

Tartu Ülikool
Psühholoogia Instituut



Maarika Traat

**DOPAMIINI TRANSPORTERI GENOTÜÜBI JA LAPSEPÕLVE PERESUHETE
KVALITEEDI MÕJU DEPRESSIOONI AVALDUMISELE LONGITUUDSE
UURINGU PÕHJAL**

Uurimistöo

Juhendaja: Mariliis Vaht

Läbiv pealkiri: DAT genotüüp, peresuhted ja depressioon

Tartu 2017

Dopamiini transporteri genotüübi ja lapsepõlve peresuhete kvaliteedi mõju depressiooni avaldamisele longituudse uuringu põhjal

LÜHIKOKKUVÕTE

Käesolev uurimistöö käsitleb dopamiini rolli depressiooni puhul, keskendudes dopamiini transporteri geeni 3' mittetransleeritavas piirkonnas asuva varieeruva arvuga tandemkorduse (*DATI* 3'UTR VNTR) polümorfismi, lapsepõlve peresuhete kvaliteedi ja depressiivsuse vahelise seose uurimisele. Uurimistöö meetodiks on longituudne terviseuuring, mis sisaldab genotüübiandmete, enesekohaste küsimustike ja psühhiaatriliste intervjuudega kogutud info analüüsi. Uuring põhineb Eesti laste isiksuse, käitumise ja terviseuuringu (ELIKTU) noorema kohordi andmetel. Selgus, et polümorfismi genotüüp, mille puhul mõlemad geenialleelid sisaldavad 10 kordust, suurendab oluliselt kõrgema depressiivsuse tõenäosust võrreldes genotüübiga, kus üks alleelidest sisaldab 9 kordust. Parem peresuhete kvaliteet vähendas depressiivsuse riski, halvem suurendas seda märkimisväärselt. Halvemad peresuhted suurendasid ka kliinilise depressiooni diagnoosi omamise tõenäosust 25ndaks eluaastaks. Statistilised testid ei kinnitanud *DATI* 3'UTR VNTR ja peresuhete kvaliteedi koosmõju depressiivsusele ja depressiooni kujunemisele.

Märksõnad: depressioon, depressiivsus, dopamiin, *DATI*, *DATI* 3'UTR VNTR, peresuhete kvaliteet

The Influence of the Dopamine Transporter Genotype and Childhood Family Relations on Depressiveness and Depression Based on a Longitudinal Study

ABSTRACT

The present study investigated the role of dopamine in depression, focusing on the relationship between the polymorphism of variable number tandem repeats in the 3' untranslated region of the dopamine transporter gene (*DAT1* 3'UTR VNTR), the quality of childhood family relations and depressiveness. The study is a longitudinal health study: genotype data and information from self assessment questionnaires and psychiatric interviews are analysed. The study is based on data collected from the younger birth cohort of the Estonian Children Personality Behaviour and Health Study (ECPBHS). The genotype where both alleles of the gene contain 10 repeats was found to significantly increase the probability of higher depressiveness compared to the genotype where one of the alleles contains 9 repeats. Better family relations decrease the risk of depressiveness, worse relations considerably increase it. Lower quality of family relations also increased the probability of having been diagnosed with clinical depression by the age of 25. Statistical tests did not confirm the interactive influence of *DAT1* 3'UTR VNTR and the quality of family relations on depressiveness and the development of depression.

Keywords: depression, depressiveness, dopamine, *DAT1*, *DAT1* 3'UTR VNTR, quality of family relations

SISSEJUHATUS

Depressioon

Depressioon on levinud psüühikahäire, mille iseloomulikeks sümptomiteks on alanenud meeleolu, huvide ja elurõõmu kadumine, võimetus kogeda positiivseid emotsioone, energiapuudus, alanenud enesehinnang ja eneseusaldus, süü- ja väärtusetusetunne, une- ja söögiisuprobleemid, lootusetus tuleviku suhtes, enesekahjustamise ja suitsiidimõtted ning alanenud tähelepanu ja kontsentratsioonivõime (Maailma Tervishoiuorganisatsioon, 1992/1999). Sageli kaasnevad depressiooniga ka mitmesugused häired neurobioloogias, nagu näiteks puudujäägid monoamiinergilises neurotransmissioonis (Elder ja Mosack, 2011; Nutt, 2008; Dailly, Chenu, Renard ja Bourin, 2004). Kliinilised uuringud näitavad, et märkimisväärse osa depressiooniravi saavate inimeste puhul on haiguse kulg krooniline ja korduv (Hardeveld, Spijker, De Graaf, Nolen ja Beekman, 2010). Kuigi depressiooni kliinilise diagnoosi dihhotoomne olemus jätab mulje, justkui oleks häire näol tegu kategoorilise konstruktiga, on vaatepunkt nihkunud suunas, kus depressiooni vaadeldakse loomulikult esinevate emotsioonide kontiinumi äärmusliku vormina (Hankin, Fraley, Lahey ja Waldman, 2005). Pere- ja kaksikute uuringud on näidanud, et depressiooni kujunemises mängivad rolli nii geneetilised kui keskkondlikud tegurid (Sullivan, Neale ja Kendler, 2000; Rice, Harold ja Thapar, 2002). Depressiooni päritavuse hinnang on vahemikus 31% kuni 42% (Sullivan jt, 2000). See on ilmselt päritavuse alumine piir ning usaldusväärset diagnoositud depressiooni või selle teatud alaliikide puhul, nagu näiteks korduv depressioon, on päritavus tõenäoliselt märksa kõrgem (Sullivan jt, 2000). Depressiooni näol on üsna kindlasti tegu polügeense haigusega: teatud geenide mõju võib määrata, millist liiki depressioon avaldub, ning rohkem kui ühe haavatavusgeeni olemasolu indiviidil võib häire tekkimise tõenäosust oluliselt suurendada (Sullivan jt, 2000).

2015. aasta globaalse haiguskoormuse uuringu (*Global Burden of Disease*; GBD, 2016) põhjal olid depressiivsed häired maailmas terviserikkega elatud eluaastate (*years lived with disability*) põhjustest kolmandal kohal, 20-24-aastaste vanusegrupis oli see põhjus esikohal ning 15-19-aastaste ning 25-49-aastaste vanusegruppides teisel kohal. Sama uuringu põhjal oli depressiooni levimus maailmas 216 047 000 [95% UI 192 863 000 – 243 319 000] ning düstüümia oma 104 106 000 [95% UI 90 398 000 – 118 969 000]. Eesti Terviseuuringu (2006) andmetel on Eesti elanikkonna hulgas depressiooni hetkelevik 5,6% (Kleinberg, 2014). Aasta lõikes on depressiooni sagedus suurem ning kogu elu vältel võib depressiooni kogeda umbes 30% elanikkonnast (Tartu Ülikooli Kliinikumi Psühhiaatriakliinik, 2017).

Depressiooni all kannatavatest inimestest saavad maailmas ravi vähem kui pooled, paljudes riikides alla 10% (World Health Organisation, 2017). Tõhusa ravi saamist pärsivad puudulikud ressursid, kvalifitseeritud meditsiinitöötajate puudus ning sotsiaalne stigma, mida seostatakse psüühikahäiretega. Takistuseks on ka ebatäpne diagnoosimine, mida tuleb ette kõigi sissetulekutasemetega riikides. Depressiooni haiguskoormus maailmas näitab tõusutrendi (World Health Organisation, 2017).

Lisaks emotsionaalsele ja vaimsele kannatusele, mida depressioon põhjustab, kaasneb häirega ka madalam toimetulek era-, sotsiaalses ja professionaalses sfääris. Depressiooni sotsiodemograafilisteks korrelaatideks on raskused nii uude rolli ülemikuga, mille võimalikeks ilminguteks ja tagajärgedeks on madal haridustase, teismeliste rasedus, suhte probleemid, töökohtade ebapüsivus, kui ka vähenenud rolliga toimetulek, mis avaldub madalas abielukvaliteedis, düsfunktsionaalses vanemlikus kasvatusstiilis, töö madalas tulemuslikkuses, madalas sissetulekus, jne (Kessler ja Bromet, 2013). Samuti kaasneb depressiooniga suurenenud risk sekundaarseteks häireteks ja haigusteks (artriit, astma, vähk, südame-veresoonkonna haigused, hüpertoonia, diabeet, krooniline valu, jne) ning teiste haiguste kestus kaldub depressioonis inimestel olema pikem ja raskusaste tõsisem (Kessler ja Bromet, 2013). Depressioon suurendab enneaegse surma riski füüsiliste häirete tõttu või suitsiidi tagajärjel, olles üheks peamiseks enesetappude põhjuseks (Blüml jt, 2017; „Eesti vaimse tervise poliitika alusdokument,“ 2002; Kessler ja Bromet, 2013). On ilmne, et tegu on väga levinud ning äärmiselt tõsise häirega, ometi on teadmised selle häire etioloogiast veel väga piiratud (Pearson-Fuhrhop jt, 2014).

Dopamiin ja depressioon

Vanima ja käesoleva ajani mõjukaima depressiooni patogeneesi teooria kohaselt on depressiooni põhjuseks häired monoamiinide närviülekanedes (Loonen & Ivanova, 2016; Pearson-Fuhrhop jt, 2014). Depressiooniga seoses on monoamiinidest seni kõige rohkem uuritud serotoniini, kuid nii inimese kui loomade uuringud annavad alust arvata, et oma rolli mängivad ka teised monoamiinid, iseäranis dopamiin (Pearson-Fuhrhop jt, 2014). Depressiooni loomudelikud demonstreerivad märkimisväärset reaktiivsust dopamiini närviülekande manipulatsioonide suhtes ning mitmed, iseäranis raske depressiooniga indiviidide uuringud (sh post mortem uuringud) on näidanud vähenenud dopamiini metaboliitide kontsentratsiooni nii tserebrospinaalses vedelikus kui meeleolu ja motivatsiooni vahendavates ajupiirkondades (Dunlop ja Nemeroff, 2007). Niisiis võib endogeense dopamiinergilise neurotransmissiooni

alanenud tase depressiooni patoloogiasse märkimisväärse panuse anda (Pearson-Fuhrhop jt, 2014). Samuti on võimalik, et vähenenud dopamiinergiline närviülekanne suurendab depressiooni sümptomeid motivatsiooni- ja tasusüsteemide pärssimise kaudu (Pearson-Fuhrhop jt, 2014). Motivatsiooni, psühhomotorset reaktiivsust, kontsentratsiooni ja võimet rõõmu tunda seob tõsiasi, et neid kõiki reguleerib osaliselt dopamiin, ühtlasi on nende funktsioonide häirumine depressiooni iseloomulikumaid omadusi (Dunlop ja Nemeroff, 2007). Anhedoonia ehk täielik või suhteline huvi ja elurõõmu kadumine ning võimetus kogeda positiivseid emotsioone – rõõmu ja naudingut – on üks kolmest depressiooni põhisümpptomist (Maailma tervishoiuorganisatsioon, 1992/1999). Otseselt dopamiinineuroneid või retseptoreid mõjutavate ravimite (nt monoamiini oksüdaasi inhibiitorid ja pramipeksool) efektiivsus viitab primaarse dopamiini düsfunktsiooni poolt põhjustatud depressiooni alatüüpide olemasolule (Dunlop ja Nemeroff, 2007).

