

POLYGEENINEN SAIRASTUMISRISKI SKITSOFRENIASSA

Surakka Lauri
Syventävien opintojen tutkielma,
Lääketieteellinen tiedekunta,
Oulun Yliopisto
Elinikäisen terveyden tutkimusyksikkö,
Yleislääketiede Ohjaajat
Jouko Miettunen ja Tanja Nordström
Elokuu 2022

TIIVISTELMÄ

Lauri Surakka: Polygeeninen sairastumisriski skitsofreniassa
Syventävien opintojen tutkielma: 36 sivua, 1 liite

Tavoitteet: Kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli selvittää PRS:n yhteys eri riskitekijöihin sekä sen yhteyttä eri ennustetekijöihin, kuten hoitovasteeseen ja taudinkuvan vakavuuteen.

Menetelmät: Aineisto haettiin Web of Science- sekä PubMed-tietokannoista. Haulilla löytyi yhteensä 320 artikkelia, joista valittiin 45 jatkotarkasteluun otsikon ja abstraktin perusteella. Lopulliseen katsaukseen päätyi 22 artikkelia

Tulokset: Tutkimusaineiston perusteella tarkasteltiin PRS:n yhteyttä yhdeksään eri riskitekijään, joista syntymäkuukaudella, vastasyntyneen D-vitamiinitasolla, synnytyksen aikaisilla komplikaatioilla tai kohomeella tulehdusarvolla (CRP) ei todettu olevan yhteyttä PRS:n. Sen sijaan kannabiksen käytöllä, lisääntyneellä typpidioksidi (NO₂) altistuksella, syntymäpainolla, lapsuuden vastoinkäymisillä ja asuinpaikalla todettiin jonkinlainen yhteys PRS:n. Tutkittavista ennusteeseen liittyvistä tekijöistä PRS oli yhteydessä antipsykoottien tehoon, hoitoresistenttiin skitsofreniaan, huonompaan ennusteeseen ensipsykoosiin sairastuneilla sekä lisääntyneeseen psykoosiriskiin.

Pohdinta: PRS:llä on mahdollinen yhteys tiettyihin skitsofrenialle altistaville ympäristötekijöille kuten kannabiksen käyttöön sekä tiettyihin ennustetekijöihin kuten taudin vaikeusasteeseen ja oirekuvaan. Ongelmana on kuitenkin vielä tutkimusten vähäinen määrä, sekä tutkimusten pienet otoskoot. Jatkossa tarvitaan lisää laajempia ja pidemmän seuranta-ajan tutkimuksia PRS:n yhteyksistä eri riski- ja ennustetekijöihin.

Avainsanat: schizophrenia, polygenetic risk score

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO.....	4
1.1 Skitsofrenia.....	4
1.2 Skitsofrenian etiologia.....	4
1.2.2 Perinnölliset tekijät.....	5
1.2.3 Ennuste.....	5
1.3 GWAS ja polygeeninen sairastumisriski (Polygenic Risk Score, PRS).....	6
2. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET.....	7
3. TUTKIMUSAINEISTO JA -MENETELMÄT.....	7
3.1 Tietokantahaku.....	7
3.2 Artikkelien valintakriteerit.....	7
4. TULOKSET.....	7
4.1 PRS:n yhteys skitsofrenian eri riskitekijöihin.....	8
4.1.1 Kannabis.....	8
4.1.2 Typpidioksidi (NO ₂).....	9
4.1.3 Asuinpaikka.....	9
4.1.4 Lapsuuden vastoinkäymiset (Childhood adversity).....	10
4.1.5 Vastasyntyneen D-vitamiinipitoisuus, synnyinkuukausi.....	10
4.1.6 CRP.....	11
4.1.7. 22q11.2 Deleetiosyndrooma (DS).....	11
4.1.8 Synnytyksen aikainen komplikaatio.....	11
4.1.9. Syntymäpaino.....	11
4.2 PRS yhteys eri ennustetekijöihin.....	12
4.2.1 PRS yhteys skitsofrenian oirekuvaan ja ennusteeseen.....	12
4.2.2 PRS: yhteys antipsykoottien tehoon.....	12
4.2.3 PRS ja yleinen psykoosiriski.....	13
4.2.4 PRS yhteys hoitoresistenttiin skitsofreniaan.....	13
5. POHDINTA.....	14
6. LÄHDELUETTELO.....	17

1. JOHDANTO

1.1 Skitsofrenia

Skitsofrenia on vakava psykoosiksi luokiteltu mielenterveyden häiriö, joka puhkeaa yleensä nuorella iällä. (Suvisaari ym. 2017) Taudin ennustetta parantaa sen aikainen tunnistaminen ja varhain aloitettu hoito. (Käypä hoito 2015) Siihen sairastuu noin prosentti suomalaisista ja vaikka sen hoito on kehittynyt niin siihen liittyy vieläkin paljon potilaan toimintakyvyn ja elämänlaadun heikentymistä. Skitsofreniapotilaan tyypillisiä oireita ovat havainnointikyvyn, käyttäytymisen, ajatustoiminnan ja tunne-elämään liittyvät häiriöt. Oireet vaihtelevat paljon yksilöstä toiseen sekä myös potilaalla ajan myötä. (Suvisaari ym. 2017) Skitsofrenian hoidossa tärkeää on psykoosilääkitys, psykososiaalisen yksilöhoidon muodot kuten kognitiivis-behavioraalinen psykoterapia, koko perheen psykoedukaatio, potilaan toimintakykyä, työkykyä ja elämänlaatua lisäävät psykososiaalisen kuntoutuksen muodot. (Käypä Hoito 2015)

1.2 Skitsofrenian etiologia

Skitsofrenia on etiologialtaan hyvin monitekijäinen sairaus. Sen kliininen kuva koostuu erilaisista syytekijöistä, joiden kasautuminen aiheuttaa sairastumisen. Erilaisia syitä voivat olla ympäristötekijät ja niiden yhteisvaikutus erilaisten geneettisten tekijöiden kanssa. (Suvisaari ym. 2017)

1.2.1 Ympäristötekijät

Skitsofreniaan liittyviä ympäristötekijät ja riskitekijät ovat olleet pitkään laajan tutkimuksen kohteena. Belbasis ym. meta-analyysissä todettiin vahva yhteys lapsuuden vastoinkäymisillä, kannabiksen käytöllä, synnytyksen aikaisilla komplikaatioilla, aikuisiän stressiä aiheuttavilla tapahtumilla ja seerumin folaattipitoisuuksilla skitsofrenian kehittymiselle. (Belbasis ym. 2018) Toisessa meta-analyysissä skitsofrenian riskitekijöitä olivat isän korkea ikä (yli 50 vuotta), synnytyksen aikaiset komplikaatiot ja kannabiksen käyttö. Lisäksi skitsofreniaa ennakoivia tekijöitä lapsuudessa oli motorinen kömpelyys, heikot kognitiiviset kyvyt ja antisosiaalinen sekä eristäytyvä käytös. (Matheson ym. 2011)

Useat katsausartikkelit ja meta-analyysit ovat osoittaneet kannabiksen käytön olevan psykoosin tai skitsofreniaspektrin sairauden riskitekijä. Riskin on todettu myös olevan annosriippuvainen, lisääntyen käyttömäärän kasvaessa. Etenkin nuoruudessa käytettynä lisää entisestään psykoosiriskiä ja huonontaa potilaiden ennusteita. (Elkrief ym. 2021)

1.2.2 Perinnölliset tekijät

Ensiasteen sukulaisella esiintyvä skitsofrenia on tärkein skitsofreniaa ennakoiva riskitekijä. (Käypä Hoito 2015) Nykykäsityksen mukaan skitsofrenia-alttiuden taustalla on harvinaisia sairastumisalttiuteen voimakkaasti vaikuttavia geneettisiä tekijöitä sekä jopa tuhansia tavallisia geenivariantteja, joilla yksittäisinä on vain pieni vaikutus sairastumisalttiuteen. Jokainen yksilö kantaa todennäköisesti jotain skitsofrenialle altistavaa geenimuutosta, mutta vasta niiden kasautuminen ja ympäristön yhteisvaikutus johtavat sairastumiseen. (Suvisaari ym. 2017) 22q11.2 Deleetiosyndrooma on yksi suurimmista skitsofrenian riskitekijöistä, sillä joka neljäs geenideleetion omaava sairastuu skitsofreniaan. (Cleyen ym. 2021)

1.2.3 Ennuste

Skitsofrenian ennuste koostuu taudinkuvasta sekä paranemisesta/remissiosta tehtävästä arviosta. Näitä tutkittaessa tarkastellaan useita eri osa-alueita kuten potilaan sosiaalista ennustetta, työkykyä, elämänlaatua, kliinistä ennustetta (oirekuvan vakavuus ja määrä), hoitoa (lääkitys ja sairaalahoitajaksojen määrää) ja kuolleisuutta. Huonoja ennustetekijöitä ovat mm. nuorena alkanut tauti, psykoosi joka ollut pitkään hoitamatta, huono sairautentunto, huono sairastumista edeltävä sosiaalinen toimintakyky. (Jääskeläinen ym. 2010)

