



HELSINGIN YLIOPISTO

**Äidin raskaudenaikaisen lakritsin käytön yhteys
lapsen neurokognitiiviseen kehitykseen
varhaislapsuudessa**

Ilona Aurora Tuomi

Pro gradu -tutkielma

Psykologia

Lääketieteellinen tiedekunta

Lokakuu 2022

Ohjaaja:

Marius Lahti-Pulkkinen

Tiedekunta: Lääketieteellinen tiedekunta

Koulutusohjelma: Psykologian maisteriohjelma

Opintosuunta: Psykologia

Tekijä: Ilona Tuomi

Työn nimi: Äidin raskaudenaikaisen lakritsin käytön yhteys lapsen neurokognitiiviseen kehitykseen varhaislapsuudessa

Työn laji: Pro gradu -tutkielma

Kuukausi ja vuosi: Lokakuu 2022

Sivumäärä: 64 sivua + 5 liitettä

Avainsanat: glykyrriitsiini, neurokognitiivinen kehitys, kognitiivinen kehitys, sikiöaikainen ohjelmoituminen

Ohjaaja tai ohjaajat: Marius Lahti-Pulkinen

Säilytyspaikka: Helsingin yliopiston kirjasto – Helda / E-thesis (opinnäytteet), ethesis.helsinki.fi

Tiivistelmä:

Tavoitteet

Liiallinen kortisolille altistuminen sikiöaikana voi vaikuttaa kielteisesti psyykkiseen kehitykseen myöhemmin elämässä. Lakritsin sisältämä glykyrriitsiini estää istukan tuottaman 11β -HSD2-entsyymin toimintaa, minkä seurauksena sikiö altistuu suuremmalle määrälle äidin verenkierron kortisolia. Odottavia äitejä onkin vuodesta 2016 suositeltu välttämään lakritsin kulutusta. Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää, millaisia vaikutuksia äidin glykyrriitsiinin kulutuksella eri raskauden vaiheissa on lapsen neurokognitiiviseen kehitykseen varhaislapsuudessa. Aiemmassa tutkimuksessa kehitystä on arvioitu vasta kouluikässä.

Menetelmät

Tutkielman otokset ovat osa ITU (*InTraUterine sampling in early pregnancy*) –tutkimuksen otosta. Äidit arvioivat raskauden aikana glykyrriitsiinin kulutustaan kolmessa ajankohdassa edeltävien kolmen kuukauden osalta. Lasten neurokognitiivista kehitystä arvioitiin 1–2-vuotiaana *Ages and Stages Questionnaires -3* (ASQ-3) arviointilomakkeella (iän keskiarvo (ka) = 1.55 v, keskihajonta (kh) = 1.44 kk, n = 516, 47.50 % tyttöjä) ja 3-vuotiaana *Bayley Scales of Infant and Toddler Development III* (BSID-III) -testillä (ka = 2.96 v, kh = 2.69 kk, n = 476, 50.40 % tyttöjä). Glykyrriitsiinin kulutuksen yhteyttä neurokognitiiviseen kehitykseen tutkittiin lineaarisella, logistisella ja Poisson-regressiolla.

Tulokset ja johtopäätökset

Äidin glykyrriitsiinin kulutus raskausaikana oli yhteydessä lapsen hitaampaan neurokognitiiviseen kehitykseen sekä 1–2- että 3-vuotiaana. Yhteydet kehityksen eri osa-alueisiin vaihtelivat raskauden vaiheen sekä lapsen iän mukaan. Alkuraskauden glykyrriitsiinin kulutus oli yhteydessä hitaampaan motoriseen kehitykseen 3-vuotiaana, keskiraskauden kulutus hitaampaan kognitiiviseen ja kielelliseen kehitykseen 3-vuotiaana ja loppuvaiheen kulutus hitaampaan kokonaiskehitykseen 1-vuotiaana ja kognitiiviseen kehitykseen 3-vuotiaana. Näin ollen lakritsin kulutusta on suositeltavaa välttää läpi raskauden. Tulokset vahvistavat aiemman tutkimusnäytön myötä voimaannuttavien ravitsemussuositusten tärkeyttä.

Faculty: Faculty of Medicine

Degree Programme: The Master's Programme in Psychology

Author: Ilona Tuomi

Title: The association between maternal licorice consumption during pregnancy and child neurocognitive development in early childhood

Level: Master's Thesis

Month and year: October 2022

Number of pages: 64 pages + 5 pages of supplementary material

Keywords: glycyrrhizin, neurocognitive development, cognitive development, fetal programming

Supervisor: Marius Lahti-Pulkkinen

Where deposited: Helsinki University library – Helda / E-thesis (Dissertations and theses) ethesis.helsinki.fi

Abstract:

Objectives:

Fetal exposure to excess cortisol may negatively affect the mental development of a child later in life. Consumption of licorice, containing glycyrrhizin (a potent inhibitor of placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2, the “barrier” to maternal glucocorticoids), increases the cortisol level in fetal circulation. Therefore, since 2016, the national nutritional recommendations in Finland have recommended avoiding licorice consumption during pregnancy. The aim of this study is to assess the association between glycyrrhizin consumption in different stages of pregnancy and child neurocognitive development in early childhood. In earlier research, child neurodevelopment has not been studied before school age.

Methods:

The sample of the study is a part of the ITU (*InTraUterine sampling in early pregnancy*) cohort. Mothers reported their glycyrrhizin consumption from the preceding three months three times during pregnancy. The child's neurocognitive development was assessed with *Ages and Stages Questionnaires -3* (ASQ-3) at 1–2 years (mean age = 1.55 years, standard deviation (SD) = 1.44 months, n = 516, 47.50 % girls) and with *Bayley Scales of Infant and Toddler Development III* (BSID-III) at 3 years (mean = 2.96 years, SD = 2.69 months, n = 476, 50.40 % girls). The association between licorice consumption and neurocognitive development was assessed using linear, logistic, and Poisson regression models.

Results and conclusions:

Maternal glycyrrhizin consumption and child neurocognitive development were negatively associated at 1–2 and 3 years. The results varied between areas of development and the time of pregnancy: consumption during early pregnancy was associated with slower gross motor development at 3 years, mid-pregnancy consumption with slower cognitive and language development at 3 years, and late pregnancy with slower total neurodevelopment scores at 1–2 years. Thus, avoiding licorice consumption through pregnancy and following the national guidelines that followed the previous studies on this subject is recommended.

Sisällysluettelo

1	Johdanto	7
1.1	Kehityksellinen näkökulma myöhempään terveyteen	8
1.1.1	Kehityksen sikiöaikainen ohjelmoituminen	8
1.1.2	Glukokortikoidien ja istukan rooli sikiön kehityksessä	9
1.1.3	Lakritsin yhteys sikiöaikaiseen ohjelmoitumiseen	11
1.2	Neurokognitiivinen kehitys	14
1.3	Glukokortikoidien vaikutus neurokognitiivisen kehityksen sikiöaikaiseen ohjelmoitumiseen	16
1.3.1	Äidin raskaudenaikaisen stressin vaikutus lapsen neurokognitiiviseen kehitykseen	16
1.3.2	Äidin raskaudenaikaisen lakritsin käytön vaikutus lapsen neurokognitiiviseen kehitykseen	19
1.4	Tutkimuskysymykset	21
2	Menetelmät	22
2.1	Tutkittavat	22
2.1.1	Otoskoko, puuttuvat arvot ja katoanalyysi	23
2.2	Tiedonkeruu- ja arviointimenetelmät	25
2.2.1	Glykyrritsiinin kulutus	25
2.2.2	Lapsen neurokognitiivinen kehitys	26
2.2.3	Taustamuuttajat	28
2.3	Tilastolliset menetelmät	32
3	Tulokset	34
3.1	Neurokognitiivisten mittarien, glykyrritsiinin kulutuksen ja taustamuuttujien väliset yhteydet	34
3.1.1	Glykyrritsiinin kulutuksen määrän yhteydet muihin jatkuviin muuttujiin sekä lapsen syntymävuoteen	34
3.1.2	Neurokognitiivisten mittarien väliset yhteydet	34
3.1.3	Muiden taustamuuttujien yhteydet neurokognitiiviseen kehitykseen	35
3.2	Glykyrritsiinin kulutuksen yhteys neurokognitiiviseen kehitykseen 1–2-vuotiaana	35
3.3	Glykyrritsiinin kulutuksen yhteys neurokognitiiviseen kehitykseen 3-vuotiaana	39
4	Pohdinta	43

4.1 Raskauden aikaisen glykyrritsiinin kulutuksen määrän vaikutus lapsen neurokognitiiviseen kehitykseen	43
4.2 Glykyrritsiinille altistumisen ajankohdan vaikutus lapsen kehitykseen	45
4.3 Mahdolliset välittävät mekanismit äidin glykyrritsiininkäytön ja lapsen neurokognitiivisen kehityksen välisen yhteyden taustalla	47
4.4 Tutkimuksen kliininen merkitys	49
4.5 Tutkimuksen vahvuudet	50
4.6 Tutkimuksen rajoitteet	50
4.7 Johtopäätökset	51
Lähteet	52
Liitteet	65
Liite 1. Jatkuvien muuttujien väliset korrelaatiot 1–2-vuotisotoksessa, Pearsonin korrelaatiokerroin	65
Liite 2. Jatkuvien muuttujien väliset korrelaatiot 3-vuotisotoksessa, Pearsonin korrelaatiokerroin	66
Liite 3. Jatkuvien neurokognitiivisten mittarien korrelaatiot 1–2- ja 3-vuotisotoksien välillä, Pearsonin korrelaatiokerroin	67
Liite 4. Kategoristen muuttujien ja neurokognitiivisten muuttujien yhteydet, 1–2-vuotisseuranta	68
Liite 5. Kategoristen muuttujien ja neurokognitiivisten muuttujien yhteydet, 3-vuotisseuranta	69

1 Johdanto

Lakritsi kuuluu ainakin joissain määrin enemmistön suomalaisista synnytysikäisistä naisista ruokavalioon riippumatta sosioekonomisesta asemasta tai monista muista tekijöistä, kuten alkoholin tai kahvin käytöstä (Strandberg ym., 2001). Suomalaisesta pitkittäistutkimuksesta saadun arvion mukaan vuonna 1998 raskaana olleista äideistä puolet kulutti lakritsia säännöllisesti raskauden aikana ja vain muutama prosentti ei lainkaan (Strandberg ym., 2001). Koska lakritsin syömisellä on verenpainetta kohottava vaikutus, sitä on aiemmin saatettu jopa suositella neuvolassa äideille, joilla on matala verenpaine (THL, 2016a).

Vuoden 2016 alussa uudistettujen Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen tuottamien ”Syödään yhdessä” -lapsiperheiden ravitsemussuositusten myötä lakritsi ja salmiakki siirtyivät raskaana olevien naisten kohdalla ”ei suositella” -luokkaan (THL, 2016b). Jo tätä ennen lakritsia oli suositeltu syötävän raskauden aikana korkeintaan 50 grammaa päivässä (Hasunen ym., 2004). Suositusten taustalla on lakritsin ja salmiakin sisältämä glykyrritsiinihappo, jonka vaikutuksista sikiölle on viime vuosikymmenten aikana kertynyt lisää tietoa (Räikkönen ym., 2009, 2010, 2017; Strandberg ym., 2001, 2002).

Glykyrritsiinin vaikutusten tutkiminen liittyy teoreettiseen The Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) -viitekehykseen, jossa sikiöaikaisen ympäristön merkitystä ja vaikutusta yksilön kehityskululle on tunnustettu yhä enenevässä määrin. Tietyille haitallisille aineille tai tapahtumille altistuminen elämän varhaisvaiheissa saattaa muokata yksilön kehitystä tavalla, joka vaikuttaa myös myöhempään terveyteen (Barker, 1997). Tällaisia haitallisia tapahtumia voivat olla esimerkiksi ravinnon puute, äidin sairaudet tai äidin verenkierron korkea kortisolipitoisuus.

Eryteisesti suomalaisia koskettava sikiön kehitystä häiritsevä aine onkin juuri lakritsi – tai oikeammin sen sisältämä glykyrritsiini. Äidin raskauden aikaisen lakritsin käytön on havaittu vaikuttavan istukan kykyyn estää äidin verenkierron kortisolia päätyvästä sikiön verenkiertoon (Benediktsson ym., 1997). Lakritsin sisältämä glykyrritsiini ehkäisee istukan tuottaman 11 β -HSD2-entsyymin kykyä muuntaa kortisolia epäaktiiviseen muotoonsa, jolloin sikiö altistuu tavallista suuremmille kortisolipitoisuuksille (Benediktsson ym., 1997). Aiemmassa tutkimuskirjallisuudessa kohonneiden kortisolitasojen, jotka voivat olla seurausta esim. äidin stressistä tai kortikosteroidihoidosta, on huomattu vaikuttavan kielteisesti lapsen psyykkiseen kehitykseen (Räikkönen ym., 2020; Rogers ym., 2020).

Glykyrritsiinin vaikutuksia lapsen kehitykseen on tutkittu kuitenkin tiettävästi vasta yhdessä tutkimusprojektissa. Tässä tutkimuksessa äidin raskaudenaikaisen lakritsinkäytön on havaittu heikentävän lapsen kognitiivisia kykyjä kouluikässä ja varhaisnuoruudessa (Räikkönen ym., 2009, 2017).

Tässä pro gradu -tutkielmassa pyritään selvittämään, millainen vaikutus äidin raskaudenaikaisella lakritsin käytöllä on lapsen kognitiiviseen kehitykseen taaperoikäisenä.

1.1 Kehityksellinen näkökulma myöhempään terveyteen

The Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) -viitekehys juontaa juurensa Barkerin ja kollegoiden tutkimuksista, joissa huomattiin lapsikuolleisuuden alueellisten erojen sekä vauvojen matalan syntymäpainon olevan yhteydessä myöhempään riskiin sairastua sepelvaltimotautiin (Barker, 2007). Barker kuvaa myöhemmässä katsauksessaan, miten lukuisat tutkimukset (Barker, 1997; Barker ym., 2005) tarjosivat tukea ”Barkerin hypoteesille,” jonka mukaan sikiöaikainen aliravitsemus muuttaa kehittyvän kehon fysiologiaa tavalla, joka myöhemmin aikuisuudessa altistaa sydän- ja verisuonisairauksille (Barker, 2007). Näihin havaintoihin sikiöaikaisen kasvu ympäristön vaikutuksesta myöhemmälle terveydelle perustuu myös ajatus kehityksen *sikiöaikaisesta ohjelmoitumisesta* osana DOHaD-viitekehystä (Barker, 1998, 2007; Wadhwa ym., 2009).

1.1.1 Kehityksen sikiöaikainen ohjelmoituminen

Ohjelmoituminen lääketieteellisessä kontekstissa viittaa siihen, miten sikiön kehityksessä kriittisenä kautena erilaiset tapahtumat ja kasvu ympäristön muutokset voivat vaikuttaa siihen, miten sikiön fyysiset ja psyykkiset toiminnot kehittyvät ja toimivat myöhemmin (Lucas, 1991). Sikiö siis reagoi ympäristöönsä ja pyrkii sopeutumaan kohdussa vallitseviin olosuhteisiin, sillä ne ovat sikiölle malli syntymän jälkeisestä ympäristöstä ja sen tuomista haasteista. Räikkönen (2006) kuvaa, miten sikiön normatiivisen kehityksen häiriintyminen ympäristön vaikutuksesta voidaankin nähdä pyrkimyksenä sopeutua ympäristöön ja näin palvella lajin säilymistä (Räikkönen, 2006). Epäsuotuisa kasvu ympäristö saattaa kuitenkin muokata sikiön fysiologisia säätelymekanismeja tavalla, jotka osoittautuvat myöhemmin haitallisiksi yksilön psyykkiselle tai fyysiselle terveydelle, kuten Barkerin katsauksessa kuvataan (Barker, 2007).

Laaja tutkimusnäyttö on jo osoittanut, että mikäli sikiö tai vauva altistuu kehityksen kannalta kriittisellä ajanjaksolla haitallisille tapahtumille, tällä voi olla kauaskantoisia vaikutuksia myöhemmälle terveydelle. Tällainen tapahtuma voi olla esimerkiksi tietyille aineille altistuminen: äidin raskauden aikainen tupakointi on yhteydessä lapsen korkeampaan painoindeksiin (L. Albers ym., 2018) sekä lisää lapsen tarkkaavaisuushäiriön riskiä (Dong ym., 2018). Myös ravinnon vähäisyys voi olla haitallista kehitykselle: aliravitsemukselle altistuminen raskauden aikana on yhteydessä aiemmin mainitun sepelvaltimotaudin (Barker, 1997) lisäksi myös korkeampaan painoindeksiin sekä kuolleisuuteen (Risnes ym., 2011; Zhou ym., 2018). Erityisen kriittisiä kausia saattavat olla raskauden varhaisvaiheet: Roseboomin ja kollegoiden katsauksessa kuvataan Alankomaissa vuosien 1944–1945 nälänhädän vaikutuksia sikiön kehitykseen (Roseboom ym., 2011). Esimerkiksi psykoosisairauksien riski vaikuttaa olevan suurempi, mikäli hedelmöittyminen tapahtui nälänhädän aikana ja sikiöt altistuivat aliravitsemukselle heti raskauden alussa, mutta toisaalta yleiseen fyysiseen sairastavuuteen nälänhätää näyttää silti vaikuttaneen kaikissa raskauden vaiheissa (Roseboom ym., 2011). Tämänhetkinen tutkimuskirjallisuus antaa viitteitä siitä, että koko raskausaika on yhtä kehitykselle kriittistä ajanjaksoa riippuen tutkitusta lopputulemasta, ja että elämän varhaisvaiheissa lapsen psyykkiseen kehitykseen vaikuttavat hyvin monet tekijät (Räikkönen ym., 2012; Van den Bergh ym., 2020).

1.1.2 Glukokortikoidien ja istukan rooli sikiön kehityksessä

Yksi sikiöaikaiseen ohjelmoitumiseen sekä lapsen myöhempään kehitykseen vaikuttava tekijä on altistuminen glukokortikoideille. Glukokortikoidit ovat lisämunuaiskuoren tuottamia steroidihormoneja, jotka säätelevät monia kehon toimintoja, kuten energiankulutusta, tulehdustiloja ja immuunipuolustusta (Busada & Cidlowski, 2017). Ihmiskehossa tärkein näistä hormoneista on kortisoli, joka on myös välttämätön hormoni sikiön kehitykselle aina alkuraskauden alkion kiinnittymisestä keuhkojen riittävään kehittymiseen raskauden loppupuolella (Busada & Cidlowski, 2017).

Vaikka glukokortikoidit ovat välttämättömiä sikiön kehitykselle, liiallisella niille altistumisella voi olla myös kielteisiä vaikutuksia. Esimerkiksi ennenaikaisen synnytyksen riskissä oleville äideille annettavaa kortikosterooidihoitoa käytetään edistämään sikiön keuhkojen kehitystä ja edistetään näin sikiön selviämistä kohdun ulkopuolella (Roberts ym., 2017), mutta hoidolla on huomattu olevan myös kielteisiä vaikutuksia mm. lapsen

myöhempään psyykkiseen terveyteen (Melamed ym., 2019; Räikkönen ym., 2020; Reynolds & Seckl, 2012; Wolford ym., 2019). Myös äidin raskaudenaikainen stressi, masennus ja ahdistus kohottavat stressihormoniksikin kutsutun kortisolin pitoisuuksia äidin sekä sikiön veressä (Gitau ym., 1998; Khoury ym., 2019; Stalder ym., 2017), minkä taas on havaittu heikentävän lapsen psyykkistä kehitystä ja lisäävän erityisesti sosioemotionaalisen kehityksen haasteita (Rogers ym., 2020). Kortikosteroidihoidon on havaittu myös altistavan muutoksille lapsen aivojen rakenteessa (Davis ym., 2013; Modi ym., 2001) ja hoitoa saaneiden lasten HPA-akselin (hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseli) toiminta ja kortisolin tuotanto poikkeavatkin verrokeista (Alexander ym., 2012; Edelman ym., 2016). Rottakokeissa on myös havaittu ainakin hypotalamuksen ja hippokampuksen reagoivan sikiöaikaiseen glukokortikoideille altistumiseen (Lemaire ym., 2000; Noorlander ym., 2014; Sapolsky ym., 1985). Glukokortikoideille altistumisella on myös vaikutusta lapsen syntymäpainoon (Goland ym., 1993; Seckl & Holmes, 2007), mikä taas on sikiöaikaisen ohjelmoitumishypoteesin mukaisesti yhteydessä myöhempään sairastavuuteen (Barker, 2004). Matalampi syntymäpaino ennustaakin todennäköisemmin esimerkiksi myöhempää masennusta (Loret De Mola ym., 2014).

Sikiöaikaisen ohjelmoitumisen näkökulmasta istukka on kenties merkittävin väylä, jonka kautta sikiö on yhteydessä ympäristöönsä ja altistuu kehitykseen vaikuttaville tekijöille, kuten edellä mainituille glukokortikoideille. Istukka yhdistää äidin ja sikiön aineenvaihdunnan, ja sen kautta sikiö saa esimerkiksi kasvulle tärkeitä hormoneja sekä ravintoaineita (Gude ym., 2004). Istukka ei kuitenkaan toimi täysin suorana yhteytenä vauvan ja äidin välillä, vaan istukan aineenvaihdunnan ansiosta tyypillisesti vain murto-osa äidin veren kortisolista päätyy suoraan sikiön verenkiertoon (Stirrat ym., 2018).

Istukka tuottaa 11β -hydroksisteroidi-dehydrogenaasi-tyyppi-2 -entsyymiä (11β -HSD2), jonka avulla äidin verenkierrossa oleva kortisoli muuttuu epäaktiiviseen muotoonsa kortisoniksi (Benediktsson ym., 1997; Giannopoulos ym., 1982). 11β -HSD2 auttaa siis osaltaan pitämään sikiön verenkiertoon pääsevän kortisolin määrät riittävän matalina. Äidin ja sikiön kortisolitasot kuitenkin korreloivat, sillä 11β -HSD2 ei estä kaiken kortisolin kulkeutumista sikiöön, mutta äidin verenkierrossa kortisolia on silti kymmenkertaisesti sikiöön verrattuna (Gitau ym., 1998; Stirrat ym., 2018). Loppuraskautta kohden äidin kortisolitasot kohoavat (Jung ym., 2011), mikä on kuitenkin myös välttämätöntä, jotta sikiön elimistö pääsee kehittymään riittävästi (Busada & Cidlowski, 2017). Raskauden

viimeisillä viikoilla myös 11 β -HSD2-aktiivisuus laskee, jolloin enemmän kortisolia päätyy sikiön verenkiertoon (V. E. Murphy & Clifton, 2003).

11 β -HSD2-entsyymien rooli sikiön kehityksessä onkin erityisen tärkeä, kun tarkastellaan kehitystä kortisolille altistumisen näkökulmasta. Mikäli 11 β -HSD2-entsyymi ei toimikaan tai sitä ei ole tarpeeksi, pääsee suurempi määrä kortisolia suoraan sikiön verenkiertoon, mikä voi olla haitallista sikiön kehitykselle. Onkin näyttöä siitä, että 11 β -HSD2 -entsyymien epäaktiivisuus on yhteydessä matalampaan syntymäpainoon ja sikiön kasvun hidastumaan (McTernan ym., 2001; Mikelson ym., 2015; Vanessa E Murphy ym., 2002; Shams ym., 1998) sekä ennenaikaiseen syntymään (Kajantie ym., 2003). Juuri 11 β -HSD2-aktiivisuuteen vaikuttaa myös äidin raskaudenaikainen stressi: entsyymien aktiivisuus vähenee, jolloin jo valmiiksi kohonneet äidin kortisolitasot pääsevät vapaammin sikiön verenkiertoon (Jahnke ym., 2021; O'Donnell ym., 2012; Welberg ym., 2005). Äidin stressi ei kuitenkaan ole ainut istukan aineenvaihduntaan vaikuttava tekijä.