Dopamiini olulisele rollile depressiooni patoloogias viitab teiste hulgas Pearson-Fuhrhop jt (2014) uurimus, kus vaadeldi dopamiini polümorfismide kombineeritud mõju depressiivsele sümptomaatikale. Nagu eespool kirjeldatud, annab geenide uurimiseks põhjust asjaolu, et depressioon on väga kõrge pärilikkuse määraga. Seega võib dopamiinisüsteemi geneetilise varieeruvuse uurimine võimaldada tuvastada genotüüpe, mis on seotud suurema haavatavusega antud häire tekkimiseks. Pearson-Fuhrhop jt (2014) põhihüpooteesiks oli, et dopamiinisüsteemi geneetiliste variatsioonide ja depressiivsuse sümptomite avaldumise vahel on oluline seos ning madalama dopamiini neurotransmissiooniga seotud genotüübid assotsieeruvad kõrgema depressiivsusega. Lisaks püstitati hüpootees, et dopamiinergilise süsteemi toimimist mõjutavate polümorfismide efektid on aditiivsed. Täpsemalt olid vaatluse all viis dopamiini neurotransmissiooni reguleerivat geeni, mis mõjutavad sünaptilise dopamiini saadavust või dopamiini retseptori seondumist: *COMT*, *DAT*, *DRD1*, *DRD2*, *DRD3*¹. Iga uuringus osaleja jaoks arvutati nn geneetilise riski skoor, summeerides erinevate polümorfismide mõju: iga teadaolevalt dopamiini neurotransmissiooni suurendav alleel lisas skoorile ühe punkti. Uuringu tulemused kinnitasid püstitatud hüpooteese: dopamiinergilise süsteemi geenide funktsionaalsete polümorfismide skoorid, mis vastavad vähenenud dopamiini närviülekannde ajus, olid olulises seoses kõrgema depressioonitasemega ning geenivariatsioonide mõju tuvastati olevat aditiivne.

¹ Kõik uurimistöös kasutatud lühendid on lahti kirjutatud töö lõpus asuvas Lisas 1.

Dopamiini transporteri genotüüp ja depressioon

Dopamiini transporter

Dopamiini transporter (DAT) on transmembraanne transpordivalk, mille funktsionaalsus sõltub naatriumi- ja klooriioonide seondumisest ning mida leidub nii inimeste kui loomade organismis (Costa, Riedel, Müller, Möller ja Ettinger, 2011; VanNess, Owens, Kilts, 2005). See valk on määrava tähtsusega dopamiinergilise närviülekanne regulatsioonis: DAT moduleerib dopamiini dünaamikat ja taset sünaptilises pilus, haarates rakuvälise dopamiini tagasi presünaptilisse terminali ning muutused DATi saadavuses ajus mõjutavad otseselt sünaptilise dopamiini kontsentratsiooni ja tagasihaaramise kineetikat (Shumay, Fowler, ja Volkow, (2010); Cravchik ja Goldman, 2000; Giros, Jaber, Jones ja Wightman, 1996). Kuna dopamiinisüsteem mängib nii kognitsiooni, motoorika kui emotsioonide juures olulist rolli, siis dopamiini mõju kontrollijana on DATil nendes protsessides tõenäoliselt samuti tähtis funktsioon (Giros jt, 1996). DAT ekspresseerub ajus piirkonnaspetsiifiliselt (kõige rohkem on seda juttkehas), kuid DATi väljendumine ühes ja samas piirkonnas on indiviiditi väga erinev, peegeldades kõrget fenotüübilist heterogeensust (Shumay jt, 2010). DATi tase muutub märkimisväärselt vastusena ravimitele, olulistele stiimulitele, keskkondlikele teguritele ning patogeenidele. DATi ekspressioon muutub elu kestel, jõudes maksimumini teismeeas ja seejärel tasapisi alanedes (Shumay jt, 2010).

Dopamiini transporteri geen

Inimestel paikneb DATi kodeeriv geen *DATI* kromosoomil 5p15.3 (Vandenbergh jt, 1992). *DATI* pikkuseks on enam kui 64 kb ning ta sisaldab 15 eksonit, mida eraldavad 14 intronit (Kawarai, Kawakami, Yamamura, ja Nakamura, 1997). Võimalus, et individuaalsed erinevused aju DATi tasemetes on põhjustatud geneetilistest erinevustest, suunas tähelepanu *DATI* geenile: seda on põhjalikult uuritud erinevates kliinilistes uuringutes, eesmärgiga tuvastada seoseid *DATI* genotüübi ning mitmesuguste kesknärvisüsteemiga seotud haiguste vahel (Shumay jt, 2010). Funktsionaalsed nõuded *DATI* geeniregulatsioonile tunduvad olevat vastuolulised – ühest küljest on eluliselt vajalik dopamiinergilise süsteemi robustse funktsioneerimise tagamine, teisalt peab aga regulatsioon olema paindlik ja võimaldama kiireid muutusi transkriptsiooni määras (Shumay jt, 2010). *DATI*-l on mitmeid unikaalseid jooni: väga suur üksiknukleotiidsete polümorfismide (SNP) sagedus võrreldes mitmete teiste ajuga seotud geenidega, varieeruva arvuga tandemsete korduste (VNTR) rohkus ja intrageensete

koopiaarvu variatsioonide (CNV) olemasolu (Shumay jt, 2010). Kõige tähelepanuväärsem *DATI* omadus on aga tema kõrge tundlikkus epigeneetilise regulatsiooni suhtes (Shumay jt, 2010). *DATI* geeni regulatsioon on inimese teiste geenidega võrreldes keskmisest keerukam ning tõenäoliselt erinevate mehhanismide kombinatoorse koosmõju tulemus (Shumay jt, 2010).

DATI senised uuringud seoses depressiooniga

Diatees-stressi mudeli järgi põhjustab depressiivseid sümptomeid geneetiline eelsoodumus koosmõjus negatiivsete elusündmustega (nt Monroe & Simons, 1991). Haeffel jt (2008) kasutasid G x E (geenide ja keskkonna koosmõju) mudelit ning uurisid *DATI* kolme üksiknukleotiidse polümorfismi (SNP) vahendavat mõju depressioonile. Täpsemalt uuriti dopamiini transporteri genotüübi variatsioonide ja vanemliku kasvatusstiili (ema poolt hülgamine) koosmõju kliinilise depressiooni ennustajana teismeliste hulgas. Logistilise regressiooni tulemused näitasid, et ema poolt hülgamine suurendas n-ö riskigenotüübiga teismeliste puhul depressiooni diagnoosi, suitsidaalsete mõtete ja depressiivsuse tõenäosust olulisel määral. See tulemus toetab nn depressiooni motivatsioonilisi teooriaid, mille kohaselt põhjustavad depressiooni puudujäägid dopamiinipõhises lähenemissüsteemis (*dopamine-driven approach system*).

D'Souza jt (2016) uurisid monoaminergiliste geenide SNP-de ja varase elu stressi koosmõju laste depressiivsetele sümptomitele. Sünnimisel hinnati laste kaalu võrdluses nende gestatsioonilise vanusega ning mõõdeti emade rasedusaegset stressitaset. 11 aasta vanuses mõõdeti laste depressiivseid sümptomeid ja võeti genotüpiseerimiseks DNA-proovid. Andmete statistilisest analüüsist ilmnis, et gestatsioonieaga võrreldes madal sünnikaal interaktsioonis *DATI* SNP-ga omas laste depressiivsetele sümptomitele olulist mõju, st riskigenotüübiga madala sünnikaaluga laste depressiivsus oli kõrgem. Need tulemused vihjavad, et ebasoodsad emakasisesed olud, mis viivad madala sünnikaaluni, suurendavad ka teatud *DATI* variantide mõju depressioonile. Tuvastatud interaktsioon *DATI* SNP-de ja sünnikaalu vahel kinnitab varasemate *DATI* ja depressiooni seostavate uuringute tulemusi (Haeffel jt, 2008). Tulemused on kooskõlas diatees-stressi mudeliga, mille kohaselt keskkondlikud riskifaktorid vahendavad teatud geenivariantide mõju depressiivsetele sümptomitele.

DATI 3'UTR VNTR

DATI geeni 15 eksoni 3' mittetransleeritavas piirkonnas asub 40 aluspaarine varieeruva arvuga tandemkordus (*DATI* 3'UTR VNTR), mille korduste arv varieerub 3 ja 11 vahel (Vandenbergh

jt, 1992). Arvatakse, et see polümorfism mõjutab dopamiini transporteri geeniekspressiooni taset ajus, millest tulenevalt on seda uuritud seoses mitmete neuropsühhiaatriliste häiretega, sh aktiivsus- ja tähelepanuhäire, skisofreenia, parkinsonism, kokaiinist põhjustatud paranoia, sõltuvushäired jt (van de Giessen jt, 2009; Shumay jt, 2010; Costa jt 2011). Kõrgem DATi kontsentratsioon ajus piirab eelduste kohaselt dopamiini saadavust. Kuna polümorfism asub mittetransleeritavas piirkonnas, siis ei saa ta muuta valgusstruktuuri; arvatakse, et see VNTR reguleerib mRNA stabiilsust, polüadenülatiooni, tuumatransporti (*nuclear transport*) ja valgusünteesi määra (Costa jt 2011, VanNess jt, 2005).

DATI 3'UTR VNTRi kõige sagedasemad alleelivariandid on 9 ja 10 kordusega (Vandenbergh jt, 1992). Europiidsest rassist inimeste seas on 9/9 homosügootide vähe, mistõttu uuringutes grupeeritakse nad tihti 9/10 heterosügootidega kokku (Costa jt 2011). Enamiku euroopa rahvuste hulgas on 10 kordusega alleel kõige sagedasem (0,69 – 0,90), 9 kordusega alleeli esineb harvem (0,10 – 0,23; Kang, Palmatier ja Kidd, 1999). Lisaks on tõendusmaterjali, et 9 kordusega alleel omab dominantset efekti (van de Giessen jt, 2009), mis õigustab 9 kordusega alleeli kandjate ühte gruppi grupeerimist.

Üks *DATI* 3'UTR VNTR võimalikke mõjusid võiks avalduda striatumis leiduva DATi koguses (Costa jt 2011). Juttkehas on DATi ekspressioon kõige kõrgem ning seda on uuritud inimestel *in vivo* positronemissioontomograafia (PET) ja üksikfootoni kompuuter-emissioontomograafia (SPECT) abil (Martinez, Broft, ja Laruelle, 2001). Erinevates uurimustes on saadud vastuolulisi tulemusi seoses sellega, millises suunas erineva korduste arvuga alleelid DATi ekspressiooni mõjutavad (Costa jt 2011). Näiteks leidsid Spencer jt (2013), van de Giessen jt (2009), van Dyck jt (2005), Jacobsen jt, (2000), et 9 kordusega alleel suurendab striataalse DATi taset. Seevastu Heinz jt (2000) said täpselt vastupidise tulemuse – 9 kordusega alleeli kandjatel on madalam striataalse DATi tase. Mõnedki uuringud on aga leidnud, et 9 ja 10 kordusega alleeli kandjate vahel ei ole striataalse DATi tasemes erinevust (nt Martinez jt, 2001a).

Uurimistöö eesmärk

Käesoleva uurimistöö eesmärgiks on uurida *DATI* 3'UTR VNTRi ning lapsepõlve peresuhete kvaliteedi seost depressiivsuse ja depressiooniga ELIKTU noorema kohordi andmete põhjal. Vaatlen VNTRi ning peresuhete individuaalset mõju depressiivsusele ning samuti nende võimalikku koosmõju lähtudes diatees-stressi ehk G x E mudelist.

Püstitan järgmised hüpoteesid:

H1: *DATI* 3'UTR VNTR polümorfism on seotud depressiivsuse sümptomite esinemisega teismeeas ning mõjutab depressiooni kujunemist nooreks täiskasvanueaks.

H2: Lapsepõlves kogetud peresuhete kvaliteet on seotud depressiivsuse sümptomitega teismeeas ning depressiooni kujunemisega nooreks täiskasvanueaks.

H3: Lapsepõlves kogetud peresuhete kvaliteet interaktsioonis *DATI* 3'UTR VNTR polümorfismiga mõjutab depressiivsuse taset teismeeas ja ennustab² depressiooni kujunemist nooreks täiskasvanueaks.

Käesolev uurimistöö panustab dopamiini rolli, täpsemalt *DATI* geeni 3'UTR tandemsete korduste olulisuse selgitamisse depressiivsusega seoses. *DATI* 3'UTR VNTRi on uuritud küll muude psühhoneuroloogiliste häiretega seonduvalt, kuid avaldatud publikatsioonide põhjal ei ole antud polümorfismi spetsiifilist mõju depressioonile uuritud. Töö püüab valgust heita ka ebasoodsate keskkonnatingimuste mõjule võimaliku haavatava genotüübi olemasolu korral. Parem arusaam depressiooni geneetilistest alustest võimaldab tõhusamalt planeerida haavatava genotüübiga indiviidide ravi, rakendades sobivamaid ja tulemusrikkamaid farmakoteraapia meetodeid. Üldisemalt aitavad siinsed tulemused edendada *DATI* geeni rolli uurimist inimese dopamiinergilise süsteemi geneetiliste häiretega seoses.

