

**GENEETTISEN POLYMORFISMIN VAIKUTUS YLEISTYNEEN
AHDISTUNEISUUSHÄIRIÖN, PANIIKKIHÄIRIÖN JA SOSIAALISTEN
TILANTEIDEN PELON PUHKEAMISEEN JA LÄÄKEHOITOVASTEeseen**

Katariina Konu
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta
Huhtikuu 2018

Tampereen Yliopisto
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta

KONU KATARIINA: GENEETTISEN POLYMORFISMIN VAIKUTUS YLEISTYNEEN
AHDISTUNEISUUSHÄIRIÖN, PANIIKKIHÄIRIÖN JA SOSIAALISTEN TILANTEIDEN PELON
PUHKEAMISEEN JA LÄÄKEHOITOVASTEeseen

Kirjallinen työ, 51s.
Ohjaaja: Dosentti Merja Viikki

Huhtikuu 2018

Avainsanat: ahdistuneisuushäiriöt, genetiikka, lääkehoito

Ahdistuneisuushäiriöt ovat yleisimpiä mielenterveyden häiriöitä ja niillä on suuri kansanterveydellinen merkitys. Ahdistuneisuushäiriöt ovat monitekijäisiä häiriöitä, joiden puhkeamiseen liittyvät niin geneettiset kuin ulkoisetkin tekijät. Ahdistuneisuushäiriöitä hoidetaan lääkkeellisesti ja erilaisilla psykoterapioilla. Tässä katsauksessa tutkitaan geneettisen polymorfismin vaikutusta kolmen keskeisen ahdistuneisuushäiriön, yleistyneen ahdistuneisuushäiriön, sosiaalisten tilanteiden pelon ja paniikkihäiriön puhkeamiseen ja lääkehoitovasteeseen.

Genetiikalla on arvioitu olevan noin 30-40% vaikutus ahdistuneisuushäiriöiden puhkeamiseen. Alttius ahdistuneisuushäiriöiden puhkeamiseen on usean pienivaikutteisen geenin summa, eikä minkään yksittäisen geenin yhteydestä puhkeamiseen ole saatu yksiselitteistä tuloksia. Tutkituin kandidaattigeeni on serotoniinitransportterin koodaava geeni.

Noin 25% potilaista ei saa riittävää vastetta ensisijaisesta masennuslääkehoidosta. Genetiikalla on vaikutusta lääkeaineiden metaboliaan ja vaikutukseen, mutta yksittäisistä polymorfismeista ei ole saatu toistettavia tuloksia. Eniten on tutkittu neurotransmitterisysteemeihin ja stressireaktioon liittyviä geenejä.

Ahdistuneisuushäiriöiden genetiikan tunteminen on tärkeää, sillä se mahdollistaa laadukkaamman potilaiden hoidon. Tulevaisuudessa potilaan genomi voidaan kartoittaa ja käyttää tietoa hoitopäätöksiä tehdessä. Näin toimivimman lääkehoidon valinta mahdollisesti helpottuu ja turhien hoitojen ja sivuvaikutusten määrä vähenee.

SISÄLLYS

1. JOHDANTO
2. AHDISTUNEISUUSHÄIRIÖT
 - 2.1. Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö
 - 2.2. Sosiaalisten tilanteiden pelko
 - 2.3. Paniikkihäiriö
3. LÄÄKEHOITO
 - 3.1. Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö
 - 3.2. Sosiaalisten tilanteiden pelko
 - 3.3. Paniikkihäiriö
4. GENEETTINEN POLYMORFISMI
5. AINEISTO JA MENETELMÄT
6. GENEETTISEN POLYMORFISMIN VAIKUTUKSET HÄIRIÖIDEN PUHKEAMISEEN
 - 6.1. Geneettinen Epidemiologia
 - 6.1.1. Suku- ja kaksostutkimukset
 - 6.1.2. Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö
 - 6.1.3. Sosiaalisten tilanteiden pelko
 - 6.1.4. Paniikkihäiriö
 - 6.1.5. Häiriöiden yhteinen geneettinen tausta
 - 6.2. Molekyyligenetiikka
 - 6.2.1. Linkage-tutkimukset
 - 6.2.2. Kandidaattigeenien assosiaatioanalyysit
 - 6.2.3. Genomin kattavat assosiaatioanalyysit
 - 6.2.4. Geenien ja ympäristön vuorovaikutus
 - 6.2.5. Epigenetiikka
7. GENEETTISEN POLYMORFISMIN VAIKUTUKSET LÄÄKEHOITOVASTEeseen
 - 7.1. Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö
 - 7.2. Sosiaalisten tilanteiden pelko
 - 7.3. Paniikkihäiriö
 - 7.4. Masennuslääkkeiden hoitovasteen genetiikka
 - 7.4.1. Kohteet elimistössä
 - 7.4.2. Metabolia
 - 7.4.3. Kuljetus
 - 7.4.4. Genomin kattavat assosiaatioanalyysit
 - 7.4.5. Molekulaariset reitit
 - 7.4.6. Polygeeniset riskiarvot
 - 7.4.7. Perifeeriset geeniekspressiotasot
8. POHDINTA

9. LÄHTEET

1. JOHDANTO

Ahdistuneisuushäiriöt ovat yleisimpiä mielenterveyden häiriöitä ja niillä on suuri kansanterveydellinen merkitys. Terveys 2000 –tutkimuksen mukaan yleistyneen ahdistuneisuushäiriön 12 kuukauden prevalenssi yli 30-vuotiailla suomalaisilla on 1,3% (1). Vastaava luku sosiaalisten tilanteiden pelossa on 1,0% ja paniikkihäiriössä 1,9% (1). Arvio elinikäisestä prevalenssista maailmanlaajuisesti on yleistyneellä ahdistuneisuushäiriöllä 6,2%, sosiaalisten tilanteiden pelolla 3,6% ja paniikkihäiriöllä 1,2% (2).

Lyhytkestoinen ahdistuneisuus kuuluu normaaliin elämään, mutta mielenterveyden häiriöksi se luokitellaan, kun ahdistuksesta tulee pitkäkestoista, voimakasta ja toimintakykyä rajoittavaa. Ahdistuneisuushäiriöihin kuuluu ahdistuksen tunteen lisäksi myös muita oireita, kuten autonomisen hermoston aktivoituminen ja välttämiskäyttäytyminen (3). Keskeisiä ahdistuneisuushäiriöitä, joita tässä kirjallisuuskatsauksessa käsitellään ovat paniikkihäiriö, yleistynyt ahdistuneisuushäiriö ja sosiaalisten tilanteiden pelko eli sosiaalinen fobia.

Ahdistuneisuushäiriöt ovat monitekijäisiä häiriöitä, joiden etiologiaa ei vielä tunneta hyvin. Häiriöiden puhkeamiseen liittyvät geneettinen alttius ja ulkoiset tekijät, kuten stressi ja traumat. Tämän katsauksen tavoitteena on kerätä kokonaiskuva geneettisen polymorfismin vaikutuksista valittujen ahdistuneisuushäiriöiden puhkeamiseen ja lääkehoitovasteeseen. Kun ahdistuneisuushäiriöiden geneettiset riskitekijät ja mekanismit tunnetaan paremmin, tulevaisuudessa hoitoja voidaan mahdollisesti räätälöidä potilaille sopiviksi heidän geneettisen profiilinsa pohjalta.

2. AHDISTUNEISUUSHÄIRIÖT

Ahdistuneisuus on pelon kaltainen tunnetila, jota luonnehtii sisäinen levottomuus, jännitys, kauhu tai paniikki. Lievä ahdistuneisuuden tunne on arkipäiväistä, mutta ahdistuneisuushäiriöissä pelon ja ahdistuksen tunteet ovat suhteettoman suuria todelliseen uhkaan nähden. Häiriöihin liittyy ahdistuksen lisäksi myös autonomisen hermoston aktivaatio-oireita, kuten hyperventilaatiota ja pahoinvointia (3), ja välttämiskäyttäytymistä.

Keskushermostossa ahdistuneisuushäiriöiden oireiden välittäjinä näyttävät toimivan ainakin noradrenaliini, serotoniini, dopamiini ja gamma-aminovoihappo (GABA). Oireita muualle kehoon välittää autonominen hermosto lähinnä sympaattisten haarojen kautta. Aivoissa manteliumake on tärkein keskus pelon tunteen syntymisessä. Muita ahdistuneisuuden säätelyalueita ovat septohippokampaalinen järjestelmä, insula, hypotalamus, periakveduktaalinen harmaa aine sekä etu- ja singulaarinen aivokuori (4).

Ahdistuneisuushäiriöitä ovat ICD-10-tautiluokituksen mukaan paniikkihäiriö, yleistynyt ahdistuneisuushäiriö, sosiaalisten tilanteiden pelko, pakko-oireinen häiriö, määräkohtainen pelko ja traumaperäinen stressihäiriö. Tässä katsauksessa käsittelemme yleistynyttä ahdistuneisuushäiriötä, paniikkihäiriötä ja sosiaalisten tilanteiden pelkoa.

2.1 Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö on pitkäkestoinen ja usein varhaisaikuisuudessa alkava mielenterveyden häiriö, joka esiintyy usein samanaikaisesti muiden ahdistuneisuushäiriöiden ja masennuksen kanssa. Yleistynyttä ahdistuneisuushäiriötä luonnehtii ylenpalttinen huolehtiminen esimerkiksi ihmissuhteista, taloudellisesta tilanteesta tai terveydentilasta. Ahdistuneisuus on jatkuvaa ja siihen liittyy usein somaattisia oireita, esimerkiksi levottomuutta, uupumuserkkyyttä, vatsavaivoja ja palan tunnetta kurkussa.

Terveys 2000 –tutkimuksen mukaan yleistyneen ahdistuneisuushäiriön 12 kuukauden prevalenssi Suomessa on 1,3% (1). Eurooppalaisissa tutkimuksissa häiriön elinikäinen prevalenssi vaihtelee välillä 0,1-6,9% (5). Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön esiintyvyys vaihtelee sukupuolten ja kulttuurillisten ryhmien välillä. Tutkimuksissa on tullut esille, että matala tulotaso, leskeytyminen ja eroaminen lisäävät riskiä sairastua yleistyneeseen ahdistuneisuushäiriöön (6, 7). Häiriö on naisilla noin kaksi kertaa yleisempi kuin miehillä (1, 8).

Taulukko 1. Yleistyneen ahdistuneisuuden (F41.1) diagnostiset kriteerit (3)

Diagnostiset kriteerit

A. Vähintään kuuden kuukauden ajan on esiintynyt korostunutta jännittyneisyyttä, huolestuneisuutta ja pelokkuutta suhteessa arkipäivän tapahtumiin ja ongelmiin.

B. Esiintyy vähintään neljä seuraavista oireista, joista yhden täytyy olla jokin oireista 1-4:

Autonomisen kiihotustilan oireet

1. sydämentykytys tai tunne, että sydän hakkaa, tai kohonnut pulssi
2. hikoilu
3. vapina
4. suun kuivuminen, joka ei johdu nestehukasta tai lääkityksestä

Rinnan ja vatsan alueen oireet

5. hengitysvaikeudet
6. tukehtumisen tunne
7. rintakipu tai epämiellyttävä tunne rinnassa
8. pahoinvointi tai vatsakipu

Psyykkiset oireet

9. pyörryttävä, huimaava, sekava tai horjuva olotila
10. tunne siitä, että ympäristö on epätodellinen (derealisaatio) tai että itse on kuin jossain kaukaisuudessa tai "poissa tästä maailmasta" (depersonalisaatio)
11. pelko itsehallinnan menettämisestä, sekoamisesta tai tajunnan menettämisestä
12. kuolemanpelko

Yleisoireet

13. kuumat aallot tai vilunväristykset
14. ihon puutuminen tai pistely

Jännitysoireet

15. lihasjännitys, -säryt tai -kivut
16. levottomuus ja kykenemättömyys rentoutua
17. hermostuneisuuden tunne
18. nielemisvaikeudet tai palan tunne kurkussa

Muut oireet

19. korostuneet reaktiot yllättävissä tilanteissa tai herkkyys pelästyä
20. keskittymisvaikeudet tai mielen tyhjäksi pyyhkiytyminen ahdistuksen tai huolestuneisuuden takia
21. jatkuva ärtyneisyys
22. huolestuneisuuden aiheuttama nukahtamisvaikeus

2.2 Sosiaalisten tilanteiden pelko

Sosiaalisessa fobiassa sosiaalisiin tilanteisiin liittyy voimakasta ahdistuneisuutta, joka alentaa toimintakykyä ja tuottaa merkittävää kärsimystä. Sosiaalisesta fobiasta kärsivä on huolissaan siitä, että muut arvioivat hänen käyttöksensä sosiaalisissa tilanteissa negatiivisesti. Tavallisimpia ahdistusta aiheuttavia tilanteita ovat työhön tai vapaa-aikaan liittyvät kahvi- tai ruokailutilanteet, esiintymistilanteet, vieraiden ihmisten tai esimiesten tapaaminen ja muut tilanteet, joissa henkilö tekee jotain muiden katsellessa. Yleensä läheisten tai täysin tuntemattomien kanssa tapahtuvat puhetilanteet eivät aiheuta pelkoa, vaan ahdistus kohdistuu tuttujen, muttei hyvin läheisten ihmisten kanssa käytyihin puhetilanteisiin.

Ahdistus on suhteettoman voimakasta tilanteen uhkaavuuteen nähden, toistuu usein ja aiheuttaa sosiaalisten tilanteiden toistuvaa välttämistä. Ahdistuneisuuden lisäksi sosiaalisissa tilanteissa voi esiintyä somaattisia oireita, kuten vapinaa, hikoilua, punastumista, kurkun kuivumista ja puheen lamaantumista, sydämentykytystä, lihasjännitystä, vatsatuntemuksia, kuumuuden tai kylmyyden tunteita, paineen tunnetta päässä tai päänsärkyä.

Häiriö voidaan jaotella laaja- ja kapea-alaisiin muotoihin. Laaja-alaisessa muodossa ahdistus liittyy useisiin tilanteisiin ja kapea-alaisessa vain esiintymistilanteisiin. Oirekuvan laaja-alaisuudella on merkitystä hoidon suunnittelussa, esimerkiksi masennuslääkkeiden käyttö on perusteltua ja

hyödyllistä laaja-alaisessa muodossa, mutta kapea-alaisen muodon hoidossa siitä on hyvin vähän näyttöä (3).

Sosiaalisten tilanteiden pelon 12 kuukauden prevalenssin Suomessa on arvioitu olevan 3,2% (9). Elinaikainen esiintyvyys on vaihdellut suuresti eri kulttuurien ja tutkimusten välillä, eurooppalaisissa tutkimuksissa elinaikaiseksi esiintyvyydeksi on yleensä saatu noin 3-8% (10). Suurin osa sosiaalisesta fobiasta kärsivistä on naisia, ja häiriötä esiintyy enemmän eronneilla ja yksin asuvilla. Sosiaalisten tilanteiden pelosta kärsivälle kehitty usein myöhemmin myös muita mielenterveyden häiriöitä, kuten muita ahdistuneisuushäiriöitä, masennusta ja päihdeongelmia.

Yleensä sosiaalisen fobian oireet alkavat teini-iässä. Joskus teini-iässä esiintyy vasta lieviä esioireita, ja varsinainen häiriö puhkeaa myöhemmin nuorella aikuisiällä jonkin elämänmuutoksen seurauksena. Vain vähemmistö häiriöstä kärsivistä hakee hoitoa terveydenhuollosta, sillä ihmiset häpeävät oireitaan ja häiriön takia usein pelkäävät lääkärin vastaanottoa ja siihen liittyvää sosiaalista tilannetta.

Taulukko 2. Sosiaalisten tilanteiden pelon (F40.1) diagnostiset kriteerit. (3)

Diagnostiset kriteerit

A. Jompikumpi seuraavista:

(1) Huomattava pelko huomion kohteeksi joutumisesta tai pelko siitä, että oma käytös olisi sosiaalisesti nöyryyttävää tai nolostuttavaa.

(2) Huomattava pyrkimys välttää tilanteita, missä voisi joutua huomion kohteeksi tai sellaisia tilanteita, missä esiintyy pelko siitä, että oma käytös olisi sosiaalisesti nöyryyttävää tai nolostuttavaa. Pelot ilmenevät julkisissa ruokailu- tai esiintymistilanteissa, ennestään tuttuja henkilöitä kohdattaessa tai osallistuttaessa rajattuihin ryhmätilanteisiin kuten juhliin, kokouksiin tai opetustapahtumiin.

