

Tartu Ülikool
Psühholoogia Instituut

Heidy Õunapuu

SEROTONIINI TRANSPORTERI GEENI PROMOOTERI PIIRKONNA POLÜMORFISMI JA
KESKKONNA KOOSMÕJU ALKOHOLITARBIMISELE VARASES TÄISKASVANUEAS

Magistritöö

Juhendaja: Triin Kurrikoff, PhD

Läbiv pealkiri: 5-HTTLPR, stress ja alkoholitarbimine

Tartu 2013

SEROTONIINI TRANSPORTERI GEENI PROMOOTERI PIIRKONNA POLÜMORFISMI JA
KESKKONNA KOOSMÕJU ALKOHOLITARBIMISELE VARASES TÄISKASVANUEAS

Sisukokkuvõte

Eesmärk: Uurida serotoniini transporterite geeni promooteri piirkonna polümorfismi (5-HTTLPR) ja stressitekitavate elusündmuste koosmõju noorte täiskasvanute alkoholitarbimisele.

Meetod: Uuring teostati Eesti Laste Isiksuse, Käitumise ja Tervise Uuringu (ELIKTU) vanema kohordi valimi ($N= 540$) andmetel, keda esmakordselt uuriti aastatel 1998/99. Uuritavaid genotüüpiseeriti trialleelsest klassifikatsioonist lähtuvalt. 18-aasta vanuselt (2001.a) koguti andmeid peresuhetes esineva alavääristamise kohta Tartu Peresuhete Küsimustikuga. Uuringu kolmandas etapis (2008.a), kui invidiidid olid 25-aastased, koguti andmeid alkoholitarbimise ja stressitekitavate elusündmuste kohta enesekohastel küsimustikel.

Tulemused: 5-HTTLPR-il ja stressitekitaval keskkonnal ilmnes statistiliselt oluline koosmõju alkoholitarbimise käitumisele. S/S genotüüp koos rohkema väärkohtlemisega noorukieas omas statistiliselt olulist koosmõju naiste alkoholi esmatarbimise vanusele. Vastupidiselt, meestel omas L/L ja S/L genotüüp ja noorukieas esinenud väärkohtlemise tase statistiliselt olulist koosmõju alkoholi esmatarbimise vanusele. S/L genotüübiga invidiidid, kellel on viimase aasta jooksul esinenud palju stressitekitavaid elusündmusi tarbisid suuremas koguses alkoholi viimase nädala lõikes võrreldes sama genotüübiga invidiididega, kellel stressitekitavaid elusündmusi oli esinenud vähe või üldse mitte.

Järeldus: 5-HTTLPR genotüübi ja stressitekitava keskkonna koosmõju on erinev olenavalt arengu erinevates etappides ja soost.

Märksõnad: *Alkoholitarbimine, serotoniini transporter geen, stressitekitavad elusündmused, noored täiskasvanud, peresuhted noorukieas, väärkohtlemine, alkoholi esmatarbimise vanus.*

SEROTONIN TRANSPORTER PROMOTER POLYMORPHISM AND ENVIRONMENTAL INTERACTION EFFECT ON ALCOHOL CONSUMPTION IN EARLY ADULTHOOD

Abstract

Objective: To investigate serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and stressful life events interaction effect on alcohol consumption in early adulthood.

Methods: The investigation was conducted on the older cohort ($N=540$) data from Estonian Children Personality Behaviour and Health Study (ECPBHS). Participants were first examined in 1998/99 and genotyped for the triallelic 5-HTTLPR. The data of maltreatment occurring in family relationships was collected with the Questionnaire of Tartu Family Relations at the age of 18 (year 2001). The data of alcohol consumption and stressful life events was collected with self-report questionnaires in the third stage of the study (year 2008), when participants were 25 years old.

Results: Statistically significant 5-HTTLPR and stressful environment interaction effect emerged on the behaviour of alcohol consumption. S/S genotype together with greater maltreatment in adolescence had statistically significant interaction effect on the women's age of primary consumption. On the contrary, L/L and S/L genotype and the level of maltreatment present in adolescence had statistically significant interaction effect on men's age of primary consumption. Individuals with S/L genotype, who had experienced a number of stressful life events, consumed larger amounts of alcohol in a week than individuals with fewer or no stressful life events holding the same genotype.

Conclusion: 5-HTTLPR genotype and stressful environmental interaction effect is often different depending on their gender and different stages of development.

Keywords: *Alcohol use, serotonin transporter gene, stressful life events, early adulthood, family relations, maltreatment, age at first drink.*

Sissejuhatus

Alkohol on läbi aegade püsinud maailmas enim tarbitud psühhoaktiivse aienena, mistõttu selle liigtarbimine on olnud tähelepanu all juba aastasadu. Kuigi alkoholarbimist on pikalt uuritud ja selle vastaseid kampaaniaid ja ennetusprogramme välja töötatud, on alkoholi liigtarbimisega kaasnevad kahjud laiaulatuslikud. Alkoholarbimine on Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) (2011) andmetel maailmas suuruselt kolmas riskitegur haiguste ja puude tekkes. Keskmise sissetulekuga riikides, kuhu kuulub ka Eesti, on see isegi suurim riskitegur. Alkohol on 60 tüüpi haiguste ja vigastuste põhjuslikuks teguriks ning 4% surmaga lõppenud juhtumitest maailmas on tingitud alkoholist, mida on rohkem kui HIV/AIDS-i, vägivalla ja tuberkuloosiga seotud surmajuhtumid (WHO, 2011). Eestis ja ka teistes Põhjamaades kasvasid 2011.aasta majanduskasvu taastumise ja elanike sissetulekute tõusuga ka alkoholarbimine ning sellega kaasnevad kahjud (Eesti Konjunktuuriinstituut, 2012). Eestis tarbiti 2011. aastal keskmiselt 10,2 liitrit 100% alkoholi elaniku kohta (2010. aastal tarbiti Eestis keskmiselt 9,6 liitrit ja 2005. aastal maailmas 6,13 liitrit), mis on rohkem, kui põhjapoolsetes naaberriikides (Eesti Konjunktuuriinstituut, 2012; WHO, 2011). Alkoholiga otseselt seotud haigustest ja häiretest on Eestis enim levinud alkoholi tarvitamisest tingitud psüühika- ja käitumishäired ning maksa alkoholitõbi ning 2011 a. alkoholiga seotud haiguste ravikulud koos ravimihüvitistega olid Eestis kokku 2,3 miljonit eurot (Eesti Konjunktuuriinstituut, 2012). Naiste hulgas kasvas 2011. aastal oluliselt alkoholi tarvitamisest tingitud psüühika- ja käitumishäirete tõttu saanud surmajuhtumite arv (Eesti Konjunktuuriinstituut, 2012).

Alkoholarbimist on seostatud paljude erinevate keskkondlike ja geneetiliste teguritega. Käesolevas töös analüüsitakse stressi tekitavate elusündmuste, hilises noorukieas peresuhetes esinenud väärkohtlemise, alkoholi esmatarvitamise vanuse ja serotoniini transporter geeni seoseid alkoholarbimise ja alkoholi tarvitamisest tingitud häire diagnoosiga.

Indiviidid, kelle esmakokkupuude alkoholiga toimub varem, tarbivad varases täiskasvanueas rohkem alkoholi (Lee, Young-Wolff, Kendler, ja Prescott, 2012; Buchmann jt, 2009; Pitkänen, Kokko, Lyyra ja Pulkkinen, 2005). Alkoholarbimine (vähemalt pool annust ja rohkem) enne 14. eluaastat suurendab riski alkoholi sõltuvuse arenemiseks kuni 40% (Grant ja

5-HTTLPR, stress ja alkoholarbimine

Dawson, 1997; DeWit, Adlaf, Offord ja Ogborne, 2000). Samas on leitud, et väga varajane algus (enne 11. eluaastat) oluliselt sõltuvuse kujunemise riski ei suurenda (DeWit, Adlaf, Offord, Ogborne, 2000). Kokkupuude alkoholiga varajases teismeeas on seotud joomise sageduse, koguste, ainetega seotud häirete ning emotsionaalsete, vaimsete ja psühhosomaatiliste probleemide tõenäosuse suurenemisega (viidatud Barr, Schwandt, Newman ja Higley, 2004). Puudub selgus selles, mis on varajase joomisega alustamise ja hilisema joomiskäitumise seoste alusmehhanismideks (Lee, Young-Wolff, Kendler ja Prescott, 2012; Buchmann jt, 2009). Osad autorid on arvanud, et varajase alkoholarbimise tagajärjed ilmnevad siis, kui inividid on kahekümnendates, kolmekümnendates (Barri, Schwandti, Newman ja Higley, 2004). Loomadel tehtud katsed on samuti kinnitanud varajase joomise alguse ja täiskasvanueas suurenenud joomiskäitumise vahelisi seoseid järeldades, et varane kokkupuude alkoholiga võib vallandada bioloogilisi muutusi, mis hilisemas elus muudab tundlikumaks problemaatilise alkoholarbimise suhtes (viidatud Lee, Young-Wolff, Kendler ja Prescott, 2012).

Väärkohtlemist varases lapseas, kui ka noorukieas on seostatud probleemse alkoholarbimisega vahetult noorukieas, kui ka noores täiskasvanueas (Enoch, 2011; Shin, Miller ja Teicher, 2013). Hiljutine longituud-uuring kinnitas, et joomingute sagedus väärkoheldud lastel tipneb noores täiskasvanueas (Shin, Miller ja Teicher, 2013). Põhjuslike seoste väitmiseks ei ole aga hetkel veel piisavalt tõendeid (Schuck ja Widom, 2001), kuna varasemad uuringud on väärkohtlemist erinevalt kategoriseerinud (või üldse mitte kategoriseerinud) ja sageli ei ole mõõdetud intsidentide sagedust ja tõsidust, mis omavad olulist rolli (Shin, Miller ja Teicher, 2013).

Kuigi selgeks on saanud, et alkoholi pinge maandamise mõju ei ole ainus põhjus, miks juuakse, on selle vaatenurga alt lähenejad alkoholarbimist vaadanud kui stressi regulatsiooni meetodit (Veenstra, Lemmens, Friesema ja Garretsen, 2006). Hoolimata sellest, et stressirohkete elusündmuste ja alkoholarvitamise vahelisi seoseid on pikalt uuritud, puudub ühtne seisukoht. Kuna alkoholarbimise kontrolli mõjutavad paljud tegurid, siis on vähe tõenäoline, et üks mudel on seotud alkoholarbimisega kõikides tingimustes. Tõenäolisem on see, et mõni mudel võib olla seotud alkoholi tarvitamisega kindlates tingimustes või kindlal populatsioonil (nt stressi roll alkoholi tarvitamise kontrollis noorukieas) (Pohorecky, 1991). Kui arvesse võtta, milliste stressi

5-HTTLPR, stress ja alkoholarbimine

tekitavate sündmustega tegu on, siis eri liiki sündmused mõjutavad tava-populatsioonis alkoholarbimist erinevalt (Veenstra, Lemmens, Friesema ja Garretsen, 2006). Alkoholarbimist suurendasid näiteks kuriteo ohvriks langemine, kuid lahutus ja rahalised probleemid andsid erinevates uuringutes vastuolulisi tulemusi, sageli olenevalt soost (Veenstra, Lemmens, Friesema ja Garretsen, 2006). Hilisem uuring on välja toonud, et kuigi ka varajase ebaõnne olemasolu on täiskasvanuea alkoholarbimises oluline, siis käesolevate stressirohkete sündmuste mõju on esilekerkivam (Laucht jt, 2009). Viimati nimetatud autorid püstitasid hüpoteesi, et varajasest stressist tingitud neurobioloogilised muutused võivad muuta vastuvõtlikuks häire arengu suhtes, kuid lisanduv stress võib soodustada häire algust (Laucht jt, 2009).