Ennustetutkimuksia vertailtaessa on myös hyvä huomioda että skitsofrenian diagnostiset kriteerit vaihtelevat eri tutkimuksissa, koska ne ovat muuttuneet ajan myötä. Suomalaisten katsausartikkelin mukaan noin kolmannes skitsofreniapotilaista sekä noin 90% lievempiä skitsofrenian tyyppisiä psykooseja sairastavat ovat oireettomia. Kuitenkin valtaosa kumpaankin sairausryhmään kuuluvista joutuu uudelleen sairaalahoitoon ensimmäisen sairaalahoitajakson jälkeen. Noin 40-94% skitsofreniaa ja noin 40-64% skitsofreenista psykoosia sairastavista on työkyvyttömyyseläkkeellä. Täydellistä toipumistakin tapahtuu vaikka se on harvinaista (Noin 3% skitsofreniapotilaista ja 8-42% muissa skitsofreenistyyppisissä psykooseissa). Skitsofrenian ennusteella on täten hyvin suuri

vaihtelevuus, minkä takia olisi tärkeä havaita ensipsykoosi varhain ja aloittaa hoito nopeasti mikä parantaisi ennustetta. (Jääskeläinen ym. 2010)

Hoitoresistentillä skitsofrenialla (HRS) (*Treatment resistant schizophrenia*) tarkoitetaan yleensä tilannetta, jossa on riittämätön hoitovaste kahden eri antipsykootin kokeilun jälkeen. HRS:n sairastuu noin kolmannes skitsofreniaa sairastavista. Tutkimuksissa on myös havaittu, että skitsofreenikon sukurasite psykooseille altistaa antipsykoottien huonolle vasteelle, minkä perusteella on epäilty geneettistä alttiutta HRS:n kehittymiselle. HRS heikentää potilaiden ennustetta hoitamattomien psykoosien takia sekä lisää myös terveydenhuollon kustannuksia. (Wimberley ym. 2017)

1.3 GWAS ja polygeeninen sairastumisriski (Polygenic Risk Score, PRS)

Polygeenisten (eli monien eri geenien välittämien) sairauksien geneettisestä taustasta on saatu viime vuosina paljon uutta tietoa perimän laajuisista assosiaatiotutkimuksista (*genome-wide association studies*, GWAS). Niissä on tutkittu runsaslukuisia koko perimän kattavia geenimarkkereita (*single nucleotide polymorphism*, SNP), joissa esiintyy paljon yksilöiden välistä vaihtelua. Menetelmä edellyttää laajaa tutkimusaineistoa, jonka takia tutkimusryhmät ovat perustaneet konsortioita, joilla on ollut käytettävissään laajoja potilas- & verrokki aineistoja. (Suvisaari ym. 2017) Kansainvälisen skitsofrenia konsortion toimesta tehtiin ensimmäinen skitsofreniaa koskeva tutkimus, joka hyödynsi GWAS-tuloksia vertailemalla potilaiden ja verrokkien SNP:tä. Heidän geneettinen aineistonsa osoitti, että skitsofrenia on hyvin polygeeninen tauti sisältäen paljon SNP variaatiota, joiden pohjalta voidaan laskea polygeeninen sairastumisriski skitsofreniaan. (Purcell ym. 2009)

Vuonna 2017 julkaistussa katsausartikkelissa vertailtiin eri skitsofreniaan liittyviä PRS-tutkimuksia ja niiden tekemiä löydöksiä PRS:n vaikutuksesta skitsofrenian oirespektriin, kognitioon, muihin psyykkisiin ja somaattisiin sairauksiin. Eri maissa tehdyt tutkimukset ovat välillä ristiriidassa keskenään, mutta korkea skitsofrenian PRS näyttää esimerkiksi olevan usein yhteydessä heikompaan kognitioon, kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön, masennukseen, ja tiettyihin autoimmuunisairauksiin kuten Crohnin tautiin, diabetekseen ja reumaan. Korkea PRS yhdistyy myös usein skitsofrenian negatiivisten oireiden esiintymiseen. (Mistry ym. 2018)

2. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on selvittää PRS:n mahdollista hyödyntämistä skitsofrenian sairastumisriskin, hoidon ja taudinkuvan vakavuuden ennustamiseen liittyen. Erityisen tarkastelun kohteena on PRS:n kytkeytyminen muihin riskitekijöihin, kuten esimerkiksi synnytyskomplikaatioihin ja kannabiksen käyttöön. Voitaisiko esimerkiksi skitsofrenialle alttiita ihmisiä, etenkin useamman riskitekijän omaavia suojella jotenkin taudin puhkeamiselta?

3. TUTKIMUSAINEISTO JA -MENETELMÄT

3.1 Tietokantahaku

Kirjallisuuskatsausta varten kerättiin aineistoa PubMed- ja Web of Science-tietokannoista. Hakulauseke: (“polygenic risk score” OR “genetic risk sum” OR “gene score”) AND schizophrenia.

3.2 Artikkelien valintakriteerit

Haualla löytyi yhteensä 321 artikkelia kun poistettiin kaksoiskappaleet ja maksulliset artikkelit. Allekirjoittanut valitsi sopivat englanninkieliset alkuperäisartikkelit otsikon ja abstraktin perusteella tarkempaan tarkasteluun. Jatkotarkasteluun valittiin 45 artikkelia, joista 22 valittiin. Kognition ja kuvantamiseen liittyviä artikkeleita ei valittu jatkotarkasteluun.

4. TULOKSET

Taulukko 1. Tutkittavat PRS:n liittyvät riskitekijät ja ennusteeseen liittyvät tekijät

Riskitekijät	Ennusteeseen liittyvät tekijät
Kannabis	Oirekuva
Lapsuuden vastoinkäymiset	Antipsykoottien teho

Typidioksidi (NO ₂)	Psykoosiriski
Asuinpaikka	Hoitoresistentti skitsofrenia
Syntymäkuukausi	Taudin ennuste
Vastasyntyneen D-vitamiinitaso	
CRP	
22q11.2 deleetiosyndrooma	
Syntymäpaino	

4.1 PRS:n yhteys skitsofrenian eri riskitekijöihin

4.1.1 Kannabis

Kannabiksen käytöllä on havaittu olevan useissa tutkimuksissa yhteys psykoosinkaltaisiin oireisiin ja todettu että runsas kannabiksen käyttö altistaa psykooseille (Aas ym. 2017) Useissa tutkimuksissa on tutkittu PRS:n yhteyttä kannabiksen käyttöön. Norjalaisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa tutkittiin kannabiksen käyttöä ennen taudin puhkeamista ja sen yhteyttä skitsofrenia-PRS:n 381 skitsofrenia-spektrin (SS), 220 bipolaari-spektrin (BS) ja 415 verrokkiryhmän välillä. SS ja BS potilailla, joilla kannabiksen käyttö oli päivittäistä tai viikoittaista ennen taudin puhkeamista (N=66) oli keskimäärin korkeampi PRS kuin vähemmän tai ei ollenkaan käyttävillä (N=502). Alle 18 vuoden iällä aloitettu kannabiksen runsas käyttö (N=46) oli myös yhteydessä suurempaan PRS:n. Verrattaessa SS ja BS potilaita, molemmissa ryhmissä oli yhteys runsaan kannabiksen käytön ja korkeamman PRS:n välillä, vahvin yhteys alle 18-vuotiaana aloittaessa. Vahvin yhteys korkeaan PRS oli alle 18-v SS potilailla. Tulokset viittasivat suuren PRS:n olevan yhteydessä myös suurempaan riskiin käyttää kannabista. Tutkimuksessa ei ollut dataa verrokkien kannabiksen käytöstä. (Aas ym. 2017)

Elkrief ym. tutkimuksessa tutkittiin PRS:n yhteyttä psykoosistyyppisiin oireisiin (*Psychotic like experiences*, PLE) ja kannabiksen käyttöä 16-vuotiaana Eurooppalaisessa IMAGEN kohortissa (N=1740) ja Utrechtin kohortissa (N=1223). Lisäksi tutkittiin elinikäisen kannabiksen käytön, psykoosimaisten oireiden ja PRS:n yhteyttä. Korkea PRS ennusti tilastollisesti merkitsevästi kannabiksen käyttöä ja PLE:ta. Kannabiksen käyttö oli myös yhteydessä PLE:n. Tutkimustulosten mukaan kannabiksen käyttö on riskitekijä psykoosinkaltaisten oireiden kehittymiselle. (Elkrief ym. 2021)