B. Ainakin kaksi kohdan F40.0 kriteerissä B mainittua ahdistusoiretta on ilmennyt pelkoa aiheuttavassa tilanteessa ja lisäksi todetaan jokin seuraavista oireista:

(1) punastuminen tai vapina

(2) oksentamisen pelko

(3) virtsaamisen tai ulostamisen pelko tai tihentynyt tarve

C. Ahdistuneisuus- tai välttämisoireet aiheuttavat huomattavaa tuskaisuutta ja henkilö tunnistaa, että oireet ovat tilanteisiin nähden kohtuuttomia tai epätarkoituksenmukaisia.

D. Oireet rajoittuvat kokonaan tai pääasiassa pelkoa aiheuttaviin tilanteisiin tai niiden ajattelemiseen

E. {Tavallisimmat poissulkudiagnoosit}: Pelko tai välttämiskäyttäytyminen ei johdu harhaluuloista, aistiharhoista, elimellisestä mielenterveyden häiriöstä (F00–F09), skitsofreniaryhmän häiriöstä (F20–F29), mielialahäiriöstä (F30–F39) tai pakko-oireisesta häiriöstä (F42) eikä se liity kulttuurin mukaisiin uskomuksiin.

Erotusdiagnoosi

Sosiaalisten tilanteiden pelkoon liittyy usein voimakasta julkisten paikkojen pelkoa ja masennusta, jotka molemmat voivat lisätä henkilön taipumusta eristäytyä kotiin. Mikäli sosiaalisten tilanteiden pelkoa ja julkisten paikkojen pelkoa (F40.0) on vaikea erottaa toisistaan, tulee käyttää jälkimmäistä diagnoosia. Masennusjakson diagnoosia tulee käyttää vain, mikäli häiriö täyttää masennusjakson kriteerit.

2.3 Paniikkihäiriö

Paniikkihäiriö on mielenterveyden häiriö, johon kuuluvat toistuvat paniikkikohtaukset.

Paniikkikohtauksella tarkoitetaan nopeasti ilmaantuvaa erittäin voimakasta ahdistuksen, pelon tai pakokauhun tunnetta, johon liittyy voimakkaita somaattisia ja kognitiivisia oireita, esimerkiksi sydämentykytystä ja kuolemanpelkoa. Kohtaus alkaa minuuttien kuluessa ja kestää useimmiten alle puoli tuntia. Paniikkihäiriön diagnoosi edellyttää, että ainakin osa paniikkikohtauksista on odottamattomia, eli niitä ei edellä mikään laukaiseva tekijä. Paniikkikohtaus voi olla myös tilannesidonnainen, jolloin se esiintyy tietyn tilanteen yhteydessä.

Paniikkihäiriöön voi liittyä julkisten paikkojen pelkoa, joka ilmenee usein välttämiskäyttäytymisenä. Potilas alkaa vältellä paikkoja ja tilanteita, joissa hän pelkää paniikkikohtausten uusiutuvan. Paniikkihäiriössä ilman julkisten paikkojen pelkoa kohtaukset ovat spontaaneja ja odottamattomia, eivätkä ole sidoksissa tiettyyn paikkaan tai tilanteeseen.

Paniikkihäiriö puhkeaa usein nuorella aikuisiällä jonkin elämänmuutoksen tai kriisitilanteen yhteydessä, ja sitä esiintyykin vähemmän vanhuusikäisillä kuin nuorilla ja keski-ikäisillä. Naisilla paniikkihäiriön prevalenssi on 2,4%, kun taas miehillä 1,4% (11). Maailmanlaajuisesti paniikkihäiriö on naisilla lähes kaksi kertaa yleisempi kuin miehillä.

Paniikkihäiriöön sairastuvilla on usein ollut ahdistuneisuutta jo lapsena, ja moni on kärsinyt astmasta tai muusta hengitystiesairaudesta. Lähes kaikilla potilailla on jossain sairautensa vaiheessa masennusoireita ja yli puolella ilmenee vakava masennustila.

Taulukko 3. Paniikkihäiriön (F41.0) diagnostiset kriteerit. (3)

Diagnostiset kriteerit

A Henkilöllä esiintyy toistuvia paniikkikohtauksia ennalta arvaamattomissa ja vaihtelevissa tilanteissa, jotka eivät ole erityisen rasittavia tai vaarallisia.

B Paniikkikohtaukseen liittyvät kaikki seuraavat piirteet:

1. kohtaaus on intensiivisen pelottava tai epämiellyttävä erillinen kokemus
2. kohtaaus alkaa äkillisesti
3. kohtauksen voimakkuus saavuttaa huippunsa muutaman minuutin kuluessa ja kohtaaus kestää vähintään muutaman minuutin ajan
4. kohtaukseen liittyy vähintään neljä seuraavista oireista, joista yhden täytyy olla jokin oireista a–d:

Autonomisen kiihotustilan oireet

- a. sydämentykytys tai tunne, että sydän hakkaa tai kohonnut pulssi
- b. hikoilu
- c. vapina
- d. suun kuivuminen, joka ei johdu nestehukasta tai lääkityksestä

Rinnan ja vatsan alueet

- e. hengitysvaikeudet
- f. tukehtumisen tunne
- g. rintakipu tai epämiellyttävä tunne rinnassa
- h. pahoinvointi tai vatsakipu (esim. vatsanväänneet)

Psyykkiset oireet

- i. pyörryttävä, huimaava, sekava tai epävakainen olotila

- j. tunne siitä, että ympäristö on epätodellinen (derealisaatio) tai että itse on kuin jossain kaukaisuudessa tai "poissa tästä maailmasta" (depersonalisaatio)
- k. pelko itsehallinnan menettämisestä, sekoamisesta tai pyörtymisestä
- l. kuolemanpelko

Yleisoireet

- m. kuumat aallot tai vilunväristykset
- n. ihon puutuminen tai pistely

C {Tavallisimmat poissulkudiagnoosit}. Paniikkikohtaukset eivät johdu elimellisestä sairaudesta, harhaluuloista, aistiharhoista, elimellisestä mielenterveyden häiriöstä (F00-F09), skitsofreniaryhmän häiriöstä (F20-F29), mielialahäiriöstä (F30-F39) tai somatisaatiohäiriöstä (F45).

Paniikkihäiriötä ei aseteta päädiagnoosiksi, jos henkilö kärsii kohtauksien alkaessa masennuksesta. Silloin paniikkikohtaukset ovat todennäköisesti toissijaisia masennukseen nähden. Paniikkikohtaus (F41.0) pelkoa aiheuttavassa tilanteessa kuvaa pelko-oireen vaikeutta ja siten häiriö luokitellaan pelko-oireiseksi häiriöksi. Paniikkihäiriötä tulisi käyttää diagnoosina vain silloin, kun häiriö ei täytä minkään pelko-oireisen häiriön kriteerejä (F40). Paniikkikohtaukset voivat olla masennusjakson johdannaisoireita erityisesti miehillä. Tällöin tulisi käyttää masennusjakson diagnoosia, mikäli häiriö täyttää masennusjakson kriteerit.

** Koska oireiden laatu ja vaikeusaste vaihtelee niin paljon eri yksilöiden välillä, häiriö voidaan luokitella keskivaikeaksi tai vaikea-asteiseksi paniikkihäiriöksi viidennen merkin avulla.*

F41.00 Keskivaikea paniikkihäiriö, vähintään neljä kohtausta kuukauden aikana

F41.01 Vaikea-asteinen paniikkihäiriö, vähintään neljä kohtausta viikossa kuukauden aikana

F41.08 Lieväasteinen tai muu määriteltä paniikkihäiriö (vähemmän kuin neljä kohtausta kuukauden aikana)

F41.09 Määrittämätön paniikkihäiriö

3. LÄÄKEHOITO

Ahdistuneisuushäiriötä hoidetaan lääkkeillä ja psykoterapeuttisin menetelmin. Kumpaakin hoitoa voidaan käyttää joko yhdessä tai erikseen. Paniikkihäiriön hoidossa yhdistelmähoito on havaittu tehokkaimmaksi hoitomuodoksi (12). Bandelowin ym. vuonna 2007 julkaistussa meta-analysissä (12) sosiaalisen fobian hoidosta saatiin samansuuntaisia tuloksia, yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidosta taas ei voitu vetää johtopäätöksiä aineiston vähyyden vuoksi.

Masennuslääkkeiden ensimmäiset hyödyt havaitaan yleensä 2-6 viikon kuluttua aloittamisesta ja täysi hoitovaste 6-12 viikon kuluttua. Hoitovasteet kuitenkin vaihtelevat potilaiden välillä, ja on arvioitu, että esimerkiksi 20-40% paniikkihäiriötä sairastavista ei saa toivottua hyötyä lääkityksestä (13). Yleistyneessä ahdistuneisuushäiriössä ja sosiaalisten tilanteiden pelossa lääkettä suositellaan jatkettavaksi vähintään kuusi kuukautta oireiston väistymisen tai lievittymisen jälkeen (14).

3.1 Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa on tutkittu masennuslääkkeistä lähinnä SSRI-lääkkeitä ja venlafaksiinia (SNRI-lääke). SSRI-lääkkeiden toiminta perustuu serotoniinin määrän lisäämiseen synapsiraossa. SNRI-lääkkeet taas lisäävät synapsiraossa myös noradrenaliinin määrää.

Serotoniinin ja noradrenaliinin määrän lisääntyminen aiheuttaa muutoksia toisissa välittäjäaineissa, toisiläheteissä ja geeniekspressiossa, minkä ajatellaan aiheuttavan ahdistuneisuushäiriöiden paranemisen kannalta edullisia neurokemiallisia muutoksia. SSRI- ja SNRI-lääkkeiden haittavaikutukset eivät ole kovin vakavia, mutta lieviä tai ohimeneviä haittavaikutuksia esiintyy noin 30-50%:lla potilaista. Yleisimpiä haittoja ovat päänsärky, pahoinvointi, ripuli, unettomuus ja rauhattomuus.

SSRI- ja SNRI-lääkkeistä essitalopraami, fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini ja venlafaksiini on todettu lumetta tehokkaammiksi lääkkeiksi yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa (15). Haittaoireiden vuoksi hoidon keskeyttäneiden määrä oli tutkimuksessa selvästi lumeryhmää

suurempi kaikilla mainituilla lääkkeillä, paitsi fluoksetiinilla ja sertraliinilla. Fluoksetiinia saaneiden ryhmässä hoitovasteeseen ja remissioon pääseminen oli todennäköisintä, mutta tämä perustui vain yhteen tutkimukseen (15).

Yhdessä masennuslääkityksen kanssa hoidon alkuvaiheessa voidaan käyttää bentsodiatsepiinejä 4-8 viikon ajan nopeuttamaan hoitovastetta. Bentsodiatsepiinit lisäävät inhibitorisen keskushermoston välittäjäaineen GABA:n eli gamma-aminovoihapon vaikutusta keskushermostossa sitoutumalla GABA-A-reseptoriin ja lisäämällä kloridi-ionien läpikulua. Systemoidun katsauksen mukaan 2-9 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa bentsodiatsepiinit olivat lumetta tehokkaampia yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa (16). Bentsodiatsepiinit voivat aiheuttaa riippuvuutta, muistitoimintojen heikkenemistä ja lopettamisen jälkeistä ahdistuneisuuden pahenemista, minkä vuoksi niiden pitkäaikaista käyttöä ei suositella.

Busipironi on atsapironivalmiste, joka on todettu lumetta tehokkaammaksi yleisen ahdistuneisuushäiriön hoidossa (17). Tutkimuksissa annokset olivat 10-60 mg/vrk; tavallisimmin 10-30 mg. Hoitovaikutus alkaa hitaahkosti 2-6 viikossa ja aiemmin bentsodiatsepiineja saaneilla vaste on usein rajallinen, mikä rajoittaa lääkkeen käyttöä.

Myös pregabaliini on todettu lumehoitoa tehokkaammaksi annoksella 150-600 mg/vrk, eivätkä tutkimuksen keskeyttäneiden määrät eroa lume- ja pregabaliiniryhmissä (18). Pregabaliinin vaikutuksen ajatellaan välittyvän sen sitoutumisella P/Q-tyyppin jänniteherkkiin kalsiumkanaviin, mikä vähentää eksitatoristen välittäjäaineiden, kuten glutamaatin, vapautumista (19). Pregabaliinin aloittamiseen voi liittyä väsymystä ja heitehuimausta ja lopettamiseen unettomuutta, päänsärkyä, pahoinvointia, ahdistusta ja huimausta. Oireiden takia aloitus ja lopetus on tehtävä asteittain. Pregabaliiniin liittyy väärinkäytön riski, jonka riskitekijöitä ovat aiempi päihderiippuvuus ja psykiatrinen samanaikaissairastavuus.

Ketiapiini on toisen polven psykoosilääke, joka vaikuttaa useiden välittäjäaineiden reseptoreihin. Ketapiini on myös todettu lumetta tehokkaammaksi yleisen ahdistuneisuushäiriön hoidossa (50-300 mg/vrk; tavallisimmin 150mg/vrk) (20). Ketapiiniryhmän potilaat kuitenkin keskeyttivät tutkimuksen haittaoireiden vuoksi useammin kuin lumeryhmän potilaat. Haittaoireita ovat

esimerkiksi sedaatio, painonnousu ja neurologiset haitat. Ketiapiinin teho saattaa siis olla samaa luokkaa masennuslääkkeiden kanssa, mutta sen siedettävyys on heikompi.

3.2 Sosiaalisten tilanteiden pelko

SSRI-lääkkeet ovat ensisijaislääkkeitä myös sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa ja niiden tehosta on laajin näyttö (21, 22, 23). Lumeeseen verrattuna hoitovasteen saavuttaminen on laskettu olevan yli puolitoista kertaa todennäköisempää (OR=1,69) (24). Myös venlafaksiinin tehosta on vahva näyttö ja sitä suositellaan joko ensilinjan tai toissijaiseksi lääkehoidoksi (21, 22, 23). Venlafaksiinin teho on suurin piirtein sama kuin SSRI-lääkkeiden.

MAO-A-estäjät estävät monoamiinioksidaasi-entsyymien toimintaa, mikä lisää monoamiinien kuten serotoniinin, noradrenaliinin ja dopamiinin määrää synapseissa. MAO-A-estäjiin kuuluvaa moklobemidiä on tutkittu sosiaalisten tilanteiden pelossa kuudessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joiden tulokset ovat olleet vaihtelevia (25). Vuonna 2014 julkaistussa neljä tutkimusta kattavassa meta-analyysissä moklobemidin tehon arvioitiin olevan heikompi kuin SSRI-lääkkeiden (26).

Bentsodiatsepiineistä on tutkittu kontrolloidusti klonatsepaamia ja alpratsolaamia, jotka olivat lumetta tehokkaampia lääkkeitä sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa (25, 27). Ensilinjan hoidoksi niitä ei kuitenkaan suositella jo aikaisemmin mainittujen sivuvaikutusten ja väärinkäytön vaaran vuoksi.

Myös pregabaliinia on tutkittu sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa, vaikka häiriö ei Suomessa olekaan lääkkeen virallinen käyttöaihe. Annoksella 600 mg/vrk pregabaliinin tehosta on saatu tuloksia, mutta sen teho ei yllä esimerkiksi SSRI-lääkkeiden tasolle (28).

3.3 Paniikkihäiriö

Myös paniikkihäirössä SSRI-lääkkeet (sitalopraami 20-40 mg/vrk, essitalopraami 10-20 mg/vrk, paroksetiini 20-50 mg/vrk, sertraliini 50-150 mg/vrk) ovat ensisijaisia lääkkeitä. 55% SSRI-

lääkkeillä hoidetusista potilaista saavuttaa remission (paniikkikohtauksettomuuden) 12 viikossa (29). Venlafaksiinia (75-225 mg/vrk) suositellaan joko ensilinjan tai toissijaislääkkeeksi, ja se on todettu yhtä tehokkaaksi kuin SSRI-lääkkeet (30). Lääkityksen alkuvaiheessa potilaat saattavat saada haittaoireita ja ahdistus ja paniikkioireet voivat lisääntyä (23). Tämän välttämiseksi SSRI-lääkkeet ja venlafaksiini on aloitettava pienellä annoksella ja lisättävä lääkkeen määrää asteittain.

Bentsodiatsepiinien tehosta on vahva näyttö, mutta niitä suositellaan käytettäväksi vain muutaman (2-4) viikon ajan hoidon alkuvaiheessa psykomotoristen ja kognitiivisten haittojen ja väärinkäytön vaaran vuoksi (21, 31). Optimaalinen klonatsepaamiannos kahden tutkimuksen mukaan on 1-2 mg/vrk (32).

