

Tartu Ülikool
Psühholoogia Instituut

Piibe Pullerits

**SEROTONIINI 1A RETSEPTORI GEENI POLÜMORFISMI C(-1019)G SEOS
NEUROOTILISUSE NING ÄREVUS- JA AFEKTIIVSETE HÄIRETEGA**

Uurimistöo

Juhendaja: Jaanus Harro (dr. med.)

Läbiv pealkiri: *5HTR1A* seos neurootilisuse ja psühhiaatriliste häiretega

Märksõnad: *5HTR1A*, neurootilisus, ärevushäired, afektiivsed häired

Tartu 2015

Serotoniini 1A retseptori geeni polümorfismi C(-1019)G seosed neurootilisuse ning ärevus- ja afektiivsete häiretega

LÜHIKOKKUVÕTE

Käesoleva uurimistöö eesmärk oli välja selgitada, kas 5HTR1A C(-1019)G polümorfism omab mõju neurootilisusele ning ärevus- ja afektiivsetele häiretele. Lisaks uuriti peresuhete ja stressirohkete elusündmuste seost samade sõltuvate muutujatega. Vaimsete häirete olemasolu mõõdeti kliinilise intervjuu abil, neurootilisust ja keskkondlikke tegureid enesekohaste küsimustike läbi. Töös leiti, et 5HTR1A C(-1019)G polümorfism ei ole oluliselt seotud neurootilisuse ning afektiivsete ja ärevushäiretega. Seevastu esines neurootilisusel ning afektiivsete ja ärevushäiretel statistiliselt oluline seos peresuhete ja stressirohkete elusündmustega. Tulemustest järeldati, et keskkondlikud muutujad omavad ärevus- ja afektiivsete häirete esinemisele ning neurootilisusele olulist mõju, samas kui 5HTR1A C(-1019)G polümorfism neile mõju ei avalda.

Märksõnad: 5HTR1A, neurootilisus, ärevushäired, afektiivsed häired

Läbiv pealkiri: 5HTR1A seos neurootilisuse ja psühhiaatriliste häiretega

Serotonin 1A receptor gene C(-1019)G polymorphism: relationship with neuroticism, anxiety and affective disorders

ABSTRACT

The aim of this study was to examine if the *5HTR1A* C(-1019)G polymorphism has any influence on neuroticism, anxiety or affective disorders. In addition, the relationship between these dependent variables and family relations and stressful life events was examined. The lifetime occurrence of mental disorders was determined with clinical interviews, neuroticism and environmental variables were measured through self-report questionnaires. In the present study, the *5HTR1A* C(-1019)G polymorphism proved to have no significant relationship with either neuroticism or with affective and anxiety disorders. On the other hand, neuroticism, affective and anxiety disorders were significantly associated with family relations and stressful life events. These results indicate that environmental variables have a considerable influence on neuroticism, anxiety and affective disorders, while the *5HTR1A* C(-1019)G polymorphism has none.

Key-words: *5HTR1A*, neuroticism, anxiety disorders, affective disorders

Running head: *5HTR1A* relations with neuroticism and psychiatric disorders

SISSEJUHATUS

Depressioon

Depressioon on maailmas laialt levinud afektiivne häire, mida iseloomustab eelkõige pidev alanenud meeleolu, madal enesehinnang ja huvi kaotamine muidu meelepäraste tegevuste vastu. Üldiselt prevaleerib meeleoluhäirete hulgas *major depressive disorder* ehk depressioon (Hasin, Goodwin, Stinson & Grant, 2005). Depressioonil on kõrge komorbiidsus teiste haigustega, nii vaimsete kui füüsilistega, mõjutades oluliselt inimese kõiki elusfääre. Tegu on ülemaailmselt ühe suurema haiguskoormuse mõjutajaga - 2000. aastal hinnati see neljandale kohale (Moussavi et al., 2007). Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) järgi võib depressioon 2020. aastaks olla maailmas prevalentsilt teine häire (Stevens, 2014). Ilma teraapiata kipub depressioon võtma kroonilise kulu, hakates aja möödudes korduma ja raskenema ning alludes ravile aina halvemini. Solomon jt uuringu (2000) järgi esines ligi kahel kolmandikul depressiooniga patsientidel vähemalt üks tagasilangus depressiooni.

Eestis on diagnoositud depressiooni esinemismäär 5,6% (naistel peaaegu kaks korda kõrgem kui meestel), kõige tähtsamateks keskkondlikeks korrelaatideks sealjuures on madal sissetulek ja halb füüsiline tervis (Kleinberg, Aluoja & Vasar, 2010). See on teiste Euroopa riikide kõrval küllaltki kõrge näitaja – näiteks Taanis on depressiooni esinemismäär 2,3%, rohkem kui kaks korda madalam Eesti näitajast (Ellervik et al., 2014). Depressiooni puhul on tegu nii Eestis kui maailmas suure tervise-probleemiga, mis vähendab inimeste elukvaliteeti ja tervelt elatud aastate hulka.

Kuigi tegu on maailmas laialt levinud ja kuluka häirega, on teadmised depressiooni etioloogiast üsna piiratud. Populaarseks on saanud teooriad, mille järgi depressiooni põhjustab monoamiinide neurotransmissiooniga seotud süsteemide patoloogia. Kõige tihedamini uuritud monoamiiniks siiani on serotoniin, rohkelt uuringuid on tehtud ka noradrenaliini ja dopamiiniga. Hiljuti on esile kerkinud teooriaid, mille järgi on depressiooniga seotud mitte monoamiinide koguse vähesus ajus, vaid pigem muutused retseptorite tasemel. Lisaks on esitatud hüpoteese, mille järgi depressioon tuleneb stressirohketest elusündmustest, mis omakorda põhjustavad olulisi neuronaaalseid kahjustusi ja seeläbi defekte aju edaspidises töös (Mulinari, 2012). Keskkondlike tegurite kõrval on depressiooni geneetiline päritavuse koefitsient ligi 40% (Sullivan, Neale & Kendler, 2000).

Ärevushäired

Ärevushäireid iseloomustab püsiv või korduv tugevate psüühiliste ja füüsiliste ärevussümptomite kogemine, mis ei pruugi olla seotud kindlate väliste stiimulitega. Ärevushäired eksisteerivad harva isoleeritult – mitmete uuringute järgi esineb üle 90% ärevushäirete all kannatavatel inimestel elu jooksul ka teisi psühhiaatrilisi probleeme, seejuures kõige tihedamini depressiooni (Kaufman & Charney, 2000). Ärevus- ja afektiivsete häirete kõrge komorbiidsus ilmneb juba noores eas – ligikaudu 25-50% esialgselt depressiooni diagnoosiga noorukil esineb samaaegselt ärevushäire ja 10-15% primaarselt ärevushäirega noorukil kaasneb depressioon (Axelson & Birmaher, 2001).