Alkoholarbimist on seostatud serotoniini taseme aktiivsusega (Feinn, Nellissery, Kranzler, 2005; Barr, Schwandt, Newman ja Higley, 2004; Johnson, 2000) ning palju tähelepanu on pööratud serotonergilisele transmissioonile kui alkoholi psühhoaktiivse mõju vahendajale ja alkoholismi haavatavuse potentsiaalsele toetajale (Laucht jt, 2009). Serotoniini funktsioneerimise regulatsioonil ajus on oluline roll serotoniini transporteril (5-HTT), mistõttu seda valku kodeeriv geen on üks peamine kandidaatgeen alkoholismi geneetilistes uuringutes (Laucht jt, 2009; Feinn, Nellissery, Kranzler, 2005; Barr, Schwandt, Newman ja Higley, 2004). Inimese 5-HTT on kodeeritud SLC6A4 geeni poolt, mis asub 17. kromosoomi pikal õlal (17q11.1-17q12). Geeni lookus jaguneb bialleelseks polümorfismiks promooteri piirkonnas, mis koosneb kahest alleelist - lühike (S) ja pikk (L). Homosügootidel on geenid identsed alleelid, heterosügootidel erinevate omadustega alleelid. Lühikeses (S) alleelis on elemente korratud 14 korda ja pikas (L) 16 korda. Olemasolevast genotüübist sõltub serotoniini tagasihaarde efektiivsus. Alleelid mõjutavad serotoniini transporterit erinevalt (Lesch jt, 1996; Heils jt, 1996). Lühikese variandi (S alleeli) esinemine on seotud väiksema serotoniini tagasihaardega. Kirjeldatud on ka teisi vähem levinud allelele, üks tuleneb A/G vahetusest L-alleelis, mis on ekspressioonis samaväärne S-alleeliga. S ja Lg alleeli grupeerimine genotüübi efekti testimisel on asjakohane, kuna on põhjust arvata, et A/G vahetuse arvesse võtmine L-alleeli siseselt võib märkimisväärselt mõjutada geeni ja keskkonna koosmõju uuringute tulemusi (Chorbov jt, 2007; Laucht jt, 2009). Kõrget etanoolitaluvust on nooremate kui 26 aastaste indiviidide hulgas seostatud S-alleeliga (Türker jt, 1998). Kolledžitudengitel läbiviidud uuringutega on leitud, et S/S genotüübiga invidiidid tarbivad korruga ohtralt alkoholi ja joovad ennast sagedamini purju kui L/L genotüübiga tudengid

5-HTTLPR, stress ja alkoholarbimine

(Herman, Philbeck, Vasilopoulos ja Depetrillo, 2003). 5-HTT geeni S-alleeli esinemist tava-populatsioonis on seostatud suurema alkoholarbimisega (Guo, Wilhelmsen ja Hamilton, 2007; Munafò, Lingford-Hughes, Johnstone ja Walton, 2005) ning geeni ja soo koosmõju arvesse võtmisel on kinnitust leidnud S-alleeliga meeste ja S/L genotüübiga naiste kõrgem alkoholi tarbimine (Munafò, Lingford-Hughes, Johnstone ja Walton, 2005). Noorukieas genotüübiti alkoholarbimises erinevusi aga ei ilmnenud (Guo, Wilhelmsen ja Hamilton, 2007) Reesusmakaakidega uuringutest leiti, et noorukieas ja varases täiskasvanueas ahvid, kes olid S-alleeli kandjad, eelistasid rohkem alkoholi tarbida kui L/L genotüübiga loomad (Barr, Schwandt, Newman ja Higley, 2004). Serotoniini transporter geeni polümorfismi piirkonna (5-HTTLPR) alleelide ja alkoholi sõltuvuse vahelise seose uuringud on andnud mittekooskõlalisi tulemusi. Meta-analüüsid on leidnud, et S-alleeli esinemine 5-HTTLPR-is suurendab riski alkoholi sõltuvuse diagnoosi olemasoluks (McHugh, Hofmann, Asnaani, Sawyer ja Otto, 2010) isegi kuni 18% võrra (Feinn, Nellissery ja Kranzler, 2005). Samas ei saa tähelepanuta jätta, et varasemas meta-analüüsis (Feinn, Nellissery ja Kranzler, 2005) 19 valimist viis andsid vastandliku tulemuse ning erinevatel valimitel kaasnesid erisuguseid kliinilisi tunnuseid (Laucht jt, 2009). Sõltlastel on suuremat S-alleeli esinemissageduse tendentsi kinnitatud teise tüübi¹ hulgas (Hallikainen jt, 1999). Vastupidiselt on Johnsoni (2000) hüpoteesi kohaselt varajane alkoholism seotud L/L genotüübiga, sest see on seotud vähenenud serotonergilise funktsioneerimisega.

Vasturääkivus varasemates uuringutes võib olla tingitud sellest, et 5-HTTLPR-i efekt on sõltuv keskkonna faktoritest (Laucht jt, 2009). Paljud uurijad on arvanud, et 5-HTT genotüübi mõju võib vahendada stressirohkete kogemuste olemasolu. Näiteks Caspi koos oma kaasuurijatega (2003) uuris esmakordselt stressirohkete elusündmuste ja 5-HTTLPR-i koosmõju depressioonile. Tulemused näitasid, et elusündmuste mõju depressiooni sümptomitele oli oluliselt suurem S-alleeli kandjatel kui L-alleeli homosügootidel. Ka hiljuti avaldatud meta-analüüs (Karg, Burmeister, Shedden ja Sen, 2011), mis hõlmab enamuse Caspi jt (2003) poolt algatatud teemat kajastavatest artiklitest kinnitas, et 5-HTTLPR vahendab stressi ja depressiooni vahelist seost. Indiviididel, kes puutuvad juba noorelt kokku psühhosotsiaalsete stressoritega, on suurem

¹ Cloninger (1987) on alkoholi kuritarvitajad jaotanud kaheks tüübiks. Tema jaotuse kohaselt moodustavad suurema osa esimest tüüpi alkohoolikud, kellele on iseloomulik hilisem algus (pärast 25.eluaastat), murelik iseloom, kõrge premeerimis-vajadus ja pahanduste vältimine ning madal elamustejanu. Teisele tüübile on iseloomulik varane algus (enne 25.eluaastat), nad on impulsiivsemad ja agressiivsemad, neil puudub empaatia ja kaastunne. Cloninger (1995) on teist tüüpi alkohoolikuid seostatnud serotonergilise defitsiidiga

5-HTTLPR, stress ja alkoholarbimine

risk ärevuseks ja depressiooniks, mis on riski-faktorid ka alkoholismile (Barr, Schwandt, Newman ja Higley, 2004.) Meta-analüüsis leidis kinnitust, et S-alleeli esinemine oli märgatavalt kõrgem alkohoolikute hulgas, kellel oli kaasnev psühhopaatoloogia (Feinn, Nellissery ja Kranzler, 2005). Enamus olemasolevatest geeni ja stressitekitava keskkonna koosmõju uuringutest mitte-kliiniliste valimite peal on läbiviidud noorukitel ja kolledžitudengitel. Noorukite uuringust (Nilsson jt, 2005) on selgunud, et 5-HTTLPR L/S genotüübi esinemine koos halbade või neutraalsete peresuhetega suurendab 12- 14 korda riski korraga suurtes kogustes alkoholarbimiseks. Leitud on ka, et väärkoheldud lastel toimub esmane kokkupuude alkoholiga kaks aastat varem (pooltel neist juba 11 aasta vanuselt) kui kontrollgrupi lastel; varast esmakokkupuude riski suurendas veelgi S/L genotüübi esinemine (Kaufman jt, 2006). Vanematest sünnihetkel eemaldatud ja eakaaslastega kasvanud emased ahvid, kelle kokkupuude alkoholiga toimus varases noorukieas, näitasid suuremat alkoholarbimise määra võrreldes nendega, kelle esmakokkupuude alkoholiga toimus hiljem; kui arvestati ka geneetilisi muutujaid, siis ilmselt vastastikune toime S-alleeli ja kasvutingimuste vahel alkoholi eelistamisel emastel ahvidel kuid isastel mitte (Barr, Schwandt, Newman ja Higley, 2004). Kolledžitudengitel teostatud uuringud on aga andnud vastuolulisemaid tulemusi. Leitud on, et S-alleeli homosügootidel suurenes alkoholarbimine mingi negatiivse elusündmuse järel korduvalt, sealjuures L/L genotüübiga tudengitel ei olnud negatiivsed elusündmused suurenenud alkoholarbimisega seotud (Covault jt, 2006). Hilisem uuring kinnitas S-alleeli, stressitekitavate elusündmuste ja soo koosmõju alkoholarbimise ning joomingute sagedusele, kus erinevused ilmselt naistel (Kranzler jt, 2012). Vastupidiselt eelnevatele uuringutele on leitud ka genotüübi ja stressirohkete sündmuste koosmõju joomingute sagnemisele L/L ja L/S genotüübiga noormeestel (Laucht jt, 2009).

Alkoholarbimises on leitud erinevusi sõltuvalt geneetilistest ja keskkondlikest faktoritest, seetõttu on töö peamine eesmärk uurida geeni ja keskkonna võimalikke koosmõjusid alkoholarbimisele. Töös analüüsitakse ka keskkonnast ja genotüübist tingitud erinevusi alkoholarbimises ja alkoholi tarvitamisest tingitud häire diagnoosi kinnitust leidnud indiviidide hulgas. Kuna käesolevas töös on valimiks noored täiskasvanud tava-populatsioonist, keda varem ei ole selles kontekstis väga uuritud, siis varasematele sarnaste valimitega uuringutele toetudes püstitasin järgmised hüpoteesid:

5-HTTLPR, stress ja alkoholitarbimine

1. S-alleeliga invidiidid tarbivad sagedamini ja suuremates kogustes alkoholi, kui L/L genotüübiga invidiidid.
2. Genotüübil ja noorukieas esinenud peresisesel väärkohtlemisel on koosmõju alkoholi esmatarbimise vanusele- noored, kes on kogenud rohkem väärkohtlemist ja omavad riski alleeli (S-alleeli) puutuvad alkoholiga varem kokku, kui riski alleeliga vähese väärkohtlemisega invidiidid ja ilma riski alleelita rohkema väärkohtlemisega invidiidid.
3. Genotüübil ja stressirohkel keskkonnal on koosmõju alkoholi tarbimisele - S/S genotüübiga ja palju stressi kogenud invidiidid tarbivad rohkem alkoholi, kui L/L genotüübiga stressikogenud invidiidid.

