

Psykiatrinen genetiikka – esimerkkisairauksina kaksisuuntainen  
mielialahäiriö ja skitsofrenia

Anni Heikkilä

LuK-tutkielma

Biologian tutkinto-ohjelma

Oulun yliopisto

Joulukuu 2019

## Sisällysluettelo

1. Johdanto.....	2
2. Psykiatristen häiriöiden diagnostiikka.....	3
3. Psykiatrinen genetiikka .....	5
3.1. Yleiskatsaus .....	5
3.2. Geneettisen tutkimuksen havaintoja .....	5
3.2.1. Psykiatristen häiriöiden keskinäiset geneettiset yhteydet.....	5
3.2.2. Muita tutkimushavaintoja.....	6
3.3. Tutkimusmenetelmät .....	8
3.4. Tietokannat & konsortiot.....	9
4. Kaksisuuntainen mielialahäiriö ja skitsofrenia.....	10
4.1. Yleiskuvaus sairauksista .....	10
4.1.1. Kaksisuuntainen mielialahäiriö .....	10
4.1.2. Skitsofrenia.....	11
4.2. Yhteydet.....	11
4.2.1. Oireiston yhteydet .....	11
4.2.2. Geneettiset ja muut biologiset yhteydet.....	13
5. Pohdinta.....	15
6. Lähdeluettelo .....	16

# 1. Johdanto

Psykiatrinen häiriö on yleisnimitys sairauksille, jotka oireilevat pääosin psyykkisesti. Oireiluun saattaa liittyä muun muassa mielialan radikaali nousu, lasku tai vaihtelu; normaalin ajattelukyvyyn häiriintyminen tai lasku, tunteiden ja käyttäytymisen häiriintyminen. Sairauksien luokittelu tapahtuu tarkempien oireiden perusteella. Psykiatristen häiriöiden tautinimikkeitä ovat muun muassa ahdistuneisuushäiriö, masennus tai syömishäiriö.

Häiriöiden vaikutus on valtava, etenkin Suomessa. Viimeisimmän Taloudellisen yhteistyön ja kehityksen järjestön, OECD:n terveystiedon mukaan Suomessa kärsitään Euroopassa eniten mielenterveysongelmista väestöön suhteutettuna; jopa 18,8 % suomalaisista on diagnosoitu mielenterveyden häiriö. Yleisimpiä näistä ovat masennus, ahdistuneisuushäiriöt sekä alkoholin ja huumeiden käyttöön liittyvät häiriöt. Häiriöt ovat yhteiskunnalle valtavan kalliita. Niiden hoidon, maksettavien tukien ja menetettyjen työvuosien muodossa kuluu OECD-maissa keskimäärin noin neljä prosenttia kunkin maan bruttokansantuotteesta (Suomessa 5,3 %). Lisäksi nämä sairaudet maksavat ihmishenkiä. Esimerkiksi suurin osa itsemurhan tekevästä on kärsinyt psykiatrisesta sairaudesta (OECD & European Union 2018).

Edellä mainituista seikoista huolimatta psykiatrisista häiriöistä, niiden syistä ja synnystä, tiedetään varsin vähän. Syitä tälle ovat esimerkiksi se, että psykiatriset häiriöt vaikuttavat korkeampiin aivotoimintoihin, joita on hankala paikantaa ja mallintaa. Lisäksi nykyluokittelussa diagnoosi perustuu listaan oireita – ei siis yksittäiseen, mitattavaan ominaisuuteen, mikä vaikeuttaa myös tutkimusta (Sullivan & Geschwind 2019).

Tässä tutkielmassa käsitellään psykiatrista tutkimusta biologian ja genetiikan näkökulmasta, sekä geneettisen tutkimuksen tarpeellisuutta tällä osa-alueella. Esimerkiksi häiriöiden diagnoosi (ja täten myös hoitomuodon valinta) perustuu tällä hetkellä subjektiivisiin oirekuvauksiin, joiden tarkkuus on siis kyseenalainen. Geneettisessä tutkimuksessa on kuitenkin löydetty varsin paljon yhteyksiä näennäisesti eriävien sairausdiagnoosien kesken. Tämän lisäksi erääksi tärkeäksi tavoitteeksi useammassakin psykiatrista genetiikkaa käsittelevässä artikkelissa mainittiin vaihtoehtoisten hoitomuotojen kehittäminen (Schork ym. 2019; Smoller ym. 2018; Sullivan & Geschwind 2019). Psykiatristen sairauksien genetiikan tutkiminen voi siis paitsi tarjota

mielenkiintoista tietoa geneettisistä mekanismeista, myös olla hyödyksi sekä käytännöllisessä hoitotyössä että tutkimuksessa (Schork ym. 2019; Smoller ym. 2018).

Koska suomalaisessa käytössä on pitkään ollut ja näin ollen lukijallekin todennäköisesti tutumpi diagnostinen järjestelmä on ICD-10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, 10. versio), tämän tutkielman kuvaukset kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja skitsofrenian oireistosta on laadittu sen suomalaisen version pohjalta. On tosin huomattavaa, että lähteinä käytetyissä tutkimuksissa on diagnoosien pohjana toiminut useimmiten DSM-järjestelmä (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*). Suuria eroja näiden luokitusten välillä ei tosin esiinny tässä tutkielmassa käsiteltyjen sairauksien peruspiirteiden osalta.

Tämä tutkielma on kuvaileva katsaus erilaisten psykiatristen häiriöiden keskinäisiin suhteisiin genetiikan osalta. Tarkoituksena on käydä läpi ja pohtia, miksi psykiatrisen genetiikan tutkimus on tarpeellista, sekä mitä tällä hetkellä tiedetään psykiatristen häiriöiden geneettisistä ja muista biologisista yhteyksistä toisiinsa. Koska kaikkien psykiatristen häiriöiden vertailu jäisi turhan yleisluontoiseksi, tehdään tarkempi katsaus kahden psykiatrisen häiriön, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja skitsofrenian keskinäiseen geneettiseen riippuvuuteen. Näiden sairauksien välillä on havaittu paljon geneettistä yhteneväisyyttä ja sitä on tutkittu paljon, jonka vuoksi ne valikoituivat tarkempaan käsittelyyn tässä tutkielmassa. Lopuksi tehdään yhteenvetoa tutkielmassa käsitellyistä kysymyksistä ja pohditaan psykiatrisen genetiikan tulevaisuutta.

