID, Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders) (Kelly ym. 2019).

Potilaille tehtiin psykiatristen oireiden alku- ja lopputilanteen arvio käyttämällä BPRS-, SANS-, CDS- (CDS, Calgary Depression Scale) ja CGI-S- (CGI-S, Clinical Global Impression Scale-Severity of Illness) oireasteikkoja, sekä kognitiivinen arvio käyttäen MCCB-asteikkoa (MCCB, MATRICS Consensus Cognitive Battery). Mahasuolikanavan oireet arvioitiin tutkimuksen alussa ja lopussa GSRS-oireasteikolla (GSRS, Gastrointestinal Symptom Rating Scale). Tutkimuksen tulokset ilmoitettiin efektikokoina (Cohen d) (Kelly ym. 2019).

Gluteenittomalla ryhmällä havaittiin merkittävää parannusta CGI-S-asteikon globaaleissa oireissa (Cohen d = - 0,75), kohtalaista parannusta SANS-asteikolla arvioiduissa negatiivisissa oireissa

(Cohen $d = -0,53$) sekä MCCB-asteikolla arvioidussa tarkkaavaisuudessa (Cohen $d = 0,60$) (Kelly ym. 2019). CDS-oirepisteissä tai BPRS-asteikolla mitatuissa positiivisissa oireissa ei havaittu eroja ryhmien välillä. Ruoansulatuskanavan oireet paranivat merkittävästi gluteenittomassa ryhmässä GSRs-kokonaispisteissä (Cohen $d = -0,81$). Tutkimuksen aikana AGA IgG-tasot laskivat 34 % gluteenittomassa ryhmässä ja 16 % gluteenia sisältävässä ryhmässä (Cohen $d = -0,34$). Tutkimusta rajoitti sen pieni otoskoko sekä suhteellisen lyhyt kesto. Tulokset antoivat kuitenkin viitteitä, että gluteenin poistaminen ruokavaliosta voisi mahdollisesti liittyä psykiatristen ja mahasuolikanavan oireiden parantumiseen skitsofreniaa tai skitsoaffektiivista häiriötä sairastavilla gluteeniherkillä potilailla (Kelly ym. 2019).

Kellyn ja kumppaneiden (2019) tutkimuksessa saatuja tuloksia tukevat myös viime vuosina raportoidut tapauselostukset, joissa gluteenille reagoivien skitsofreniapotilaiden oireissa on havaittu positiivisia muutoksia pian gluteenittoman ruokavalioidon aloittamisen jälkeen. Esimerkiksi Jackson ym. (2012) havaitsivat AGA IgG-positiivisella potilaalla sekä toisella tTG IgA-positiivisella potilaalla huomattavaa parannusta BPRS- ja SANS-oirepisteissä, kun taas Eatonin ym. (2015) tapauselostuksessa paranoidista skitsofreniaa sairastavan potilaan kuuloaerhat vähenivät merkittävästi gluteenittomalla ruokavaliolla. Myös Motoyaman ym. (2022) tuoreessa tapauselostuksessa AGA IgG-positiivisen hoitoresistentin skitsofreniapotilaan PANSS-oirepisteissä havaittiin huomattavaa parannusta, kun gluteenin saantia vähennettiin.

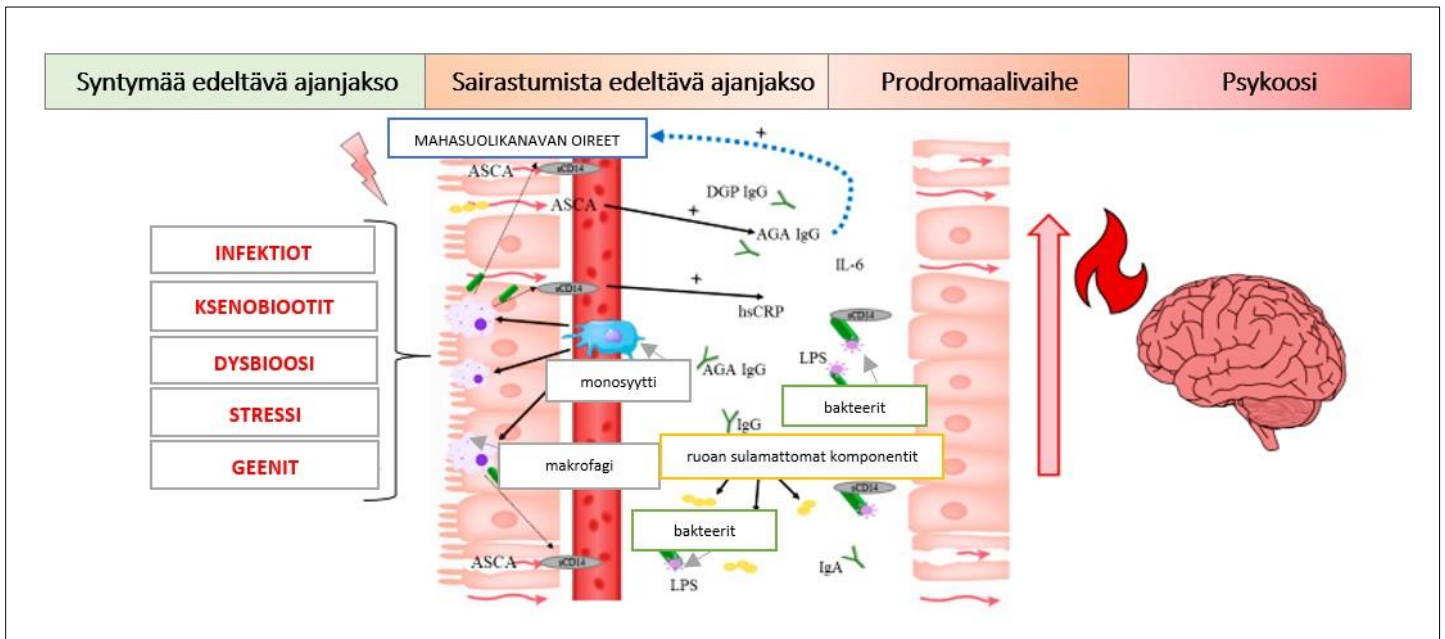
8 Mahdollisia mekanismeja tulosten taustalla