On alust arvata, et meeleolu- ja ärevushäirete kõrge komorbiidsuse põhjuseks on peale ühiste keskkondlike tegurite ka sarnased geneetilised ja neurobioloogilised mõjustajad. Depressiooni seosed ärevushäiretega (nii fenotüüpilised kui geneetilised) muutuvad tugevamaks ja selgemaks vanuse kasvades. Seoste tugevnemist võib mõjutada nii see, et pärilikkuse mõju vanusega kasvab, keskkondlikud mõjud aga vähenevad, kui ka erinevad häirete alguse vanused – esmakordselt ilmneb ärevus tihti lapsepõlves, depressioon pigem teismeeas (Waszczuk, Zavos, Gregory & Eley, 2014). Viimast toetab ka Essau uuring (2007), mille järgi enamuse (62-72%) ärevushäire ja depressiooniga noorukeid raporteerib, et koges ärevuse ilminguid enne depressiooni sümptomeid. Igatahes on tegemist rohkelt toetust leidnud tööga, et ärevushäired ja depressioon kipuvad tihti koos esinema ning saama alguse juba noores eas.

Ärevus- ja afektiivsed häired on kõige levinumad psühhiaatrilised häired: elu jooksul kogemise levimus on ühe 14 riiki hõlmanud WHO vaimsete häirete uuringu järgi ärevushäiretel 4,8-31% ja afektihäiretel 3,3-21,4% (2004). Kessler ja kolleegid (2005) leidsid oma Ameerika Ühendriikides läbiviidud uuringus, et kuigi kõige sagedamini elu jooksul esinev psühhiaatriline häire on *major depressive disorder* ehk depressioon (16,6%), siis kõige prevalentsem häirete grupp on just ärevushäired (28,8%, vrd meeleolahäiretel 20,8%).

Neurootilisus

Neurootilisus on isiksusejoon, mida iseloomustab kalduvus negatiivsetele emotsioonidele ja tundlikkus stressile. Seda peetakse ärevushäirete ja depressiooni riskifaktoriks –

neurootilisuse ning ärevus- ja meeleluhäirete vaheline korrelatsioon on enamasti väga kõrge ning on leitud, et neurootilisus ennustab hästi afektiivsete ja ärevushäirete teket (Barlow et al, 2014). Näiteks leidis üks 10 aastat kestnud longituud-uuring, et kõrgema neurootilisusega inimestel on oluliselt suurem kalduvus kliinilise depressiooni tekkeks (Kendler, Kuhn & Prescott, 2004). Kõrge neurootilisus ennustab depressiooni nii nooremate kui vanemate inimeste seas (Weber et al., 2013).

Neurootilisust mõjutavad erinevate uuringute järgi ligikaudu võrdväärselt nii keskkonnast tulenevad kui geneetilised tegurid. Seejuures keskkondlik mõju on hetkeseisundil hinnatavale neurootilisusele (*state neuroticism*) palju tugevam kui geneetiline, mis võib viidata, et geneetiline mõju omab tähtsat osa just neurootilisuse kui püsiva iseloomuomaduse (*trait neuroticism*) puhul (Laceulle et al, 2013). Barlow jt (2014) pakuvad, et kolmekordne haavatavuse teooria (ingl. k. *Triple Vulnerability Theory*), mida varem kasutati vaid meeleolu- ja ärevushäirete kirjeldamiseks, sobib palju enam neurootilisuse arengu seletamiseks. See teooria kirjeldab kolme dispositsiooni – bioloogiline/geneetiline soodumus, üldine psühholoogiline soodumus (stressitaluvus ja kontrollitunne) ja spetsiifiline psühholoogiline soodumus (spetsiifilised keskkondlikud tegurid, nt peresuhted nooruses) – mis üheskoos võivad mõjutada neurootilisuse suurust. Seejuures võib neil läbi neurootilisuse olla vahendatud mõju ka afekti- ja ärevushäiretele.

Serotoniini süsteem ja 5HTR1A retseptori geen

Serotoniinisüsteem saab alguse ajutüves asetsevatest *raphe* tuumadest, mis innerveerivad ajuosi, mis on seotud emotsioonide, meeleolu ja stressivastusega (nt hüpotaalamus). Serotoniinihüpoteesi kohaselt viib serotoniinitaseme vähenemine suuremale riskile depressiooni tekkeks. Läbi aastakümnete on erinevates uuringutes leitud, et muutused serotonergilises neurotransmissioonis võivad olla eelsoodumuseks depressiooni esinemisele. Kõige enam kasutatavamad antidepressandid pärsvad serotoniini tagasihaaret presünaptilisse närvilõpmesse, võimaldades sel virgatsainel sünapsis püsivamalt mõju avaldada. (Albert & Benkelfat, 2013)

Monoamiinide retseptoreid kodeerivad erinevad geenid. Tulenevalt geenide mitmetest variantidest on ka retseptorite variantide hulk mitmekesine. Serotoniini retseptorid on oma struktuuri ja funktsioneerimise järgi jagatud seitsmesse klassi, 5-HT₁ - 5-HT₇. Serotoniini 1A

retseptori geen (*5HTR1A*) on üks meeleluhäirete kandidaatgeene. 5-HT_{1A} tüüpi autoreseptorid vahendavad serotonergiliste presünaptiliste *raphe* neuronite autoinhibitsiooni, mis võib meeleluhäiretega patsientidel suurenenud olla (Hoyer, Hannon & Martin, 2001). *5HTR1A* funktsionaalne polümorfism C(-1019)G võib läbi geenitranskriptsiooni efektiivsuse mõjutamise 5-HT_{1A} tüüpi autoreseptorite tihedust mõjustada. Seega võib see *5HTR1A* polümorfism läbi inhibeeritud serotonergilise neurotransmissiooni mõjutada meeleluhäirete teket ning lisaks neurootilisust.

5HTR1A C(-1019)G polümorfismi mõju afektiivsetele ja ärevushäiretele on uuritud, kuid mitte eriti ulatuslikult ja ka mitte meie rahvastiku suhtes esinduslikes valimites. Uuringuid *5HTR1A* C(-1019)G polümorfismi mõjust afektiivsetele häiretele on läbi viidud näiteks Kanadas, kus leiti G/G genotüübi puhul sagedamini depressiooni (Lemondé et al., 2003). Hiinas seevastu leiti C/C genotüübiga uuritavatel sagedamini depressiooni (Wu et al., 2008). Samas väikese valimiga Hispaania uuringus ei leitud mitte mingit statistiliselt olulist seost (Arias et al., 2002). Samuti ei leitud olulist seost ka Soome uuringus, mille valim koosnes 86 depressiooni diagnoosiga patsiendist ja vaimselt tervest kontrollgrupist (N=395) – kuigi Soome rahvastik on Eesti omale eelmainitud uuringutest ehk kõige sarnasem, pole tegu aga üldpopulatsiooni suhtes esindusliku valimiga (Illi et al., 2009). Oleks põnev ja ka vajalik vaadata, kuidas interakteerub antud genotüüp meie kaukaasia rassist valimis. Kui siiani on tulemused erisugustes valimites olnud vastuolulised, annaks Eesti valimiga tehtud uuring olukorras selgust juurde. Uurides seost antud genotüübi ja depressiooni vahel, on võimalik paremini kaardistada meeleluhäirete olemust ja tekkepõhjust ning lisaks avab see rohkem võimalusi haiguste ravile.