1.1.3 Lakritsin yhteys sikiöaikaiseen ohjelmoitumiseen

Kuten aiemmin mainittiin, äidin raskaudenaikaisen lakritsin käytön on havaittu heikentävän istukan kykyä estää kortisolia päätyvästä sikiön verenkiertoon (Benediktsson ym., 1997). Lakritsin sisältämä glykyrritsiini (joskus myös glykyrritsiinihappo, lakritsihappo tai glysyrritsiini,) on lakritsikasvin (*Glycyrrhiza glabra*) juurissa esiintyvää ainetta, joka antaa lakritsille sen uniikin maun (Isbrucker & Burdock, 2006). Vuodesta 2016 sen käyttöä raskauden aikana ei Suomessa enää suositella (THL, 2016b, 2016a). Glykyrritsiinin haitallisuus sikiölle perustuu juuri sen kykyyn inhiboida 11 β -HSD2:n toimintaa istukassa, jolloin äidin verenkierron kortisoli pääsee istukan läpi sikiöön suoraan aktiivisessa muodossaan ja kohottaa sikiön veren kortisolipitoisuutta (Benediktsson ym., 1997).

Koska tiedämme liiallisen glukokortikoideille altistumisen vaikuttavan sikiöaikaiseen ohjelmoitumiseen ja myöhempään sairastavuuteen (Pesonen & Räikkönen, 2012; Seckl, 2004), voidaan glykyrritsiinin kulutuksella olettaa olevan samankaltaisia vaikutuksia lapsen kehitykseen kuin esimerkiksi äidin kokemalla stressillä (ks. esim. Rogers ym., 2020). Tutkimusnäyttöä glykyrritsiinin vaikutuksesta lapsen kehitykseen on toistaiseksi vasta yhdestä tutkimusprojektista – suomalaisesta *Glycyrrhizin in Licorice* (Glaku) -tutkimuksesta, mutta tulevaisuudessa tuloksia lienee odotettavissa myös uudemmissa pitkäaikaistutkimuksista (Kvist ym., 2022; Volqvartz ym., 2019). Seuraavaksi käydään läpi

tuloksia Glaku-tutkimusprojektista ja esitellään ensin tulokset glykyrritsiinin vaikutuksesta fyysiseen ja psyykkiseen kehitykseen ja myöhemmin vaikutukset lapsen neurokognitiiviseen kehitykseen.

1.1.3.1 Glykyrritsiinin vaikutus fyysiseen kehitykseen

Glykyrritsiinille ja sitä kautta kortisolille altistuminen vaikuttaa olevan yhteydessä sikiön kehitykseen kohdussa: runsas glykyrritsiinin kulutus lyhentää raskauden kestoa (Strandberg ym., 2001). Vuonna 1998 Suomessa syntyneitä vauvoja ja heidän äitiensä lakritsinkäyttöä tutkivassa Glycyrrhizin in Licorice (Glaku) -seurantatutkimuksessa on seurattu ikäryhmän kehitystä ja vertailtu tätä äitien synnytyslaitoksella retrospektiivisesti arvioimaan lakritsin ja sen sisältämän glykyrritsiinin kulutukseen (Strandberg ym., 2001). Vauvat, joiden äidit kuluttivat paljon (yli 500 mg/viikko) glykyrritsiiniä raskauden aikana, syntyivät todennäköisemmin ennen viikkoa 38 kuin vähemmän glykyrritsiinille altistuneet sikiöt (Strandberg ym., 2001). Vaikutus keskimääräiseen raskauden kestoon oli pieni, mutta kaksinkertaisti riskin synnyttää ennen 38 viikkoa (Strandberg ym., 2001). Koska ennenaikaisesti syntyneitä ei aineistossa juuri ollut, tutkittiin yhteyttä raskauden kestoon myös asetelmalla, jossa koeryhmäksi valittiin ennenaikaiseksi syntyneitä lapsia (n = 95), joita verrattiin täysaikaisiin (n = 107) (Strandberg ym., 2001). Myös tässä tutkimuksessa riski ennenaikaiseen synnytykseen oli korkeampi glykyrritsiinille altistuneilla, erityisesti ennen 34 raskausviikkoa syntyneillä yhteys glykyrritsiinille altistumiseen oli merkitsevä (Strandberg ym., 2002). Ennenaikaisena syntyminen on merkittävä tekijä esimerkiksi neurokognitiivisen kehityksen näkökulmasta: jokainen lisäviikko raskauden kestossa aina raskausviikoille 40-41 saakka on yhteydessä lapsen kehittyneempiin kognitiivisiin taitoihin läpi lapsuuden (Gleason ym., 2022).

Sillä, miten paljon äiti kuluttaa glykyrritsiiniä raskauden aikana ei kuitenkaan näytä olevan yhteyttä vauvan syntymäpainoon (Räikkönen ym., 2010; Strandberg ym., 2001). Sen sijaan korkeampi glykyrritsiinin kulutus vaikuttaa kuitenkin liittyvän lapsen painoon myöhemmin (Räikkönen ym., 2017). Kun samoja vuonna 1998 syntyneitä lapsia seurattiin 12-vuotiaina (n = 378), huomattiin suuremmissa määrin (> 500 mg/vko) glykyrritsiinille altistuneilla tytöillä puberteetin alkavan aikaisemmin, heidän olevan pidempiä, painavampia ja heidän painoindeksinsä oli suurempi kuin matalan altistuksen (<249 mg/vko) ryhmässä (Räikkönen ym., 2017). Samanlaista yhteyttä ei ollut nähtävissä pojilla

(Räikkönen ym., 2017). Tulokset ovat merkittäviä myös psykologiselta kannalta, sillä aiempi puberteetti tytöillä ennustaa esimerkiksi masennusoireita (Joinson ym., 2012).

Glykyrritsiinin vaikutuksesta lapsen fyysiseen kehitykseen näkyy viitteitä myös aivokemiallisella tasolla. Glaku-tutkimuksen 8-vuotisseurannassa altistuminen äidin kohonneelle raskaudenaikaiselle kortisolitasolle, jolle sikiö altistuu tavallista enemmän äidin lakritsin syönnin takia, näkyi lapsen stressin säätelyyn liittyvän HPA-akselin toiminnassa (Räikkönen ym., 2010). Tässä tutkimuksessa 321 lapsen syljen kortisolipitoisuudet mitattiin aamulla sekä sosiaalista stressiä aiheuttavan kokeen aikana. Lasten syljen kortisolipitoisuudet olivat aamuisin sekä stressitilanteessa korkeampia niillä, jotka olivat raskauden aikana altistuneet suuremmalle määrälle glykyrritsiiniä (>500 mg/vko) verrattuna alle 249 mg viikossa altistuneille (Räikkönen ym., 2010). HPA-akseli siis näyttää olevan alttiina sikiöaikaisen ympäristön vaikutuksille, mikä voi näkyä myöhemmässä elämässä haavoittuvaisuutena stressireaktiolle (Räikkönen ym., 2010). Toisaalta puberteetti-ikäisenä, keskimäärin 12,5-vuotiaana, aineiston lasten (n = 378) HPA-akselin toiminnassa syljen kortisolista mitattuna ei näkynyt eroja päivän aikana mitatussa kortisolitasossa eri määrin glykyrritsiinille altistuneiden välillä, mutta tässä tutkimusvaiheessa ei enää mitattu stressitilanteen vaikutusta (Räikkönen ym., 2017). Tutkijat arvelivat myös, että yksilöiden väliset suuret vaihtelut puberteetin aikana saattavat selittää mahdollisten pienten erojen jäämistä piiloon (Räikkönen ym., 2017).

1.1.3.2 Glykyrritsiinin vaikutus psykiatriseen oireiluun

Samasta pitkittäistutkimusaineistosta on saatu tietoa myös äidin lakritsin kulutuksen vaikutuksista psykiatriseen oireiluun. Glaku-tutkimuksen 8-vuotisseurannassa, johon osallistui 321 lasta, huomattiin, että lapsilla, jotka olivat altistuneet raskauden aikana suuremmille määrille glykyrritsiiniä (> 500 mg/vko), esiintyi äitien arvioimana enemmän ekternalisoivia oireita, sääntöjen rikkomista ja aggressio-ongelmia sekä tarkkaavuusongelmia kuin vähän tai ei yhtään glykyrritsiinille altistuneille (< 249 mg/vko) (Räikkönen ym., 2009). Äidit arvioivat lapsen oireilua Child Behavior Checklistin avulla. Tarkkaavuusoireilua oli nähtävissä myös myöhemmin: 12,5 vuoden iässä (n = 378) eniten glykyrritsiinille altistuneet ylittivät todennäköisemmin tarkkaavuushäiriömittarilla klinisen rajan kuin matalan altistuksen ryhmän nuoret ja riski tähän oli yli kolminkertainen verrattuna matalan altistuksen ryhmään (Räikkönen ym., 2017). Glykyrritsiinille altistuminen voi siis lisätä lasten käytösoireita sekä neuropsykiatrista

oireilua. Tulokset ovat samansuuntaisia kuin Rogersin meta-analyysissä: myös raskaudenaikainen masennus ja ahdistus ennustavat lapsen sosioemotionaalisia ongelmia, kuten eksternalisoivia käytösoireita (Rogers ym., 2020).

1.2 Neurokognitiivinen kehitys

Kognitiivisilla toiminnoilla tarkoitetaan tiedonkäsittelyn toimintoja kuten päättelytaitoja, toiminnanohjausta, muistia, kielen käyttöön ja ymmärtämiseen liittyviä taitoja, havaitsemista, tiedonkäsittelyn nopeutta ja oppimista (Deary ym., 2010). Toimintoja voidaan jakaa myös kielellisiin ja ei-kielellisiin, ja osa-alueiden alla voidaan erottaa vielä spesifimpiä taitoja. Kognitiivisen toiminnan eri osa-alueet kuitenkin korreloivat keskenään, ja henkilöt, jotka suoriutuvat yhdellä alueella hyvin, pärjäävät yleensä hyvin myös muilla osa-alueilla. Tätä ilmiötä on selitetty taustalla vaikuttavalla yleisellä älykkyystekijällä ”g-faktori” (Deary ym., 2010). Erojen kognitiivisissa toiminnoissa ajatellaan siis heijastavan pohjimmiltaan eroja älykkyydessä.

Kognitiivisella kyvykkyydellä tai älykkyydellä (termejä käytetään usein rinnakkain) on monia suotuisia vaikutuksia yksilön elämään. Meta-analyysitason tutkimuksissa on huomattu korkeamman kognitiivisen kyvykkyyden esimerkiksi vähentävän kuolleisuutta (Calvin ym., 2011) sekä ennustavan korkeampaa sosioekonomista asemaa ammatillisesta, akateemisesta ja taloudellisesta näkökulmasta katsottuna (Strenze, 2007). Yhteys parempaan koulumenestykseen näkyy jo lapsuudessa: lapsen kognitiivisen suoriutumisen ja kouluarvosanojen välillä on voimakas positiivinen yhteys (Roth ym., 2015). Kouluiässä arvioitu korkeampi kognitiivinen taso on myös yhteydessä vähäisempiin mielenterveysongelmiin aikuisuudessa (Koenen ym., 2009).

Kognitiivisia kykyjä voidaan tutkia jo varhaislapsuudesta asti: esimerkiksi Bayley Scales of Infant and Toddler Development -menetelmällä voidaan arvioida muun muassa vauvan kognitiivista kehitystasoa jo kuukauden ikäisenä (Weiss ym., 2010). Kyseinen testi ei kuitenkaan ole puhtaasti kognitiivinen kykytesti, vaan mittaa lapsen kehitystasoa laaja-alaisemmin. Erityisesti pikkulasten kykyjen kehittymisestä puhuttaessa viitataan usein vain kehitykseen tai käytetään termiä *neurodevelopment*, kun taas termejä *kognitiivinen* tai *älykkyyys* käytetään tyypillisemmin puhuttaessa vanhempien lasten suoriutumisesta (Vohr, 2010). Neurodevelopment-termin ajatellaan usein sisältävän laaja-alaisemman hermostollisten toimintojen kehittymisen, ja näin ollen kattavan kognitiivisen ja kielen kehityksen lisäksi myös esimerkiksi motoriset taidot. Koska sanasto kehitystason testeille

ei ole suomen kielessä täysin vakiintunutta, käytetään tässä pro gradu -tutkielmassa termiä ”neurokognitiivinen kehitys” kattamaan kehityksen osa-alueet, joita pienten lasten kehitystason testeillä tyypillisesti tutkitaan. Näitä ovat tyypillisesti kognitiiviset kyvyt, kielelliset kyvyt sekä motoriset kyvyt. Osa kehitystason arviointimenetelmistä sisältää myös sosioemotionaalisen kehityksen osion tai muita käyttäytymiseen liittyviä osoita (ks. taulukko: Del Rosario ym., 2021)

Yksi tapa, jolla lapsen neurokognitiivista kehitystä voidaan arvioida, on tutkia ikää, jossa lapsi saavuttaa *kehityksellisiä virstanpylväitä* (engl. developmental milestones). Tällaisia virstanpylväitä ovat esimerkiksi seisomaan oppiminen tai lauseiden muodostaminen, ja usein tutkimuskontekstissa kehitysvaiheita on luokiteltu eri kategorioihin, kuten kielelliset taidot sekä hieno- ja karkeamotoriset taidot. Virstanpylväiden tutkimiseen perustuvat tässäkin tutkielmassa käytetyt menetelmät Ages and Stages Questionnaire (Squires ym., 1999) sekä Bayley Scales of Infant and Toddler Development (Weiss ym., 2010).

Motoristen taitojen ja muiden ajattelun taitojen rinnastaminen pohjautuu ajatukseen siitä, että varhaislapsuudessa eri toiminnot kehittyvät hyvin tiiviissä suhteessa toisiinsa.

Motoristen taitojen ja ajattelun yhteys on vahvasti läsnä jo Piaget’n kognitiivisen kehityksen teoriassa (Piaget & Cook, 1952). Erityisesti ensimmäisten ikävuosien kehitystä kuvaavassa sensomotorisessa vaiheessa näitä kahta ei Piaget’n teorian mukaan voida edes erotella (Piaget & Cook, 1952). Vaikka kaikkien motorisen ja kognitiivisen kehityksen osa-alueiden välillä ei ole havaittu korrelaatioita, vaikuttaa kuitenkin siltä, että kognitiivinen kehitys ja motorinen kehitys eivät ole täysin irrallisia toisistaan erityisesti alle puberteetti-ikäisillä lapsilla ja nuorilla (van der Fels ym., 2015). Samanlaisia viitteitä on löydetty myös taaperoikäisten kehityksestä (Veldman ym., 2019).

Motoristen taitojen sekä muiden kehityksellisten virstanpylväiden on havaittu ennustavan myös kognitiivista kyvykkyyttä myöhemmin. Mitä aiemmin lapsi oppii erityisesti kielellisiä ja sosiaalisia taitoja, sitä paremmin hän suoriutuu myöhemmin älykkyysosamäärää tutkittaessa (Flensburg-Madsen & Mortensen, 2018; Murray ym., 2007; Peyre ym., 2017). Myös motoristen taitojen saavuttamisikä ennustaa tulevaa kognitiivista suoriutumista (Murray ym., 2007) ja voi vaikuttaa positiivisesti myös toiminnanohjaukseen (Murray ym., 2006). Lapsuuden kehitykselliset virstanpylväät, kuten myöhemmin mitattu kognitiivinen kyvykkyys, ovat yhteydessä myös koulutustasoon: vauvaiän nopeammat oppijat menestyvät todennäköisesti paremmin akateemisesti niin nuoruudessa kuin aikuisiällä,

riippumatta perheen sosioekonomisesta asemasta (Rantakallio ym., 1985; Taanila ym., 2005).

Kaiken kaikkiaan varhaisella kehityksellä on merkitystä yksilön kannalta myös lapsuuden jälkeen, sillä yksilön kognitiivinen kykytaso näyttää pysyvän verrattain samanlaisena läpi elämän (Deary ym., 2000; Gow ym., 2011). Arvioon kykytason pysyvyydestä vaikuttavat kuitenkin arviointiajankohdat: kun vertaillaan ensimmäisen kahden vuoden aikana saavutettuja taitoja eri aikapisteissä, on näillä kehitysvaiheiden saavuttamisilla kyllä yhteys myöhempään älykkyyteen esikouluiässä, mutta ennustusarvo kasvaa merkittävästi vasta kahden vuoden iässä (Peyre ym., 2017). Sama ilmiö on nähtävillä myös ikävuosien 1-17 välisissä yhteyksissä: ajallisesti lähempänä olevat arviot ovat voimakkaammassa yhteydessä toisiinsa ja taaperoikäisen kehitystaso ennustaakin vauvaikäistä paremmin tulevaa älykkyysosamäärää (Yu ym., 2018). Laajoissa tutkimuksissa skotlantilaisista ikäluokista on taas saatu ikävuosina 11 ja 70 sekä 11 ja 87 mitatun kognitiivisten suoriutumisten väliseksi korrelaatioiksi .66 ja 0.51, korrelaation pienentyessä ihmisten ikääntyessä (Deary ym., 2000; Gow ym., 2011). Näin ollen lapsuuden kehitystason tutkiminen antaa tietoa myös pidemmällä aikavälillä.

1.3 Glukokortikoidien vaikutus neurokognitiivisen kehityksen sikiöaikaiseen ohjelmoitumiseen

Kuten aiemmin mainittiin, sekä äidin stressi että lakritsin syönti vähentävät istukan 11β -HSD2-entsyymin aktiivisuutta ja kohottavat sikiön veren kortisolipitoisuuksia (Benediktsson ym., 1997; Jahnke ym., 2021; O'Donnell ym., 2012). Voimme siis olettaa näillä olevan samansuuntaisia vaikutuksia myös neurokognitiiviseen kehitykseen. Koska näyttöä äidin raskaudenaikaisen glykyrritsiinin käytöstä ja sen vaikutuksesta lapsen myöhempään neurokognitiiviseen kehitykseen on toistaiseksi vasta yhdestä tutkimusprojektista (Räikkönen ym., 2009, 2017), tarkastellaan tässä tutkielmassa ensin laajemmin tutkittua ilmiötä, äidin stressin vaikutusta sikiöaikaiseen ohjelmoitumiseen.

1.3.1 Äidin raskaudenaikaisen stressin vaikutus lapsen neurokognitiiviseen kehitykseen

Raskauden aikana koetun stressin, masennuksen tai ahdistuksen vaikutuksista on kertynyt meta-analyysitason näyttöä, jonka perusteella raskaudenaikaisella stressillä vaikuttaa olevan ainakin lievä heikentävä vaikutus lapsen neurokognitiiviseen kehitykseen. Tulokset

ovat kuitenkin vaihtelevia sen mukaan, miten ja milloin raskaudenaikaista stressiä ja lapsen kehitystä on arvioitu (Rogers ym., 2020; Tarabulsky ym., 2014).

Kun stressiä arvioidaan laajemmin joko masennus-, ahdistus- tai stressioireina, vaikuttaa suurempi stressin määrä heikentävän sikiön myöhempää neurokognitiivista kehitystä (Rogers ym., 2020; Tarabulsky ym., 2014). Lineaariset yhteydet ovat kuitenkin voimakkuudeltaan pieniä, vaikkakin tilastollisesti merkitseviä: Tarabulsyn ja kumppaneiden meta-analyysiin mukaan lapsen neurokognitiivisten kykyjen ja äidin stressin välillä on heikko, negatiivinen yhteys (Tarabulsky ym., 2014), mikä on linjassa myös Rogersin ja kumppaneiden tulosten kanssa (Rogers ym., 2020). Tässä uudemmassa meta-analyysissä yhteyttä tarkennettiin kehityksen eri osa-alueiden näkökulmasta: äidin raskaudenaikaisella stressillä oli heikko, negatiivinen yhteys kognitiiviseen ja kielelliseen kehitykseen muttei motoriseen kehitykseen (Rogers ym., 2020). Myöskään kognitiivisen suoriutumisen eri alapiirteisiin äidin stressillä ei havaittu yhteyttä, mutta näitä tarkasteltiin vain muutamassa meta-analyysin tutkimuksessa (Rogers ym., 2020).

Raskaudenaikaisen stressin ja lapsen neurokognitiiviseen suoriutumisen välisessä yhteydessä on nähtävissä ajallista pysyvyyttä läpi lapsuuden (Rogers ym., 2020). Tämä on linjassa myös aiemmin esitellyn näytön kanssa siitä, että kognitiivisessa tasossa on merkittävää ajallista pysyvyyttä (Deary ym., 2000; Gow ym., 2011).

Ei ole täysin selvää, millainen vaikutus eri raskauden vaiheissa esiintyvällä stressillä on lapsen neurokognitiiviseen kehitykseen. Tämänhetkinen tutkimusnäyttö sikiöaikaisesta ohjelmoitumisesta antaa ymmärtää, että koko raskausaika on ainakin jonkin lopputuleman kannalta haavoittuvaista aikaa sikiön kehityksen näkökulmasta, sillä sikiön eri toiminnot kehittyvät eri aikoina (ks. esim. katsaus: Van den Bergh ym., 2020). Meta-analyysissä stressin vaikutuksista ei olla kuitenkaan onnistuttu erottamaan eri kolmannesten vaikutusta: Tarabulsyn ja kumppaneiden meta-analyysissä raskauden eri kolmanneksissa koettu stressi ei vaikuttanut eri tavoin lapsen kognitiiviseen kehitykseen (Tarabulsky ym., 2014). Toisaalta tutkimuksista puuttuivat lähes kokonaan arviot ensimmäisen kolmanneksen aikaisesta stressistä, eivätkä kaikki äidin stressin mittarit heijastaneet välttämättä arvion kohteena ollutta raskauskolmannesta vaan sen sijaan arviointihetkeä (Tarabulsky ym., 2014). Ensimmäisen kolmanneksen aikaisen stressin arvioiminen on raskausajan tutkimuksissa hyvin vaikeaa, sillä usein äidit rekrytoidaan tutkimuksiin vasta raskauden myöhemmissä vaiheissa. Näin ollen vertailua onkin tehty usein vasta 12 raskausviikon jälkeen ja vertailtu esim. raskauden alku- ja loppupuolta.

Toisaalta on myös viitteitä siitä, että esimerkiksi raskaudenaikaisia masennusoireita ilmenee hyvin tasaisesti läpi raskauden, mikä myös tekee eri kolmannesten erottelusta haasteellista. Suomalaisessa PREDO-aineistosta tehdyssä tutkimuksessa äitien (n=2 231) raskaudenaikaista masennusta pyrittiin mittaamaan läpi raskauden äitien täyttämällä itsearvioinneilla kahden viikon välein ensimmäisen kolmanneksen jälkeen (Tuovinen ym., 2018). Mittausten väliset korrelaatiot olivat hyvin korkeita, eikä eri kolmannesten välisiä eroja vertailtu. Vaikuttaa kuitenkin siltä, että mitä useammassa raskauskolmanneksessa äidillä esiintyi masennusoireita, sitä hitaammin lapsi saavutti kehityksellisiä virstanpylväitä (Tuovinen ym., 2018). Myös tämä tutkimus tukee meta-analyysien (Rogers ym., 2020; Tarabulsky ym., 2014) havaintoa siitä, että äidin raskaudenaikainen masennus heikentää lapsen kognitiivista kehitystä.

