

Tartu Ülikool
Sotsiaalteaduste valdkond
Psühholoogia instituut

Eliina Targijainen

**CACNA1C GEENI RS1006737 POLÜMORFISMI EFEKT ÄREVUS- JA
MEELEOLUHÄIRETELE LONGITUUDSES POPULATSIOONIPÕHISES VALIMIS**

Uurimistöo

Juhendaja: Mariliis Vaht, PhD

Läbiv pealkiri: rs1006737 efekt ärevus- ja meeleoluhäiretele

Tartu 2019

CACNA1C geeni rs1006737 polümorfismi efekt ärevus- ja meeleoluhäiretele longituudses populatsioonipõhises valimis

LÜHIKOKKUVÕTE

Käesolev uurimistöö käsitleb CACNA1C geeni rs1006737 polümorfismi efekti ärevus- ja meeleoluhäiretele longituudses populatsioonipõhises valimis. Uuring põhineb Eesti Laste Isiksuse, Käitumise ja Terviseuuringu (ELIKTU) raames kogutud andmetel, mille valimi suurus on $n = 1238$. See on Euroopa Noorte südameuuringu (1998/99) esialgne Eesti valim, mis hiljem jätkus longituuduuringuna ELIKTU. Antud uurimistöös kasutatakse genotüübiandmeid ning infot enesekohastest küsimustikest ja kliinilistest intervjuudest. Lähtuvalt varasematest tulemustest uurisin, kas inimestel, kellel on CACNA1C rs1006737 A-alleel, on teismeeas kõrgem depressiivsuse ja ärevuse tase, kas nooreks täiskasvanueaks on CACNA1C rs1006737 A-alleeli omavatel inimestel suurem risk haigestuda ärevus- ja meeleoluhäiretesse ning, kas lapseas on antud genotüübi mõju väiksem kui täiskasvanueas. Töös selgus, et genotüübil mõju ei olnud ja ükski hüpotees paika ei pidanud. Leidsin aga, et aja mõju on olemas. Tulemused näitasid, et vanuse kasvades seisundiärevus ja püsiärevus langevad. Vanuse kasvades väheneb ka depressiivsus.

Märksõnad: ärevushäired, meeleoluhäired, depressiivsus, CACNA1C rs1006737

The effect of CACNA1C rs1006737 polymorphism on anxiety and mood disorders in a longitudinal population-representative sample

ABSTRACT

The current research paper deals with the effect of CACNA1C rs1006737 polymorphism on anxiety and mood disorders in a longitudinal population-representative sample. Research in this dissertation is based on the original Estonian sample of the European Youth Heart Study (1998/99) which was subsequently incorporated into the longitudinal Estonian Children Personality Behaviour and Health Study (ECPBHS). The size of the sample of ECPBHS is $n = 1238$. In this research paper, the data regarding genotypes, information from the self-assessment questionnaires and clinical interviews were used. In the light of previous results I investigated if people with the A allele of CACNA1C rs1006737 have a bigger risk of developing an anxiety and/or a mood disorder, and if the genotype effect is smaller for a child than for an adult. The results showed that the genotype did not have an effect and none of the hypotheses were confirmed. I did find that time had an effect. According to the results, with aging the state and trait anxiety scores declined. With increasing age, depression also declined.

Key words: anxiety disorder, mood disorder, depression, CACNA1C rs1006737

SISSEJUHATUS

Tänapäeval on jätkuvalt suureks probleemiks ärevus- ja meeleoluhäired, need on kõige laialdasemalt levinud psüühikahäired (Kessler jt., 2009). Tegemist on aktuaalse vaimse tervise probleemiga ka Eestis - Tervise Arengu Instituudi 2016. aasta andmete põhjal oli haigestunud ärevus- ja meeleoluhäiretesse 25 063 inimest (Tervise Arengu Instituut, 2016).

Meeleoluhäired

Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (1992/1999) sõnul on meeleoluhäirete puhul põhiliseks meeleolu või afekti muutus alanemise või tõusu suunas, millega kaasneb aktiivsuse üldise taseme muutus. Enamus teistest sümptomitest on sekundaarsed või nende seos meeleolu ja aktiivsuse muutusega on kergesti mõistetav. Nad toovad välja, et meeleoluhäired on sageli korduvad, kuid võib esineda ka ainult üks haigusepisood elus. Üksikepisoodide algus on enamasti seotud stressi tekitavate olukordade või sündmustega. Inimestel, kellel ei ole lähedasi suhteid, tekib depressioon sagedamini. Depressioon on psüühikahäire, mille põhisümptomiteks on alanenud meeleolu, elurõõmu ja huvi kadumine ja energiapuudus. Põhisümptomite kõrval eristatakse ka lisasümptomeid, milleks on tähelepanu ja kontsentratsioonivõime alanemine, alanenud eneseusaldus ja enesehinnang, väärtusetuse- ja süütunne, ükskõikne suhtumine tulevikku, suitsiidi- või enesekahjustusemõtted või teod, söögiisu vähenemine ja häiritud uni.