Meetod

Valim

Valim moodustus Eesti Laste Isiksuse, Käitumise ja Terviseuuringu (ELIKTU) vanema vanuserühma invidiididest. Uuringusse kaasati algselt Tartu linna ja maakonna koolide õpilasi, keda esmakordselt uuriti aastatel 1998/99. Teine uuringulaine oli aastal 2001 ja kolmas aastal 2008. Esimese uuringuetapi algvalimi moodustasid 593 uuritavat. 2001. a osales algvalimist 400 noorukit ja lisandus 62 noorukit (keskmine vanus 18,4 aastat). Kolmanda etapi uuringus 2008.a osales 541 noort täiskasvanut: 230 meest ja 311 naist. Osavõtjate keskmine vanus oli 24,7 aastat (SD=0,7 aastat). Käesolevas töös on analüüsitud 540 inimese andmeid, kuna ühel osalejal olid olemas vaid genotüübi andmed ja seetõttu jäeti ta uuringust välja.

Genotüüpiseerimine

Genoomne DNA eraldamine perifeersest verest viidi läbi klassikalise väljasoolamise meetodil standardprotokolli alusel. Serotoniini transporteri polümorfse regiooni amplifikatsiooni reaktsioon viidi läbi 20 µl (mikroliiter) mahus, mis sisaldas 2.5mM MgCl₂-ga 5x HotFirepol BLEND segu (Solis Biodyne), 5% DMSO-d, 10xSolution S (Solis Biodyne), 380 µM praimereid (F: 5'- 6FAM - ATG CCA GCA CCT AAC CCC TAA TGT - 3', R: 5'- GGA CCG CAA GGT GGG CGG GA - 3') ja 10 -50 ng genoomset DNA-d. Amplifikatsioon viidi läbi kasutades Anchordoquy, McGeary, Liu, Krauteri ja Smoleni (2003) poolt väljatöötatud protokolli. Analüüsi

5-HTTLPR, stress ja alkoholarbimine

meetodi aluseks on amplifitseeritavate fragmentide pikkuste erinevus vastavalt antud polümorfsele alale sisalduvate korduste arvule. PCR produkti kontrolliti ABI PRISM 3130XL masinal (Applied Biosystems), mille läbiviimiseks segati eelnevalt 1 µl PCR produkti 10 µl Hi-Di formamiidi ja 0.25 µl fluoreseeruva märkega pikkusmarkeri Liz 500-ga.

SNP rs25531 genotüüpiseerimiseks viidi läbi restriksioonianalüüs. Selleks valmistati segu mahuga 10 µl, mis sisaldas 2 µl PCR produkti ja 8 µl restriksioonisegu [1 X restriksioonipuhvrit Tango ja restriктаasi MspI (lõppkontsentratsioon 4 U/ µl)]. Restriksioon viidi läbi PCR masinas 3 tundi 37 °C ja 20 minutit 65 °C juures. Restriksiooni saadused kontrolliti elektroforeesil kasutades ABI PRISM masinat, segades selleks eelnevalt 1 µl PCR produkti 10 µl Hi-Di formamiidi ja 0.25 µl fluoreseeruva märkega pikkusmarkeri Liz 500-ga.

Käesoleva töö analüüsides on kasutatud trialleelse genotüüpiseerimise andmeid, kus trialleelsed genotüübid muudeti bialleelsele kujule, vastavalt ekspresiooni tasemele. L_A/L_A on tähistatud L/L genotüübina, L_A/S ja L_A/L_G on tähistatud L/S genotüübina ning L_G/S ja L_G/L_G on tähistatud S/S genotüübina (Kurrikoff, Hiio, Täht, Veidebaum ja Harro, 2012). Lõplik genotüüpide sagedus terves valimis ja meeste ja naiste vahel eraldi on esitatud all olevas tabelis (Tabel 1.).

Tabel 1. 5-HTTLPR-i genotüübi esinemissagedused uuritud indiviidide hulgas (*N*) ning meeste ja naiste hulgas eraldi, lähtuvalt trialleelsest klassifikatsioonist.

	L/L genotüüb	S/L genotüüp	S/S genotüüp
<i>N</i>	171 (31,7%)	250 (46,3%)	119 (22%)
Mehed	74 (32,3%)	106 (46,3%)	49 (21,4%)
Naised	97 (31,2%)	144 (46,3%)	70 (22,5%)

Psühholoogilised mõõtevahendid

Alkoholarbimise uurimiseks kasutati valikvastustega enesekohast küsimustikku. Alkoholarbimise küsimustik (koostanud L. Merenäkk ja M. Harro, Tervishoiu Instituut, Tartu Ülikool), koosnes kaheksast valikvastusega väitest, millest käesolevasse töösse on kaasatud nelja

5-HTTLPR, stress ja alkoholarbimine

küsimuse andmed. Küsimustega koguti infot alkoholi esmatarbimise vanuse, viimase 30 päeva jooksul tarbitud alkoholi sageduse, viimase seitsme päeva tarbitud alkoholi koguste ja viimase aasta jooksul korraga suurtes kogustes tarbitud alkoholi sageduse kohta (Nt „Kui sageli Te olete viimasel 12 kuul joonud ühel joomiskorral ära 5 või üle 5 „annuse“ alkoholi?“). Korraga 5 või üle 5 „annuse“ alkoholarbimist on edaspidi käsitletud kui joominguid. Esmatarbimise vanusest arvestati analüüsides välja kaks tulemust - meeste hulgas miinimum vanus 3 a, naiste hulgas miinimum vanus 4 a, kuna sellises vanuses on ebatõenäoline, et alkoholi tarbitakse teadlikult ja see ei peegelda populatsiooni tegelikku alkoholarbimise käitumist. Osades analüüsides jaotati esmatarbimise vanus kaheks, kus varajaseks tarbimiseks loeti alkoholiga kokkupuudet enne 14. eluaastat.

Alkoholisõltuvuse ja kuritarvitamise kindlaks tegemiseks viidi uuritavatega 2008 aastal läbi M.I.N.I. 5.0.0. M.I.N.I. rahvusvaheline neuropsühhiaatiline intervjuu DSM-IV (Eesti versiooni koostanud Shlik J, Aluoja A, Kihl E, 1999) on struktureeritud lühiintervjuu põhiliste I telje psüühikahäirete hindamiseks vastavalt DSM-IV kriteeriumitele. Käesolevas töös on kasutatud M.I.N.I. 15 moodulist ühte -alkoholisõltuvuse ja kuritarvitamise moodulit, mille alla kuulub 12 väidet. Uuritavalt küsitud väidete arv sõltub eelnevalt antavast vastusest. M.I.N.I. eesmärgiks on käesoleva diagnoosi kinnitamine ja kaasuvate häirete täpsustamine. Vastuste tõlgendamine toimub vastavalt intervjuus toodud algoritmidele. Tulemus kas kinnitas häire esinemist või mitte. M.I.N.I. valiidsuse ja reliaabluse uuringud on teostatud võrreldes SCID-P ning CIDI intervjuudega. Võrreldes nende instrumentidega on M.I.N.I. arvestatavalt kõrged valiidsuse näitajad tunduvat lühema läbiviimise aja juures (Sheehan jt, 1998). M.I.N.I lühiintervjuus mõne häire diagnostilistele kriteeriumitele vastanutega viidi läbi ka SCID (*The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders*) intervjuu. Aja- ja ressursipuuduse tõttu kõiki M.I.N.I. põhjal diagnoositud indiviide SCID-ile ei kutsutud.

Osalejatel tuli vastata stressitekitavate elusündmuste enesekohasele küsimustikule. Loetelu koosnes 18 sündmusest, mille esinemist või mitte esinemist viimase aasta jooksul tuli kinnitada. Üksiksündmuste kokkuliitmisel moodustati üldskoor. Nagu ka Kurrikoff, Hiio, Täht, Veidebaum ja Harro (2012) uurimuses jäeti üldskoori moodustamisel välja väide „Lapse sünd“, kuna võrreldes teiste väidetega võib sündmuse stressimäär olla liialt soo-spetsiifiline.

Stressitekitavad elusündmused kategoriseeriti kaheks: suhetega seonduva ja suhetega mitte seonduvad stressitekitavad elusündmused (Kurrikoff, Hiio, Täht, Veidebaum ja Harro, 2012) (Tabel 2.). Saadud üldskoor jaotati andmete analüüsimiseks kaheks: vähe ja palju stressitekitavaid elusündmuseid. Palju stressitekitavaks loeti nelja ja enama sündmuse toimumine viimase aasta jooksul ja alakategooriate siseselt kahe või enama stressirohke elusündmuse esinemist.

Tabel 2. Stressitekitavate elusündmuste alakategooriad

Suhetega seonduvad stressitekitavad elusündmused	Suhetege mitte seonduvad stressitekitavad elusündmused
Lahutus või lahkuminek	Kallaletung
Usaldusisiku kaotamine	Suured rahalised probleemid
Tõsised abieluprobleemid või probleemid elukaaslasega	Tõsised elukohaga seotud probleemid
Tõsised probleemid lähedase või pereliikmega läbisaamisel	Raske haigus või vigastus
Lähedase või pereliikme tõsine isiklik kriis	Töökoha kaotus
Lähedase või pereliikme surm	Probleemid seadusega
Lähedase või pereliikme tõsine haigus	Röövimise ohvriks langemine
	Tõsised probleemid tööl
	Liiklusõnnetus
	Mõne muu õnnetuse üleelamine

Andmeid peresuhete kohta koguti Tartu Peresuhete Küsimustikuga (Paaver, Kurrikoff, Nordquist, Oreland ja Harro, 2008) teise uuringu-etapi vältel. Peresuhteid mõõdeti enesekohasel küsimustikul. 2001 a. kasutatud küsimustikus oli peresuhete alaskaalaid neli: Lähedus, Toetus, Alavääristamine, Vägivald. Käesolevas töös on kasutatud Alavääristamise ja Vägivalla alaskaalade andmeid. Nagu ka Paaveri, Kurrikoffi, Nordquisti, Orelandi ja Harro uuringus (2008) moodustati Vägivalla ning Alavääristamise faktoritest Väärkohtlemine peres. Väidete hindamine

toimus 4-pallisel astakskaalal: 1 - täiesti vale, 2 - pigem vale, 3 - pigem õige ja 4 - täiesti õige. Väärkohtlemise alaskaala tulemused jaotati mediaan tulemuse alusel kaheks: vähe ja palju väärkohtlemist.