Tutkimuskysymykseni ovat siis:

- 1) Millaisia geneettisiä yhteyksiä erilaisilla psykiatrisilla häiriöillä on havaittu ja
- 2) mitä käytännön annettavaa psykiatrisen genetiikan tutkimuksella on (esim. diagnostiikalle ja hoidolle?)

## 2. Psykiatristen häiriöiden diagnostiikka

Psykiatristen häiriöiden luokitteluun ja diagnoosiin on laajassa käytössä kaksi toisistaan hieman eriävää järjestelmää. Ensimmäinen on Maailman terveysjärjestön (WHO, eng. *World Health Organization*) tautiluokitusjärjestelmä ICD:n psykiatristen sairauksien osuus, joka on käytössä muun muassa Suomessa. Toinen järjestelmä on Amerikan psykiatriyhdistyksen (APA, eng. *American Psychiatric Association*) DSM-luokitusjärjestelmä, joka on terveydenhuollon käytössä

muun muassa Yhdysvalloissa. Näiden luokitusjärjestelmien nykyisin käytössä olevissa versioissa (ICD-10 ja DSM-5) on pieniä eroja, mutta suurten linjojen osalta ne ovat varsin yhteneväisiä. Molemmissa luokittelujärjestelmissä psykiatristen häiriöiden diagnoosi perustuu nykymuodossaan listaan kriteereitä, joista tietyn määrän tulee täytyä, jotta sairausdiagnoosi voidaan tehdä (Lönnqvist 2017a).

Nykyisten, kriteereihin perustuvien psykiatristen luokittelujärjestelmien eduiksi voidaan katsoa erilaiset monimutkaisten oireyhtymien käsitteistämiseen ja yksinkertaistamiseen liittyvät seikat. Oirekuvausten ulkopuolelle jää toki yksittäisiä tapauksia, mutta valtaosa kyetään diagnosoimaan. Luokittelujärjestelmät auttavat myös diagnoosien reliabiliteetissa ja yhteneväisyydessä, hoitojen toteuttamisessa sekä yleisessä sairauksista kommuikoinnissa (Lönnqvist 2017a; Lönnqvist 2017b). Nämä piirteet ovat siis hyödyllisiä ennen kaikkea käytännön hoitotyössä (Smoller ym. 2018).

Luokittelussa on toki omat ongelmansa, jotka perustuvat paljolti kriteereiden kyseenalaiselle validiteetille, eli sille, kuinka hyvin luokittelut mittaavat haluttuja ominaisuuksia. Nykyiset arviointikriteerit perustuvat muun muassa potilaan kokemukseen oireistaan sekä terveydenhoidon ammattilaiseen tekemiin havaintoihin potilaan käyttäytymisestä – vähemmän subjektiivinen vaihtoehto voisi olla esimerkiksi psykiatrisiin sairauksiin liittyvien biomarkkereiden analyysi (Schork ym. 2019). Lisäksi, luokittelujärjestelmistä ja siitä mitä niiden tulisi sisältää, käydään kovaa keskustelua. Esimerkiksi uusin versio DSM-tautiluokituksesta herätti ilmestyessään kovasti keskustelua muun muassa siitä, ovatko häiriöiden määritelmät laventuneet liiaksi normaalin piiriin luokiteltavien tunnereaktioiden puolelle (Lönnqvist 2017a).

Luokittelu ei myöskään vastaa tieteellisen tutkimuksen tarpeita tai löydöksiä. Esimerkiksi skitsofrenia ja kaksisuuntainen mielialahäiriö kuuluvat molemmassa pääluokittelujärjestelmissä aivan omiin alaluokkiinsa, vaikka niiden geneettinen korrelaatio on korkea (Smoller ym. 2018). Tutkimuksen tarpeisiin onkin kehitteillä oma luokittelujärjestelmänsä, Research Domain Criteria. Tämä uusi luokittelujärjestelmä luokittelisi mielenterveyden häiriöt tarkasti useiden ominaisuuksien, kuten geneettisten, fysiologisten ja toiminnallisten piirteiden analyysin avulla (Lönnqvist 2017a).

## 3. Psykiatrinen genetiikka

### 3.1. Yleiskatsaus

Psykiatrisella genetiikalla tarkoitetaan erilaisten psykiatristen häiriöiden genetiikan keinoin tutkimiseen keskittyvää tieteenalaa. Jo varhaiset psykiatrian harjoittajat tekivät havainnon erilaisten mielenterveyden häiriöiden kulkeutumisesta perhekunnissa (Sullivan ym. 2018). 1900-luvun alusta saakka tätä ilmiötä on kyetty tutkimaan; ensimmäiset tutkimuksista olivat kaksos-, perhe- ja adoptiotutkimuksia (Smoller ym. 2018). Myöhemmin, geenitekniikan kehittymisen myötä kehittyi myös uusia tutkimusmenetelmiä.

Nykykäsityksen mukaan psykiatristen häiriöiden syntyyn vaikuttaa sekä perimä että ympäristö, vaihtelevissa määrin; esimerkiksi vakavan masennuksen heritabiliteetin on arvioitu olevan vain 37 % taudin puhkeamisen selittyessä paljolti ympäristötekijöillä, kun taas skitsofrenian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön osalta on heritabiliteetin arvioitu korkeimmillaan olevan jopa 80-85 % luokkaa. Ympäristöllisten ja perinnöllisten tekijöiden jaottelu selkeisiin, itsenäisiin osuuksiin tietyn ominaisuuden synnyssä on kuitenkin hyvin vaikeaa: perinnölliset ja ympäristötekijät ovat niin vahvasti limittyneitä ja vuorovaikutteisia, että niitä on mahdoton tarkasti erotella toisistaan (Assary ym. 2018). Lisää kysymystä mutkistaa myös esimerkiksi epigeneettiset muutokset, jotka voivat olla tulosta ympäristön vaikutuksesta (Klengel & Binder 2015).

Tyypillisesti mielenterveyden häiriöt ovat polygeenisia (Martin ym. 2019). Yksittäisen geenin vaikutuksesta määräävästi puhkeava psykiatrinen häiriö on poikkeus; esimerkkinä tästä ovat lähinnä muutamat autismikirjon häiriön piirteitä omaavat sairaudet (Sullivan & Geschwind 2019). On myös huomattava, että voimakasakaan geneettinen alttius ei vielä suoraan tarkoita, että sairaus tulisi puhkeamaan, vaan myös ympäristöolosuhteet vaikuttavat asiaan.