Stressirohked elusündmused ja peresuhted

Stressirohkeid elusündmusi on järjekindlalt seostatud depressiivsete sümptomite esinemisega nii noortel kui täiskasvanutel. Lapsepõlves kogetud väärkohtlemine ja hooletussejätmine on erinevate uuringute järgi samuti seotud suurenenud depressiooni riskiga. Noores eas kogetud stressi ja väärkohtlemist seostatakse muutustega neurobioloogilisel tasemel, eriti HPA (hüpotaalamus-hüpofüüs-neerupealiste) teljel, mis on peamine neuro-endokriinne stressivastuse süsteem (Shea, Walsh, Macmillan & Steiner, 2005). Lisaks kanduvad lapsepõlves kogetud stressivad sündmused ja peresuhted ka täiskasvanu ellu: inimestel, kes on

lapsepõlves kogenud emotsionaalset väärkohtlemist, suureneb depressiivsete sümptomite arv stressirohketes olukordades, sümptomid tugevnevad ja inimeste reaktiivsus sellistele sündmustele suureneb oluliselt. (Shapero et al., 2014)

Hüpoteesid

Töö uurimisküsimusteks on:

1. Kas ja kuivõrd 5-HT_{1A} retseptori geeni funktsionaalne polümorfism C(-1019)G on seotud kõrgema neurootilisuse ning ärevus- ja afektiivsete häirete (sealhulgas depressiooni) olemasoluga?
2. Milline on stressirohketel elusündmustel ja peresuhete seos neurootilisuse ning ärevus- ja afektiivsete häiretega?

Planeeritavad uurimishüpoteesid on:

H1: 5HTR1A C(-1019)G genotüübi G/G korral esinevad kõrgem neurootilisus ning suurem tõenäosus ärevus- ja afektiivsete häireteks.

H2: Stressirohked elusündmused ja peresuhted on oluliselt seotud neurootilisuse, ärevus- ja afektiivsete häiretega.

MEETOD

Käesolevas töös kasutatud andmed on saadud Eesti Laste Isiksuse, Käitumise ja Tervise Uuringust (ELIKTU). ELIKTU longituud-uuringu andmeid on kasutatud mitmesuguste erinevate uurimuste läbiviimiseks. Hiljuti on sama uuringu põhjal Tartu Ülikoolis kaitstud doktoritöö (Laas, 2014), kus uuriti seoseid neuropeptiid S retseptori geeni (*NPSRI*) funktsionaalse polümorfismi Asn¹⁰⁷Ile ning isiksuse, impulsiivsuse ja tähelepanu defitsiidi/hüperaktiivsuse häire sümptomite vahel.

ELIKTU uuringud on heaks kiidetud Tartu Ülikooli Inimuuringu Eetika Komitee poolt.

Töö autor isiklikult andmete kogumisest osa ei võtnud, kuid viibis 2014. aasta septembris noorema kohordi IV etapi andmetekogumisel, vaadeldes kõiki protseduure, mida katseisikud

ühel uuringupäeval peavad läbima. Noorema kohordi IV etapi uuringupäev oli analoogiline vanema kohordi omaga samas vanuses.

Valim

Töö on tehtud ELIKTU longituud-uuringu valimilt. Lähtevalim on koostatud vabatahtlikkuse alusel - 1998/1999. aastatel kutsuti uuringusse lapsi 25 Tartu linna ja maakonna koolist. Antud töö valimis on vanema kohordi uuritavad, kes osalesid kolmandas andmetekogumise faasis 2008. aastal (n=541), neist mehi 230 ja naisi 311. Valimi koostamise ja uuritavatel tehtud protseduuride täpsemad kirjeldused on ära toodud mujal (Harro et al., 2001; Laas et al., 2014).

Sõltuvad ja sõltumatud muutujad

Sõltuvateks muutujateks on neurootilisus, ärevushäired (kas olemasolev/elu jooksul olnud või puuduv) ja afektiivsed häired (kas olemasolev/elu jooksul olnud või puuduv).

Sõltumatuteks muutujateks on 5HTR1A genotüübid (vastavalt C/C, G/G või C/G) ning stressirohked elusündmused ja peresuhted.

Uuringu protseduur

Uuritavad andsid hommikul genotüpiseerimiseks veenist verd, mis oli alati kõige esimene uuringuprotseduur. Täisverest eraldati osa DNA isoleerimiseks ja genotüpiseerimiseks.

Kliinilise intervjuu viis laboris kõigi uuritavatega läbi kliiniline psühholoog (mitu erinevat). Meetodina kasutati MINI rahvusvahelist neuropsühhiaatrilist intervjuud, mis põhineb DSM-IV-1. Kliinilise intervjuu käigus ei tehtud kindlaks häire raskusastet, mistõttu on andmed häirete esinemise kohta bivariatiiivsed – isikul kas diagnoositi olemasolev/elu jooksul olnud häire või mitte. Kuigi iga häiregrupi sees diagnoositi, millisega oli täpsemalt tegu, oli harvemesinevaid häireid andmete analüüsimiseks liialt vähe, mistõttu häired rühmitati põhiliste häiregruppide järgi (käesolevas töös neist afekti- ja ärevushäired).

Uuritavad pidid erinevaid küsitluste täitma kodus nii enne kui pärast uuringupäeva või uuringupäeval laboris. Käesolevas töös on kasutatud stressirohkete elusündmuste küsimustikust, peresuhteid uurivast küsimustikust ja viiefaktorilise isiksuse küsimustikust saadud andmeid. Skaalade täpsemad kirjeldused ja kasutamise protokoll on ära toodud mujal (Laas et al., 2014).

Stressirohkete elusündmuste küsimustiku ja küsimustiku peresuhete kohta (Tartu Peresuhete Skaala) täitsid uuritavad uuringupäeval laboris (muuhulgas mitmete teiste küsimustike ja mõõtmistega). Isiksuse küsimustiku täitmisel ei peetud ilmingimata vajalikuks, et seda tehtaks laborikeskkonnas. Seega said uuritavad viiefaktorilise isiksuse küsimustiku koju kaasa, et säästa nende aega. Küsimustikud vastustega saatsid nad pärast täitmist postiga laborisse.

Statistiline andmetöötlus

Andmete töötlemiseks ja tulemuste statistiliseks kirjeldamiseks kasutati andmetöötlusprogrammi *IBM SPSS Statistics*.

Andmete vastavust normaaljaotusele kontrolliti *Kolmogorov-Smirnov Test of Normality*-ga, kus tuli välja, et kuigi enamus andmetest jagunes normaaljaotuse kohaselt ($p > 0,05$), siis mõnel juhul see nii ei olnud, nt peresuhete ja stressirohkete elusündmuste skooride puhul. Sellegipoolest ei erinenud varieeruvus histogrammi järgi oluliselt normaaljaotusest ning võimalik oli kasutada parameetrilisi teste.