Statistiline analüüs

Andmeid analüüsiti *SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 for Windows* programmiga. Alkoholarbimise ja stressitekitava keskkonna vaheliste seoste väljaselgitamiseks rakendati korrelatsioonianalüüsi. Tunnustevaheliste seoste leidmiseks (korrelatsioonianalüüsis) kasutati Spearmani korrelatsioonimaatriksit. Alkoholarvitamise erinevuste väljaselgitamiseks sõltuvalt soost, genotüübist, stressitekitavad keskkonnast või esmatarbimise vanusest kasutati kahe sõltumatu grupi korral Mann-Whitney U testi ja mitme grupi korral Kruskal-Wallise testi. Erinevuste väljaselgitamiseks alkoholarbimises genotüübi ja stressi taseme gruppide vahel moodustati kuus gruppi, mida võrreldi paarikaupa Mann-Whitney U testiga. Kuna paarikaupa võrdlustes leiti statistiliselt olulisi erinevusi, oli põhjendatud tegurite koosmõju määramiseks rakendada dispersioonanalüüsi üldistatud lineaarset mudelit (*GLM*). Statistiliselt oluliste mõjude ja koosmõjude järgselt võrreldi gruppe Fisheri LSD *post-hoc* testiga. Viimasel nädalal tarbitud alkoholi kogus teisendati ruutjuure võtmise rakendamisel, et tunnus vastaks normaaljaotusele. Alkoholarvitamisest tingitud häire diagnoosi seost soo, stressi, peresuhetes esinenud alaväärastamise või esmatarbimise vanuse vahel analüüsiti hii-ruut testiga. Erinevatele testidele vastanud indiviidide arv on esitatud allolevas tabelis (Tabel 3.).

Tabel 3. Küsimustikele vastanud indiviidide üldarv (*N*) ja vastanute arv sugude lõikes

	Alkoholi esma- tarbimise vanus	Viimasel nädalal tarbitud alkoholi kogus	Alkoholi- tarbimise sagedus viimasel kuul	Joomingute sagedus viimasel aastal	Väär- kohtlemine peresuhetes	Stressi- tekitavad elu- sündmused
<i>N</i>	490	539	526	509	341	540
Mehed	202	229	224	212	129	229
Naised	288	310	302	297	212	311

Tulemused

Erinevused alkoholitarbimises sugude vahel

Meeste esma-kokkupuude alkoholiga toimus varem, kui naistel ($U=23546$, $z=-3.64$, $p=.000$). Mehed olid siis keskmiselt 13,8 aastat vanad ja naised 14,6 aastat vanad. Nii meeste kui naiste hulgas oli kõige noorem alkoholi esmatarbija 6-aastne ja kõige vanem oli meeste hulgas 22-aastane ja naiste hulgas 21-aastane. Mehed tarbisid viimase seitsme päeva jooksul suuremates kogustes alkoholi ($U=19002$, $z=-9.29$, $p=.000$), viimase 30 päeva jooksul tarbisid sagedamini ($U=22976$, $z=-6.50$, $p=.000$) ja raporteerisid naistest sagedamini ka joominguid ($U=16787$, $z=-9.41$, $p=.000$) (Tabel 3.).

Tabel 4. Mediaan tulemused alkoholitarbimises olenevalt soost. *100% alkoholi

Tunnus	Mehed	Naised
Alkoholi esmatarbimise vanus	14. a ($Mdn=14$, $N=201$)	15.a ($Mdn=15$, $N=287$)
Tarbitud alkoholi kogus viimasel 7 päeval	130 g * ($Mdn=130$, $N=229$)	29,6 g * ($Mdn=29,6$, $N=310$)
Alkoholitarbimise sagedus viimasel 30 päeval	1-2 korda nädalas ($Mdn=4$, $N=224$)	Kokku 2-3 korda ($Mdn=3$, $N=302$)
Joomingute sagedus viimasel 12 kuul	Iga kuu vähemalt korra ($Mdn=3$, $N=212$)	Harvem, kui kord kuus ($Mdn=2$, $N=297$)

Alkoholitarbimise seosed stressitekitava keskkonna tunnuste ja alkoholi esmatarbimise vanusega

Korrelatsioonianalüüs näitas statistiliselt olulisi seoseid stressirohke keskkonna, esmatarbimise vanuse ja alkoholi tarbimiskäitumise vahel (Tabel 5.). Alkoholi esmatarbimise vanus on negatiivselt korreleeritud noores täiskasvanueas tarbitava alkoholi koguste ja sagedustega. Noorukieas raporteeritud väärkohtlemine oli positiivses seoses noores täiskasvanueas viimase nädala jooksul tarbitud alkoholi kogusega, kuid puudus seos viimasel kuul alkoholitarbimise sageduse ja viimasel aastal esinenud joomingute sagedusega. Stressirohked

5-HTTLPR, stress ja alkoholarbimine

elusündmused (ka nii suhetega kui mittesuhetega seonduvad) on positiivselt korreleeritud viimasel seitsmel päeval tarbitud alkoholi kogusega. Joomingute sagedus on positiivselt seotud suhetega mitte seonduvate stressirohkete elusündmustega. Viimase kuu jooksul esinenud alkoholarbimise sagedus ei olnud stressitekitava keskkonnaga seotud.

Tabel 5. Tunnuste vahelised korrelatsioonid (Spearmani rho)

		Alkoholi esmatarbimise vanus	Viimasel nädalal tarbitud alkoholi kogus	Viimase kuu alkoholi tarbimise sagedus	Viimasel aastal esinenud joomingute sagedus
Alkoholi esmatarbimise vanus	<i>Correlation Coefficient</i>		-,142**	-,153**	-,222**
	<i>Sig. (2-tailed)</i>		,002	,001	,000
	<i>N</i>		490	486	471
Väärkohtlemine noorukieas	<i>Correlation Coefficient</i>	-,093	,153**	,060	,108
	<i>Sig. (2-tailed)</i>	,103	,005	,280	,052
	<i>N</i>	306	341	332	323
Stressitekitavad elusündmused	<i>Correlation Coefficient</i>		,132**	,054	,109*
	<i>Sig. (2-tailed)</i>		,002	,216	,014
	<i>N</i>		539	526	509
Suhetega mitte seonduvad stressitekitavad elusündmused	<i>Correlation Coefficient</i>		,136**	,057	,122**
	<i>Sig. (2-tailed)</i>		,002	,193	,006
	<i>N</i>		539	526	509
Suhetega seonduvad stressitekitavad elusündmused	<i>Correlation Coefficient</i>		,089*	,029	,080
	<i>Sig. (2-tailed)</i>		,040	,507	,072
	<i>N</i>		539	526	509

** *Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).*

* *Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).*

Erinevused alkoholarbimises varases täiskasvanueas olenevalt alkoholi esmatarbimise vanusest noorukieas

Enne 14- eluaastat oli alkoholi esmakordselt proovinud 32,7% vastanutest. Varakult alkoholarbimisega alustanud uuritavad tarbisid viimasel seitsmel päeval rohkem alkoholi ($U=22188$, $z=-2.88$, $p=.004$), viimasel 30 päeval sagedamini alkoholi ($U=21955$, $z=-2.87$, $p=.004$) ja raporteerisid rohkem joominguid viimase aasta jooksul ($U=18483$, $z=-4.37$, $p=.000$) kui need, kelle esmakokkupuude alkoholiga toimus hiljem.

Erinevused alkoholarbimises olenevalt peresuhetest noorukieas

Uuritavad, kes raporteerisid noorukieas palju väärkohtlemist, tarbisid noores täiskavanueas viimase nädala lõikes suuremates kogustes alkoholi, võrreldes nendega, kellel esines nooremas eas vähe väärkohtlemist ($U=12646$, $z=-2.09$, $p=.037$). Meeste hulgas oli esma kokkupuude alkoholiga toimunud varem nendel, kes raporteerisid palju väärkohtlemist, kui nendel, kellel oli esinenud vähe väärkohtlemist ($U=1198$, $z=-1.97$, $p=.049$).

Erinevused alkoholarbimises olenevalt stressirohketest elusündmustest

Uuritavad, kellel oli esinenud rohkem stressitekitavaid elusündmusi raporteerisid viimasel seitsmel päeval suuremas koguses alkoholi tarbimist ($U=27068$, $z=-2.05$, $p=.041$) ja sagedasemaid joominguid viimase aasta jooksul ($U=23027$, $z=-2.63$, $p=.009$). Stressi alakategooriate arvesse võtmisel ilmnis, et suhetega mitte seonduvate stressitekitavate elusündmuste esinemist kogunud indiviidide hulgas oli viimase aasta jooksul toimunud sagedamini joominguid ($U=23965$, $z=-2.05$, $p=.040$). Vaadates erinevusi soosiseselt ilmnis erinevus suhetega seonduvate stressitekitavate elusündmuste ja viimasel seitsmel päeval tarbitud alkoholikoguses naistel ($U=9843$, $z=-2.26$, $p=.024$) ja joomingute sageduses meestel ($U=4260$, $z=-2.02$, $p=.044$). Naised, kellel oli esinenud palju suhetega seonduvaid stressitekitavaid elusündmusi, olid viimasel nädalal tarbinud rohkem alkoholi ja meestel oli esinenud sagedamini joominguid.

Erinevused alkoholarbimises 5-HTTLPR genotüüpide vahel

Alkoholarbimises ei ilmnenu erinevusi sõltuvalt 5-HTTLPR genotüübist. Erinevused alkoholarbimises erinevate genotüüpide korral ilmnisid soogruppide siseselt. S-alleeliga mehed tarbisid viimasel kuul 1 - 2 korda nädalas alkoholi, kuid L/L genotüübiga mehed tarbisid 2 -3 korda 30 päeva jooksul kokku ($\chi^2(2, N= 224)=7.50$, $p=.024$). S/S genotüübiga meestel esines viimase aasta jooksul sagedamini joominguid kui L/L genotüübiga meestel ($\chi^2(2, N=212)=5.42$, $p=.067$). Naiste hulgas toimus alkoholi esmatarbimine L/L genotüübi korral varem kui S/S genotüübiga naistel ($\chi^2(2, N= 288)=7.79$, $p=.020$).

Erinevused alkoholitarbimises erineva genotüübi ja väärkohtlemise taseme gruppides

S/L genotüübiga meestel, kellel oli hilises noorukieas rohkem väärkohtlemist, oli toimunud esmakokkupuude alkoholiga aasta varem, kui nendel S/L genotüübiga meestel, kellel väärkohtlemist peresuhetes hilises noorukieas oli vähe ($U=179$, $z=-2.21$, $p=.027$). Naiste hulgas oli erinevus S/S genotüübi korral. S/S genotüübiga naised, kes kogesid hilises noorukieas rohkem väärkohtlemist, olid tarbinud esmakordselt alkoholi aasta varem, kui S/S genotüübiga naised, kellel esines hilises noorukieas vähem väärkohtlemist ($U=105$, $z=-2.78$, $p=.005$). Noores täiskasvanueas alkoholi tarbimise ja joomingute sageduses ei ilmnunud genotüübi ja väärkohtlemise taseme gruppide vahel statistiliselt olulisi erinevusi.