MEETOD

Valim

Uuringu valimiks on Eesti laste isiksuse, käitumise ja terviseuuringu (Harro jt, 2001; Harro, Kiive, Orav, Veidenbaum, 2015; Vaht, 2016) noorem kohort. Algne Euroopa noorte südameuuringu (ENSU) valim moodustati 1998. aastal Tartumaa ja Tartu linna koolide õpilastest. Koolidest, mille juhtkond nõustus uuringuga, haarati lõplikku valimisse 25 kooli ning uuringus osalema kutsuti kõiki kolmanda ja üheksanda klassi õpilasi. Laiendatud ENSUst kasvas välja uuring, mis 2005. aastal nimetati ümber Eesti laste isiksuse, käitumise ja terviseuuringuks (ELIKTU; Harro jt, 2015).

1998. aastal, uuringu esimeses laines, olid noorema kohordi uuritavad 9-aastased (Harro jt, 2015; Vaht, 2016). Kokku oli nooremas kohordis 583 last. Neid kutsuti uuesti uuringusse 15-,

² „Ennustamise“ all pean siin ja edaspidises kasutuses silmas statistilist ja mitte põhjuslikku seost.

18- ja 25-aastastena. Osalenute arvu erinevatel aastatel ja valimi jaotust sugude lõikes illustreerib Tabel 1. Vanema kohordi uuritavad olid esimeses laines 15-aastased ning neid kutsuti tagasi 18- ja 25-aastastena. Antud töös kasutan just noorema kohordi andmeid, kuna neilt on depressiivsuse skoorid olemas kolmest mõõtmispunktist (15-, 18-, 25-aastaselt). Vanemalt kohordilt on need andmed vaid kahest mõõtmispunktist (18- ja 25-aastaselt). Kuna uurin muuhulgas depressiivsust teismeeas, on vaja ka andmeid, mida raporteeriti 15-aastaselt.

Tabel 1. ELIKTU noorem kohort (Harro jt, 2015)

	1998/1999 I etapp ehk lähteuring	2004/2005 III etapp	2007/2008 IV etapp	2014/2015 VII etapp
Poisid	278	222	202	193
Tüdrukud	305	261	252	247
Kokku	583	483	454	440
Koolikeel				
Eesti	513	433	409	396
Vene	70	50	45	44

Mõõtevahendid

Andmete kogumine toimus kõigil andmekogumislainetel ühesugustes laboritingimustes (Vaht, 2016). Erinevatel lainetel kasutatud küsimustikes oli mõningaid erisusi. Uurimistöö autor ise andmekogumises ei osalenud, kuid käis andmete kogumist vaatlemas ELIKTU vanema kohordi 3. tagasikutsumise lainelt. Uurimistöös kasutatavad andmed sain juhendajalt.

Depressiivsus

Depressiivsust mõõdeti kolmel tagasikutsumise lainel: 2004., 2007. ja 2014. aastal. Esimesel tagasikutsumise lainel, 15-aastaselt, kasutati Becki depressiooniskaala eestikeelset versiooni (BDI; Beck, Ward, Mendelson, Mock, Erbaugh, 1961). Kuna aga ELIKTU uuring kaasati rahvusvahelistesse projektidesse, kus depressiivsuse mõõtmiseks kasutatakse valdavalt Montgomery–Åsbergi skaalat (MADRS; Montgomery ja Åsberg, 1979), otsustati andmete projektide teiste osapoolte omadega võrreldavaks muutmiseks ka ELIKTUS MADRSi küsimustikule üle minna (M. Vaht, isiklik suhtlus, 3. mai 2017). 18- ja 25-aastaselt toimusid depressiivsuse mõõtmised juba MADRSi eestindatud versiooniga. Becki depressiooniskaala on

enesekohane küsimustik ning ka MADRSi puhul kasutati enesekohase küsimustiku versiooni. Küsimustike kõrgem skoor viitab depressiooni tõsisemale raskusastmele.

Svanborg ja Åsberg (2001) võrdlesid BDIid MADRSiga ning leidsid, et kaks skaalat on tugevalt korreleeritud ($r=0,869$) ning võrdselt head enesekohased depressiooni mõõtevahendid, kuid MADRS keskendub depressiooni põhisümptomitele ja on BDIst vähem mõjutatud halvasti kohanenud isiksuse joonte poolt. BDI on võrreldes MADRSiga kognitiivsete hoiakutega seotud muutujate osakaal suurem kui funktsioonihäireid ja somaatilisi sümptomeid kajastavate oma. Mõlemad skaalad eristasid ühtviisi hästi mõõdukat depressiooni raskest depressioonist, nõrga ja mõõduka depressiooni eristamise kohapealt ei saa lõplikke järeldusi teha, kuna valim koosnes valdavalt mõõdukate ja raskete sümptomitega psühhiaatrilistest patsientidest. Kokkuvõtvalt arvavad autorid, et uuringutes, mille eesmärk on depressiooni põhisümptomite ja seisundite mõõtmine, tuleks MADRSit eelistada.

Psühhiaatriline diagnoos

25 aasta vanuses viidi ELIKTU nooremas kohordis läbi DSM-IV-1 (American Psychiatric Association, 2000) põhinev psühhiaatriline hindamine, mida teostasid kogenud kliinilised psühholoogid struktureeritud diagnostilise intervjuu formaadis, kasutades Mini rahvusvahelist neuropsühhiaatrilist intervjuud (M.I.N.I. 5.0.0; Sheehan jt, 1998; eestikeelne versioon: Shlik jt, 1999; Vaht, 2016; M. Vaht, isiklik suhtlus, 15. mai 2017). Uurimistöös kasutan intervjuu käigus saadud informatsiooni selle kohta, kas uuringualusel oli 25ndaks eluaastaks mingil ajahetkel diagnoositud kliiniline depressioon (sh antud intervjuul pandud diagnoos).

Peresuhete kvaliteet

Peresuhete kvaliteeti hinnati 15- ja 18-aastaselt Tartu Peresuhete skaala (Paaver, Kurrikoff, Nordquist, Orelund ja Harro, 2008) alusel. See skaala koostati spetsiaalselt ELIKTU uuringu tarbeks ning see koosneb neljast alaskaalast: lähedus, toetus, alavääristamine ja vägivald. Need kõik on lastele mõeldud enesekohased küsimustikud. Läheduse skaala koosneb 15 väitest (nt „Meie pereliikmed on üksteisele pühendunud“, „Minu vanemate abielu on õnnelik“), toetuse skaala sisaldab 7 väidet (nt „Minu perekond toetab mind“, „Keegi meie perekonnast aitab (on aidanud) mul ennast tähtsa ja erilisena tunda“), alavääristamise skaalas on 10 väidet (nt „Ma ei tohi midagi ise otsustada“, „Mind alavääristatakse kodus“) ning (emotsionaalse ja füüsilise) vägivalda skaalas 7 küsimust (nt „Kas keegi sinu perest on sind kunagi löönud või sulle füüsilist vägivalda rakendanud?“). Vastajad hindasid väidete paikapidavust 4 või 5-punktilisel Likerti

skaalal. Läheduse ja toetuse skoorid summeeritakse soojuse koondskooriks, alaväärastamise ja vägivald skoorid aga väärkohtlemise koondskooriks. Peresuhete kvaliteedi koondskoori saamiseks lahutatakse soojuse skoorist väärkohtlemise skoor.

Genotüpiseerimine

Genoomne DNA eraldati täisverest. Genotüpiseerimine toimus Tartu Ülikooli neuropsühho-farmakoloogia osakonna laboris. *DATI* 3'UTR VNTR genotüpiseeriti Anchordoquy jt (2003) analüütilisest meetodist lähtuvalt. Polümorfset piirkonda võimendati, kasutades praimereid rs28363170F järjestusega 5' /56-FAM/TGT GGT GTA GGG AAC GGC CTG AG 3' ning rs28363170R järjestusega 5' CTT CCT GGA GGT CAC GGC TCA AGG 3'. Polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) komponendid ja lõplik kontsentratsioon olid järgmised: 10% dimetüülsulfoksiidi ja 1 x 5x HOT FIREPol GC Master Mix (Solis BioDyne) reaktsioonisegu, 250 nM nii komplementaarset kui pöördkomplementaarset praimerit ning 10–50 ng matriits-DNA-d. Võimendamine viidi läbi segus kogumahuga 20,4 µl. Polümeraasi ahelreaktsiooni termotsükleid kasutati nii nagu soovitatud Anchordoquy jt (2003) poolt. Proove analüüsiti 3730XL DNA geneetilise analüsaatoriga (Applied Biosystems), kasutades järgmisi komponente: 1 µl PCR produkti, 8,7 µl deioniseeritud formamiidi ja 0,3 µl LIZ500 pikkusmarkerit. Genotüübid genereeriti kasutades Peak Scanner tarkvara versiooni v1.0 (Applied Biosystems). Genotüpiseerimise kirjeldamisel on aluseks võetud Maksimov, Vaht, Murd, Harro ja Bachmann (2015) artikkel.

Genotüpiseerimise tulemusena on ELIKTU noorema kohordi puhul olemas 580 indiviidi geeniandmed. Esinenud genotüüpide sagedused on toodud Tabelis 2.

Tabel 2. *DATI* 3'UTR VNTR polümorfismi erinevate genotüüpide sagedus ELIKTU nooremal kohordil.

10/10	9/10	9/9	10/11	8/10	Kokku
357	190	28	4	1	580
61,55%	32,76%	4,83%	0,69%	0,17%	100%

Andmeanalüüs

Andmestikus on palju lünki ehk puuduvaid väärtusi – see komplitseerib arvutuste tegemist. Lisaks ei saa me kindlad olla, et väärtuste puudumine on täiesti juhuslik ja mitteinformatiivne. Niisugusel juhul võib iga väärtuste imputeerimise viis sama andmestiku põhjal põhjustada mingit laadi kaldeid tegelikkusega võrreldes. Kuna aga puuduvate väärtuste asendamine ei ole

antud uurimistöö keskne teema, siis valime võimalikest lahendustest lihtsaima, mis siiski võimaldab olemasolevaid andmeid maksimaalselt ära kasutada: nn paarikaupa kustutamise (*pairwise deletion*), mis jätab iga arvutuse puhul välja ainult nende indiviidide mõõtmised, kellel on just antud arvutuse jaoks relevantsetes tunnustes lünk. Selline puuduvatele andmetele lähenemine aga tähendab, et erinevad arvutused on tehtud teatud määral erineva valimi peal. Nii hindame näiteks 2004. aasta depressiivsuse ja indiviidi genotüübi seost teatud määral erineva valimi peal kui 2007. aasta depressiivsuse ja indiviidi genotüübi seost, kuna mõnedel inimestel puuduvad 2004. aasta depressiivsuse andmed, teistel jälle 2007. aasta omad.

Depressiivsuse uurimisel valimis üldiselt, genotüüpide kaupa ning genotüüpide kaupa peresuhteklassides (head peresuhted vs keskmised vs halvad peresuhted) kasutan kirjeldavat statistikat. Erinevate genotüüpidega indiviidide depressiooniskooride keskväärtuste võrdlemiseks kasutan Studenti t-testi. Sama võrdluse olulise erinevuse avastamiseks teen läbi peresuhteklassides.

Dihhotoomsete sõltuvate muutujate puhul (depressiooni diagnoos ja depressiivsus binaarse tunnusena) kasutan logistilist regressiooni (üldistatud lineaarset mudelit), et tuvastada, kas mingi sõltumatu muutuja on oluline diagnoosi või depressiivsuse ennustajana. Regressiooni tulemusi raporteerin šansside suhtena (OR) koos usalduspiiridega. Tunnuste omavahelise sõltuvuse tuvastamiseks kasutan Pearsoni χ -ruut testi. Genotüübi ja peresuhteklasside koosmõju hindamiseks depressiivsusele ja depressiooni diagnoosile kasutan samuti logistilist regressiooni.