Ärevushäired

Maailma Tervishoiuorganisatsioon (1992/1999) toob välja, et ärevushäired on sagedased psüühikahäired, millega kaasneb pidev pikaajaline ärevus. Pingetunne, rahutus, ehmumine, surmahirm, kõrgenenud ärrituvus ja erutuvus – need on ärevuse psüühilised sümptomid. Ärevuse somaatilised sümptomid on higistamine, suukuivus, südame kloppimine, iiveldustunne, värisemine, lihasapinge, pearinglus, kuuma ja külmahood. Ärevushäirega võivad kaasneda ka uinumisraskused. Nad toovad välja, et ärevushäireid esineb rohkem naistel kui meestel. Lapseas esineb aga psüühikahäireid rohkem poistel kui tüdrukutel.

CACNA1C geeni polümorfism rs1006737

Carta jt. (2015) selgitavad, et inimestel reguleerivad ärevus- ja meeleoluhäireid multifaktoriaalsed, geneetilised ja epigeneetilised tegurid. Ka keskkonnatingimused mõjutavad ärevus- ja meeleoluhäireid haiguse alguses ja edasisel progresseerumisel (Carta, 2013). Ärevus- ja meeleoluhäirete puhul on oluline geneetiline komponent, kujunemiskeskond ja stressi

tekitavad elusündmused (Kessler jt., 2012; Merikangas jt., 2011). Loodetakse, et nende tegurite edasine analüüs annab põhjaliku arusaama meeleoluhäirete etioloogiast ja selle bioloogilistest radadest (Orru jt., 2018). Praeguste ravivõtete efektiivsused ei ole piisavad, et kõigile ärevus- ja meeleoluhäirete all kannatajatele sobivat abi pakkuda (Mathew jt., 2008). Ärevus- ja meeleoluhäiretele uute ravimite väljatöötamiseks otsitakse ajus neurotransmitterite süsteemides uusi sihtmärke. Selleks kasutatakse muuhulgas genoomiüleseid uuringuid. Hiljutised tööd on huvipakkuva ja potentsiaalse sihtmärgina välja toonud kaltsiumkanalite süsteemi kodeerivate geenide polümorfismid, neist üks olulisemaid on viimaste tööde põhjal olnud rs1006737 (Orru jt., 2018).

Mitmed kaltsiumkanalite genoomiüleised uuringud on näidanud, et pingest sõltuva kaltsiumkanali alfa-1 allüksus C (CACNA1C geen rs1006737) üksiku nukleotiidi polümorfism (SNP) on seotud erinevate meeleoluhäiretega nagu bipolaarne häire ja lisaks ka skisofreenia (Dedic jt., 2018). Uuringud, mis on läbi viidud suurtel valimitel, on esile toonud mitmed geneetilised variandid nii kodeerivates kui ka mittekodeerivates geenipiirkondades. Mõnede puhul neist on täheldatud märkimisväärset seost meeleoluhäirete ja DNA muutuste vahel (Ren jt., 2018). Landmark (2008) toob välja, et kaltsiumkanalite ja just CACNA1C võimalik kaasamine on väga huvipakkuv, kuna mõned epilepsiaavastased ravimid, mida kasutatakse bipolaarse häire ja skisofreenia sümptomite ravimiseks, mõjutavad teadaolevalt pingest sõltuvaid naatriumi- või kaltsiumkanaleid. Viimastel aastatel on genoomiüleste assotsiatsiooniuuringute (GWAS) kasutamine võimaldanud ulatuslikult uurida geenide rolli meeleoluhäiretes (Goes jt., 2012).

Glossmann ja Striessnig (1990) selgitavad, et see 12. kromosoomis asuv geen (CACNA1C) kodeerib pingest sõltuva kaltsiumkanali alfa-1 allüksust, mis vahendab kaltsiumiioonide sissevoolu rakku pärast membraani polariseerumist. CACNA1C valk koosneb 24 transmembraansesest segmendist ja moodustab poore, mille kaudu ioonid rakku sisenevad. See molekulaarne struktuur vastutab kaltsiumi sissevoolu eest vastusena membraani depolarisatsioonile, reguleerides seeläbi mitmesugustes rakkudes ja neuronites erinevaid rakusiseseid protsesse nagu neurotransmissioon ja geeniekspressioon. See tegevus on oluline rakkude pinnal olevate elektriliste signaalide ühendamisel rakkude füsioloogiliste sündmustega (Tsien jt., 1987). Kaltsiumi täielik kanal on struktureeritud alfa-1, alfa-2 / delta, beeta ja gamma subühikute kompleksina vahekorras 1: 1: 1: 1. Eksisteerib ka alternatiivne splaiissing, mis annab tulemuseks mitmesuguseid transkriptsioonivariante (Fukuyama jt., 2014).