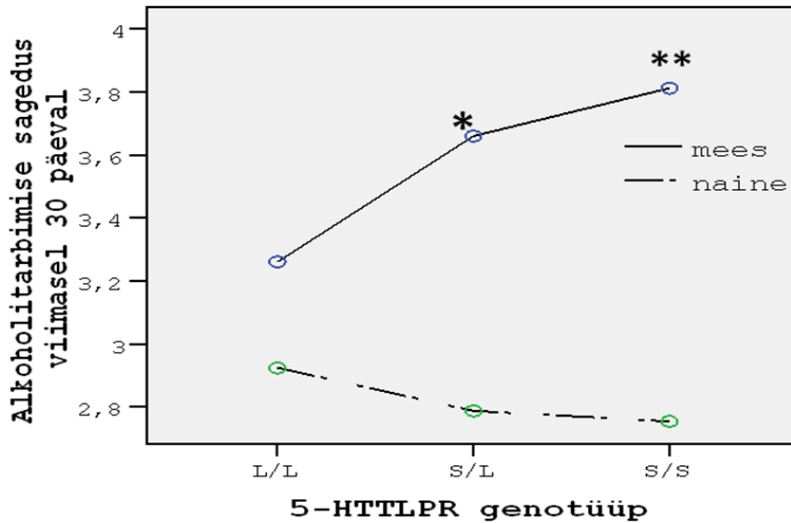
Erinevused alkoholitarbimises erineva genotüübi ja stressi taseme gruppides

S/L genotüübiga vähest stressi kogenud indiviidid raporteerisid harvem joominguid kui S/L genotüübiga rohke stressiga uuritavad ($U=4297$, $z=-2.32$, $p=.021$). S/L genotüübi ja paljude stressirohkete elusündmustega naised tarbisid viimasel 30 päeval sagedamini alkoholi kui S/L genotüübiga vähese stressiga naised ($U=1540$, $z=-2.02$, $p=.043$) ja S/S genotüübiga rohke stressiga naised ($U=264$, $z=-1.95$, $p=.051$). L/L genotüübiga mehed, kellel oli esinenud viimase aasta jooksul palju suhetega mitte seonduvaid stressitekitavaid sündmusi, tarbisid viimasel 30 päeval harvem alkoholi kui S/L genotüübiga mehed ($U=255$, $z=-2.05$, $p=.040$).

Tunnuste pea- ja koosmõjud alkoholitarbimisel

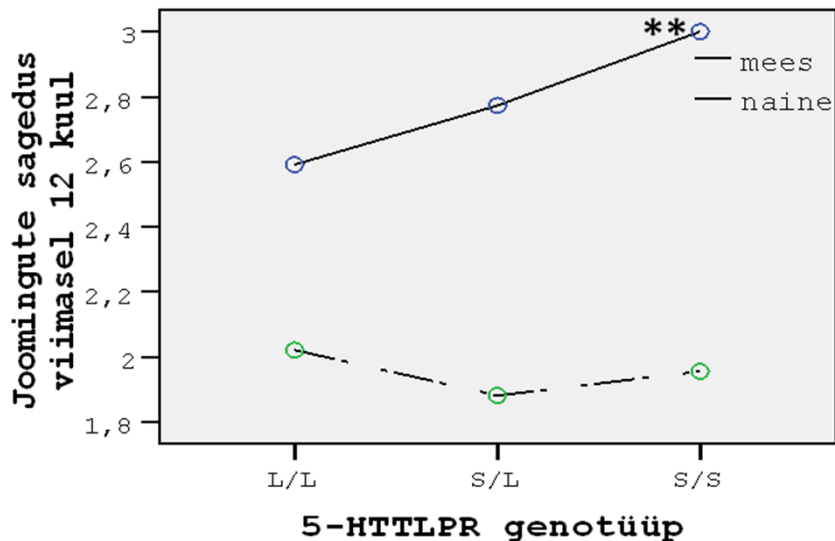
Genotüüp ei avaldanud peamõju alkoholitarbimisele. Genotüübil ja sool ilmnis koosmõju viimasel 30 päeval tarbitud alkoholi sagedusele ($F(2, 526)=3.60$, $p=.028$) ja joomingute sagedusele ($F(2, 509)=2.80$, $p=.062$). L/L genotüübiga mehed olid viimasel 30 päeval tarbinud harvem alkoholi, kui S/L ($p=.03$) ja S/S ($p=.01$) genotüübiga mehed (Joonis 1.). Naistel ei ilmnunud alkoholitarbimise sageduses genotüübiti statistiliselt olulisi erinevusi.

5-HTTLPR, stress ja alkoholitarbimine



Joonis 1. Genotüübi ja soo koosmõju viimase kuu alkoholitarbimise sagedusele. ** $p=.01$, * $p=.03$ erines L/L genotüübiga meestest.

Viimasel aastal esinenud joomingute sageduses oli statistiliselt oluline erinevus L/L ja S/S genotüübiga meeste vahel ($p=.01$), kus S/S genotüübiga mehed raporteerisid sagedasemaid joominguid viimase aasta jooksul (Joonis 2.). Naiste viimase aasta jooksul esinenud joomingute sageduses ei ilmnunud genotüübiti statistiliselt olulisi erinevusi.

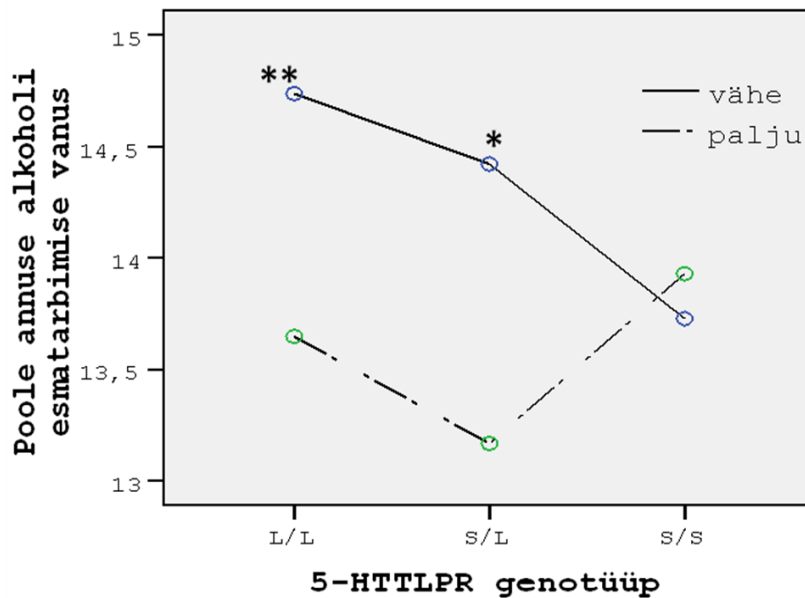


Joonis 2. Genotüübi ja soo koosmõju viimasel aastal esinenud joomingute sagedusele. ** $p=.01$ erines L/L genotüübiga meestest.

Genotüübi ja soo koosmõju alkoholi esmatarbimise vanusele osutus statistiliselt ebaoluliseks.

5-HTTLPR, stress ja alkoholitarbimine

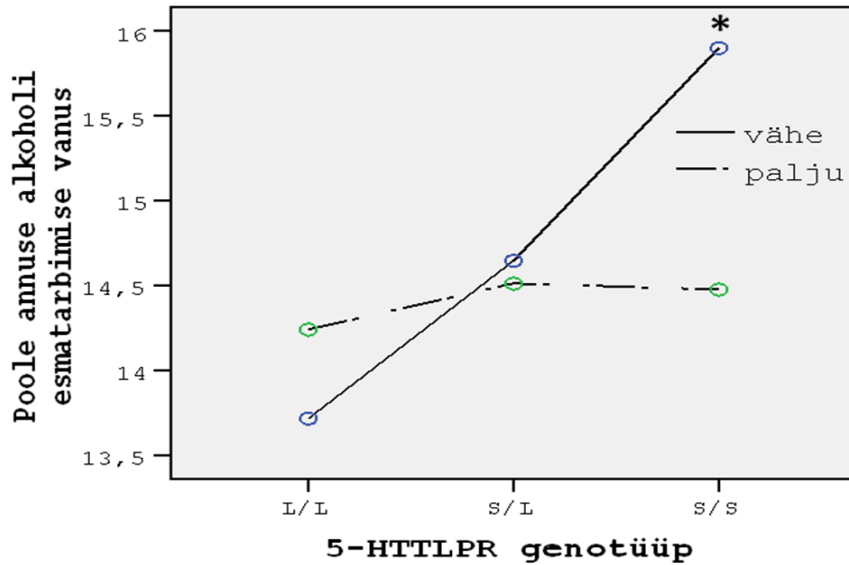
Väärkohtlemisel oli peamõju alkoholi esmatarbimise vanusele ($F(1, 305)=5.67, p=.018$) ja viimasel seitsmel päeval tarbitud kogusele ($F(1, 340)=4.58, p=.033$). Väärkohtlemisel ja sool ei esinenud statistiliselt olulist koosmõju alkoholitarbimisele. Ilmnes aga väärkohtlemise, genotüübi ja soo koosmõju alkoholi esmatarbimise vanusele ($F(2, 306)=3.88, p=.022$). L/L genotüübiga mehed, kellel esines noorukieas peresuhetes väärkohtlemist tarbisid esmakordselt alkoholi varem, kui L/L genotüübiga mehed, kellel väärkohtlemist oli vähe ($p=.027$) (Joonis 3.). Sarnaselt puutusid S/L genotüübiga halbade peresuhetega mehed alkoholiga esmakordselt kokku varem, kui S/L genotüübiga mehed, kelle peredes esines väärkohtlemist vähe ($p=.032$) (Joonis 3.).



Joonis 3. Genotüübi, väärkohtlemise ja soo koosmõju alkoholi esmatarbimise vanusele. Püstteljel meeste alkoholi esmatarbimise vanus. ** $p=.027$, * $p=.032$ erines sama soo ja genotüübiga kuid noorukieas esinenud vähese väärkohtlemisega meestest.

5-HTTLPR genotüübi, väärkohtlemise ja soo koosmõju naistel oli aga vastupidine. Statistiliselt oluliselt erines S/S genotüübiga naiste alkoholi esmatarbimise vanus olenevalt esinenud peresuhetest. S/S genotüübiga naised, kelle peres oli esinenud rohkem väärkohtlemist, puutusid alkoholiga esmakordselt kokku varem, kui sama genotüübiga naised, kelle peresuhetes väärkohtlemist oli vähem ($p=.023$) (Joonis 4.).