Meta-analyysitason näyttöä stressin vaikutuksesta raskauden eri vaiheissa ei tiettävästi siis ole. Yksittäisissä tutkimuksissa on kuitenkin huomattu äidin stressin ja kielteisten elämäntapahtumien vaikuttavan voimakkaammin raskauden varhaisvaiheissa kuin loppuraskaudessa ainakin lapsen tarkkaavuuden säätelyyn (Gutteling ym., 2006; Van Den Bergh & Marcoen, 2004) ja kognitiiviseen suoriutumiseen (Laplante ym., 2004; Van Den Bergh ym., 2005) sekä kielen kehitykseen (Laplante ym., 2004). Tämä voi liittyä siihen, että kaikissa raskauksissa raskauden loppua kohden äidin kortisolitasot nousevat ja 11 β -HSD2-aktiivisuus laskee, jolloin enemmän kortisolia päätyy sikiön verenkiertoon (Giannopoulos ym., 1982; V. E. Murphy & Clifton, 2003). Saattaa siis olla, että raskauden lopussa äidin stressistä johtuvat korkeammat kortisolitasot eivät aiheuta samalla tavalla haittaa kuin varhaisemmissa vaiheissa, jolloin korkeampi 11 β -HSD2-aktiivisuus tavallisesti suojelee sikiötä kortisolilta. Tätä ajatusta tukevat myös tulokset, joiden mukaan erityisesti loppuraskaudessa äidin kohonneen kortisolin olisi yhteydessä jopa parempaan neurokognitiiviseen suoriutumiseen (Davis ym., 2017; Davis & Sandman, 2010) ja motoriseen kehitykseen (Caparros-Gonzalez ym., 2019). Toisaalta Davisin ja kumppaneiden tulokset ovat peräisin pienestä, matalan riskin aineistosta, missä äidin masennus ja ahdistusoireet eivät olleet yhteydessä mitattuihin kortisolitasoihin. Äidin varhaisraskauden ahdistusoireet kuitenkin vaikuttivat heikentävästi lapsen kehitykseen (Davis & Sandman, 2010). Optimaalisesti loppuraskaudessa kohoava äidin kortisoli voi siis olla hyödyllistä lapsen kehityksen kannalta, mikäli se ei nouse liiallisesti.

Toisaalta myös päinvastaisia tuloksia on, eli loppuraskaускаan ei vaikuta olevan merkityksetön neurokognitiivisen kehityksen kannalta. Erityisesti motorinen kehitys

vaikuttaa olevan haavoittuvainen raskauden loppupuolella: luonnonkatastrofille altistuminen raskauden loppuvaiheessa vaikuttaa lapsen motoriseen kehitykseen enemmän kuin raskauden alussa (Cao ym., 2014; Simcock ym., 2016). Myös tavallisemmille stressaaville elämäntapahtumille altistuminen vaikuttaa lapsen motoriseen kehitykseen enemmän loppu- kuin alkuraskaudessa (Grace ym., 2016). Syyksi on ehdotettu sitä, että motoriikan kannalta tärkeä aivokuori kehittyy vasta raskauden viimeisessä kolmanneksessa (Gramsbergen, 2003).

Neurokognitiivisen kehityksen eri osa-alueet voivat siis häiriintyä eri tavoin eri raskauden ajankohtiin osuvasta kortisolitasojen kohoamisesta. Todennäköisintä onkin, että koko raskausaika on yksi herkkyykskausi lapsen kehityksen näkökulmasta, eikä missään vaiheessa ilmenevä stressi tai muu kortisolitasoja kohottava tapahtuma ole toivottavaa. Aiheesta tarvitaan kuitenkin enemmän tietoa.

1.3.2 Äidin raskaudenaikaisen lakritsin käytön vaikutus lapsen neurokognitiiviseen kehitykseen

Kuten glukokortikoideilla ja äidin raskaudenaikaisella stressillä, myös raskaudenaikaisella glykyrritsiinille altistumisella näyttää olevan vaikutusta lapsen myöhempään neurokognitiiviseen suoriutumiseen (Räikkönen ym., 2009, 2017). Aiemmin kuvatun Glaku-tutkimuksen 8-vuotisseurannassa (n=321) tutkittiin äidin raskaudenaikaisen lakritsinkäytön vaikutusta 8-vuotiaiden lasten kognitiiviseen kehitykseen seuraavilla menetelmillä: WISC-III:n osatestit sanavarasto, samankaltaisuudet, kuutiotehtävät ja merkintunnistus, Beery Developmental Test of Visual-Motor Integration sekä narratiivisen muistin osatesti NEPSY-II -patteristosta (Räikkönen ym., 2009). Kun äidit jaettiin kolmeen ryhmään lakritsin kulutuksen mukaan, eniten glykyrritsiiniä kuluttaneiden (> 500 mg/vk) äitien lapset suoriutuivat heikommin sekä kielellistä että visuospatiaalista päättelytaitoa vaativista tehtävistä, sekä narratiivisen muistin tehtävistä kuin vähiten tai ei yhtään lakritsia syöneiden äitien lapset (Räikkönen ym., 2009). Vaikutukset kognitiiviseen suoriutumiseen näyttävät olevan lineaarisesti riippuvaisia lakritsin määrästä (Räikkönen ym., 2009). Tulokset pysyivät merkitsevinä myös useiden keskeisten sosiodemografisten ja perinataalisten tekijöiden kontrolloinnin jälkeen.

Ryhmien välillä näkyy samanlaisia eroja kognitiivisessa suoriutumisessa myös keskimäärin 12,5 vuoden iässä (Räikkönen ym., 2017). Tällöin neurokognitiiviset tutkimukset tehtiin 378 lapselle, joiden äitien lakritsin kulutusta oli kartoitettu synnytyslaitoksella.

Kognitiivisia kykyjä mitattiin tällöin WISC-III:n osatesteillä sanavarasto, samankaltaisuudet, kuutiotehtävät ja kuvien järjestäminen sekä NEPSY-II:n osatesteillä sanojen keksiminen, kuvioiden keksiminen, kertomuksen oppiminen, nimien oppiminen ja mieleenpalauttaminen, kasvojen tunnistaminen ja mielenteoria. Toiminnanohjausta arvioitiin Trail Making Testin, Wisconsin Card Sorting Testin ja Continuous Performance Test II (CPT-II):n avulla.

Eniten glykyrritsiinille altistuneet saivat merkittävästi vähemmän pisteitä sekä WISC-II:n yleisen älykkyyden, kielellisen osan ja suoritusosan alaskaaloista, sekä osatesteissä sanavarasto ja samankaltaisuudet. Heidän älykkyydosamääränsä oli keskimäärin yli 7 standardipistettä matalampi kuin matalan altistuksen ryhmällä (Räikkönen ym., 2017). Tämä tulos pysyi merkitsevänä myös useiden keskeisten sosiodemografisten ja perinataalisten tekijöiden kontrolloinnin jälkeen (Räikkönen ym., 2017). NEPSY-II osalta eroa ryhmien välillä näkyi sanojen tuottamisessa sekä kasvomuistissa, mutta erot narratiivisessa muistissa eivät pysyneet merkitsevinä kovariaattien huomioimisen jälkeen (Räikkönen ym., 2017). Ryhmien välillä ei ilmennyt eroja toiminnanohjauksessa tai mielenteorian tehtävissä suoriutumisen. Yleistä älykkyyttä mitattiin tässä WISC-III:n lyhennetyllä versiolla, mutta testipatteristossa oli kuitenkin mukana laajasti eri kognitiivisia toimintoja, joten tuloksia voidaan pitää merkittävinä ja ne kattavat hyvin kognitiivisen kehityksen eri osa-alueet.

Glaku-tutkimus on tarjonnut ainutlaatuista tietoa äidin kuluttaman lakritsin määrän vaikutuksista lapsen neurokognitiiviseen kehitykseen. Suurissa määrin glykyrritsiinille raskauden aikana altistuminen sekä tämän myötä altistuminen korkeammille kortisolipitoisuuksille näyttääkin siis vaikuttavan lapsen kognitiiviseen kehitykseen sen eri osa-alueilla (Räikkönen ym., 2009, 2017). Glykyrritsiinialtistus näyttää heikentävän sekä kielellisiä että ei-kielellisiä toimintoja ja vaikuttavan kokonaisälykkyydosamäärään heikentävästi. Myös glykyrritsiinin heikentävästä vaikutuksesta narratiiviseen muistiin on alustavaa näyttöä.

Glaku-tutkimuksen rajoitteena on se, että lakritsin syöntiä on arvioitu vasta synnytyslaitoksella retrospektiivisesti, mikä voi vaikuttaa glykyrritsiinialtistuksen arvion luotettavuuteen. Tutkimuksen aineistossa ei myöskään ole ollut mahdollista vertailla eri raskauden vaiheiden vaikutusta lapsen kehitykseen.

1.4 Tutkimuskysymykset

Tässä tutkielmassa tarkastellaan äidin raskaudenaikaisen lakritsin käytön ja sen sisältämän glykyrritsiinin määrän vaikutusta lapsen neurokognitiiviseen kehitykseen. Aiemman tutkimusnäytön perusteella glykyrritsiini on yhteydessä heikompaan neurokognitiiviseen suoriutumiseen nuoruusiässä, joten kognitiivisen tason pysyvyyden näkökulmasta yhteyden voidaan olettaa näkyvän jo lapsen ollessa taaperoikäinen. Koska varhaislapsuuden kognitiivisen tason yhteys myöhempään lapsuuteen ja nuoruuteen voimistuu lapsen siirtyessä vauvaiästä taaperoikään (Peyre ym., 2017; Yu ym., 2018), voi olla, että myös nuoruusiässä havaittu matalampi kehitystaso näkyy voimakkaammin 3-vuotiaana kuin 1–2-vuotiaana. Raskauden eri vaiheissa kulutetun glykyrritsiinin vaikutuksista ei kuitenkaan ole tietoa, minkä takia hypoteesia tutkimuskysymykseen eri raskauden vaiheiden osalta ei voida asettaa.

Tutkimuskysymys 1: Onko äidin raskaudenaikainen glykyrritsiinin kulutus yhteydessä lapsen neurokognitiiviseen kehitykseen 1–2- ja 3-vuotiaana?

Hypoteesi 1: Äidin raskaudenaikainen glykyrritsiinin kulutus on negatiivisessa yhteydessä lapsen neurokognitiiviseen kehitykseen jo taaperoikäisenä. Aiheesta ei ole suoraan tutkimusnäyttöä, sillä pienten lasten kehitystä ja glykyrritsiinin kulutusta ei ole aiemmin tutkittu, mutta näyttöä yhteydestä myöhemmin kouluiässä on. Muun tutkimuksen perusteella voidaan kuitenkin olettaa yhteyden ilmenevän todennäköisemmin 3-vuotiaana kuin 1–2-vuotiaana

Tutkimuskysymys 2: Riippuuko glykyrritsiinin vaikutus lapsen neurokognitiiviseen kehitykseen siitä, missä vaiheessa raskautta sikiöaikainen altistus on tapahtunut?

Tutkimuskysymykseen 2 ei voida asettaa hypoteesia, sillä raskauden vaiheiden vaikutuksista liittyen glykyrritsiinin kulutukseen ei toistaiseksi ole vielä lainkaan tutkimusta. Alustava näyttö liittyen äidin raskaudenaikaiseen stressiin ja lapsen kehitykseen on myös ristiriitaista.

2 Menetelmät

2.1 Tutkittavat

Tutkittavat ovat osa ITU (InTraUterine sampling in early pregnancy) –tutkimuksen osallistujista. Prospektiivisen tutkimushankkeen tarkoituksena on tarkastella sikiöaikaisten ympäristötekijöiden kuten vanhemman ravitsemuksen, stressaavien elämäntapahtumien, infektioiden, sydän- ja verisuonisairauksien sekä lääketieteellisten toimenpiteiden mekanismeja ja vaikutuksia lapsen terveyteen (Kvist ym., 2022).

Alkuperäisessä otoksessa oli mukana 943 Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin alueella asunutta naista puolisoineen sekä lapsineen, jotka syntyivät 2012 ja joulukuun 2017 välillä. Raskaana olevia rekrytoitiin ensin vapaaehtoisen 21-trisomian seulonnan kautta raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana. Noin 95 % raskaana olevista suomalaisista naisista osallistuu tähän seulontaan (Hautala ym., 2019). Osa ohjautuu ensimmäisen seulonnan perusteella kromosomipoikkeaman jatkotutkimuksiin, joihin kuuluu joko istukkanäyte (CVS), lapsivesipunktio (amniocentesis, AC) tai äidin laskimoverinäyttestä tehtävä NIPT-testi (Non Invasive Prenatal Test).

Tutkimukseen osallistuneet äidit jakautuvat kahteen ryhmään. Ensimmäiseen kuuluvat äidit, jotka saivat ensimmäisen sikiöseulonnan kautta positiivisen tuloksen sikiön 21-trisomiasta, minkä seurauksena he kävivät jatkotutkimuksissa (CVS-, AC tai NIPT-testi), josta saivat negatiivisen tuloksen. Kromosomipoikkeaman jatkotutkimuksiin osallistuneista naisista 544 synnytti elävän lapsen ilman kromosomipoikkeamaa. Verrokkiryhmäksi rekrytoitiin 399 raskaana olevaa naista, jotka saivat ensimmäisestä seulonnasta negatiivisen tuloksen eivätkä näin ollen osallistuneet jatkotutkimuksiin. Tämä jako mahdollistaa tulevaisuudessa stressaavan elämäntapahtuman, positiivisen tuloksen 21-trisomian seulonnasta sekä jatkotutkimusten vaikutusten tarkastelun lapsen kehitykseen. Tarkempi kuvaus tutkimukseen osallistuvista on saatavilla ITU kohorttiprofiilista (Kvist ym., 2022).

Raskauden aikana ja synnytyksen jälkeen äideiltä kerättiin hyvinvointitietoja sekä biologisia näytteitä. 65 % äideistä (n = 614) arvioi raskauden aikana omaa glykyrritsiinin kulutustaan vähintään yhdessä mittausajankohdassa. Raskauden jälkeen perheisiin oltiin uudelleen yhteydessä tutkimuksen 1–2-vuotisseurannassa, jossa 61 % (n = 598) alkuperäiseen otokseen kuuluneista vanhemmista arvioi lapsen kehityksellisiä

virstanpylväitä. Lapsen ollessa noin kolmevuotias, 63 % (n = 621) alkuperäisen otoksen perheistä osallistui koulutetun psykologian opiskelijan toteuttamaan neurokognitiiviseen tutkimukseen.

ITU-tutkimushanke on Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin eettisen toimikunnan hyväksymä ja noudattaa Helsingin julistusta. Kaikki osallistujat ovat antaneet kirjallisen suostumuksensa tutkimukseen osallistumiselle jokaisessa seurannan vaiheessa (Kvist ym., 2022).

2.1.1 Otokoko, puuttuvat arvot ja katoanalyysi

Tässä pro gradu -tutkielmassa on kaksi otosta: 1–2-vuotisseuranta (n = 516) sekä 3-vuotisseuranta (n = 476). Molemmissa ikävaiheissa otoksiin valittiin ne äiti–lapsi-parit, joilta oli tiedossa äidin raskaudenaikainen arvio glykyrritsiinin kulutuksesta vähintään yhdestä kolmesta arviointiajankohdasta. Tämän lisäksi 1–2-vuotisseurannassa otoksesta poistettiin ne äiti–lapsi-parit, joilta ei ollut arviota neurokognitiivisesta kehityksestä yhdessäkään Ages and Stages -kyselyn alaskaalassa (Squires ym., 1999). Tämän otoksen lopulliseksi kooksi valikoitui näin n = 516.

3-vuotisseurannan otokseen valittiin myös ne, joilla oli tietoa raskaudenaikaisesta glykyrritsiinin kulutuksesta ja joille oli lisäksi tehty kolmevuotiaana neurokognitiivinen tutkimus. Vaatimuksena oli myös, että BSID-III neurokognitiivisesta tutkimuksesta oli saatu luotettava arvio vähintään yhdestä alaskaalasta (kognitiivinen, kielellinen ymmärtäminen, kielellinen tuottaminen, hienomotorinen tai karkeamotorinen). Tämän otoksen koko on n = 476. Tarkemmat alaotoskoot neurokognitiivisten mittarien alaskaalojen ja glykyrritsiiniarvioiden yhdistelminä on esitetty taulukossa 1.

Puuttuvia arvoja oli myös seuraavissa taustamuuttujissa (1–2-vuotisotos / 3-vuotisotos): äidin raskaudenaikaiset masennusoireet kolmessa mittauspisteessä (9.10–17.20 / 9.00–17.60 %) sekä äidin koulutus (0.60 / 0.80 %). Äidin raskauden aikaisen masennuksen puuttuvat arvot imputoitiin EM-imputointimenetelmällä (Musil ym., 2002). Äidin koulutustasoon lisättiin varmaksi todettuja arvoja, joista osa pääteltiin äidin ammatista ja yksi poimimalla tieto alimpaan koulutusryhmään kuulumisesta 3 v-kyselystä, jolloin puuttuvia arvoja jäi enää 0.20 / 0.40 %.

1–2-vuotisseurannan ja 3-vuotisseurannan otoksia vertailtiin niihin äiti–lapsi-pareihin (n = 394), jotka eivät päätyneet näihin otoksiin. Eri vertailuissa otokseen kuulumattomien

määrä vaihteli puuttuvien arvojen vuoksi. Vertailuissa tarkasteltiin ryhmien välisiä eroja glykyrritsiinin kulutuksessa, äitien iässä, koulutuksessa ja tupakoinnissa, äitien raskaudenaikaisissa masennusoireissa, äitien diagnosoitujen mielenterveyden häiriöiden määrässä, äitien raskaudenaikaisissa verenpaineongelmissa (sisältäen kroonisen verenpainetaudin, raskausmyrkytyksen ja kohonneen verenpaineen nykyraskaudessa), aiempien lasten määrässä ja lasten sukupuolijakaumassa sekä poikkesivatko lasten BSID-III tai ASQ-3-pistemäärät toisistaan.

1–2-vuotisseurannassa ryhmät poikkesivat glykyrritsiinin kulutuksessa toisistaan niin, että ne otokseen päätyvät äidit, jotka olivat kuitenkin arvioineet glykyrritsiinin kulutusta ($n = 69$), olivat ensimmäisessä mittausajankohdassa kuluttaneet enemmän glykyrritsiiniä (ka 167.46 mg/vko vs. 90.63, $F(1,509) = 8.713$, $p = .003$). Otoksen ulkopuolelle jäävät äidit ($n = 99$) olivat myös keskimäärin 1.5 vuotta vanhempia kuin otoksen äidit ($F(1,613) = 8.248$, $p < .001$). Äidit otoksen ulkopuolella olivat myös keskimäärin matalammin koulutettuja ($\chi^2(2) = 50.101$, $p < .001$) kuin 1–2-vuotisseurantaan osallistuneet.

3-vuotisseurantaan osallistuneet ja sen ulkopuolelle jääneet äidit eivät poikenneet glykyrritsiinin kulutuksessa. Myös tähän otokseen valikoituneet äidit ($n = 474$) olivat keskimäärin hieman korkeammin koulutettuja kuin otoksesta karsiutuneet äidit ($n = 336$) ($\chi^2(2) = 37.658$, $p < .001$). Lapset erosivat kielellisen tuottamisen perusteella niin, että otokseen päätyneet lapset ($n = 439$) suoriutuivat hieman paremmin kuin otoksesta karsiutuneet ($n = 88$) (ka 11.22 vs. 11.84, $F(1,525) = 8.531$, $p = .004$).

Taulukko 1. Tutkimuksen alaotoskoot neurokognitiivisten testien alaskaalojen ja glykyrritsiinin ajallisten arviointipisteiden sekä keskiarvokulutuksen ristiintaulukointina. Huomioitu puuttuvat arvot ja imputoidut äidin masennusoireet.

	< 22viikkoa	22–36 viikkoa	> 36 viikkoa	keskiarvo
1–2-vuotisseuranta				
Ongelmanratkaisu	439	465	479	512
Kommunikaatio	441	468	482	515
Omat ja sosiaaliset taidot	440	467	481	514
Hienomotoriikka	441	468	482	515
Karkeamotoriikka	441	468	482	515
3-vuotisseuranta				
Kognitiivinen (KOG)	400	428	440	470
Kielellinen ymmärtäminen (KY)	363	386	398	426
Kielellinen tuottaminen (KT)	370	395	411	437
Hienomotorinen (HM)	367	394	404	431
Karkeamotorinen (KM)	223	239	245	259

2.2 Tiedonkeruu- ja arviointimenetelmät

2.2.1 Glykyrritsiinin kulutus

Äidin glykyrritsiinin kulutusta kartoitettiin kolme kertaa raskauden aikana: alkuraskaudessa (arviointilomake täytettiin ennen 22 raskausviikkoa), keskiraskaudessa (arviointilomake täytettiin raskausviikoilla 22–36) ja loppuraskaudessa (arvioitiin viikon 36 jälkeen). Äidit listasivat näissä kolmessa aikapisteessä kaikki edeltävän kolmen kuukauden aikana käyttämänsä glykyrritsiiniä sisältävät tuotteet sekä kyseistä tuotetta nauttimansa määrän. Äidit saivat tätä varten avuksi kuvaston, missä oli valokuvattuna ja nimettynä Suomessa tällöin myynnissä olevia glykyrritsiiniä sisältäviä tuotteita, kuten makeisia, jäätelöitä sekä teetä. Tutkijoilla oli tiedossa valmistajilta kysytty tuotteiden glykyrritsiinipitoisuus.

Koska äidit arvioivat glykyrritsiinin kulutusta kokonaisuutena noin kolmen kuukauden/yhden raskauskolmanneksen ajalta, kun taas aiemmassa tutkimuskirjallisuudessa glykyrritsiinin kulutusta on tarkasteltu raskauden ajan

keskimääräisenä kulutuksena milligrammoina per viikko (Räikkönen ym., 2017; Strandberg ym., 2001), jaettiin arvioitu kokonaismäärä vertailukelpoisuuden vuoksi 13:lla.

2.2.2 Lapsen neurokognitiivinen kehitys

2.2.2.1 *Ages and stages -questionnaires -3 (ASQ-3):*

Lapsen kehitystasoa arvioitiin ensin äidin täyttämän arviointilomakkeen Ages and Stages questionnaires (3. painos) avulla (Squires ym., 1999). ASQ koostuu eri ikäryhmille kohdistetuista kyselyistä, joissa kartoitetaan ikäodotusten mukaisten taitojen saavuttamista. Kyselyssä on viisi alaskaalaa: kommunikaatio, omat ja sosiaaliset taidot, karkeamotoriikka, hienomotoriikka ja ongelmanratkaisu. Jokaista alaskaalaa kohden on kuusi osiota, josta annetaan joko 0, 5 tai 10 pistettä sen mukaan, osaako lapsi taidon, osaako toteuttaa sitä joskus vai eikö osaa vielä. Pisteet lasketaan yhteen alaskaaloissa, minkä jälkeen voidaan laskea kokonaiskehityksen summapistemäärä. Kyselyt täytettiin lapsen iän mukaan joko 18, 20, 22 tai 24 kuukauden iässä. Näistä 80.8 % täytettiin 18 kk iässä eli 1.5-vuotiaana.

Testin reliabiliteetti eri testauskertojen välillä on käsikirjan mukaan voimakas ja Cronbachin alfat alaskaalojen sisällä vaihtelevat välillä .51–.87, eli testin sisäinenkin reliabiliteetti on hyväksyttävä (Squires ym., 2009). Tässä aineistossa eri ikäryhmien yli lasketut kertoimet eivät kuitenkaan olleet yhtä korkeat: kommunikaatio = .64, karkeamotoriikka = .53, hienomotoriikka = .43, ongelmanratkaisu = .48 ja omat ja sosiaaliset taidot = .34.

Tuoreen meta-analyysin mukaan ASQ:n kyky tunnistaa sekä lieviä että vakavia kehitysviivästyksiä 12-60 kuukauden ikäisillä lapsilla oli kohtalainen (sensitiivisyys ja spesifisyys jäivät välille .70-.89) (Muthusamy ym., 2022). ASQ:n kokonaispistemäärän uskottavuusosamäärä (likelihood ratio, LR) jäi meta-analyysin perusteella kuitenkin alhaisemmaksi kuin kehitysviivästyksiä erotteleville testeille voidaan pitää suositeltavana (LR < 5), eli testin mukaiset viivästyksiä eivät riittävällä todennäköisyydellä vastaa todellista viivästyntä kehitystä. Toisaalta, jos lapsen kehitys ei ASQ:n mukaan ole viivästynyt millään osa-alueella, on kohtalaisen todennäköistä, ettei lapsen kehitys ole viivästynyt. Sekä motorinen että kognitiivinen alaskaala kuvastivat kohtalaisesti myös todellista riskiä kehitysviivästykselle (LR = 5-10) (Muthusamy ym., 2022), eli viivästyksiä

näillä alaskaaloilla on todennäköisemmin todellinen viivästymä kuin muilla alaskaaloilla arvioituna.