Useissa tämän kirjallisuuskatsauksen tutkimuksissa havaittiin psykoosisairauksia sairastavilla gluteeniherkkyyteen yhdistettyjä vasta-aineita, vaikka keliakialle tyypillisten merkkiaineiden esiintyvyys jäi vähäiseksi. Tässä luvussa tarkastellaan lyhyesti gluteeniherkkyyden mahdollisia vaikutusmekanismeja kirjallisuuskatsauksessa aiemmin esiteltyjen tulosten taustalla. Nämä ehdotetut mekanismit on nostettu muutamista uusimmista tutkimuksista ja aiheen tarkempi tarkastelu vaatii systemaattisen kirjallisuuskatsauksen.

Viimeaikaisissa tutkimuksissa gluteeniherkkyyttä kuvaavat AGA-vasta-aineet on yhdistetty muun muassa suolen lisääntyneeseen läpäisevyyteen ja tulehdustekijöihin. Kellyn ym. (2018) sekä Danielsin ym. (2023) tutkimuksissa perifeeristä tulehdusta kuvaavien sytokiinien havaittiin olevan koholla erityisesti niillä skitsofreniapotilailla, joilla myös seerumin AGA IgG-vasta-aineet olivat positiiviset. Vastaavia tuloksia on saatu Dickersonin ym. (2016) sekä Dzikowskin ym. (2020) tapaus-verrokkitutkimuksissa, joissa korkein tulehdusaste havaittiin kroonista skitsofreniaa sairastavilla potilailla, joilla myös AGA-vasta-aineet olivat koholla. Dzikowskin ym. (2020) toteuttamassa tutkimuksessa myös suolen läpäisevyyttä kuvaavien ASCA-vasta-aineiden (ASCA, anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody) ja AGA-vasta-ainetasojen välillä havaittiin yhteys vain skitsofreniapotilailla. Myös tulehduksen ja suoliston läpäisevyyden välinen yhteys havaittiin vain potilasryhmässä (Dzikowski ym. 2020). Myös Severancen ym. (2012) ja Čiháková ym. (2019), tutkimuksissa skitsofrenian, suolen lisääntyneen läpäisevyyden sekä gluteeniherkkyyden välillä havaittiin yhteyksiä. Kuvassa 1. on Dzikowskin ym. (2020) tutkimuksessa ehdottama kuvaus mahdollisesta yhteydestä skitsofrenian ja gluteeniherkkyyden välillä. Tulokset ehdottavat, että tulehdus- ja ruokayliherkkyysreaktiot lisääntyneen suolen läpäisevyyden käynnistämänä voisivat mahdollisesti vaikuttaa skitsofrenian patofysiologiaan (Dzikowski ym. 2020).

Myös gluteeniin yhdistetty keskushermostotason immuunivaste on ollut viimeaikaisten tutkimusten kohteena. Esimerkiksi Rowlandin ym. (2017) tutkimuksessa skitsofreniapotilaiden AGA IgG-tasojen ja aivojen tulehdustilan välillä havaittiin yhteys. Myös Severance ym. (2015) havaitsivat gluteeniin liittyvien seerumin ja aivoselkäydinnesteen IgG-vasta-ainetasojen välillä korkean korrelaation skitsofreniapotilailla, mutta ei verrokeilla. Tulokset antavat viitteitä veriaivoesteen läpäisevyyden lisääntymisestä skitsofreniapotilailla ja vasta-aineiden mahdollisuudesta vaikuttaa myös keskushermostotasolla (Severance ym. 2015).

Immuunivasteen taustalla voivat mahdollisesti vaikuttaa myös muutokset suoliston mikrobistossa sekä suoli-aivoakselin toiminnassa (Sidhom ym. 2012, Dzikowski ym. 2020). Myös geneettinen alttius suoliston herkkyydelle sekä stressitekijät voivat vaikuttaa taustalla (Severance ym. 2012). Vaikutusmekanismien tarkempi tutkiminen auttaa tulevaisuudessa ymmärtämään paremmin gluteenin roolia psykoosisairauksissa sekä yksilöllisten hoitomuotojen kehittämisessä.



Kuva 1. Dzikowskin ym. (2020) ehdottama kuvaus mahdollisesta yhteydestä gluteeniherkkyiden ja skitsofrenian välillä. Geneettisen alttiuden ja ympäristötekijöiden välinen vuorovaikutus synnytystä edeltävässä ja varhaisessa elämässä voivat johtaa suoliston lisääntyneeseen läpäisevyyteen immuuniaktivaation kautta. Lisääntyneen läpäisevyyden ja tulehduksen (ASCA ja sCD14) käynnistämänä ruoansulatuksessa sulamattomat gluteenin komponentit laukaisevat immuuni-inflammatorisen vasteen (AGA:n ja CRP:n erityys). Korkeat AGA IgG-vasta-ainetasot aiheuttavat maha-suolikanavan oireita. Tulehdus- ja ruokayliherkkyysoireet lisääntyneen suolen läpäisevyyden käynnistämänä voivat mahdollisesti myötävaikuttaa skitsofrenian patofysiologiaan. (Lyhenteet: AGA - anti-gliadin antibody, ASCA - anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody, hs-CRP - high-sensitivity C-reactive protein, IL-6 - interleukin-6, sCD14 - soluble CD14, DGP - deamidated gliadin peptides, LPS - lipopolysaccharides.)