Trisykliset masennuslääkkeet lisäävät serotoniin ja noradrenaliinin määrää synapsiraossa estämällä serotoniini- ja noradrenaliinitransporttereita. Trisyklisiä masennuslääkkeitä ei suositella ensilinjan hoidoksi haittavaikutustensa takia, vaikka ne ovatkin paniikkihäiriön hoidossa yhtä tehokkaita kuin SSRI-lääkkeet. Toissijaisena lääkehoitona niitä voidaan käyttää, jos SSRI-lääkkeillä ei saada toivottua vastetta. Klomipramiinin annos paniikkihäiriön hoidossa on 75-225 mg/vrk (22).

4. GENEETTINEN POLYMORFISMI

Geneettinen polymorfismi tarkoittaa alun perin mutaatioiden aiheuttamaa genomista löytyvää muuntelua. Yksilöidenväliset erot perimässä syntyvät mutaatioista, sukusolujen sattumanvaraisesta yhdistymisestä ja meioosin aikaisista crossovereista. Näistä vain mutaatiot luovat uusia alleleja muiden luodessa yksilöllisen geeniyhdistelmän.

Mutaatioita syntyy solunsisäisten tapahtumien, kuten replikaatiossa tapahtuvan virheen, tai ulkoisten tekijöiden, kuten säteilyn, vaikutuksesta. Mutaatiot käsittävät niin sekvenssimuutokset, kuten SNP:t (single nucleotide polymorphism), kuin tuhansia nukleotidejä käsittävät rakennemuutokset. Pistemutaatiot ovat yhden emäsparin muutoksia, joissa yksittäinen nukleotidi joko korvautuu toisella nukleotidillä, häviää tai liittyy osaksi nukleiinihappoa. Yleisimpiä rakennemuutoksia eli kromosomin rakenteen muutoksia taas ovat kahdentuma, häviämä, kääntymä, liittymä ja siirtymä.

Suurin osa syntyvistä mutaatioista on neutraaleja, eli ne eivät vaikuta yksilön selviytymiseen. Osa mutaatioista kuitenkin yleistyy populaatiossa esimerkiksi geneettisen ajautumisen tai luonnonvalinnan seurauksena. Kun mutaation harvinaisempi alleeli ilmenee vähintään 1% taajuudella populaatiossa, sitä aletaan kutsua polymorfismiksi (33).

Kaikki mutaatiot eivät ole funktionaalisia, eli ne eivät vaikuta minkään geenin tai geeniryhmän toimintaan (17). Sairauksien alttiusgeenejä etsittäessä onkin tärkeää selvittää, onko löydetty polymorfismi funktionaalinen, eli onko sillä vaikutusta tutkittavan häiriön patogeneesiin.

5. AINEISTO JA MENETELMÄT

Tämän kirjallisuuskatsauksen artikkelit on haettu Medline ja Medic –tietokannoista, ja PubMed-palvelimen kautta. Geneettisen polymorfismin vaikutusta ahdistuneisuushäiriöiden puhkeamiseen käsitteleviä artikkeleita etsittiin haulla "anxiety disorders" AND "genetic polymorphism". Kyseisellä haulla löytyi Medline-tietokannasta 121 artikkelia (12.4.2018). Hakua tarkennettiin vaihtamalla "anxiety disorders" –hakusanan tilalle sairaslukokien nimiä; "panic disorder" (99 artikkelia), "social phobia" (2 artikkelia) ja "generalized anxiety disorder" (14 artikkelia) (12.4.2018). Artikkeleita, jotka käsittelevät geneettisen polymorfismin vaikutusta lääkehoitovasteeseen haettiin hakusanojen "anxiety disorders" AND "pharmacogenetics" yhdistelmällä, minkä tuloksena saatiin 21 artikkelia. Myös tätä hakua tarkennettiin vaihtamalla "anxiety disorders" –hakusanan tilalle häiriöiden nimiä; "generalized anxiety disorder" (10 artikkelia), "social phobia" (0 artikkelia) ja "panic disorder" (4 artikkelia). "Anxiety disorders" -hakusanan tilalle vaihdettiin myös "antidepressants", millä löytyi 261 artikkelia. Katsausartikkeleja haettiin lisäämällä hakuun AND ("review article" OR "meta-analysis"). Medic-tietokannasta haettaessa tehtiin vastaavia hakuja suomenkielisillä termeillä. Näitä olivat "ahdistuneisuushäiriöt", "sosiaalisten tilanteiden pelko", "paniikkihäiriö", "yleistynyt ahdistuneisuushäiriö", "geneettinen polymorfismi", "hoitovaste" ja "farmakogenetiikka".

Mukaan hyväksyttiin artikkelit, jotka oli julkaistu vuosina 2000-2018 ja jotka olivat joko suomen- tai englanninkielisiä. Lopulta katsaukseen mukaan otettavat artikkelit valittiin läpikäymällä hakutulokset ja valitsemalla pätevimmat, keskittyen katsausartikkeleihin ja meta-analyysiin. Lisäksi suuri osa tutkimuksista, joihin tässä katsauksessa viitataan, löytyi kirjallisuushaun perusteella valittujen artikkelien lähdeluetteloista. Hakuja tehtiin aikavälillä 31.3.2017-12.4.2018.

6. GENEETTISEN POLYMORFISMIN VAIKUTUS HÄIRIÖIDEN PUHKEAMISEEN

Useassa tutkimuksessa on osoitettu, että ahdistuneisuushäiriöt ovat perinnöllisiä. Arviot heritabiliteetista eli perintötekijöiden osuudesta häiriön ilmentymisessä vaihtelevat 30-40 %:n välillä (35). Altistavia geenejä on yritetty löytää useissa tutkimuksissa jo kahdenkymmenen vuoden ajan, kuitenkin ilman selkeitä tuloksia (4). Onkin luultavaa, että ahdistuneisuushäiriöissä periytyvyys on useiden geenien vaikutuksen summa. Kun yksittäisellä geenillä ei ole suurta vaikutusta, alttiusgeenien tunnistamisesta tulee vaikeampaa ja merkitsevien tulosten saamiseksi vaaditaan suuria aineistoja. Myös ympäristötekijöiden suuri vaikutus häiriöiden puhkeamiseen vaikeuttaa geneettisten altisteiden löytämistä.

Vaikka yhdestäkään geenistä ei ole saatu selviä ja toistettavia tuloksia, useita mahdollisia alttiusgeenejä on noussut esiin. Tutkituimmat geenit liittyvät neurotransmitterisysteemeihin tai elimistön stressireaktioon. Kolme tutkituinta ovat serotoniinitransportteri (5-HTT), katekoli-O-metyylitransferaasi (COMT) ja aivoperäinen hermokasvutekijä (BDNF) (36).

Serotoniini (5-hydroksitryptamiini eli 5HT) on aivojen välittäjäaine, joka vaikuttaa mm. emotionaalisen informaation prosessointiin keskushermostossa (37). Serotoniinitransportteri (5HTT) taas siirtää serotoniinia synapsiraosta takaisin presynaptiseen neuroniin. 5HTT:tä koodaa geeni SLC6A4, jonka promoottorialueella sijaitseva polymorfismi vaikuttaa ilmentyvän 5HTT:n määrään ja tätä kautta serotoniinin määrään synapsiraossa. Polymorfismista esiintyvät alleelit L (long) ja S (short). Yleisimmät ahdistuneisuuden hoidossa käytetyt lääkkeet eli SSRI-lääkkeet vaikuttavat serotoniinitransportteriin estäen serotoniinin poistumista synapsiraosta.

Katekoli-O-metyylitransferaasi (COMT) on entsyymi, jolla on tärkeä rooli katekoliamiinien metaboliassa (38). Keskushermostossa COMT hajottaa dopamiinia, adrenaliinia ja noradrenaliinia ja vaikuttaa näin neurotransmitteritasoihin. COMT-geenissä esiintyy funktionaalinen polymorfismi kodonissa 158, joka muuttaa valiinin metioniiniksi valmiissa entsyymissä. Polymorfismi vaikuttaa entsyymin aktiivisuuteen niin, että Val/Val genotyyppillä on 3-4 kertaa korkeampi

entsyymiaktiivisuus kuin Met/Met genotyypillä (38). Genotyyppi Val/Met sijoittuu aktiivisuudeltaan homotsygoottisten genotyyppien puoliväliin, sillä alleelit ovat kodominantteja.

Aivoperäinen hermokasvutekijä (BDNF) kuuluu neurotrofiini-perheeseen, ja se vaikuttaa useiden neuronaalisten systeemien kasvuun, kehitykseen, ylläpitoon ja toimintaan. Sillä on oleellinen osa keskushermoston kehityksessä ja neuronallisessa plastisuudessa (39). BDNF on yhdistetty psykiatristen häiriöiden patofysiologiaan, sillä stressi ja psykiatriset oireet ovat käänteisesti verrannollisia periferian BDNF-tasoihin. Yhteyttä tukee myös se, että muutokset BDNF-tasoissa korjaantuvat antidepressanttilääkityksellä (40, 41, 42). On myös huomattu, että stressi vähentää BDNF:n ekspressiota aivojen eri alueilla (40, 43, 44). SNP Val66Met (rs6265) BDNF-geenin promoottorialueella saa aikaan valmiin vaihtumisen metioniiniksi kohdassa 66 valmiissa proteiinissa (45, 46). Tämä polymorfismi on yhdistetty vähentyneeseen BDNF:n eritykseen (47, 48). Lisäksi Met-alleeli on yhdistetty aivojen morfologisiin muutoksiin esimerkiksi hippokampuksessa, prefrontaalikorteksissa ja mantelitumakkeessa (48, 49, 50).

6.1 Geneettinen epidemiologia

6.1.1 Suku- ja kaksostutkimukset

Sukututkimuksien tarkoituksena on tuottaa tietoa häiriöiden perinnöllisyydestä. Tutkimuksissa verrataan häiriöstä kärsivien ja terveiden verrokkien sukulaisten riskiä sairastua valittuun häiriöön. Suhdetta kuvataan suhteellisella riskillä (RR) tai vetosuhteella (OR).

Kaksostutkimuksilla voidaan arvioida genetiikan ja ympäristön suhdetta perinnöllisyyden aiheuttajana. Tutkimuksissa verrataan identtisten ja epäidenttisten kaksosten sairastavuuden samankaltaisuutta. Yksilön tietyn ominaisuuden johtumista geneettisistä tekijöistä verrattuna ympäristötekijöihin kuvaa suure heritabiliteetti.

Geneettisten tekijöiden lisäksi häiriön puhkeamiseen vaikuttavat ympäristötekijät. Ympäristötekijät voidaan jakaa jaettuihin ympäristötekijöihin (shared environmental factors), joihin kuuluu esimerkiksi sosio-ekonominen status ja uskonto, ja jakamattomiin

ympäristötekijöihin (non-shared environmental factors), joita ovat esimerkiksi sairaudet ja yksilön suhteet ikätovereidensa kanssa.

Kaksi suurinta lähdettä ahdistuneisuushäiriöiden kaksostutkimuksissa käytetylle datalle ovat Virginia Adult Twin Study of Psychiatric and Substance Use Disorders (VATSPSUD) ja Vietnam Era Twin (VET) rekisterit. Molemmat aineistot koostuvat noin 9000:sta kaksosesta, jälkimmäisen koostuessa vain miespuolisista kaksospareista (35).

6.1.2 Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

Vuonna 2001 Hetteema ym. julkaisema meta-analyysi kahdesta sukututkimuksesta löysi selvän yhteyden potilaa yleistyneen ahdistuneisuushäiriön ja häiriöstä kärsivän ensimmäisen asteen sukulaisten yleistyneen ahdistuneisuushäiriön välille (potilaat $N=45$ ja ensimmäisen asteen sukulaiset $N=225$). Tutkimuksen mukaan summattu OR yleistyneen ahdistuneisuushäiriön perinnöllisyydelle oli 6,1 (95% CI=2,5-14,9) (35). Kyseinen meta-analyysi käsittelee yleistyneen ahdistuneisuushäiriön lisäksi myös paniikkihäiriötä, fobioita ja pakko-oireista häiriötä. Tiedot genetiikan osuudesta kyseisten häiriöiden perinnöllisyydessä perustuvat pitkälti tähän meta-analyysiin ja siihen viitataan myös tulevissa kappaleissa.

Meta-analyysissä yhdistettiin myös kahden suuren kaksostutkimuksen tiedot ja saatiin heritabiliteetin arvioksi 31,6% (95% CI=24-39%) ($N=13005$) (35). Kyseisen aineiston mukaan häiriön puhkeamiseen vaikuttaisi geneettisten tekijöiden lisäksi myös jakamaton ympäristö. Jaettu ympäristö vaikuttaisi häiriön puhkeamiseen hieman vain naisilla, eikä lainkaan miehillä.

6.1.3 Sosiaalisten tilanteiden pelko

Edellä mainittu meta-analyysi (35) käsitteli myös fobioita. Viidestä erilaisia fobioita (spesifinen fobia, sosiaalinen fobia, yleistynyt sosiaalinen fobia ja agorafobia) koskevasta sukututkimuksesta tehty analyysi tuki yhteyttä potilaan fobian ja ensimmäisen asteen sukulaisten fobioiden välillä. Tutkijat saivat summatuksi OR:ksi 4,1 (95% CI=2,7-6,1), mikä viittaa vahvasti häiriöiden perinnöllisyyteen (35). Aiemmassa tutkimuksessa sosiaalisesta fobiasta kärsivien sukulaisten riski saada sama tauti oli 16% verrattuna verrokkien 5%:n riskiin (51).

Genetiikan roolia sosiaalisen fobian puhkeamisessa on arvioitu useissa kaksostutkimuksissa. Arviot genetiikan roolista ovat vaihdelleet suuresti, välillä 13-60% (52). Myös jakamattoman ympäristön vaikutuksesta on saatu eriäviä tuloksia, vaihteluvälin ollessa 31-78% (52). Vuonna 2014 julkaistussa sosiaalista fobiaa ja sosiaalisten tilanteiden pelon oireita koskevassa meta-analyysissä tutkittiin 13 aineistoa, joihin kuului yhteensä 42 585 yksilöä. Tutkimuksessa genetiikan arvioitiin selittävän 41% (95% CI=27-56%) yksilöllisistä eroista alttiudessa ja lähes kaikki loput (54% (95% CI=39-68%)) selittyisi jakamattomalla ympäristöllä. Jaetun ympäristön osuus häiriön puhkeamisessa olisi tutkimuksen mukaan vähäinen, vain 5% (95% CI=2-8%) (52).

Samassa tutkimuksessa (52) tehtiin myös toinen analyysi, jossa aineisto oli jaettu iän mukaan lapsiin (N=21 428, vaihteluväli 7-23 vuotta, keski-ikä 10.99 vuotta) ja aikuisiin (N=19 115, vaihteluväli 18-86 vuotta, keski-ikä 33.22 vuotta). Genetiikan rooliksi lapsien aineistossa saatiin 53% (95% CI=47-59%) ja aikuisten alaryhmässä 27% (95% CI=11-43%). Lähes kaikki loput selittyivät jakamattomalla ympäristöllä, jaetun ympäristön vaikutuksen ollessa lasten alaryhmässä vain 5% (95% CI=1-9%) ja aikuisten ryhmässä 4% (95% CI=1-9%).

6.1.4 Paniikkihäiriö

Jo aikaisemmin mainittu vuonna 2001 julkaistu meta-analyysi raportoi selvän yhteyden paniikkihäiriön ja häiriöstä kärsivän ensimmäisen asteen sukulaisten paniikkihäiriön välillä (potilaat N=291 ja ensimmäisen asteen sukulaiset N=1340, sisälsi viisi sukututkimusta). Ensimmäisten asteen sukulaisten riski sairastua oli 10,0% verrattuna 2,1% riskiin vertailuryhmässä. OR:ksi saatiin 5.0 (95% CI=3.0-8.2), mikä viittaa vahvasti häiriön perinnöllisyyteen (35).

Sama meta-analyysi tukee geneettisten tekijöiden roolia paniikkihäiriön puhkeamisessa (N=224 kaksosparia, sisälsi kolme tutkimusta) (35). Myös kaksi suurta sokkouttamatonta kaksostutkimusta (N=1030 paria ja N=6724 paria) arvioivat genetiikan vaikutuksen lisääntyneessä riskissä olevan 30-40% (53, 54).

Lisäksi samassa meta-analyysissä tarkasteltiin kaksos- ja sukututkimusten dataa rakenneyhtälömallinnuksella (structural equation modeling). Tuloksena saatiin malli, joka tarvitsi

vain geneettiset tekijät ja henkilökohtaiset ympäristötekijät (individual-specific environment) paniikkihäiriön puhkeamisen selittämiseen. Malli arvioi heritabiliteetiksi 48% (95% CI=41-54%) (35). Tuloksen mukaan jaettu ympäristö (common family environment) ei siis vaikuttaisi paniikkihäiriön puhkeamiseen.