Dispersioonianalüüsi ehk ANOVA teste viidi läbi, leidmaks 5HTR1A genotüüpide esinemise erinevusi neurootilisuse ning ärevus- ja afektiivsete häirete puhul. Tulemused on esitatud *F*-statistiku, vabadusastmete ja olulisuse tõenäosuse näitaja, *p*-väärtusega. Veel viidi läbi hii-ruut-meetodi teste ja T-teste, eesmärgil leida seoseid sõltuvate muutujate ja keskkondlike tegurite vahel. Seejuures on tulemused esitatud nii *p*-väärtuse abil kui *Phi* koefitsiendiga, mis näitab seotust nominaalsete muutujate vahel.

Genotüüpiseerimine toimus iga uuritava puhul. 5HTR1A genotüübid jagunesid vanemas kohordis (N=501, ehk need, kelle kohta oli ka andmeid häiretest) järgnevalt: C/C genotüüpi 134 (26,7%), G/G genotüüpi 120 (24%) ja C/G genotüüpi 247 (49,3%). Kolmogorov-Smirnovi testi järgi polnud tegu normaaljaotusega ($p < 0,05$).

Andmeid neurootilisuse kohta oli vanemas kohordis 25-aastaselt 497 uuritavalt (mehi 202 ja naisi 295). Neurootilisuse skoorid varieerusid 166-st 11-ni.

Andmeid afektiivsete ja ärevushäirete kohta oli vanemas kohordis mõlema häire korral 501 uuritava kohta (mehi 221 ja naisi 280). Häire esinemine oli märgitud bivariatiiivselt – uuritaval kas esineb/on esinenud häire või mitte.

Peresuhete skaala koosnes neljast alaskaalast – lähedus ja toetus, mis moodustasid kõrgemat järku skaala Soojus, ning vägivald ja alaväärne kohtlemine, mis moodustasid skaala Väärkohtlemine. Ühtse peresuhteid mõõtvat näitajat saamiseks lahutati Soojuse skooridest Väärkohtlemise skoorid. Mida kõrgem on see näitaja, seda positiivsemad peaksid olema peresuhted. Peresuhete skoorid oli kogutud 2001. aastal 374 uuritavalt (mehi 150 ja naisi 224), kui uuritavad olid 18-aastased.

Stressirohkete elusündmuste nimekiri koosnes erinevatest stressitoovatest olukordadest, nt vanema surm, vanemate lahutus, vanema alkoholism, füüsiline ja emotsionaalne väärkohtlemine jms. Uuritavate vastused jagati mediaani järgi kaheks grupiks (stressirohkete elusündmuste „kõrge“ ja „madala“ skooriga uuritavad). Vanemas kohordis oli andmeid stressirohkete elusündmuste kohta 487 uuritavalt (mehi 205 ja naisi 282).

TULEMUSED

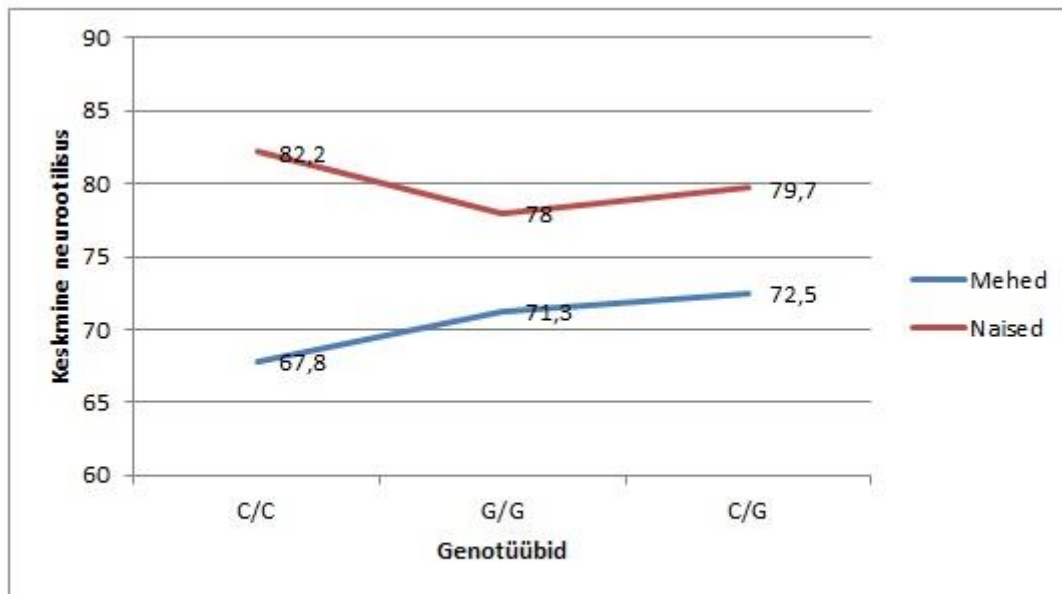
Geneetilised tegurid

Genotüübi seos neurootilisusega

Tulemustest esimesena on toodud välja genotüüpide seosed neurootilisuse suurusega. Andmeid oli 497 uuritavalt (mehi 202 ja naisi 295). C/C, G/G kui C/G genotüübi keskmised neurootilisuse skoorid olid sarnased, vastavalt C/C genotüübi puhul 75,8 ($SD=26,4$), G/G genotüübi puhul 75,7 ($SD=24,4$) ja C/G genotüübi puhul 76,7 ($SD=27,1$). Seega 5HTR1A genotüüp ja neurootilisus ei ole statistiliselt oluliselt seotud (ANOVA testis $F(2,494)=0,9$, $p=0,92$).

Ei meeste ega naiste seas eraldi ei leidunud statistiliselt olulist seost genotüübi ja neurootilisuse vahel – meestel ANOVA testis $F(2,199)=0,77$, $p=0,47$; naistel ANOVA testis $F(2,292)=0,44$, $p=0,64$. Kahe-faktorilises ANOVA-s ei esinenud samuti soo ja genotüübi kombineeritud interaktsiooni neurootilisusega ($F(2,491)=0,97$, $p=0,38$). Sama testiga ilmnes aga statistiliselt oluline soo interaktsioon neurootilisusega ($F(1,491)=14,17$, $p=0,00$). Naistel ($M=79,9$, $SD=27,4$) oli keskmiselt kõrgem neurootilisus kui meestel ($M=70,9$, $SD=23,4$). Naiste seas olid neurootilisuse skoorid keskmiselt kõige kõrgemad C/C genotüübi korral, meeste seas C/G genotüübi korral (vt Joonis 1). Märkimist väärib veel see, et ka naiste madalaim keskmine neurootilisuse skoor oli kõrgem kui meeste kõrgeim keskmine

neurootilisuse skoor. Naiste puhul kõrgeima keskmise neurootilisuse skooriga genotüüp C/C oli meeste seas seotud just madalaima keskmise neurootilisusega.



Joonis 1. Genotüüpide keskmised neurootilisuse skoorid meeste ja naiste seas.

Genotüübi seos ärevus- ja afektiivsete häiretega

Vanemast kohordist oli afektiivsete ja ärevushäirete kohta andmeid 501 uuritava kohta (mehi 221 ja naise 280). Afektiivne häire esines neist 113 uuritaval (22,55%), ärevushäire 84 uuritaval (17%) (vt Tabel 1).