9 Pohdinta

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli tarkastella viimeisimpään tutkimusnäyttöön pohjautuen, esiintyykö keliakian merkkiaineita tai gluteeniherkkyteen yhdistettyjä vasta-aineita psykoosisairauksia sairastavilla enemmän kuin yleisväestössä, ja millaista on viimeisin näyttö gluteenittomista ruokavaliointerventioista tällä potilasryhmällä.

Kirjallisuuskatsauksessa tarkasteltujen tapaus-verrokkitutkimusten tulosten perusteella psykoosisairauksia sairastavilla näyttäisi esiintyvän yleisväestöä enemmän gluteenin gliadiiniin liittyviä AGA-vasta-aineita, jotka aiemmissa tutkimuksissa (Volta ym. 2012) on yhdistetty keliakiaan liittymättömään gluteeniherkkyyteen. Keliakialle tyypillisten merkkiaineiden esiintyvyys oli psykoosisairauksia sairastavilla yleisempää vain parissa tutkimuksessa (Casella ym. 2011, Dickerson ym. 2010). Tämän kirjallisuuskatsauksen tulokset ovat yhtenäiset aiemmin toteutetun meta-analyysin kanssa, jossa gluteeniherkkyyteen yhdistettyjen vasta-aineiden todettiin olevan koholla ei-affektiivista psykoosia sairastavilla potilailla, mutta ilmiö näytti eroavan keliakiasta (Lachance ja McKenzie 2014).

Vaikka useampi tutkimus havaitsi gluteeniherkkyyteen yhdistettyjen AGA-vasta-aineiden suurempaa esiintyvyyttä psykoosisairauksia sairastavilla, tutkimusten välillä esiintyi kuitenkin epäjohdonmukaisia tuloksia IgG- ja IgA-luokan AGA-vasta-aineiden esiintymisessä, sekä keskimääräisissä AGA-vasta-ainetasoissa. Erot tuloksissa saattoivat johtua useista tekijöistä. Vasta-aine vasteen taustalla mahdollisesti vaikuttavia tekijöitä voivat olla esimerkiksi antigeeniannos, aikaväli altistumisesta, geneettiset tekijät, yksilöllinen herkkyys gluteenille, lääkitykset sekä ravitsemustila (Severance ym. 2015, Dickerson ym. 2016). Erot spesifisessä IgG- tai IgA-luokan AGA-vasta-ainevasteessa voivat mahdollisesti selittyä myös tutkittavien yksilöllisillä eroilla immuunivasteessa tai sairauden vaiheen vaikutuksella (Dickerson ym. 2010, Dzikowski ym. 2020). Myös maantieteelliset erot sekä pienet otoskoot osassa tutkimuksia voivat vaikuttaa tuloksiin.

Valtaosa tutkimuksista käytti vasta-aineiden määrittämiseen myös erilaisia kaupallisia ELISA-testejä, joiden välillä vasta-aine positiivisuuden raja-arvot vaihtelivat. Esimerkiksi Casellan ym. (2011) ja Čiháková ym. (2018) käyttämien testien AGA-positiivisuuden raja-arvot olivat ≥ 20 U, kun taas Jacksonin ja kumppaneiden (2014) käyttämässä testissä ne olivat ≥ 7 U. Osassa tutkimusartikkeleita ei raportoitu positiivisuuden raja-arvoja lainkaan. Kahdessa tutkimuksessa (McLean ym. 2017, Yang ym. 2019) käytettiin itse kehitettyä *in house* ELISA-menetelmää ja tutkittiin vasta-aineita gliadiinista johdetuille peptidiantigeeneille. Vaikka tutkimuksissa havaittiin vasta-aineiden kohoamista potilasryhmässä, muista tutkimuksista eroavan menetelmän käyttö

vaikeuttaa tulosten vertailukelpoisuutta muiden tutkimustulosten kanssa. Toisistaan eroavien testien käyttö vasta-aineita määrittäessä voikin mahdollisesti olla yksi selittävä tekijä tulosten vaihtelun taustalla. Tutkielman tuloksia tulkittaessa on myös hyvä muistaa AGA-vasta-aineiden suhteellisen heikko tarkkuus ja herkkyys, jonka vuoksi ne eivät sovellu virallisiksi diagnostisiksi testeiksi gluteeniherkkyydelle (Taavela ym. 2021). Entistä tarkemmille testausmenetelmille on tarvetta, kun halutaan tutkia gluteenille reagoivia potilaita, joilta keliakian merkkiaineet ja suolen histologiset muutokset puuttuvat.