6.1.5 Häiriöiden yhteinen geneettinen tausta

Ahdistuneisuushäiriöt esiintyvät usein yhtäaikaaisesti toistensa, sekä muiden psykiatristen ja somaattisten sairauksien kanssa. Terveys 2000 –aineistoon perustuvassa tutkimuksessa yleisin komorbiditeetti löytyi paniikkihäiriön ja sosiaalisten tilanteiden pelon väliltä (6,4% kaikista ahdistuneisuushäiriöistä kärsivistä) (11). Samassa tutkimuksessa todettiin, että 14,5% ahdistuneisuushäiriöstä kärsivistä täytti enemmän kuin yhden ahdistuneisuushäiriön kriteerit.

Suurin osa sukututkimuksista raportoi ahdistuneisuushäiriöiden periytyvyyden olevan melko häiriöspesifistä. Toisaalta kaksostutkimuksien mukaan geneettiset tekijät ja ympäristötekijät ovat ainakin osittain samat ahdistuneisuushäiriöiden ja muiden niiden kanssa yleisesti yhdessä esiintyvien häiriöiden kesken (36). Vuonna 2005 julkaistussa ahdistuneisuushäiriöiden suhteita tutkivassa tutkimuksessa parhaiten aineistoon sopi malli, jossa periytyvyys selitettiin kahdella kaikille häiriöille yhteisellä geneettisellä riskitekijällä, joiden lisäksi vain agorafobialla oli häiriöspesifinen geneettinen riski (55). Toinen aiheesta tehty analyysi löysi yhden kaikille häiriöille yhteisen geneettisen riskitekijän ja lisäksi häiriöspesifisen riskitekijän vain spesifiselle fobialle (56). Myös muista suurista kaksosaineistoista tehdyt tutkimukset tukevat hypoteesia ahdistuneisuushäiriöiden yhteisestä geneettisestä alttiudesta (57).

Ahdistuneisuushäiriöt esiintyvät yhdessä toistensa lisäksi myös muiden mielenterveyden häiriöiden ja somaattisten sairauksien kanssa. Terveys 2000 –aineistossa ahdistuneisuushäiriöistä kärsivistä 35,9% täytti masennustilan ja 22,4% alkoholin väärinkäytön kriteerit (11).

Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa arvioitiin ahdistuneisuushäiriöiden ja masennustilan, dystymian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön samanaikaista esiintyvyyttä. Tulokset tukivat yhteyttä ja saadut OR:t vaihtelivat välillä 2,3-12,3 (58). Vastaavat luvut samanaikaiselle alkoholin- ja huumeiden väärinkäytölle samassa tutkimuksessa olivat 1,5-4,7 ja 1,1-3,5. Somaattisista sairauksista

esimerkiksi astma on yhdistetty paniikkihäiriöön ja fobioihin (59) ja sydän- ja verisuonitaudit ja migreeni kaikkiin ahdistuneisuushäiriöihin (60).

6.2 Molekyyligenetiikka

Suku- ja kaksostutkimusten perusteella on selvää, että genetiikalla on tärkeä rooli ahdistuneisuushäiriöiden perinnöllisyydessä. Molekyyligenetiikan keinoin altistavia geenejä on haettu linkage-tutkimuksilla, kandidaattigeenien assosiaatioanalyysillä, genomien kattavilla assosiaatioanalyysillä, geenien ja ympäristön interaktioon keskittyvillä tutkimuksilla ja epigenetiikan tutkimuksilla.

6.2.1 Linkage-tutkimukset

Linkage-tutkimuksissa tutkitaan häiriöstä kärsivien genomeja ja yritetään tunnistaa kromosomaalinen lokus, jossa altistava geeni mahdollisesti on. Vaikka useita mahdollisia lokuksia on tullut esiin, tulokset eivät ole olleet kovin yhtenäisiä (61, 62).

Vuonna 2012 julkaistussa meta-analyysissä (N=718, kolme tutkimusta) ahdistuneisuushäiriöille yleisesti löytyi mahdollisia yhteyksiä kromosomeihin 1, 5, 15 ja 16 (63). Paniikkihäiriölle lupaavimpia alueita ovat lokukset 4q ja 7p, joiden yhteyttä tuki useista linkage-tutkimuksista suoritettu meta-analyysi (N=1916) (64). Muita paniikkihäiriöön yhdistettyjä lokuksia ovat 13q, 14q ja 22q (65). Sosiaaliselle fobialle taas on löydetty mahdollinen yhteys lokuksesta 16q (N=163) (66).

6.2.2 Kandidaattigeenien assosiaatioanalyysit

Kandidaattigeenien assosiaatioanalyysillä on testattu aikaisemman tiedon perusteella valittujen geenien yhteyttä ahdistuneisuushäiriöihin. Tutkittavat geenit on valittu joko linkage-tutkimuksissa havaitun sijainnin tai mahdollisen häiriön patofysiologiaan liittyvän funktion takia. Tutkituimmat geenit liittyvät yleensä joko neurotransmitterisysteemeihin tai stressivasteeseen (36).

Tutkimuksia on tehty melko paljon, mutta selviä tuloksia minkään yksittäisen geenin vaikutuksesta ei ole saatu. Vuonna 2010 julkaistu katsaus yli 350:stä paniikkihäiriön kandidaattigeenistä arvioi,

että suurin osa löydöksistä oli epäjohdonmukaisia, negatiivisia tai tuloksia ei ollut pystytty toistamaan (67).

Vuonna 2012 Suomessa julkaistu tutkimus tutki 333 SNP:n mahdollista assosiaatiota ahdistuneisuushäiriöihin. Tutkimus tunnisti 10 potentiaalista alttiusgeeniä merkitsevyytasolla $P \leq 0,01$. Geenit koodittivat joko entsyymejä, neuropeptidejä tai synapsien muodostumiselle tärkeitä rakenneproteiineja. Tulosten vahvistamiseksi tarvittaisiin kuitenkin uusia riippumattomia tutkimuksia kyseisistä geeneistä (68).

Vuonna 2012 julkaistu systemaattinen katsaus 65:stä tutkimuksesta, joiden otos käsitti yli 200 tapausta, ei löytänyt merkitsevää yhteyttä yhdenkään geenin ja ahdistuneisuushäiriön välillä. Yhteyksiä ei löytynyt edes silloin, kun mukaan sisällytettiin ahdistuneisuusoireet ja laajemmat ahdistuneisuuden fenotyypit. Yhteyksien löytymättömyyttä voi selittää kandidaattigeenien huono laatu, mikä johtuu huonosta patofysiologian tuntemuksesta. Myös häiriöryhmän monitekijäisyys vaikeuttaa yhteyksien löytymistä ja tarvittaisiinkin paljon isompia tutkimusaineistoja, jotta yhteyksiä mahdollisesti löydettäisiin (69).

6.2.3 Genomin kattavat assosiaatioanalyysit

Genomin kattavilla assosiaatioanalyysillä (GWAS) tutkitaan, onko mikään geenimuunnos yhteydessä tutkittavaan häiriöön vertailemalla häiriöstä kärsivien ja verrokkien DNA:ta. Toisin kuin kandidaattigeenien assosiaatioanalyysissä, genomin kattavassa tutkimuksessa ei tarvita aiempaa tietoa mahdollisista altistavista geeneistä.

PPARGC1A-geeni on yhdistetty yleisesti ahdistuneisuusoireisiin vuonna 2011 julkaistussa tutkimuksessa (N=1316) (70). PPARGC1A on transkriptionaalinen koaktivaattori, joka säätelee energiametaboliaan liittyviä geenejä. Toisessa ahdistuneisuuskäyttäytymistä koskevassa GWAS:ssa ei löydetty merkitseviä yhteyksiä minkään polymorfismin ja lasten ahdistuneisuuskäyttäytymisen välillä (71). Tutkimuksessa ahdistuneisuuteen liittyvän käyttäytymisen heritabiliteetiksi saatiin 10%, mikä on merkittävästi pienempi kuin aiemmissa kaksostutkimuksissa saadut arvot.

Paniikkihäiriöstä on tehty eniten assosiaatioanalyysyjä, mutta toistettavia tuloksia ei ole saatu. Ensimmäinen GWAS toteutettiin Japanissa vuonna 2009 ja se raportoi useita lokuksia, joilla voisi olla yhteys paniikkihäiriöön (72). Seuraava tutkimus aiheesta ei kuitenkaan onnistunut toistamaan yhteyksiä merkitsevästi (73). Myöskään meta-analyysi (N=718, 1717 verrokkia) kahdesta japanilaisesta datasta koskien paniikkihäiriötä ei saanut merkitseviä tuloksia yhdestäkään geenistä (74). Yksi GWAS (909 tapausta ja 915 verrokkia) raportoi kahdella SNP:llä lokaatiossa TMEM132D 12q24.3 olevan yhteys paniikkihäiriöön ($p=1,2 \times 10^{-7}$) (75). Toinen tutkimus (1670 tapausta ja 2266 verrokkia) taas löysi merkitsevän yhteyden paniikkihäiriön ja lokaatiossa 16p11.2 olevan kahdentuman väliltä (76). Näiden tutkimusten tulosten varmistamiseksi tarvitaan kuitenkin uusia erillisiä tutkimuksia.

Shimada-Shugimoto ym. esittää, että merkitsevien tulosten saamista vaikeuttavat aineistojen pieni koko ja ahdistuneisuusfenotyyppien heterogeenisyys (36). Heidän mukaansa tarvittaisiin vähintään 5000 tapausta ja kontrollia, jotta huomioitavia tuloksia saataisiin. Myös yhteisen geneettisen pohjan omaavien häiriöryhmien tutkiminen yksittäisten häiriöiden sijaan voisi olla tehokasta.

6.2.4 Geenien ja ympäristön vuorovaikutus

Gene x environmental interaction –tutkimuksissa (GxE) ympäristön vaikutus yhdistyy genetiikkaan. Erilaiset genotyyppit voivat reagoida ympäristön vaikutukseen eri tavoin, esimerkiksi lapsuusajan traumat laukaisevat joillain ahdistuneisuushäiriön ja toisilla eivät. Ympäristön ja geenien vuorovaikutusta tutkimalla on mahdollista ymmärtää paremmin monitekijäisten häiriöiden patogeneesiä.

Viimevuosina GxE tutkimuksia on tehty vielä melko vähän. Tähän mennessä GxE tutkimukset ovat keskittyneet muutamiin kandidaattigeneihin, joista tutkituin on ollut serotoniinitransportterigeeni SLC6A4. Kyseisestä geenistä on saatu ristiriitaisia tuloksia; kahden tutkimuksen (N=350, $p=0,01$ ja N=150, $p=0,03$) mukaan geenin lyhyt muoto voisi lisätä herkkyyttä sairastua ahdistuneisuushäiriöön (77, 78), kun taas kaksi muuta tutkimusta (N=363 ja N=309) raportoi pitkän alleelin suhteen homotsygoottien olevan alttiimpia ahdistuneisuushäiriön puhkeamiselle (79, 80).

Gatt ym. tutkivat nuorena koetun stressin ja BDNF-geenin vuorovaikutuksen vaikutusta masennuksen ja ahdistuneisuuden puhkeamiseen. Tutkimuksen (N=374) mukaan BDNF Met-alleelin kantajilla oli suurempi riski masennuksen puhkeamiseen ($p=0,005$), kun taas BDNF Val-alleelin suhteen homotsygotit olivat riskialttiimpia ahdistuksen saamiseen ($p=0,026$) (81).

Tutkimusten keskittyessä kandidaattigeeneihin, laajoja genomien kattavia hakuja ei ole tehty. Koko genomien kattavat epigenetiikan tutkimukset voisivat tuottaa kiinnostavia tuloksia, sillä täysin uusia mahdollisia alttiusgeenejä voisi löytyä. Tutkimukset vaatisivat kuitenkin suurta aineistoa ja ympäristön vaikutusten tarkkaa arvioimista.

6.2.5 Epigenetiikka

Epigenetiikka tarkoittaa periytyviä ominaisuuksia, jotka eivät johdu DNA-sekvenssin muutoksista (82). Yleensä tällä viitataan kromosomissa tapahtuneisiin muutoksiin, jotka muuttavat geenien ilmenemistä yksilössä. Yksi yleisimmistä epigeneettisen muuntelun muodoista on DNA:n metylaatio, jossa metyyliryhmä liitetään DNA:n sytosiininukleotidiin. Metylaatio on myös yksi ympäristön vaikutuksen välittäjästä perimään ja sillä on mahdollisesti osansa mielenterveyden häiriöiden patogeneesissä (83). Tähän mennessä suurin osa metylaatioon liittyvistä tutkimuksista on keskittynyt stressivasteeseen, neurotransmittereihin ja neuroplastisuuteen liittyviin kandidaattigeeneihin. Useita mahdollisia yhteyksiä metylaation ja ahdistuneisuushäiriöiden välillä on tullut esille, mutta luotettavien tuloksien saamiseksi vaadittaisiin toistoja ja suurempia otoskokoja.

Vuonna 2015 julkaistussa tutkimuksessa (110 potilasta ja 110 verrokkia) sosiaalisten tilanteiden pelko on yhdistetty oksitosiinireseptorin (OXTR) hypometylaatioon. Oksitosiinin on neuropeptidi, joka vaikuttaa sosiaaliseen käyttäytymiseen ja kognitioon. Myös fenotyyppit, jotka eivät täyttäneet sosiaalisen fobian kriteerejä, mutta joilla oli korkeat pisteet sosiaalista fobiaa mittaavissa testeissä, yhdistettiin vähentyneeseen OXTR:n metylaatioon (84).

Paniikkihäiriö taas on yhdistetty glutamaatti-dekarboksylaasi 1:n (GAD1) metylaation muutoksiin (65 tapausta ja 65 verrokkia, $p<0,001$) (85). GAD1 koodaa GABA-synteesiä rajoittavaa entsyymiä

GAD67. Paniikkihäiriöpotilailla CpG-kohdat promoottorissa ja intronialueella olivat alimetyloituja kontroleihin verrattuna. Paniikkihäiriö on yhdistetty myös monoamiinioksidaasi A -geenin metylaation muutokseen (N=116) (86). MAOA-geenin promoottorialueella ja ensimmäisessä eksonissa ja intronissa on huomattu olevan selvästi vähemmän metylaatiota paniikkihäiriöstä kärsivillä naisilla kuin verrokeilla. Myös negatiiviset elämäntapahtumat yhdistettiin matalampaan metylaatiotasoon (86).

Serotoniinitransportterin metylaatio taas yhdistettiin psykologisen terapian vasteeseen (N=116) (87). Terapiasta vasteen saaneilla ahdistuneisuushäiriöistä kärsivillä lapsilla huomattiin SLC6A4-geenin metylaation lisääntymistä. Myös noradrenaliinitransportterin (NET) on esitetty olevan tärkeä mahdollinen ahdistuneisuushäiriöihin liittyvä kandidaattigeeni (N=39) (88). DNA:n hypermetylaatio NET:n promoottorialueella aiheuttaa NET-geenin hiljentymisen, sillä metylaation ansiosta inhibitorinen transkriptiotekijä MeCP2 pääsee kiinnittymään promoottorialueeseen (89, 90). Yhteyden varmistamiseksi tarvitaan kuitenkin uusia tutkimuksia.

Useiden tutkimusten mukaan stressistä aiheutuva HPA-akselin dysregulaatio voisi aiheuttaa ahdistuneisuutta DNA:n metylaation kautta (91-96). HPA-akseliin liittyviä geenejä, kuten kortikotropiineja vapauttava tekijä (CRF) ja glukokortikoidireseptori (GR, NR3C1), pidetäänkin lupaavina tutkimuskohteina. Myös neurotransmission ja neuroplastisuuden on esitetty liittyvän ahdistusta aiheuttavaan stressivasteeseen. Varsinkin BDNF ja SLC6A4 –geenejä on tutkittu. BDNF:n promoottori- ja eksoni 4 –alueiden hypermetylaatio on yhdistetty ahdistuneisuudesta kärsiviin masennuspotilaisiin (N=108) (97). Lisääntynyt SLC6A4:n metylaatio taas on yhdistetty varhaiselämän vastoinkäymisiin (98-101).