Kui ei ole märgitud teisiti, siis on p-väärtused raporteeritud kahepoolsetena ning statistiliselt olulise tulemusena arvestan tulemust olulisuse nivool $p < 0,05$.

Andmete analüüsimiseks kasutan statistika tarkvara R versiooni 3.4.0.

Uuringu eetiline külg

Uuring on Tartu Ülikooli inimuuringu eetika komitee poolt heaks kiidetud. Uuringus osalemine oli ja on vabatahtlik. Igal andmekogumislainel allkirjastasid osalejad informeeritud nõusoleku lehe, alaealiste eest andsid nõusoleku lisaks ka nende vanemad.

TULEMUSED

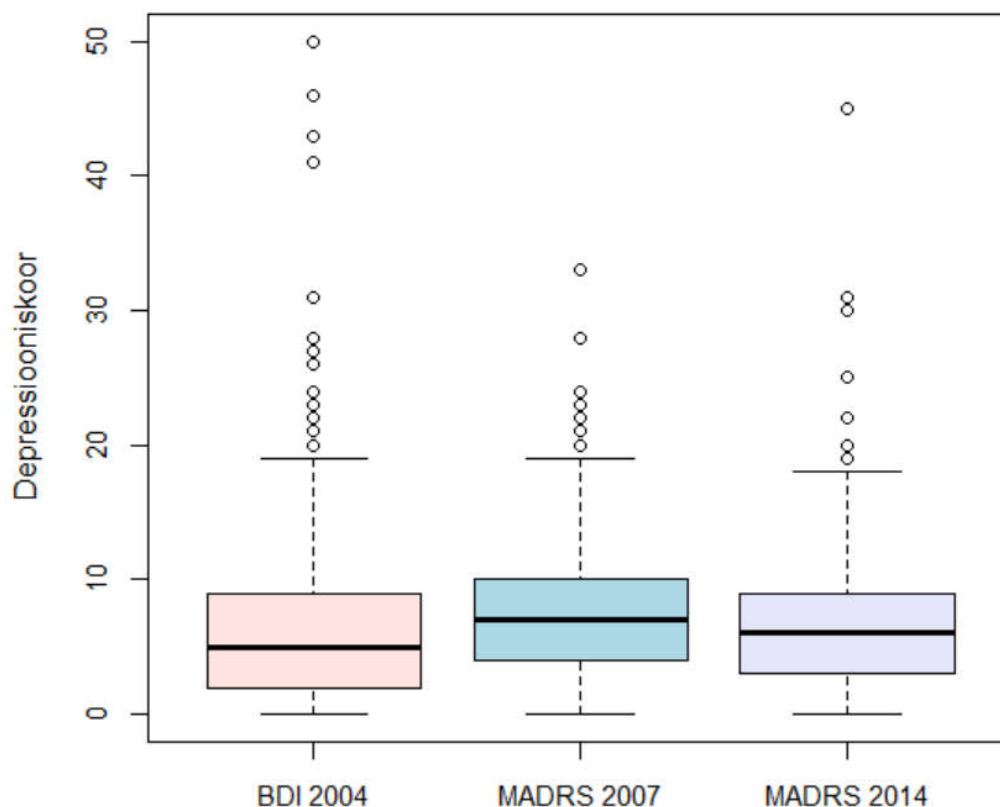
Depressiivsuse kirjeldamine valimis

Nagu eespool mainitud, mõõdeti depressiivsust 15, 18 ja 25 aasta vanuses enesekohaste küsimustikega – esimesel korral kasutati BDI ning kahel järgmisel MADRS skaalat. Kolmel mõõtmisel kogutud andmeid illustreerivad Tabel 3 ning Joonis 1. BDI ja MADRSi skoorid ei ole omavahel otseselt võrreldavad, kuna need skaalad on erineva ulatuse ja omadustega. Kahe viimase mõõtmise tulemustest on näha, et 25 aasta vanuses on keskmine depressioon võrreldes 18 aasta vanusega ühe skaalapunkti võrra alanenud (languse punkthinnang on 1,03, 95% usalduspiiridega 0,32 ja 1,74): t-test kinnitas keskmiste erinevuse olulisust ($p=0,004$). Sõltuvate gruppidega t-test kinnitas seda erinevust veelgi rangemal olulisuse nivool ($p<0,0001$) – seega saame öelda, et samal inimestegrupil on 25-aastasena depressiivsus keskmiselt natuke langenud võrreldes nende depressiivsusega 18-aastasena (languse punkthinnang on 1,19, 95% usalduspiiridega 0,63 ja 1,76).

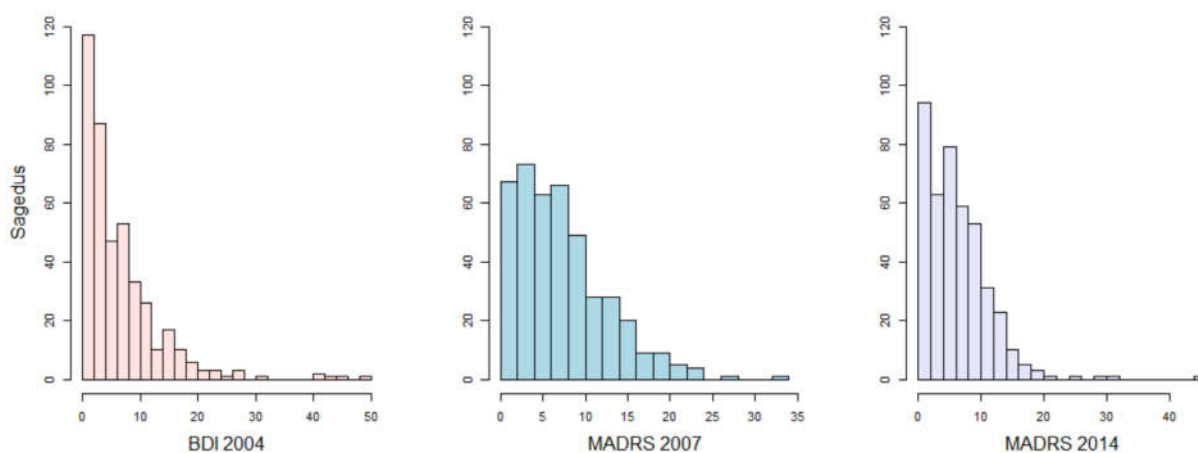
Tabel 3. Kolm depressiivsuse mõõtmist: BDIga 2004, MADRSiga 2007 ja 2014.

	BDI 2004	MADRS 2007	MADRS 2014
Andmed olemas	422	423	425
Andmed puuduvad	161	160	158
Miinumskoor	0	0	0
Maksimumskoor	50	33	45
Keskväärtus	6,82	7,69	6,66
Mediaan	5	7	6
Standardhälve	6,98	5,43	5,07

Jooniselt 2 näeme, et depressiivsusetunnused ei ole normaaljaotusega, jaotused on ebasümmeetrilised: suur osa indiviide on madala, üksikud individid aga väga kõrge depressiivsusega. Katsetasin ruutjuurteisendust, kuna see muudab jaotuse sümmeetrilisemaks tuues kauged sabad lähemale. Histogrammid muutusid teisenduse tulemusel tõepoolest sümmeetrilisemaks, kuid Shapiro-Wilk test kummutas normaaljaotuse hüpoteesi. Logaritmisendust ei ole antud tunnuste puhul võimalik teha, sest need sisaldavad väärtusi 0 (logaritm 0-st on $-\infty$).



Joonis 1. Kolm depressiivsuse mõõtmist: BDI-ga (2004), MADRSiga (2007) ja MADRSiga (2014). Karpdiagrammides märgitud joon tähistab mediaani ning karbi servad alumist ja ülemist kvartiili, karpi mahub 50% mõõtmistest. Ringiga on märgitud erandid.



Joonis 2. Kolme depressiivsuse tunnuse (mõõtmised 2004, 2007 ja 2014) jaotused histogrammidena.

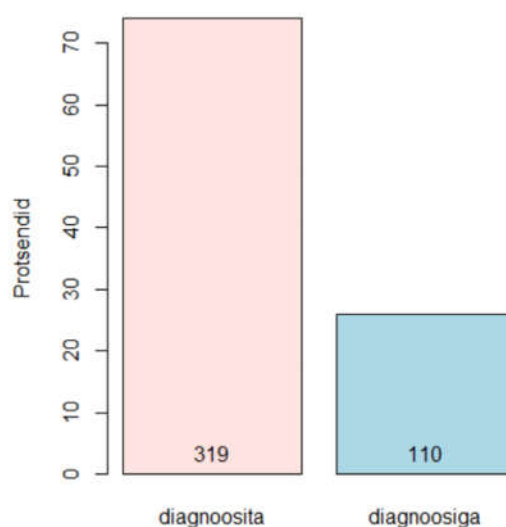
Asjaolu, et depressiivsusetunnused ei ole normaaljaotusega, piirab oluliselt statistiliseks analüüsiks kasutada olevate meetodite valikut. Moodustasin depressiivsuse tunnustest uued binaarsed tunnused, et saaksin kasutada logistilist regressiooni (üldistatud lineaarset mudelit). Selleks jagasin depressiivsuse tunnused mediaani alusel kahte gruppi: mediaanist väiksemad ja mediaaniga võrdsed väärtused moodustasid nn „normipärase“ grupi ja mediaanist kõrgemad

väärtused „depressiivsete“ grupi. Selliselt jaotatuna on normipäraste ja depressiivsete grupid eeldatult üsna sarnase suurusega – normipäraste grupp on pisut arvukam, kuna mediaaniga võrdsed väärtused arvati selle grupi hulka (vt Tabel 4).

Tabel 4. Kolm depressiivsuse mõõtmist binaarse tunnusena.

	BDI 2004	MADRS 2007	MADRS 2014
Normipärased	227	231	236
Depressiivsed	195	192	189
Andmed puuduvad	161	160	158

Lisaks enesekohaste küsimustike andmetele on uurimuses kasutada kliinilise intervjuu teel saadud informatsioon selle kohta, kas uuringus osalejatel oli 25 eluaastaks mingil ajahetkel diagnoositud kliiniline depressioon. Need andmed on dihhotoomsel skaalal – diagnoos kas on või ei ole. Kliinilise intervjuu andmed on olemas 429 indiviidilt. Neist 110-le on depressiooni diagnoos pandud ning 319-le ei ole – seega umbes veerand intervjuueeritustest on selle diagnoosi saanud (vt Joonis 3).



Joonis 3. Depressiooni diagnoosi sagedus valimis

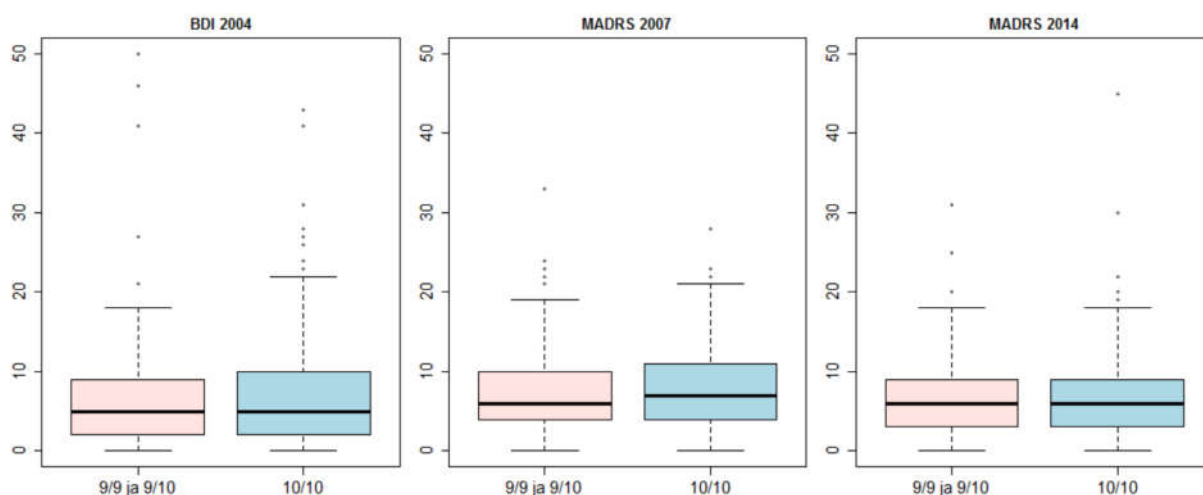
Logistilise regressiooni tulemused kinnitavad, et depressiooni kliinilise diagnoosi omamine ja raporteeritud depressiivsuse tase on tugevalt seotud. Mida suurem oli 15 aastast saadud BDI skoor, seda suuremad olid šansid omada kliinilist diagnoosi 25 eluaastaks. Näiteks skoori suurenemisel ühe punkti võrra, suurenesid diagnoosi omamise šansid 5% ehk 1,05 korda ($OR=1,05[1,02-1,09]$, $p=0,002$), skoori suurenemisel 10 punkti võrra aga suurenesid šansid koguni 2,82 korda. 18- ja 25-aastaselt saadud MADRS skoor ennustab diagnoosi olemasolu veelgi paremini (vastavalt $OR=1,13[1,08-1,19]$, $p<0,0001$ ja $OR=1,11[1,06-1,16]$, $p<0,0001$).