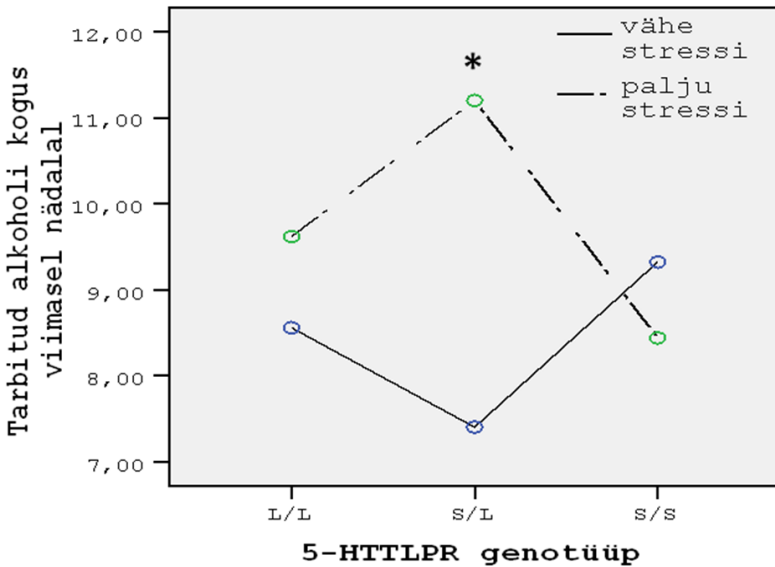
5-HTTLPR, stress ja alkoholitarbimine



Joonis 4. Genotüübi, väärkohtlemise ja soo koosmõju alkoholi esmatarbimise vanusele. Püstteljel naiste alkoholi esmatarbimise vanus. * $p=.023$ erines sama genotüübiga, kuid noorukieas palju väärkohtlemist kogenud naistest.

Stressitekitavatel elusündmustel, nii suhetega mitte seonduvatel kui ka suhetega seonduvatel, oli peamõju viimasel nädalal tarbitud kogusele ($F(1, 538)=5.70, p=.017$; $F(1, 538)=4.70, p=.031$; $F(1, 538)=3.75, p=.053$) ja stressitekitavate sündmuste üldskooril ning suhetega mitte seonduval stressil joomingute sagedusele ($F(1, 508)=6.55, p=.011$; $F(1, 508)=4.03, p=.045$). Stressi ja soo koosmõju alkoholitarbimisele ei olnud statistiliselt oluline. Genotüübi ja stressirohkete elusündmuste vahel ilmnis koosmõju viimasel seitsmel päeval tarbitud alkoholi kogusele ($F(2, 539)=2.99, p=.051$). *Post hoc* testi põhjal on statistiliselt oluline erinevus S/L genotüübiga vähese stressiga indiviidide ja S/L genotüübiga rohke stressiga indiviidide vahel. S/L genotüübi ja rohke stressiga indiviidid tarbisid viimasel nädala jooksul suuremas koguses alkoholi kui sama genotüübiga indiviidid, kellel stressi oli vähe (Joonis 5.).

5-HTTLPR, stress ja alkoholitarbimine



Joonis 5. Genotüübi ja stressirohkete elusündmuste koosmõju viimasel nädalal tarbitud alkoholi kogusele. Kogused joonisel on teisendatud ruutjuurde võtmisega. * $p=.051$ erines sama genotüübiga, kuid vähe stressitekitavaid elusündmusi kogunud indiviididest.

Geenotüübi, stressirohkete elusündmuste ja soo interaktsioon ei olnud statistiliselt oluline.

Alkoholitarmisest tingitud diagnoosi seosed keskkonna, geenotüübi ja esmatarbimisevanusega

Intervjueeritavatest vastas alkoholi tarvitamisest tingitud häire (sõltuvus ja/või kuritarvitamine) kriteeriumitele 18,3% indiviididest. Alkoholisõltuvuse ja/või kuritarvitamise diagnostilistele kriteeriumitele vastanud indiviidide hulgas oli oluliselt rohkem mehi (78,3%) kui naisi (21,7%) ($\chi^2(1, N=502)=52.91, p<.001$). Diagnoositute hulgas oli 48,9% olnud palju stressi ($\chi^2(1, N=502)=8.96, p<.01$). Alkoholi tarvitamisest tingitud häire diagnoosiga uuritavatest on 64,6% kogunud noorukieas palju väärkohtlemist ($\chi^2(1, N=315)=5.58, p<.05$). Alkohol tarvitamisest tingitud diagnoosiga indiviidide hulgas oli 44,4% esmakokkupuude alkoholiga toimunud enne 14- eluaastat ($\chi^2(1, N=455)=6.91, p<.01$). Tunnuste ja alkoholitarmisest tingitud häire diagnoosi riskisuhted on esitatud tabeli (Tabel 5.).

Tabel 6. Alkoholi tarvitamisest tingitud häirete ja tunnuste vahelised seosed.

<i>Tunnus</i>	<i>Šansside suhe (OR)</i>	<i>Usaldusvahemik</i>	<i>p</i>
Sugu			
Mehed	1	0,094-0,274	<.001
Naised	0,16		
Stressitekitavad elusündmused			
Vähe	1	1,352-4,669	<.01
Palju	2,51		
Alavääristamine			
Vähe	1	1,127-4,043	<.05
Palju	2,14		
Esmatarbimise vanus			
Vara	1	1,175-3,139	<.01
Hilja	1,92		

Arutelu

Kuigi maailmas on meeste ja naiste alkoholitarbimise lõhe vähenenud, sageli selle arvelt, et naised joovad rohkem (Bloomfield, 2001), siis antud valimil on alkoholitarbimine endiselt problemaatilisem meeste hulgas. Mehed tarbisid alkoholi sagedamini ja suuremates kogustes kui naised. Samuti alustasid mehed alkoholitarbimisega ligikaudu aasta varem kui naised. Meeste mediaan-tulemustest võib järeldada, et 50% meestest tarbib alkoholi tervist ohustaval määral.² Joomingute sagedus oli meeste hulgas kõrgem, kuid hindamisel lähtuti nii naiste kui ka meeste

² Tervist ohustav alkoholi tarvitamine: alkoholi tarvitamine kogustes, mille puhul suureneb risk kahjulike mõjude tekkeks inimese vaimsele ja füüsilisele tervisele, kui jätkatakse samal viisil tarvitamist. Keskmine risk: mehed 41–60 g, naised 21–40 g absoluutset alkoholi (Tervise Arengu Instituut).

puhul korraga 5 „annuse“ joomisest, naistel aga tuleks joomingutes arvestada juba üle 4 „annuse“ ületamist. Seega on võimalik, et joomingute sageduse erinevus ei olekski meeste ja naiste puhul tulnud nii suur, kui naistel oleks palutud joomingute sagedust märkida väiksematest korraga joodud alkoholi kogustest lähtuvalt. Alkoholi tarvitamisest tingitud häire diagnoositute hulgas oli oluliselt rohkem mehi.

Tulemused kinnitasid varasemate uuringute tulemusi (Lee, 2012; Buchmann, 2009; Pitkänen, 2005), et kui alkoholiga esmakokkupuude toimus enne 14- eluaastat, siis tarbiti täiskasvanueas rohkem alkoholi nii koguseliselt kui ka sageduselt. Nagu on ka varasemad uuringud (Grant ja Dawson, 1997; DeWit, Adlaf, Offord ja Ogborne, 2000) kinnitanud oli varajane alkoholiga kokkupuude statistiliselt oluliselt seotud alkoholi tarvitamisest tingitud häire diagnoosiga.

Noormehed, kes raporteerisid väärkohtlemist rohkem, olid alkoholitarbimisega alustanud varem. Kuna aga alkoholiga kokkupuude oli toimunud enne kui peresuhteid hinnati, siis on võimalik, et alkoholi tarbimisega kaasnesid halvemad suhted pereliikmetega. Käesolevas töös ei ole väärkohtlemist kategoriseeritud, mistõttu loeti väärkohtlemiseks näiteks nii liigselt kõrgeid nõudmisi vanemate poolt kui ka otsest füüsilist vägivalda. Seega on mittetoetav perekeskond noorukieas seotud erinevustega noormeeste varases alkoholiga kokkupuutes. Noorukieas peresuhetes esinenud väärkohtlemine oli statistiliselt oluliselt seotud ka noores täiskasvanueas alkoholi tarvitamisest tingitud häire diagnoosi esinemisega.

Stressitekitavate elusündmuste gruppide võrdlemisel ilmnes, et stressirohkete elusündmuste korral esines viimasel nädalal suuremates kogustes alkoholitarbimist ja sagedasemaid joominguid, mida kinnitasid ka stressirohkete elusündmuste ja alkoholi tarbimise vaheliste seoste ülevaateartiklis viis varasemat uuringut (Veenstra, Lemmens, Friesema ja Garretsen, 2006). Samas ei saa tähelepanuta jätta, et kolm artiklit, sellist seost ei kinnitanud (Veenstra, Lemmens, Friesema ja Garretsen, 2006). Ülevaateartikli autor põhjendab, et erinevused võivad olla tingitud erinevat liiki stressitekitavate elusündmuste erinevast mõjust, mistõttu peaks täpsustama millised stressitekitavad sündmused alkoholitarbimisega seonduvad. Stressi kategoriseerimisel leidis kinnitust, et suhetega mitte seonduvate stressitekitavate elusündmuste korral esineb erinevusi joomingute sageduses, kuid ei esine suhetega seonduva stressi korral. Sarnast tulemust on varem kinnitanud ka teised uurijad (Veenstra, Lemmens, Friesema ja Garretsen, 2006). Vaadates erinevusi soospetsiifiliselt ilmnes käesolevas töös, et

naiste hulgas olid viimasel nädalal tarbitud alkoholi kogused suuremad, kui neil oli esinenud suhetega seonduvat stressi ja meeste hulgas raporteeriti siis sagedasemaid joominguid. Suhetega seonduva stressi ja alkoholi tarvitamise seoste osas on varasemad läbilõikeuuringud andnud aga vastuolulisi tulemusi, kuid longituuduuringud on kinnitanud, et suhetega seonduv stress suurendab alkoholarbimist (Veenstra, Lemmens, Friesema ja Garretsen, 2006). Samas suhetega seonduva stressi ja soo koosmõju alkoholarbimisele oli statistiliselt ebaoluline. Arvesse tuleb võtta, et käesolevas töös raporteeriti joomingute sagedust viimase aasta vahemikul nagu ka stressirohkaid elusündmuseid. Erinevused joomingute sageduse ja stressirohkete elusündmuste vahel võivad olla tingitud sellest, et joomingutega on kaasnenud stressirohked elusündmused. Seetõttu, peab töö autor osalejatelt küsitud alkoholarbimise küsimustest viimase seitsme päeva jooksul tarbitud kogust ja 30 päeval esinenud joomise sagedust viimase aasta jooksul kogetud stressirohkete elusündmuste analüüsid täpsemaks.³ Nõustun ülevaateartikli autoritega, et stressitekitavatest elusündmustest tingituna on erinevused alkoholarbimises, kuid seda erinevust võib vahendada mõni kolmas faktor. Seetõttu analüüsiti töös ka genotüübist tingitud erinevusi. Viimase aasta stressitekitavaid elusündmused olid statistiliselt oluliselt seotud käesoleva alkoholi tarvitamisest tingitud häire diagnoosiga.