Viime aikoina myös genominkattavia metylaatiotutkimuksia on tehty. Nämä tutkimukset ovat identifioineet uusia mahdollisia kandidaattigeenejä, kuten BCL11A, JAG1 ja MBP (102, 103). On myös esitetty, että ahdistuneisuudesta kärsivillä henkilöillä on merkitsevästi enemmän yleistä DNA-metylaatiota kuin kontroleilla (25 tapausta ja 22 verrokkia, $p=0,001$) (104). Vuonna 2017 julkaistu epigenomin kattava assosiaatioanalyysi (48 potilasta ja 48 verrokkia) löysi 40 CpG muutosta jotka olivat merkitsevästi yhteydessä paniikkihäiriöön (105). 27 näistä muutoksista sijaitti geeneistä ylävirtaan ja kaikki paitsi kaksi olivat hypometyloituja, mikä viittaa

geeniexpressioon korkeampaan tasoon (106). Tulosten varmistus vaatii kuitenkin toistoa erillisissä tutkimuksissa.

7. GENEETTISEN POLYMORFISMIN VAIKUTUS LÄÄKEHOITOVASTEeseen

Vaikka ahdistuneisuushäiriöihin on ollut tarjolla tehokasta hoitoa jo yli 40 vuoden ajan, noin 25% potilaista ei saa riittävää vastetta ensisijaisesta hoidosta masennuslääkkeillä (107).

Lääkehoitovasteeseen vaikuttavat ympäristötekijät, esimerkiksi potilaan ravitsemus ja jottut käytössä olevat lääkkeet sekä geneettiset tekijät. Geneettiset tekijät vaikuttavat lääkehoitovasteen lisäksi myös mahdollisiin hoidosta aiheutuviin sivuvaikutuksiin (107).

Farmakogenetiikka tutkii perinnöllisten tekijöiden merkitystä lääkeaineiden aineenvaihdunnassa ja vaikutuksissa ihmiselimistössä. Toinen käytetty termi on farmakogenomiikka, joka viittaa laajaan ja systemaattiseen geenien tutkimiseen. Farmakogeneettisessä tutkimuksessa tutkittavat geenit liittyvät joko lääkeaineen farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan. Farmakokinetiikassa tutkitaan lääkeaineiden metaboliaa elimistössä, kun taas farmakodynamiikassa keskitytään lääkeaineen vaikutukseen kohdekudoksessa.

7.1 Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

Eniten tutkittuja lääkkeitä yleistyneen ahdistuneisuushäiriön farmakogenetiikassa ovat SSRI-lääke essitalopraami ja SNRI-lääkkeet venlafaksiini ja duloksetiini (108). Essitalopraamia koskeva 12 viikon RCT-tutkimus (N=125) keskittyi geeniin 5-HTTLPR (mahdolliset alleelit s ja l) ja SNP:hen rs25531 (mahdolliset alleelit g ja a). Yhdessä nämä polymorfismit muodostavat haplotyyppinä, joista La-haplotyyppillä on korkeampi transkriptioaktiivisuus kuin muilla haplotyypeillä (Sg, Sa ja Lg). La-haplotyyppillä löytyikin merkittävästi korkeampi vaste SSRI-lääkitykseen (68%; 95% CI=55-71%) kuin placeboon (42%; 95% CI=30-57%; p=0,02), kun taas muilla haplotyypeillä lääkehoitoa (77%; 95% CI=58-92%) ja lumetta (78%; 95% CI=59-91%, p=0,96) saaneiden ryhmien välillä ei havaittu eroa (109).

Vuonna 2012 tehtiin tutkimus (N=112) mahdollisesta interaktiosta geenien 5-HTTLPR/rs25531 (mahdolliset alleelit La/La, La/S tai S/S) ja HTR2A rs7997012 (mahdolliset alleelit G ja A) välillä yleistyneen ahdistuneisuushäiriön venlafaksiinihoidossa. Eri genotyypeistä tehtiin analyysi, jonka

mukaan La/La + G/G ja La/La + G/A genotyypeillä oli selvästi matalammat ahdistuneisuustasot Hamiltonin ahdistuneisuusasteikolla (HAM-A) mitaten kuuden kuukauden hoidon jälkeen, kuin genotyypeillä La/S + A/A tai S/S + A/A (ero asteikossa genotyyppien välillä=10.7; $P < 0,0001$) (110). Tutkimus HTR2A geenin polymorfismista rs7997012 yleistyneen ahdistuneisuushäiriön venlafaksiinihoidosta yhdisti G-alleelin lisääntyneeseen vasteeseen Hamiltonin ahdistuneisuusasteikolla mitattuna kuuden kuukauden hoidon jälkeen ($P=0,05$). Myös käytettäessä Clinical global improvement -asteikkoa vasteen mittaamiseen saatiin merkitsevä tulos ($P=0,01$) (111).

Tutkimus COMT-geenin polymorfismin rs4680 (Val158Met) vaikutuksesta kuuden kuukauden venlafaksiini-hoidon vasteeseen ei löytänyt merkitsevää yhteyttä polymorfismin ja HAM-A-asteikolla mitatun vasteen välillä ($N=112$, $p=0,348$). Kuitenkin kun vastetta mitattiin toisella mittarilla (CGI-1), nimellisesti merkitsevä tulos saatiin ($p=0,049$) (112). Depressiossa masennuslääkevasteeseen yhdistetyt dopaminergiseen systeemiin liittyvät geenit, kuten SNP:t D2 dopamiinireseptorissa (rs1076560, $N=154$, $p=0,4895$ ja rs1800497, $N=156$, $p=0,4491$) ja natriumriippuvaisessa dopamiinitransportterissa (rs2550948, $N=155$, $p=0,4925$) taas eivät osoittaneet yhteyttä venlafaksiinin hoitovasteeseen yleistyneessä ahdistuneisuushäiriössä (113). Myöskään BDNF-geenin polymorfismi Val66Met ei osoittanut yhteyttä venlafaksiini-hoidon vasteeseen ($N=111$, $p=0,4958$) (114).

Farmakogenominen tutkimus ($N=241$) 825 SNP:stä 61:ssä kandidaattigeenissä 6 viikon duloksetiini-hoidossa löysi 12 SNP:tä, jotka olivat yhteydessä hoitovasteeseen. Yhdistetyt SNP:t olivat geeneissä, jotka koodasivat kortikotropiinia vapauttavan hormonin reseptoria (CRHR1; rs4792888, rs12942254, rs242925), dopamiinireseptoria D3 (DRD3; rs963468, rs1486009, rs324026, rs324023, rs167770), glukokortikoidireseptoria (NR3C1, rs258747, rs6196, rs6198) ja fosfodiesteriäsi 1A:ta (PDE1A; rs1549870) (115).

7.2 Sosiaalisten tilanteiden pelko

Sosiaalisten tilanteiden pelon farmakogenetiikasta löytyy vain vähän tutkimuksia. Vuonna 2006 julkaistu tutkimus havaitsi serotoniinitransportterigeeni 5-HTTLPR:n s-alleelin kantajilla

heikomman vasteen 12 viikon SSRI-hoitoon kuin muilla genotyypeillä (116). Tutkimuksen otos käsitti kuitenkin vain 32 potilasta ja tuloksien merkitsevyys jäi tästä syystä heikoksi.

7.3 Paniikkihäiriö

Suosittelut lääkkeet eivät saa aikaan täydellistä remissiota 20-40%:lla paniikkihäiriöpotilaista. Geneettiset tekijät ovat yksi lääkehoidon tehokkuuteen vaikuttavista tekijöistä. Aiheesta tehdyt suku- ja kaksostutkimukset tukevat genetiikan merkittävää roolia antidepressanttien vaikutuksessa ja metaboliassa (117). Tähän mennessä tutkimukset paniikkihäiriön farmakogenetiikasta eivät ole kuitenkaan tuottaneet johdonmukaisia löydöksiä yksittäisten geenien vaikutuksista.

Tähänastiset tutkimukset ovat keskittyneet lähinnä serotonergisiin kandidaattigeeneihin. Vuonna 2005 julkaistu tutkimus polymorfismista 5-HTTLPR:ssä paniikkihäiriöpotilailla esittää, että pitkän alleelin suhteen homotsygooteilla ja heterotsygooteilla naisilla paniikkikohtausten määrä väheni enemmän 12 viikon paroksetiini-hoidolla (SSRI-lääke) kuin lyhyen alleelin suhteen homotsygooteilla (N=92, $p<0,03$) (118). Toisaalta vuonna 2009 japanilaisessa väestössä tehty tutkimus (N=38, $p=0,001$) samasta aiheesta raportoi lyhyen alleelin suhteen homotsygoottien paniikki- ja pelko-oireiden määrän suurempaa vähenemistä kahden viikon paroksetiinihoidon jälkeen (119). Kahdessa muussa aasialaisessa tutkimuksessa ei löydetty vaikutusta 5-HTTLPR:n polymorfismeilla neljän (N=65, $p=0,14$) tai kymmenen viikon (N=244, $p=0,706$) paroksetiinihoidon vasteeseen (120, 121).

Edellä mainitussa tutkimuksessa tutkittiin myös 5-HT1A-geenin säätelyalueen polymorfismia. 5HT1A 1019C/C genotyyppi näytti parempaa kliinistä vastetta lääkehoitoon kuin C/G ja G/G genotyypit ($p=0,008$) (120). Kaukaasialaisessa otoksessa taas G/G genotyyppi yhdistettiin heikompaan paniikkikohtausten vähenemiseen verrattuna C/G ja C/C -genotyyppeihin vasteena kuuden viikon paroksetiini-/sertraliinihoitoon (N=102, $p<0,001$) (122). Samassa tutkimuksessa ei löydetty yhteyttä 5-HTTLPR polymorfismin ja vasteen välillä ($p=0,53$). COMT-geenin (entsyymi, joka vaikuttaa 5HT:n ja muiden monoaminien kataboliaan, ks. s. 18) polymorfismin yhteyttä 12-viikon paroksetiini-hoitoon on tutkittu korealaisessa aineistossa (N=178). L/L -genotyypillä havaittiin heikommat vasteet lääkehoitoon kuin muilla genotyypeillä ($p=0,002$) (123).

Caldirola ym. lisäävät, että edellä mainittujen löydösten perusteella ei kuitenkaan voida vielä tehdä johtopäätöksiä, sillä jatkotutkimuksia tarvitaan ja tutkimusten pienet otoskoot heikentävät tilastollista merkitsevyyttä. Etnisyys, erilaiset paniikkihäiriön määritelmät ja erot lääkehoidon kestossa ja annostuksessa voivat olla osana selittämässä tutkimusten eriäviä tuloksia (117).

7.4 Masennuslääkkeiden hoitovasteen genetiikka

Masennuslääkkeiden kandidaattigeenitutkimukset ovat tuottaneet useasta geenistä epäjohdonmukaisia tuloksia, mikä johtuu yksittäisten pienivaikutteisten polymorfismien tutkimisesta alimitoitetuissa aineistoissa (124). Muutamia geenejä on kuitenkin yhdistetty lääkehoitovasteeseen toistuvasti.

7.4.1 Kohteet elimistössä

Tutkituin kandidaattigeeni on serotoniinitransportterin (SLC6A4) promoottorialueen funktionaalinen polymorfismi (5-HTTLPR). Vuonna 2013 julkaistun katsausartikkelin mukaan suurin osa viimeaikaisista tutkimuksista raportoii, että S-alleelin kantajilla voi olla huonompi vaste masennuslääkkeisiin kuin L/L-genotyypillä (25 tutkimusta, keskimääräinen otoskoko 184 potilasta) (125). Vuonna 2015 julkaistun tutkimuksen (N=50) mukaan S-alleelin kantajien serotonerginen systeemi ei ole yhtä herkkä modulaatiolle, kuten SSRI-lääkkeille, kuin L/L –genotyypin, mikä voisi selittää eron lääkehoitovasteessa (126). Farmakogeneettiset tutkimukset 5-HTTLPR-polymorfismista ovat olleet hyvin heterogeenisiä aineistoiltaan, mutta viimeisin meta-analyysi (sisältää 30 tutkimusta) tukee polymorfismin vaikutusta niin vasteeseen kuin remissioon SSRI-lääkkeillä hoidettaessa (127).

Toinen serotonergiseen transmissioon liittyvä tutkittu geeni on serotoniinireseptori 2A:ta koodaava geeni HTR2A. 5-HT2A+/+ -hiirillä pitkäaikainen SSRI-annostelu aiheutti progressiivisen kasvun neuronien impulssitiheydessä, mutta 5-HT2A-/- -hiirillä kyseistä vastetta ei ollut. Tähän elektrofysikaaliseen häiriöön yhdistettiin vähentynyt hippokampaalinen plastisiteetti ja vähentyneet masennuslääkkeiden kaltaiset vaikutukset (128). 2013 julkaistun katsausartikkelin mukaan useita kyseisen geenin polymorfismeja on yhdistetty lääkehoitovasteeseen, erityisesti rs6313, rs6314, rs6311, rs7997012 ja rs7333412 (125). Viimeisimmän meta-analyysin (N=1775, 11

tutkimusta) mukaan rs6313 (alleeli-malli: OR=1,33, 95% CI=1,05-1,68, P=0,020; dominanttimalli: OR=1,62, 95% CI=1,21-2,18, P=0,001; homotsygoottimalli: OR=1,88, 95% CI=1,18-2,90, P=0,008) ja rs7997012:lla (dominanttimalli: OR=1,92, 95% CI=1,02-3,61, P=0,004) voi olla vaikutusta antidepressanttiresponssiin, rs6311-polymorfismille taas ei löydetty merkitsevää vaikutusta (129).

Myös muita kuin serotonergiseen transmissioon liittyviä geenejä on tutkittu. FKBP5 on stressireaktioon ja HPA-akselin aktiivisuuteen liittyvä proteiini, joka moduloi glukokortikoidireseptorin (GR) sensitiivisyyttä (130). FKBP5:ta koodaavan geenin tutkituin polymorfismi on rs1360780. TT-genotyypillä on havaittu kaksi kertaa suuremmat FKBP5-pitoisuudet kuin C-alleelin kantajilla (294 potilasta, 339 kontrollia; p=0,024) (131). Polymorfismista on ristiriitaisia tutkimustuloksia, mutta viimeaikainen meta-analyysi (sisälsi neljä tutkimusta, N=2194) raportoi heikon yhteyden T-alleelin ja paremman lääkehoitovasteen välillä kaukaasialaistaisilla potilailla (OR=0,70, 95% CI=0,52-0,95, p=0,02) (132).

GNB3 (guanine nucleotide-binding protein subunit beta-3) osallistuu solusignaalien välittämiseen vasteena erilaisiin signaaleihin kuten hormoneihin ja neurotransmittereihin. GNB3:ta koodaavan geenin polymorfismin rs5443 T-alleelin ilmentyminen johtaa silmukointivarianttiin, joka muuttaa proteiinin aktiivisuutta (133). 2013 julkaistussa meta-analyysissä (N=1412, sisälsi 8 tutkimusta) ei löydetty yhteyttä T-alleelin ja lääkehoitovasteen väliltä tutkittaessa koko aineistoa (132). Kun aineisto jaettiin etnisyyden perusteella, aasialaistaisessa otoksessa löydettiin heikko yhteys T/T-genotyypin ja paremman lääkehoitovasteen välillä (OR=1,53, 95% CI=1,05-2,24, p=0,03). Vuonna 2015 julkaistussa meta-analyysissä (N=1047, sisälsi 7 tutkimusta) löydettiin yhteys T-alleelin ja paremman hoitovasteen välillä (genotyypit CC + CT vs TT: OR=1,56, 95% CI=1,17-2,08, p=0,002) (134).

BDNF-geeni koodaa neuronaaliseen kasvuun ja selviytymiseen liittyvää neurotrofiinia. Polymorfismi rs6265 muuttaa valiinin metioniiniksi valmiissa proteiinissa kohdassa 66. Metioniini muuttaa proteiinia niin, että sitä eritetään vähemmän. Ihmisillä Met-alleelli on yhdistetty vähentyneeseen hippokampaaliseen volyyymiin ja kongnitiivisiin kykyihin sekä psykiatriisiin häiriöihin kuten persoonallisuus- ja ahdistuneisuushäiriöihin (135). Jo aikaisemmin mainittu meta-analyysi (N=3301, sisälsi 9 tutkimusta) raportoi heterotsygootilla genotyypillä olevan parempi vaste lääkehoitoon (OR=1,26, 95% CI=1,07-1,48, p=0,006) (132). Tämä on selitetty eläinmalleissa

niin, että vaikka BDNF lisää antidepressanttisia vaikutuksia, sen liikaekspressio voi lisätä stressin aiheuttamaa plastisuutta amygdalassa ja ahdistuneisuuteen liittyvää käyttäytymistä (136).