Tabel 1. Ärevus- ja afektiivsete häirete esinemise jagunemine 5HTR1A genotüüpide järgi.

	5HTR1A			Kokku
	C/C	G/G	C/G	
Puudub ärevushäire	112 (22%)	103 (21%)	202 (40%)	417 (83%)
Ärevushäire	22 (4%)	17 (3%)	45 (9%)	84 (17%)
Kokku	134 (27%)	120 (24%)	247 (49%)	501 (100%)
Puudub afektiivne häire	100 (20%)	93 (19%)	195 (39%)	388 (77%)
Afektiivne häire	34 (7%)	27 (5%)	52 (10%)	113 (23%)
Kokku	134 (27%)	120 (24%)	247 (49%)	501 (100%)

Ärevushäirete ja uuritavate genotüüpide vahel ei ole statistiliselt olulist seost (hii-ruut-meetodi testis $p=0,62$). Ka afektiivsete häirete ja uuritavate genotüüpide suuruste vahel puudub statistiliselt oluline seos (hii-ruut-meetodi testis $p=0,63$). Samuti oli mõlema konditsiooni korral *Phi* koefitsient nõrk, väärtusega 0,04. C-alleeli kandjate kombineerimine üheks rühmaks ei andnud statistiliselt olulist seost. Nende tulemuste järgi pole 5HTR1A C(-1019)G polümorfism oluliselt seotud afekti- ja ärevushäirete esinemisega.

Antud valimis ei esinenud meeste ja naiste seas genotüüpide jagunemisel statistiliselt olulisi erinevusi. Küll aga esinesid soolised erinevused häirete esinemises. Tabelis 2 on toodud ära ärevus- ja afektiivsete häirete esinemise jagunemine meeste ja naiste seas. Selle järgi on näha, et mõlema häiregrupi puhul oli naiste seas protsentuaalselt suurem häirete esinemine kui meeste seas. Samuti on siin tegu statistiliselt oluliste erinevustega (hii-ruut-meetodi testis $p<0,05$).

Tabel 2. Ärevus- ja afektiivsete häirete esinemise jagunemine sooliselt.

	Mehed	Naised
Afektiivne häire	30 (13.6%)	83 (29.6%)
Puudub afektiivne häire	191 (86.4%)	197 (70.4%)
Kokku	221 (100%)	280 (100%)
Ärevushäire	26 (11.8%)	58 (20.7%)
Puudub ärevushäire	195 (88.2%)	222 (79.3%)
Kokku	221 (100%)	280 (100%)

Genotüübi ja häirete esinemise vahel ei olnud ka mõlema soo puhul eraldi statistiliselt olulist erinevust. Kahe-faktorilises ANOVA testis ei esinenud soo ja genotüübi kombineeritud interaktsiooni ärevushäiretega ($F(2,495)=0,3$, $p=0,82$) ega ka afektiivsete häiretega ($F(2,495)=0,52$, $p=0,6$), seejuures mõlemal juhul leidis aga statistiliselt oluline seos soo ja häirete vahel ($p<0,05$).

Keskkondlikud tegurid

Neurootilisuse seosed peresuhetega

Vanemalt kohordilt oli peresuhete kohta uuritud 2001. aastal, kui uuritavad olid 18-aastased, mistõttu neid andmeid sai võrrelda nii koos 2001. aastal kui 2008. aastal kogutud neurootilisuse skooridega.

Peresuhete ja 2001. aastal mõõdetud neurootilisuse vaheline seos on statistiliselt oluline negatiivne seos (*Pearson*-i testis $r=-0,34^{**}$, $n=365$, $p<0,05$). Sarnane seos ilmnes ka peresuhete ja 2008. aastal mõõdetud neurootilisuse vahel (*Pearson*-i testis $r=-0,29^{**}$, $n=313$, $p<0,05$). Need andmed viitavad, et mida positiivsemad on peresuhted, seda madalam võib olla neurootilisus.

Neurootilisuse seosed stressirohkete elusündmustega

Uuritavad ($N=452$, mehi 183 ja naisi 269) jagati vastuste mediaani järgi kahte gruppi: skooriga 0-4 uuritavad „madala stressiga“ gruppi ja skooriga 5-... „kõrge stressiga“ gruppi. Kõrgema stressiga grupis oli neurootilisuse skoor oluliselt kõrgem kui madalama stressiga grupis (vt Tabel 3). Neurootilisuse ja stressirohkete elusündmuste skooride vahel esineb statistiliselt oluline seos (*T*-testis $p<0,05$), mis viitab sellele, et mida rohkem stressirohkeid sündmusi elu jooksul kogetakse, seda kõrgem võib olla neurootilisus.

Tabel 3. Keskmised neurootilisuse skoorid kõrge ja madala stressiga gruppides.

	Madala stressiga grupp			Kõrge stressiga grupp			p
	N	M	SD	N	M	SD	
Neurootilisus	269	72.48	23.35	183	84.43	28.96	<.005

Märkus: N=uuritavate arv; M= keskmine neurootilisuse skoor; SD=standardhälve; p=statistiline olulisus.

Ärevus- ja afektiivsete häirete seosed peresuhetega

Peresuhete ning ärevus- ja afektihäirete kohta oli andmeid 313 uuritavalt (mehi 129 ja naisi 184). Ärevushäirete ja peresuhete skooride vahel ei esinenud statistiliselt olulist seost, seevastu afektiivsete häirete ja peresuhete vahel oli tegemist statistiliselt olulise negatiivse seosega (*T*-testis $p<0,05$). Need tulemused viitavad, et mida madalam on inimese peresuhete

skoor, seda suurema tõenäosusega võib tal esineda afektiivne häire. Tabelis 4 on ära toodud veel peresuhete skooride keskmised nii ärevus- kui afektiivsete häirete korral.

Tabel 4. Peresuhete skoorid afektiivsete ja ärevushäirete korral.

	Afektiivne häire			Afektiivne häire puudub			p
	N	M	SD	N	M	SD	
Peresuhete skoor	74	36.39	24.9	239	44.87	18.72	<.05
	Ärevushäire			Ärevushäire puudub			p
	N	M	SD	N	M	SD	
Peresuhete skoor	54	41.57	20.8	259	43.14	20.62	>.05

Märkus: N=uuritavate arv; M=keskmine stressirohkete elusündmuste skoor; SD=standardhälve; p=statistiline olulisus.

Ärevus- ja afektiivsete häirete seosed stressirohkete elusündmustega

Seoseid afektiivsete ja ärevushäirete ning stressirohkete elusündmuste skooride vahel otsiti viimaseid kahte gruppi jagamata, hõlbustamaks andmetöötlust, kasutades seevastu stressirohkete elusündmuste koguskoore (ulatusena 0 - 15, keskmine 4,1, SD=2,8).

Mõlema häire korral esines stressirohkete elusündmuste skooridega statistiliselt oluline seos (T-testis $p < 0,05$) (vt Tabel 5). See tähendab, et mida rohkem stressitekitavaid sündmusi elu jooksul kogetakse, seda suurema tõenäosusega võib esineda afektiivsete ja/või ärevushäire. Afektiivsete häirete korral oli seos seejuures olulisem kui ärevushäirete korral.