Yhdessä tutkimuksessa havaittiin korkeiden psykoosilääkeannosten ja hoitoresistenssin liittyvän kohonneisiin AGA IgG-vasta-ainetasoihin (Motoyama ym. 2019). Tulokset viittaavat siihen, että AGA IgG-tasot saattavat heijastaa psykoosilääkehoidon vastetta skitsofreniapotilailla. Kyseisessä tutkimuksessa mukana oli kuitenkin useita sairaalahoidossa olevia potilaita, ja otoskoko oli suhteellisen pieni, mikä saattaa vaikuttaa tuloksiin. Muissa tutkimuksissa ei myöskään raportoitu tilastollisesti merkitsevistä yhteyksistä lääkitysten ja vasta-aineiden välillä, mikä viittaisi siihen, että lääkitysten ja vasta-ainetasojen välillä ei esiinny vahvoja yhteyksiä. Vain yhdessä tutkimuksessa tarkasteltiin potilaita, joilla ei ollut lainkaan psykoosilääkityksiä (Yang ym. 2019). Yangin ym. (2019) ja McLeanin ym. (2017) tutkimuksissa havaitut erot skitsofreniapotilaiden vasta-aineissa gliadiinista johdetuille peptidiantigeeneille saattoivatkin osittain johtua myös potilaiden eroista lääkehoidossa. Erot lääkehoidon kestossa sekä lääkkeiden mahdollinen vaikutus suolistomikrobistoon tai suolen tulehdukseen, voivat myös olla potentiaalisia sekoittavia tekijöitä erilaisen immuunivasteen taustalla (Dzikowski ym. 2020).

Kolmessa tutkimuksessa sairauden vaiheella havaittiin olevan yhteyttä AGA-vasta-ainetasoihin, mutta tuloksissa esiintyi vaihtelua (Dickerson ym. 2010, Sidhom ym. 2012, Dzikowski ym. 2020). Erot tutkimusten välillä saattoivat johtua jo aiemmin tässä luvussa mainituista tekijöistä, minkä lisäksi myös tutkittavien potilasryhmien erilaiset diagnoosit saattoivat vaikuttaa. Dzikowski ym. (2020) tutkivat vain skitsofreniapotilaita, kun taas Dickersonin ym. (2010) ja Sidhomin ym. (2012) tutkimuksissa potilasryhmässä oli myös muita äskettäin alkaneen psykoosin saaneita potilaita. Tutkimusten tulokset antoivat kuitenkin ymmärtää, että gluteeniherkkyttä kuvaavia AGA-vasta-aineita voi esiintyä niin sairauden alussa kuin myöhemmässäkin vaiheessa. Dzikowski ja

kumppanit (2020) ehdottivat tuoreessa tutkimuksessaan, että sairauden keston pidentyessä gliadiinivasta-aineiden määrä mahdollisesti muuttuisi alaluokasta toiseen. Tämä voisi osittain selittää aiempien tutkimusten erilaisia havaintoja potilaiden AGA IgG ja -IgA -vasta-aineissa, sillä suurin osa tutkimuksista ei huomionnut sairauden kestoja tai vaihetta. Spesifiseen vasta-ainevasteeseen liittyvät mekanismit ovat kuitenkin edelleen epäselviä ja sairauden vaiheen huomioivia tutkimuksia tarvitaan lisää.

Kahdessa tutkimuksessa havaittiin yhteyttä AGA-vasta-aineiden ja skitsofreniapotilaiden oireiden välillä (Okusaga ym. 2013, Jackson ym. 2014). Molemmat tutkimukset tekivät kiinnostavan havainnon kohonneiden AGA-vasta-aineiden yhteydestä matalampiin oirepisteisiin, vaikka oirehavainnot itsessään erosivat toisistaan. Okusagan ym. (2013) tutkimuksessa pieni negatiivinen korrelaatio havaittiin AGA IgG-vasta-aineiden ja PANSS-kokonaisoirepisteiden välillä, kun taas Jackson ym. (2014) havaitsivat AGA-positiivisilla potilailla pienen laskun BPRS-mittarin positiivisissa oireissa. Jacksonin ja kumppaneiden (2014) tutkimuksessa AGA-positiivisen ryhmän pieni koko (N = 9) saattoi rajoittaa tutkimuksen kykyä arvioida oireiden ja vasta-aineiden yhteyttä, ja lisätutkimukset yhteyden selvittämiseksi ovat aiheellisia. Tulos erosi myös saman tutkimusryhmän aiemmin toteuttamasta suuremmasta tutkimuksesta (Casella ym. 2011), jossa oireiden ja vasta-aineiden välillä ei onnistuttu osoittamaan yhteyksiä. Myös Okusagan ja kumppaneiden (2013) tutkimuksessa saatu tulos oli ensimmäinen laatuaan ja vaatii toistamista uusissa tutkimuksissa.

Casellan ja kumppaneiden (2011) ison otoskoon tutkimuksessa keliakialle tyypillisiä tTG IgA-vasta-aineita esiintyi enemmän potilas- kuin verrokkiryhmässä (5,4 % vs. 0,80 %), mikä saattaa viitata keliakian merkkiaineiden hieman suurempaan esiintyvyyteen psykoosisairauksia sairastavilla. Kyseisessä tutkimuksessa verrokkiryhmän mielenterveyshäiriöt eivät kuitenkaan olleet poissulkukriteerinä, mikä saattaa sekoittaa tuloksia. Myöskään muissa keliakian merkkiaineita tarkastelevissa tutkimuksissa vastaavia tuloksia ei saatu. Samaroo ja kumppanit (2010) osoittivat tutkimuksessaan, että immuunivaste gluteenille oli erilainen gluteeniherkillä skitsofreniaa sairastavilla potilailla kuin keliakiapotilailla. Tutkimuksen pieni otoskoko (N = 62) ei kuitenkaan riitä sulkemaan pois keliakiaan liittyvien merkkiaineiden suurempaa esiintyvyyttä ja

siten mahdollisuutta sille, että keliakia olisi yleisempi skitsofreniapotilailla kuin yleisväestöllä (Samaroo ym. 2010). Useissa kirjallisuuskatsauksen tutkimuksissa keliakia olikin poissulkukriteerinä, joten jo aiemmin keliakiadiagnoosin saaneet potilaat eivät ole mukana tutkittavissa populaatioissa. Näin ollen psykoosisairauksien ja keliakian rinnakkaissairastavuus vaatii erillistä tarkastelua. Joissakin aiemmin toteutetuissa epidemiologisissa rekisteritutkimuksissa onkin saatu näyttöä keliakian ja skitsofrenian yhteydestä (Eaton ym. 2006, Chen ym. 2012).