ASQ ei korreloi kovin voimakkaasti Bayley Scales of Infant and Toddler Development III:n kanssa, vaikka niiden tarkoituksena on arvioida osittain samoja kehityksen osa-alueita (Schonhaut ym., 2013; Yue ym., 2019). Kokonaispistemäärien yhteys on alaskaaloja voimakkaampi ja yhteys voimistuu tutkittavien lasten iän karttuessa (Schonhaut ym., 2013; Yue ym., 2019). Alaskaalojen korrelaatiot jäävät kuitenkin mataliksi (Yue ym., 2019).

2.2.2.2 Bayley Scales of Infant and Toddler Development III (BSID-III)

Lapsen kehitystasoa 3-vuotiaana arvioitiin Bayley Scales of Infant and Toddler Development III -menetelmällä (BSID-III) (Bayley, 2006). Testi on tarkoitettu ammattilaisten käytettäväksi kehitysviivästymien tunnistamiseen 0–42 kk ikäisillä lapsilla. Alkuperäisessä testissä on viisi kehityksen osa-alueita, joista kognitiivista, kielellistä ja motorista kehitystä arvioidaan testitulanteessa, minkä lisäksi vanhemmat voivat arvioida arviointilomakkeen avulla lapsen sosioemotionaalista kehitystä ja adaptiivista käyttäytymistä. Kielellinen asteikko jakautuu vielä kielellisen ymmärtämisen sekä tuottamisen alaskaalaan ja motorinen asteikko hienomotoriseen ja karkeamotoriseen alaskaalaan. Tässä tutkimuksessa käytettiin testin perusteella tehtyä tutkijan arviota lapsen kehitystasosta kolmella osa-alueella: kognitiivisella, kielellisellä sekä motorisella asteikolla alaskaaloineen. Tutkimukset suorittivat koulutetut psykologian opiskelijat. Lapset olivat tutkimukseen osallistuessaan keskimäärin 3-vuotiaita (ks. taulukko 2). Testissä lapsi saa yhden pisteen jokaisesta osatusta osatehtävästä, joita esitetään vaikeusjärjestyksessä. Korkeammat standardipisteet kertovat pidemmälle edenneestä kehityksestä.

Normatiivisessa aineistossa alaskaalojen reliabiliteetti vaihtelee välillä .86 (hienomotorinen) ja .91 (kielellinen tuottaminen ja karkeamotorinen), kielellisen ja motorisen kokonaiskehityksen skaalojen reliabiliteetit ovat hieman korkeampia (C. A. Albers & Grieve, 2007; Bayley, 2006). Suomalaisen aineiston tutkimuksessa reliabiliteetit (Cronbachin alfa) olivat hieman matalampia (ikäryhmien keskiarvojen reliabiliteetit vaihtelivat alaskaaloittain välillä .65–.79), mutta testi erotteli kehitysviivästymän riskissä olevat verrokeista (Salonen ym., 2008). Testistä voidaan löytää kolmen faktorin rakenne (kognitiivinen, kielellinen, motorinen), joka toimii erityisesti vanhemmilla lapsilla, kun taas alle puolivuotiailla kielellinen ja kognitiivinen asettuvat vielä enemmän päällekkäin

(Bayley, 2006). Testi erottelee hyvin kontrolliryhmästä mm. huumausaineille raskauden aikana altistuneet lapset (Salonen ym., 2008) sekä erilaisista kehityshäiriöistä kärsivät lapset (Bayley, 2006). Tässä otoksessa reliabiliteetit laskettiin niistä osioista, jotka seurasivat ikäryhmän aloitusosiota. Kuitenkin vain osalla otoksesta oli pistemäärä näistä kaikista osioista, sillä tehtävät keskeytettiin monilla jo aiemmin lopetuskriteerin täytyttyä, joten reliabiliteettikertoimet eivät ole täysin koko aineistoa kuvaavia. Reliabiliteetit näin laskettuna olivat seuraavat: kognitiivinen = .43, kielellinen ymmärtäminen = .37, kielellinen tuottaminen = .59, hienomotorinen = .74, karkeamotorinen = .47.

Neurokognitiivisen tutkimuksen standardipisteitä pidettiin epäluotettavana, mikäli alaskaalasta puuttui arvio viidestä tai useammasta alaskaalan osiosta siitä syystä, että lapsi ei edes kokeillut annettua tehtävää. Koska tutkimus aloitettiin tyypillisesti kognitiivisista tehtävistä ja lopetettiin karkeamotorisiin tehtäviin, ovat näiden alaskaalojen otoskoot hyvin eri kokoiset, sillä osa lapsista ei jaksanut tutkimuksen loppupuolella enää työskennellä yhteistyössä väsymyksen takia. Joillain lapsilla tutkimus jaettiin kahdelle tutkimuskäynnille, mikäli useamman alaskaalan pistemäärät olivat jäämässä epäluotettavaksi. Mikäli karkeamotorinen alaskaala oli ainoa, johon lapsi ei enää motivoitunut väsymyksen takia, jätettiin se tyypillisemmin tekemättä kuin varattiin uusi tutkimuskäynti.

2.2.3 Taustamuuttujat

Analyseissa kontrolloitaviksi taustamuuttujiksi valittiin seuraavat äitiin, raskauteen ja lapseen liittyviä tekijät, joilla on havaittu olevan yhteyttä lapsen neurokognitiiviseen kehitykseen: äidin ikä (Duncan ym., 2018), äidin painoindeksi ja raskaudenaikainen korkea verenpaine aikana (sisältäen kroonisen verenpainetaudin, raskausmyrkytyksen ja kohonneen verenpaineen nykyraskaudessa) (Girchenko ym., 2018), äidin koulutustaso ja äidin tupakointi (Rahu ym., 2010), raskauden kesto (Gleason ym., 2022), lapsen syntymäpaino (Gu ym., 2017), äidin masennusoireet ja mielenterveysdiagnoosit (Tuovinen ym., 2018) ja lapsen sukupuoli (Arden & Plomin, 2006). 3-vuotisotoksessa kontrolloitiin tämän lisäksi lapsen ikä neurokognitiiviseen tutkimukseen osallistuttaessa sekä tutkimuksen yhteydessä kysytty äidinkieli. Lapsen äidinkieli luokiteltiin suomeksi (suomi ainoana kielenä), ruotsiksi (pelkkä ruotsi tai suomi ja ruotsi) tai muuksi (suomi ja muu kieli tai suomi toisena kielenä). Tutkimukset toteutettiin pääosin suomeksi, ainakin neljä lasta tutkittiin ruotsiksi, yksi englanniksi. Tämän lisäksi kontrolloitiin lapsen

syntymävuosi (luokiteltuna ryhmiksi ennen tai jälkeen vuoden 2016), jolla voidaan olettaa vuonna 2016 muuttuneiden suositusten takia olleen vaikutusta siihen, miten äidit lakritsia raskauden aikana kuluttavat (THL, 2016a, 2016b).

Tiedot äidin iästä, raskaudenaikaisesta tupakoinnista, korkeasta verenpaineesta raskautta ennen tai sen aikana, painoindeksistä raskauden alussa, koulutuksesta, raskauden kestosta ja lapsen sukupuolesta sekä syntymäpainosta saatiin THL:n ylläpitämästä syntymärekisteristä (Kvist ym., 2022; Laugesen ym., 2021). Äidit täyttivät myös tutkimukseen osallistuessaan raskauden alkupuolella taustatietokyselyn, jossa kartoitettiin mm. äitien terveydentilaa. Tämän lisäksi äidit täyttivät hyvinvointikyselyn kolme kertaa raskauden aikana: alkuraskaudessa (ennen 22 raskausviikkoa), keskiraskaudessa (viikoilla 22–36 viikkoa) ja loppuraskaudessa (raskausviikon 36 jälkeen) arvioiden edeltävää raskauskolmannesta. Tässä kartoitettiin aiemmin kuvatun glykyrritsiinin kulutuksen lisäksi mm. äitien masennusoireita mitattuna CES-D-mittarilla (Radloff, 1977). CES-D mittarissa puuttuvia arvoja sallittiin puolet 20 osiosta, joiden perusteella laskettiin pisteet kertomalla keskiarvo 20:lla.

Taulukko 2. Tärkeimmät tunnusluvut

	3-vuotisseuranta (n = 468)		1–2-vuotisseuranta (n = 516)	
	ka (kh) / n (%)	vaihteluväli	n (%) / ka (kh)	vaihteluväli
<i>Raskauden aikaiset muuttujat</i>				
Äidin ikä lapsen syntyessä	34.83 (4.53)	20.30–49.50	34.54 (4.61)	20.30–49.50
Äidin tupakointi, n (%)				
lopetti 1. kolmanneksen aikana tai tupakoi koko raskauden ajan	17 (3.60)		22 (4.3)	
Äidin painoindeksi alkuraskaudessa	23.71 (3.82)	15.78–42.56	23.86 (4.11)	15.78–51.03
Äidin kohonnut verenpaine, n (%)	46 (9.70)		44 (8.50)	
Äidillä diagnosoitu mielenterveyshäiriö ennen lapsen syntymää, n (%)	57 (12.0)		57 (11.0)	
Äidin masennusoireet (CES-D, välillä 0–60)				
1. kolmannes	9.95 (7.03)	0–47	10.17 (7.11)	0–47
2. kolmannes	9.68 (7.31)	0–56	9.68 (7.12)	0–56
3. kolmannes	10.46 (7.98)	0–46	10.16 (7.61)	0–46
Äidin koulutustaso raskauden aikana (imputoitu), n (%)				
Peruskoulu tai toisen asteen koulutus	72 (15.10)		74 (14.3)	
Alempi korkeakoulututkinto	120 (25.20)		138 (26.7)	
Ylempi korkeakoulututkinto	282 (59.20)		303 (58.7)	
Äidin glykyrriitsiinin kulutus, mg/viikko				
1. kolmannes	102.84 (207.02)	0–3240.22	90.63 (138.11)	0–1049.03
2. kolmannes	74.86 (153.74)	0–1562.75	73.99 (153.07)	0–1562.75
3. kolmannes	62.79 (112.39)	0–824.58	63.04 (117.00)	0–1049.03
<i>Lapsen piirteet</i>				
Lapsen syntymävuosi, n (%)				
Ennen 2016	185 (38.90)		205 (39.70)	
2016–2017	291 (61.10)		311 (60.30)	
Lapsen ikä, kk	35.62 (2.69)	31.83–42.50	18.54 (1.44)	18–24
Lapsen sukupuoli (tyttö), n (%)	240 (50.40)		245 (47.50)	

Raskauden kesto viikoissa	40.07 (1.39)	33.71–42.29	40.09 (1.35)	33.71–42.29
Lapsen syntymäpaino, g	3545.96 (470.46)	1610.00– 4700.00	3548.30 (465.19)	1610.00–4700.00
Lapsen äidinkieli (tiedossa 3 v-seurannasta), n (%)				
suomi	398 (83.60)			
ruotsi (myös suomi ja ruotsi)	38 (8.00)			
muu (myös suomi toisena äidinkielenä)	40 (8.40)			
BSID-III. luotettavat arviot, standardipisteet				
Kognitiivinen (KOG)	10.72 (1.58)	7–18		
Kielellinen ymmärtäminen (KY)	12.08 (1.43)	8–16		
Kielellinen tuottaminen (KT)	11.76 (1.90)	3–19		
Hienomotorinen (HM)	11.89 (2.27)	6–19		
Karkeamotorinen (KM)	10.12 (2.23)	5–25		
Kielellinen kokonaiskehitys (Kie)	24.01 (2.76)	14–33		
Motorinen kokonaiskehitys (Mot)	22.78 (3.63)	14–36		
ASQ summapisteet (kaikki ikäryhmät)				
Ongelmanratkaisu			46.75 (46.75)	15–60
Kommunikaatio			39.87 (39.87)	0–60
Omat ja sosiaaliset taidot			49.17 (8.59)	15–60
Hienomotoriikka			55.39 (55.39)	15–60
Karkeamotoriikka			56.46 (56.46)	10–60
Yhteensä			247.65 (28.11)	125–300

ka = keskiarvo, kh = keskihajonta

2.3 Tilastolliset menetelmät

Aineiston tarkasteluun ja analysointiin käytettiin IBM SPSS Statistics 27 -ohjelmaa. Katoanalyysissa käytettiin riippumattomien otosten t-testiä sekä χ^2 -testiä. Jatkuvien taustamuuttujien sekä riippuvien muuttujien välisiä korrelaatioita tarkasteltiin Pearsonin korrelaatiokertoimen avulla, minkä lisäksi kategoristen muuttujien yhteyttä riippuviin muuttujiin vertailtiin t-testillä. Glykyrritsiinimuuttujat, BSID-III -alaskaalat ja ASQ-3-alaskaalat normalisoitiin lineaarisia malleja varten käyttäen Blomin kaavaa (Blom, 1958), sillä muuttujien jakaumat olivat hyvin vinoja. Neurokognitiivisten testien muuttujat myös standardoitiin. Analyyseissa päämuuttujina pidetään BSID-III:n kognitiivista, kielellistä ja motorista skaalaa sekä ASQ-3:n summapistemäärää, minkä lisäksi jatkoanalyysina tarkasteltiin myös näiden alaskaaloja.

Molemmissa otoksissa glykyrritsiinin kulutuksen vaikutusta vertailtiin erikseen jokaisen arvioidun raskauden vaiheen (alkuraskaus, keskiraskaus, loppuraskaus) sekä äidin glykyrritsiinin kulutuksen keskiarvon osalta. Keskiarvomuuuttuja laskettiin kaikille äideille, joiden glykyrritsiinin kulutuksesta oli tieto vähintään yhdestä raskauden vaiheesta, minkä vuoksi keskiarvomuuuttuja kuvastaa joillain äideillä vain yhden mittauspisteen arvoa, eikä näin olleen ole kaikilla äideillä yhtä luotettava arvio kulutuksen keskiarvosta. Myös äidin masennusoireet, joita oli arvioitu kolmeen otteeseen samassa hyvinvointikyselyssä glykyrritsiinin kanssa, kohdistettiin analyyseissa näiden mittauspisteiden mukaan eri regressiomalleihin. Masennusoireiden keskiarvoa käytettiin niissä malleissa, joissa analysoitiin glykyrritsiinin kulutuksen keskiarvoa. Tässäkin keskiarvomuuuttuja laskettiin kaikkien aikapisteiden keskiarvona, minkä vuoksi puuttuvat arvot voivat vääristää tulosta jonkin verran.

1–2-vuotisseurannan ASQ 3:n alaskaalojen pistemäärät painottuivat voimakkaasti maksimipisteisiin erityisesti motorisilla skaaloilla, minkä vuoksi pistemääriä ei ollut mielekästä käsitellä jatkuvina muuttujina. Pistemääristä luotiin binääriset muuttujat kuvastamaan kehitysviivästymää tai normatiivista kehitystä. Eri ikäryhmille, joiden kehitystä oli arvioitu eri lomakkeilla (18, 20, 22 ja 24 kk), laskettiin keskihajonnat, joiden perusteella muodostettiin uudet muuttujat, jotka saivat arvon 0 tai 1 sen mukaan, jäikö lapsen pistemäärä alle yksi tai kaksi keskihajontaa (kh) alle ikäryhmän keskiarvon (ka). Tämän jälkeen ikäryhmät summattiin kahdeksi binääriseksi muuttujaksi, jotka kuvastivat joko kehityksen *lievää viivästymää* (ka -1 kh, lievään viivästymään sisältyvät myös alle

kahden keskihajonnan päähän jääneet) tai *kehitysviivästymää* (ka -2 kh). Näitä tarkasteltiin logistisen regression avulla. Tämän lisäksi tarkasteltiin viivästymien lukumäärää eri ASQ 3:n alaskaaloilla summana Poisson-regression avulla. Mikäli lapsella oli viivästymiä kolmella tai useammalla alaskaalalla, koodattiin tämä luvuksi 3, sillä tätä suuremmat luvut olivat niin harvinaisia (ks. taulukko 3). Tässä analyysissä päädyttiin tarkastelemaan glykyrritsiinin kulutuksen yhteyttä ainoastaan yli keskihajonnan päähän keskiarvosta jäämiseen, sillä lapsia, jotka suoriutuivat useammalla alaskaalalla erittäin heikosti (suoriutuminen jäi alle 2 keskihajonnan keskiarvosta) oli niin vähän (taulukko 3). ASQ:n kokonaispistemäärää tarkasteltiin lineaarisen regression avulla.

3-vuotisseurannassa äidin raskausaikana kuluttaman glykyrritsiinin vaikutusta lapsen neurokognitiiviseen kehitykseen tarkasteltiin lineaarisen regressiomallin avulla, sillä tutkittavien BSID-III-pistemäärät asettuivat ASQ-3 pistemääriä paremmin jatkuvana muuttujana tarkasteltaviksi. Koska glykyrritsiinin vaikutusta vertailtiin kolmessa aikapisteessä, tehtiin jokaista neurokognitiivisen kehityksen alaskaalaa kohden kolme regressioanalyysia. Jokaiseen malliin lisättiin ensin glykyrritsiinin kulutuksen päävaikutus sekä kovariaateiksi lapsen ikä ja sukupuoli (malli 1), minkä jälkeen loput taustamuuttujat (malli 2). Eri mittauspisteiden lisäksi tarkasteltiin myös glykyrritsiinin kulutuksen raskaudenaikaisen keskiarvon yhteyttä lapsen kehitykseen. Keskiarvo laskettiin ensin glykyrritsiinin viikoittaisen kulutuksen keskiarvona, minkä jälkeen muuttuja normalisoitiin käyttäen Blomin kaavaa (Blom, 1958).

Taulukko 3. Neurokognitiivisen kehityksen viivästymien lukumäärät 1–2-vuotiaana

	< ka - 1 kh	< ka - 2 kh
Alaskaala		
Ongelmanratkaisu	79	17
Kommunikaatio	81	10
Omat ja sosiaaliset taidot	101	11
Hienomotoriikka	93	17
Karkeamotoriikka	93	33
Viivästymien lukumäärä ₁		
0	250	447
1	147	55
2	78	9
3	24	5
4	13	0
5	4	0

1. kuinka monella alaskaalalla lapsen kehitys jää alle 1 tai 2 keskihajontaa (kh) ikäryhmän keskiarvosta (ka)

3 Tulokset

3.1 Neurokognitiivisten mittarien, glykyrritsiinin kulutuksen ja taustamuuttujien väliset yhteydet

3.1.1 Glykyrritsiinin kulutuksen määrän yhteydet muihin jatkuviin muuttujiin sekä lapsen syntymävuoteen

Jatkuvien pää- ja taustamuuttujien väliset tilastollisesti merkitsevät korrelaatiot on esitelty liitteissä 1 ja 2. Korrelaatiokertoimet on laskettu erikseen 1–2-vuotisotoksessa (liite 1) ja 3-vuotisotoksessa (liite 2). Glykyrritsiinin kulutuksen korrelaatio eri raskauden vaiheiden välillä vaihteli välillä .55–.67. Glykyrritsiinin kulutuksen ja neurokognitiivisen kokonaiskehityksen 1–2-vuotiaana välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää korrelaatiota. Äidin glykyrritsiinin kulutuksen määrä keskiraskaudessa, loppuraskaudessa sekä keskiarvona läpi raskauden oli negatiivisessa yhteydessä lapsen kognitiiviseen kehitykseen 3-vuotiaana. Kielelliseen tuottamiseen glykyrritsiinin kulutus oli negatiivisessa yhteydessä keskiraskaudessa sekä keskiarvona. Myös kielellinen kokonaiskehitys oli negatiivisessa yhteydessä keskiraskauden kulutukseen. Karkeamotoriseen kehitykseen löytyi negatiivinen yhteys alkuraskaudessa, kuten myös motoriseen kokonaiskehitykseen. Glykyrritsiinin kulutus oli positiivisessa yhteydessä sekä äidin painoindeksiin että äidin alkuraskauden masennusoireisiin. 1–2-vuotisotoksessa yhteydet näkyivät kaikissa raskauden vaiheissa, 3-vuotis seurannassa kulutuksella oli yhteys myös masennusoireisiin muissakin raskauden vaiheissa.

Glykyrritsiinin kulutus oli myös yhteydessä lapsen syntymävuoteen. 1–2-vuotisotoksessa ennen vuotta 2016 syntyneiden lasten äidit raportoivat keskimäärin korkeampia glykyrritsiinimääriä (ka = 100.00 mg/vko, kh = 9.34) kuin vuosina 2016-2017 syntyneet (ka = 59.60 mg/vko, kh = 5.56), $t(514) = 4.05$, $p < .01$.

3.1.2 Neurokognitiivisten mittarien väliset yhteydet

Lapsen neurokognitiivinen kokonaiskehitys 1–2-vuotiaana korreloi positiivisesti kaikkien 3-vuotiaana mitattujen kehityksen osa-alueiden kanssa (liite 3). Korrelaatiot jäivät kuitenkin hyvin mataliksi: vähiten ASQ-3:n kokonaispistemäärä korreloi BSID-III:n alaskaaloista karkeamotorisen kehityksen kanssa ($r = .19$), eniten kielellisen ymmärtämisen kanssa ($r = .34$). BSID-III:n sisäiset korrelaatiokertoimet ovat myös nähtävillä liitteessä 3.

3.1.3 Muiden taustamuuttujien yhteydet neurokognitiiviseen kehitykseen

Lapsen syntymäpaino oli positiivisessa yhteydessä karkeamotoriseen kehitykseen sekä lapsen kokonaiskehitykseen 1–2-vuotiaana (liitteet 1 ja 2). Äidin masennusoireet alkuraskaudessa olivat negatiivisessa yhteydessä lapsen kielellisen ymmärtämisen kehitykseen 3-vuotiaana, kun taas loppuraskauden masennusoireet olivat negatiivisessa yhteydessä ongelmanratkaisun kehittymiseen 1–2-vuotiaana ja kognitiiviseen kehitykseen 3-vuotiaana (liitteet 1 ja 2).

Kategoristen taustamuuttujien yhteydet neurokognitiiviseen kehitykseen 1–2- ja 3-vuotiaana on kuvattu liitteissä 4 ja 5. Kategorisista taustamuuttujista lapsen sukupuoli oli yhteydessä kaikkiin kehityksen osa-alueisiin 3-vuotiaana, 1–2-vuotiaana kommunikaatioon sekä omiin ja sosiaalisiin taitoihin sekä kokonaiskehitykseen. Tytöt kehittyivät keskimäärin poikia nopeammin. Äidin raskaudenaikainen tupakointi heikensi kielellistä kehitystä 3-vuotiaana, mutta vaikutti parantavan hienomotoriikkaa 1–2-vuotiaana, mikä selittynee kuitenkin tupakoineiden äitien pienellä ryhmäkoolla parittaisissa vertailuissa. 3-vuotiaana äidin raskaudenaikainen tupakointi heikensi kuitenkin kielellisiä taitoja niin tuottamisen kuin kokonaiskehityksen osalta. Äidin mielenterveysdiagnoosit eivät olleet yhteydessä lapsen neurokognitiiviseen kehitykseen. Äidin koulutustason perusteella lapset erosivat toisistaan omissa ja sosiaalisissa taidoissa 1–2-vuotiaana sekä 3-vuotiaana kielellisen ymmärtämisen ja kielellisen tuottamisen taidoissa ja kielellisessä kokonaiskehityksessä, kun vertailtiin alimman ja ylimmän koulutustason äitejä. Korkeammin kouluttautuneiden äitien lapset saivat keskimäärin korkeampia pisteitä neurokognitiivisista testeistä. Myös lapsen syntymävuodella vaikutti olevan tilastollisesti merkitsevä yhteys lapsen kehitykseen, erityisesti hienomotoriseen 1–2-vuotiaana ja kognitiiviseen sekä kielelliseen ymmärtämiseen 3-vuotiaana. Lapset, jotka syntyivät ennen vuotta 2016 suoriutuivat kognitiivisesti ja hienomotorisesti heikommin kuin vuoden 2016 jälkeen syntyneet, mutta kielellisen ymmärtämisen taidot olivat hieman vahvemmat aiemmin syntyneillä.