Genotüübist tingitud erinevused ilmsid soospetsiifiliselt. Varases täiskasvanueas mehed, kellel on S-alleel, tarbisid sagedamini alkoholi ja S/S genotüübiga meestel esines sagedamini joominguid kui L/L genotüübiga meestel. See kinnitas ka töö esimest hüpoteesi, kuid vaid meestel. Tulemus on kooskõlas varasemate uuringutega, mis samuti on leidnud, et S-alleeli esinemine on seotud kõrgema alkoholarbimisega (Guo, Wilhelmsen ja Hamilton, 2007; Munafò, Lingford-Hughes, Johnstone ja Walton, 2005). Munafò jt (2005) on ühe põhjendusena välja pakkunud, et S/S genotüübiga invidiidid peavad soovitud mõju saavutamiseks tarbima rohkem alkoholi, kuna on leitud, et S-alleeliga nooretel täiskasvanutel on kõrgem etanooli taluvus (Türker jt, 1998). S-alleeli sagedasemat esinemist on kinnitatud ka kliinilisel valimil (Feinn, Nellissery ja Kranzler, 2005; McHugh, Hofmann, Asnaani, Sawyer ja Otto, 2010). Üllatav oli erinevus S/S ja L/L genotüübiga naiste esmatarbimise vanuses. Kuigi genotüübi ja soo interaktsiooni efekt esmatarbimise vanusele ei olnud statistiliselt oluline, oli siiski gruppide

³ Periood on olnud vahetu ja kogused meeles, kuigi perioodi jooksul võis esineda nii neid põhjuseid miks tarbiti rohkem (üritused) kui ka neid miks tarbiti tavapärasest vähem (haigus). Antud valimis oli mõnikümmend uuritavat, kes olid seitsmel päeval vähem tarbinud. Neid, kes viimasel nädalal olid rohkem tarbinud oli mõni invidiidid. Tulevikus võiks lisada täpsustava küsimuse, kas viimase nädala alkoholarbimine oli tavapärane ja kui ei, siis miks.

võrdlemisel märgata, et naiste hulgas oli L/L genotüübiga naistel alkoholiga kokkupuude toimunud ligikaudu aasta varem kui S/S genotüübiga naistel.

Töö peamiseks eesmärgiks oli analüüsida geeni ja keskkonna interaktsiooni efekte alkoholarbimisele. Hüpootees kaks leidis osaliselt kinnitust naiste hulgas. Kahe riski alleeli koosinemine (S/S genotüüp) koos rohkema väärkohtlemisega noorukieas omas statistiliselt olulist koosmõju naiste alkoholi esmatarbimise vanusele, kuid S/L genotüübiga naiste alkoholiga esmakokkupuude olenevalt peresuhetest statistiliselt oluline ei olnud. Sarnast tulemust raporteerinud Kranzler jt (2012) kolledži-tudengite seas, kus S-alleeliga stressikogenud naised tarbisid alkoholi sagedamini ja suuremates kogustes. Vastupidiselt meeste hulgas ilmnis, et L/L ja S/L genotüübiga mehed, kes olid raporteerinud noorukieas palju väärkohtlemist, tarbisid esmakordselt alkoholi varem, kui sama genotüübiga ja vähest väärkohtlemist raporteerinud mehed. Sarnast tulemust on kirjeldanud Kaufman koos kolleegidega (2006), leides, et L/S genotüübiga ja väärkoheldud noorukite seas toimub esmakokkupuude alkoholiga varem, kuid uurijad ei leidnud, et see nii oleks ka L/L genotüübi korral. Lauchti jt (2009) uuringu tulemustest selgus, et L/L genotüübi ja varajaste psühhosotsiaalsete raskustega kokkupuutunud kolledži-tudengid tarbisid rohkem alkoholi. Kui eeldada, et varajane kokkupuude alkoholiga ja arbimine varases täiskasvanueas peegeldab noorukieas esinenud suuremat alkoholi tarbimist, siis võiks püstitada hüpooteesi, et noorukieas on L/L genotüübiga noormehed ja S/S genotüübiga neid need, kellele stressitekitav keskkond on seotud suurema alkoholarbimisega.

Kolmas hüpootees kinnitust ei leidnud. Genotüübi ja viimase aasta stressitekitavate elusündmuste koosmõju tulemused näitasid, et S/L genotüübiga ja mitmete stressitekitavate elusündmustega indiviidid tarbisid rohkem alkoholi, kui S/L genotüübiga ja vähest stressi kogenud indiviidid. Seega, suurenes heterosügootidel stressitekitavate elusündmuste esinemisel alkoholarbimine. Töö autori andmete kohaselt ei ole varem avaldatud uuringuid 5-HTTLPR genotüübi ja stressitekitavate elusündmuste koosmõjust noorte täiskasvanute valimil. Valimile vanuseliselt kõige sarnasemad on kolledžitudengitel läbiviidud uuringud. Võrreldes kolledžitudengite uuringutega oli ka käesolev tulemus kooskõlas selles osas, et L/L genotüübiga indiviidide alkoholarbimine stressitekitavate sündmuste esinemise tõttu oluliselt ei muutunud (Covault jt, 2006; Kranzler jt, 2012). Kuid vastupidiselt nimetatud uuringutele oli käesolevas töös S/S homosügootidel stressitekitavate elusündmuste järgselt märgata tendentsi pigem alkoholarbimise vähenemise suunas, ehkki erinevus ei olnud statistiliselt oluline. Sarnaselt

5-HTTLPR, stress ja alkoholarbimine

leidis Laucht kolleegidega (2009), et L/S genotüübiga kolledžitudengid tarbisid stressitekitavate elusündmuste järel rohkem alkoholi. Lauchi jt (2009) poolt kinnitatud erinevus L/L genotüübi ja stressitekitavate elusündmuste koosmõjust alkoholarbimise suurenemisele aga käesolevas töös kinnitust ei leidnud. Erinevused võivad olla põhjustatud valimist, kuna varasemate uuringute kohaselt on alkoholarbimine kolledžitudengite seas sagedasem ja intensiivsem, kui nende eakaaslastel, kes ei õpi kolledžis (viidatud Kranzler jt, 2012). Sarnast tulemust on kinnitanud ka Nilsson jt (2005) noorukite hulgas, halbade peresuhete esinemised korral ja Kaufman jt (2006) väärkohtlemist raporteerinud noorukitel. Laucht jt (2009) arvates võivad vastuolud olla tingitud sellest, et sageli ei leia 5-HTTLPR genotüübi peamõju kinnitust ning on võimalik, et alleelid selles polümorfismis võivad toimida kui riski alleelid kindlates olukordades ja kui kaitsvad alleelid teistes olukordades.

Võttes kokku varase stressirohke keskkonna ja hetkel esineva stressi ning genotüübi koosmõju uuringud ja käesoleva töö tulemused võib eeldada, et 5-HTTLPR genotüüp vahendab stressitekitava keskkonna mõju arengu erinevates etappides ja olenevalt soost erinevalt. Laucht jt (2009) on püstitanud hüpoteesi, et L/L genotüübiga invidiidid võivad olla eriti haavatavad varajase algusega alkoholismile. Uuringu lisa analüüsidis leidsid viimati nimetatud autorid, et L/L genotüübiga noored väljendasid rohkem nähtavaid käitumisi, nagu varane kokkupuude alkoholiga, põnevuste otsimine ja õigusrikkumised. S-alleeli esinemist on aga seostatud neurootilisuse, ärevuse ja kahju vältimisega (Lesch jt, 1996). Üks võimalik põhjendus on see, et noorukieas on L/L genotüübiga mehed need, kes julgemalt eksperimenteerivad alkoholiga siis kui see on seadusevastane, kuid täiskasvanueas on sellega liialdajad pigem need invidiidid, kes tarbivad alkoholi sagedamini ärevuse ja pinge maandamise vahendina. Stressitekitavate elusündmuste esinemisel võib S/S genotüübiga inimeste ärevus kasvada aga veelgi kõrgemaks ja nende invidiidide tähelepanu on siis suunatud võimalikule kahju vältimisele, mida alkoholiga liialdamine teha ei aita.

Kuigi töös leiti statistiliselt olulisi geeni ja keskkonna interaktsiooni efekte tuleb neisse suhtuda teatava ettevaatlikusega. Hoolimata sellest, et erinevused ilmnisid nii gruppide vahelisel võrdlemisel kui ka interaktsiooni analüüsidis võib tulemus siiski olla juhuslik („vale positiivne“). Kuna töö autoril ei õnnestunud leida varasemaid uuringud, mis oleks läbiviidud noorte täiskasvanute hulgas ja sarnastel valimitel läbiviidud uuringud on andnud sageli vastuolulisi tulemusi, siis vajab teema põhjalikemaid uuringuid kindlamate järelduste tegemiseks. Käesoleva

5-HTTLPR, stress ja alkoholarbimine

töö üheks puuduseks võib lugeda seda, et andmeid koguti enesekohastel küsimustikle. Kuna liigne alkoholarbimine võib vastaja jaoks tähendada häbisse sattumist, siis on võimalik, et ei raporeeritud tegelikku tarbimist (Nilsson jt, 2005). Teiseks, alkoholarbimine on keeruline fenotüüp ja selle alusmehhanismide mõistmiseks tuleks arvesse võtta erinevaid keskkondlikke faktoreid ja teisi geneetilisi moderaatoreid (Kranzler jt, 2012). Kolmandaks, on kasutatud meetodi puhul raske kindel olla selles, mis oli enne, kas stressitekitavad elusündmused või liigne alkoholarbimine. Kuigi koosmõju avaldus viimase nädala raporteeritud tulemustes, on siiski võimalus, et liigne alkoholarbimine on probleemiks olnud juba enne viimase aasta jooksul toimunud stressitekitavaid elusündmusi või isegi, et alkoholarbimine on neid sündmusi põhjustanud.