Liu jt. (2011) leidsid, et kaltsiumkanali geenis on polümorfism rs1006737, millel esinevad A- ja G-alleel. Nad leidsid, et A-alleel on riskitegur meeleoluhäiretele, ning erinevad uuringud toetavad seda arvamust oma tõenäosuse suhtega vahemikus 1,07 - 1,18. Mõned teadlased ei ole leidnud mingit mõju CACNA1C geeni rs1006737 ning ärevus- ja meeleoluhäirete vahel, samas kui teised on lisaks näiteks teatanud ka märkimisväärsest kognitiivse funktsiooni vähenemisest, kuid ainult indiviididel, kes kandsid homosügootset A-alleeli (Uemura jt., 2016).

Eesmärk

Töö eesmärgiks on analüüsida CACNA1C rs1006737 geenipolümorfismi efekti ärevus- ja meeleoluhäiretele. Eesmärgist lähtuvalt püstitan kolm hüpoteesi:

1. Inimestel, kellel on CACNA1C rs1006737 A-alleel, on teismeeas kõrgem depressiivsuse ja ärevuse tase.
2. Nooreks täiskasvanueaks on CACNA1C rs1006737 A-alleeli omavatel inimestel suurem risk haigestuda ärevus- ja meeleoluhäiretesse.
3. Lapseeas on antud genotüübi mõju väiksem kui täiskasvanueas.

Käesolev uurimistöö panustab CACNA1C geeni rs1006737 polümorfismi olulisuse selgitamisse ärevus- ja meeleoluhäiretes. Nagu eelpool mainitud, on ärevus- ja meeleoluhäired kõige laialdasemalt levinud psüühikahäired ja parem arusaam ärevuse- ja meeleoluhäirete geneetilistest alustest võimaldab veelgi paremat ravi.

MEETOD

Valim

Antud uurimuses kasutasin Eesti Laste Isiksuse, Käitumise ja Terviseuuringu (ELIKTU) raames kogutud andmeid, mille valimi suurus on $n = 1238$. See on Euroopa Noorte südameuuringu (1998/99) esialgne Eesti valim, mis hiljem jätkus longituuduuringuna ELIKTU. Valim on koostatud Tartumaa ja Tartu linna koolide õpilastest. Tartumaal oli 1998/99. aastal 56 kooli, milles õppis 9- või 15-aastaseid lapsi. Neist 54 kooli nõustusid uuringuga. Kasutati tõenäosust, mis oli proportsionaalne vastavate vanuserühmade õpilaste arvuga koolis, ja valiti 25 kooli. Osalejad kutsuti 3. klassi (noorem sünnikohort) ja 9. klassi (vanem sünnikohort) laste

seast. 1998/99. aasta esimese laine koguarv oli 1176 (45,7% mehed); Nooremas kohordis 583 (keskmise vanus = 9,5, SD = 0,5) ja 593 vanemas kohordis (keskmise vanus = 15,4, SD = 0,6).

Andmete kogumine

Esialgsete andmete kogumise protseduuri on üksikasjalikult kirjeldatud artiklis Harro jt. (2001). Kõigis andmekogumislainetes oli andmete kogumine läbi viidud ühesugustes laboritingimustes (Vaht, 2016). Noorema kohordi järeluuritud toimusid 2004. aastal (n = 483, keskmine vanus = 15,3, SD = 0,7), 2007. aastal (n = 454, keskmine vanus = 18,3, SD = 0,5) ja 2014 (n = 440, keskmine vanus = 25,3, SD = 0,5). Vanema kohorti puhul olid jälgimised aastal 2001 (n = 479, sealhulgas 62 täiendavat isikut, keskmine vanus = 18,4, SD = 0,9), 2008 (n = 541, keskmine vanus = 24,7, SD = 0,7) ja 2016 (n = 504, keskmine vanus = 33,5, SD = 0,7).