Depressiivsus ja DAT1 genotüüp

ELIKTU noorema kohordi puhul on olemas 580 indiviidi geenandmed, 3 omad puuduvad. Kõige sagedasem polümorfismi variant on kümne tandeemse kordusega ning leviniim

genotüüp kahe sellise alleeliga: 10/10 (61,55%). Sageduselt järgmine polümorfismi variant on üheksa tandeemse kordusega, seejuures genotüüp 9/10 (üheksa kordusega alleel ja kümne kordusega alleel) on oluliselt sagedasem (32,76%) kui genotüüp 9/9 (4,83%). Veel esinesid genotüübid 10/11 ja 8/10. Genotüüpide sagedused valimis on toodud Tabelis 2 (ülal). Kuna genotüüp 9/9 on valimis vähe esindatud, siis jätkame levinud tava (Costa jt, 2011) ja liidame selle genotüübiga indiviidid genotüüp 9/10 grupiga, moodustades nn 9 kordusega alleeli kandjate grupi. Sellist grupeerimist õigustavad tõendid 9 kordusega alleeli dominantsuse kohta (van de Giessen jt, 2009). Lihtsuse mõttes viitan edaspidi grupile genotüübiga 10/10 lühidalt kui genotüüp 10-le, ning grupile, mis koosneb indiviididest genotüüpidega 9/9 ja 9/10 kui genotüüp 9-le. Haruldased genotüübid 10/11 ja 8/10 jäävad edasisest analüüsist välja, kuna eraldi gruppide analüüsimiseks on neid valimis liiga vähe ning puudub ka võimalus neid põhjendatult teiste gruppide külge liita, sest nende funktsionaalsus on veel liiga lahtine.

Joonis 4 kirjeldab 2004., 2007. ja 2014. aastal enesekohaste depressiivsusküsimustikega tehtud mõõtmiste tulemusi genotüüpide 9 ja 10 kaupa. Jooniselt on näha, et depressiooniskooride jaotus on erinevate genotüüpide puhul üldjoontes sarnane. 2004. aasta BDI skooride mediaan (joon karbis) on sama, kuid genotüüp 10 puhul on kõrgemaid depressiivsuseskoore rohkem. 2007. aasta MADRSi skooride puhul on genotüüp 9 grupi mediaan 6 ja genotüüp 10 grupi oma 7, ehk ühe punkti võrra kõrgem. Samuti on genotüüp 10 grupis rohkem suuremaid depressiivsuskooore. 2014. aasta MADRSi mõõtmise puhul on mõlema genotüübiga indiviidide depressiivsuskooride jaotus visuaalselt väga sarnane.



Joonis 4. Kolme depressiivsuskalaadega mõõtmise tulemused karpdiagrammidena genotüüpide kaupa.

Depressiivsuskooride keskvaärtused erinevate aastate mõõtmistel genotüüpide kaupa on toodud Tabelis 5. Tabelist nähtub, et kõigi mõõtmiste puhul on genotüüp 10 grupis keskvaärtus

pisut suurem kui genotüüp 9 omas. Erinevus on küll väike, kuid tendents on järjekindel. T-test aga ei kinnita depressiivsuse keskväärtuse erinevuse statistilist olulisust genotüüp 9 ja genotüüp 10 grupis mitte ühegi aasta möötmise puhul.

Tabel 5. Depressiivsuskooride keskväärtused genotüüpide kaupa.

	BDI 2004	MADRS 2007	MADRS 2014
Genotüüp 9	6,49	7,55	6,42
Genotüüp 10	6,97	7,76	6,84

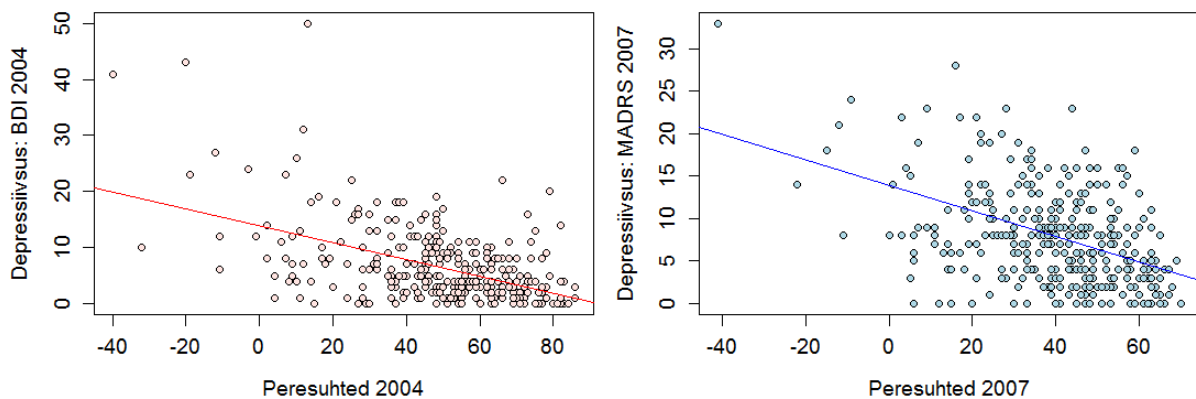
Modelleerisin depressiivsuse (binaarse tunnusena: normipärased vs depressiivsed) tõenäosust logistilise regressiooniga, kus argumenttunnuseks oli genotüüp. Analüüsist osutus, et genotüüp mõjutab depressiivsuse tõenäosust. MADRS 2007 andmete põhjal suurendab genotüüp 10 võrreldes genotüübiga 9 indiviidi depressiivsuse šansse 1,6 korda (OR=1,60[1,07–2,04], p=0,021). MADRS 2014 andmete põhjal oli genotüübi mõju natuke väiksem ning statistilise olulisuse skaala vähem range (OR=1,47[0,99–2,19], p=0,058). BDI 2004 andmeid kasutades ei olnud genotüübi mõju depressiivsusele statistiliselt oluline. Genotüübi ja kliinilise diagnoosi vaheline seos ei osutunud logistilises regressioonis oluliseks (p=0,113) ning χ -ruut test samuti ei kinnitanud sõltuvust (p=0,140).

Depressiivsus ja peresuhete kvaliteet

Peresuhete kvaliteedi mõju hindamiseks depressiivsusele ja depressioonile vaatan eelkõige peresuhete kvaliteedi koondskoori (soojuse ja väärkohtlemise koondskoori vahe). Depressiooni diagnoosi olemasolu/puudumise puhul vaatan ka eraldi seost soojuse ja väärkohtlemise koondskooridega. Positiivse ja negatiivse poole skoorid võivad depressiivsust erinevalt mõjutada, kuigi on vähe tõenäoline, et isik, kes raporteerib kodust vägivalda ja alavääristamist samal ajal ühtlasi peresuhetes ka lähedust ja toetust tunneks. Mitut skoori on põhjust uurida ka puuduvate väärtuste tõttu: peresuhete kvaliteet on koondskoor neljast alaskaalast, mis tähendab, et selles skooris esineb rohkem puuduvaid väärtusi kui alaskaalades (st selle skoori väärtust ei saa arvutada, kui antud indiviidil puudub neljast alaskoorist kasvõi ühe skoori väärtus).

Joonis 5 illustreerib ühel ja samal aastal raporteeritud peresuhete ja depressiivsuse seost: üldine tendents on, et mida paremad on peresuhted, seda madalam depressiivsuse skoor. Samas on siinkohal oluline välja tuua ka kallutatud vastamise võimalus: kui lapsel olid depressiivsed

jooned juba varakult väljendunud, siis võis ta oma meeleoluhäirest lähtuvalt peresuhete kvaliteeti raporteerida kallutatult ning võib-olla negatiivsemana, kui olukord tegelikult oli.



Joonis 5. 2004. ning 2007. aastal raporteeritud depressiivsuse ja peresuhete seos.

Logistilise regressiooni tulemused näitavad, et peresuhete kvaliteedi ja depressiivsuse vahel on oluline seos: parem peresuhete kvaliteet (rohkem soojust, vähem väärkohtlemist) vähendab depressiivsust ning halvem peresuhete kvaliteet (vähem soojust, rohkem väärkohtlemist) suurendab depressiivsust ELIKTU valimis (vt Tabel 6). 15 aasta vanuses (aastal 2004) raporteeritud peresuhete kvaliteet mõjutas sama aasta depressiivsust (kasutades binaarset tunnust: normipärane vs depressiivne) nii, et peresuhete paranemisel ühe ühiku võrra, vähenesid depressioonišansid 4% ehk 1,04 korda ($OR=0,96[0,95-0,98]$, $p<0,0001$). Kuigi muutus tundub väike, on oluline silmas pidada, et ka ühikuline muutus peresuhete skaalal on väga väike muutus. Kui aga peresuhted paranevad näiteks 10 ühiku võrra, siis depressioonišansid vähenevad peaaegu poolteist korda ($OR=0,69[0,60-0,78]$, $p<0,0001$). Väärkohtlemine suurendas sama aasta depressiivsuse šansse enam kui kogetud soojus neid vähendas: väärkohtlemise skoori suurenemine ühe punkti võrra suurendas depressiivsuse šansse 10% ning soojuse skoori kasv ühe punkti võrra vähendas samu šansse 5% võrra. 18 aasta vanuses raporteeritud peresuhete kvaliteedi ja depressiivsuse vahel valitseb täpselt samasugune seos.

Varem raporteeritud peresuhete kvaliteet mõjutab ka hilisemat depressiivsust, kuid efekti suurus väheneb võrreldes samal aastal raporteeritud peresuhetega. Näiteks 18 aasta vanuses raporteeritud peresuhete kvaliteet mõjutab depressiivsuse šansse 25 aasta vanuses ($OR=0,98[0,96-0,99]$, $p=0,002$). Ühepunktine kasv väärkohtlemise skaalal 18 aasta vanuses suurendab depressiivsuse šansse 25-aastasena 6% ($OR=1,06[1,02-1,09]$, $p=0,001$).

Samuti mõjutas lapsepõlves raporteeritud peresuhete kvaliteet depressiooni diagnoosimist 25. eluaastaks. Nii 15- kui 18-aastasena raporteeritud peresuhete kvaliteedi skoori tõus ühe punkti võrra tõi kaasa depressiooni diagnoosi šansside vähenemise 2% (OR=0,98[0,96/0,97–0,99], p=0,002), 18 aasta vanuses kogetud väärkohtlemine (OR=1,06[1,02–1,09], p=0,001) mõjutas depressiooni diagnoosi šansse 15 aasta vanuses kogetust (OR=1,04[1,01–1,07], p=0,004) mõnevõrra enam.

Tabel 6. Depressiivsuse ja depressiooni šansid sõltuvalt peresuhete kvaliteedist.