Lähes kaikkien kirjallisuuskatsauksen tutkimusten luotettavuutta lisäsi potilasryhmän diagnoosin vahvistaminen sekä verrokkiryhmän mielenterveyshäiriöiden poissulku. Vain yhdessä tutkimuksessa verrokkiryhmän mielenterveyshäiriöitä ei seulottu (Casella ym. 2011). Neljää tutkimusta lukuun ottamatta (Dickerson ym. 2010, Casella ym. 2011, Okusaga ym. 2013, Čiháková ym. 2018) myös tutkittavien aiempi keliakiadiagnoosi tai muu autoimmuunisairaus oli poissulkukriteerinä. Tapaus-verrokkitutkimusten rajoituksena oli niiden poikkileikkausasetelma, jonka vuoksi tulosten pohjalta ei voida tehdä oletuksia syy-seuraussuhteista. Tutkimuksissa ei myöskään päästy näkemään muutosta vasta-aineissa sairauden edetessä tai lääkitysten muuttuessa. Suurella osalla tutkimuksia korostui miessukupuoli ja osalla otoskoko oli suhteellisen pieni (Samaroo ym. 2010, Sidhom ym. 2013, Jackson ym. 2014, Motoyama ym. 2019, Dzikowski ym. 2020). Myös muiden sekoittavien tekijöiden huomiointi vaihteli tutkimuksittain. Kaikissa tutkimuksissa ei pystytty huomioimaan osallistujien gluteenin saantia, tupakointia tai muita elintapoja, joilla todennäköisesti on sekoittavia vaikutuksia vasta-ainetasoihin. Tutkimuksista suurin osa tarkasteli skitsofreniapotilaita, minkä vuoksi tutkimusnäytössä skitsofrenia on yliedustettuna.

Mukaan tutkielmaan valikoitui yksi gluteenittoman ruokavalion interventiotutkimus, jossa skitsofreniapotilailla havaittiin positiivisia muutoksia muun muassa globaaleissa ja negatiivisissa oireissa (Kelly ym. 2019). Tutkimus oli ensimmäinen koskaan toteutettu kaksois-sokkoutettu ja satunnaistettu kliininen koe, jossa gluteenittoman ruokavalion vaikutusta tarkasteltiin gluteeniherkillä skitsofreniapotilailla. Toistaiseksi negatiivisten oireiden hoitoon löytyy huonosti tehokkaita hoitomuotoja, joten mahdollisella hyödyllä gluteenittomasta ruokavaliosta voisi olla

huomattava kliininen merkitys gluteeniherkässä potilasryhmässä (Kelly ym. 2019). Kontrolloitu tutkimusasetelma ja kaksois-sokkoutus lisäsivät tulosten luotettavuutta, mutta muuten pilottitutkimus oli liian pieni osoittamaan vahvoja tuloksia ja vaatii toistamista suuremmissa otoksissa. Aiempien tutkimusten perusteella gluteenin poistaminen psykoosisairauksia sairastavien ruokavaliosta on antanut epäjohdonmukaisia tuloksia (Levinta ym. 2018). Taustalla on mahdollisesti vaikuttanut puute gluteenittoman ruokavalioidon kohdistamisesta juuri sille potilasryhmälle, jolla esiintyy immunologista gluteeniherkkyyttä (Levinta ym. 2018). Uusin tutkimusnäyttö näyttäisi kuitenkin tukevan gluteenittoman ruokavalioidon mahdollisuutta tarjota uusia hoitokeinoja sille 20–30 %:lle psykoosisairauksia sairastavista, joilla esiintyy herkkyyttä gluteenille. Aiheesta tarvitaan kuitenkin runsaasti lisätutkimuksia.

10 Johtopäätökset ja jatkotutkimusaiheet

Tämän kirjallisuuskatsauksen tulosten perusteella psykoosisairauksia sairastavilla, eritoten skitsofreniapotilailla, näyttäisi esiintyvän yleisväestöä enemmän gluteeniherkkyyteen yhdistettyjä vasta-aineita, mutta ilmiö eroaa keliakiasta. Näyttöä vahvistaa gluteenin gliadiiniin liittyvien AGA-vasta-aineiden suurempi esiintyminen psykoosisairauksia sairastavilla, mutta samanaikainen keliakialle tyypillisten merkkiaineiden puuttuminen. Gliadiinivasta-aineiden ja niihin yhdistetyn gluteeniherkkyyden esiintyminen psykoosisairauksia sairastavilla voisi edustaa potilaiden alaryhmää, jolla gluteeni aiheuttaa muutoksia immuunivasteessa ja mahdollisesti vaikuttaa sairauden etiologiassa. Tämä potilasryhmä voisi mahdollisesti hyötyä gluteenittomasta ruokavaliosta.