3.2 Glykyrritsiinin kulutuksen yhteys neurokognitiiviseen kehitykseen 1–2-vuotiaana

Glykyrritsiinin kulutuksella raskauden loppuvaiheissa oli yhteys lapsen neurokognitiiviseen kokonaiskehitykseen 1–2-vuotiaana, kun kontrolloitiin lapsen ikä ja sukupuoli. Lineaariset regressiomallit on esitelty taulukossa 4. Suurempi määrä

glykyrritsiiniä raskauden loppuvaiheissa ennusti matalampaa kehitystasoa 1–2-vuotiaana. Jokaista keskihajontayksikön kasvua kohden lapsen kehitystason ennuste laski keskimäärin 0.10 keskihajonnan verran. Tulokset pysyivät merkitsevinä yhä, kun kontrolloitiin muut valitut taustamuuttujat. Muilla raskauden vaiheilla tai glykyrritsiinin kulutuksen keskiarvolla ei ollut tilastollisesti merkitsevää yhteyttä lapsen kokonaiskehitykseen.

Taulukko 4. Glykyrritsiinin kulutuksen vaikutus neurokognitiiviseen kokonaiskehitykseen 1–2-vuotiaana, regressiomalli

Riippuva muuttuja ₁	Glykyrritsiinin mittausajankohta ₂	Malli ₃	B (95% luottamusväli)	p
ASQ kokonaispisteet				
	< 22 viikkoa	malli 1	0.00 (-0.10–0.10)	.95
		malli 2	-0.01 (-0.11–0.10)	.91
	22–36 viikkoa	malli 1	0.02 (-0.08–0.12)	.67
		malli 2	0.02 (-0.08–0.12)	.69
	> 36 viikkoa	malli 1	-0.10 (-0.20– -0.01)	.04
		malli 2	-0.10 (-0.20–0.00)	.05
	Keskiarvo	malli 1	-0.01 (-0.10–0.08)	.81
		malli 2	-0.01 (-0.10–0.08)	.81

₁. ASQ-3 kokonaispisteet, normalisoitu ja standardoitu arvo

₂. Glykyrritsiinin kulutuksen keskiarvo kolmesta mittauspisteestä, laskettu normalisoimattomista arvoista, minkä jälkeen keskiarvomuuttuja on normalisoitu

Malleissa on huomioitu seuraavat kovariaatit:

1. Lapsen sukupuoli ja ikäryhmä ASQ-kyselyn täytön aikaan.
2. Äidin koulutus raskausaikana, äidin masennusoireiden keskiarvo yli mittapisteiden, äidin tupakointi raskauden aikana, äidin ikä lapsen syntymässä, äidin painoindeksi raskauden alussa, äidin korkea verenpaine raskausaikana, lapsen syntymävuosi, raskauden kesto viikkoina, lapsen syntymäpaino.

β = standardoimaton regressiokerroin, joka kuvaa, kuinka monta keskihajontayksikköä riippuvan muuttujan arvo muuttuu riippumattoman muuttujan kasvaessa yhden keskihajontayksikön

p = tilastollinen merkitsevyys

Kun tarkasteltiin, onko glykyrritsiinin kulutus yhteydessä siihen, kuinka monella ASQ-3:lla arvioidulla neurokognitiivisen kehityksen alaskaalalla lapsen kehitys jää alle yhden keskihajonnan päähän ikäryhmän keskiarvosta, oli yhteys loppuraskauden glykyrritsiinin kulutukseen tilastollisesti merkitsevä (taulukko 5). Mitä enemmän glykyrritsiiniä äiti kulutti loppuraskaudessa, sitä todennäköisemmin lapsella oli kehitysviivästymää useammalla osa-alueella. Keskihajonnan muutosta glykyrritsiinin kulutuksessa vastasi noin 1.15-kertainen muutos alle keskitasoisen jäävien kehityksen osa-alueiden määrässä. Muissa raskauden vaiheissa tilastollisesti merkitsevää yhteyttä ei löytynyt, eikä yhteyttä

näkynyt myöskään alle kahden keskihajonnan päähän jäämiseen. Hyvin pieni osa lapsista jäi kuitenkin kehityksessä alle kahden keskihajonnan päähän yli yhdellä alaskaalalla (ks. taulukko 3), joten tätä analyysia ei voida pitää täysin luotettavana.

Taulukko 5. Glykyrritsiinin kulutuksen vaikutus neurokognitiivisen kehityksen osa-alueiden viivästymien lukumääriin 1–2-vuotiaana, Poisson-regressio

glykyrritsiinin mittausajankohta ₂	malli	alaskaalojen lkm. < ka – 1 kh ₁		alaskaalojen lkm. < ka – 2 kh ₁	
		Odds ratio (95 % luottamusväli)	p	Odds ratio (95 % luottamusväli)	p
< 22 viikkoa	1	0.96 (0.86–1.07)	.52	0.88 (0.68–1.14)	.32
	2	0.98 (0.88–1.1)	.82	0.88 (0.68–1.15)	.36
22–36 viikkoa	1	1.00 (0.90–1.11)	.98	0.9 (0.71–1.15)	.39
	2	1.00 (0.90–1.12)	.97	0.92 (0.72–1.17)	.48
> 36 viikkoa	1	1.15 (1.03–1.28)	.01	1.16 (0.9–1.48)	.25
	2	1.16 (1.03–1.30)	.01	1.16 (0.89–1.51)	.27
Keskiarvo	1	0.99 (0.90–1.09)	.85	0.96 (0.77–1.19)	.70
	2	1.00 (0.90–1.11)	.95	0.94 (0.75–1.18)	.60

¹. ASQ-3 alaskaalojen lukumäärä, joilla lapsen kehitys jää yli yhden tai kahden keskihajonnan päähän ikäryhmän keskiarvon alapuolelle. Mikäli viivästymää oli 3 tai useammalla alaskaalalla, koodattiin tämä 3:ksi.

². Glykyrritsiinin kulutus mg/vko. normalisoidut arvot. Keskiarvo on laskettu keskiarvona normalisoimattomista arvoista, minkä jälkeen keskiarvomuuttuja on normalisoitu.

³. Malleissa on huomioitu seuraavat kovariaatit:

1. Lapsen sukupuoli ja ikä ASQ-kyselyn täyttöaikana.
2. Äidin koulutus raskausaikana, äidin masennusoireet kyseisessä raskauskolmanneksessa ja keskiarvoanalyysissä keskiarvona raskauden läpi, äidin tupakointi raskauden aikana, äidin ikä lapsen syntymässä, äidin painoindeksi raskauden alussa, äidin korkea verenpaine raskausaikana, lapsen syntymävuosi, raskauden kesto viikkoina, lapsen syntymäpaino.

Odds ratio = Alaskaalojen lukumäärän muutoksen kerroin, kun glykyrritsiinin kulutus kasvaa yhden keskihajontayksikön.

p = tilastollinen merkitsevyys

Kun tarkasteltiin logistisella regressiomallilla, oliko glykyrritsiinin kulutus yhteydessä siihen, jääkö lapsen kehitystaso alle yhden tai kahden keskihajonnan päähän ikäryhmän keskiarvosta ASQ 3:n alaskaaloilla, yhteyksiä eri raskauden vaiheiden altistukseen löytyi. Logistiset regressiomallit on esitelty taulukossa 6. Raskauden keskivaiheiden suurempi glykyrritsiinin kulutus oli yhteydessä kommunikaatiokykyjen kehitykseen kovariaattien huomioimisen jälkeenkin, mutta vaikuttaisi vähentävän kehitysviivästymän todennäköisyyttä. Alle kahden keskihajonnan päähän jäi kuitenkin vain 9 lasta verrattuna sen yläpuolelle sijoittuviin 459 lapseen, minkä takia tuloksen luotettavuus on

kyseenalaistettava. Sen sijaan karkeamotorisella alaskaalalla glykyrritsiinin kulutus vaikutti lisäävän alle yhden keskihajonnan päähän keskiarvosta jäämisen todennäköisyyttä, kun glykyrritsiinin kulutusta mitattiin loppuraskaudessa. Tähän ryhmään lapsia kuului jo enemmän, alle keskihajonnan jäi 82 lasta verrattuna sen yläpuolelle jääneisiin 400 lapseen. Glykyrritsiinin kulutuksen kasvu yhden keskihajontayksikön verran nosti todennäköisyyttä jäädä karkeamotoriikan kehityksessä alle keskihajonnan päähän keskiarvosta 1.45-kertaiseksi.

Taulukko 6. Glykyrritsiinin kulutuksen vaikutus neurokognitiivisen kehityksen osa-alueisiin 1–2-vuotiaana, logistinen regressio

Riippuva muuttuja ₁	Glykyrritsiinin mittausajankohta ₂	malli	Pistemäärä < ka – 1 kh		Pistemäärä < ka – 2 kh	
			Odds ratio (95 % luottamusväli)	p	Odds ratio (95 % luottamusväli)	p
Ongelmanratkaisu						
	< 22 viikkoa	1	1.12 (0.84–1.49)	.44	0.85 (0.46–1.57)	.60
		2	1.14 (0.85–1.53)	.38	0.82 (0.43–1.55)	.54
	22–36 viikkoa	1	1.11 (0.85–1.45)	.45	0.88 (0.51–1.52)	.64
		2	1.12 (0.85–1.48)	.43	0.88 (0.49–1.59)	.67
	> 36 viikkoa	1	1.23 (0.94–1.62)	.14	1.11 (0.64–1.92)	.72
		2	1.21 (0.90–1.62)	.21	1.04 (0.56–1.91)	.91
	Keskiarvo	1	1.08 (0.84–1.39)	.54	0.94 (0.56–1.56)	.80
		2	1.08 (0.83–1.40)	.58	0.87 (0.50–1.53)	.64
Kommunikaatio						
	< 22 viikkoa	1	0.84 (0.63–1.11)	.22	0.69 (0.34–1.40)	.31
		2	0.81 (0.60–1.09)	.16	0.73 (0.36–1.48)	.38
	22–36 viikkoa	1	0.96 (0.73–1.26)	.75	0.24 (0.08–0.69)	.01
		2	0.92 (0.68–1.23)	.56	0.25 (0.08–0.76)	.01
	> 36 viikkoa	1	1.25 (0.95–1.64)	.12	0.45 (0.17–1.19)	.11
		2	1.17 (0.87–1.57)	.30	0.54 (0.20–1.42)	.21
	Keskiarvo	1	0.99 (0.77–1.28)	.95	0.56 (0.28–1.12)	.10
		2	0.93 (0.71–1.22)	.59	0.53 (0.25–1.13)	.10
Omat ja sosiaaliset taidot						
	< 22 viikkoa	1	0.91 (0.70–1.19)	.49	0.71 (0.27–1.89)	.50
		2	0.93 (0.70–1.23)	.61	0.69 (0.24–1.98)	.49
	22–36 viikkoa	1	0.96 (0.75–1.24)	.78	1.17 (0.55–2.48)	.68
		2	1.00 (0.77–1.31)	.97	1.24 (0.55–2.77)	.61
	> 36 viikkoa	1	1.04 (0.81–1.34)	.75	1.18 (0.60–2.30)	.63
		2	1.13 (0.85–1.48)	.40	1.22 (0.60–2.50)	.59
	Keskiarvo	1	0.90 (0.71–1.13)	.34	0.77 (0.41–1.45)	.42
		2	0.91 (0.71–1.17)	.47	0.71 (0.36–1.40)	.32
Hienomotoriikka						
	< 22 viikkoa	1	0.94 (0.71–1.23)	.63	0.63 (0.34–1.16)	.14

	2	1.01 (0.75–1.34)	.96	0.64 (0.34–1.22)	.18
22–36 viikkoa	1	0.94 (0.72–1.22)	.62	0.70 (0.40–1.24)	.22
	2	0.95 (0.72–1.25)	.72	0.77 (0.42–1.38)	.37
> 36 viikkoa	1	1.10 (0.85–1.43)	.46	1.18 (0.66–2.12)	.58
	2	1.19 (0.90–1.57)	.23	1.40 (0.72–2.70)	.32
Keskiarvo	1	0.91 (0.72–1.16)	.46	0.78 (0.46–1.30)	.34
	2	0.97 (0.75–1.25)	.80	0.80 (0.46–1.41)	.44
Karkeamotoriikka					
< 22 viikkoa	1	1.00 (0.76–1.31)	.99	1.18 (0.78–1.79)	.44
	2	1.05 (0.79–1.39)	.76	1.23 (0.79–1.91)	.35
22–36 viikkoa	1	1.04 (0.80–1.34)	.79	1.26 (0.86–1.85)	.24
	2	1.03 (0.79–1.35)	.81	1.25 (0.85–1.86)	.26
> 36 viikkoa	1	1.40 (1.07–1.81)	.01	1.48 (0.98–2.25)	.06
	2	1.45 (1.09–1.93)	.01	1.52 (0.96–2.39)	.07
Keskiarvo	1	1.12 (0.88–1.41)	.36	1.35 (0.94–1.95)	.10
	2	1.15 (0.89–1.47)	.29	1.39 (0.95–2.05)	.09

1. ASQ-3 alaskaalojen pistemäärä normalisoituna, jääkö lapsen pistemäärä alle 1 tai alle 2 keskihajontaa ikäryhmän keskiarvon alapuolelle.

2. Glykyrritsiinin kulutus mg/vko, normalisoidut arvot. Keskiarvo on laskettu keskiarvona normalisoimattomista arvoista, minkä jälkeen keskiarvomuuttuja on normalisoitu.

3. Malleissa on huomioitu seuraavat kovariaatit:

1. Lapsen sukupuoli ja ikä ASQ-kyselyn täyttöaikana.
2. Äidin koulutus raskausaikana, äidin masennusoireet kyseisessä raskauskolmanneksessa tai keskiarvomallissa keskiarvona raskauden läpi, äidin tupakointi raskauden aikana, äidin ikä lapsen syntymässä, äidin painoindeksi raskauden alussa, äidin korkea verenpaine raskausaikana, lapsen syntymävuosi, raskauden kesto viikkoina, lapsen syntymäpaino.

Odds ratio = kehitysviivästymän riskin muutos, kun glykyrritsiinin määrä kasvaa yhden keskihajontayksikön

p = tilastollinen merkitsevyys

3.3 Glykyrritsiinin kulutuksen yhteys neurokognitiiviseen kehitykseen 3-vuotiaana

Glykyrritsiinin kulutus raskauden loppupuolella sekä toisessa että kolmannessa mittapisteessä oli yhteydessä lapsen heikompaan kognitiiviseen kehitykseen 3-vuoden iässä yhä kaikkien taustamuuttujien kontrolloinnin jälkeenkin. Glykyrritsiinin kulutuksen keskiarvon yhteys kognitiiviseen kehitykseen oli tilastollisesti merkitsevä vain, kun kontrolloitiin ikä ja sukupuoli, ei muita muuttujia. Tällöinkin suurempi määrä glykyrritsiiniä oli yhteydessä heikompaan kehitystasoon.

Kielelliseen kokonaiskehitykseen glykyrritsiinin kulutus oli yhteydessä raskauden keskivaiheilla kaikkien taustamuuttujien kontrolloinnin jälkeenkin, mutta glykyrritsiinin kulutuksen keskiarvoon yhteys ei säilynyt enää muiden muuttujien kontrolloinnin jälkeen. Suurempi määrä glykyrritsiiniä oli yhteydessä heikompiin kielellisiin taitoihin. Kielelliseen

ymmärtämiseen glykyrritsiinin kulutuksella ei ollut vaikutusta. Yhteys heikompaan kielelliseen tuottamiseen oli tilastollisesti merkitsevä, kun huomioitiin lapsen ikä ja sukupuoli ja glykyrritsiinin kulutusta tarkasteltiin raskauden keskivaiheilla sekä keskiarvona raskauden läpi. Yhteys ei säilynyt merkitsevänä muiden taustamuuttujien huomioimisen jälkeen.

Motoriseen kokonaiskehityksen ja glykyrritsiinin kulutuksen negatiivinen yhteys oli tilastollisesti merkitsevä raskauden alkuvaiheissa taustamuuttujien kontrolloinnin jälkeen. Glykyrritsiinin kulutus oli yhteydessä myös heikompaan hienomotoriikan kehitykseen, kun tarkasteltiin kulutusta raskauden keskivaiheilla, minkä lisäksi myös glykyrritsiinin kulutuksen keskiarvo oli tilastollisesti merkitsevässä yhteydessä heikompaan hienomotoriseen suoriutumiseen. Karkeamotoriseen suoriutumiseen glykyrritsiinin kulutus vaikutti kielteisesti taas vain raskauden alkuvaiheissa.

Taulukko 7. Glykyrritsiinin kulutuksen yhteys neurokognitiiviseen kehitykseen 3-vuotiaana

Riippuva muuttuja ₁	Glykyrritsiinin mittaussajakohda ₂	Malli ₃	B (95% luottamusväli)	p
Kognitiivinen				
< 22 viikkoa		malli 1	-0.08 (-0.19–0.02)	.12
		malli 2	-0.04 (-0.14–0.07)	.50
22–36 viikkoa		malli 1	-0.15 (-0.24– -0.05)	<.01
		malli 2	-0.11 (-0.21– -0.01)	.03
> 36 viikkoa		malli 1	-0.18 (-0.28– -0.08)	<.001
		malli 2	-0.12 (-0.22– -0.01)	.03
Keskiarvo		malli 1	-0.14 (-0.23– -0.05)	<.01
		malli 2	-0.09 (-0.18–0.00)	.06
Kielellinen ymmärtäminen				
< 22 viikkoa		malli 1	-0.03 (-0.14–0.08)	.63
		malli 2	-0.02 (-0.14–0.09)	.68
22–36 viikkoa		malli 1	-0.08 (-0.18–0.03)	.14
		malli 2	-0.10 (-0.20–0.01)	.08
> 36 viikkoa		malli 1	-0.02 (-0.12–0.09)	.77
		malli 2	-0.03 (-0.14–0.09)	.62
Keskiarvo		malli 1	-0.06 (-0.15–0.04)	.26
		malli 2	-0.07 (-0.17–0.03)	.18
Kielellinen tuottaminen				
< 22 viikkoa		malli 1	-0.10 (-0.21–0.01)	.07
		malli 2	-0.06 (-0.17–0.06)	.33
22–36 viikkoa		malli 1	-0.13 (-0.24–-0.03)	.01
		malli 2	-0.10 (-0.21–0.01)	.08
> 36 viikkoa		malli 1	-0.08 (-0.19–0.02)	.12

		malli 2	-0.02 (-0.14–0.09)	.68
	Keskiarvo	malli 1	-0.12 (-0.22–0.03)	.01
		malli 2	-0.07 (-0.18–0.03)	.15
Hienomotoriikka				
	< 22 viikkoa	malli 1	-0.07 (-0.17–0.03)	.17
		malli 2	-0.08 (-0.19–0.03)	.14
	22–36 viikkoa	malli 1	-0.12 (-0.22–0.02)	.02
		malli 2	-0.12 (-0.23–0.02)	.02
	> 36 viikkoa	malli 1	-0.05 (-0.15–0.05)	.33
		malli 2	-0.04 (-0.15–0.07)	.43
	Keskiarvo	malli 1	-0.08 (-0.18–0.01)	.08
		malli 2	-0.10 (-0.20–0.00)	.05
Karkeamotoriikka				
	< 22 viikkoa	malli 1	-0.17 (-0.32–0.02)	.02
		malli 2	-0.18 (-0.34–0.02)	.03
	22–36 viikkoa	malli 1	-0.10 (-0.24–0.03)	.14
		malli 2	-0.11 (-0.25–0.04)	.14
	> 36 viikkoa	malli 1	0.00 (-0.14–0.13)	.97
		malli 2	0.00 (-0.15–0.15)	.98
	Keskiarvo	malli 1	-0.09 (-0.22–0.03)	.14
		malli 2	-0.10 (-0.24–0.04)	.15
Kielellinen kokonaiskehitys				
	< 22 viikkoa	malli 1	-0.09 (-0.21–0.02)	.11
		malli 2	-0.06 (-0.18–0.05)	.28
	22–36 viikkoa	malli 1	-0.13 (-0.24–0.02)	.02
		malli 2	-0.12 (-0.23–0.01)	.03
	> 36 viikkoa	malli 1	-0.06 (-0.17–0.05)	.28
		malli 2	-0.04 (-0.16–0.07)	.48
	Keskiarvo	malli 1	-0.12 (-0.22–0.02)	.02
		malli 2	-0.10 (-0.20–0.00)	.06
Motorinen kokonaiskehitys				
	< 22 viikkoa	malli 1	-0.13 (-0.27–0.01)	.06
		malli 2	-0.15 (-0.31–0.00)	.05
	22–36 viikkoa	malli 1	-0.08 (-0.2–0.05)	.22
		malli 2	-0.09 (-0.22–0.05)	.19
	> 36 viikkoa	malli 1	-0.02 (-0.15–0.12)	.82
		malli 2	0.01 (-0.14–0.15)	.92
	Keskiarvo	malli 1	-0.08 (-0.20–0.04)	.21
		malli 2	-0.09 (-0.22–0.04)	.19

1. BSID-III standardipisteet, normalisoidut ja standardoitut arvot

2. Glykyrriitsiinin kulutus mg/vko, normalisoidut arvot. Keskiarvo on laskettu keskiarvona normalisoimattomista arvoista, minkä jälkeen keskiarvomuuttuja on normalisoitu.

3. Malleissa on huomioitu seuraavat kovariaatit:

1. Lapsen sukupuoli ja ikä neurokognitiivisessa tutkimuksessa.

2. Äidin koulutus raskausaikana, äidin masennusoireet kyseisessä raskauskolmanneksessa tai keskiarvomallissa keskiarvona raskauden läpi, äidin tupakointi raskauden aikana, äidin ikä lapsen syntymässä, äidin painoindeksi raskauden alussa, äidin korkea verenpaine

raskausaikana, lapsen syntymävuosi, raskauden kesto viikkoina, lapsen syntymäpaino, lapsen äidinkieli.

β = standardoimaton regressiokerroin, joka kuvaa, kuinka monta keskihajontayksikköä riippuvan muuttujan arvo muuttuu riippumattoman muuttujan kasvaessa yhden keskihajontayksikön

p = tilastollinen merkitsevyys

4 Pohdinta

Tämän pitkittäistutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, onko äidin raskaudenaikaisella glykyrritsiinin kulutuksella vaikutusta lapsen myöhempään neurokognitiiviseen kehitykseen varhaislapsuudessa. Hypoteesin mukaisesti suuremman glykyrritsiinin kulutuksen ja hitaamman kehityksen välillä löytyi yhteys sekä 1–2-vuotiaana että 3-vuotiaana. Lakritsin ja salmiakin syönnin välttäminen raskauden aikana saa siis tuekseen lisää perusteluja.

Tämän tutkimuksen perusteella äidin loppuraskaudessa kuluttaman glykyrritsiinin määrällä oli heikentävä vaikutus lapsen kokonaiskehitykseen 1–2-vuotiaana. Mitä enemmän glykyrritsiiniä äiti kulutti, sitä hitaammin lapsi saavutti kehityksellisiä virstanpylväitä. Tämä näkyi myös siinä, miten glykyrritsiinin määrä oli yhteydessä siihen, kuinka monella eri kehityksen osa-alueella lapsen kehitys jäi alle ikäodotusten. Kun tarkasteltiin yksittäisiä kehityksen osa-alueita 1–2-vuotiaana, erityisesti karkeamotorinen kehitys hidastui, mikäli äiti kulutti enemmän glykyrritsiiniä raskauden loppupuolella.