### 3.2. Geneettisen tutkimuksen havaintoja

#### 3.2.1. Psykiatristen häiriöiden keskinäiset geneettiset yhteydet

Kuten aiemmin todettua, psykiatrisilla häiriöillä on keskinäisiä geneettisiä yhteyksiä. Viime vuosina on ilmestynyt useita tutkimuksia, joissa vertaillaan psykiatristen sairauksien biologisia ominaisuuksia genetiikan keinoin. Hammerschlagin ja muiden tutkimuksessa vuodelta 2019

selvitettiin useiden eri biologisissa rakenteissa ilmentyvien geenijoukkojen (eng. *gene set*) yhteyttä psykiatrisiin häiriöihin. Tutkitut viisi psykiatrista sairautta olivat skitsofrenia, kaksisuuntainen mielialahäiriö, vakava masennus, autismikirjon häiriöt sekä ADHD. Tutkimuksessa todettiin, että sairauksilla oli 19 yhteistä geenijoukkoa. Löydetyistä yhteisistä geeniseteistä useampi ekspressoitui voimakkaasti synapseissa, mutta voimakasta ekspressiota löytyi myös pikkuaivoista sekä aivojen etuotsalohkon kuorelta. Voimakkaan geneettisen yhteyden epäillään olevan yhteydessä sairauksien yhteisiin biologisiin mekanismihin (Hammerschlag ym. 2019).

Vuonna 2018 ilmestyi tutkimus, jossa vertailtiin erilaisia psykiatrisia ja neurologisia aivosairauksia keskenään useista genomilaajuisista assosiaatiotutkimuksista kerätyn datan avulla (Anttila ym. 2018). Tutkimuksessa havainnoituihin neurologisiin sairauksiin kuuluivat muun muassa Alzheimerin tauti, epilepsia sekä migreeni. Tässä tutkimuksessa havaittiin paitsi jo aiemmin mainittuja psykiatristen häiriöiden välisiä geneettisiä yhteyksiä sekä yksittäisten sairauksien yhteyksiä ympäristö- ja luonteenpiirteisiin, myös psykiatristen ja neurologisten sairauksien välisiä geneettisiä yhteyksiä. Pelkästään neurologisia häiriöitä toisiinsa vertaillessa vastaavaa geneettistä yhteneväisyyttä ei havaittu. Samassa tutkimuksessa psykiatrisista häiriöistä ADHD:n että vakavan masennuksen havaittiin positiivisesti korreloivan migreenin kanssa. Tämä tutkimus tukee käsitystä psykiatristen häiriöiden keskinäisestä samanlaisuudesta, etenkin verrokkina toimineiden neurologisten sairauksien kanssa. Vaikka molemmat voidaan siis luokitella aivosairauksiksi, ovat psykiatriset häiriöt silti merkittävästi läheisempiä keskenään kuin neurologiset sairaudet, jotka eivät vaikuta keskenään jakavan geneettistä samanlaisuutta.

### *3.2.2. Muita tutkimushavaintoja*

Psykologisten, fenotyypin tarkasteluun perustuvien tutkimusten osalta psykiatrisilla häiriöillä on havaittu yhteyksiä muun muassa erilaisiin luonteenpiirteisiin. Havaintoihin on saatu vahvistusta muun muassa genomilaajuisista assosiaatiotutkimuksista. Esimerkiksi neuroottisuuden yhteys vakavaan masennukseen ja ahdistushäiriöihin on todettu myös perinnöllisyystutkimuksissa (Anttila ym. 2018). 2017 ilmestyi myös persoonallisuuspiirteiden ja psykiatristen häiriöiden välisiä yhteyksiä geneettisen assosiaatiotutkimuksen avulla kartoittanut tutkimus, jossa

vahvimmat geneettiset yhteydet havaittiin aktiivisuuden ja tarkkaavaisuuden häiriön (ADHD) ja avoimuuden osalta (Lo ym. 2017).

Epigenetiikka on muiden kuin DNA-sekvenssiin koodattujen tekijöiden vaikuttamista solujen toimintaan. Nämä tekijät vaikuttavat perimään esimerkiksi aktivoimalla ja passivoimalla genejä. Klengelin ja Binderin kokooma-artikkelissa (Klengel & Binder 2015) todetaan lapsuudessa koetun trauman tai runsaan stressin voivan johtaa epigeneettisiin muutoksiin, jotka voivat vaikuttaa erilaisten stressiin liitettyjen psykiatristen sairauksien, kuten artikkelissa esimerkkinä käytettyjen masennuksen, post-traumaattisen stressioireyhtymän tai ahdistuneisuushäiriöiden, synnyn todennäköisyyteen. Havainto lapsuusajan kokemusten vaikutuksesta aikuisen mielenterveyteen ei ole varsinaisesti uusi; psykologisessa tutkimuksessa niiden on jo pitkään havaittu olevan yhteydessä toisiinsa, joten on mielenkiintoista, että uuden tutkimuksen myötä näiden vaikuttimien on todettu näkyvän myös geneettisellä tasolla.

Koska ympäristötekijät ovat niin tärkeitä psykiatristen häiriöiden kehittämisessä, on nekin syytä huomioida häiriöille altistavia tekijöitä tutkiessa. Assary ja muut ovat kirjoittaneet kokooma-artikkelin GxE-tutkimuksesta (eng. *gene-environment interaction studies*; suomeksi esim. geenien ja ympäristön yhteisvaikutuksen tutkimus) psykiatristen häiriöiden osalta (Assary ym. 2018). Nykyaikaisessa GxE-tutkimuksessa käytetään ympäristön osalta ns. hyödyttävä herkkyysmallia (eng. *vantage sensitivity*), jonka mukaan positiiviset ympäristövaikutukset hyödyttävät enemmän niitä, joilla on korkeampi geneettinen riski psykiatriseen sairastumiseen. Sitä vastoin ne, joilla ei ole geneettisesti yhtä suurta riskiä sairauteen, eivät hyödy yhtä paljon positiivisista ympäristövaikutuksista. Eli geneettinen korkea riski psykiatriseen sairauteen tekee paitsi alttiiksi sairastumiselle negatiivisten ympäristövaikutusten yhteydessä, tekee herkäksi myös ympäristön positiivisille vaikutuksille. Tämä malli tarjoaa myös evolutionaarisen selityksen sairauksille altistaville geeneille: mikäli ne olisivat vain haitallisia, voisi niiden olettaa harventuneen valinnan myötä. Genetiikan osalta GxE-osalta taas on nykyisin käytössä genomilaajuinen lähestymistapa, niin sanotut genomilaajuiset vuorovaikutustutkimukset (eng. *genome wide environment interaction studies*, GWEIS) tai polygeenisen riskin ja ympäristön vuorovaikutustutkimukset (eng. *polygenic score x environment interaction studies*, PGS). Genomilaajuisissa vuorovaikutustutkimuksissa tehdään ensin genomilaajuinen assosiaatiotutkimus (eng. *genome wide association study*, GWAS), jonka yhteydessä tarkastellaan myös ympäristön vaikutusta