Hollantilaisessa tutkimuksessa tutkittiin nuorilla 13-20 vuotiailla PRS:n yhteyttä alkoholin, kannabiksen ja tupakan käyttöön. Korkea PRS oli yhteydessä runsaampaan kannabiksen käyttöön 16-20 vuotiailla. Tupakoinnilla ja alkoholin käytöllä ei todettu yhteyttä PRS:n. Tutkimuksessa ei tosin tutkittu PRS:n tai pähteiden käyttöön liittyen sairastumisriskiä tai psykoosiriskiä. Tutkimuksessa ei ollut skitsofreniapotilaita koehenkilöinä. (Hiemstra ym. 2018)

Guloksuz ym. artikkelissa tutkittiin skitsofreenikoilla (1699) ja kontrolliryhmällä (1542), PRS:n ja erilaisten ympäristötekijöiden, kuten lapsuuden traumojen/kaltoin kohtelun, elinikäisen kannabiksen käytön, talvella syntymisen ja kuulovaikeuksien yhteyksiä. Kaikilla ympäristötekijöillä paitsi talvella syntymisellä oli yhteys skitsofreniaryhmään verrattuna kontrolliryhmään. Kontrolliryhmässä PRS oli ympäristötekijöistä ainoastaan yhteydessä fyysiselle väkivallalle altistuminen. Skitsofrenia-ryhmässä PRS:llä oli yhteys säännöllisen kannabiksen käyttöön ja lapsuuden vastoinkäymisiin (henkinen väkivalta, seksuaalinen väkivalta, kiusaaminen tai heitteillejätö (*emotional neglect*)). Yhteyttä ei ollut skitsofrenia potilaiden ryhmässä PRS:llä ja fyysisellä väkivallalla, kuulovaikeuksilla, fyysiselle hylkäämiselle (*physical neglect*) tai talvella syntymisellä. (Guloksuz ym. 2019)

4.1.2 Typpidioksidi (NO₂)

Tanskalaisessa kohorttitutkimuksessa tutkittiin PRS:n yhteyttä lapsuuden typpidioksidin altistumiselle ja näiden vaikutusta skitsofreniaan sairastumiseen (main outcome). Väestöpohjaisessa kohortissa oli 23355 tutkittavaa, joista 3531 oli diagnosoitu skitsofrenia ja 19907 tutkittavan verrokkiryhmä. Suuremmalla PRS:llä oli yhteys suuremmalle typpidioksidin (NO₂) altistumiselle lapsuudessa. Lisääntynyt (NO₂) altistus sekä korkea PRS olivat lisäksi yksinään yhteydessä lisääntyneesti skitsofrenian sairastumisriskiin, mitä suurempi (NO₂) altistus sitä suurempi sairastumisriski. (Horsdal ym. 2019)

4.1.3 Asuinpaikka

Tanskalaisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa tutkittiin skitsofreenikoilla (N=1549) ja kontrolliryhmällä (N=1549) PRS:llä yhteyttä syntymäpaikkaan (kaupunki vai ei-kaupungissa/maaseudulla) ja lapsuudessa vietettyyn asuinpaikkaan (asuinpaikka 15-

vuotiaana). Asuinpaikka määriteltiin 5 eri ryhmään kaupunkimaisuuden mukaan: pääkaupunki, pääkaupungin esikaupunkialue, muu kaupunki (yli 100 000 asukasta), pieni kaupunki (yli 10 000 asukasta) ja maaseutuun. Tutkittavat olivat syntyneet vuonna 1981 tai sen jälkeen ja skitsofrenia oli diagnosoitu vuosina 1994-2009. Korkeampi PRS oli yhteydessä pääkaupungissa asumiseen 15-vuotiaana mutta ei syntyessä. (Paksarian ym. 2017)

4.1.4 Lapsuuden vastoinkäymiset (Childhood adversity)

Aas ym. tutkivat PRS:n yhteyttä lapsuuden vastoinkäymisiin ensipsykoosiin sairastuneilla potilailla (384 ensipsykoosin sairastanutta ja 690 kontrolliryhmä). Lapsuuden vastoinkäymisiä mitattiin lapsuudentrauma-kyselyllä, viidestä eri osa-alueesta: fyysinen väkivalta, henkinen väkivalta, seksuaalinen hyväksikäyttö, fyysinen välinpitämättömyys ja henkinen välinpitämättömyys. (Childhood Trauma Questionnaire). Tutkimuksen mukaan lapsuuden vastoinkäymisellä ja suurella PRS:llä on mahdollisesti synerginen vaikutus psykoosialttiuteen, mutta laajempia koeryhmiä tarvitaan tarkempaan analyysiin. Suurin yhteisvaikutus oli korkean PRS:n ja fyysistä väkivaltaa lapsuudessa kohdanneiden kanssa. Sekä korkea PRS että lapsuuden vastoinkäymiset olivat myös itsenäisiä riskitekijä ensipsykoosin kehittymiselle. (Aas ym. 2021)

Toisessa lapsuuden vastoinkäymisiä ja PRS:n yhteyttä ensipsykoosin sairastaneilla ei havaittu synergistä vaikutusta lapsuuden vastoinkäymisten ja PRS:n välillä. Korkea PRS sekä lapsuuden vastoinkäymiset olivat itsenäisiä riskitekijöitä ensipsykoosin kehittymiselle samoin kuin Aas ym. tutkimuksessa. Tutkimuksessa oli 80 ensipsykoosin sairastanutta ja 110 kontrollia. Lapsuuden vastoinkäymisiä mitattiin kyselytutkimuksella (Childhood Experience of Care and Abuse Questionnaire (CECA.Q)) (Trotta ym. 2016)

4.1.5 Vastasyntyneen D-vitamiinipitoisuus, syntymäkuukausi

Iso-Britanniassa tehdyssä tutkimuksessa (N=136538) ei havaittu yhteyttä syntymäkuukaudella ja PRS:llä. (Escott-Price ym. 2019)

PRS:n ja vastasyntyneiden D-vitamiinipitoisuudella ei ollut yhteyttä tanskalaisessa tapaus-verrokki tutkimuksessa. Tutkimuksessa mitattiin 25-hydroksi-D-vitamiini vastasyntyneiden (N=2602) kuivuneista verinäytteistä. Tutkittavat jaettiin viiteen osaan D-

vitamiinipitoisuuksien mukaan. Alhaisimmilla kahdella D-vitamiini-pitoisuusryhmällä oli suurempi riski sairastua skitsofreniaan, neljänteen vertailuryhmään verrattuna. Alimmalla (<20.4 nmol/L) ryhmällä oli merkittävästi suurentunut riski sairastua skitsofreniaan (Ilmaantuvuustiheyksien suhde, (*Incidence rate ratio*), IRR= 1.44, 95% luottamusväli (LV): 1.12–1.85) neljänteen vertailuryhmään verrattuna. (Eyles ym. 2018)

4.1.6 CRP

Amerikkalaisessa tapausverrokkitutkimuksessa tutkittiin kohonneen CRP:n ja PRS:n yhteyttä skitsofreniaryhmällä (N=794) ja kontrolliryhmällä (N=446). Kohonnut CRP ja korkea PRS olivat erikseen yhteydessä skitsofreniaan. Kohonnut CRP ja korkea PRS eivät korreloineet keskenään kummassakaan ryhmässä. (Nimgaonkar ym. 2018)

4.1.7. 22q11.2 Deleetiosyndrooma (DS)

Cleynen ym. tutkimuksessa psykoosisairautta sairastavilla 22q11.2-DS potilailla oli merkittävästi suurempi PRS kuin ei psykoosisairautta sairastavilla. (Cleynen ym. 2021)

4.1.8 Synnytyksen aikainen komplikaatio

Ensipsykoosin sairastaneilla potilailla seurattiin 2 vuotta kohorttitutkimuksessa psykoosiin sairastamisen jälkeen ja tutkittiin vaikuttaako synnytyksen aikaiset komplikaatiot tai PRS ennusteeseen. Synnytyskomplikaatiot olivat yhteydessä taudin uusimiseen lyhyellä seurantajaksolla ja korkea PRS oli myös yhteydessä vaikeampaan taudinkuvaan. Synnytyskomplikaatioiden ja PRS:n välillä ei ollut yhteyttä. (Tosato ym. 2021)

4.1.9. Syntymäpaino

Suomalaisessa kohorttitutkimuksessa tutkittiin korkean syntymäpainon yhteyttä PRS:n ja niiden yhteyttä skitsofreniaan ja sosiaaliseen anhedoniaan. Korkean PRS:n ja sosiaalisen anhedonian välinen yhteys oli voimakkaampi korkean syntymäpainon tutkittavilla. Naisilla,

joilla oli korkeampi PRS:llä ja suurempi syntymäpaino oli suurempi riski sairastua skitsofreniaan. Miehillä samaa yhteyttä ei ollut. (Liuhanen ym. 2018)