7.4.2 Metabolia

Aiemmissa kappaleissa käsitellyt geenit liittyvät masennuslääkkeiden vaikutuskohteisiin elimistössä. Näiden lisäksi myös lääkkeiden metaboliaan liittyvät geenit voivat vaikuttaa hoitovasteeseen. Masennuslääkkeiden metaboliaa katalysoivat pääasiassa CYP450-entsyymit (vaiheen 1 reaktiot) ja UGT-entsyymit (vaiheen 2 reaktiot) (137).

Sytokromi P450 –entsyymiä koodaavat geenit ovat hyvin polymorfisia ja funktionaalisia muutoksia esiintyy 1-30%:lla ihmisistä, etnisyydestä riippuen (138). 57:stä CYP450-geenistä masennuslääkkeiden metaboliaan vaikuttavat erityisesti CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2 ja CYP3A4. CYP450-geenien polymorfismien perusteella ihmiset voidaan jakaa metaboliaryhmiin: hitaat metaboloijat (PM), keskinopeat metaboloijat (IM), nopeat metaboloijat (EM) ja erittäin nopeat metaboloijat (UM). Vuonna 2012 julkaistun katsausartikkelin mukaan suurin osa aiheesta julkaistuista tutkimuksista raportoi, että CYP-entsyymien geneettiset muunnokset vaikuttavat antidepressanttien farmakokinetiikkaan (138). Kuitenkaan CYP-entsyymien eri muotojen vaikutuksesta masennuslääkehoitovasteeseen tai sivuvaikutuksiin ei ole saatu selkeitä todisteita. Katsauksen mukaan suurin osa aiheesta koskevista tutkimuksesta ei löytänyt CYP2D6-genotyyppin ja SSRI-lääkevasteen välille yhteyttä (139-143). Positiivisiakin tuloksia on kuitenkin saatu. Etnisyydeltään kiinalaisilla CYP2D6 keskinopeilla metaboloijilla on raportoitu parempi vaste sitalopraami-lääkehoitoon (N=100, p=0,0001) (144). Kaukaasialaistaisissa aineistossa taas raportoitiin yhteys CYP2D6 erittäin nopeiden metaboloijien ja korkeamman hoidon epäonnistumisriskin välillä (N=108, p=0,026 ja N=28, p=0,0012) (145, 146).

Vaiheen 2 reaktioita katalysoivat UGT-entsyymit. UGT1A4, UGT1A3 ja UGT2B10 osallistuvat trisyklisten antidepressanttien metaboliaan. UGT1-geenien funktionaalisista polymorfismeista rs72551349, rs3821242, rs45625338 ja rs6431625 on raportoitu muuttavan A3 isoformin aktiivisuutta (N=100, eri polymorfismit muuttivat entsyymin aktiivisuuden 70-369%:iin vapaan muodon aktiivisuudesta) (147). UGT1A4-geenin polymorfismi rs2011425 taas on raportoitu muuttavan entsyymin aktiivisuuden kaksinkertaiseksi (N=100) (148). Ainoa UGT1 polymorfismien

vaikutusta antidepressanttien farmakokinetiikkaan käsittelevä tutkimus (N=49) raportoi, että UGT2B10-geenin polymorfismin rs2942857 C-alleeli vähensi muun muassa trisyklisen masennuslääkkeen amitriptyliinin metaboliaa (149).

7.4.3 Kuljetus

Masennuslääkkeiden kuljetukseen liittyvistä geneeistä tutkituin on ABCB1, joka koodaa P-glykoproteiinia (P-gp). ABCB1:stä esiintyy useissa kudoksissa, mukaan lukien veriaivoesteessä, jossa se rajoittaa ksenobiottien pääsyä aivoihin. Useat antidepressantit, esimerkiksi sitalopraami, venlafaksiini ja paroksetiini, ovat tämän transportterin kohteita (150). ABCB1-geenin polymorfismin rs2032582 TT-genotyyppi on yhdistetty parempaan antidepressanttiresponssiin vuonna 2013 julkaistussa meta-analyysissä (N=2112, OR=0,75, 95% CI=0,58-0,97, p=0,03) (132). Rs2232583:n C-alleelin kantajuus taas on yhdistetty korkeampaan remissiotasoon hoidettaessa P-gp:n substraateilla, kuten sitalopraamilla (N=24, OR=7,22, 95% CI=2,80-21,32, p=0,000065) (151). Myös polymorfismin rs2235040 A-alleelin kantajilla raportoitiin suurempi todennäköisyys remissioon hoidettaessa paroksetiinilla, mutta ei mirtazapiinillä, joka ei ole P-gp:n substraatti (N=246, p=0,028 paroksetiinille ja p=0,652 mirtazapiinille) (152). Vuonna 2015 julkaistussa meta-analyysissä raportoitiin yhteys rs2032583 C-alleelin (N=2037, p=0,035) ja rs2235015 T-alleelin (N=195, p=0,0003 Bonferroni-korjauksella) sekä masennuslääkevasteen välillä (153). Tässä meta-analyysissä ei löydetty yhteyttä rs2032582 ja masennuslääkevasteen välille.

7.4.4 Genomin kattavat assosiaatioanalyysit

Kolme genomin kattavaa assosiaatioanalyysiä (GWAS) on tehty pääosin kaukasialaiset sukujuuret omaavilla populaatioilla. Mikään yksittäinen tutkimus eikä niiden meta-analyysi tuottanut merkitseviä tuloksia yhdestäkään polymorfisimsta. Selvimmät löydökset olivat SNP:t kromosomi 1:ssä (rs2136093, rs6701608, rs2136094) ja kromosomi 10:ssä (rs16920624, rs11598854, rs7081156) (134), SNP:t UBE3C:tä, BMP7:a ja RORA:a koodaavissa geneeissä (155) ja polymorfismi rs6989467 CDH17:ta koodaavassa geenissä (156).

Kaukasialaisesta otoksesta tehty GWAS (N=1263) analysoi myös kopioluvun vaihteluita (copy number variant, CNV). Analyysissä löydettiin vähäinen duplikaatioiden lisääntyminen hoito-

resistentissä depressiossa ja deleetioalue geenissä PABPC4L (157). Toisessa itsenäisessä tutkimuksessa (N=1565) ei löytynyt merkitsevää yhteyttä CNV ja oireiden paranemisen masennuslääkehoidon aikana, mutta nimellisiä yhteyksiä löytyi muun muassa 15q13.3 duplikaatioon ($p=0,039$) ja NRXN1 deleetioihin ($p=0,030$) (158).

Myös aasialaisista populaatioista on tehty kolme GWAS-tutkimusta. AUTS2-geenin SNP:t rs7785360 ja rs12698828 on yhdistetty lääkehoitovasteeseen (N=870, $p=3,57 \times 10^{-8}$) (159). Vuonna 2015 julkaistussa meta-analyysissä (N=2394) SNP HPRTP4-geenissä ($p=5,03 \times 10^{-8}$) ja SNP NRG1-geenissä ($p=1,2 \times 10^{-6}$) yhdistettiin parempaan lääkehoitovasteeseen (160). Myös CUX1-geenin polymorfismit rs365836 ($p=0,005$) ja rs201522 ($p=0,004$) on yhdistetty lääkehoitovasteeseen vuonna 2012 julkaistussa tutkimuksessa (N=136) (161).

Funktionaalinen eksomitutkimus (N=65) löysi merkitsevän eksominkattavan yhteyden exm-rs1321744:n kromosomi 6:ssa ($p=1,98 \times 10^{-6}$) ja masennuslääkevasteen välillä meksiko-amerikkalaisestaustaisessa aineistossa (162). Sama tutkimus raportoi myös kolmen eksomivariantin kombinaation (exm-rs1321744, exm-rs7679 ja exm-rs350035) ennustavan masennuslääkevasteen 94%:n tarkkuudella. Kun mallin toistamista kaukasialaistaustaisessa aineistossa yritettiin, saatiin kuitenkin negatiivinen tulos (163). Koko eksomin kattavassa tutkimuksessa löytyi yhteys BMP5-geenin rs41271330:n A-alleelin ja huonomman masennuslääkevasteen välillä kahdessa itsenäisessä otoksessa (N=116 ja N=394, $p=0,001$) (164).

7.4.5 Molekulaariset reitit

Genominkattavaa dataa voidaan käsitellä yksittäisten SNP:ien ja geenien lisäksi geeniryhminä, jotka liittyvät toisiinsa ja ovat osa samaa molekulaarista reittiä (molecular pathway).

Reittianalyysjä on tehty useissa GWAS-tutkimuksissa ja tulokset tukevat lähinnä neuroplastisuus- ja inflammaatioreittien yhteyttä lääkehoitovasteeseen. Neuroplastisuuteen liittyen on löydetty yhteys pitkäkestoisen hoitovasteen ja KEGG long-term potentiation (LTP) –reitit välillä (FDR eli arvioitu tyyppin 1 –virhe=0,02, N=1116) (165) sekä vasteen/uusiutumisen ja GAP43-reitin välillä (N=1861, permutoitu p-arvo vasteelle $p=0,017$ ja remissiolle $p=0,005$) (166). KEGG long-term potentiation (LTP) –reittiin kuuluu GRM11, GRM15, GRIA1, GRIN2A, GRIN2B, GRIN2C ja CACNA1C –geenit (124). GAP43-reittiin taas kuuluu ELAVL4, ZDHHC7 ja GRIN2B –geenit (124).

Inflammaatioreittien osalta on huomattu yhteys KEGG B cell receptor signaling –reitin ja masennuslääkevasteen välillä (N=1861, p=0,03) (167). Kyseiseen reittiin kuuluu seuraavat geenit: PIK3AP1, CD79B, KRAS, PLCG2 ja PPP3CC (124).

7.4.6 Polygeeniset riskiarvot

Monitahoisten ominaisuuksien, kuten masennuslääkehoitovasteen, mekanismeihin vaikuttaa usein suuri määrä pienivaikutteisia geenejä. Näiden geenien polymorfismien yhteisvaikutusta henkilön riskiin kehittää jokin tietty ominaisuus (esimerkiksi huono vaste lääkehoitoon) voidaan ennustaa polygeenisellä riskiarvolla (polygenic risk score, PRS). PRS lasketaan summaamalla ominaisuuteen liittyvien geenien painoarvot. Vuonna 2013 julkaistussa kolmen aineiston meta-analysissä (N=2256) PRS ennusti ainoastaan 0,5-1,2% vasteen vaihteluista, mutta eri lääkkeiden esiintyminen aineistoissa vaikutti mahdollisesti heikkoon tulokseen (168). Toista metodia (Genome-wide Complex Trait Analysis (GCTA)) käyttämällä yleisten varianttien arvioitiin ennustavan 42% eroista vasteessa (N=2799, p=0,009) ja 43% puhuttaessa vain SSRI-lääkkeistä (p=0,031) (169). GCTA tutkii vain yleisiä geenivariaatioita (common genetic variants), eikä ota huomioon harvinaisempia tai merkkeamattomia variaatioita genomista. Ensin mainitussa meta-analyyssä taas tutkittiin 1,2 miljoonaa SNP:tä.

7.4.7 Perifeeriset geeniekspressiotasot

Geenien ekspressiota voidaan tutkia mittaamalla niiden transkriptiotuotteiden määrää perifeerisestä verestä. Kandidaattigeeneihin kohdistuvat ekspressiotutkimukset ovat tutkineet lähinnä inflammaatioon (pääasiassa sytokiinit) ja neurotrofiineihin (pääasiassa BDNF) liittyviä geenejä (124). Inflammaatioon liittyvien geenien IL-1B (+33%, p<0,0001), MIF (+48%, p<0,0001) ja TNF α (+39%, p<0,0001) tasot huomattiin olevan korkeammat ennen hoidon aloitusta potilailla, jotka eivät saaneet vastetta hoitoon (N=74) (170). Samassa tutkimuksessa hoitovaste taas yhdistettiin IL-6-geenin (-9%, p<0,0001) ekspresion vähenemiseen (170). Masennuslääkevaste yhdistettiin myös suurentuneeseen BDNF-tasoon (+48%, p<0,0001) ja VGF-tasoon (+20%, p<0,0001) (149). BDNF-tason nousu masennuslääkehoitoon vastaajilla on vahvistettu myös toisissa tutkimuksissa (N=25 ja N=34) (171, 172).

Myös koko genomien kattavia ekspressiotutkimuksia on tehty. Tuoreessa tutkimuksessa raportoitiin RORA:n (retinoid-related orphan receptor) olevan mahdollinen biomarkkeri masennuslääkeresponssille (N=142, p=0,000623) (173). RORA liittyy sirkadiaaniseen rytmiin, stressivasteeseen ja HPA-akselin aktiivisuuteen (173). Muut tutkimukset raportoivat useiden inflammatorisiin prosesseihin liittyvien geenien, pääasiassa IRF7 (N=63, p=0,01) (174), IRF2, IL1B, TNF (N=16) (175), CD3D, CD97, IFITM3 ja GZMA (N=34) (176) olevan mahdollisia markkereita masennuslääkevasteelle.

Kahdessa jo aiemmin mainituista tutkimuksista tehtiin myös analyysi siitä, mikä yhdistelmä markkereita voisi parhaiten ennustaa lääkehoitovastetta. Ensimmäisen mukaan paras ennuste saatiin käyttämällä neljää geeniä: PPT1, TNF, IL1B ja HIST1H1E (pinta-ala ROC-käyrän alla, eli arvio testin luokittelukyvyystä=0,94) (175). Toisen tutkimuksen (34 potilasta, 33 kontrollia) mukaan 13 geeniä sisältävä malli ennusti nonremission 79,4%:n tarkkuudella (176). Kyseisiin geeneihin sisältyi muun muassa immuunivasteeseen/inflammaatioon liittyviä geenejä (CD3D, CD97, IFITM3 ja GZMA) ja solunjakautumiseen säätelyyn liittyviä geenejä (GZMA ja TIMP1). Samassa tutkimuksessa tulokset vahvistettiin itsenäisessä kohortissa (N=63), jossa 6 alkuperäisestä 13 geenistä ennusti remission 76,2%:n tarkkuudella.

8. POHDINTA

Ahdistuneisuushäiriöt ovat yleisimpiä mielenterveyden häiriöitä, joiden 12 kuukauden prevalenssi yli 30-vuotiaiden suomalaisten keskuudessa on 4,2%. Elinikäinen prevalenssi maailmanlaajuisesti on yleistyneellä ahdistuneisuushäiriöllä 6,2%, sosiaalisten tilanteiden pelolla 3,6% ja paniikkihäiriöllä 1,2%. Pitkäkestoisen ja voimakkaan ahdistuneisuuden lisäksi häiriöihin liittyvät muut oireet, esimerkiksi autonomisen hermoston aktivaatioon liittyvät oireet ja välttämiskäyttäytyminen. Ahdistuneisuushäiriöt aiheuttavat merkittävää kärsimystä potilaalle ja rajoittavat psyykkistä ja sosiaalista toimintakykyä.

Epidemiologisten tutkimusten mukaan on selvää, että ahdistuneisuushäiriöt ovat perinnöllisiä. Arviot heritabiliteetista vaihtelevat 30-40% välillä. Yksittäisistä geeneistä eniten tutkimuksia on tehty liittyen SLC6A4-, COMT- ja BDNF-geeneihin. Kaikkien geenien yhteydestä ahdistuneisuushäiriön puhkeamiseen löytyy merkitseviä tuloksia, mutta myös negatiivisia tuloksia on saatu. Kaikista geeneistä on myös tehty meta-analyysejä, joista ainostaan COMT-geenin ja paniikkihäiriön välistä yhteyttä tutkivassa analyysissä saatiin positiivinen tulos. Tulosten heterogeenisyyden vuoksi onkin luultavaa, että ahdistuneisuushäiriöiden geneettinen alttius välittyy useiden pienen vaikutuksen geenien kautta muutaman keskeisen geenin sijaan. Pienenvaikutuksen alttiusgeenien havaitseminen on vaikeaa, mikä takia tulevaisuuden tutkimuksissa tarvittaisiin suuria otoskokoja.

Neljännes potilaista ei saa vastetta ahdistuneisuushäiriöiden ensisijaiseen masennuslääkehoitoon. Tähän mennessä ahdistuneisuushäiriöiden farmakogenetiikan tutkimusten lupaavimmat tulokset on saatu serotoniinitransportterigeenin promoottorialueen (5HTTLPR) polymorfismista. Yli 20:ssä tutkimuksessa lääkehoitovasteen ja kyseisen geenin polymorfismin välille on saatu merkitsevä tulos, toisaalta useassa tutkimuksessa tuloksia ei ole pystytty toistamaan. Lisää tutkimuksia suuremmilla aineistoilla tarvitaan tähän mennessä saatujen tulosten varmistamiseksi.