Psykoosisairauksia sairastavien immuunivasteesta gluteenille tarvitaan kuitenkin lisätutkimuksia. Erityisesti prospektiiviset pitkittäistutkimukset ovat tulevaisuudessa tarpeen, jotta voidaan selvittää miten sairauden eteneminen ja lääkitykset vaikuttavat vasta-ainetasoihin. Myös potilailla, joilla ei ole lääkettä, toteutetut tutkimukset ovat tarpeen, jotta ns. todellinen immuunivaste gluteenille voidaan arvioida ennen hoidon aloitusta. Satunnaistettuja ja kontrolloituja interventiotutkimuksia gluteenittoman ruokavalioidon vaikutuksesta gluteeniherkillä psykoosisairauksia sairastavilla potilailla tarvitaan lisää, jotta ruokavalioidon mahdollisia

hyötyjä voidaan arvioida paremmin. Myös vaikutusmekanismien tarkempi tutkiminen auttaa tulevaisuudessa ymmärtämään paremmin gluteenin roolia psykoosisairauksissa sekä yksilöllisten hoitomuotojen kehittämisessä. Tulosten vaihtelevuuden vuoksi standardoitujen mittausmenetelmien käyttö vasta-aineita määritettäessä olisi tulevaisuudessa tärkeää, kun halutaan tuottaa yhteneväistä tietoa psykoosisairauksia sairastavien immuunivasteesta gluteenille. Suomessa niin skitsofrenian kuin keliakiankin esiintyvyyksiluvut ovat moneen muuhun maahan verrattuna korkeita, joten myös Suomessa toteutettu tutkimusnäyttö aiheesta olisi tulevaisuudessa kiinnostavaa.

Pitkittäistutkimukset, gluteenittoman ruokavalion kliiniset kokeet sekä vaikutusmekanismien tarkempi tutkiminen voisivat mahdollisesti tulevaisuudessa johtaa uusien ennaltaehkäisevien ja terapeuttien hoitomenetelmien käyttöön psykoosisairauksia sairastavien hoidossa.

Lähteet

Arkkila P, Saarnio J, Schwab U. Ravitseemus ja maha-suolikanavan sairaudet. Teoksessa: Mutanen M, Niinikoski H, Schwab U, Uusitupa M (toim.) Ravitseemustiede. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2021, s. 467–497.

Aziz I, Lewis NR, Hadjivassiliou M, ym. A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:33–39. doi:10.1097/01.meg.0000435546.87251.f7

Barbaro MR, Cremon C, Morselli-Labate AM, ym. Serum zonulin and its diagnostic performance in non-coeliac gluten sensitivity. *Gut* 2020;69:1966–1974. doi:10.1136/gutjnl-2019-319281

Cascella NG, Kryszak D, Bhatti B, ym. Prevalence of celiac disease and gluten sensitivity in the United States clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study population. *Schizophr Bull* 2011;37:94–100. doi:10.1093/schbul/sbp055

Chen S-J, Chao Y-L, Chen C-Y, ym. Prevalence of autoimmune diseases in in-patients with schizophrenia: nationwide population-based study. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2012;200:374–380. doi:10.1192/bjp.bp.111.092098

Čiháková D, Eaton WW, Talor MV, ym. Gut permeability and mimicry of the Glutamate Ionotropic Receptor NMDA type Subunit Associated with protein 1 (GRINA) as potential mechanisms related to a subgroup of people with schizophrenia with elevated antigliadin antibodies (AGA IgG). *Schizophr Res* 2019;208:414–419. doi:10.1016/j.schres.2019.01.007

Čiháková D, Eaton WW, Talor MV, ym. Gliadin-related antibodies in schizophrenia. *Schizophr Res* 2018;195:585–586. doi:10.1016/j.schres.2017.08.051

Czaja-Bulsa G. Non coeliac gluten sensitivity - A new disease with gluten intolerance. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2015;34:189–194. doi:10.1016/j.clnu.2014.08.012

Daniels EC, Eaton WW, Čiháková D, ym. The relationship of peripheral inflammation with antibodies to gliadin (AGA IgG) in persons with schizophrenia. *Schizophr Res* 2023;256:50–51. doi:10.1016/j.schres.2023.02.027

Dickerson F, Stallings C, Origoni A, ym. Inflammatory Markers in Recent Onset Psychosis and Chronic Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2016;42:134–141. doi:10.1093/schbul/sbv108

Dickerson F, Stallings C, Origoni A, ym. Markers of gluten sensitivity and celiac disease in recent-onset psychosis and multi-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2010;68:100–104. doi:10.1016/j.biopsych.2010.03.021

Dohan FC. Wheat "consumption" and hospital admissions for schizophrenia during World War II. A preliminary report. *Am J Clin Nutr* 1966;18:7–10. doi:10.1093/ajcn/18.1.7

Dzikowski M, Juchnowicz D, Dzikowska I, ym. The Differences between Gluten Sensitivity, Intestinal Biomarkers and Immune Biomarkers in Patients with First-Episode and Chronic Schizophrenia. *J Clin Med* 2020;9:3707. doi:10.3390/jcm9113707

Eaton WW, Byrne M, Ewald H, ym. Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers. *Am J Psychiatry* 2006;163:521–528. doi:10.1176/appi.ajp.163.3.521

Eaton WW, Chen L-Y, Dohan FC, Kelly DL, Cascella N. Improvement in psychotic symptoms after a gluten-free diet in a boy with complex autoimmune illness. *Am J Psychiatry* 2015;172:219–221. doi:10.1176/appi.ajp.2014.14040550

Fineberg AM, Ellman LM. Inflammatory cytokines and neurological and neurocognitive alterations in the course of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2013;73:951–966. doi:10.1016/j.biopsych.2013.01.001

Galván JA, Camacho H, Inmunodiagnostics and Genomics Division, Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Havana, Cuba., ym. Association of gliadin antibodies, HLA alleles, and schizophrenia in Cuban population patients. *Bionatura* 2016;1:62–66. doi:10.21931/RB/2016.01.02.4

Hansen S, Osler M, Thyssen SM, Rumessen JJ, Linneberg A, Kårhus LL. Celiac disease and risk of neuropsychiatric disorders: A nationwide cohort study. *Acta Psychiatr Scand* 2023;148:60–70. doi:10.1111/acps.13554