löydettyihin geneettisiin yhteneväisyyksiin. Polygeenisen riskin ja ympäristön vuorovaikutustutkimuksissa taas lasketaan ns. polygeeninen riski tiettyyn sairauteen sairastumiseen tutkittavilta henkilöiltä, minkä jälkeen vertaillaan ympäristötekijöitä, joille he altistuvat. Sekä GWEIS- että PGS-tutkimuksien lopuksi tehdään saatujen tulosten pohjalta aiemmin esitetyn hyödyttävä herkkyys-mallin mukainen analyysi.

### 3.3. Tutkimusmenetelmät

Ensimmäiset psykiatrisen genetiikan tutkimukset, kuten aiemmin mainittiinkin, ovat olleet esimerkiksi kaksos- ja muita sukupuiden tarkasteluun perustuvia tutkimuksia. Geeniteknologian kehittyminen on kuitenkin mahdollistanut tarkempien tutkimusmenetelmien kehittymisen, kun tutkimuksessa ollaan voitu hyödyntää DNA:ta. (Assary ym. 2018)

Kandidaattigeenitutkimuksilla (eng. *candidate gene studies*) tarkoitetaan tutkimusta, jossa keskitytään yhteen geeniin ja sen mahdolliseen yhteyteen tutkittavan ominaisuuden kanssa (Assary ym. 2018). Näitä tutkimuksia on tehty myös psykiatristen sairauksien osalta, mutta suurin osa niistä saaduista tuloksista on melko epäyhteneväisiä. Näiden lisäksi kandidaattigeenitutkimuksen aloittamista varten tarvittaisiin syytä epäillä jonkin tietyn geenin vaikuttavan tiettyyn ominaisuuteen, mikä on hankalaa ihmisgenomin suuren koon tähden.

Sen jälkeen, kun havaittiin että kandidaattigeenitutkimukset eivät ole kannattavia psykiatristen sairauksien tutkinnassa, on psykiatrisen genetiikan tutkimuksen menetelmissä painopiste siirtynyt genomilaajuisiin assosiaatiotutkimuksiin (Sullivan ym. 2018). GWAS-tutkimuksissa valitaan ensin haluttu tutkittava ominaisuus, minkä jälkeen muodostetaan kokelas- ja kontrolliryhmät, eli kokelasryhmään kuuluvat kärsivät tutkittavasta sairaudesta ja kontrolliryhmään kuuluvat eivät kärsi. Tämän jälkeen voidaan analysoida molempien genomeja ja tarkastella, löytyykö sairastavien genomeista jotain yhteistä; useimmiten nämä yhteydet ovat yhden emäksen monimuotoisuuksia eli SNP:itä (eng. *single nucleotide polymorphism*). (Assary ym. 2018). Genominlaajuisissa tutkimuksissa etuna on se, että etukäteishypoteesi mahdollisista ominaisuuteen vaikuttavista geneistä ei ole tarpeen, vaan todelliset ominaisuuteen vaikuttavat genomien alueet voidaan todeta tutkimustulosten analyysissa. Toisaalta, genomilaajuiset tutkimukset vaativat suuret aineistot – genomien sisällä voi olla niin paljon muuttujia, ettei tutkimus voi olla tilastollisesti pätevä, ennen kuin tutkittavien genomien määrä liikkuu vähintäänkin tuhansissa.

Miten genomilaajuisista tutkimuksista saatua laajaa tietoa sitten analysoidaan ja käytetään? Analyysiin käytettyjä tapoja ovat listanneet muun muassa Martin ja muut kokooma-artikkelissaan polygeenisen riskin arvioinnista psykiatristen sairauksien osalta (Martin ym. 2019). Polygeenisellä riskillä tarkoitetaan polygeenisten ominaisuuksien, kuten psykiatristen häiriöiden, ennustetta vain geneettisen datan pohjalta, mikä on yksi tärkeimmistä analyysin tuloksena saatavista tunnusluvuista. Analyysiin käytetään erilaisia tilastollisia ja laskennallisia menetelmiä. Täten tutkimuksista saatu ja analysoitu tieto voi olla hyödyksi esimerkiksi muodostaessa biomarkkereita sairauksille sekä geneettistä riskiä analysoidessa.

### 3.4. Tietokannat & konsortiot

Genomilaajuisia assosiaatiotutkimuksia ei genomien sisältämän valtavan informaatiomäärän vuoksi voida toteuttaa pienillä otannoilla. Täten GWAS-tutkimusten toteuttamisen mahdollistamiseksi jonkinlainen konsortio eli yhtymä on usein tarpeellinen; iso määrä tutkijoita voi kerätä ison määrän tietoa. Suurin näistä konsorteista on tällä hetkellä Psychiatric Genomics Consortium (PGC). (Sullivan & Geschwind 2019). Muita tutkimustarkoituksia varten perustettuja konsortioita ovat muun muassa tämän tutkielman lähteinä käytettyihin tutkimuksiin käytetyt The Brainstorm Consortium (Anttila ym. 2018) tai Integrative Psychiatric Research Consortium (Schork ym. 2019).

Psychiatric Genomics Consortium on yhdistys, joka on keskittynyt psykiatrisen genetiikan ja genomiikan tutkimuksen edistämiseen. Konsortin alaisuudessa toimii useita erilaisiin psykiatriin sairauksiin erikoistuneita tutkimusryhmiä. Konsortin avulla muun muassa laajojen GWAS-tutkimusten teko on mahdollista. Mahdollistaapa konsortti myös laajojen meta-analyysien teon, eli useiden GWAS-tulosten yhteenvedon ja analyysin. Yhdistys on muun muassa listannut 10 eniten genomilaajuisten assosiaatiotutkimusten avulla tutkittua psykiatrista sairautta. Kärkeä pitää vakava masennus 100 000 sairastavan lukumäärällä tietokannoissaan. Toisena listalla tuleva skitsofrenia jää tästä kauas taakse noin 40 000 tapauksellaan. (Sullivan ym. 2018; Sullivan & Geschwind 2019).