Argumenttunnus	2004 depressiivsuse šansid (OR [usalduspiirid])	p-väärtus	Efekti suurus
Peresuhete kvaliteet 2004	0,96 [0,95–0,98]	p<0,0001	-4%
Väärkohtlemine 2004	1,10 [1,06–1,13]	p<0,0001	+10%
Soojus 2004	0,95 [0,94–0,97]	p<0,0001	-5%
	2007 depressiivsuse šansid		
Peresuhete kvaliteet 2007	0,96 [0,95–0,98]	p<0,0001	-4%
Väärkohtlemine 2007	1,10 [1,06–1,13]	p<0,0001	+10%
Soojus 2007	0,95 [0,93–0,97]	p<0,0001	-5%
Peresuhete kvaliteet 2004	0,98 [0,97–0,99]	p<0,0001	-2%
Väärkohtlemine 2004	1,05 [1,02–1,08]	p<0,0002	+5%
	2014 depressiivsuse šansid		
Peresuhete kvaliteet 2004	0,99 [0,97–1,00]	p=0,006	-1%
Väärkohtlemine 2004	1,04 [1,01–1,06]	p=0,004	+4%
Peresuhete kvaliteet 2007	0,98 [0,96–0,99]	p=0,001	-2%
Väärkohtlemine 2007	1,06 [1,02–1,09]	p=0,001	+6%
	Depressiooni diagnoosi šansid		
Peresuhete kvaliteet 2004	0,98 [0,97–0,99]	p=0,002	-2%
Väärkohtlemine 2004	1,04 [1,01–1,07]	p=0,004	+4%
Peresuhete kvaliteet 2007	0,98 [0,96–0,99]	p=0,002	-2%
Väärkohtlemine 2007	1,06 [1,02–1,09]	p=0,001	+6%

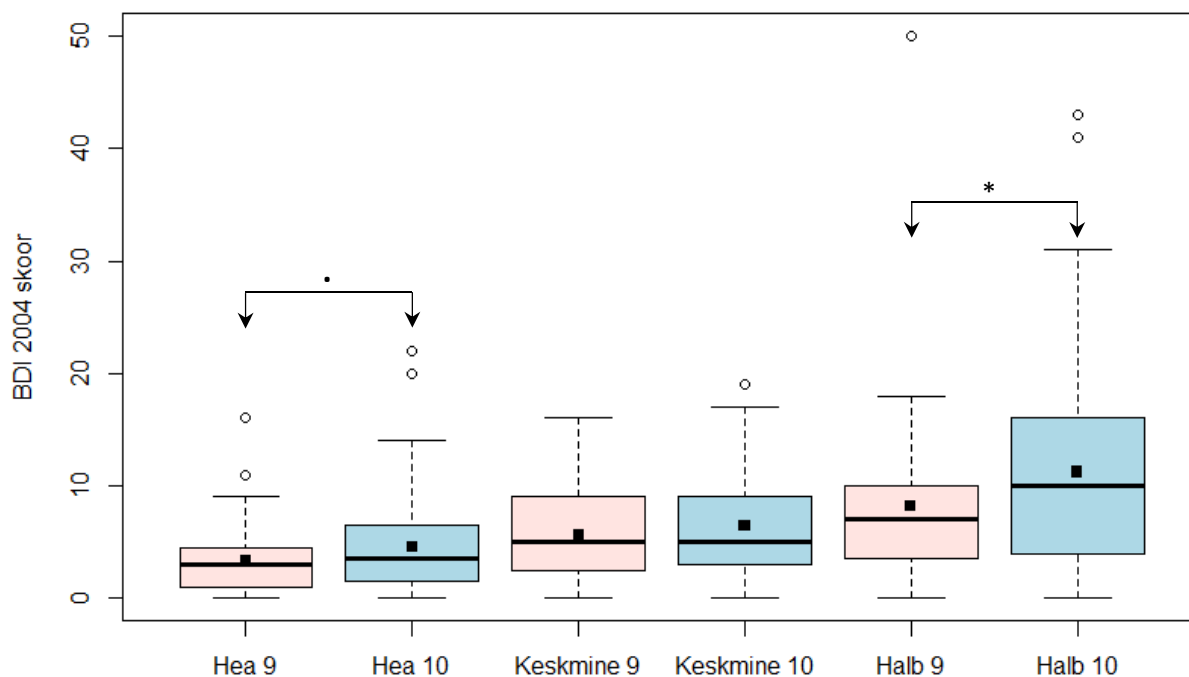
Genotüübi ja peresuhete kvaliteedi koosmõju depressiivsusele

Logistilise regressiooniga depressiivsuse (binaarse tunnusena: normipärane vs depressiivne) ja depressiooni diagnoosi modelleerimine ei tuvastanud genotüübi ja peresuhete koosmõju depressioonile ühegi vaadeldud tunnuste kombinatsiooni korral.

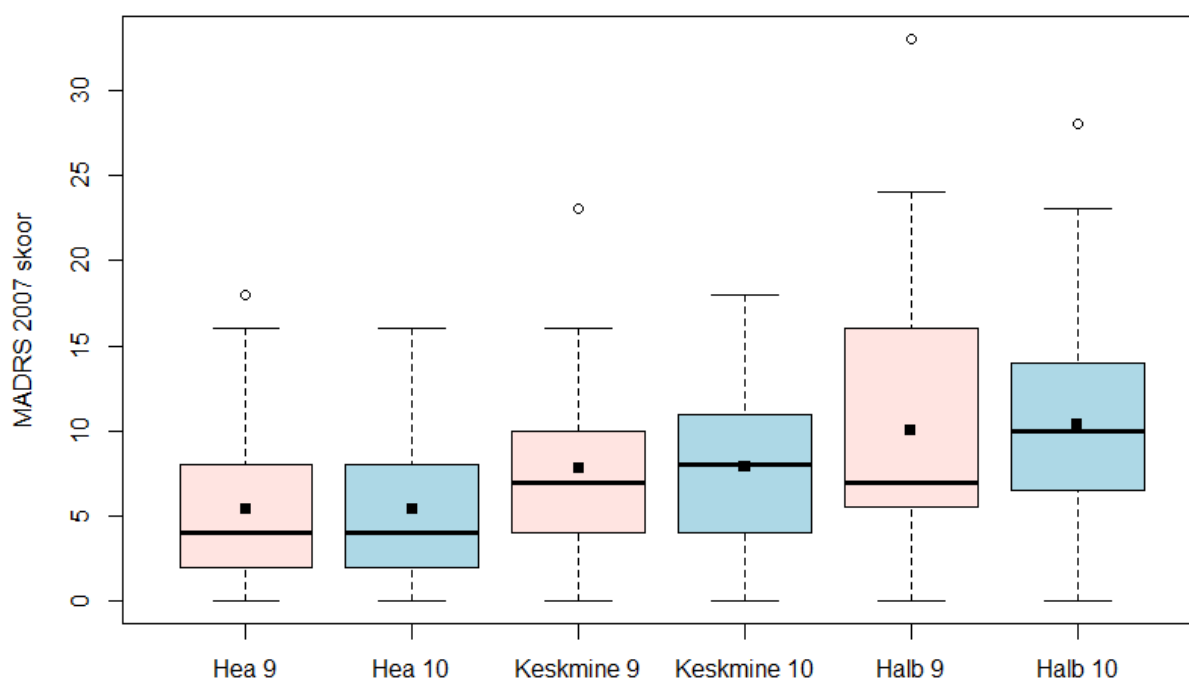
Tegin peresuhete kvaliteedi tunnuse klassideks, et visuaalselt uurida peresuhete kvaliteedi ja genotüübi koosmõju depressioonile. Klassideks jagamine toimus 1/3 ja 2/3 kvantiilide baasil. Saadud kolme klassi nimetame peresuhete kvaliteedi järgi: hea, keskmine ja halb. Tabel 7 esitab 2004. ja 2007. aasta depressiooniskooride jaotuse karakteristikud peresuhetklassides genotüübi lähtuvalt ning Joonised 6 ja 7 illustreerivad vastavaid jaotusi. 2004. aasta andmete puhul on nii tabelis kui joonisel näha selget tendentsi, et nii halvem peresuhete klass kui genotüüp 10 suurendavad depressiivsuse skoori. 2007. aasta andmete puhul on see tendents vähem ilmne. Küll aga on 2007. aasta halvade peresuhete klassis genotüüp 9 puhul mediaan märgatavalt madalam (7) kui genotüüp 10 korral (10). Depressiivsuse skoori suurenemine nii halvema peresuhete klassi kui genotüüp 10 puhul näitab, et need mõlemad mõjutavad depressiivsust, kuid ei anna vastust küsimusele, kas esineb ka koosmõju. Siiski on nii tabeli kui joonise põhjal 2004. aasta BDI skooride keskväärtuste erinevus genotüüp 9 ja genotüüp 10 vahel halvade peresuhete klassis märgatavalt suurem kui teistes klassides. See võiks viidata G x E interaktsioonile, ehk genotüüp 10-ga individidid paistavad halvadest peresuhetest tingituna olevat depressiivsuse suhtes haavatavamad, kui genotüüp 9-ga individidid. Genotüüp 9-ga individidid tunduvat olema keskkonna tingimuste (peresuhete) osas resilientsemad: halvad peresuhetud ei kutsu 9 kordusega alleeli kandjatel niivõrd järsku depressiivsuse tõusu esile.

Tabel 7. 2004. ja 2007. peresuhetklasside ja genotüübi jaotuskarakteristikud

	Peresuhete-klass	Genotüüp	Depr skoori keskväärtus	Depr skoori mediaan	Saadud depr maksimumskoor	Indiviidide arv grupis	
2004	Hea	9	3,28	3	16	47	BDI
	Keskmine	9	5,67	5	16	56	
	Halb	9	8,15	7	50	44	
	Hea	10	4,51	3,5	22	84	
	Keskmine	10	6,43	5	19	61	
	Halb	10	11,21	10	43	71	
2007	Hea	9	5,43	4	18	44	MADRS
	Keskmine	9	7,80	7	23	50	
	Halb	9	10,05	7	33	43	
	Hea	10	5,40	4	16	82	
	Keskmine	10	7,89	8	18	73	
	Halb	10	10,33	10	28	70	



Joonis 6. BDI 2004 depressiooniskooride jaotus genotüüpide ja peresuhete gruppide järgi. Olulised erinevuse gruppide keskväärtuste vahel: * $p < 0,05$, $p < 0,1$ (kuid vaata diskussiooni allpool).

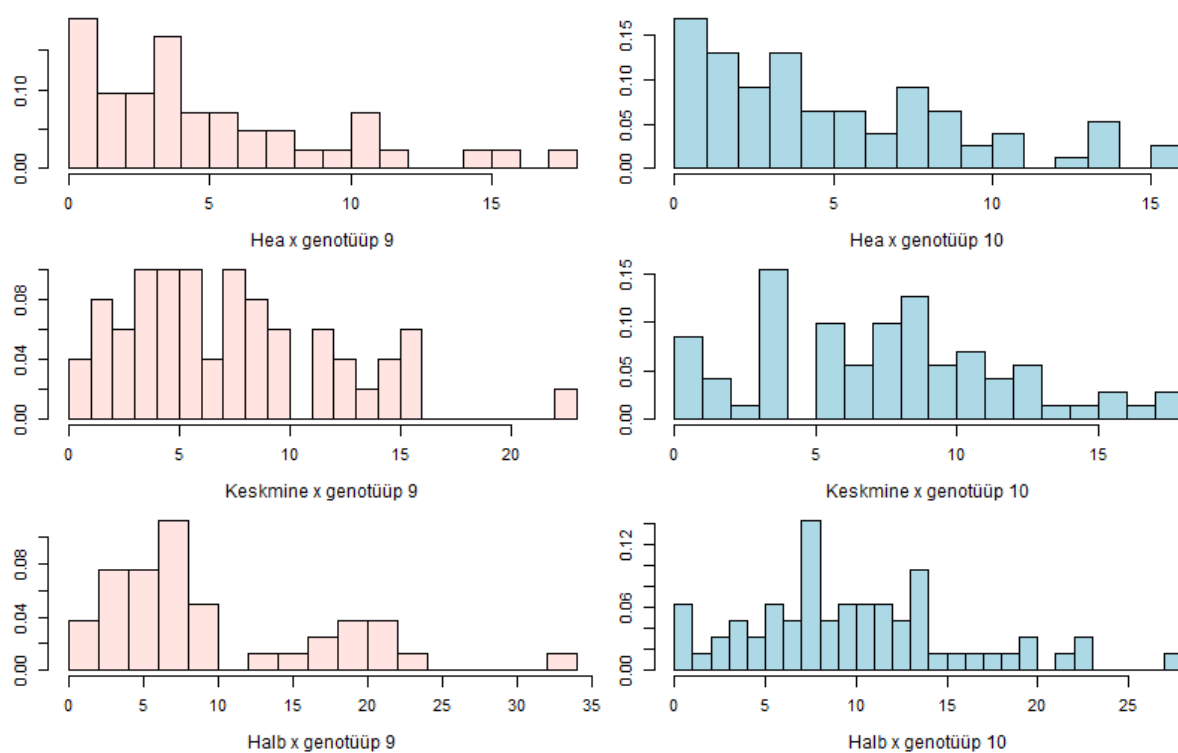


Joonis 7. MADRS 2007 depressiooniskooride jaotus genotüüpide ja peresuhete gruppide kaupa