Tabel 5. Stressirohkete elusündmuste skoorid ärevus- ja afektiivsete häirete korral.

	Afektiivne häire			Puudub afektiivne häire			p
	N	M	SD	N	M	SD	
Stressirohkete elusündmuste skoor	104	5.2	2.95	348	3.76	2.72	<.05
	Ärevushäire			Puudub ärevushäire			p
	N	M	SD	N	M	SD	
Stressirohkete elusündmuste skoor	78	4.9	3.21	374	3.93	2.73	<.05

Märkus: N=uuritavate arv; M=keskmine stressirohkete elusündmuste skoor; SD=standardhälve; p=statistiline olulisus.

ARUTELU JA JÄRELDUSED

Käesoleva töö eesmärk oli uurida seost serotoniini 1A retseptori geeni C(-1019)G polümorfismi ning afekti- ja ärevushäirete ja neurootilisuse vahel. Samuti uuriti nende psühhiaatriliste häirete ja neurootilisuse seost keskkondlike teguritega nagu perekondlikud suhted ja stressirohked elusündmused. Selleks püstitati töö sissejuhatuses 3 hüpoteesi:

H1: 5HTR1A C(-1019)G genotüübi G/G korral esinevad kõrgem neurootilisus ning suurem tõenäosus ärevus- ja afektihäireteks.

Antud hüpotees ei leidnud töös kinnitust. 5HTR1A genotüübi G/G korral ei esine oluliselt kõrgem neurootilisus ning afekti- ja ärevushäirete risk. 5HTR1A C(-1019)G polümorfism ei olnud käesoleva töö tulemuste järgi neurootilisuse ning ärevus- ja afektiivsete häiretega statistiliselt oluliselt seotud. Sissejuhatuses mainitud Hispaania uuringus (Arias et al, 2002) ja Soome uuringus (Illi et al., 2009) ei leitud 5HTR1A C(-1019)G polümorfismi ja depressiooni vahel samuti mingit statistiliselt olulist seost. Veel ühes uuringus (Benko, 2014), kus uuriti 5HTR1A C(-1019)G polümorfismi seotust impulsiivsuse ja depressiooniga, leiti G/G genotüübi korral oluline seos impulsiivsusega, kuid mitte depressiooniga. Samas tuli välja oluline seos impulsiivsuse ja depressiooni vahel. Uuringust järeldati, et 5HTR1A C(-1019)G polümorfism tundub pigem impulsiivsusega seotud käitumise tagaplaanil rolli mängivat, mõjutades seeläbi depressiooni riski täiskasvanute seas. Seos 5HTR1A C(-1019)G polümorfismi ja depressiooni vahel võib olla pigem kaudne ja vahendatud läbi impulsiivsuse. Käesoleva töö tulemused toetavad eelmainitud uuringute tulemusi.

Nii eelmainitud Hispaania uuringus kui ELIKTU-s diagnoositi uuritavaid vaid mõõtmiste käigus. Seeläbi tuvastati uuringus osalemise hetkel olemasolev või varem esinenud häire, kuid mitte seniste episoodide arv, kestused või raskusastmed. Kuigi 5HTR1A polümorfism C(-1019)G ei ole käesoleva töö järgi seotud häirete esinemisega uuritava elu jooksul, võib oletada, et need võivad olla seotud häire raskusega (nt kuidas allub ravile, kui ulatuslikult mõjutab haige eluga toimetulekut) ja korduvusega. Seega hüpoteetiliselt võib 5HTR1A C(-1019)G polümorfismi ning afekti- ja ärevushäirete vahel esineda mingisugune seos, kuid käesolevate andmetega pole võimalik rohkemat uurida, kui häirete esinemist uuritavate esimese 25 eluaasta jooksul. Järelmõõtmised, intervjuud lähedastega ja haiguslood võimaldaksid 5HTR1A C(-1019)G polümorfismi seost afektiivsete ja ärevushäirete esinemisega ulatuslikumalt uurida.

H2: Stressirohked elusündmused ja peresuhted on oluliselt seotud neurootilisuse, ärevus- ja afektiivsete häiretega.

Antud hüpotees leidis töös enamalt jaolt kinnitust. Stressirohkete elusündmuste ja kõigi sõltuvate muutujate vahel esines statistiliselt oluline positiivne seos, mis tähendab, et mida rohkem stressitekitavaid sündmusi inimene elu jooksul kogeb, seda kõrgem võib olla tema neurootilisus ja seda suurema tõenäosusega võivad tal esineda afektiivne ja/või ärevushäire. Peresuhte ning neurootilisuse ja afektiivsete häirete vahel esines statistiliselt oluline negatiivne seos. See tähendab, et mida paremad on kogetud peresuhted, seda madalam võib olla neurootilisus ning seda väiksema tõenäosusega võib esineda afektiivne häire. Seevastu peresuhte ja ärevushäirete vahel statistiliselt olulist seost ei leitud.

Nii stressirohkete elusündmuste kui peresuhte puhul esines häiretest olulisim seos just afektiivsete häirete korral, mille seas prevaleerib tavaliselt depressioon. Pere keskkonnal, eriti lapse-vanema suhtel ja üldisel peresuhte kvaliteedil on oluline mõju lapse vaimsele tervisele. Halbu peresuhteid on järjekindlalt seostatud depressiooni riski suurenemisega nii teismeliseas kui edaspidi (Kouros & Garber, 2014). Shapero jt leidsid oma uuringus (2014), et lapsepõlves kogetud stressirohked elusündmused, eriti emotsionaalne väärkohtlemine, suurendasid oluliselt täiskasvanueas kogetud depressiivseid sümptomeid stressitekitavates olukordades. Nende uuringus oletati ka, et nooruses kogetud stress võib otseselt mõjutada stressisüsteemi läbi neurobioloogilise arengu häirimise. Käesoleva töö tulemused toetavad samuti seisukohta, et lapsepõlve/nooruse stressil ja peresisesel keskkonnal võib olla oluline mõju afektiivsete häirete, sealhulgas depressiooni tekkele.

Mida eelnevast järeldada?

Käesolevas töös ei leitud kinnitust hüpoteesile, et 5HTR1A genotüüp G/G omab neurootilisusele ning afekti- ja ärevushäiretele suuremat mõju kui teised genotüübid. Meie valimis ei avalda serotoniini 1A retseptori geeni C(-1019)G polümorfism mõju inimese neurootilisusele ega ka tema ärevus- ja meeleoluhäirete olemasolule elu jooksul.