## 4. Kaksisuuntainen mielialahäiriö ja skitsofrenia

### 4.1. Yleiskuvaus sairauksista

#### 4.1.1. *Kaksisuuntainen mielialahäiriö*

Kaksisuuntaisella mielialahäiriöllä tarkoitetaan psykiatrista sairautta, johon liittyy vaihtelevia masennuksen ja hypomanian tai manian jaksoja. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosiin vaaditaan vähintään kaksi mielialan häiriintymisen jaksoa (Kustannus Oy Duodecim 2018c).

Masennus- eli depressiivinen jakso luokitellaan samoin kriteerein kuin ”pelkkä” masennus; tavanomaisimpia masennusjaksoon liitettäviä tunnusmerkkejä ovat mielialan sekä toimintakyvyn lasku. (Kustannus Oy Duodecim 2018c). Hypomania ja mania voidaan taas ajatella eräänlaisina masennuksen vastakohtina. Molempien tunnusmerkkejä ovat mielialan ja toimintakyvyn kohoaminen, mutta maniassa nämä esiintyvät voimakkaampana siten, että mania aiheuttaa huomattavia vaikeuksia esimerkiksi sosiaalisessa kanssakäymisessä tai toimintakyvyssä. Esimerkiksi seurallisuuden ja sosiaalisuuden lisääntyminen, vähentynyt unentarve ja toimeliaisuuden kasvu ovat tyypillisiä oireita sekä hypomania- että maniavaiheelle. Sekä depressiivisiin että maanisiin jaksoihin voi liittyä psykoottista oireilua, eli esimerkiksi aistiharhoja tai harhaluuloja (Isometsä 2017). Näiden jaksosten lisäksi häiriössä tunnistetaan sekamuotoinen jakso, joka koostuu todella nopeasti vaihtelevista tai yhtäaikaisesti esiintyvistä maanisista ja depressiivisistä oireista. Normaalisti pitkäkestoisten (viikoista kuukausiin) masennus- ja maniajaksojen välissä on normaalin mielialan vaiheita eli remissiovaiheita, jolloin minkään mielialahäiriön diagnoosi ei täyty (Isometsä 2017; Kustannus Oy Duodecim 2018c).

Kaksisuuntainen mielialahäiriö voi siis olla muodoiltaan hyvinkin vaihteleva, mutta yleisesti ottaen se jaetaan kahteen päätyyppiin. Tyypissä I esiintyy maanisia, depressiivisiä ja sekamuotoisia jaksoja. Tyypissä II taas esiintyy hypomaanisia ja depressiivisiä jaksoja, muttei lainkaan maanisia jaksoja (Stahl ym. 2019). ICD-luokittelussa tätä jaottelua ei esiinny, mutta on kuitenkin yleisessä käytössä Suomessa (Isometsä 2017). DSM-järjestelmässä tyypit taas katsotaan kahdeksi eriäväksi sairaudeksi omine diagnostisine kriteereineen. Muutoin DSM-luokituksen kriteerit kaksisuuntaisen mielialahäiriön toteamiseksi ovat varsin samanlaiset kuin ICD-luokituksessakin (American Psychiatric Association 2013a).

#### *4.1.2. Skitsofrenia*

Skitsofrenia on psykiatrinen häiriö, josta kärsivällä on erilaisia syvästi ajatteluun ja havainnointiin vaikuttavia aistiharhoja sekä harhaluuloja. Näiden lisäksi voi esiintyä erilaisia kognitiivisiin kykyihin ja elämänhallintaan liittyviä ongelmia (Kustannus Oy Duodecim 2018a).

ICD-luokituksessa skitsofrenialle on useampia alakategorioita. Jaottelu perustuu siihen, millainen oireityyppi on hallitseva. Paranoidisessa skitsofreniassa, joka on myös suurimmassa osassa maailmaa yleisin skitsofrenian muoto, korostuvat harhaluulot sekä aistiharhat. Sairauden hebefreenisessä muodossa korostuu taas tunteiden ja käytöksen häiriintyminen: tunneilmaisut voivat olla vähäisiä tai tilanteisiin sopimattomia. Kolmas alakategoria on katatoninen skitsofrenia, josta kärsivän sairauden korostunein piirre on psykomotoriikan häiriintyminen, kuten äärimmäinen motorinen jäykkyys, passiivisuus tai toisaalta runsas liikehdintä. Lisäksi tunnetaan ”sekatyyppi” erilaistumaton skitsofrenia, jossa paranoidiset, hebefreeniset ja katatoniset oireet esiintyvät tasaisesti (Kustannus Oy Duodecim 2018a).

Skitsofrenialle on tyypillistä, että siinä vuorottelevat aktiiviset eli psykoosivaiheet sekä oireettomat taikka lähes oireettomat vaiheet. Taudin kulkuja on kuitenkin runsaasti erilaisia ja toisistaan eriäviä (Suvisaari ym. 2017). Lisähaastetta skitsofrenian diagnosointiin tuo monissa muissa sairauksissa esiintyvät psykoottiset piirteet sekä skitsofrenian kanssa samaan alakategoriaan kuuluvat skitsotyyppinen häiriö sekä harhaluuloisuushäiriö. Yleisesti ottaen diagnoosin tekoa varten tulee diagnoosin ehtoina olevia oireita olla esiintynyt vähintään yhden kuukauden verran (Kustannus Oy Duodecim 2018a).

DSM-järjestelmä ei oirekuvaukseltaan juurikaan eroa ICD-kriteereistä; lähinnä diagnoosiin vaadittavien oireiden määrä eroaa. DSM:ssä ei myöskään luokitella skitsofreniaa hallitsevan oireen perusteella alaluokkiin, kuten ICD:ssä (American Psychiatric Association 2013b).

## **4.2. Yhteydet**

### *4.2.1. Oireiston yhteydet*

Edellä esitettyjen luokittelujärjestelmiin pohjautuvien oirekuvausten perusteella voidaan havaita tiettyjä oireiston samankaltaisuuksia. Oireiston yhteneväisyys on todettu esimerkiksi vaikeutena näiden kahden sairauden diagnoosin erottelussa: seurantatutkimuksissa on todettu, että jopa noin 15 % alun perin kaksisuuntaiseksi mielialahäiriöksi luokitelluista sairauksista todettiin

myöhemmin skitsofreniaksi. Toisaalta myös alun perin skitsofreniadiagnoosin saaneista 4 % todettiin myöhemmin kärsivän todellisuudessa kaksisuuntaisesta mielialahäiriöstä (Lee ym. 2013).