Lapsen ollessa 3-vuotias äidin glykyrritsiinin kulutus näkyi vielä useammalla kehityksen osa-alueella kuin 1–2-vuotiaana: raskauden keskivaiheilla ja loppupuolella kulutettu glykyrritsiini heikensi kognitiivista kehitystä, puolivälissä raskautta kulutetun glykyrritsiinin myötä myös kielellinen kehitys oli hitaampaa. Poiketen 1–2-vuotiaasta glykyrritsiinin kulutuksen määrä vaikutti heikentävästi motoriseen ja erityisesti karkeamotoriseen kehitykseen raskauden alkupuolella sen loppupuolen sijaan.

4.1 Raskauden aikaisen glykyrritsiinin kulutuksen määrän vaikutus lapsen neurokognitiiviseen kehitykseen

Tämä tutkimus vahvistaa aiempia tutkimustuloksia, joiden mukaan äidin raskauden aikana kulutetun glykyrritsiinin määrä on yhteydessä lapsen heikompaan neurokognitiiviseen kehitykseen (Räikkönen ym., 2009, 2017). Räikkösen ja kollegoiden Glaku-tutkimuksessa lasten kognitiivista kehitystä tutkittiin 8- ja 12-vuoden iässä (Räikkönen ym., 2009, 2017). Glaku-tutkimuksessa 8-vuotisseurannan otoskoko oli 321 ja 12-vuotisseurannan 378, eli tässä tutkimuksessa otoskoot (taulukko 1) olivat hieman suurempia erityisesti 1-vuotisseurannassa sekä 3-vuotiaana kognitiivisten taitojen arvioissa. Tämän tutkimuksen vahvuutena on se, että glykyrritsiinin kulutusta kartoitettiin aiempaa useampien glykyrritsiiniä sisältävien elintarvikkeiden osalta, eli arviot ovat

todennäköisesti vielä Glaku-aineistoa tarkempia. Tässä tutkimuksessa glykyrritsiinin kulutusta myös arvioitiin useamman kerran raskauden aikana synnytyssairaalassa tapahtuneen yhden arvion sijaan.

Näissä aiemmissa tutkimuksissa erot paljon ja vähän lakritsia syöneiden äitien lasten välillä näkyivät kognitiivisissa taidoissa oivaltavan päättelyn, kielellisen päättelyn ja muistin osa-alueilla (Räikkönen ym., 2009, 2017). Tässä pro gradu -tutkielmassa erityisesti 3-vuotiaana tutkittu kognitiivinen kehitys vastaa näitä Glaku-tutkimuksessa kouluikässä mitattuja taitoja, vaikka 3-vuotisseurannassa vastaavia osa-alueita ei eroteltu vaan niitä tutkittiin yhtenä kokonaisuutena. Tutkimusten tulokset ovat kuitenkin linjassa toistensa kanssa ja äidin glykyrritsiinin kulutus vaikuttaa olevan yhteydessä lapsen hitaampaan kognitiiviseen kehitykseen.

Kognitiivisen kehityksen lisäksi muutkin 3-vuotiaana tutkitut kehityksen osa-alueet, eli kielellinen ja motorinen kehitys, olivat yhteydessä äidin glykyrritsiinin kulutuksen määrään. Glaku-tutkimuksissa vanhempien lasten kielellisiä perustaitoja (kielellinen ymmärtäminen ja tuottaminen) ei tutkittu, mutta varhaislapsuuden kielellisten perustaitojen ja kielellisen päättelyn taitojen kouluikäisenä tiedetään kuitenkin olevan yhteydessä toisiinsa (Månsson ym., 2018). Näin ollen myös yhteys heikompaan kielen kehitykseen varhaislapsuudessa on linjassa aiemman tutkimusnäytön kanssa.

Motoristen taitojen ja raskaudenaikaisen glykyrritsiinin kulutuksen suhteesta ei myöskään ollut aiempaa tietoa, mutta myös motoristen taitojen hitaampi kehitys oli todennäköistä sen valossa, että kognitiiviset ja motoriset taidot kehittyvät lapsuudessa yhteydessä toisiinsa ja lapsen motoriset taidot taaperoikäisenä ovat yhteydessä myös myöhempään älykkyyteen (Murray ym., 2007). Toisaalta äidin raskaudenaikaisen stressin ja motoristen taitojen välillä ei löytynyt yhteyttä Rogersin ja kumppaneiden meta-analyysissä (Rogers ym., 2020), mutta yksittäisissä tutkimuksissa, jotka eivät olleet osa meta-analyysia, äidin stressillä ja lapsen motorisella kehityksellä on ilmennyt yhteys (Cao ym., 2014; Grace ym., 2016; Laplante ym., 2004; Simcock ym., 2016; Tuovinen ym., 2018).

1–2-vuotisseurannassa glykyrritsiinin kulutus oli yhteydessä lapsen kokonaiskehitykseen sekä siihen, kuinka usealla kehityksen osa-alueella lapsen kehitys viivästyy, mutta kehityksen eri osa-alueisiin samanlaisia yhteyksiä kuin 3-vuotiaana ei ilmennyt. Ainoastaan yhteys karkeamotoriseen kehitykseen nousi esiin. Oli kuitenkin odotettavaa, että glykyrritsiinin vaikutukset lapsen neurokognitiiviseen kehitykseen näkyisivät

todennäköisemmin 3-vuotiaana kuin tätä aiemmin, sillä neurokognitiivisten testien ennustearvo paranee lasten kasvaessa ja kehitystason pysyvyys vahvistuu iän myötä (Peyre ym., 2017; Yu ym., 2018). Koulutetun arvioijan tekemä neurokognitiivinen tutkimus BSID-III menetelmällä on myös laajempi ja tarkempi arvio lapsen kehitystasosta kuin vanhemman lyhyempi arvio ASQ-3-lomakkeella. Bayley Scalesia pidetäänkin tällä hetkellä yhtenä parhaimmista kehitystason arviomenetelmistä, mutta vaikka ASQ:n tulokset ovatkin kenties vain heikossa yhteydessä BSID:n pistemääriin, on sillä arvoa seulontamenetelmänä (Yue ym., 2019). On kuitenkin todennäköisempää, että todelliset erot lapsen kehitystasossa ilmenevät käytettäessä BSID-III:a kuin ASQ-3:a (Muthusamy ym., 2022; Yue ym., 2019).

4.2 Glykyrritsiinille altistumisen ajankohdan vaikutus lapsen kehitykseen

Tämä tutkimus toi myös täysin uudenlaista lisätietoa suhteessa aiempaan tutkimukseen glykyrritsiinin vaikutuksista (Räikkönen ym., 2009, 2020; Strandberg ym., 2001). Gluku-tutkimuksessa glykyrritsiinin kulutusta arvioitiin jälkikäteen koko raskauden ajalta vasta synnytysosastolla, mutta tässä tutkimuksessa äidit arvioivat glykyrritsiinin kulutuksestaan jo raskauden aikana kolmessa eri ajankohdassa. Näin ollen voitiin tutkia myös glykyrritsiinille altistumisen ajankohdan vaikutusta lapsen neurokognitiiviseen kehitykseen. Koska raskauden eri vaiheiden merkityksestä ei ole aiempaa tutkimustietoa glykyrritsiinille altistumisen osalta, verrataan näitä tuloksia äidin raskauden aikaisen stressin vaikutukseen lapsen neurokognitiiviselle kehitykselle, sillä mekanismi istukassa on samanlainen (Benediktsson ym., 1997; Jahnke ym., 2021; O'Donnell ym., 2012). Vertailussa on otettava huomioon, että meta-analyseissa ei ole toistaiseksi pystytty erottamaan tiettyä raskauden hetkeä, jolloin sikiö olisi neurokognitiivisen kehityksen osalta erityisen haavoittuvainen glukokortikoideille altistuessaan (Rogers ym., 2020; Tarabulsy ym., 2014).

Tämän tutkimuksen perusteella glykyrritsiinin kulutuksen merkitys vaikuttaa painottuvan enemmän raskauden loppupuolelle tai sen puoliväliin kuin alkuraskauteen. Raskauden vaiheen merkitys ei kuitenkaan ollut yhdenmukainen läpi kehityksen osa-alueiden ja vaihteli myös sen mukaan, milloin lapsen kehitystä arvioitiin. Ainoastaan motorinen kokonaiskehitys 3-vuotiaana oli tämän tutkimuksen perusteella riippuvainen äidin alkuraskauden glykyrritsiinin kulutuksesta, kun taas muut tekijät olivat yhteydessä vain keski- tai loppuraskauteen. Näiden tulosten perusteella on kuitenkin perusteltua vetää

johtopäätös, jonka mukaan lakritsin syöminen ei ole suositeltavaa missään raskauden vaiheessa.

Yksittäiset tutkimukset äidin raskaudenaikaisen stressin vaikutuksista ovat eritelleet lapsen kortisolille altistumisen ajankohdan merkitystä, mutta laajaa näyttöä esimerkiksi meta-analyyseista ei vielä löydy. On kuitenkin viitteitä siitä, että koko raskausaika on haavoittuvainen jostain yksilön kehityksen osa-alueen näkökulmasta (Tuovinen ym., 2018). Alkuraskauden stressin on havaittu vaikuttavan kielteisesti lapsen kognitiiviseen suoriutumiseen (Laplante ym., 2004; Van Den Bergh ym., 2005) sekä lisäävän tarkkaavuuden säätelyn vaikeuksia (Gutteling ym., 2006; Van Den Bergh & Marcoen, 2004). Joissakin tutkimuksissa loppuraskaudessa korkeampien kortisolitasojen on havaittu jopa parantavan lapsen kognitiivista suoriutumista myöhemmin (Caparros-Gonzalez ym., 2019; Davis ym., 2017; Davis & Sandman, 2010). Loppuraskauden vähäisempää merkitystä joissain tutkimuksissa voisi tukea tieto siitä, että kortisolitasot kohoavat luonnostaankin kohti loppuraskautta ja tiettyyn pisteeseen asti kortisolille altistuminen on sikiön kehitykselle välttämätöntä (Busada & Cidlowski, 2017; Giannopoulos ym., 1982; V. E. Murphy & Clifton, 2003). Nämä tulokset loppuraskauden pienemmästä merkityksestä ovat kuitenkin ristiriidassa tämän tutkielman tulosten kanssa, sillä korkeampi glykyrritsiinin kulutus keski- ja loppuraskaudessa oli yhteydessä heikompaan kognitiiviseen kehitykseen.

Muutamissa tutkimuksissa lapsen motorinen kehitys oli kuitenkin viivästynyt erityisesti äidin loppuraskaudessa kohtaamien stressaavien elämäntapahtumien seurauksena (Cao ym., 2014; Grace ym., 2016; Simcock ym., 2016), mitä on pyritty selittämään mm. aivokuoren kehityksen ajankohdalla (Gramsbergen, 2003). Tässä tutkimuksessa motorisen kehityksen ja glykyrritsiinin kulutuksen yhteys vaihteli mittausajankohdan mukaan: 1–2-vuotiaana karkeamotorinen kehitys oli aiempien tulosten mukaisesti yhteydessä loppuraskauden kulutukseen, mutta 3-vuotiaana motorinen kokonaiskehitys oli yhteydessä vain alkuraskauden kulutukseen. Myös karkeamotorinen kehitys 3-vuotiaana oli yhteydessä vain alkuraskauden glykyrritsiinin kulutukseen. Hienomotoriikka 3-vuotiaana oli yhteydessä raskauden keskivaiheiden glykyrritsiinin käyttöön, minkä lisäksi koko raskauden glykyrritsiinin kulutuksen keskiarvo oli yhteydessä hienomotoriikan kehittymiseen. Tämän tutkimuksen perusteella motorinen kehitys ei siis riipu ainoastaan loppuraskaudessa kohoavista kortisolitasoista.

Tässä tutkimuksessa tutkittiin eri raskauden vaiheiden lisäksi myös äidin keskimääräistä glykyrritsiinin kulutusta läpi raskauden. Tämä ei kuitenkaan ollut yhteydessä lapsen kehitykseen sen useammin kuin yksittäiset raskauden vaiheet, vaan vaikutti muiden taustatekijöiden huomioimisen jälkeen ainoastaan hienomotoriseen kehitykseen 3-vuotiaana. Äitien raskauden aikainen glykyrritsiinin kulutus vaihteli jonkin verran raskauden eri ajankohdissa ja väheni keskimäärin raskauden loppua kohden, vaikka pysyikin kohtalaisen tasaisena läpi raskauden. Glykyrritsiinin kulutuksen vaikutukset taas vaihtelivat eri raskauden vaiheiden sekä eri kehityksen osa-alueiden mukaan. Voikin olla, että neurokognitiivisen kehityksen osa-alueilla on erilaisia herkkyyskausia, jolloin glykyrritsiinin kautta liialliselle kortisolille altistuminen on haitallisempaa kuin muina aikoina. Näin ollen yhteys keskimääräiseen kulutukseen ei välttämättä ole yhtä merkittävä lapsen kehitykselle. Raskauden aikaisesta stressistä taas tiedetään, että mitä useammassa raskauskolmanneksessa äidillä esiintyy masennusoireita, sitä hitaammin lapsi saavuttaa kehityksellisiä virstanpylväitä (Tuovinen ym., 2018). Onkin huomioitavaa, että glykyrritsiinille altistuminen ja äidin raskaudenaikainen stressi voivat vaikuttaa sikiön kortisolitasoihin eri tavoin ja näin ollen yhteydet neurokognitiiviseen kehitykseen voivat olla hyvin erilaisia.

4.3 Mahdolliset välittävät mekanismit äidin glykyrritsiininkäytön ja lapsen neurokognitiivisen kehityksen välisen yhteyden taustalla

Tässä tutkimuksessa havaittuja äidin glykyrritsiinin kulutuksen ja lapsen neurokognitiivisen kehityksen välisiä yhteyksiä voidaan pyrkiä selittämään sikiöaikaisen ohjelmoitumisen näkökulmasta (Barker, 2007). Koska altistus glykyrritsiinille tapahtui raskauden aikana, voidaan myöhemmin lapsuudessa havaittujen erojen kehitystasossa olettaa selittyvän sikiöaikana tapahtuneissa biologisissa muutoksissa, jotka tulevat ilmi neurokognitiivisen kehityksen haasteina.

Todennäköisesti merkittävin tässä tutkimuksessa lasten välisiä eroja selittävä tekijä onkin sikiöaikainen altistuminen kortisolille. Glykyrritsiinin tiedetään vaikuttavan istukan tuottaman 11β -HSD2-entsyymin toimintaan niin, että äidin verenkierron kortisoli pääsee istukan läpi sikiöön suoraan aktiivisessa muodossaan ja kohottaa sikiön veren kortisolipitoisuutta (Benediktsson ym., 1997). Sikiön altistuminen kortisolille on sopivissa määrin hyödyllistä ja toisinaan välttämätöntä ennenaikaisen synnytyksen riskissä (Roberts ym., 2017), mutta liiallisen kortisolin tiedetään myös olevan riski sikiön kehitykselle

sikiöaikaisen ohjelmoitumisen näkökulmasta. Kortikosteroidihoidot mm. voivat vaikuttaa haitallisesti psyykkiseen kehitykseen (Melamed ym., 2019; Räikkönen ym., 2020; Reynolds & Seckl, 2012; Wolford ym., 2019), mikä taas voi selittyä sikiöaikaisesta ohjelmoitumisesta seuranneiden fysiologisten muutosten kautta. Liiallisella kortisolille altistumisella tiedetään olevan vaikutuksia lapsen fysiologiaan niin syntymäpainon (Goland ym., 1993; Seckl & Holmes, 2007), aivojen rakenteen (Davis ym., 2013; Modi ym., 2001) kuin aivojen kortisoliaineenvaihdunnan kautta (Alexander ym., 2012; Edelman ym., 2016). Rottakokeissakin on havaittu hypotalamuksen ja hippokampuksen reagoivan sikiöaikaisiin glukokortikoideihin (Lemaire ym., 2000; Noorlander ym., 2014; Sapolsky ym., 1985). Glykyrritsiinin vaikutuksista aivotoimintaan ei ole paljon tietoa, mutta Glaku-tutkimuksessa havaittiin äidin raskaudenaikaisella glykyrritsiinin kulutuksella olevan yhteys lapsen stressireaktiota säätelevän HPA-akselin toimintaan (Räikkönen ym., 2010).

Sikiöaikainen altistuminen glykyrritsiinin kautta liialliselle kortisolille voikin muokata aivojen rakennetta tai toimintaa tavalla, joka ilmenee myöhemmin neurokognitiivisten toimintojen heikkoutena. Suoranaista näyttöä glykyrritsiinin vaikutuksista juuri tässä tutkimuksessa tarkastelluista neurokognitiivisista toiminnoista vastaaviin aivojen rakenteisiin ei kuitenkaan vielä ole. Toisaalta kognitiivisten toimintojen ja yleisen älykkyyden tiedetään myös olevan riippuvaisia useampien aivoalueiden yhteistoiminnasta (Gläscher ym., 2010). Tässä tutkimuksessa lapsilta arvioitiin neurokognitiivista kehitystä kuitenkin puhdasta yleistä älykkyyttä laajemmin, ja eri neurokognitiivisista toiminnoista vastaavien aivorakenteiden eri aikainen kehittyminen saattaakin selittää, miksi glykyrritsiinin vaikutus vaihteli eri raskauden vaiheiden välillä.

Tässä tutkimuksessa on pyritty huomioimaan perinnöllisyyden vaikutus yksilön neurokognitiiviseen kehitykseen kontrolloimalla äidin koulutustaso sekä äidin raskaudenaikaisen mielialan tai stressin vaikutus kontrolloimalla raskaudenaikaiset masennusoireet sekä äidin mielenterveysdiagnoosit. Myös lapsen syntymäpaino ja raskauden kesto kontrolloitiin: glykyrritsiinin kulutuksella tiedetään olevan vaikutusta raskauden keston (Strandberg ym., 2001), ja vaikka yhteyttä syntymäpainoon ei olekaan havaittu, tiedetään glukokortikoidien voivan vaikuttaa siihenkin (Goland ym., 1993; Seckl & Holmes, 2007). Pidemmän raskauden keston taas tiedetään olevan positiivisessa yhteydessä lapsen kehitystasoon (Gleason ym., 2022).

4.4 Tutkimuksen kliininen merkitys

Tämä tutkimus antaa myös tietoa raskauden aikaisten ravitsemussuositusten vaikutuksesta kansanterveydellisellä tasolla. Vuoden 2016 jälkeen voimaan tulleiden suositusten jälkeen äitien glykyrritsiinin kulutus raskauden aikana on selvästi laskenut. Glaku-tutkimuksessa äidit olivat kuluttaneet glykyrritsiiniä keskimäärin enemmän verrattuna tämän tutkimuksen aineistoon (Strandberg ym., 2001). Muutos oli odotettavissa, sillä suositukset lakritsin syönnin välttämiseksi raskauden aikana tulivat voimaan tämän tutkimuksen aineiston keruun aikana (THL, 2016a). Lakritsin kulutusta oli suositeltu vähentämään jo ennen ensimmäisten tähän tutkimukseen osallistuneiden lasten syntymää, kun taas 1990-luvun lopulla, jolloin Glakun aineisto on kerätty, lakritsin syöntiä raskauden aikana pidettiin turvallisena (Hasunen ym., 2004). Glaku-tutkimuksessa 46 % äideistä raportoi syöneensä lakritsia viikoittain, ja tutkimuksissa glykyrritsiinin kulutus ryhmiteltiin matalan, keskimääräisen ja korkean kulutuksen ryhmiin (Strandberg ym., 2001). Samoja ryhmiä tässä tutkimuksessa taas ei voitu käyttää, sillä jälkimmäisiin ryhmiin äitejä olisi sijoittunut niin vähän, kun taas ei yhtään lakritsia nauttineiden äitien määrä verrattuna aiempaan oli moninkertaistunut. Glaku-tutkimuksessa ei lainkaan glykyrritsiiniä kuluttaneita oli vain 2.3 % äideistä, kun taas tässä aineistossa raskauden viimeisissä vaiheissa 14.5 % äideistä raportoi, ettei syönyt lainkaan glykyrritsiiniä sisältäviä tuotteita. Koska aiemmissa tutkimuksissa erityisesti paljon glykyrritsiiniä kuluttaneiden lapset suoriutuivat huonommin monilla kehityksen osa-alueilla, voidaan kansallisten suositusten siis katsoa onnistuneen myös turvaamaan lasten kehitystä ainakin yhden riskitekijän osalta.

Koska glykyrritsiinin kulutusta on suositeltu vähentämään ja 2016 lähtien välttämään (THL, 2016b), voidaan olettaa niiden äitien, jotka ovat syöneet lakritsia raskauden aikana tästä huolimatta, eroavan jollain tapaa niistä äideistä, jotka ovat suosituksia noudattaneet. Tämän takia myös syntymävuoden vaikutus pyrittiin tutkimuksessa kontrolloimaan. Keskimäärin äitien glykyrritsiinin kulutus vähentyikin suositusten tullessa voimaan, mutta kaikki äidit eivät kuitenkaan glykyrritsiinin kulutusta välttäneet. Tässä tutkimuksessa paljon glykyrritsiiniä kuluttaneita ei tutkittu omana ryhmänään, mutta tulevaisuudessa olisi tärkeää tunnistaa myös, hyötyisivätkö tietyt ryhmät tai yksilöt erilaisesta valistuksesta liittyen raskaudenaikaiseen ravitsemukseen.

4.5 Tutkimuksen vahvuudet

Tämän tutkimuksen erityisenä vahvuutena verrattuna aiempaan glykyrritsiinitutkimukseen on sen kattavuus: raskaudenaikainen seuranta on aloitettu heti ensimmäisen kolmanneksen lopulla, ja vaikka kyseessä onkin retrospektiivinen arvio kulutetun glykyrritsiinin määrästä, on tämä aineistosta saatu tieto aiempaa tutkimusta tarkempaa ja kattavampaa näiden kolmen arviointipisteen ansiosta (Strandberg ym., 2001). Myös tutkimuksessa huomioitu äidin masennus on samasta syystä aiempaa Glaku-tutkimusta tarkemmin arvioitu. Tämä mahdollistaa sikiön kehityksen mahdollisten herkkyyskausien tarkastelun eri näkökulmista. Arviot glykyrritsiinin kulutuksesta ovat myös todennäköisesti vielä aiempaa tarkempia, sillä makeisten lisäksi kartoitettiin myös muiden glykyrritsiiniä sisältävien valmisteiden kulutusta. Tämä tutkimus on myös toistaiseksi ensimmäinen glykyrritsiinitutkimus, jossa lapsen neurokognitiivista kehitystä on arvioitu jo taaperoiässä.

4.6 Tutkimuksen rajoitteet

Tässäkään tutkimuksessa raskaudenaikaista glykyrritsiinin kulutusta ei päästy mittaamaan aivan raskauden alusta, ja vaikka äitejä ohjeistettiin arvioimaan edeltävää kolmea kuukautta / raskauskolmannesta, eivät nämä jälkikäteen tehdyt arviot välttämättä ole kovin tarkkoja. Tässä tutkimuksessa glykyrritsiinin suoranaista vaikutusta istukan aineenvaihduntaan ei myöskään mitattu, mutta aiemman tutkimusnäytön mukaan tiedämme glykyrritsiinin altistavan sikiön suuremmalle määrälle äidin kortisolia (Benediktsson ym., 1997).

Aineisto oli myös jonkin verran valikoitunut: ITU-tutkimukseen alun perin osallistuneet äidit olivat keskimääräistä vanhempia, tupakoivat vähemmän, he olivat saaneet raskauden aikana useammin kortikosteroidihoitoa ja heillä oli enemmän raskausdiabetesta ja korkeaa verenpainetta kuin väestötasolla on tyypillistä (Kvist ym., 2022). He olivat myös kotoisin Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin alueelta, eivätkä täten edusta välttämättä koko väestöä. ITU-tutkimukseen aineistoon ei myöskään rekrytoitu niitä äitejä, jotka eivät alun perinkään osallistuneet 21 trisomian seulontaan. Kuitenkin noin 95 % äideistä osallistuu seulontoihin (Hautala ym., 2019). Myös tämän tutkielman otoksiin valikoituneet äidit poikkesivat joidenkin taustamuuttujien osalta niistä, jotka jäivät pois tutkimuksesta.