4.2 PRS yhteys eri ennustetekijöihin

4.2.1 PRS yhteys skitsofrenian oirekuvaan ja ennusteeseen

Yhdysvaltalaisessa kohorttitutkimuksessa seurattiin 20-vuoden ajan ensipsykoosin sairastaneita (N=249) ja tutkittiin miten PRS vaikuttaa skitsofrenian ennusteeseen, oireisiin, kognitioon ja diagnoosin muutoksiin. Kontrolliryhmässä ilman psykooseja (N=205) rekrytoitiin 20 vuotta seurannan alun jälkeen. PRS-arvot olivat merkittävästi korkeampia psykoosiryhmässä. Psykoosiryhmässä korkeampi PRS oli yhteydessä vakavimpiin negatiivisiin oireisiin, vakavampaan taudinkuvaan sekä heikentyneeseen kognitioon. Korkea PRS oli suurin riskitekijä affektiivisesta psykoosista non-affektiiviseen psykoosiin muuttumiselle sekä ennusti epäilyillä mielialahäiriö-psykoosi (esim. Psykoottiseksi masennukseksi epäilyillä) potilailla sen ketkä sairastuisivat skitsofreniaan seurannassa. (Jonas ym. 2019)

Kanadalaisessa tutkimuksessa seurattiin ensipsykoosin sairastaneiden (N= 241) oirekuvaa sekä toimintakykyä kahden vuoden ajan ja yhteyttä PRS:n. Tutkittavista 74.9% sairasti non-affektiivista psykoosia. Korkea PRS oli alkua-/akuuttitilanteessa yhteydessä suurempiin ahdistuneisuusoireisiin sekä yleisiin oireisiin, myöhemmissä seurantavaiheessa yhteyttä ei oirekuvan ja PRS:n välillä ei havaittu. PRS:llä ei todettu yhteyttä positiivisiin oireisiin. PRS:llä ei todettu yhteyttä taudin ennusteeseen (GAF-mittauksiin) tai sosiaaliseen toimintakykyyn (SOFAS). (Sengupta ym. 2017)

4.2.2 PRS: yhteys antipsykoottien tehoon

Zhang ym. julkaisussa tutkittiin PRS:n yhteyttä antipsykoottien tehoon tutkittavilla (N=510), jotka sairastuivat ensimmäiseen psykoosin. Tutkittavat olivat neljästä erillisestä potilaskohortista. Oirekuvaa mitattiin alkuvaiheessa, 12 viikon päästä antipsykootin aloituksesta tai ennen tutkimuksen seurannasta poistumista. Tutkimuksessa korkeampi PRS oli yhteydessä korkeampiin oirepisteisiin 12 viikon kohdalla. Pienempi PRS oli yhteydessä parempaan lääkevasteeseen. (Zhang ym. 2018)

PRS:ien (Skitsofrenia-PRS, yleisten psyykkisten sairauksien PRS ja klotsapiinimetabolia-PRS) yhteyttä skitsofrenian oirekuvaan klotsapiinihoitoa saavilla potilailla (N=684) tutkittiin Okhujisen-Pfeifer ym. artikkelissa. Korkea PRS ja CYP2C19 entsyymi genotyyppi olivat erikseen yhteydessä helpompaan taudinkuvaan ja lievempiin oireisiin (*low symptom severity*) klotsapiinia saavilla potilailla. Pitkälle edenneessä taudissa korkea PRS ennusti hyvää vastetta klotsapiinille. (Okhujisen-Pfeifer ym. 2022)

4.2.3 PRS ja yleinen psykoosiriski

PRS:a yhteyttä psykoosiriskiin korkean psykoosiriskin potilailla tutkittiin Perkins ym. julkaisussa. Tutkimuksessa seurattiin kahden vuoden ajan korkean psykoosiriskin potilaita (N=764) ja kontroleja (N=279). Psykoosiriski arvioitiin iän, elämän vastoinkäymisten/traumojen, sukurasisiteen, sanallisen oppimisen, vuoden aikana tapahtuneen sosiaalisten taitojen kehityksen/heikkenemisen ja kognition mukaan. PRS oli korkeampi psykoosiin sairastuneilla kuin korkean riskin potilailla, jotka eivät sairastuneet psykoosiin tai kuin kontrolliryhmällä. PRS lisäys psykoosiriskiiä määriteltäessä paransi hieman psykoosiriskin ennustettavuutta. Ei-Eurooppalaista alkuperää olevilla tutkittavilla PRS:n käyttökelppoisuus oli heikko. (Perkins ym. 2019)

4.2.4 PRS yhteys hoitoresistenttiin skitsofreniaan

Tanskalaisessa väestöpohjaisessa seurantatutkimuksessa (Wimberley ym 2017) tutkittiin PRS:n yhteyttä HRS:ään ja muihin riskitekijöihin. HRS:ksi määriteltiin skitsofreniapotilaalla Klotsapiinin aloitus tai vähintään kahden eri antipsykootin monoterapiakokeilusta huolimatta sairaalahoitoon päätyminen. Seuratuista 862 potilaasta 181 (21,0%) sairastui HRS:n. Tutkimuksessa ei löytynyt yhteyttä HRS:n ja PRS:n välillä. Sen sijaan naissukupuoli, aikaisempi psykiatrinen sairastavuus sekä sairaalahoitoa vaativa ensipsykoosi olivat yhteydessä HRS:an.

Tanskalaisessa tutkimuksessa (Gasse ym. 2019) tutkittiin HRS:n yhteyttä PRS:n ja asuinpaikan sijaintiin. HRS:n kriteereinä käytettiin samoja kuin Wimberley ym. 2017 tutkimuksessa. Tutkimukseen saatiin 4475 potilasta, joille löydettiin geneettinen data. 593 (13,3%) potilasta sairastui HRS:n. Tutkimuksessa löytyi heikko yhteys PRS:n ja HRS:n välillä.

Toisessa tutkimuksessa korkeampi PRS oli yhteydessä HRS:n skitsofreenikoilla. Tutkimuksessa oli 321 skitsofreniaspektrin tutkittavaa (skitsofrenia (N=195), skitsoaffektiivinen oireyhtymä (N=66), skitsofreniforminen häiriö (N=5), tarkemmin määrittämätön psykoosi (N=39), lyhyt psykoottinen oireyhtymä (N=2), harhaluuloisuusoireyhtymä (N=14)). HRS määritelmä oli tarkempi kuin muissa tutkimuksissa e.m. artikkeleissa. HRS:n luokiteltiin 108 (33,6%) tutkittavista ja ei HRS:n 213 (66,4%) Verrattaessa eri skitsofreniaspektrin tautien eroja skitsofrenia diagnoosi oli yleisempi HRS ryhmässä, harhaluuloisuushäiriötä sairastavia oli vähemmän HRS ryhmässä. Talvella syntyminen oli yleisempää ei-HRS ryhmässä. (Werner ym. 2020)

5. POHDINTA

Tutkielmassa tarkasteltiin PRS:n yhteyttä eri ympäristötekijöihin ja riskitekijöihin sekä PRS:n yhteyttä skitsofrenian ennusteeseen. Useassa julkaisussa tutkittiin PRS:n yhteyttä eri ympäristötekijöihin, jotta selvitetäisiin ovatko kyseiset ympäristötekijät itsenäisiä riskitekijöitä skitsofrenialle vai kytkeytyvätkö ne geneettisiin tekijöihin. Usealla tutkitulla ympäristötekijällä ei löytynyt yhteyttä PRS:n, kuten: syntymäkuukaudella, vastasyntyneen D-vitamiinitasolla (Escott-Price ym. 2019) (Eyles ym. 2018), synnytyksen aikaisilla komplikaatioilla (Tosato ym. 2021) tai kohonneella tulehdusarvolla (CRP) (Nimgaonkar ym. 2018). Tämä viittaa siihen, että kyseiset tekijät ovat itsenäisiä riskitekijöitä skitsofrenian kehittymiselle.