Psykoottisuus on ominainen piirre skitsofrenialle, mutta kuten oirekuvauksessa mainittua, voi psykoottinen oirehdinta liittyä myös kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön. Skitsofrenian psykoottisuus on tosin luokittelujärjestelmissä selkeästi erotettu kaksisuuntaisen mielialahäiriön aiheuttamasta psykoottisuudesta. Erotteludiagnoosin pohjana toimii tällöin harhaluulojen omituisuus ja aistinharhojen laatu. Esimerkiksi kuuloharhat ovat ominaisia skitsofrenialle – muihin psyykkisiin sairauksiin liittyvä psykoottinen jakso oireilee useimmiten erilaisin harhoin (Suvisaari ym. 2017). Psykoottisia piirteitä omaavasta kaksisuuntaisesta mielialahäiriöstä kärsivällä on myös suurempi geneettinen riski skitsofreniaan kuin ei-psykoottista kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavalla

Muita yksittäisiä oirekuvaukseen liittyviä yhteyksiä ovat psykoottisuuden lisäksi muun muassa masennusoireet, sairauden tyypillinen puhkeamisajankohta sekä vuorottelevat vaiheet sairaudessa. Masennusoireet kuuluvat molempiin sairauksiin; kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön jo nimensä mukaisesti, muutamia erityistapauksia lukuun ottamatta. Myös skitsofreniassa tunnetaan masennusvaiheita. Molemmissa sairauksissa tyypillistä on niiden alku nuorena aikuisena (Isometsä 2017; Suvisaari ym. 2017). Tämän lisäksi varsin olennaisena osana sairautta ovat aktiiviset vaiheet ja suvantovaiheet. Sairauden kulut ovat toki molemmissa sairauksissa hyvin yksilöllisiä, mutta yleensä kummassakin esiintyy sekä erilaisia sairausvaiheita että oireettomia vaiheita. Osin jaksottaisuuteen liittyy myös molempien sairauksien korkea heterogeenisyys: saman diagnoosin alla on oireistoltaan hyvinkin erilaisia yksilöitä. Esimerkiksi skitsofrenian paranoidinen, hebefreeninen ja katatoninen muoto voivat olla todella erilaisia. Samoin kahden kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavan taudinkulku ja sairausjaksojen sisältö voivat olla hyvinkin erilaisia: maniaa, hypomaniaa, depressiota ja psykoottisuutta voi esiintyä hyvinkin eriävissä määrin.

Luonnollisesti myös yleisesti muitakin psykiatrisia sairauksia yhdistävät tekijät yhdistävät näitäkin sairauksia. Tällaisia piirteitä ovat esimerkiksi yleisesti psyykkinen oireilu ja sen seuraukset, esimerkiksi vaikutus työkykyyn.

Yhtenäisiä piirteitä siis on, mikä voi toisinaan vaikeuttaa diagnoosin tekoa. Eräänlainen ”yhteiskategoria” näille kahdelle sairaudelle onkin skitsoaffektiivinen häiriö, jossa määritelmän mukaan esiintyy yhtäaikaaisesti sekä skitsofrenian aktiiviseen vaiheeseen liittyviä että mielialahäiriötä, eli joko maanisia, depressiivisiä tai maanisdepressiivisiä oireita (Kustannus Oy Duodecim 2018b). Ei tosin tiedetä varmuudella, millaisia yhteyksiä tällä häiriöllä on skitsofreniaan tai kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön.

#### 4.2.2. Geneettiset ja muut biologiset yhteydet

Kaksisuuntaista mielialahäiriötä ja skitsofreniaa on useissa psykiatrisen genetiikan tutkimuksissa tituleerattu jopa eniten geneettisiä yhteyksiä keskenään jakaviksi psykiatrisiksi sairauksiksi, vaikka ovatkin luokituksiltaan erillisiä sairauksia. Tuoreissa tutkimuksissa on tosin löydetty myös osin erilaista oireistoa selittäviä löydöksiä.

GWAS-tutkimukset ovat tarjonneet runsaasti uutta materiaalia sairauksien geneettisen yhteyden analysointiin. Geneettisten tekijöiden luettelua vaikeuttaa luonnollisesti niiden GWAS-tutkimuksissa löydetty hurja määrä, ja geneettisten tekijöiden pienuus. Useimmiten GWAS-tutkimuksessa nimittäin tutkitaan SNP:itä, eli pistemutaation aiheuttamia yhden emäksen muutoksia genomien kesken. Näiden tietojen pohjalta etsitään kunkin lähin lokus eli geenin paikka. Lokuksien ja niissä sijaitsevien geenien perusteella voidaan esittää esimerkiksi arvioita siitä, mihin sairauksille yhteiset geneettiset alueet vaikuttavat. Esimerkiksi Ruderfer ja muut (Ruderfer ym. 2018) ovat kohtuullisen tuoreessa laajaa genomidataa hyödyntäneessä tutkimuksessaan löytäneet kaiken kaikkiaan 114 lokusta, jotka vaikuttivat liittyvän sekä kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön että skitsofreniaan. Toisaalta tässä tutkimuksessa löydettiin myös muutamia lokuksia, joiden aiheuttamat vaikutukset olivat täysin päinvastaisia eri tautia sairastavilla. Esimerkkinä näistä lokuksista ja niistä sijaitsevista geneeistä on *DARS2*-geeni, joka koodaa mitokondriaalista aspartaatti-tRNA-ligaasia. Geenin tiedetään liittyvän erääseen aivojen valkean aineen sairauteen, LBSL:ään (eng. *leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation*), joka aiheuttaa erilaisia neurologisia oireita. Varhaiselämässä koetun stressin on myös havaittu vaikuttavan geenin ilmentymiseen (Ruderfer ym. 2018).