Tässä aineistossa neurokognitiivisten mittareiden osa-alueille lasketut reliabiliteettikertoimet jäivät melko matalaksi erityisesti joidenkin osa-alueiden osalta. Tämä on otettava huomioon tulosten luotettavuutta arvioitaessa. Erityisesti BSID-III alaskaalojen reliabiliteettikertoimet eivät kuitenkaan kuvasta koko aineistoa vaan niitä lapsia, jotka suoriutuivat testissä niin hyvin, ettei käsikirjan mukainen lopetussääntö tullut vastaan, vaan heidän suoriutumisensa oli pisteytetty 0 tai 1 kaikista iänmukaisista tehtävistä. Kertoimet eivät siis perustu enemmistöön aineistosta, joten niihin on suhtauduttava kriittisesti.

4.7 Johtopäätökset

Tämän pitkittäistutkimuksen perusteella äidin raskaudenaikaisella lakritsin kulutuksella on yhteys lapsen neurokognitiiviseen kehitykseen. Mitä enemmän lakritsia ja sen sisältämää glykyrritsiiniä äiti kuluttaa raskauden aikana, sitä hitaammin lapsen kehitys etenee varhaislapsuudessa. Nämä tulokset antavat tukea aiemmille ravitsemussuosituksille, joiden mukaan lakritsia ja salmiakkia eri raskauden aikana suositella syötävän lainkaan (THL, 2016a, 2016b). Turvallista annosta glykyrritsiiniä ei tunneta, eikä sen kuluttaminen missään raskauden vaiheessa tämän tutkimuksen perusteella ole riskitöntä lapsen neurokognitiivisen kehityksen kannalta. Vaikka glykyrritsiinin vaikutuksen suuruusluokka ei ole suuri, sekä väestötasolla että yksilötasolla olisi toivottavaa, että mitkään kehitykselle haitalliset tekijät eivät pääse haittaamaan lapsen kehitystä. Varhaislapsuuden neurokognitiivisella kehityksellä tiedetään olevan monia vaikutuksia myös myöhempään elämään (Calvin ym., 2011; Koenen ym., 2009; Roth ym., 2015), minkä vuoksi glykyrritsiiniä välttämällä voidaan mahdollisesti vaikuttaa positiivisesti yksilön elämän kulkuun lapsuutta laajemminkin. Glykyrritsiinin välttäminen onkin verrattain vaivaton keino turvata sikiön tulevaa kehitystä ja terveyttä.

Lähteet

- Albers, C. A., & Grieve, A. J. (2007). Test review: Bayley, N.(2006). Bayley scales of infant and toddler development–third edition. San Antonio, TX: Harcourt assessment. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 25(2), 180–190.
<https://doi.org/10.1177/0734282906297199>
- Albers, L., Sobotzki, C., Kuß, O., Ajslev, T., Batista, R. F., Bettiol, H., Brabin, B., Buka, S. L., Cardoso, V. C., Clifton, V. L., Devereux, G., Gilman, S. E., Grzeskowiak, L. E., Heinrich, J., Hummel, S., Jacobsen, G. W., Jones, G., Koshy, G., Schmidt Morgen, C., ... von Kries, R. (2018). Maternal smoking during pregnancy and offspring overweight: is there a Maternal smoking during pregnancy and offspring overweight: is there a dose-response relationship? An individual patient data meta-analysis relationship? An individual patient data met. *International Journal of Obesity*, 47, 1249–1264.
<https://doi.org/10.1038/s41366-018-0050-0>
- Alexander, N., Rosenlöcher, F., Stalder, T., Linke, J., Distler, W., Morgner, J., & Kirschbaum, C. (2012). *Impact of Antenatal Synthetic Glucocorticoid Exposure on Endocrine Stress Reactivity in Term-Born Children*. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1970>
- Arden, R., & Plomin, R. (2006). Sex differences in variance of intelligence across childhood. *Personality and Individual Differences*, 41(1), 39–48.
<https://doi.org/10.1016/J.PAID.2005.11.027>
- Barker, D. J. P. (1997). Maternal Nutrition, Fetal Nutrition, and Disease in Later Life. *REVIEW ARTICLE Nutrition*, 13(9), 807–813.
- Barker, D. J. P. (1998). In utero programming of chronic disease. *Teoksessa Clinical Science* (Vsk. 95, Numero 2, ss. 115–128). Portland Press Ltd.
<https://doi.org/10.1042/cs0950115>
- Barker, D. J. P. (2004). The Developmental Origins of Adult Disease. *Journal of the American College of Nutrition*, 23, 588S–595S.
<https://doi.org/10.1080/07315724.2004.10719428>
- Barker, D. J. P. (2007). The origins of the developmental origins theory. *Journal of Internal Medicine*, 261(5), 412–417. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x>
- Barker, D. J. P., Osmond, C., Forsén, T. J., Kajantie, E., & Eriksson, J. G. (2005). Trajectories of Growth among Children Who Have Coronary Events as Adults. *New*

England Journal of Medicine, 353(17), 1802–1809.

<https://doi.org/10.1056/nejmoa044160>

Bayley, N. (2006). *Bayley Scales of Infant and Toddler Development. Technical Manual*. PsychCorp, Pearson.

Benediktsson, R., Calder, A. A., Edwards, C. R. W., & Seckl, J. R. (1997). Placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase: A key regulator of fetal glucocorticoid exposure. *Clinical Endocrinology*, 46(2), 161–166. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1997.1230939.x>

Blom, G. (1958). *Statistical estimates and transformed beta-variables*. Almqvist & Wiksell.

Busada, J. T., & Cidlowski, J. A. (2017). Mechanisms of Glucocorticoid Action During Development. *Teoksessa Current Topics in Developmental Biology* (Vsk. 125, ss. 147–170). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2016.12.004>

Calvin, C. M., Deary, I. J., Fenton, C., Roberts, B. A., Der, G., Leckenby, N., & Batty, G. D. (2011). Intelligence in youth and all-cause-mortality: systematic review with meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, 40(3), 626–644. <https://doi.org/10.1093/IJE/DYQ190>

Cao, X., Laplante, D. P., Brunet, A., Ciampi, A., & King, S. (2014). Prenatal maternal stress affects motor function in 51/2-year-old children: Project Ice Storm. *Developmental Psychobiology*, 56(1), 117–125. <https://doi.org/10.1002/dev.21085>

Caparros-Gonzalez, R. A., Romero-Gonzalez, B., Gonzalez-Perez, R., Lucena-Prieto, L., Perez-Garcia, M., Cruz-Quintana, F., & Peralta-Ramirez, M. I. (2019). Maternal and Neonatal Hair Cortisol Levels Are Associated with Infant Neurodevelopment at Six Months of Age. *Journal of Clinical Medicine*, 8(11), 2015. <https://doi.org/10.3390/jcm8112015>

Davis, E. P., Head, K., Buss, C., & Sandman, C. A. (2017). Prenatal maternal cortisol concentrations predict neurodevelopment in middle childhood. *Psychoneuroendocrinology*, 75, 56–63. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.10.005>

Davis, E. P., & Sandman, C. A. (2010). The timing of prenatal exposure to maternal cortisol and psychosocial stress is associated with human infant cognitive development. *Child Development*, 81(1), 131–148. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2009.01385.x>

Davis, E. P., Sandman, C. A., Buss, C., Wing, D. A., & Head, K. (2013). Fetal glucocorticoid exposure is associated with preadolescent brain development. *Biological Psychiatry*,

74(9), 647–655. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.03.009>

Deary, I. J., Penke, L., & Johnson, W. (2010). The neuroscience of human intelligence differences. *Teoksessa Nature Reviews Neuroscience* (Vsk. 11, Numero 3, ss. 201–211). <https://doi.org/10.1038/nrn2793>

Deary, I. J., Whalley, L. J., Lemmon, H., Crawford, J. R., & Starr, J. M. (2000). The Stability of Individual Differences in Mental Ability from Childhood to Old Age: Follow-up of the 1932 Scottish Mental Survey. *Intelligence*, 28(1), 49–55. [https://doi.org/10.1016/S0160-2896\(99\)00031-8](https://doi.org/10.1016/S0160-2896(99)00031-8)

Del Rosario, C., Slevin, M., Molloy, E. J., Quigley, J., & Nixon, E. (2021). How to use the Bayley Scales of Infant and Toddler Development. *Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition*, 106(2), 108–112. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-319063>

Dong, T., Hu, W., Zhou, X., Lin, H., Lan, L., Hang, B., Lv, W., Geng, Q., & Xia, Y. (2018). Prenatal exposure to maternal smoking during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis. *Reproductive Toxicology*, 76, 63–70. <https://doi.org/10.1016/J.REPROTOX.2017.12.010>

Duncan, G. J., Lee, K. T. H., Rosales-Rueda, M., & Kalil, A. (2018). *Maternal Age and Child Development*. <https://doi.org/10.1007/s13524-018-0730-3>

Edelmann, M. N., Sandman, C. A., Glynn, L. M., Wing, D. A., & Davis, E. P. (2016). Antenatal glucocorticoid treatment is associated with diurnal cortisol regulation in term-born children. *Psychoneuroendocrinology*, 72, 106–112. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.06.012>

Flensburg-Madsen, T., & Mortensen, E. L. (2018). Associations of Early Developmental Milestones With Adult Intelligence. *Child Development*, 89(2), 638–648. <https://doi.org/10.1111/cdev.12760>

Giannopoulos, G., Jackson, K., & Tulchinsky, D. (1982). Glucocorticoid metabolism in human placenta, decidua, myometrium and fetal membranes. *Journal of Steroid Biochemistry*, 17(4), 371–374. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(82\)90628-8](https://doi.org/10.1016/0022-4731(82)90628-8)

Girchenko, P., Tuovinen, S., Lahti-Pulkkinen, M., Lahti, J., Savolainen, K., Heinonen, K., Pyhälä, R., Reynolds, R. M., Hämäläinen, E., Villa, P. M., Kajantie, E., Pesonen, A.-K., Laivuori, H., & Räikkönen, K. (2018). Maternal early pregnancy obesity and related pregnancy and pre-pregnancy disorders: associations with child developmental milestones in the prospective PREDO Study. *International Journal of Obesity*, 42, 995–1007. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0061-x>

- Gitau, R., Cameron, A., Fisk, N. M., & Glover, V. (1998). Fetal exposure to maternal cortisol. *Lancet*, *352*(9129), 707–708. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)60824-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)60824-0)
- Gläscher, J., Rudrauf, D., Colom, R., Paul, L. K., Tranel, D., Damasio, H., & Adolphs, R. (2010). Distributed neural system for general intelligence revealed by lesion mapping. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(10), 4705–4709. <https://doi.org/10.1073/pnas.0910397107>
- Gleason, J. L., Gilman, S. E., Sundaram, R., Yeung, E., Putnick, D. L., Vafai, Y., Saha, A., & Grantz, K. L. (2022). Gestational age at term delivery and children’s neurocognitive development. *International Journal of Epidemiology*, *50*(6), 1814–1823. <https://doi.org/10.1093/IJE/DYAB134>
- Goland, R. S., Jozak, S., Warren, W. B., Conwell, I. M., Stark, R. I., & Tropper, P. J. (1993). *Elevated Levels of Umbilical Cord Plasma Corticotropin-Releasing Hormone in Growth-Retarded Fetuses**. *77*(5). <https://academic.oup.com/jcem/article/77/5/1174/2649913>
- Gow, A. J., Johnson, W., Pattie, A., Brett, C. E., Roberts, B., Starr, J. M., & Deary, I. J. (2011). Stability and Change in Intelligence From Age 11 to Ages 70, 79, and 87: The Lothian Birth Cohorts of 1921 and 1936. *Psychology and Aging*, *26*(1), 232–240. <https://doi.org/10.1037/a0021072>
- Grace, T., Bulsara, M., Robinson, M., & Hands, B. (2016). The Impact of Maternal Gestational Stress on Motor Development in Late Childhood and Adolescence: A Longitudinal Study. *Child Development*, *87*(1), 211–220. <https://doi.org/10.1111/CDEV.12449>
- Gramsbergen, A. (2003). *Clumsiness and Disturbed Cerebellar Development : Insights from Animal Experiments*. *10*(1), 129–141.
- Gu, H., Wang, L., Liu, L., Luo, X., Wang, J., Denis Nkomola, P., Li, J., Liu, G., Meng, H., Zhang, J., & Song, R. (2017). A gradient relationship between low birth weight and IQ: A meta-analysis OPEN. *SCiEnTifiC RepoRtS* |, *7*, 18035. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18234-9>
- Gude, N. M., Roberts, C. T., Kalionis, B., & King, R. G. (2004). Growth and function of the normal human placenta. *Thrombosis Research*, *114*(5–6), 397–407. <https://doi.org/10.1016/J.THROMRES.2004.06.038>
- Gutteling, B. M., De Weerth, C., Zandbelt, N., Mulder, E. J. H., Visser, G. H. A., & Buitelaar, J. K. (2006). Does maternal prenatal stress adversely affect the child’s

learning and memory at age six? *Journal of Abnormal Child Psychology*, 34(6), 789–798. <https://doi.org/10.1007/s10802-006-9054-7>

- Hasunen, K., Kalavainen, M., Keinonen, H., Lagström, H., Lyytikäinen, A., Nurttila, A., Peltola, T., & Talvia, S. (2004). Lapsi, perhe ja ruoka. Imeväis- ja leikki-ikäisten lasten, odottavien ja imettävien äitien ravitsemussuositus. Teoksessa *Publications of the Ministry of Social Affairs and Health* (Vsk. 11). Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisuja, 11(2).
- Hautala, J., Gissler, M., Ritvanen, A., Tekay, A., Pitkänen-Argillander, O., Stefanovic, V., Sarkola, T., Helle, E., Pihkala, J., Pätilä, T., Mattila, I. P., Jokinen, E., Räsänen, J., & Ojala, T. (2019). The implementation of a nationwide anomaly screening programme improves prenatal detection of major cardiac defects: an 11-year national population-based cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 126(7), 864–873. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15589>
- Isbrucker, R. A., & Burdock, G. A. (2006). Risk and safety assessment on the consumption of Licorice root (*Glycyrrhiza* sp.), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 46(3), 167–192. <https://doi.org/10.1016/J.YRTPH.2006.06.002>
- Jahnke, J. R., Terán, E., Murgueitio, F., Cabrera, H., & Thompson, A. L. (2021). Maternal stress, placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2, and infant HPA axis development in humans: Psychosocial and physiological pathways. *Placenta*, 104, 179–187. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.12.008>
- Joinson, C., Heron, J., Araya, R., Paus, T., Croudace, T., Rubin, C., Marcus, M., & Lewis, G. (2012). Association between pubertal development and depressive symptoms in girls from a UK cohort. *Psychological Medicine*, 42(12), 2579–2589. <https://doi.org/10.1017/S003329171200061X>
- Jung, C., Ho, J. T., Torpy, D. J., Rogers, A., Doogue, M., Lewis, J. G., Czajko, R. J., & Inder, W. J. (2011). A longitudinal study of plasma and urinary cortisol in pregnancy and postpartum. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(5), 1533–1540. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2395>
- Kajantie, E., Dunkel, L., Turpeinen, U., Stenman, U. H., Wood, P. J., Nuutila, M., & Andersson, S. (2003). Placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-2 and fetal cortisol/cortisone shuttle in small preterm infants. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(1), 493–500. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021378>
- Khoury, J. E., Bosquet Enlow, M., Plamondon, A., & Lyons-Ruth, K. (2019). The

association between adversity and hair cortisol levels in humans: A meta-analysis.

Teoksessa *Psychoneuroendocrinology* (Vsk. 103, ss. 104–117). Pergamon.

<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.01.009>

Koenen, K. C., Moffitt, T. E., Roberts, A. L., Martin, L. T., Kubzansky, L., Harrington, H., Poulton, R., & Caspi, A. (2009). Childhood IQ and adult mental disorders: A test of the cognitive reserve hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, *166*(1), 50–57.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08030343>

Kvist, T., Sammallahti, S., Lahti-Pulkkinen, M., Cruceanu, C., Czamara, D., Dieckmann, L., Tontsch, A., Röh, S., Rex-Haffner, M., Wolford, E., Reynolds, R., Eriksson, J., Suomalainen-König, S., Laivuori, H., Kajantie, E., Lahdensuo, E., Binder, E., & Räikkönen, K. (2022). Cohort profile: InTraUterine sampling in early pregnancy (ITU), a prospective pregnancy cohort study in Finland: study design and baseline characteristics. *BMJ Open*, *12*(1), e049231. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-049231>

Laplante, D. P., Barr, R. G., Brunet, A., Galbaud, G., Fort, D. U., Meaney, M. L., Saucier, J.-F. O., Zelazo, P. R., & King, S. (2004). *Stress During Pregnancy Affects General Intellectual and Language Functioning in Human Toddlers*.

<https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000136281.34035.44>

Laugesen, K., Ludvigsson, J. F., Schmidt, M., Gissler, M., Anna Valdimarsdottir, U., Lunde, A., & Toft Sørensen, H. (2021). *Nordic Health Registry-Based Research: A Review of Health Care Systems and Key Registries*. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S314959>

Lemaire, V., Koehl, M., Le Moal, M., & Abrous, D. N. (2000). Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *97*(20), 11032–11037. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.20.11032>

Loret De Mola, C., De França, G. V. A., De Avila Quevedo, L., & Horta, B. L. (2014). Low birth weight, preterm birth and small for gestational age association with adult depression: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, *205*(5), 340–347. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.139014>

Lucas, A. (1991). Programming by early nutrition in man. Teoksessa *Ciba Foundation symposium* (Vsk. 156). <https://doi.org/10.1002/9780470514047.ch4>

Månsson, J., Stjernqvist, K., Serenius, F., Ådén, U., & Källén, K. (2018). Agreement Between Bayley-III Measurements and WISC-IV Measurements in Typically Developing Children: <https://doi.org/10.1177/0734282918781431>, *37*(5), 603–616.

<https://doi.org/10.1177/0734282918781431>

McTernan, C. L., Draper, N., Nicholson, H., Chalder, S. M., Driver, P., Hewison, M., Kilby, M. D., & Stewart, P. M. (2001). Reduced Placental 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 mRNA Levels in Human Pregnancies Complicated by Intrauterine Growth Restriction: An Analysis of Possible Mechanisms. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(10), 4979–4983.

<https://doi.org/10.1210/JCEM.86.10.7893>

Melamed, N., Asztalos, E., Murphy, K., Zaltz, A., Redelmeier, D., Shah, B. R., & Barrett, J. (2019). Neurodevelopmental disorders among term infants exposed to antenatal corticosteroids during pregnancy: A population-based study. *BMJ Open*, 9(9).

<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031197>

Mikelson, C., Kovach, M. J., Troisi, J., Symes, S., Adair, D., Miller, R. K., Salafia, C., Johnson, K., Lin, Z., & Richards, S. (2015). Placental 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression: Correlations with birth weight and placental metal concentrations. *Placenta*, 36(11), 1212–1217.

<https://doi.org/10.1016/J.PLACENTA.2015.09.011>

Modi, N., Lewis, H., Al-Naqeeb, N., Ajayi-Obe, M., Doré, C. J., & Rutherford, M. (2001). *The Effects of Repeated Antenatal Glucocorticoid Therapy on the Developing Brain*.

Murphy, V. E., & Clifton, V. L. (2003). Alterations in human placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 with gestational age and labour. *Placenta*, 24(7), 739–744. [https://doi.org/10.1016/S0143-4004\(03\)00103-6](https://doi.org/10.1016/S0143-4004(03)00103-6)

Murphy, Vanessa E, Zakar, T., Smith, R., Giles, W. B., Gibson, P. G., & Clifton, V. L. (2002). Reduced 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity is associated with decreased birth weight centile in pregnancies complicated by asthma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(4), 1660–1668.

<https://doi.org/10.1210/jc.87.4.1660>

Murray, G. K., Jones, P. B., Kuh, D., & Richards, M. (2007). Infant developmental milestones and subsequent cognitive function. *Annals of Neurology*, 62(2), 128–136.

<https://doi.org/10.1002/ana.21120>

Murray, G. K., Veijola, J., Moilanen, K., Miettunen, J., Glahn, D. C., Cannon, T. D., Jones, P. B., & Isohanni, M. (2006). Infant motor development is associated with adult cognitive categorisation in a longitudinal birth cohort study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 47(1), 25–29.

<https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2005.01450.x>

- Musil, C. M., Warner, C. B., Yobas, P. K., & Jones, S. L. (2002). A comparison of imputation techniques for handling Missing data. *Western Journal of Nursing Research*, 24(7), 815–829. <https://doi.org/10.1177/019394502762477004>
- Muthusamy, S., Wagh, D., Tan, J., Bulsara, M., & Rao, S. (2022). *Utility of the Ages and Stages Questionnaire to Identify Developmental Delay in Children Aged 12 to 60 Months A Systematic Review and Meta-analysis*. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.3079>
- Noorlander, C. W., Tijsseling, D., Hessel, E. V. S., De Vries, W. B., Derks, J. B., Visser, G. H. A., & De Graan, P. N. E. (2014). Antenatal glucocorticoid treatment affects hippocampal development in mice. *PLoS ONE*, 9(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085671>
- O'Donnell, K. J., Bugge Jensen, A., Freeman, L., Khalife, N., O'Connor, T. G., & Glover, V. (2012). Maternal prenatal anxiety and downregulation of placental 11 β -HSD2. *Psychoneuroendocrinology*, 37(6), 818–826. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.09.014>
- Pesonen, A. K., & Räikkönen, K. (2012). The lifespan consequences of early life stress. *Physiology and Behavior*, 106(5), 722–727. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.10.030>
- Peyre, H., Charkaluk, M.-L., Forhan, A., Heude, B., & Ramus, F. (2017). *Do developmental milestones at 4, 8, 12 and 24 months predict IQ at 56 years old? Results of the EDEN motherchild cohort*. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.11.001>
- Piaget, J., & Cook, M. T. (1952). The origins of intelligence in children. *The origins of intelligence in children*.
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Measurement*, 1, 385–401.
- Rahu, K., Rahu, M., Pullmann, H., & Allik, J. (2010). Effect of birth weight, maternal education and prenatal smoking on offspring intelligence at school age. *Early Human Development*, 86(8), 493–497. <https://doi.org/10.1016/J.EARLHUMDEV.2010.06.010>
- Räikkönen, K. (2006). Psykologisen kehityksen sikiöaikainen ohjelmoituminen. *Tieteessä tapahtuu*, 24(7).
- Räikkönen, K., Gissler, M., & Kajantie, E. (2020). Associations between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(19), 1924–1933.