Ühepoolne Studenti t-test tuvastas, et peresuhetegrupis „halb“ oli 2004. aasta BDI skoori keskväärtus indiviididel genotüübiga 10 statistiliselt oluliselt suurem kui indiviididel genotüübiga 9 ($p = 0,04955$). Peresuhetegrupis „keskmine“ statistiliselt olulist erinevust ei tuvastatud. Kuid peresuhetegrupis „hea“ tuvastati samapidine suhe (samuti ühepoolse t-testiga)

olulisuse nivool $p=0,05049$. Seega tulemused ei kinnita interaktsiooni olemasolu, et just ebasoodsate keskkonnamõjude toimet avaldub indiviididel genotüübiga 10 suurem depressiivsus. Nagu Joonis 7 ja Tabel 7 põhjal võis eeldada, ei osutunud ka statistilisel testimisel 2007. aasta depressiivsuse skoori keskväärtused peresuhete gruppides genotüüpide kaupa oluliselt erinevaks.

Vaadeldes 2007. aasta MADRS skoori jaotusi genotüüpide ja peresuhete gruppides histogrammina (Joonis 8), on näha, et ka gruppides ei ole andmed normaaljaotusega. Seega ei ole täidetud eeldused gruppide võrdlemiseks dispersioonanalüüsi abil. Logistiline regressioon ei kinnitanud peresuhetklasside (hea, keskmine, halb) ja genotüübi koosmõju efekti ei depressiivsusele (binaarse tunnusena) ega kliinilise diagnoosi esinemisele.



Joonis 8. MADRS 2007 depressiooniskooride jaotus genotüüpide ja peresuhete gruppides.

ARUTELU JA JÄRELDUSED

Kuigi keskmiselt oli ELIKTU nooremas kohordis depressiivsus madal, oli veerandile uuringus osalejatest 25ndaks eluaastaks mingil ajahetkel depressiooni kliiniline diagnoos pandud. 25ndaks eluaastaks oli võrreldes 18. eluaastaga märgata kerget depressiivsuse alanemise tendentsi.

Vaatlesin *DATI* 3'UTR VNTR polümorfismi seost depressiooni kliinilise diagnoosi olemasolu ning depressiivsuse sümptomite esinemisega teismeeas ja noores täiskasvanueas. Täpsemalt olid vaatluse all kaks genotüüpi: nn genotüüp 10, mille puhul *DATI* geeni mõlemas alleelis koosneb antud VNTR 10 kordusest, ning genotüüp 9, kus vähemalt üks geenialleel on 9 kordusega, teine aga kas 9 või 10 kordusega. Osutus, et genotüüp 10 suurendab oluliselt kõrgema depressiivsuse tõenäosust võrreldes genotüüp 9-ga. See seos sai kinnitust MADRS skaala skooride kasutamisel, kuid mitte BDI skooride kasutamisel. See erinevus võib tuleneda nende kahe küsimustiku omavahelisest erinevusest: MADRS keskendub rohkem depressiooni põhisümptomitele, BDI skoor on mõjutatud ka isiksusejoonte poolt (Svanborg ja Åsberg, 2001). Genotüübi ja kliinilise diagnoosi vaheline seos ei saanud kinnitust.

Lapsepõlves kogetud peresuhete kvaliteet mõjutab depressiivsuse sümptomite esinemist nii nende suhete kogemise ajal kui ka tulevikku ulatuvalt. Samuti leidis kinnitust seos lapsepõlve peresuhete kvaliteedi ning depressiooni diagnoosimise vahel 25ndaks eluaastaks. Paremad peresuhted vähendavad depressiooni esinemise tõenäosust, halvemad suurendavad seda. Eriti tugev negatiivne ehk depressiooni suurendav mõju on kodusel väärkohtlemisel. Kodusoojus omab depressiivsuse avaldumise suhtes kaitsvat efekti, kuid selle positiivne mõju on väiksem, kui väärkohtlemise negatiivne mõju. Siiski on siin tuvastatud seoste puhul oluline välja tuua kallutatud vastamise võimalus, ehk väljendunud depressiivsus võib põhjustada peresuhete halvemana raporteerimist, kui need tegelikult on. Samuti on lapsepõlve halbade peresuhete ning hilisema depressiivsuse vahel leitud seose puhul võimalus, et tegu ei ole mitte varasemate negatiivse kogemuste edasiulatuva mõjuga, vaid jätkuvalt halbade peresuhete kestva mõjuga.

Hüpotees lapsepõlves kogetud peresuhete kvaliteedi ja *DATI* 3'UTR VNTR interaktiivse mõju kohta depressiivsusele ja depressiooni diagnoosi omamisele nooreks täiskasvanueaks jäi kinnitamata. Jagades valimi peresuhete kvaliteedi alusel 3 gruppi – hea, keskmine, halb – esines kõige suurem erinevus erineva genotüübiga indiviidide keskmistes tendentsides halbade peresuhete grupis, mis vihjab geenide ja keskkonna koosmõjule: ebasoodne keskkond mõjutab depressiivsete sümptomite avaldumist indiviididel genotüübiga 10 rohkem kui indiviididel genotüübiga 9. See on valimist nähtuv tendents, mis siinses uurimuses kasutatud statistiliste testide poolt siiski kinnitamata jäi, mistõttu ei saa ka seda populatsioonile üldistada. Kindlasti tasub aga selle interaktsiooni võimalust edasi uurida.

ELIKTU noorema kohordi valimi põhjal sama probleemi uurimist jätkates oleks äärmiselt oluline tegelda puuduvate väärtuste probleemiga. Esiteks tuleks teha mittevastamise analüüsi, et tuvastada, kas väärtuste puudumine on juhuslik või sisaldab endas informatsiooni. Kui

õnnestub kinnitada, et väärtuste puudumine on juhuslik, siis tuleks hoolika analüüsiga identifitseerida antud juhtumi jaoks kõige kohasem andmete imputeerimise viis, mis ei põhjusta ebasoovitavaid kaldeid tegelikkusega võrreldes. Puuduvate väärtuste asendamine on oluline selleks, et analüüsides oleks võimalik kasutada maksimaalselt andmeid, mis suurendab testide statistilist võimsust ja võimaldab olulisena tuvastada ka väiksemaid erinevusi.

Ka erindite uurimine oleks oluline, et kindlaks teha, kas nende puhul ei ole tegu veaga. Erindid mõjutavad otseselt keskväärtuse suurust ning seega on nende staatus ja käsitlemine tähtis keskväärtuste informatiivseks võrdlemiseks ning korrektsete tulemuste saamiseks funktsioonidest, mis kasutavad keskväärtust.

Eksisteerib veel mitmesuguseid kasulikke statistilisi meetodeid, mis võimaldavad käesolevast andmehulgast lisainformatsiooni ammutada. Longituudse uuringu andmetel oleks ideaalne kasutada ajamõju arvesse võtvaid mudeleid (nt lineaarseid segamudeleid) ning rakendada struktuurivõrrandeid erinevate seoste olulisuse tuvastamiseks.

Käesolev uurimistöö vaatles G x E mudelit kasutades keskkonnamõjudest ainult peresuhete kvaliteeti. Genotüübi ja keskkonna interaktsioon võib tugevamalt ilmned, kui arvestada mitmete erinevate keskkonnamõjudega: näiteks võiks mudelisse kaasata suhted õpetajate, koolikaaslaste ja sõpradega ning stressirohkete elusündmuste kogemise, tervise- (sh kroonilised terviserikked ja rasked vigastused) ning sotsiaalmajandusliku tausta andmed. Kuna keskkond on võimas geeniefektide modifikaator, mõjutades geeniekspressiooni epigeneetiliste mehhanismide kaudu (Shumay jt, 2010), siis võib eeldada, et ka *DATI* 3'UTR VNTR polümorfismi genotüübi avaldumine oleneb suuresti keskkondlikest mõjudest. Üldistuste tegemise muudab keerulisemaks asjaolu, et keskkonnamõjude etioloogiline tähtsus depressioonile paistab olevat indiidispetsiifiline (Sullivan jt, 2000).

Siinne uurimistöö ei tegelenud sooliste erinevustega, kuid et sugu on depressiooni juures märkimisväärne riskifaktor – depressioon esineb naistel 1,7 korda sagedamini kui meestel (Albert, 2015, Sullivan jt, 2000) – on äärmiselt tähtis seda arvesse võtta ka erinevate interaktsioonide uurimisel geenide ja keskkonnaga. Seda enam, et on raporteeritud soolisi erinevusi geenide ja keskkonna mõjus depressiivsusele: näiteks Rice jt (2002) leidsid oma kaksikuteuuringus, et poiste puhul on geneetilised faktorid jagatud keskkonna mõjudest olulisemad. Seega võiks tulevikus antud töös analüüsitud seoseid vaadelda ka sugude kaupa eraldi.

DAT1 geeni regulatsioon on inimese teiste geenidega võrreldes keskmisest keerukam. Paindliku ja mitmetahulise regulatsioonimehhanismi vajadust ilmestab muuhulgas asjaolu, et *DAT* ekspresseerub ajus piirkonnaspetsiifiliselt, ekspresseerumistase samas piirkonnas varieerub indiviiditi tugevalt, geeniekspressioon oleneb märkimisväärselt keskkondlikest teguritest ning muutub elu jooksul (Shumay jt, 2010). Kuna *DAT1* regulatsioon on kompleksne, siis on ilmselgelt põhjust uurida mitmete polümorfismide kombineeritud mõju depressiivsusele.

Lisaks *DAT1*-le on dopamiinergilise neurotransmissiooniga seotud veel mitmed teised geenid (nt *COMT*, *DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*). Uurides dopamiini rolli depressiooni juures, oleks vajalik vaadelda mitmete dopamiinergilist närviülekannet mõjutavate geenide kombineeritud toimet (Pearson-Fuhrhop jt, 2014).