Ruderferin ja muiden tutkimuksessa vertailtiin myös näiden kahden sairauden erilaisten alafenotyyppien (eng. *subphenotypes*) merkitystä geneettiselle yhteydelle. Alafenotyyppillä

tarkoitettiin tässä tutkimuksessa erilaisia sairauteen liittyviä piirteitä, kuten sairauteen liittyvä psykoosi, itsemurha-ajatukset tai sairauden esiintyminen perheessä. Merkittäviksi havainnoiksi nostettiin tässä tutkimuksessa muutamia polygeenisten riskipisteiden (eng. *polygenic risk score*) avulla selvitettyä yhteyttä. Esimerkiksi maanispiirteisissä skitsofreniatapauksissa geneettinen korrelaatio kaksisuuntaisen mielialahäiriön kanssa on korkeampi kuin muissa skitsofrenian muodoissa. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön osalta taas sen psykoottisia piirteitä sisältävällä alatyypillä on ei-psykoottisia alatyyppejä korkeampi yhteys skitsofreniaan (Ruderfer ym. 2018). Sairauksien välisen yhteyden voimakkuus voi siis vaihdella riippuen yksittäisistä sairauteen liittyvistä oireista.

Tutkimuksissa on havaittu myös skitsofrenian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteneväiset piirteet geeniekspression suhteen. Cliftonin ja muiden tutkimuksessa, jossa vertailtiin näihin sairauksiin liitettyjen geenien ekspressiota eri ikävaiheissa, havaittiin että molemmat ekspressoituivat jo varhaislapsuudessa. Sairaudet alkavat tyypillisesti nuorena aikuisena tai tätä myöhemmin, joten havainto on mielenkiintoinen. Skitsofreniaan liittyvät geenit ilmenivät tyypillisesti jo sikiöllä; kaksisuuntaisen mielialahäiriön geeniekspressoituminen alkoi ”vasta” vastasyntyneellä (Clifton ym. 2019).

Sairauksien eroavaisuudet liittyisivät siis ilmeisesti muutamiin geneettisiin eroavaisuuksiin tai yhteisten geneettisten tekijöiden erilaiseen ilmentymiseen. Tämä vaikuttaisi olevan syy esimerkiksi de Zwartin ja muiden tutkimuksessa, jossa geneettisestä samankaltaisuudesta huolimatta löydettiin aivorakenteiden eroja skitsofreniasta kärsivien lähisukulaisten ja kaksisuuntaisesta mielialahäiriöstä kärsivien lähisukulaisten välillä (de Zwarte ym. 2019). Tutkimus toteutettiin laajan, skitsofreniapotilaita ja heidän lähisukulaisiaan, kaksisuuntaisesta mielialahäiriöstä kärsivien ja heidän lähisukulaisiaan sekä kontrollien lukuisia aivorakenteiden mittauksia sisältäneen aineiston meta-analyysin avulla. Tutkimuksessa havaittiin jo aiemmin tunnettuja yhteyksiä sairastavien välillä, kuten tavallista pienempi talamuksen koko ja ohuempi aivokuori. Skitsofreniaa sairastavilla näiden poikkeamien efektikoko tosin oli suurempi kuin kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla. Vastoin sairauksista kärsivien välisiä löydöksiä, tutkimuksessa todettiin kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien lähisukulaisten ja skitsofreniaa sairastavien lähisukulaisten aivorakenteiden eroavan etenkin aivokopan koon (eng.

*intracranial volume*) osalta. Tosin lähisukulaisten aivojen rakenteelliset poikkeamat olivat sairastavia hienovaraisempia.

## 5. Pohdinta

Geneettisiä yhteyksiä on siis havaittu psykiatristen sairauksien välillä runsaasti, ja yhteyden arvellaan olevan jopa voimakkaampaa kuin muunlaisten sairauksien välillä. Kuitenkin samanaikaisesti psykiatrisiin häiriöihin liittyvät rakenteelliset poikkeamat vaihtelevat melko reilustikin. Onko tämä tulosta muutamista päinvastaisesti eri sairauksien välillä vaikuttavista geneeistä, kuten esimerkiksi kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja skitsofrenian välisessä genomilaajuisessa assosiaatiotutkimuksessa pohdittiin (Ruderfer ym. 2018) tai kenties muista syistä - tämä ei ole vielä selvää. Syy rakenteellisille poikkeamille geneettisestä yhteneväisyydestä huolimatta sekä tähän eriäväisyyteen vaikuttavat mekanismit voisivatkin olla tärkeitä tutkimuskohteita tulevaisuudessa.

Toinen tutkimuskysymykseni koski psykiatrisen genetiikan sovelluksia. Tärkeimmiksi niistä kenties nousevat psykiatristen häiriöiden diagnostiikka sekä hoito. Nykydiagnostiikkaa kritisoitiin useassa tutkielman lähteenä käytetyssä tutkimuksessa, lähinnä sen subjektiivisuuden vuoksi. Myös nykydiagnostiikan rajat ovat kenties hieman keinotekoiset – esimerkiksi näennäisesti erilaiset sairaudet kaksisuuntainen mielialahäiriö sekä skitsofrenia ovat muodostaan riippuen hyvinkin samankaltaisia tai todella erilaisia. Yhtenä ratkaisuna tähän voisi olla yksittäisten oireiden analyysi ja hoito tämän perusteella, mutta tällainen menetelmä vaatisi luonnollisesti lisää tutkimusta (Ruderfer ym. 2018). Nykyisten diagnostiikkajärjestelmien diagnoosien tarkkuutta voisi lisätä, jos näille sairauksille löydettäisiin tiettyjä biomarkkereita, jotka olisivat käyttökelpoisia sairauksien tai oireiden luokittelussa. Lisäksi Diagnostiikkakappaleessa mainitun, tutkimuskäyttöön kehitteillä olevan Research Domain Criteria-järjestelmän kehittäminen on yhä kesken. Se olisi kuitenkin varmasti hyödyllinen tutkimuskäytössä, selkeän ja monitahoisen kriteeristönsä tähden. Tämän lisäksi psykiatrisen genetiikan yhtenä roolina voisi olla löytää uusia hoitokeinoja psykiatrisille häiriöille. Uudenlaisia hoitokeinoja voi löytyä niin psykiatrisen genetiikan kuin myös rakenteellisen tutkimuksen myötä.



Entä mitä seuraavaksi tutkimuksen osalta? Esimerkiksi Assaryn ja muiden kokooma-artikkelissa (Assary ym. 2018) esitettiin ajatus GWAS-tutkimuksen tulosten käyttämisestä GxE-tutkimuksiin. Tämä voisikin olla hyvä seuraava askel tutkimuksen osalta; näin voitaisiin tutkailla saatuja tutkimustuloksia myös laajemmassa kontekstissa.