Tutkittavista ympäristötekijöistä kannabiksen käyttämisellä, typpidioksidille (NO₂) altistumisella, syntymäpainolla, lapsuuden vastoinkäymisillä ja asuinpaikalla havaittiin jonkinlainen yhteys PRS:n. Kannabiksen käyttö oli yhteydessä lisääntyneisiin psykoosinkaltaisiin oireisiin (Elkrief ym. 2021). Lisäksi korkea PRS oli yhteydessä runsaampaan kannabiksen käyttöön ennen taudin puhkeamista. (Aas ym. 2017) Lisäksi nuorilla ei-skitsofreenikoilla korkean PRS:n todettiin olevan yhteydessä lisääntyneeseen kannabiksen käyttöön. (Hiemstra ym. 2018) Yksi hypoteesi on että psykoosin kehittymiselle ja kannabiksen käytön aloittamiselle on jaettu geneettinen alttius. (Aas ym. 2017) Korkea syntymäpaino ja korkea PRS olivat yhteydessä lisääntyneeseen skitsofreniarisktiin naisilla, miehillä yhteys ei ollut tilastollisesti merkitsevä. (Liuhanen ym. 2018) Korkea PRS oli yhteydessä kaupungissa

asumiseen 15-vuotiaana mutta ei syntyessä (Paksarian ym. 2017) ja lisäksi suuremmalla PRS:llä oli yhteys suuremmalle typpidioksidin (NO₂) altistumiselle lapsuudessa. (Horsdal ym. 2019) Ensipsykoosin sairastaneilla korkean PRS:n oli yhteydessä lapsuudessa esiintyneeseen fyysiseen väkivaltaan, mutta ei muihin lapsuuden vastoinkäymisiin. (Aas ym. 2021) Pienemmän otoskoon julkaisussa vastaavaa yhteyttä ei löytynyt (Trotta ym. 2016).

Perinnöllisistä riskitekijöistä tutkittiin 2q11.2-DS-potilaita. Tutkittavat, joilla oli korkea PRS oli merkittävästi suurempi riski sairastua skitsofreniaan, kuin matalan PRS:n omaavilla. (Cleyen ym. 2021) PRS voisi 2q11.2-DS-omaavilla auttaa tunnistamaan potilaita, jotka ovat erittäin suuressa riskissä sairastua skitsofreniaan.

Ennusteeseen liittyvistä tekijöistä tutkittavina tekijöinä oli HRS, antipsykoottien teho, taudin ennuste, oirekuva ja psykoosiriski. Korkea PRS oli yhteydessä ensipsykoosin sairastaneilla huonompaan taudinkuvaan sekä ennusti affektiivisen psykoosin kehittymistä 20 vuoden seurannassa non-affektiiviseksi psykoosiksi Jonas ym. tutkimuksessa. (Jonas ym. 2019) Toisessa tutkimuksessa ei havaittu PRS:n olevan yhteydessä ennusteeseen, tutkimuksen seuranta-aika oli tosin vain kaksi vuotta mikä ei anna pidempiaikaista kuvaa taudin kehittymisestä. Voisiko PRS:ä mahdollisesti käyttää tulevaisuudessa erotusdiagnostiikassa apuna ensipsykoosin sairastaneilla ennustekijänä skitsofrenian kehittymiselle? Tällöin saataisiin mahdollisesti nopeammin skitsofreniaa sairastavat potilaat tehokkaampaan seurantaan ja hoitoon, sillä skitsofrenian ennuste on huonompi kuin muiden skitsofreniatyyppisten psykoosisairauksien. (Jääskeläinen ym. 2010) Psykoosiriskiä tutkivassa julkaisussa PRS:n lisäys psykoosiriskiä määriteltäessä paransi hieman psykoosiriskin ennustettavuutta (Perkins ym. 2019), voisiko PRS:a tulevaisuudessa käyttää apuvälineenä suuren psykoosiriskin potilaiden tunnistamisessa?

Ensipsykoosin sairastaneilla pienempi PRS oli yhteydessä parempaan lääkevasteeseen. (Zhang ym. 2018) Pitkälle edenneessä taudissa korkea PRS ennusti hyvää vastetta Klotsapiinille. (Okhuijsen-Pfeifer ym. 2022) Voisiko PRS:a soveltaa ensipsykoosin tai pitkälle edenneen skitsofrenian lääkehoitoa arvioitaessa? Lääkevasteen ja PRS:n yhteydestä tarvitaan vielä laajempia seurantatutkimuksia yhteyden selvittämiseksi.

Tutkittavissa artikkeleissa oli eriäviä tuloksia HRS:n yhteydestä PRS:n. Kahdessa julkaisussa löytyi heikko yhteys PRS:n ja HRS:n välillä skitsofreniaa sairastavilla, (Gasse ym 2019) (Werner ym. 2020) mutta Wimberley ym. tutkimuksessa ei löytynyt yhteyttä HRS:n ja PRS:n

välillä. Aihe vaatii laajempia ja pidempiä seurantalutkimuksia, joilla voidaan selvittää onko PRS:llä yhteys huonompaan ennusteeseen kuten HRS:n.

PRS on vielä melko uusi tutkimuksen kohde, jatkossa tarvitaan vielä laajempia tutkimuksia ympäristötekijöiden ja PRS:n yhteydestä, sekä pidempikestoisia seurantalutkimuksia PRS:n ja skitsofrenian ennusteen suhteen.

6. LÄHDELUETTELO

- Aas M, Melle I, Bettella F, Djurovic S, Le Hellard S, Bjella T ym. (2018) Psychotic patients who used cannabis frequently before illness onset have higher genetic predisposition to schizophrenia than those who did not. *Psychological Medicine* 48(1):43-49.
- Aas M, Alameda L, Di Forti M., Quattrone D, Dazzan P, Trotta A, ym. (2021). Synergistic effects of childhood adversity and polygenic risk in first-episode psychosis: The EU-GEI study. *Psychological Medicine*, 1-9.
- Cleynen, I, Engchuan W, Hestand MS, Heung T, Holleman A, Johnston HR ym. (2021). Genetic contributors to risk of schizophrenia in the presence of a 22q11.2 deletion. *Molecular Psychiatry* 26, 4496–4510.
- Elkrief L, Lin B, Marchi M, Afzali M, Banaschewski T, Bokde A, ym. (2021). Independent contribution of polygenic risk for schizophrenia and cannabis use in predicting psychotic-like experiences in young adulthood: Testing gene × environment moderation and mediation. *Psychological Medicine*, 1-11.
- Escott-Price V, Smith D, Kendall K, Ward J, Kirov G, Owen M ym. (2019). Polygenic risk for schizophrenia and season of birth within the UK Biobank cohort. *Psychological Medicine*, 49(15), 2499-2504.
- Euesden J, Lewis CM, O'Reilly PF (2015). PRSice: Polygenic Risk Score software. *Bioinformatics*. 1;31(9):1466-8.
- Eyles DW, Trzaskowski M, Vinkhuyzen AAE, Mattheisen M, Meier S, Gooch H ym. (2018). The association between neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia. *Scientific Reports* 6;8(1):17692.
- Gasse C, Wimberley T, Wang Y, Mors O, Børglum A, Als TD ym. (2019). Schizophrenia polygenic risk scores, urbanicity and treatment-resistant schizophrenia. *Schizophrenia Research* 212:79-85.
- Guloksuz S, Pries L-K, Delespaul P, Kenis G, Luyckx JJ., Lin BD ym. (2019), Examining the independent and joint effects of molecular genetic liability and environmental exposures in schizophrenia: results from the EUGEI study. *World Psychiatry*, 18: 173-182.
- Hiemstra M, Nelemans S, Branje S, van Eijk K, Hottenga J-J, Vinkers C ym. (2018). Genetic vulnerability to schizophrenia is associated with cannabis use patterns during adolescence. *Drug and Alcohol Dependence* 190:143-150.
- Horsdal HT, Agerbo E, McGrath JJ, Vilhjálmsson B, Antonsen S, Closter AM ym. (2019), Association of Childhood Exposure to Nitrogen Dioxide and Polygenic Risk Score for Schizophrenia With the Risk of Developing Schizophrenia. *JAMA Network Open* 2(11):e1914401.
- Jonas KG, Lencz T, Li K, Malhotra AK, Perlman G, Fochtmann LJ ym. (2019). Schizophrenia polygenic risk score and 20-year course of illness in psychotic disorders. *Translational Psychiatry* 14;9(1):300.
- Jääskeläinen E, Karhu M, Alaräsänen A, Isohanni M & Miettunen J (2010). Skitsofrenian ennuste Suomessa. *Lääkärilehti*, 20/2010, 45, 1807-1814.
- Liuhana J, Suvisaari J, Kajantie E, Miettunen J, Sarin A-P, Järvelin M-R ym. (2018). Interaction between compound genetic risk for schizophrenia and high birth weight contributes to social anhedonia and schizophrenia in women. *Psychiatry Research, painos* 259:148-153, ISSN 0165-1781.