Vaikka ahdistuneisuushäiriöiden farmakogenetiikan tutkimus on vielä alkutekijöissään, siitä voidaan kuitenkin odottaa merkittävää edistystä tulevaisuudessa. Genetiikan tutkimus etenee nopeasti ja genomin tutkimisesta tulee koko ajan helpompaa ja taloudellisesti edullisempaa. Kun

ymmärrys ahdistuneisuushäiriöihin liittyvistä geneettisistä tekijöistä paranee, lääkehoidon toimivuutta yksilön kohdalla voidaan ennustaa paremmin. Toimimattomien hoitojen ja sivuvaikutusten määrä vähenee, kun genomin perusteella voidaan valita todennäköisesti toimivin hoitomuoto. Tulevaisuudessa potilaiden genomin kartoitus voi olla rutiininomainen toimenpide, joka ohjaa parhaiten toimivan ja turvallisimman hoidon valinnassa.

9. LÄHTEET

1. Aromaa A, Koskinen S. Terveys ja toimintakyky Suomessa: Terveys 2000 -tutkimuksen perustulokset. Helsinki: Kansanterveyslaitos, Terveysten ja toimintakyvyn osasto 2002.
2. Somers J. M., Goldner E. M., Waraich P., and Hsu L. 2006. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. *Can. J. Psychiatry* 51:100–113.
3. Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M. Psykiatria, Kustannus Oy Duodecim, 2017
4. Hovatta, Iiris. Ahdistuneisuuden genetiikka. *Duodecim* 2007; 123:1665–6
5. Lieb R, Becker E, Altamura C. The epidemiology of generalized anxiety disorder in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(4):445–452.
6. Grant BF, Hasin DS, Stinson FS, et al. Prevalence, correlates, comorbidity, and comparative disability of DSM-IV generalized anxiety disorder in the USA: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychol Med*. 2005;35(12):747–759.
7. Breslau J, Aguilar-Gaxiola S, Kendler KS, et al. Specifying race-ethnic differences in risk for psychiatric disorder in a USA national sample. *Psychol Med*. 2006;36(1):57–68.
8. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51: 8–19.
9. Ranta, K., Kaltiala-Heino, R., Rantanen, P. and Marttunen, M. (2009), Social phobia in Finnish general adolescent population: prevalence, comorbidity, individual and family correlates, and service use. *Depress. Anxiety*, 26: 528–536.
10. Fehm L, Pelissolo A, Furmark T, Wittchen HU. Size and burden of social phobia in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:453–62.
11. Pirkola SP, Isometsa E, Suvisaari J, et al. DSM-IV mood-, anxiety- and alcohol use disorders and their comorbidity in the Finnish general population--results from the Health 2000 Study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005;40:1-10.
12. Bandelow B, Seidler-Brandler U, Becker A, Wedekind D, Rüther E. Meta-analysis of randomized controlled comparisons of psychopharmacological and psychological treatments for anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2007;8(3):175-87.
13. Rytönen, Lauri. (2016) Ahdistuneisuuden hoitovastetta määrittävät tekijät.
14. Leinonen E, Viikki M, Koponen H. Ahdistuneisuushäiriöiden lääkehoito. Lääketieteellinen Aikakauskirja *Duodecim*. 2018;134(1):43-50.
15. Baldwin DS, den Boer J, Lyndon G, ym. Efficacy and safety of pregabalin in generalized anxiety disorder: a critical review of the literature. *J Psychopharmacol* 2015; 29:1047 - 60.
16. Gale C, Millichamp J. Generalized anxiety disorder. *Clin Evidence* 2011;10:1002.
17. Chessick CA, Allen MH, Thase M, ym. Azapirones for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2006. DOI: 10.1002/14651858.CD006115.
18. Generoso MB, Trevizol AP, Kasper S, ym. Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Psychopharmacol* 2017;32:49 - 55.
19. Baldwin DS, Ajel K, Masdrakis VG, et al. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:883-92.
20. Depping AM, Komossa K, Kissling W, ym. Second-generation antipsychotics for anxiety disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 DOI: 10.1002/14651858.CD008120.pub2.

21. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, ym. Evidence - based pharmacological treatment on anxiety disorders, post - traumatic stress disorder and obsessive - compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2014;28:403 - 39.
22. Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, ym. The German guidelines for the treatment of anxiety disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015;265:363 - 73.
23. Generalized anxiety disorder and panic disorder in adults: management. Clinical guideline. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2011.
24. Ipser JC, Kariuki CM, Stein DJ. Pharmacotherapy for social anxiety disorder: a systematic review. *Expert Rev Neurother* 2008;8:235 - 57.
25. Blanco C, Raza MS, Schneier FR, ym. The evidence-based pharmacological treatment of social anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:427 - 42.
26. Davis ML, Smits JA, Hofmann SG. Update on the efficacy of pharmacotherapy for social anxiety disorder: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:2281 - 91.
27. Gelernter CS, Uhde TW, Cimboric P, ym. Cognitive-behavioral and pharmacological treatments of social phobia. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:938 - 45.
28. Feltner DE, Liu-Dumaw M, Schweizere E, ym. Efficacy of pregabalin in generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:213 - 20.
29. Bakker A, van Balkom AJ, Spinhoven P. SSRIs vs. TCAs in the treatment of panic disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:163 - 7.
30. Bighelli I, Trespidi C, Castellazzi M, ym. Antidepressants and benzodiazepines for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016. DOI 10.1002/14651858.C0011567.pub2.
31. Katzman MA, Bleau P, Blier P, ym. Canadian anxiety guidelines initiative group on behalf of the Anxiety Disorders Association of Canada. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive- compulsive disorders. *BMC Psychiatry* 2014;14(Suppl 1):1 - 83.
32. Nardi AE, Perna G. Clonazepam in the treatment of psychiatric disorders: an update. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21:131 - 42.
33. Donner, J. (2012). Candidate gene studies in human anxiety disorders.
34. Albert, Paul. (2011). What is a functional genetic polymorphism? Defining classes of functionality. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*. 36. 363-5. 10.1503/jpn.110137.
35. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta- analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am. J. Psychiatry* 2001; **158**: 1568–1578.
36. Shimada-Sugimoto, M., Otowa, T. and Hettema, J. M. (2015), Genetics of anxiety disorders: Genetic epidemiological and molecular studies in humans. *Psychiatry Clin Neurosci*, 69: 388–401.
37. Harmer CJ. Serotonin and emotional processing: Does it help explain antidepressant drug action? *Neuropharmacology* 2008. 55:1023-1028.
38. Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, Ulmanen I, Melén K, Julkunen I, Taskinen J: Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol-O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry* 1995, 34:4202-10.
39. Yoshii A, Constantine-Paton M (2010). Postsynaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity, and disease. *Dev Neurobiol* 70:304–322.
40. Hartmann M, Heumann R, Lessmann V (2001). Synaptic secretion of BDNF after high-frequency stimulation of glutamatergic synapses. *EMBO J* 20:5887–5897.

41. Ball S, Marangell LB, Lipsius S, Russell JM (2013). Brain-derived neurotrophic factor in generalized anxiety disorder: results from a duloxetine clinical trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 43:217–221.
42. Duman RS, Monteggia LM (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 59:1116–1127.
43. Rasmusson AM, Shi L, Duman R (2002). Downregulation of BDNF mRNA in the hippocampal dentate gyrus after re-exposure to cues previously associated with footshock. *Neuropsychopharmacology* 27:133–142.
44. Dalle Molle R, Portella AK, Goldani MZ, Kapczinski FP, Leistner-Segal S, Salum GA, et al. (2012). Associations between parenting behavior and anxiety in a rodent model and a clinical sample: relationship to peripheral BDNF levels. *Transl Psychiatry* 2:e195.
45. Gratacòs M, Soria V, Urretavizcaya M, González JR, Crespo JM, Bayés M, et al. (2008). A brain-derived neurotrophic factor (BDNF) haplotype is associated with antidepressant treatment outcome in mood disorders. *Pharmacogenomics J* 8:101–112.
46. Gatt JM, Nemeroff CB, Dobson-Stone C, Paul RH, Bryant RA, Schofield PR, et al. (2009). Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety. *Mol Psychiatry* 14:681–695.
47. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 112:257–269.
48. Szeszko PR, Lipsky R, Mentschel C, Robinson D, Gunduz-Bruce H, Sevy S, et al. (2005). Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and volume of the hippocampal formation. *Mol Psychiatry* 10:631–636.
49. Chen ZY, Patel PD, Sant G, Meng CX, Teng KK, Hempstead BL, Lee FS (2004). Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J Neurosci* 24:4401–4411.
50. Miyajima F, Ollier W, Mayes A, Jackson A, Thacker N, Rabbitt P, et al. (2008). Brain-derived neurotrophic factor polymorphism Val66Met influences cognitive abilities in the elderly. *Genes Brain Behav* 7:411–417.
51. Fyer AJ, Mannuzza S, Gallops MS, Martin LY, Aaronson C, Gorman JM, Liebowitz MR, Klein DF. Familial Transmission of Simple Phobias and Fears A Preliminary Report. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(3):252–256
52. Scaini S, Belotti R, Ogliari A. Genetic and environmental contributions to social anxiety across different ages: A meta-analytic approach to twin data. *Journal of Anxiety disorders* 2014, Volume 28, Issue 7, 2014, Pages 650-656
53. Scherrer JF, True WR, Xian H, Lyons MJ, Eisen SA, Goldberg J, Lin N, Tsuang MT: Evidence for genetic influences common and specific symptoms of generalized anxiety and panic. *J Affect Disord* 2000; 57:25-35
54. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ: A test of the equal environment assumption in twin studies of psychiatric illness. *Behav Genet* 1993; 23:21-27
55. Hettema JM, Prescott CA, Myers JM, Neale MC, Kendler KS. The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women. *Arch. Gen. Psychiatry* 2005; 62: 182–189.8.
56. Tambs K, Czajkowsky N, Roysamb E *et al.* Structure of genetic and environmental risk factors for dimensional representations of DSM-IV anxiety disorders. *Br. J. Psychiatry* 2009; **195**: 301–307.
57. Middeldorp CM, Cath DC, Van Dyck R, Boomsma DI. The co-morbidity of anxiety and

- depression in the perspective of genetic epidemiology. A review of twin and family studies. *Psychol. Med.* 2005; **35**: 611–624.
58. Merikangas KR, Swanson SA. 2009. Comorbidity in anxiety disorders. In: Stein MB, Steckler T, editors
 59. Goodwin RD. Asthma and anxiety disorders. *Adv Psychosom Med* 2003. 24:51-71.
 60. Harter MC, Conway KP, Merikangas KR. Associations between anxiety disorders and physical illness. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003. 253:313-320.
 61. Hovatta I, Barlow C. Molecular genetics of anxiety in mice and men. *Ann. Med.* 2008; **40**: 92–109.
 62. Smoller JW, Faraone SV. Genetics of anxiety disorders: Complexities and opportunities. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2008; **148c**: 85–88.
 63. Webb BT, Guo AY, Maher BS *et al.* Meta-analyses of genome-wide linkage scans of anxiety-related phenotypes. *Eur. J. Hum. Genet.* 2012; **20**: 1078–1084.
 64. Logue MW, Bauver SR, Knowles JA *et al.* Multivariate analysis of anxiety disorders yields further evidence of linkage to chromosomes 4q21 and 7p in panic disorder families. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2012; **159b**: 274–280.
 65. Maron E, Hettema JM, Shlik J. Advances in molecular genetics of panic disorder. *Mol. Psychiatry* 2010; **15**: 681–701.
 66. Gelernter J, Page GP, Stein MB, Woods SW. Genome-wide linkage scan for loci predisposing to social phobia: Evidence for a chromosome 16 risk locus. *Am. J. Psychiatry* 2004; **161**: 59–66.
 67. Webb BT, Guo AY, Maher BS *et al.* Meta-analyses of genome-wide linkage scans of anxiety-related phenotypes. *Eur. J. Hum. Genet.* 2012; **20**: 1078–1084.
 68. Gunthert KC, Conner TS, Armeli S, Tennen H, Covault J, Kranzler HR. Serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety reactivity in daily life: A daily process approach to gene-environment interaction. *Psychosom. Med.* 2007; **69**: 762–768.
 69. McGrath LM, Weill S, Robinson EB, Macrae R, Smoller JW. Bringing a developmental perspective to anxiety genetics. *Dev. Psychopathol.* 2012; **24**: 1179–1193.
 70. Hettema JM, Webb BT, Guo AY *et al.* Prioritization and association analysis of murine-derived candidate genes in anxiety-spectrum disorders. *Biol. Psychiatry* 2011; **70**: 888–896.
 71. Trzaskowski M, Eley TC, Davis OS *et al.* First genome-wide association study on anxiety-related behaviours in childhood. *PLoS ONE* 2013; **8**: e58676.
 72. Otowa T, Yoshida E, Sugaya N *et al.* Genome-wide association study of panic disorder in the Japanese population. *J. Hum. Genet.* 2009; **54**: 122–126.
 73. Otowa T, Tani H, Sugaya N *et al.* Replication of a genome-wide association study of panic disorder in a Japanese population. *J. Hum. Genet.* 2010; **55**: 91–96.
 74. Otowa T, Kawamura Y, Nishida N *et al.* Meta-analysis of genome-wide association studies for panic disorder in the Japanese population. *Transl. Psychiatry* 2012; **2**: e186.
 75. Erhardt A, Cibere L, Roeske D *et al.* TMEM132D, a new candidate for anxiety phenotypes: Evidence from human and mouse studies. *Mol. Psychiatry* 2011; **16**: 647–663.
 76. Erhardt A, Akula N, Schumacher J *et al.* Replication and meta-analysis of TMEM132D gene variants in panic disorder. *Transl. Psychiatry* 2012; **2**: e156.
 77. Gunthert KC, Conner TS, Armeli S, Tennen H, Covault J, Kranzler HR. Serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety reactivity in daily life: A daily process approach to gene-environment interaction. *Psychosom. Med.* 2007; **69**: 762–768.
 78. Stein MB, Schork NJ, Gelernter J. Gene-by-environment (serotonin transporter and childhood maltreatment) interaction for anxiety sensitivity, an intermediate phenotype for anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008; **33**: 312–319.
 79. Klauke B, Deckert J, Reif A *et al.* Serotonin transporter gene and childhood trauma—a G x E

- effect on anxiety sensitivity. *Depress. Anxiety* 2011; **28**: 1048–1057.
80. Laucht M, Treutlein J, Blomeyer D *et al.* Interaction between the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism and environmental adversity for mood and anxiety psychopathology: Evidence from a high-risk community sample of young adults. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2009; **12**: 737–747.
 81. Gatt JM, Nemeroff CB, Dobson-Stone C *et al.* Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety. *Mol. Psychiatry* 2009; **14**: 681–695.
 82. Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat. Biotechnol.* 2010; **28**: 1057–1068.
 83. Murphy TM, O'Donovan A, Mullins N, O'Farrelly C, McCann A, Malone K. Anxiety is associated with higher levels of global DNA methylation and altered expression of epigenetic and interleukin-6 genes. *Psychiatr. Genet.* 2015; **25**: 71–78.
 84. Ziegler C, Dannlowski U, Brauer D *et al.* Oxytocin receptor gene methylation: Converging multilevel evidence for a role in social anxiety. *Neuropsychopharmacology* 2015 doi: 10.1038/npp.2015.2
 85. Domschke K, Tidow N, Schrepf M *et al.* Epigenetic signature of panic disorder: A role of glutamate decarboxylase 1 (GAD1) DNA hypomethylation? *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry* 2013; **46**: 189–196.
 86. Domschke K, Tidow N, Kuithan H *et al.* Monoamine oxidase A gene DNA hypomethylation – a risk factor for panic disorder? *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2012; **15**: 1217–1228.
 87. Roberts S, Lester KJ, Hudson JL *et al.* Serotonin transporter methylation and response to cognitive behaviour therapy in children with anxiety disorders. *Transl. Psychiatry* 2014; **4**: e444.
 88. Alvarenga ME, Richards JC, Lambert G, Esler MD. Psychophysiological mechanisms in panic disorder: A correlative analysis of noradrenaline spillover, neuronal noradrenaline reuptake, power spectral analysis of heart rate variability, and psychological variables. *Psychosom. Med.* 2006; **68**: 8–16.
 89. Esler M, Alvarenga M, Pier C *et al.* The neuronal noradrenaline transporter, anxiety and cardiovascular disease. *J. Psychopharmacol.* 2006; **20**: 60–66.
 90. Esler M, Eikelis N, Schlaich M *et al.* Human sympathetic nerve biology: Parallel influences of stress and epigenetics in essential hypertension and panic disorder. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008; **1148**: 338–348.
 91. Daskalakis NP, Yehuda R. Site-specific methylation changes in the glucocorticoid receptor exon 1F promoter in relation to life adversity: Systematic review of contributing factors. *Front. Neurosci.* 2014; **8**: 369.
 92. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC *et al.* Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat. Neurosci.* 2009; **12**: 342–348.
 93. Melas PA, Wei Y, Wong CC *et al.* Genetic and epigenetic associations of MAOA and NR3C1 with depression and childhood adversities. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013; **16**: 1513–1528.
 94. Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M, Grunau R, Misri S, Devlin AM. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics* 2008; **3**: 97–106.
 95. Perroud N, Paoloni-Giacobino A, Prada P *et al.* Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: A link with the severity and type of trauma. *Transl. Psychiatry* 2011; **1**: e59.
 96. Tyrka AR, Price LH, Marsit C, Walters OC, Carpenter LL. Childhood adversity and epigenetic modulation of the leukocyte glucocorticoid receptor: Preliminary findings in healthy adults.