KIRJANDUSE LOETELU

- Albert, P. R. (2015). Why is depression more prevalent in women? *Journal Of Psychiatry & Neuroscience*, 40(4), 219-221.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.)*. Washington, DC.
- Anchordoquy, H. C., McGeary, C., Liu, L., Krauter, K. S., & Smolen, A. (2003). Genotyping of three candidate genes after whole-genome preamplification of DNA collected from buccal cells. *Behavior Genetics*, 33(1), 73-78. doi:10.1023/A:1021007701808
- Beck, A.T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961) An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571.
- Blüml, V., Helbich, M., Mayr, M., Turnwald, R., Vyssoki, B., Lewitzka, U., & ... Kapusta, N. D. (2017). Antidepressant sales and regional variations of suicide mortality in Germany. *Journal Of Psychiatric Research*, 8788-94. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.12.013
- Costa, A., Riedel, M., Müller, U., Möller, H., & Ettinger, U. (2011). Relationship between *SLC6A3* genotype and striatal dopamine transporter availability: A meta-analysis of human single photon emission computed tomography studies. *Synapse*, 65(10), 998-1005. doi:10.1002/syn.20927
- Cravchik, A., & Goldman, D. (2000). Neurochemical individuality: Genetic diversity among human dopamine and serotonin receptors and transporters. *Archives Of General Psychiatry*, 57(12), 1105-1114. doi:10.1001/archpsyc.57.12.1105

- Dailly, E., Chenu, F., Renard, C. E., & Bourin, M. (2004). Dopamine, depression and antidepressants. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 18(6), 601-607. doi:10.1111/j.1472-8206.2004.00287.x
- D'Souza, S., Thompson, J. D., Slykerman, R., Marlow, G., Wall, C., Murphy, R., & ... Waldie, K. E. (2016). Environmental and genetic determinants of childhood depression: The roles of DAT1 and the antenatal environment. *Journal Of Affective Disorders*, 197, 151-158. doi:10.1016/j.jad.2016.03.023
- Dunlop, B. W., & Nemeroff, C. B. (2007). The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Archives Of General Psychiatry*, 64(3), 327-337.
- GBD (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388(10053), 1545-1602.
- Giros, B., Jaber, M., Jones, S. R., & Wightman, R. M. (1996). Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*, 379(6566), 606-612. doi:10.1038/379606a0
- Eesti vaimse tervise poliitika alusdokument. (2002). Kasutatud 10.04.2017
<http://www.praxis.ee/wp-content/uploads/2014/03/2002-Eesti-vaimse-tervise-poliitika.pdf>
- Elder, B. L., & Mosack, V. (2011). Genetics of depression: An overview of the current science. *Issues In Mental Health Nursing*, 32(4), 192-202. doi:10.3109/01612840.2010.541588
- Haeffel, G. J., Getchell, M., Kuposov, R. A., Yrigollen, C. M., DeYoung, C. G., af Klinteberg, B., & ... Grigorenko, E. L. (2008). Association between polymorphisms in the dopamine transporter gene and depression: Evidence for a gene-environment interaction in a sample of juvenile detainees. *Psychological Science*, 19(1), 62-69. doi:10.1111/j.1467-9280.2008.02047.x
- Hankin, B. L., Fraley, R. C., Lahey, B. B., & Waldman, I. D. (2005). Is Depression Best Viewed as a Continuum or Discrete Category? A Taxometric Analysis of Childhood and Adolescent Depression in a Population-Based Sample. *Journal Of Abnormal Psychology*, 114(1), 96-110. doi:10.1037/0021-843X.114.1.96

- Hardeveld, F., Spijker, J., De Graaf, R., Nolen, W. A., & Beekman, A. F. (2010). Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *122*(3), 184-191. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01519.x
- Harro, M., Eensoo, D., Kiive, E., Merenäkk, L., Alep, J., Oreland, L., & Harro, J. (2001). Platelet monoamine oxidase in healthy 9- and 15-years old children: The effect of gender, smoking and puberty. *Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *25*(8), 1497-1511. doi:10.1016/S0278-5846(01)00212-3
- Harro, J., Kiive, E., Orav., Veidenbaum, T. (Toim). (2015). *Lapsest täiskasvanuks Eestis: ELIKTU 1998-2015*. Tartu: Eesti Ülikoolide Kirjastus.
- Heinz, A., Goldman, D., Jones, D. W., Palmour, R., Hommer, D., Gorey, J. G., & ... Weinberger, D. R. (2000). Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology*, *22*(2), 133-139. doi:10.1016/S0893-133X(99)00099-8
- Jacobsen, L. K., Staley, J. K., Zoghbi, S. S., Seibyl, J. P., Kosten, T. R., Innis, R. B., & Gelernter, J. (2000). Prediction of dopamine transporter binding availability by genotype: A preliminary report. *The American Journal Of Psychiatry*, *157*(10), 1700-1703. doi:10.1176/appi.ajp.157.10.1700
- Kang, A. M., Palmatier, M. A., & Kidd, K. K. (1999). Global variations of a 40-bp VNTR in the 3'-untranslated region of the dopamine transporter gene (SLC6A3). *Biological Psychiatry*, *46*(2), 151-160. doi:10.1016/S0006-3223(99)00101-8
- Kawarai, T., Kawakami, H., Yamamura, Y., & Nakamura, S. (1997). Structure and organization of the gene encoding human dopamine transporter. *Gene*, *195*(1), 11-18.
- Kessler, R. C., & Bromet, E. J. (2013). The epidemiology of depression across cultures. *Annual Review Of Public Health*, *34*, 119-138. doi:10.1146/annurev-publhealth-031912-114409
- Kleinberg, A. (2014). Major depression in Estonia: prevalence, associated factors, and use of health services (Doktoritöö). *Dissertationes Medicinae Universitatis Tartuensis*, *216*. Tartu: Tartu Ülikool.
- Loonen, A. M., & Ivanova, S. A. (2016). Circuits regulating pleasure and happiness—Mechanisms of depression. *Frontiers In Human Neuroscience*, *10*.

- Maaailma Tervishoiuorganisatsioon (1999). *Psüühika- ja käitumishäirete klassifikatsioon RHK-10. Kliinilised kirjeldused ja diagnostilised juhised* (V. Vasar, tõlk.). Tartu: Tartu Ülikool. (Originaalväljaanne avaldati 1992).
- Maksimov, M., Vaht, M., Murd, C., Harro, J., & Bachmann, T. (2015). Brain dopaminergic system related genetic variability interacts with target/mask timing in metacontrast masking. *Neuropsychologia*, *71*, 112-118. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2015.03.022
- Martinez, D., Broft, A., & Laruelle, M. (2001). Imaging neurochemical endophenotypes: promises and pitfalls. *Pharmacogenomics*, *2*(3), 223-237.
- Martinez, D., Gelernter, J., Abi-Dargham, A., van Dyck, C. H., Kegeles, L., Innis, R. B., Laruelle, M. (2001a). The variable number of tandem repeats polymorphism of the dopamine transporter gene is not associated with significant change in dopamine transporter phenotype in humans. *Neuropsychopharmacology* *24*, 553–560.
- Monroe, S. M., & Simons, A. D. (1991). Diathesis-stress theories in the context of life stress research: Implications for depressive disorders. *Psychological Bulletin*, *110*, 406–425.
- Montgomery, S. A., & Åsberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal Of Psychiatry*, *134*, 382-389. doi:10.1192/bjp.134.4.382
- Nutt, D. J. (2008). Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *The Journal Of Clinical Psychiatry*, *69 Suppl E14-7*.
- Paaver, M., Kurrikoff, T., Nordquist, N., Oreland, 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*(5), 1263-1268. doi:10.1016/j.pnpbp.2008.03.021
- Pearson-Fuhrhop, K. M., Dunn, E. C., Mortero, S., Devan, W. J., Falcone, G. J., Lee, P., & ... Cramer, S. C. (2014). Dopamine genetic risk score predicts depressive symptoms in healthy adults and adults with depression. *Plos ONE*, *9*(5): e93772. doi:10.1371/journal.pone.0093772
- Tartu Ülikooli Kliinikumi Psühhiaatriakliinik, kasutatud 14.05.2017
http://www.kliinikum.ee/psyhhaatriakliinik/lisad/ravi/ph/30meeleolu_h-d.htm#Levik
- Rice, F., Harold, G., & Thapar, A. (2002). Assessing the Effects of Age, Sex and Shared Environment on the Genetic Aetiology of Depression in Childhood and Adolescence. *Journal Of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*, *43*(8), 1039-1051.

- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., & ... Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal Of Clinical Psychiatry, 59 Suppl 20*, 22-33.
- Shlik J., Aluoja A., Kihl E. (1999). *MINI 5.0.0. Mini rahvusvaheline neuropsühhiaatiline intervjuu DSM – IV. Estonian version of MINI international neuropsychiatric interview.*
- Shumay, E., Fowler, J. S., & Volkow, N. D. (2010). Genomic Features of the Human Dopamine Transporter Gene and Its Potential Epigenetic States: Implications for Phenotypic Diversity. *Plos ONE, 5(6)*, 1-17. doi:10.1371/journal.pone.0011067
- Spencer, T. J., Biederman, J., Faraone, S. V., Madras, B. K., Bonab, A. A., Dougherty, D. D., & ... Fischman, A. J. (2013). Functional genomics of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) risk alleles on dopamine transporter binding in ADHD and healthy control subjects. *Biological Psychiatry, 74(2)*, 84-89. doi:10.1016/j.biopsych.2012.11.010
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *The American Journal Of Psychiatry, 157(10)*, 1552-1562. doi:10.1176/appi.ajp.157.10.1552
- Svanborg, P., & Åsberg, M. (2001). A comparison between the Beck Depression Inventory (BDI) and the self-rating version of the Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). *Journal Of Affective Disorders, 64(2-3)*, 203-216. doi:10.1016/S0165-0327(00)00242-1
- Vaht, M. (2016). Genes and alcohol use: effects of common genetic polymorphisms in general population (Dokoritöö). *Dissertationes Psychologicae Universitatis Tartuensis, 50*. Tartu: Tartu Ülikool.
- van de Giessen, E. M., de Win, M. L., Tanck, M. T., van den Brink, W., Baas, F., & Booij, J. (2009). Striatal dopamine transporter availability associated with polymorphisms in the dopamine transporter gene SLC6A3. *Journal Of Nuclear Medicine: Official Publication, Society Of Nuclear Medicine, 50(1)*, 45-52. doi:10.2967/jnumed.108.053652
- Vandenbergh, D. J., Persico, A. M., Hawkins, A. L., Griffin, C. A., Li, X., Jabs, E. W., & Uhl, G. R. (1992). Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics, 14(4)*, 1104-1106.

van Dyck, C. H., Malison, R. T., Jacobsen, L. K., Seibyl, J. P., Staley, J. K., Laruelle, M., & ... Gelernter, J. (2005). Increased dopamine transporter availability associated with the 9-repeat allele of the SLC6A3 gene. *Journal Of Nuclear Medicine: Official Publication, Society Of Nuclear Medicine*, 46(5), 745-751.

VanNess, S. H., Owens, M. J., & Kilts, C. D. (2005). The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates in vitro dopamine transporter density. *BMC Genetics*, 6,1-11. doi:10.1186/1471-2156-6-55

World Health Organisation (2017). Depression. Kasutatud 10.04.2017
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>

LISA1. Kasutatud lühendid

BDI	Beck'i depressiooniküsimustik (<i>Beck Depression Inventory</i>)
CNV	koopiaarvu variatsioon (<i>copy number variation</i>)
COMT	katehhool-O-metüül-transferaas (<i>catechol-O-methyltransferase</i>)
DAT	dopamiini transporter (<i>dopamine transporter</i>)
<i>DAT1</i>	dopamiini transporteri geen
DNA	desoksüribonukleiinhape (<i>deoxyribonucleic acid</i>)
DRD1	dopamiinireseptor D1 (<i>dopamine receptor D1</i>)
DRD2	dopamiinireseptor D2 (<i>dopamine receptor D2</i>)
DRD3	dopamiinireseptor D3 (<i>dopamine receptor D3</i>)
G x E	geeni ja keskkonna koosmõju (<i>gene-by-environment interaction</i>)
ELIKTU	Eesti laste isiksuse, käitumise ja tervise uuring
MÅDRS	Montgomery-Åsberg'i depressiooni hindamiskaala (<i>Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale</i>)
M.I.N.I.	Mini rahvusvaheline neuropsühhiaatiline intervjuu (<i>Mini-International Neuropsychiatric Interview</i>)
mRNA	informatsiooni-RNA (<i>messenger RNA</i>)
PCR	polümeraasi ahelreaktsioon (polymerase chain reaction)
PET	positronemissioontomograafia (<i>positron emission tomography</i>)
RNA	ribonukleiinhape (<i>ribonucleic acid</i>)
SNP	üksiknukleotiidne polümorfism (<i>single nucleotide polymorphism</i>)
SPECT	üksikfootoni kompuuter-emissioontomograafia (<i>single-photon emission computed tomography</i>)
UTR	mittetransleeritav piirkond (<i>untranslated region</i>)
VNTR	varieeruva arvuga tandeemsed kordused (<i>variable number of tandem repeats</i>)

Käesolevaga kinnitan, et olen korrekselt viidanud kõigile oma töös kasutatud teiste autorite poolt loodud kirjalikele töödele, lausetele, mõtetele, ideedele või andmetele.

Olen nõus oma töö avaldamisega Tartu Ülikooli digitaalarhiivis DSpace.

Maarika Traat