Kokkuvõttes, leiti töös, et stressitekitavate elusündmuste esinemisel varases täiskasvanueas 5-HTTLPR heterosügootide alkoholarbimise kogused suurenesid. Geeni ja keskkonna koosmõju noorukite alkoholi esmatarbimise vanusele omas aga lähtuvalt soost erinevat mõju- naised kahe riski alleeliga ja ebasoodsa keskkonnaga olid alkoholiga kokkupuutunud varem, samas meestel oli kokkupuude alkoholiga toimunud varem siis, kui neil esines L/L genotüüp koos ebasoodsate peresuhetega. Kuna uuringus kasutatud andmete kogumise meetodiga ei ole aga võimalik kinnitada mõju suunda, siis tuleks saadud tulemusi käsitleda kui hüpoteese, mis vajavad põhjalikemaid uuringuid järelduste tegmiseks.

Tänuavaldused

Suur tänu minu juhendajale Triin Kurrikoffile, kelle toetus, suunamine ja motiveerimine aitas mul ületada raskusi ja takistusi. Tänan kogu ELIKTU meeskonda andmete kogumise eest. Suured tänud minu pereliikmetele kannatlikkuse ja mõistava suhtumises eest töö kirjutamise vältel.

Viited

- Anchordoquy, H. C., McGeary, C., Liu, L., Krauter, K.S., Smolen, A. (2003). Genotyping of three candidate genes following whole genome preamplification of DNA collected from buccal cells. *Behavior Genetics*. 33, 73-78.
- Barr, C. S., Schwandt, M. L., Newman, T. K., Higley, J. D. (2004). The Use of Adolescent Nonhuman Primates to Model Human Alcohol Intake: neurobiological, genetic, and psychological variables. *Annals of the New York Academy of Science*, 1021, 221-233.
- Bloomfield, K., Gmel, G., Neve, R., Mustonen, H., 2001. Investigating Gender Convergence in Alcohol Consumption in Finland, Germany, The Netherlands, and Switzerland: A Repeated Survey Analysis. *Substance Abuse, Vol. 22, No. 1*, 39-53.
- Buchmann, A. F., Schmid, B., Blomeyer, D., Becker, K., Treutlein, J., Zimmermann, U. S., Jennen-Steinmetz, C., Schmidt, M. H., Esser, G., Banaschewski, T., Rietschel, M., Schumann, G., Laucht, M., 2009 .Impact of age at first drink on vulnerability to alcohol-related problems: Testing the marker hypothesis in a prospective study of young adults. *Journal of Psychiatric Research* 43, 1205–1212.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., Poulton, R. (2003). Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science*, 301, 386-389.
- Chorbov, V. M., Lobos, E. A., Todorov, A. A., Heath, A. C., Botteron, K. N., Todd, R. D. (2007). Relationship of 5-HTTLPR Genotypes and Depression Risk in the Presence of Trauma in a Female Twin Sample. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics Volume 144B, Issue 6*, 830–833.
- Cloninger, C. R. (1987). Neurogenetic Adaptive Mechanisms in Alcoholism. *Science*, 236, 410-416.
- Cloninger CR (1995): The psychobiological regulation of social cooperation. *Nat Med* 1, 623–625.
- Covault, J., Tennen, H., Armeli, S., Conner, T. S., Herman, A. I., Cillessen, A. H. N., Kranzler, H. R. (2007). Interactive Effects of the Serotonin Transporter 5-HTTLPR Polymorphism and Stressful Life Events on College Student Drinking and Drug Use. *Biol Psychiatry*, 61, 609–616.
- DeWit, D. J., Adlaf, E., M., Offord, D. R., Ogborne, A.,C., 2000. Age at First Alcohol Use: A Risk Factor for the Development of Alcohol Disorders. *Am J Psychiatry*; 157, 745–750.
- Eesti Konjunkturiinstituut (2013). Alkoholi turg, tarbimine ja kahjud Eestis. Aastaraamat 2012.

5-HTTLPR, stress ja alkoholitarbimine

- Enoch, M-A., 2011. The role of early life stress as a predictor for alcohol and drug dependence. *Psychopharmacology*, 214, 17–31.
- Feinn, R., Nellissery, M., Kranzler, H. R. (2005). Meta-Analysis of the Association of a Functional Serotonin Transporter Promoter Polymorphism With Alcohol Dependence. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics Vol 133B, Issue 1*, 79–84.
- Grant, B. F., Dawson, D. A., 1997. Age at onset of alcohol use and its association with DSM-IV alcohol abuse and dependence: results from the national longitudinal alcohol epidemiologic survey. *Journal of Substance Abuse, Volume 9*, 103-110.
- Hallikainen, T., Saito, T., Lachman, H. M., Volavka, J., Pohjalainen, T., Ryyänen, O. P., Kauhanen, J., Syvälahti, E., Hietala, J., Tiihonen, J. (1999). Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior. *Molecular Psychiatry*, 4, 385–388.
- Heils A, Teufel A, Petri S, Stöber G, Riederer P, Bengel D, Lesch K. P. (1996). Allelic Variation of Human Serotonin Transporter Gene Expression. *Journal of Neurochemistry Volume 66, Issue 6*, 2621–2624.
- Herman, A. I, Philbeck, J. W., Vasilopoulos, N. L., Depetrillo, P. B. (2003). Serotonin transporter promoter polymorphism and differences in alcohol consumption behaviour in a college student population. *Alcohol and Alcoholism Volume 38, Issue 5*, 446-449.
- Johnson, B. A. (2000). Serotonergic Agents and Alcoholism Treatment: Rebirth of the Subtype Concept- An Hypothesis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research Volume 24, Issue 10*, 1597–1601.
- Kaufman, J., Yang, B. Z., Douglas- Palumberi, H., Crouse- Artus, M., Lipschitz, D., Krystal, J. H., Gelernter, J. (2006). Genetic and Environmental Predictors of Early Alcohol use. *Biol Psychiatry*, 61, 1228-1234.
- Karg, K., Burmeister, M., Shedden, K., Sen, S. (2011). The Serotonin Transporter Promoter Variant (5-HTTLPR), Stress, and Depression Meta-analysis Revisited. Evidence of Genetic Moderation. *Archives of General Psychiatry* 68(5):444-454.
- Kranzler, H. R, Scott, D., Tennen, H., Feinn, R., Williams, C., Armeli, S., Taylor, R. E., Briggs-Gowan, M. J., Covault, J., 2012. The 5-HTTLPR Polymorphism Moderates the Effect of Stressful Life Events on Drinking Behavior in College Students of African Descent. *American Journal of Medical Genetics, Part B, 159B*, 484-490.
- Kurrikoff, T., Hiio, K., Täht, K., Veidebaum, T., Harro, J., 2012. The 5-HTTLPR genotype and depressiveness link: contribution of gender and aspects of environment. Kurrikoff, 2012. *Interpersonal relationship and behaviour: moderation by functional gene variant, Paper II. Doktoridissertatsioon*. Psühholoogia Instituut, Tartu Ülikool.

5-HTTLPR, stress ja alkoholitarbimine

- Laucht, M., Treutlein, J., Schmid, B., Blomeyer, D., Becker, K., Buchmann, A. F., Schmidt, M. H., Esser, G., Jennen-Steinmetz, C., Rietschel, M., Zimmermann, U. S., Banaschewski, T. (2009). Impact of Psychosocial Adversity on Alcohol Intake in Young Adults: Moderation by the LL Genotype of the Serotonin Transporter Polymorphism. *Biological Psychiatry, Vol 66, Issue 2*, 102-109.
- Lee, L. O., Young-Wolff, K. C., Kendler, K. S., Prescott, C. A., 2012. The Effects of Age at Drinking Onset and Stressful Life Events on Alcohol Use in Adulthood: A Replication and Extension Using a Population-Based Twin Sample Alcoholism. *Clinical and Experimental Research Vol. 36, No. 4*, 693-704.
- Lesch, K.-P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., Benjamin, J., Muller, C. R., Hamer, D. H., Murphy, D. L. (1996). Association of Anxiety-Related Traits with a Polymorphism in the Serotonin Transporter Gene Regulatory Region. *Science, Vol. 274*, 1527-1531.
- Maaailma Tervishoiu Organisatsioon, 2011b. Global Status Report on Alcohol and Health. *World Health Organization homepage*. Kättesaadav võrgus:
http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/indx.html
- McHugh, R. K., Hofmann, S. G., Asnaani, A., Sawyer, A. T., Otto, M. W., 2010. The serotonin transporter gene and risk for alcohol dependence: A meta-analytic review. *Drug and Alcohol Dependence 108*, 1–6.
- Munafò, M. R., Lingford-Hughes, A. R., Johnstone, E. C., Walton, R. T., 2005. Association Between the Serotonin Transporter Gene and Alcohol Consumption in Social Drinkers. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics) 135B*, 10–14.
- Nilsson, K. W., Sjöberg, R. L., Damberg, M., Alm, P. O., Öhrvik, J., Leppert, J., Lindström, L., Orelund, L. (2005). Role of the serotonin transporter gene and family function in adolescent alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res, 29*, 564-570.
- Paaver, M., Kurrikoff, T., Nordquist, N., Orelund, L., Harro, J. (2008). The effect of 5-HTT gene promoter polymorphism on impulsivity depends on family relations in girls. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 32*, 1263–1268.
- Pitkänen, T., Kokko, K., Lyyra, A.L., Pulkkinen, L, 2008. A developmental approach to alcohol drinking behaviour in adulthood: a follow-up study from age 8 to age 42. *Addiction ;103(Suppl. 1)*, 48–68.
- Pohorecky, L. A. (1991). Stress and alcohol interaction: an update of human research. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research 15*, 438–459.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview

5-HTTLPR, stress ja alkoholarbimine

(M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33.

Shin, S. H, Miller, D. P., Teicher, M. H., (2013). Exposure to childhood neglect and physical abuse and developmental trajectories of heavy episodic drinking from early adolescence into young adulthood. *Drug and Alcohol Dependence* 127, 31– 38.

Schuck, A. M., Cathy Spatz Widom, C. S., (2001). Childhood victimization and alcohol symptoms in females: causal inferences and hypothesized mediators. *Child Abuse & Neglect*, 25, 1069–1092.

Tervise Arengu Instituut. Alkoinfo interneti lehekülj: www.alkoinfo.ee

Türker, T., Sodmann, R., Goebel, U., Jatzke, S., Knapp, M., Lesch, K. P., Schuster, R., Schütz, H., Weiler, G., Stöber, G. (1998). High ethanol tolerance in young adults is associated with the low-activity variant of the promoter of the human serotonin transporter gene (abstract). *Neuroscience Letters Volume 248, Issue 3*, 147-150.

Veenstra MY, Lemmens PH, Friesema IH, Garretsen H. F., 2006. A literature overview of the relationship between life-events and alcohol use in the general population. *Alcohol and Alcoholism Vol 41, No 4*, 455–63.

Mina, Heidy Õunapuu (sünnikuupäev: 26.07.1986)

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose Serotoniini transporter geeni promooteri piirkonna polümorfismi ja keskkonna koosmõju alkoholarbimisele varases täiskasvanueas,

mille juhendaja on Triin Kurrikoff

- 1.1.reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;
- 1.2.üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.
2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Väike-Maarjas, **24.05.2013**