Depressiivsust ja ärevust on mõõdetud mitmes erinevas laines. Ärevust mõõdeti Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI; Spielberger jt., 1983) abil. Nooremas sünnikohortis kasutati Spielberger State Anxiety Inventory (STAIS) 15- ja 18- aastastel lastel ning Spielberger Trait Anxiety Inventory (STAIT) vanuses 18 aastat. Vanemas sünnikohordis kasutati ainult STAIS vanuses 25 ja STAIT vanuses 18 ja 25 aastat. Depressiivsust mõõdeti Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale'i abil (MADRS). Depressiivsust mõõdeti 2004., 2007. ja 2014. aastal. Esimesel tagasikutsumise lainel kasutati Becki depressiooniskaala eestikeelset versiooni (Beck, Ward, Mendelson, Mock, Erbaugh, 1961). Kahel viimasel tagasikutsumise lainel 18- ja 25- aastaselt kasutati depressiivsuse mõõtmiseks Montgomery–Åsbergi skaala eestindatud versiooni (Montgomery ja Åsberg, 1979).

Lisaks viidi 25-aastaselt läbi kliiniline intervjuu. Selleks kasutati Mini rahvusvahelist neuropsühhiaatrilist intervjuud (M.I.N.I. 5.0.0; Sheehan jt., 1998; eestikeelne versioon: Shlik jt., 1999; Vaht, 2016) ja DSM-IV-1 (American Psychiatric Association, 2000) põhinevat psühhiaatrilist hindamist, mida teostasid kliinilised psühholoogid, hindamaks ärevus- ja meeleoluhäirete esinemist.

Genotüüpiseerimine

Genoomne DNA eraldati täisverest, kasutades selleks Qiagen QIAamp® DNA Blood Mini Kit'i (Qiagen, Hilden, Saksamaa). Genotüüpiseerimine toimus Tartu Ülikooli neuropsühhofarmakoloogia osakonna laboris. Genotüüpiseerimiseks teostati reaajas polümeraasi ahelreaktsioon (RT-PCR). Selleks kasutati TaqMan'i eeldisainitud

genotüpiseerimiskitti C___2584015_10 (Applied Biosystems; Foster City, California, Ameerika Ühendriigid), mis sisaldab primereid ja fluorestseeruvaid markereid.

Reaktsioonisegu mahuks oli 10 µl, mis sisaldas 25 ng matriitsDNAd. RT-PCR reaktsioonisegu komponendid ja lõplikud kontsentratsioonid olid järgmised: 1:5 5x HOT FIREPol Probe qPCR Mix Plus (ROX) (Solis Biodyne) ja 1:20 80x TaqMan Primers Probe. Praimerid kinnitusid järjestusele [VIC/FAM]:

AAGTTCCATTCCATCTCAGCCCGAA[A/G]TGTTTTTCAGAGCCGGAGACCTCACA.

Genotüpiseerimise reaktsioonid teostati seadmel Applied Biosystems ViiA™ 7 Real-Time PCR System. Amplifitseerimine koosnes esmasest denaturatsioonist 12 min 95°C ja 40 tsüklit 15 sek 95°C ning 1 min 60°C. Igale plaadile lisati positiivsed ja negatiivsed kontrollproovid. Tulemuses lahknevisi ei ilmnenud. Genotüpiseerimine teostati fenotüübilist infot arvesse võtmata.

Uuringu eetiline külg

Uuringus osalemine oli vabatahtlik. Uuringu protokoll kõikides uuringulainetes on heaks kiidetud Tartu Ülikooli Inimuuringute Eetikakomitee poolt. Kõik ELIKTU osalejad on andnud kirjaliku informeeritud nõusoleku uuringus osalemiseks, alaealiste puhul küsiti nõusolek ka nende vanematelt (Harro jt., 2015).

Andmeanalüüs

Andmeanalüüsiks kasutasin andmetöötlusprogrammi IBM SPSS Statistics, versiooni 23.0. Dispersioonianalüüsi (ANOVA) ja hii-ruutu kasutasin, et testida genotüübi mõju ühes mõõtmispunktis. Genotüübi efekti longituudses perspektiivis testisin lineaarse segamudeliga (LMM). Enesekohaste küsimuste seoseid diagnoosiga testisin binaarse logistilise regressiooniga. Antud uurimistöös kasutasin juba kogutud andmeid mitmest mõõtmislainest, kuid praktilisest osast ülevaate saamiseks külastasin ka laborit, et tutvuda andmete kogumise ja genotüpiseerimise protsessiga. Uurimistöös kasutatavad andmed sain juhendajalt.