Jackson J, Eaton W, Cascella N, ym. Gluten sensitivity and relationship to psychiatric symptoms in people with schizophrenia. *Schizophr Res* 2014;159:539–542. doi:10.1016/j.schres.2014.09.023

Jackson J, Eaton W, Cascella N, ym. A gluten-free diet in people with schizophrenia and anti-tissue transglutaminase or anti-gliadin antibodies. *Schizophr Res* 2012;140:262–263. doi:10.1016/j.schres.2012.06.011

Jin S-Z, Wu N, Xu Q, ym. A Study of Circulating Gliadin Antibodies in Schizophrenia Among a Chinese Population. *Schizophr Bull* 2012;38:514–518. doi:10.1093/schbul/sbq111

Jokiranta S, Seppälä I. Vasta-ainevälitteinen immunitaetti. Teoksessa: Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, Järvinen A, Meri S, Vaara M (toim.) *Immunologia; Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet*, kirja 2. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011, s. 101–137.

Karakula-Juchnowicz H, Dzikowski M, Pelczarska A, Dzikowska I, Juchnowicz D. The brain-gut axis dysfunctions and hypersensitivity to food antigens in the etiopathogenesis of schizophrenia. *Psychiatr Pol* 2016;50:747–760. doi:10.12740/PP/OnlineFirst/45053

Keliakia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Gastroenterologiyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2018. (viitattu 5.7.2023). Saatavilla: <https://www.kaypahoito.fi/hoi08001#s9>

Kelly DL, Demyanovich HK, Eaton WW, ym. Anti gliadin antibodies (AGA IgG) related to peripheral inflammation in schizophrenia. *Brain Behav Immun* 2018;69:57–59. doi:10.1016/j.bbi.2017.10.020

Kelly DL, Demyanovich HK, Rodriguez KM, ym. Randomized controlled trial of a gluten-free diet in patients with schizophrenia positive for antigliadin antibodies (AGA IgG): a pilot feasibility study. *J Psychiatry Neurosci JPN* 2019;44:269–276. doi:10.1503/jpn.180174

Koskinen L, Romanos J, Kaukinen K, ym. Cost-effective HLA typing with tagging SNPs predicts celiac disease risk haplotypes in the Finnish, Hungarian, and Italian populations. *Immunogenetics* 2009;61:247–256. doi:10.1007/s00251-009-0361-3

Lachance LR, McKenzie K. Biomarkers of gluten sensitivity in patients with non-affective psychosis: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2014;152:521–527. doi:10.1016/j.schres.2013.12.001

Levinta A, Mukovozov I, Tsoutsoulas C. Use of a Gluten-Free Diet in Schizophrenia: A Systematic Review. *Adv Nutr Bethesda Md* 2018;9:824–832. doi:10.1093/advances/nmy056

McLean RT, Wilson P, St Clair D, Mustard CJ, Wei J. Differential antibody responses to gliadin-derived indigestible peptides in patients with schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1121. doi:10.1038/tp.2017.89

Meri S. Johdanto immunologiaan. Teoksessa: Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, Järvinen A, Meri S, Vaara M (toim.) *Immunologia; Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet*, kirja 2. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011, s. 12–17.

Motoyama M, Yamada H, Maebayashi K, Yoshimura C, Matsunaga H. Efficacy of a gluten-restricted diet in treatment-resistant schizophrenia patients with immunological gluten sensitivity: A case report. *Schizophr Res* 2022;241:68–69. doi:10.1016/j.schres.2022.01.015

Motoyama M, Yamada H, Motonishi M, Matsunaga H. Elevated anti-gliadin IgG antibodies are related to treatment resistance in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2019;93:1–6. doi:10.1016/j.comppsy.2019.05.002

Okusaga O, Yolken RH, Langenberg P, ym. Elevated gliadin antibody levels in individuals with schizophrenia. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry* 2013;14:509–515. doi:10.3109/15622975.2012.747699

Potter MDE, Walker MM, Jones MP, Koloski NA, Keely S, Talley NJ. Wheat Intolerance and Chronic Gastrointestinal Symptoms in an Australian Population-based Study: Association Between Wheat Sensitivity, Celiac Disease and Functional Gastrointestinal Disorders. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1036–1044. doi:10.1038/s41395-018-0095-7

Roszkowska A, Pawlicka M, Mroczek A, Bałabuszek K, Nieradko-Iwanicka B. Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Review. *Med Kaunas Lith* 2019;55:222. doi:10.3390/medicina55060222

Rovasalo, A. Skitsofrenia. *Duodecim terveyskirjasto*. 2021. (viitattu 19.7.2023). Saatavilla: <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00148>

Rowland LM, Demyanovich HK, Wijtenburg SA, ym. Antigliadin Antibodies (AGA IgG) Are Related to Neurochemistry in Schizophrenia. *Front Psychiatry* 2017;8:104. doi:10.3389/fpsy.2017.00104

Samaroo D, Dickerson F, Kasarda DD, ym. Novel immune response to gluten in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;118:248–255. doi:10.1016/j.schres.2009.08.009

Severance EG, Alaedini A, Yang S, ym. Gastrointestinal inflammation and associated immune activation in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;138:48–53. doi:10.1016/j.schres.2012.02.025

Severance EG, Gressitt KL, Alaedini A, ym. IgG dynamics of dietary antigens point to cerebrospinal fluid barrier or flow dysfunction in first-episode schizophrenia. *Brain Behav Immun* 2015;44:148–158. doi:10.1016/j.bbi.2014.09.009

Sidhom O, Laadhar L, Zitouni M, ym. Spectrum of autoantibodies in Tunisian psychiatric inpatients. *Immunol Invest* 2012;41:538–549. doi:10.3109/08820139.2012.685537

Skitsofrenia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Psykiatriayhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2022. (viitattu 27.6.2023). Saatavilla: <https://www.kaypahoito.fi/hoi35050#s7>

Suvisaari J, Jääskeläinen E, Lönnqvist J. Muut psykoosit. Teoksessa: Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T (toim.) *Psykiatria*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2021a, s. 257–288.