- Mistry S, Harrison J, Smith D, Escott-Price V, Zammit S (2018). The use of polygenetic risk score to identify phenotypes associated with genetic risk of schizophrenia, Systematic review, Schizophrenia Research, painos 197, sivut 2-8, ISSN 0920-9964.
- Nimgaonkar VL, Dickerson F, Pouget JG, Chowdari K, O'Dushlaine C, Wood J ym. (2018). Joint evaluation of serum C-Reactive Protein levels and polygenic risk scores as risk factors for schizophrenia. Psychiatry Res. 2018 Mar;261:148-153.
- Okhujisen-Pfeifer C, van der Horst MZ, Bousman CA, Lin B, van Eijk KR, Ripke S ym. (2022). Genome-wide association analyses of symptom severity among clozapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorders. Translational Psychiatry 12, 145.
- Paksarian D, Trabjerg B, Merikangas K, Mors O, Børglum A, Hougaard D ym. (2018). The role of genetic liability in the association of urbanicity at birth and during upbringing with schizophrenia in Denmark. Psychological Medicine, 48(2), 305-314.
- Perkins D, Loohuis LO, Barbee J, Ford J, Jeffries C, Addington J ym. (2020). Polygenic Risk Score Contribution to Psychosis Prediction in a Target Population of Persons at Clinical High Risk. American Journal of Psychiatry 177:2, 155-163.
- Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D, Maller J ym. (2007). PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. American Journal of Human Genetics, Sep;81(3):559-75.
- Purcell S, Wray N, Stone J, Visscher P, O'Donovan M, Sullivan P, ym. (2009). International Schizophrenia Consortium. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia that overlaps with bipolar disorder. Nature:460(7256): 748-752.
- Santoro ML, Ota V, de Jong S, Noto C, Spindola LM, Talarico F, ym. (2018). Polygenic risk score analyses of symptoms and treatment response in an antipsychotic-naïve first episode of psychosis cohort. Translational Psychiatry 8, 174.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature. 24;511(7510):421-7.
- Sengupta S, MacDonald K, Fathalli F, Yim A, Lepage M, Iyer S, ym. (2017). Polygenic Risk Score associated with specific symptom dimensions in first-episode psychosis, Schizophrenia Research, Volume 184, sivut 116-121, ISSN 0920-9964,
- Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus (2015). Käypä hoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen lääkärisseura Duodecim, 2018 (luettu 14.10.2018). <http://www.kaypahoito.fi>
- Suvisaari J, Isohanni M, Kieseppä T, Koponen H, Hietala J & Lönnqvist J (2017). Skitsofrenia ja muut psykoosit. Duodecim: Psykiatria.
- Tosato S, Bonetto C, Vassos E, Lasalvia A, De Santi K, Gelmetti M ym. (2021). Obstetric Complications and Polygenic Risk Score: Which Role in Predicting a Severe Short-Term Outcome in Psychosis? Genes: 12(12):1895.
- Trotta A, Iyegbe C, Di Forti M, Sham PC, Campbell DD, Cherny SS ym. (2016) Interplay between Schizophrenia Polygenic Risk Score and Childhood Adversity in First-Presentation Psychotic Disorder: A Pilot Study. P LoS One, Sep 20;11(9):e0163319.
- Werner M, Wirgenes K, Haram M, Bettella F, Lunding SH, Rødevand L ym. (2020). Indicated association between polygenic risk score and treatment-resistance in a naturalistic sample of patients with schizophrenia spectrum disorders, Schizophrenia Research, Volume 218, Pages 55-62, ISSN 0920-9964.

Wimberley T, Gasse C, Meier SM, Agerbo E, MacCabe JH, Horsdal HT ym. (2017). Polygenic Risk Score for Schizophrenia and Treatment-Resistant Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2017: volume 43, Issue 5, :1064–1069.

Zhang J-P, Robinson D, Yu J, Gallego J, Fleischhacker WW, Kahn R ym. (2019). Schizophrenia Polygenic Risk Score as a Predictor of Antipsychotic Efficacy in First-Episode Psychosis *American Journal of Psychiatry* 176:1, 21-2.

Liite 1. Kirjallisuuskatsaukseen valitut artikkelit

Kirjoittajat	Vuosi	Maa	Tutkittavien määrä	PRS määrittäminen	Seuranta-aika	Tulokset	Kommentti
Wimberley T, Gasse C, Meier SM, Agerbo E, MacCabe JH, Horsdal HT ym.	2017	Tanska	862 skitsofreniaa sairastavaa	Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortiumin (PGC) GWAS meta-analyysi (2014)	Väestöpohjainen seuranta-tutkimus, jossa tutkittiin potilaita, joilla oli diagnosoitu skitsofrenia vuosina 97-07 ja jotka olivat syntyneet vuoden 1981 jälkeen ja heistä oli saatavilla DNA Danish Newborn Screening Biobankista. Mediaaniseuranta-aika oli 5,4 vuotta.	Tutkittiin PRS:n yhteyttä hoitoresistentin skitsofrenian kehittymiseen. Tutkimuksen mukaan PRS:llä ei ole yhteyttä HRS:an.	Tutkittavista 181:llä (21,0%) kehittyi HRS seuranta-aikana. Naissukupuoli, aikaisempi psykiatrinen sairastavuus sekä sairaalahoitoa vaativa ensipsykoosi olivat yhteydessä HRS:an
Gasse C, Wimberley T, Wang Y, Mors O, Børghlum A, Als TD ym.	2019	Tanska	4475 skitsofreniaa sairastavaa	PGC GWAS meta-analyysi (2014)	Prospektiivinen kohorttitutkimus, jossa tutkittavat olivat syntyneet 1981 jälkeen ja heillä oli diagnosoitu skitsofrenia 1996-2012. Keskiarvo seuranta-aika oli 3,9 vuotta.	Tutkittiin eri PRS:n ja asuinpaikan yhteyttä hoitoresistentin skitsofrenian kehittymiseen. Tutkimuksessa löytyi heikko yhteys PRS:n ja HRS:n välillä.	Tutkittavista 593 (13,3%) sairastui HRS:n. Kaupungeissa asuvilla tutkittavilla korkea PRS ennusti paremmin HRS:ää kuin maalla asuvilla.
Okhuijsen-Pfeifer C, van der	2022	Hollanti, Saksa, Suomi,	684	Määriteltiin kolmen eri PRS:a: skitsofrenialle PRS	Poikittaistutkimus, jossa tutkittavat	Tutkittiin eri PRS:ien sekä genotyypin perusteella arvioidun	Oirekuvaa arvioitiin CGI-S ja/tai PANSS pohjalta.

Horst MZ, Bousman CA, Lin B, van Eijk KR, Ripke S ym.		Itävalta, Australia, Turkki		määriteltiin Pardinas ym. 2018 artikkelin pohjalta, psykiatristen sairauksien yhteinen PRS määriteltiin Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortiumin 2019 julkaisun pohjalta ja klotsapiini metabolia PRS määriteltiin Smith ym. 2020 artikkelin pohjalta.	kerättiin viidestä eri maiden kohorteista.	entsyymiaktiivisuuden (CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19) vaikutusta HRS potilaiden oirekuvaan ja klotsapiinivasteeseen. Korkea PRS ja genotyypin perusteella CYP2C19 entsyymiaktiivisuus olivat itsenäisesti yhteydessä helpompaan taudinkuvaan ja lievempiin oireisiin klotsapiinia saavilla potilailla.	
Aas M, Melle I, Bettella F, Djurovic S, Le Hellard S, Bjella T ym.	2017	Norja	1016 (381 skitsofreniaa sairastavaa, 220 bipolaarihäiriötä sairastavaa ja 415 henkilön verrokkiryhmä)	Purcell ym. 2009, PGC meta-analyysi	Poikittaistutkimus	Tutkittiin skitsofreniaa ja kaksisuuntaista bipolaarihäiriötä sairastavilla kannabiksen käyttöä ennen taudin puhkeamista ja yhteyttä Skitsofrenia-PRS:ään. Alle 18 vuoden iällä aloitettu kannabiksen runsas käyttö (N=46) oli yhteydessä suurempaan PRS:n. Verrattaessa SS ja BS potilaita, molemmissa ryhmissä oli yhteys runsaan kannabiksen	Tutkimuksessa verrokkien kannabiksen käyttö ei ollut tiedossa, joten kannabiksen käytön ja PRS:n yhteyttä verrokeilla ei tutkittu.