<https://doi.org/10.1001/jama.2020.3937>

- Räikkönen, K., Martikainen, S., Pesonen, A. K., Lahti, J., Heinonen, K., Pyhälä, R., Lahti, M., Tuovinen, S., Wehkalampi, K., Sammallahti, S., Kuula, L., Andersson, S., Eriksson, J. G., Ortega-Alonso, A., Reynolds, R. M., Strandberg, T. E., Seckl, J. R., & Kajantie, E. (2017). Maternal licorice consumption during pregnancy and pubertal, cognitive, and psychiatric outcomes in children. *American Journal of Epidemiology*, *185*(5), 317–328. <https://doi.org/10.1093/aje/kww172>
- Räikkönen, K., Pesonen, A. K., Heinonen, K., Lahti, J., Komsu, N., Eriksson, J. G., Seckl, J. R., Järvenpää, A. L., & Strandberg, T. E. (2009). Maternal licorice consumption and detrimental cognitive and psychiatric outcomes in children. *American Journal of Epidemiology*, *170*(9), 1137–1146. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp272>
- Räikkönen, K., Pesonen, A. K., Roseboom, T. J., & Eriksson, J. G. (2012). Early determinants of mental health. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, *26*(5), 599–611. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2012.03.001>
- Räikkönen, K., Seckl, J. R., Heinonen, K., Pyhälä, R., Feldt, K., Jones, A., Pesonen, A. K., Phillips, D. I. W., Lahti, J., Järvenpää, A. L., Eriksson, J. G., Matthews, K. A., Strandberg, T. E., & Kajantie, E. (2010). Maternal prenatal licorice consumption alters hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis function in children. *Psychoneuroendocrinology*, *35*(10), 1587–1593. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.04.010>
- Rantakallio, P., von Wendt, L., & Mäkinen, H. (1985). Influence of social background on psychomotor development in the first year of life and its correlation with later intellectual capacity: a prospective cohort study. *Early Human Development*, *11*(2), 141–148. [https://doi.org/10.1016/0378-3782\(85\)90101-X](https://doi.org/10.1016/0378-3782(85)90101-X)
- Reynolds, R. M., & Seckl, J. R. (2012). Antenatal Glucocorticoid Treatment: Are We Doing Harm to Term Babies? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *97*(10), 3457–3459. <https://doi.org/10.1210/JC.2012-3201>
- Risnes, K. R., Vatten, L. J., Baker, J. L., Jameson, K., Sovio, U., Kajantie, E., Osler, M., Morley, R., Jokela, M., Painter, R. C., Sundh, V., Jacobsen, G. W., Eriksson, J. G., Sørensen, T. I. A., & Bracken, M. B. (2011). Birthweight and mortality in adulthood: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, *40*(3), 647–661. <https://doi.org/10.1093/ije/dyq267>
- Roberts, D., Brown, J., Medley, N., & Dalziel, S. R. (2017). Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane*

Database of Systematic Reviews, 2017(3).

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.PUB3/PDF/CDSR/CD004454/RELOO03/CD004454/CD004454.PDF>

- Rogers, A., Obst, S., Teague, S. J., Rossen, L., Spry, E. A., Macdonald, J. A., Sunderland, M., Olsson, C. A., Youssef, G., & Hutchinson, D. (2020). Association Between Maternal Perinatal Depression and Anxiety and Child and Adolescent Development A Meta-analysis Supplemental content. *JAMA Pediatr*, 174(11), 1082–1092.
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.2910>
- Roseboom, T. J., Painter, R. C., Van Abeelen, A. F. M., Veenendaal, M. V. E., & De Rooij, S. R. (2011). Hungry in the womb: What are the consequences? Lessons from the Dutch famine. *Teoksessa Maturitas* (Vsk. 70, Numero 2, ss. 141–145). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.06.017>
- Roth, B., Becker, N., Romeyke, S., Schäfer, S., Domnick, F., & Spinath, F. M. (2015). Intelligence and school grades: A meta-analysis. *Intelligence*, 53, 118–137.
<https://doi.org/10.1016/J.INTELL.2015.09.002>
- Salonen, S., Munck, P., & Korja, R. (2008). *Bayley-III. Bayley Scales of Infant and Toddler Development –testin suomalaisen laitoksen käsikirja*. Psykologien kustannus oy.
- Sapolsky, R. M., Krey, L. C., & McEwen, B. S. (1985). Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: Implications for aging. *Journal of Neuroscience*, 5(5), 1222–1227. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.05-05-01222.1985>
- Schonhaut, L., Armijo, I., Schönstedt, M., Jorge Alvarez, J., & Cordero, M. (2013). Validity of the Ages and Stages Questionnaires in Term and Preterm Infants. *Pediatrics*, 131(5), e1468–e1474. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3313>
- Seckl, J. R. (2004). Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *European Journal of Endocrinology, Supplement*, 151(3), 49–62.
<https://doi.org/10.1530/eje.o.151u049>
- Seckl, J. R., & Holmes, M. C. (2007). Mechanisms of Disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal "programming" of adult pathophysiology. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 2007 3:6, 3(6), 479–488.
<https://doi.org/10.1038/ncpendmet0515>
- Shams, M., Kilby, M. D., Somerset, D. A., Howie, A. J., Gupta, A., Wood, P. J., Afnan, M., & Stewart, P. M. (1998). 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human pregnancy and reduced expression in intrauterine growth restriction. *Human Reproduction*,

- 13(4), 799–804. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.4.799>
- Simcock, G., Kildea, S., Elgbeili, G., Laplante, D. P., Stapleton, H., Cobham, V., & King, S. (2016). Age-related changes in the effects of stress in pregnancy on infant motor development by maternal report: The Queensland Flood Study. *Developmental Psychobiology*, 58(5), 640–659. <https://doi.org/10.1002/DEV.21407>
- Squires, J., Potter, L., & Bricker, D. (1999). *The ASQ user's guide for the ages & stages Questionnaire: a parent-completed, child-monitoring system, 2nd edition*. <https://psycnet.apa.org/record/1997-36683-000>
- Squires, J., Twombly, E., Bricker, D., & Potter, L. (2009). Psychometric studies of ASQ. Teoksessa *ASQ-3 user's guide*. www.agesandstages.com
- Stalder, T., Steudte-Schmiedgen, S., Alexander, N., Klucken, T., Vater, A., Wichmann, S., Kirschbaum, C., & Miller, R. (2017). Stress-related and basic determinants of hair cortisol in humans: A meta-analysis. Teoksessa *Psychoneuroendocrinology* (Vsk. 77, ss. 261–274). Pergamon. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.12.017>
- Stirrat, L. I., Sengers, B. G., Norman, J. E., Homer, N. Z. M., Andrew, R., Lewis, R. M., & Reynolds, R. M. (2018). Transfer and metabolism of cortisol by the isolated perfused human placenta. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103(2), 640–648. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02140>
- Strandberg, T. E., Andersson, S., Järvenpää, A.-L., & Mckeigue, P. M. (2002). Preterm Birth and Licorice Consumption during Pregnancy. *American Journal of Epidemiology*, 156(9), 803–805. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf130>
- Strandberg, T. E., Järvenpää, A. L., Vanhanen, H., & McKeigue, P. M. (2001). Birth outcome in relation to licorice consumption during pregnancy. *American Journal of Epidemiology*, 153(11), 1085–1088. <https://doi.org/10.1093/aje/153.11.1085>
- Strenze, T. (2007). Intelligence and socioeconomic success: A meta-analytic review of longitudinal research. *Intelligence*, 35(5), 401–426. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2006.09.004>
- Taanila, A., Murray MRCPsych, Murray, G. K., Lecturer, C., Jokelainen, J., Isohanni, M., & Rantakallio, P. (2005). Infant developmental milestones: a 31-year follow-up. Teoksessa *Developmental Medicine & Child Neurology* (Vsk. 47).
- Tarabulsy, G. M., Pearson, J., Vaillancourt-Morel, M. P., Bussi eres, E. L., Madigan, S., Lemelin, J. P., Duchesneau, A. A., Hatier, D. E., & Royer, F. (2014). Meta-analytic findings of the relation between maternal prenatal stress and anxiety and child cognitive outcome. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 35(1), 38–

43. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000003>

THL. (2016a). *Lakritsia ja salmiakkia ei suositella raskaana oleville*. THL.

<https://thl.fi/fi/web/elintavat-ja-ravitsemus/-/lakritsia-ja-salmiakkia-ei-suositella-raskaana-oleville>

THL. (2016b). *Syödään yhdessä - ruokasuositukset lapsiperheille*.

<https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-599-8>

Tuovinen, S., Lahti-Pulkkinen, M., Girchenko, P., Lipsanen, J., Lahti, J., Heinonen, K., Reynolds, R. M., Hämäläinen, E., Kajantie, E., Laivuori, H., Pesonen, A. K., Villa, P. M., & Räikkönen, K. (2018). Maternal depressive symptoms during and after

pregnancy and child developmental milestones. *Depression and Anxiety*, 35(8), 732–741. <https://doi.org/10.1002/da.22756>

Van Den Bergh, B. R. H., & Marcoen, A. (2004). High antenatal maternal anxiety is related to ADHD symptoms, externalizing problems, and anxiety in 8- and 9-year-olds.

Teoksessa *Child Development* (Vsk. 75, Numero 4, ss. 1085–1097). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2004.00727.x>

Van Den Bergh, B. R. H., Mennes, M., Oosterlaan, J., Stevens, V., Stiers, P., Marcoen, A., & Lagae, L. (2005). High antenatal maternal anxiety is related to impulsivity during performance on cognitive tasks in 14- and 15-year-olds. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29(2), 259–269.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.10.010>

Van den Bergh, B. R. H., van den Heuvel, M. I., Lahti, M., Braeken, M., de Rooij, S. R., Entringer, S., Hoyer, D., Roseboom, T., Räikkönen, K., King, S., & Schwab, M. (2020). Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy. Teoksessa *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*

(Vsk. 117, ss. 26–64). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.07.003>

van der Fels, I. M. J., te Wierike, S. C. M., Hartman, E., Elferink-Gemser, M. T., Smith, J., & Visscher, C. (2015). The relationship between motor skills and cognitive skills in 4-16 year old typically developing children: A systematic review. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 18(6), 697–703. <https://doi.org/10.1016/J.JSAMS.2014.09.007>

Vohr, B. R. (2010). Cognitive and functional outcomes of children born preterm. Teoksessa *Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Birth* (ss. 141–163).

Volqvartz, T., Vestergaard, A. L., Aagaard, S. K., Andreasen, M. F., Lesnikova, I., Ulbjerg, N., Larsen, A., & Bor, P. (2019). Use of alternative medicine, ginger and licorice among Danish pregnant women - A prospective cohort study. *BMC Complementary and*

- Alternative Medicine*, 19(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2419-y>
- Wadhwa, P. D., Buss, C., Entringer, S., & Swanson, J. M. (2009). Developmental origins of health and disease: Brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. *Teoksessa Seminars in Reproductive Medicine* (Vsk. 27, Numero 5, ss. 358–368). NIH Public Access. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237424>
- Weiss, L. G., Oakland, T., & Aylward, G. P. (2010). Bayley-III Clinical Use and Interpretation. *Bayley-III Clinical Use and Interpretation*. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-01670-5>
- Welberg, L. A. M., Thrivikraman, K. V., & Plotsky, P. M. (2005). Chronic maternal stress inhibits the capacity to up-regulate placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity. *Journal of Endocrinology*, 186(3), 7–12. <https://doi.org/10.1677/joe.1.06374>
- Wolford, E., Lahti-Pulkkinen, M., Girchenko, P., Lipsanen, J., Tuovinen, S., Lahti, J., Heinonen, K., Hämäläinen, E., Kajantie, E., Pesonen, A. K., Villa, P. M., Laivuori, H., Reynolds, R. M., & Raïkkönen, K. (2019). Associations of antenatal glucocorticoid exposure with mental health in children. *Psychological Medicine*, 50(2), 247–257. <https://doi.org/10.1017/S0033291718004129>
- Yu, H., McCoach, D. B., Gottfried, A. W., & Gottfried, A. E. (2018). Stability of intelligence from infancy through adolescence: An autoregressive latent variable model. *Intelligence*, 69, 8–15. <https://doi.org/10.1016/J.INTELL.2018.03.011>
- Yue, A., Jiang, Q., Wang, B., Abbey, C., Medina, A., Shi, Y., & Rozelle, S. (2019). Concurrent validity of the Ages and Stages Questionnaire and the Bayley Scales of Infant Development III in China. *PLoS ONE*, 14(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221675>
- Zhou, J., Zhang, L., Xuan, P., Fan, Y., Yang, L., Hu, C., Bo, Q., Wang, G., Sheng, J., & Wang, S. (2018). The relationship between famine exposure during early life and body mass index in adulthood: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 13(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192212>

Liitteet

Liite 1. Jatkuvien muuttujien väliset korrelaatiot 1–2-vuotisotoksessa, Pearsonin korrelaatiokerroin

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
1. Glykyrritsiini < 22vk												
2. Glykyrritsiini 22-36vk	.60**											
3. Glykyrritsiini > 36vk	.55**	.66**										
4. Glykyrritsiinin keskiarvo	.87**	.85**	.82**									
5. ASQ yhteensä	.02	.03	-.09	.01								
6. Äidin masennusoireet < 22vk	.11*	.10*	.12*	.13**	-.04							
7. Äidin masennusoireet 22-36vk	.06	.04	.02	.04	-.04	.61**						
8. Äidin masennusoireet > 36vk	.04	.06	.07	.06	-.08	.62**	.63**					
9. Äidin masennusoireet, keskiarvo	.08	.08	.07	.08	-.06	.87**	.87**	.89**				
10. Äidin ikä lapsen syntymässä	.04	.00	.03	.04	.02	.05	.10*	.07	.10*			
11. Raskauden kesto	-.03	-.08	.05	-.01	.03	-.04	.07	-.01	.02	-.06		
12. Äidin alkuraskauden painoindeksi	.10*	.12*	.13**	.13**	-.06	.15**	.02	.07	.10*	.09*	.00	
13. Lapsen syntymäpaino	.04	-.04	.01	.02	.09*	.04	.07	.03	.07	.03	.44**	.13**

** Korrelaatio on merkitsevä 0.01 merkitsevyystasolla (2-suuntainen)

* Korrelaatio on merkitsevä 0.05 merkitsevyystasolla (2-suuntainen)

1–4. Glykyrritsiinin kulutus viikossa milligrammoina, normalisoitu arvo

5. ASQ-3 kokonaispistemäärä, normalisoitu ja standardoitu arvo

Liite 2. Jatkuvien muuttujien väliset korrelaatiot 3-vuotisotoksessa, Pearsonin korrelaatiokerroin

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.
1. Glykyrriitsiini < 22vk																		
2. Glykyrriitsiini 22-36vk	.62**																	
3. Glykyrriitsiini > 36vk	.59**	.67**																
4. Glykyrriitsiinin keskiarvo	.90**	.84**	.82**															
5. BSID-III Kognitiivinen	-.07	-.12*	-.17**	-.13**														
6. BSID-III Kielellinen ymmärtäminen	-.01	-.06	-.01	-.04	.42**													
7. BSID-III Kielellinen tuottaminen	-.07	-.11*	-.07	-.10*	.41**	.45**												
8. BSID-III Hienomotorinen	-.05	-.09	-.05	-.07	.41**	.34**	.29**											
9. BSID-III Karkeamotorinen	-.17*	-.09	-.02	-.11	.19**	.22**	.21**	.36**										
10. BSID-III Kielellinen kokonaiskehitys	-.06	-.11*	-.04	-.09	.47**	.80**	.89**	.35**	.26**									
11. BSID-III Motorinen kokonaiskehitys	-.13*	-.07	-.03	-.09	.37**	.37**	.31**	.86**	.71**	.39**								
12. Äidin masennusoireet < 22vk	.08	.10*	.13*	.12*	-.08	-.15**	-.07	-.03	-.02	-.10	.04							
13. Äidin masennusoireet 22-36vk	.04	.06	.02	.04	-.01	-.03	.04	.02	-.08	.04	.00	.57**						
14. Äidin masennusoireet > 36vk	.06	.09	.11*	.08	-.11*	.01	-.02	.03	-.08	.00	.02	.62**	.65**					
15. Äidin masennusoireet, keskiarvo	.08	.10*	.10*	.08	-.08	-.04	-.02	.02	-.04	-.01	.04	.85**	.87**	.90**				
16. Äidin ikä lapsen syntymässä	.03	.02	.04	.04	-.09	0	-.03	.06	.08	-.01	.07	.06	.10*	.08	.09*			
17. Raskauden kesto	-.02	-.07	.01	-.02	.06	.02	.08	.03	-.05	.07	-.01	-.03	.09	.03	.05	-.04		
18. Äidin alkuraskauden painoindeksi	.06	.08	.13**	.09*	-.01	-.06	-.08	.04	.06	-.09	.09	.17**	.04	.12*	.13**	.11*	.01	
19. Lapsen syntymäpaino	.04	-.04	.00	.01	.05	.04	.08	.06	-.01	.08	.09	.02	.07	.03	.06	.01	.46**	.14**

** Korrelaatio on merkitsevä 0.01 merkitsevyystasolla (2-suuntainen).

* Korrelaatio on merkitsevä 0.05 merkitsevyystasolla (2-suuntainen).

1–4. Glykyrriitsiinin kulutus viikossa milligrammoina, normalisoitu arvo

5–11: Bayley Scales of Infant Development, luotettavat standardipisteet ja indeksipisteet, normalisoitu ja standardoitu arvo

Liite 3. Jatkuvien neurokognitiivisten mittarien korrelaatiot 1–2- ja 3-vuotisotoksien välillä, Pearsonin korrelaatiokerroin

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
1. ASQ yhteensä							
2. BSID-III Kognitiivinen	.27**						
3. BSID-III Kielellinen ymmärtäminen	.34**	.41**					
4. BSID-III Kielellinen tuottaminen	.24**	.40**	.47**				
5. BSID-III Hienomotorinen	.23**	.37**	.33**	.27**			
6. BSID-III Karkeamotorinen	.19**	.18**	.22**	.20**	.35**		
7. BSID-III Kielellinen kokonaiskehitys	.31**	.46**	.81**	.89**	.32**	.25**	
8. BSID-III Motorinen kokonaiskehitys	.22**	.34**	.35**	.28**	.86**	.71**	.36**

** Korrelaatio on merkitsevä 0.01 merkitsevyystasolla (2-suuntainen).

1. ASQ-3 kokonaispistemäärä, normalisoitu ja standardoitu arvo

5–11: BSID-III Luotettavat standardipisteet ja indeksipisteet, normalisoitu ja standardoitu arvo

Liite 4. Kategoristen muuttujien ja neurokognitiivisten muuttujien yhteydet, 1–2-vuotisseuranta

	Keskiarvojen erotus (95 % luottamusväli)					
	ASQ-3 Ongelmanratkaisu	ASQ-3 Kommunikaatio	ASQ-3 Omat ja sosiaaliset taidot	ASQ-3 Hienomotoriikka	ASQ-3 Karkeamotoriikka	ASQ-3 Yhteensä
1. Lapsen sukupuoli	0.94 (-0.83–2.71)	2.42 (0.95–3.88) ***	6.17 (3.96–8.37) ***	0.58 (-0.58–1.73)	-0.40 (-1.51–0.71)	9.78 (5.00–14.57) ***
2. Äidin tupakointi	-1.17 (-5.05–2.70)	-1.25 (-4.87–2.38)	-0.84 (-7.24–5.57)	-2.32 (-3.82--0.82) **	-1.31 (-3.29–0.66)	-6.89 (-19.40–5.62)
3. Äidin verenpaine	-1.50 (-4.64–1.64)	-1.10 (-3.56–1.35)	1.66 (-2.36–5.67)	0.37 (-1.42–2.15)	-1.43 (-2.89–0.03) *	-2.01 (-10.28–6.27)
4. Äidin mielenterveys	2.25 (-1.06–5.57)	0.39 (-2.17–2.95)	1.70 (-2.00–5.40)	1.23 (-0.90–3.35)	0.57 (-0.98–2.11)	6.07 (-1.94–14.07)
5. Lapsen syntymävuosi	-0.08 (-1.90–1.74)	1.07 (-0.44–2.59)	2.22 (-0.13–4.57)	-1.38 (-2.58--0.19) *	-0.37 (-1.50–0.75)	1.46 (-3.55–6.46)
6. Koulutus	1.06 (-1.77–3.90)	-0.73 (-2.94–1.49)	-2.33 (-5.71–1.05)	1.16 (-0.64–2.96)	-0.07 (-1.73–1.58)	-0.91 (-8.82–6.99)
7. Koulutus	-0.29 (-2.85–2.28)	-1.19 (-3.18–0.81)	-3.48 (-6.55--0.41) *	0.29 (-1.30–1.89)	-0.28 (-1.78–1.22)	-4.94 (-12.20–2.33)
8. Koulutus	-1.35 (-3.30–0.60)	-0.46 (-2.11–1.19)	-1.15 (-3.62–1.33)	-0.87 (-2.19–0.46)	-0.20 (-1.40–1.00)	-4.02 (-9.28–1.24)

* p<.05 ** p<.01 *** p<.001

1. tyttö - poika

2. ei tupakoinut - tupakoi

3. ei kohonnutta verenpainetta - kohonnut verenpaine

4. ei diagnoosia - mielenterveysdiagnosi

5. ennen 2016 - jälkeen 2016

6. Peruskoulu / toisen asteen koulutus - Alempi korkeakoulututkinto

7. Peruskoulu / toisen asteen koulutus - Ylempi korkeakoulututkinto

8. Alempi korkeakoulututkinto - Ylempi korkeakoulututkinto

Liite 5. Kategoristen muuttujien ja neurokognitiivisten muuttujien yhteydet, 3-vuotisseuranta

Keskiarvojen erotus (95 % luottamusväli)							
	BSID-III Kognitiivinen	BSID-III Kielellinen ymmärtäminen	BSID-III Kielellinen tuottaminen	BSID-III Hienomotorinen	BSID-III Karkeamotorinen	BSID-III Kielellinen kokonaiskehitys	BSID-III Motorinen kokonaiskehitys
1.	0.71 (0.99–0.43) ***	0.38 (0.64–0.12) **	0.48 (0.82–0.13) **	1.42 (1.82–1.03) ***	0.59 (1.14–0.04) *	0.85 (1.39–0.32) **	2.07 (2.93–1.21) ***
2.	0.43 (-0.28–1.14)	0.48 (-0.33–1.29)	1.12 (0.30–1.94) *	0.34 (-0.90–1.57)	0.43 (-0.07–0.93)	1.75 (0.13–3.37) *	0.07 (-1.34–1.47)
3.	-0.23 (-0.69–0.22)	-0.19 (-0.61–0.22)	0.26 (-0.31–0.83)	0.49 (-0.18–1.16)	-0.56 (-1.58–0.46)	0.05 (-0.79–0.89)	0.02 (-1.62–1.65)
4.	0.06 (-0.41–0.52)	0.26 (-0.12–0.65)	0.32 (-0.23–0.87)	-0.23 (-0.86–0.39)	0.27 (-0.68–1.23)	0.66 (-0.14–1.46)	0.28 (-1.36–1.91)
5.	-0.70 (-0.97–-0.42) ***	0.42 (0.14–0.71) ***	-0.19 (-0.53–0.15)	-0.38 (-0.83–0.06)	0.06 (-0.87–0.99)	0.43 (-0.13–0.99)	-0.74 (-1.94–0.45)
6.	-0.14 (-0.56–0.29)	-0.11 (-0.48–0.25)	-0.46 (-0.97–0.06)	0.06 (-0.55–0.67)	0.05 (-0.83–0.93)	-0.54 (-1.34–0.27)	-0.02 (-1.28–1.25)
7.	-0.24 (-0.60–0.13)	-0.35 (-0.67–-0.02) *	-0.80 (-1.23–-0.37) ***	0.32 (-0.22–0.87)	0.18 (-0.64–1.00)	-1.17 (-1.86–-0.47) **	0.49 (-0.59–1.57)
8.	-0.10 (-0.43–0.23)	-0.23 (-0.52–0.06)	-0.34 (-0.74–0.06)	0.26 (-0.20–0.72)	0.13 (-0.43–0.69)	-0.63 (-1.24 - -0.02) *	0.51 (-0.50–1.52)

* p<.05 ** p<.01 *** p<.001

1. Sukupuoli: tyttö - poika

2. Äidin tupakointi: ei tupakoinut – tupakoi raskauden alussa tai läpi raskauden

3. Raskauden aikainen verenpaine: ei kohonnutta verenpainetta - kohonnut verenpaine

4. ei diagnoosia - mielenterveysdiagnoosi

5. ennen 2016 - jälkeen 2016

6. Äidin koulutus: peruskoulu / toisen asteen koulutus - alempi korkeakoulututkinto

7. Äidin koulutus: peruskoulu / toisen asteen koulutus - ylempi korkeakoulututkinto

8. Äidin koulutus: alempi korkeakoulututkinto - ylempi korkeakoulututkinto