Suvisaari J, Hietala J, Jääskeläinen E, Kieseppä T, Koponen H, Lönnqvist J. Skitsofrenia. Teoksessa: Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T (toim.) *Psykiatria*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2021b, s. 199–256.

Taavela J, Kurppa K, Kaukinen K. Keliakiaan liittymätön gluteeniherkkyys: mistä on kyse? *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*. 2021;137(6):619–624.

Tunturi, S. Keliakia. *Duodecim terveyskirjasto*. 2022. (viitattu 5.7.2023). Saatavilla: <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00026#s4>

Uhde M, Ajamian M, Caio G, ym. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut* 2016;65:1930–1937. doi:10.1136/gutjnl-2016-311964

Volta U, Tovoli F, Cicola R, ym. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *J Clin Gastroenterol* 2012;46:680–685. doi:10.1097/MCG.0b013e3182372541

West J, Logan RF, Hubbard RB, Card TR. Risk of schizophrenia in people with coeliac disease, ulcerative colitis and Crohn's disease: a general population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:71–74. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02720.x

Yang H, Jiang Y, Chen Z, Wu J, Qiu C, Meng Q. A study of anti-gliadin antibodies in first-episode patients with schizophrenia among a Chinese population. *Psychiatry Res* 2019;272:454–457. doi:10.1016/j.psychres.2018.12.161

Liitteet

Liite 1. Sisäänotto- ja poissulkukriteerit

Sisäänottokriteerit	Poissulkukriteerit
<ul style="list-style-type: none"> • Tutkimus julkaistu 2010–2023 • Julkaisukieli englanti • Tapaus-verrokki- tai interventiotutkimus • Tutkittu keliakian merkkiaineita ja/tai gluteeniherkkyyteen yhdistettyjä vasta-aineita psykoosisairauksia sairastavilla • Tutkittu gluteenittoman ruokavalion vaikutusta psykoosisairauksia sairastavilla • Tutkittavilla diagnostiset kriteerit täyttävä psykoosisairaus • Tutkimusartikkelin kokoteksti saatavilla Itä-Suomen yliopiston tietokantojen kautta • Vertaisarvioitu ja tieteellinen alkuperäisjulkaisu 	<ul style="list-style-type: none"> • Katsausartikkeli • Eläintutkimukset • Rekisteritutkimukset • Poikkileikkaustutkimus ilman verrokkiryhmää • Muut mielenterveydenhäiriöt kuin psykoosisairaudet

Liite 2. Tiedonhaun toteutus ja hakulauseke

Tietokanta	Hakulauseke	Rajaukset	Hakutulos	Otsikko ja tiivistelmä valitut	Kokotekstin perusteella valitut
PsycINFO	(schizophrenia OR psychosis OR psychoses OR "psychotic disorder*" OR "schizophrenic disorder*") AND ("food antigen*" OR "food allerg*" OR "food hypersensitiv*" OR "food intolerance" OR "food antibod*" OR "gluten antibod*" OR "gluten sensitiv*" OR "wheat sensitiv*" OR "wheat-gluten sensitiv*" OR "gluten-free diet*" OR gluten OR wheat OR gliadin OR "gliadin antibod*" OR "anti-gliadin antibod*" OR "anti gliadin antibod*" OR glutenin OR "celiac disease" OR "coeliac disease" OR "celiac sprue" OR "coeliac sprue" OR transglutaminase)	Englanninkieliset julkaisut Vuosirajaus 2010–2023 Akateemiset julkaisut	89	19	11
PubMed	(schizophrenia OR psychosis OR psychoses OR "psychotic disorder*" OR "schizophrenic disorder*") AND ("food antigen*" OR "food allerg*" OR "food hypersensitiv*" OR "food intolerance" OR "food antibod*" OR "gluten antibod*" OR "gluten sensitiv*" OR "wheat sensitiv*" OR "wheat-gluten sensitiv*" OR "gluten-free diet*" OR gluten OR wheat OR gliadin OR "gliadin antibod*" OR "anti-gliadin antibod*" OR "anti gliadin antibod*" OR glutenin OR "celiac disease" OR "coeliac disease" OR "celiac sprue" OR "coeliac sprue" OR transglutaminase)	Englanninkieliset julkaisut Vuosirajaus 2010–2023	137	24	14
Scopus	(schizophrenia OR psychosis OR psychoses OR "psychotic disorder*" OR "schizophrenic disorder*") AND ("food antigen*" OR "food allerg*" OR "food hypersensitiv*" OR "food intolerance" OR "food antibod*" OR "gluten antibod*" OR "gluten sensitiv*" OR "wheat sensitiv*" OR "wheat-gluten sensitiv*" OR "gluten-free diet*" OR gluten OR wheat OR gliadin OR "gliadin antibod*" OR "anti-gliadin antibod*" OR "anti gliadin antibod*" OR glutenin OR "celiac disease" OR "coeliac disease" OR "celiac sprue" OR "coeliac sprue" OR transglutaminase)	Englanninkieliset julkaisut Vuosirajaus 2010–2023 Artikkelit	168	22	14
Yhteensä					39
Päällekkäisyyksien poistamisen jälkeen valitut:					15