## 6. Lähdeluettelo

1. American Psychiatric Association. (2013a). Bipolar and related disorders. Teoksessa: American Psychiatric Association (toim.), *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (123-154). Arlington, VA: American Psychiatric Association.
2. American Psychiatric Association. (2013b). Schizophrenia spectrum and other psychotic disorders. Teoksessa: American Psychiatric Association (toim.), *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. (87-122). Arlington, VA: American Psychiatric Association.
3. Anttila, V., Bulik-Sullivan, B., Finucane, H., Walters, R., Bras, J., Duncan, L., ... Maj, M. (2018). Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science*. doi:10.1126/science.aap8757
4. Assary, E., Vincent, J. P., Keers, R., & Pluess, M. (2018). Gene-environment interaction and psychiatric disorders: Review and future directions. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 77, 133-143.
5. Clifton, N. E., Hannon, E., Harwood, J. C., Di Florio, A., Thomas, K. L., Holmans, P. A., . . . Hall, J. (2019). Dynamic expression of genes associated with schizophrenia and bipolar disorder across development. *Translational Psychiatry*, 9(1), 74-9.
6. de Zwarte, S. M. C., Brouwer, R. M., Agartz, I., Alda, M., Aleman, A., Alpert, K.I., . . . van Haren, N.E.M. (2019). The association between familial risk and brain abnormalities is disease specific: An ENIGMA-relatives study of schizophrenia and bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 86(7), 545-556.
7. Hammerschlag, A. R., de Leeuw, C. A., Middeldorp, C. M., & Polderman, T. J. C. (2019). Synaptic and brain-expressed gene sets relate to the shared genetic risk across five psychiatric disorders. *Psychological Medicine*. doi:10.1017/S0033291719001776
8. Isometsä, E. (2017). Kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnostiikka. Teoksessa: J. Lönnqvist, M. Henriksson, M. Marttunen, T. Partonen & V. Aalberg (toim.), *Psykiatria* (222-227). Helsinki: Duodecim.
9. Klengel, T., & Binder, E. B. (2015). Epigenetics of stress-related psychiatric disorders and gene x environment interactions. *Neuron*, 86(6), 1343-1357.

10. Kustannus Oy Duodecim. (2018a). F20 - skitsofrenia. Lainattu 13.11.2019, saatavilla <https://www.terveysportti.fi/apps/icd/?toc=F20>
11. Kustannus Oy Duodecim. (2018b). F25 - skitsoaffektiiviset häiriöt. Lainattu 18.11.2019, saatavilla <https://www.terveysportti.fi/apps/icd/?toc=F25>
12. Kustannus Oy Duodecim. (2018c). F31 - kaksisuuntainen mielialahäiriö. Lainattu 13.11.2019, saatavilla <https://www.terveysportti.fi/apps/icd/?toc=F31>
13. Lee, S. H., Ripke, S., Neale, B. M., Faraone, S. V., Purcell, S. M., Perlis, R. H., . . . Nolen, W. A. (2013). Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nature Genetics*, *45*(9), 984-94.
14. Lo, M.-T., Hinds, D. A., Tung, J. Y., Franz, C., Fan, C.-C., Wang, Y., . . . Chen, C.-H. (2017). Genome-wide analyses for personality traits identify six genomic loci and show correlations with psychiatric disorders. *Nature Genetics*, *49*(1), 152-156.
15. Lönnqvist, J. (2017a). Diagnosi- ja ICD- ja DSM- kriteerit. Teoksessa: J. Lönnqvist, M. Henriksson, M. Marttunen, T. Partonen & V. Aalberg (Toim.), *Psykiatria* (59-61). Helsinki: Duodecim.
16. Lönnqvist, J. (2017b). Mielenterveyden häiriöiden diagnoosien käyttö, pätevyys ja luotettavuus. Teoksessa: J. Lönnqvist, M. Henriksson, M. Marttunen, T. Partonen & V. Aalberg (Toim.), *Psykiatria* (58). Helsinki: Duodecim.
17. Martin, A. R., Daly, M. J., Robinson, E. B., Hyman, S. E., & Neale, B. M. (2019). Predicting polygenic risk of psychiatric disorders. *Biological Psychiatry*, *86*(2), 97-109.
18. OECD, & European Union. (2018). *Health at a glance: Europe 2018*  
doi:[https://doi.org/https://doi.org/10.1787/health\\_glance\\_eur-2018-en](https://doi.org/https://doi.org/10.1787/health_glance_eur-2018-en)
19. Ruderfer, D. M., Ripke, S., McQuillin, A., Boocock, J., Stahl, E. A., Pavlides, J. M. W., . . . . . (2018). Genomic dissection of bipolar disorder and schizophrenia, including 28 subphenotypes. *Cell*, *173*(7), 1705-1715.
20. Schork, A. J., Won, H., Appadurai, V., Nudel, R., Gandal, M., Delaneau, O., . . . Werge, T. (2019). A genome-wide association study of shared risk across psychiatric disorders implicates gene regulation during fetal neurodevelopment. *Nature Neuroscience*, *22*(3), 353-361.
21. Smoller, J. W., Andreassen, O. A., Edenberg, H. J., Faraone, S. V., Glatt, S. J., & Kendler, K. S. (2018). Psychiatric genetics and the structure of psychopathology. *Molecular Psychiatry*, *24*(3), 409-420.

22. Stahl, E. A., Breen, G., Forstner, A. J., McQuillin, A., Ripke, S., Trubetskoy, V., . . . Sklar, P. (2019). Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nature Genetics*, *51*(5), 793-803.
23. Sullivan, P. F., & Geschwind, D. H. (2019). Defining the genetic, genomic, cellular, and diagnostic architectures of psychiatric disorders. *Cell*, *177*(1), 162-183.
24. Sullivan, P. F., Agrawal, A., Bulik, C. M., Andreassen, O. A., Børglum, A. D., Breen, G., . . . O'Donovan, M. C. (2018). Psychiatric genomics: An update and an agenda. *American Journal of Psychiatry*, *175*(1), 15-27.
25. Suvisaari, J., Isohanni, M., Kieseppä, T., Koponen, H., Hietala, J., & Lönnqvist, J. (2017). Skitsofrenian kliiniset piirteet. Teoksessa: J. Lönnqvist, M. Henriksson, M. Marttunen, T. Partonen & V. Aalberg (toim.), *Psykiatria* (139-147). Helsinki: Duodecim.