Geneetilised tegurid, mis töös uuritud sõltuvaid muutujaid mõjustavad, võivad olla seotud nii serotoniini kui teiste monoamiinidega eri viisidel. Chandley ja kolleegid (2014) leidsid, et depressioon ja suitsidaalsus on oluliselt seotud suurenenud hulga glutamaatergiliste NMDA retseptorite ja metabotroopsete retseptoritega noradrenenergilises *locus coreleus*-s, mida aktiveerib stress. NMDA retseptorite geenide suurenenud ekspressioon oluliselt mõjutab

depressiooni riski, mis viitab glutamaadi antagonistide võimalikule vajadusele meeleluhäirete ravis. Veel on leitud virgatsainena toimiva oksütotsiini retseptori geeni rs139832701 variandi olulist seost depressiooni ja ärevusega (Myers et al., 2014). Antud genotüübi mõju võimendavad varajased stressirohked elusündmused, mis ka meie uuringus oluliselt meeleolu- ja ärevushäirete riski mõjutasid. Serotoniini transporteri geeni (5-HTT) promooterpiirkonnas asuv funktsionaalne polümorfism ja 5HTR1A geenid võivad kombineeritult mõjutada stressirohkete elusündmuste ja depressiooni vahelist interaktsiooni (Zhang et al., 2009). Lisaks on depressiooni esinemist leitud vaid nendel 5-HTTLPR polümorfismi S-alleeli kandjatel, kes on lapsepõlves kogunud väärkohtlemist või sarnaseid stressitekitavaid olukordi (Caspi et al., 2003). Eelmainitud uuringud toetavad seisukohta, et psühhiaatriliste haiguste patofüsioloogia mõistmiseks on vaja uurida geeni-keskkonna interaktsiooni ning lapsepõlves kogetud stress võib mängida selles olulist rolli.

Peresuhete ja stressirohkete elusündmuste tugevad seosed afekti- ja ärevushäirete ning neurootilisusega viitavad keskkondlike ja psühhosotsiaalsete tegurite olulisusele inimese vaimse tervise mõjutamisel ja arengul. Vaimsed häired, eeskätt kõige kõrgema prevalentsiga depressioon, on tugevalt seotud pere toetusega ja tutvusringkonna olemasoluga, kusjuures depressioonis noortele on väga oluline just toetava naissoost täiskasvanu olemasolu kodus. Lisaks, pere ja lähedaste toetusvõrgustiku olemasolu ei ole seotud mitte ainult madalama depressiooni riskiga, vaid ka paremate lootustega tuleviku suhtes (Cheng et al., 2014). Neurootilisuse puhul on leitud olulisi seoseid stressitaseme ja igapäevase probleemide usaldamisega lähedastele ja tuttavatele, mis aga ei garanteeri, et neurootikud oleksid saanud toetuse kvaliteediga alati rahul (Bower, 1996). Seega, keskkonnast tulenev stress ja suhete kvaliteet on neurootilisuse puhul olulised.

Kuigi psühhosotsiaalsete tegurite puhul on raske kindlaks määrata, millise suunaga on mõju korral tegemist (kas halvenenud peresuhted tingivad kõrgema neurootilisuse ja depressiooni või langeb suhete kvaliteet, kuna üks pereliige kogeb suures koguses stressi ja negatiivseid emotsioone?), siis annavad leitud seosed hetkel aimu sellest, et lapsepõlves kogetud kasvatus ja peresuhete kvaliteet on vaimse tervise hoidmisel ja parandamisel suure tähtsusega. Mitmed eelpool mainitud uuringud, kaasa arvatud käesolevas töös kasutatud ELIKTU longituud-uuring, on keskendunud just lastele ja noorukitele, kelle käesoleval eluhetkel on võrreldes täiskasvanud inimestega kodusel kasvatusel ja suhetel vanematega veel väga oluline ja mõjuv roll.

Käesolevas töös leiti lisaks, et naistel oli oluliselt kõrgem keskmine neurootilisus ja suurem tõenäosus afektiivsete ja ärevushäirete esinemisele kui meestel. Naistel on tõepoolest mitmete ulatuslike uuringute järgi ligikaudu kaks korda suurem risk afekti- ja ärevushäiretele kui meestel (Boyd et al, 2015). Sellist tulemust võib aga seletada ka sellega, et naised otsivad meestest tihedamini arstiabi (eriti vaimse tervise vallas), võimaldades diagnoosimise, ja on valmimad tunnistama abi vajamist – asjaolu, mida pigem mõjutavad sotsiaalsed normid ja kasvatus, kui soolised erinevused bioloogias (Winerman, 2005). Lisaks on naised enamus riikides järjekindlalt läbi mitmete uuringute omanud kõrgemat neurootilisust kui mehed (Schmitt, Realo, Voracek & Allik, 2008). Käesoleva töö tulemused toetavad seega mitmetes varasemates uuringutes leitud soolisi erinevusi neurootilisuse ja psühhiaatriliste häirete vallas.

Kokkuvõte

Kliinilise intervjuu läbi mõõdetud afekti- ja ärevushäiretel ning isiksusetesti kaudu mõõdetud neurootilisusel ei leitud seost 5HTR1A genotüübiga. Seevastu leiti oluline seos afekti- ja ärevushäirete ja neurootilisuse ning peresuhete ja stressirohkete elusündmuste vahel. Nendest tulemustest võib järeldada, et keskkondlikud ja psühhosotsiaalsed tegurid mängivad antud töö sõltuvate muutujate esinemisel suuremat rolli kui 5HTR1A C(-1019)G polümorfism.

Tänuõnad

Eelkõige tahaksin tänada oma juhendajat Jaanus Harrot hariva ja rohke tagasisidega juhendamise eest; Kariina Laasi soovitude ja ELIKTU-t puudutava lisainformatsiooni eest; kaastudengeid Annika Kaske, Mikk Toomingut ja Kadri Raagi läbiva toetuse ja abi eest.

KASUTATUD KIRJANDUSE LOETELU

- Albert, P. R., & Benkelfat, C. (2013). The neurobiology of depression--revisiting the serotonin hypothesis. II. Genetic, epigenetic and clinical studies. *Philosophical Transactions Of The Royal Society Of London. Series B, Biological Sciences*, 368(1615), 20120535
- Arias, B. B., Arranz, M. J., Gasto, C. C., Catalan, R. R., Pintor, L. L., Gutierrez, B. B., & ... Fananas, L. L. (2002). Analysis of structural polymorphisms and C-1018G promoter variant of the 5-HT_{1A} receptor gene as putative risk factors in major depression. *Molecular Psychiatry*, 7(9), 930-932.
- Axelson, D. A. and Birmaher, B. (2001), Relation between anxiety and depressive disorders in childhood and adolescence. *Depress. Anxiety*, 14: 67–78.
- Barlow, D. H., Ellard, K. K., Sauer-Zavala, S., Bullis, J. R., & Carl, J. R. (2014). The origins of neuroticism. *Perspectives On Psychological Science*, 9(5), 481-496
- Benko, A. (2014). Association between the C(-1019)G functional polymorphism of the 5-HT_{1A} gene and impulsivity and subthreshold depression. *Dissertation Abstracts International*, 74
- Bower, M. E. (1996, April). Social environment as a function of neuroticism and social anxiety. *Dissertation Abstracts International*, 56, 5830.
- Boyd, A., Van de Velde, S., Vilagut, G., de Graaf, R., O'Neill, S., Florescu, S., & ... Kovess-Masfety, V. (2015). Gender differences in mental disorders and suicidality in Europe: Results from a large cross-sectional population-based study. *Journal Of Affective Disorders*, 173, 245-254
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., & ... Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386-389.
- Chandley, M. J., Szebeni, A., Szebeni, K., Crawford, J. D., Stockmeier, C. A., Turecki, G., & ... Ordway, G. A. (2014). Elevated gene expression of glutamate receptors in noradrenergic neurons from the locus coeruleus in major depression. *International Journal Of Neuropsychopharmacology*, 17(10), 1569-1578