						käytön ja korkeamman PRS:n välillä, vahvin yhteys alle 18-vuotiaana aloittaessa. Vahvin yhteys korkeaan PRS oli alle 18-v SS potilailla	
Hiemstra M, Nelemans S, Branje S, van Eijk K, Hottenga J-J, Vinkers C ym.	2018	Hollanti	497, joilta 372 saatiin geneettinen data	Ripke ym. 2013 ja Purcell ym. 2007	Pitkittäistutkimus, jossa seurattiin tutkittavia 7 vuotta, noin 13-20 vuotiaina.	Tutkittiin altistaako PRS nuorilla (13-20 vuotiailla) eri päihteiden kuten kannabiksen, alkoholin tai tupakan käyttöön. Korkea PRS oli yhteydessä runsaampaan kannabiksen käyttöön 16-20 vuotiailla. Muilla päihteillä ei todettu yhteyttä PRS:n.	Tutkimuksessa ei skitsofreenikkoja tutkittavina. Tutkittavat, joilta saatiin geneettinen data olivat paremmassa sosioekonomisessa asemassa ja käyttivät vähemmän kannabista kuin ne joilta ei saatu geneettistä dataa. Tutkittavien psyykkisestä sairastavuudesta ei ole dataa.
Guloksuz S, Pries L-K, Delespaul P, Kenis G, Luykx JJ., Lin BD ym.	2019	Hollanti, Turkki, Espanja, Serbia	3241, (1699 skitsofreniia sairastavaa ja 1542 henkilön kontrolliryhmä)	PGC GWAS meta-analyysi (2014)	Tapausverrokkitutkimus, data kerättiin 2010-2015.	Tutkittiin skitsofreniapotilailla ja kontrolliryhmällä, PRS:n ja erilaisten ympäristötekijöiden, kuten lapsuuden vastoinkäymisten, kannabiksen käytön, talvella syntymisen ja kuulovaikkeuksien yhteyksiä. Skitsofrenia-	Lapsuuden vastoinkäymisiä mitattiin CTQ-kyselyllä. Kiusaamista mitattiin RBQ kyselyllä. Kannabiksen käyttöä mitattiin modifoidulla CEQ:lla.

						ryhmässä PRS:llä oli yhteys säännöllisen kannabiksen käyttöön ja lapsuuden vastoinkäymisiin.	
Horsdal HT, Agerbo E, McGrath JJ, Vilhjálmsson B, Antonsen S, Closter AM ym.	2019	Tanska	3531 tutkittavan skitsofreenikkoryhmä ja 19907 verrokkiryhmä	PGC GWAS meta-analyysi (2014)	Retrospektiivinen kohorttitutkimus. Verrokkiryhmän tutkittavat olivat syntyneet välillä 1981-2002, seuranta aloitettiin 10-vuotiaissa ja päättyi kuolemaan, skitsofrenian sairastumiseen, maasta poismuuttamiseen tai 2012 loppuun.	Päävaste skitsofrenia. Tutkittiin lisäksi lapsuuden NO ₂ altistus tai PRS skitsofreniariskiä. Suuremmalla PRS:llä oli yhteys suuremmalle NO ₂ altistumiselle lapsuudessa. Lisääntynyt NO ₂ altistus sekä korkea PRS olivat lisäksi yksinään yhteydessä lisääntyneesti skitsofrenian sairastumisriskiin, mitä suurempi NO ₂ altistus sitä suurempi sairastumisriski.	NO ₂ altistus määriteltiin lapsuuden asuinpaikan mukaan, tutkimuksessa ei huomioitu matkoja, päivähoito- tai koulualtistumista.

Werner M, Wirgenes K, Haram M, Bettella F, Lunding SH, Rødevand L ym.	2020	Norja	321 (skitsofrenia (N=195), skitsoaffektiivinen oireyhtymä (N=66), schizofreniform disorder (N=5), tarkemmin määrittämätön psykoosi (N=39), lyhyt psykoottinen oireyhtymä (N=2), harhaluuloisuusoireyhtymä (N=14))	PGC GWAS meta-analyysi (2014)	Poikittaistutkimus	Tutkittiin vaikuttaako PRS HRS:n kehittymiseen skitsofreniaspektrin potilailla. Korkeampi PRS oli yhteydessä HRS:n skitsofreenikoilla.	Verrattaessa eri skitsofreniaspektrin tautien eroja skitsofrenia diagnoosi oli yleisempi HRS ryhmässä, harhaluuloisuushäiriötä sairastavia oli vähemmän HRS ryhmässä. Talvella syntyminen oli yleisempää ei-HRS ryhmässä. Eri skitsofreniaspektri-ryhmissä pienet otoskoot. HRS määritelmät olivat hyvin tarkat verrattuna muihin HRS:aa ja PRS:a tutkiviin artikkeleihin.
Zhang J-P, Robinson D, Yu J, Gallego J, Fleischhacker WW, Kahn R ym.	2019	USA	510 tutkittavaa neljästä eri kohortista.	PGC GWAS meta-analyysi (2014)	Seurantatutkimus. Oirekuvaa mitattiin alkuvaiheessa, 12 viikon päästä antipsykootin aloituksesta tai ennen tutkimuksen seurannasta poistumista.	Tutkittiin ennustaako PRS antipsykoottien vastetta ensipsykosiin sairastuneilla. Korkeampi PRS oli yhteydessä korkeampiin oirepisteisiin 12 viikon kohdalla. Pienempi PRS oli yhteydessä	Kliinisiä oireita mitattiin BPRS- tai PANSS-asteikoilla

						parempaan lääkevasteeseen.	
Paksarian D, Trabjerg B, Merikangas K, Mors O, Børglum A, Hougaard D ym.	2018	Tanska	1549 skitsofreniaa sairastavaa ja 1549 kontrolliryhmä	PGC GWAS meta-analyysi (2014)	Tapausverrokki tutkimus	Tutkittiin PRS:n yhteyttä syntymäpaikkaan ja lapsuudessa vietettyyn asuinpaikkaan. Korkeampi PRS oli yhteydessä pääkaupungissa asumiseen 15-vuotiaana mutta ei syntyessä.	Syntymäpaikaksi määriteltiin äidin kotiosoite syntymähetkellä ja lapsuuden kotipaikaksi asuinpaikka 15-vuotiaana.
Eyles DW, Trzaskowski M, Vinkhuyzen AAE, Mattheisen M, Meier S, Gooch H ym.	2018	Tanska	2602	PGC GWAS meta-analyysi (2014)	Tapausverrokki tutkimus.	Tutkittiin PRS:n ja vastasyntyneen D-vitamiinitason yhteyttä skitsofrenian kehittymiselle. Näillä ei ollut tilastollista yhteyttä. Alimmalla D-vitamiinitason omaavalla (<20.4 nmol/L) ryhmällä oli merkittävästi suurentunut riski sairastua skitsofreniaan (Incidence rate ratio, IRR= 1.44, 95%LV: 1.12–1.85) neljänteen vertailuryhmään verrattuna.	
Escott-Price V, Smith D, Kendall K, Ward J, Kirov G,	2020	Iso-Britannia	136538	PGC GWAS meta-analyysi (2014) ja Pardinas 2018 ym.	Poikittaistutkimus	Tutkittiin onko syntymäkuukaudella yhteyttä PRS:n. Näillä ei havaittu yhteyttä.	Tutkimuksessa ei skitsofreniaa sairastavia.

Owen M ym.							
Aas M, Alameda L, Di Forti M., Quattrone D, Dazzan P, Trotta A, ym.	2021	Eurooppa	384 ensipsykosiin sairastanutta ja 690 kontrolliryhmä	PGC GWAS meta-analyysi (2014)	Poikittaistutkimus	Tutkittiin PRS:n yhteyttä lapsuuden vastoinkäymisiin ensipsykosiin (päävaste) sairastuneilla potilailla. Lapsuuden vastoinkäymisellä ja suurella PRS:llä oli mahdollisesti synerginen vaikutus psykoosialttiuteen, mutta laajempia koeryhmiä tarvitaan tarkempaan analyysiin. Suurin yhteisvaikutus oli korkean PRS:n ja fyysistä väkivaltaa lapsuudessa kohdanneiden kanssa. Sekä korkea PRS että lapsuuden vastoinkäymiset olivat myös itsenään riskitekijä ensipsykosiin kehittymiselle.	Lapsuuden vastoinkäymisiä mitattiin lapsuudentraumakyselyllä (Childhood Trauma Questionnaire).

Trotta A, Iyegbe C, Di Forti M, Sham PC, Campbell DD, Cherny SS ym.	2016	Iso-Britannia	Tutkittavina oli alkuun 285 ensipsykosiin sairastanutta ja 256 verrokkia, mutta tutkimuksen valittiin vain valkoiset/kaukasialaiset tutkittavat: 80 ensipsykosiin sairastanutta ja 110 verrokkia	PGC GWAS meta-analyysi (2014)	Tapausverrokki	Tutkittiin lapsuuden vastoinkäymisiä ja PRS:n yhteyttä ensipsykoosiin sairastaneilla. Näillä ei havaittu yhteyttä. Korkea PRS ja lapsuuden vastoinkäymiset olivat yleisempiä ensipsykoosiryhmässä.	Pienet otoskoot
---	------	---------------	--	-------------------------------	----------------	--	-----------------

Nimgaonkar VL, Dickerson F, Pouget JG, Chowdari K, O'Dushlaine C, Wood J ym.	2018	USA	Skitsofreni aa sairastavia 795, kontrolliry hmässä 446 henkilöä	Purcell 2009 ym. ja PGC GWAS meta- analyysi (2014)	Tapausverrokki	Tutkittiin kohonneen CRP:n ja PRS:n yhteyttä skitsofrenia- ryhmällä ja kontrolli- ryhmällä. Kohonnut CRP ja korkea PRS olivat erikseen yhteydessä skitsofreniaan. Kohonnut CRP ja korkea PRS eivät korreloineet keskenään kummassakaan ryhmässä.	
--	------	-----	--	--	----------------	---	--