PLoS ONE 2012; **7**: e30148.

97. Kang HJ, Kim JM, Lee JY *et al.* BDNF promoter methylation and suicidal behavior in depressive patients. *J. Affect. Disord.* 2013; **151**: 679–685.
98. Beach SR, Brody GH, Todorov AA, Gunter TD, Philibert RA. Methylation at SLC6A4 is linked to family history of child abuse: An examination of the Iowa Adoptee sample. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2010; **153b**: 710–713.
99. Kang HJ, Kim JM, Stewart R *et al.* Association of SLC6A4 methylation with early adversity, characteristics and outcomes in depression. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry* 2013; **44**: 23–28.
100. Ouellet-Morin I, Wong CC, Danese A *et al.* Increased serotonin transporter gene (SERT) DNA methylation is associated with bullying victimization and blunted cortisol response to stress in childhood: A longitudinal study of discordant monozygotic twins. *Psychol. Med.* 2013; **43**: 1813–1823.
101. Vijayendran M, Beach SR, Plume JM, Brody GH, Philibert RA. Effects of genotype and child abuse on DNA methylation and gene expression at the serotonin transporter. *Front. Psychiatry* 2012; **3**: 55.
102. Alisch RS, Chopra P, Fox AS *et al.* Differentially methylated plasticity genes in the amygdala of young primates are linked to anxious temperament, an at risk phenotype for anxiety and depressive disorders. *J. Neurosci.* 2014; **34**: 15548–15556.
103. Schraut KG, Jakob SB, Weidner MT *et al.* Prenatal stress-induced programming of genome-wide promoter DNA methylation in 5-HTT-deficient mice. *Transl. Psychiatry* 2014; **4**: e473.
104. Murphy TM, O'Donovan A, Mullins N, O'Farrelly C, McCann A, Malone K. Anxiety is associated with higher levels of global DNA methylation and altered expression of epigenetic and interleukin-6 genes. *Psychiatr. Genet.* 2015; **25**: 71–78.
105. Shimada-Sugimoto M, Otowa T, Miyagawa T, *et al.* Epigenome-wide association study of DNA methylation in panic disorder. *Clinical Epigenetics.* 2017;9:6. doi:10.1186/s13148-016-0307-1.
106. Lou S, Lee HM, Qin H, Li JW, Gao Z, Liu X, Chan LL, Kl Lam V, So WY, Wang Y, *et al.* Whole-genome bisulfite sequencing of multiple individuals reveals complementary roles of promoter and gene body methylation in transcriptional regulation. *Genome Biol.* 2014;15(7):408.
107. Schosser A, Kasper S (2009) The role of pharmacogenetics in the treatment of depression and anxiety disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 24:277–288
108. Gottschalk MG, Domschke K. Genetics of generalized anxiety disorder and related traits. *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2017;19(2):159-168.
109. Lenze EJ, Goate AM, Nowotny P, *et al.* Relation of serotonin transporter genetic variation to efficacy of escitalopram for generalized anxiety disorder in older adults. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30(6):672- 677.
110. Lohoff FW, Narasimhan S, Rickels K. Interaction between polymorphisms in serotonin transporter (*SLC6A4*) and serotonin receptor 2A (*HTR2A*) genes predict treatment response to venlafaxine XR in generalized anxiety disorder. *Pharmacogenomics J.* 2013;13(5):464-469.
111. Lohoff FW, Aquino TD, Narasimhan S, Multani PK, Etemad B, Rickels K. Serotonin receptor 2A (*HTR2A*) gene polymorphism predicts treatment response to venlafaxine XR in generalized anxiety disorder. *Pharmacogenomics J.* 2013;13(1):21-26.
112. Narasimhan S, Aquino TD, Multani PK, Rickels K, Lohoff FW. Variation in the catechol-O-methyltransferase (*COMT*) gene and treatment response to venlafaxine XR in generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res.* 2012;198(1):112-115.
113. Saung WT, Narasimhan S, Lohoff FW. Lack of influence of *DAT1* and *DRD2* gene variants on antidepressant response in generalized anxiety disorder. *Hum Psychopharmacol.*

2014;29(4):316-321.

114. Narasimhan S, Aquino T, Hodge R, Rickels K, Lohoff F. Association analysis between the Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and treatment response to venlafaxine XR in generalized anxiety disorder. *Neuroscience letters* 2011;503(3):200-202.
115. Perlis RH, Fijal B, Dharia S, Houston JP. Pharmacogenetic investigation of response to duloxetine treatment in generalized anxiety disorder. *Pharmacogenomics J.* 2013;13(3):280-285.
116. Stein MB, Seedat S, Gelernter J (2006). Serotonin transporter gene promoter polymorphism predicts SSRI response in generalized social anxiety disorder. *Psychopharmacology* 187:68–72.
117. Caldirola, Daniela & Perna, Giampaolo. (2015). Is there a role for pharmacogenetics in the treatment of panic disorder. *Pharmacogenomics*. 16. 1-4. 10.2217/pgs.15.66.
118. Perna G, Favaron E, Di Bella D, Bussi R, Bellodi L. Antipanic efficacy of paroxetine and polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *Neuropsychopharmacology* 30(12), 2230–2235 (2005).
119. Saeki Y, Watanabe T, Ueda M *et al.* Genetic and pharmacokinetic factors affecting the initial pharmacotherapeutic effect of paroxetine in Japanese patients with panic disorder. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 65(7), 685–691 (2009)
120. Ishiguro S, Watanabe T, Ueda M *et al.* Determinants of pharmacodynamic trajectory of the therapeutic response to paroxetine in Japanese patients with panic disorder. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 67(12), 1213–1221 (2011)
121. Kim W, Choi YH, Yoon KS, Cho DY, Pae CU, Woo JM. Tryptophan hydroxylase and serotonin transporter gene polymorphism does not affect the diagnosis, clinical features and treatment outcome of panic disorder in the Korean population. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 30(8), 1413–1418 (2006).
122. Yevtushenko OO, Oros MM, Reynolds GP. Early response to selective serotonin reuptake inhibitors in panic disorder is associated with a functional 5-HT1A receptor gene polymorphism. *J. Affect. Disord.* 123(1–3), 308–311 (2010).
123. Woo JM, Yoon KS, Choi YH, Oh KS, Lee YS, Yu BH. The association between panic disorder and the I/I genotype of catechol-O-methyltransferase. *J. Psychiatr. Res.* 38(4), 365-370 (2004)
124. Chiara Fabbri, Concetta Crisafulli, Marco Calabrò, Edoardo Spina & Alessandro Serretti (2016): Progress and prospects in pharmacogenetics of antidepressant drugs, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*
125. Fabbri C, Di Girolamo G, Serretti A. Pharmacogenetics of antidepressant drugs: an update after almost 20 years of research. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2013; 162B: 487-520.
126. Ma Y, Li B, Wang C, et al. Allelic variation in 5-HTTLPR and the effects of citalopram on the emotional neural network. *Br J Psychiatry* 2015; 206: 385-92.
127. Porcelli S, Fabbri C, Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22: 239- 58.
128. Qesseveur G, Petit AC, Nguyen HT, et al. Genetic dysfunction of serotonin 2A receptor hampers response to antidepressant drugs: A translational approach. *Neuropharmacology* 2016; 105: 142-153.
129. Lin JY, Jiang MY, Kan ZM, et al. Influence of 5-HT2A genetic polymorphisms on the efficacy of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2014; 168: 430-8.

130. Vermeer H, Hendriks-Stegeman BI, van der Burg B, et al. Glucocorticoid-induced increase in lymphocytic FKBP51 messenger ribonucleic acid expression: a potential marker for glucocorticoid sensitivity, potency, and bioavailability. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 277-84.
131. Binder EB, Salyakina D, Lichtner P, et al. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nat Genet* 2004; 36: 1319-25.
132. Niitsu T, Fabbri C, Bentini F, et al. Pharmacogenetics in major depression: a comprehensive meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 45: 183-94.
133. Ruiz-Velasco V, Ikeda SR. A splice variant of the G protein beta 3-subunit implicated in disease states does not modulate ion channels. *Physiol Genomics* 2003; 13: 85-95.
134. Hu Q, Zhang SY, Liu F, et al. Influence of GNB3 C825T polymorphism on the efficacy of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord* 2014; 172C: 103-109.
135. Glatt CE, Lee FS. Common Polymorphism in the Age of Research Domain Criteria (RDoC): Integration and Translation. *Biol Psychiatry* 2016; 79: 25-31.
136. Govindarajan A, Rao BS, Nair D, et al. Transgenic brain-derived neurotrophic factor expression causes both anxiogenic and antidepressant effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 13208-13.
137. Manolopoulos VG. Pharmacogenomics and adverse drug reactions in diagnostic and clinical practice. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 801-14.
138. Porcelli S, Fabbri C, Spina E, et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes and antidepressant metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7: 1101-15.
139. Gex-Fabry M, Eap CB, Oneda B, et al. CYP2D6 and ABCB1 genetic variability: influence on paroxetine plasma level and therapeutic response. *Ther Drug Monit* 2008;30(4):474-82
140. Murphy GM Jr, Kremer C, Rodrigues HE, et al. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry* 2003;160(10):1830-5
141. Gerstenberg G, Aoshima T, Fukasawa T, et al. Relationship between clinical effects of fluvoxamine and the steady-state plasma concentrations of fluvoxamine acid in Japanese depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;167(4):443-8
142. Serretti A, Calati R, Massat I, et al. Cytochrome P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 genes are not associated with response and remission in sample of depressive patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2009;24(5):250-6
143. Zourkova A, Hadasova E. Paroxetine-induced conversion of cytochrome P450 2D6 phenotype and occurrence of adverse effects. *Gen Physiol Biophys* 2003;22(1):103-13
144. Tsai MH, Lin KM, Hsiao MC, et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes influence metabolism of the antidepressant escitalopram and treatment response. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 537-46.
145. Kawanishi C, Lundgren S, Agren H, et al. Increased incidence of CYP2D6 gene duplication in patients with persistent mood disorders: ultrarapid metabolism of antidepressants as a cause of nonresponse. A pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59: 803-7.
146. Rau T, Wohlleben G, Wuttke H, et al. CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants-a pilot study. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 386-93.
147. Iwai M, Maruo Y, Ito M, et al. Six novel UDP-glucuronosyltransferase (UGT1A3) polymorphisms with varying activity. *J Hum Genet* 2004; 49: 123-8.
148. Mori A, Maruo Y, Iwai M, et al. UDP-glucuronosyltransferase 1A4 polymorphisms in a

- Japanese population and kinetics of clozapine glucuronidation. *Drug Metab Dispos* 2005; 33: 672-5.
149. Fowler S, Kletzl H, Finel M, et al. A UGT2B10 splicing polymorphism common in african populations may greatly increase drug exposure. *J Pharmacol Exp Ther* 2015; 352: 358-67.
 150. Fabbri C, Serretti A. Pharmacogenetics of major depressive disorder: top genes and pathways toward clinical applications. *Curr Psychiatry Rep* 2015; 17: 50.
 151. Uhr M, Tontsch A, Namendorf C, et al. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron* 2008; 57: 203-9.
 152. Sarginson JE, Lazzeroni LC, Ryan HS, et al. ABCB1 (MDR1) polymorphisms and antidepressant response in geriatric depression. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20: 467-75.
 153. Breitenstein B, Bruckl TM, Ising M, et al. ABCB1 gene variants and antidepressant treatment outcome: A meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2015; 168B: 274-83.
 154. Uher R, Perroud N, Ng MY, et al. Genome-wide pharmacogenetics of antidepressant response in the GENDEP project. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 555-64.
 155. Garriock HA, Kraft JB, Shyn SI, et al. A genomewide association study of citalopram response in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 133-8.
 156. Ising M, Lucae S, Binder EB, et al. A genomewide association study points to multiple loci that predict antidepressant drug treatment outcome in depression. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 966-75.
 157. O'Dushlaine C, Ripke S, Ruderfer DM, et al. Rare copy number variation in treatment-resistant major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2014; 76: 536-41.
 158. Tansey KE, Rucker JJ, Kavanagh DH, et al. Copy number variants and therapeutic response to antidepressant medication in major depressive disorder. *Pharmacogenomics J* 2014; 14: 395-9.
 159. Myung W, Kim J, Lim SW, et al. A genome-wide association study of antidepressant response in Koreans. *Transl Psychiatry* 2015; 5: e633.
 160. Biernacka JM, Sangkuhl K, Jenkins G, et al. The International SSRI Pharmacogenomics Consortium (ISPC): a genome-wide association study of antidepressant treatment response. *Transl Psychiatry* 2015; 5: e553.
 161. Sasayama D, Hiraishi A, Tatsumi M, et al. Possible association of CUX1 gene polymorphisms with antidepressant response in major depressive disorder. *Pharmacogenomics J* 2013; 13: 354-8.
 162. Wong ML, Dong C, Flores DL, et al. Clinical outcomes and genome-wide association for a brain methylation site in an antidepressant pharmacogenetics study in Mexican Americans. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 1297-309.
 163. Uher R, Ripke S, Muller-Myhsok B, et al. Association of a brain methylation site with clinical outcomes in depression does not replicate across populations. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 395-7.
 164. Tammiste A, Jiang T, Fischer K, et al. Whole-exome sequencing identifies a polymorphism in the BMP5 gene associated with SSRI treatment response in major depression. *J Psychopharmacol* 2013; 27: 915-20.
 165. Hunter AM, Leuchter AF, Power RA, et al. A genome-wide association study of a sustained pattern of antidepressant response. *J Psychiatr Res* 2013; 47: 1157-65.
 166. Fabbri C, Crisafulli C, Gurwitz D, et al. Neuronal cell adhesion genes and antidepressant response in three independent samples. *Pharmacogenomics J* 2015; 15: 538-48.
 167. Fabbri C, Marsano A, Albani D, et al. PPP3CC gene: a putative modulator of antidepressant

- response through the B-cell receptor signaling pathway. *Pharmacogenomics J* 2014; 14: 463-72.
168. GENDEP Investigators, MARS Investigators, STAR*D Investigators. Common genetic variation and antidepressant efficacy in major depressive disorder: a meta-analysis of three genome-wide pharmacogenetic studies. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 207-17.
169. Tansey KE, Guipponi M, Hu X, et al. Contribution of common genetic variants to antidepressant response. *Biol Psychiatry* 2013; 73: 679-82.
170. Cattaneo A, Gennarelli M, Uher R, et al. Candidate genes expression profile associated with antidepressants response in the GENDEP study: differentiating between baseline 'predictors' and longitudinal 'targets'. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 377-85.
171. Lopez JP, Mamdani F, Labonte B, et al. Epigenetic regulation of BDNF expression according to antidepressant response. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 398-9.
172. Rojas PS, Fritsch R, Rojas RA, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and glucocorticoid receptor levels in lymphocytes as markers of antidepressant response in major depressive patients: a pilot study. *Psychiatry Res* 2011; 189: 239-45.
173. Mamdani F, Berlim MT, Beaulieu MM, et al. Gene expression biomarkers of response to citalopram treatment in major depressive disorder. *Transl Psychiatry* 2011; 1: e13.
174. Hennings JM, Uhr M, Klengel T, et al. RNA expression profiling in depressed patients suggests retinoid-related orphan receptor alpha as a biomarker for antidepressant response. *Transl Psychiatry* 2015; 5: e538.
175. Belzeaux R, Bergon A, Jeanjean V, et al. Responder and nonresponder patients exhibit different peripheral transcriptional signatures during major depressive episode. *Transl Psychiatry* 2012; 2: e185.
176. Guilloux JP, Bassi S, Ding Y, et al. Testing the predictive value of peripheral gene expression for nonremission following citalopram treatment for major depression.