- Cheng, Y., Li, X., Lou, C., Sonenstein, F. L., Kalamar, A., Jejeebhoy, S., & ... Ojengbede, O. (2014). The association between social support and mental health among vulnerable adolescents in five cities: Findings from the study of the well-being of adolescents in vulnerable environments. *Journal Of Adolescent Health, 55*(6, Suppl), S31-S38.
- Ellervik, C., Kvetny, J., Christensen, K. S., Vestergaard, M., & Bech, P. (2014). Prevalence of depression, quality of life and antidepressant treatment in the Danish General Suburban Population Study. *Nordic Journal Of Psychiatry, 68*(7), 507-512
- Essau, C. (2007). Comorbidity of depressive disorders among adolescents in community and clinical settings. *Psychiatry Research, 158*(1), 35-42.
- 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
- Hasin, D., Goodwin, R., Stinson, F. & Grant, B. (2005). Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry, 62*
- Hoyer, D., Hannon, J. & Martin, G. (2001). Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 71*, 533-554.
- Illi, A., Setälä-Soikkeli, E., Viikki, M., Poutanen, O., Huhtala, H., Mononen, N., & ... Kampman, O. (2009). 5-HTR1A, 5-HTR2A, 5-HTR6, TPH1 and TPH2 polymorphisms and major depression. *Neuroreport: For Rapid Communication Of Neuroscience Research, 20*(12), 1125-1128.
- Kaufman, J. & Charney, D. (2000). Comorbidity of Mood and Anxiety Disorders. *Depression and Anxiety, 12*, 69-76.
- Kendler, K. S., Kuhn, J., & Prescott, C. A. (2004). The interrelationship of neuroticism, sex, and stressful life events in the prediction of episodes of major depression. *The American Journal Of Psychiatry, 161*(4), 631-636

- Kessler R.C., Berglund P., Demler O., Jin R., Merikangas K.R. & Walters E.E (2005). Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62(6), 593-602.
- Kleinberg, A., Aluoja, A., & Vasar, V. (2010). Point prevalence of major depression in Estonia. Results from the 2006 Estonian Health Survey. *European Psychiatry*, 25(8), 485-490.
- Kouros, C. D., & Garber, J. (2014). Trajectories of individual depressive symptoms in adolescents: Gender and family relationships as predictors. *Developmental Psychology*, 50(12), 2633-2643.
- Laas, K., Reif, A., Kiive, E., Domschke, K., Lesch, K.-P., Veidebaum, T. & Harro, J. (2014). A functional *NPSRI* gene variant and environment shape personality and impulsive action: A longitudinal study. *Journal of Psychopharmacology*, 28(3), 227-236.
- Laceulle, O. M., Ormel, J., Aggen, S. H., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2013). Genetic and environmental influences on the longitudinal structure of neuroticism: A trait-state approach. *Psychological Science*, 24(9), 1780-1790.
- Lemondé, S., Bown, C., Kushwaha, N., Morris, S., Ou, X., Albert, P., & ... Basak, A. (2003). Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. *Journal Of Neuroscience*, 23(25), 8788-8799.
- Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V., & Ustun, B. (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: Results from the World Health Surveys. *The Lancet*, 370(9590), 851-858
- Mulinari, S. (2012). Monoamine theories of depression: Historical impact on biomedical research. *Journal Of The History Of The Neurosciences*, 21(4), 366-392
- Myers, A. J., Williams, L., Gatt, J. M., McAuley-Clark, E. Z., Dobson-Stone, C., Schofield, P. R., & Nemeroff, C. B. (2014). Variation in the oxytocin receptor gene is associated with increased risk for anxiety, stress and depression in individuals with a history of exposure to early life stress. *Journal Of Psychiatric Research*, 5993-100

- Schmitt, D. P., Realo, A., Voracek, M., & Allik, J. (2008). Why can't a man be more like a woman? Sex differences in big five personality traits across 55 cultures. *Journal Of Personality And Social Psychology*, *96*(1), 118.
- Shapero, B. G., Black, S. K., Liu, R. T., Klugman, J., Bender, R. E., Abramson, L. Y., & Alloy, L. B. (2014). Stressful life events and depression symptoms: The effect of childhood emotional abuse on stress reactivity. *Journal Of Clinical Psychology*, *70*(3), 209-223.
- Shea, A., Walsh, C., Macmillan, H. & Steiner, M. (2005). Child maltreatment and HPA axis dysregulation: relationship to major depressive disorder and post traumatic stress disorder in females. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(2), 162-78
- Solomon, D. A., Keller, M. B., Leon, A. C., Mueller, T. I., Lavori, P. W., Shea, M. T., & ... Endicott, J. (2000). Multiple recurrences of major depressive disorder. *The American Journal Of Psychiatry*, *157*(2), 229-233.
- Stevens, E. (2014). Treating mood disorders. In D. S. Cantor, J. R. Evans (Eds.) , *Clinical neurotherapy: Application of techniques for treatment* (pp. 171-189). San Diego, CA, US: Elsevier Academic Press.
- Sullivan, P., Neale, M. & Kendler, K. (2000). Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Psychiatry*, *vol 157*(10), 1552-1562.
- Zhang, K., Xu, Q., Xu, Y., Yang, H., Luo, J., Sun, Y., & ... Shen, Y. (2009). The combined effects of the 5-HTTLPR and 5-HTR1A genes modulates the relationship between negative life events and major depressive disorder in a Chinese population. *Journal Of Affective Disorders*, *114*(1-3), 224-231
- Waszczuk, M. A., Zavos, H. S., Gregory, A. M., & Eley, T. C. (2014). The phenotypic and genetic structure of depression and anxiety disorder symptoms in childhood, adolescence, and young adulthood. *JAMA Psychiatry*, *71*(8), 905-916.
- Weber, K., Giannakopoulos, P., Herrmann, F. R., Bartolomei, J., DiGiorgio, S., Ortiz Chicherio, N., & ... Canuto, A. (2013). Stressful life events and neuroticism as predictors of late-life versus early-life depression. *Psychogeriatrics*, *13*(4), 221-228.

Winerman, L. (2005). Helping men to help themselves. *Monitor on Psychology*, 36(6), 57

World Health Organization World Mental Health Survey Consortium (2004). Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA: Journal of the American Medical Association*, 291, 2581– 2590.

Wu, Y., Xu, Y., Sun, Y., Wang, Y., Li, X., Lang, X., & ... Zhang, K. (2008). Association between the serotonin 1A receptor C(-1019)G polymorphism and major depressive disorder in the northern Han ethnic group in China. *Chinese Medical Journal*, 121(10), 874-876.

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.

Piibe Pullerits