Perkins D, Loohuis LO, Barbee J, Ford J, Jeffries C, Addington J ym.	2019	USA	764 korkean psykoosiriskin tutkittavaa ja 279 verrokkia	PGC GWAS meta-analyysi (2014)	Tapausverrokki tutkimus, seuranta-aika 2 vuotta	Tutkittiin PRS:a yhteyttä psykoosiriskin korkean psykoosiriskin potilailla ja verrokeilla. PRS oli korkeampi psykoosiin sairastuneilla kuin korkean riskin potilailla, jotka eivät sairastuneet psykoosiin tai kuin kontrolliryhmällä. PRS-lisäys psykoosiriskiä määriteltäessä paransi hieman psykoosiriskin ennustettavuutta.	Psykoosiriski arvioitiin iän, elämän vastoinkäymisten/traumojen, sukurasitteen, sanallisen oppimisen, vuoden aikana tapahtuneen sosiaalisten taitojen kehityksen/heikkene misen ja kognition mukaan. Ei-Eurooppalaista alkuperää olevilla tutkittavilla PRS:n käyttökelpoisuus oli heikko.
--	------	-----	---	-------------------------------	---	---	--

Jonas KG, Lencz T, Li K, Malhotra AK, Perlman G, Fochtmann LJ ym.	2019	USA	249 Ensipsykoosin sairastanutta, 205 verrokkiryhmä, jotka eivät ole sairastaneet psykoosia	PGC GWAS meta-analyysi (2014)	Tapausverrokki, seuranta-aika 20 vuotta	Tutkittiin 20-vuoden seurannassa, miten PRS vaikuttaa skitsofrenian ennusteeseen, oireisiin, kognitioon ja diagnoosin muutoksiin. Psykoosiryhmässä korkeampi PRS oli yhteydessä vakavimpiin negatiivisiin oireisiin, vakavampaan taudinkuvaan sekä heikentyneeseen kognitioon. Korkea PRS oli suurin riskitekijä affektiivisesta psykoosista non-affektiiviseen psykoosiin muuttumiselle sekä ennusti epäillyillä mielialahäiriö-psykoosi (esim. Psykoottiseksi masennukseksi epäillyillä) potilailla sen ketkä sairastuisivat skitsofreniaan seurannassa.	PRS-arvot olivat merkittävästi korkeampia psykoosiryhmässä. Tutkimuksessa pitkä seuranta-aika.
---	------	-----	--	-------------------------------	---	--	--

Tosato S, Bonetto C, Vassos E, Lasalvia A, De Santi K, Gelmetti M	2021	Italia	264	PGC GWAS meta- analyysi (2014)	Kohortti, seuranta 2 v	Tutkittiin ensipsykoosin sairastaneilla potilailla ennustaako synnytyksen aikaiset komplikaatiot ja PRS sairastumista. Synnytyskomplikaatiot olivat yhteydessä taudin uusimiseen lyhyellä seurantajaksolla ja korkea PRS oli myös yhteydessä vaikeampaan taudinkuvaan. Synnytyskomplikaatioi- den ja PRS:n välillä ei ollut yhteyttä.	Tutkimuksen seuranta-aika ensipsykoosin jälkeen voisi olla pidempi
--	------	--------	-----	-----------------------------------	---------------------------	--	---

Sengupta S, MacDonald K, Fathalli F, Yim A, Lepage M, Iyer S, ym. (2017)	2017	Kanada	241 (non-affektivist a psykoosia sairasti 74.9%)	PGC GWAS meta-analyysi (2014)	Prospektiivinen seurantatutkimus, 2 vuoden seuranta. Oirekuvaa arvioitiin alkutilanteessa, 1, 2, 6 ja 24 kuukauden kuluttua).	Tutkimuksessa seurattiin ensipsykoosin sairastaneita oirekuvaa sekä toimintakykyä 2 vuotta ja sen yhteyttä PRS:n. Korkea PRS oli alku-/akuuttitilanteessa suurempiin ahdistuneisuusoireisiin sekä yleisiin oireisiin, myöhemmissä seurantavaiheessa yhteyttä ei havaita oireiden helpottuessa. PRS:llä ei todettu yhteyttä positiivisiin oireisiin. PRS:llä ei ollut yhteyttä CDSS-, SOFAS- tai GAF-mittauksiin missään vaiheessa tutkimusta.	Seuranta-aika vain 2 vuotta, mikä ei riitä pidemmän taudinkulun arvioon. Oirekuvaa arvioitiin PANSS-kyselyllä, toimintakykyä GAF-arviolla, ahdistuneisuutta ja masentuneisuutta HARS- ja CDSS-kyselyillä. Psykososiaalista toimintakykyä mitattiin tutkimuksen alussa ja lopussa SOFAS-arviolla.
--	------	--------	--	-------------------------------	---	---	--

<p>Liuhanen J, Suvisaari J, Kajantie E, Miettunen J, Sarin A-P, Järvelin M-R ym.</p>	<p>2018</p>	<p>Suomi</p>	<p>4223 tutkittavaa 1966 Pohjois-Suomen syntymä kohortista ja vertailuryhmänä 256 tutkittavaa suomalaisista skitsofreniaperheistä</p>	<p>PGC GWAS meta-analyysit (2011, 2014)</p>	<p>Kohorttitutkimus</p>	<p>Tutkittiin PRS:n, korkean syntymäpainon yhteyttä skitsofreniaan (päävaste) ja sosiaaliseen anhedoniaan. Korkean PRS:n ja sosiaalisen anhedonian välinen yhteys oli voimakkaampi tutkittavilla, joilla oli korkea syntymäpaino. Naisilla, joilla oli korkeampi PRS:llä ja suurempi syntymäpaino oli suurempi riski sairastua skitsofreniaan. Miehillä samaa yhteyttä ei ollut. Vertailuryhmässä oli samankaltaisia löydöksiä.</p>	<p>Sosiaalista anhedoniaa mitattiin <i>Social Anhedonia Scale</i>:lla.</p>
--	-------------	--------------	---	---	-------------------------	---	--

Elkrief L, Lin B, Marchi M, Afzali M, Banaschewski T, Bokde A, ym. (2021)	2021	Hollanti	1740 tutkittavaa Eurooppalaisesta IMAGEN kohortista, 1223 Utrechtin kohortissa.	PRS määriteltiin Pardini ym. 2018 GWAS tutkimukseen sekä PRSsc (Ge, Chen, Ni, Feng, & Smoller, 2019) ja PLINK1.9 (Purcell) avulla.	Seuranta-aika IMAGEN kohortissa 14-21 vuotiaina. Utrechtin kohortista oli geneettinen data, kannabiksen käyttö ja PLE saatavana.	Tutkittiin ennustaako PRS kannabiksen käyttöä ja PLE:tä kahdessa erillisessä eurooppalaisessa kohortissa. Korkea PRS ennusti tilastollisesti merkitsevästi kannabiksen käyttöä ja PLE:tä. Kannabiksen käyttö oli myös yhteydessä PLE:n.	PLE:tä arvioitiin CAPE-42 kyselyn perusteella.
--	------	----------	---	--	--	---	--

Cleynen, I, Engchuan W, Hestand MS, Heung T, Holleman A, Johnston HR ym. (2021).	2021	22 eri sijainnista kerätty aineisto	519 (259 skitsofreniaa sairastavaa, 260 tutkittavaa joilla ei psykoosisairautta todettuna 25 ikävuoteen menessä.)	PGC GWAS meta-analyysi (2014), Eusden 2015 ym.	Tapausverrokkitutkimus	Tutkittiin PRS:a 22q11.2-DS potilaita joilla oli skitsofrenia ja joilla ei ollut psykoosisairautta. Skitsofreniaa sairastavilla 22q11.2-DS potilailla oli tilastollisesti suurempi PRS kuin ei verrokeilla.	
--	------	-------------------------------------	---	--	------------------------	---	--

BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale

CGI-S = Clinical Global Impression scale

CRP = C-Reactive Protein

CEQ = Creative Experiences Questionnaire

CTQ = Childhood Trauma Questionnaire

DS = Deletio syndrooma

CDSS = Calgary Depression Scale for Schizophrenia

GWAS = Genome-wide Association Study

GAF = Global Assessment of Functioning

HARS = Hamilton Anxiety Rating Scale

HRS = Hoitoresistentti skitsofrenia

PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale

PRS = Polygenic Risk Score = Polygeeninen sairastumisriski

PGC = Psychiatric Genomics Consortiumin

PLE = Psycotic Like Experience

RBQ = Repetitive Behaviour Questionnaire

SOFAS = Social and Occupational Functioning Assessment Scale