TULEMUSED

CACNA1C efekt ärevus- ja meeleoluhäiretele

Esimese hüpoteesi testimiseks kasutasin dispersioonianalüüsi (ANOVA). Antud hüpotees ei pidanud paika, sest antud genotüübi efekti ei esinenud teismeeas seisundiärevusele (STAIS), püsiärevusele (STAIT) ega depressiivsusele (MADRS). Tulemused on esitatud Tabelis 1. Tabelis 2 on välja toodud 18- ja 25- aastaselt raporteeritud püsiärevuse, seisundiärevuse ja depressiivsuse keskmised skoorid terves valimis CACNA1C rs1006737 genotüüpide kaupa.

Tabel 1. CACNA1C geeni rs1006737 polümorfismi efekt 18- ja 25-aastaselt raporteeritud ärevusele ja depressiivsusele.

Muutuja	df	F	p	η^2	n
STAIT 18a	2	0,984	0,374	0,002	871
STAIT 25a	2	0,349	0,705	0,001	949
STAIS 25a	2	0,262	0,770	0,001	949
MADRS 18a	2	0,217	0,805	0,001	858
MADRS 18a	2	0,052	0,949	< 0,001	964

STAIS – seisundiärevus. STAIT – püsiärevus. MADRS – depressiivsus. F - ANOVA F statistik.

df - vabadusastme arv. η^2 - eeta ruut. n – uuritavate arv.

Tabel 2. 18- ja 25- aastaselt raporteeritud püsiärevuse (STAIT), seisundiärevuse (STAIS) ja depressiivsuse (MADRS) keskmised skoorid (M) terves valimis CACNA1C rs1006737 genotüüpide kaupa.

	STAIT 18a		STAIT 25a		STAIS 25a		MADRS 18a		MADRS 25a	
	M(SD)	n	M(SD)	n	M(SD)	n	M(SD)	n	M(SD)	n
A	41,28(9,26)	138	39,26(10,16)	141	31,61(8,41)	140	8,71(5,88)	134	7,39(5,93)	143
A/G	41,75(9,11)	409	38,83(9,55)	459	31,58(8,60)	461	9,01(6,21)	397	7,38(5,58)	466
G	42,47(9,08)	324	38,48(9,52)	349	31,18(8,09)	348	9,13(6,57)	327	7,26(5,70)	355

SD – standardhälve. n – uuritavate arv.

Teise hüpoteesi testimiseks kasutasin hii-ruutu, et selgitada välja, kas nooreks täiskasvanueaks on CACNA1C rs1006737 A-alleeli omavatel inimestel suurem risk haigestuda ärevus- ja meeleoluhäiretesse. Ärevushäire ja CACNA1C rs1006737 A-alleeli vahel ei esinenud statistiliselt olulist efekti $\chi^2 = (2, n = 934) = 0.1, p = 0.979$. Meeleoluhäirete ja CACNA1C rs1006737 A-alleeli vahel ei esinenud samuti statistiliselt olulist efekti $\chi^2 = (2, n = 934) = 0.1, p = 0.888$.

Kolmanda hüpoteesi paikapidavuse välja selgitamiseks kasutasin lineaarsed segamudelid (LMM). Uurisin, kas lapseas on antud genotüübi mõju väiksem kui täiskasvanueas. Uuringus ei selgunud, et antud genotüübi mõju on lapseas väiksem kui täiskasvanueas. Aga selgus, et aja mõju on. Tabelis 3 on välja toodud geeni ja aja efektid 18- ja 25- aastasel raporteeritud püsiärevusele, seisundiärevusele ja depressiivsusele. Tabelis 4 on välja toodud, kuidas vanuse kasvades püsiärevus, seisundiärevus ja depressiivsus muutuvad. On näha, et vanuse kasvades seisundiärevus langeb. Vanuse kasvades langeb ka püsiärevus ning ka depressiivsus väheneb.

Tabel 3. CACNA1C geeni rs1006737 polümorfismi ja aja efekt 18- ja 25- aastasel raporteeritud püsiärevusele (STAIT), seisundiärevusele (STAIS) ja depressiivsusele (MADRS) terves valimis.

		Lugeja df	Nimetaja df	F	p
CACNA1C	STAIS 25a	2	571,314	0,109	0,896
rs1006737	STAIT 18a, 25a	2	1084,042	0,045	0,956
	MADRS 18a, 25a	2	1053,841	0,001	0,999
Aja mõju	STAIT 18a, 25a	1	880,621	117,791	< 0,001
	STAIS 18a, 25a	1	572,477	11048,285	< 0,001
	MADRS18a, 25a	1	873,3	66,9	< 0,001

df –vabadusastme arv. F - ANOVA F statistik

Tabel 4. Vanuse kasvades püsiärevuse (STAIT), seisundiärevuse (STAIS) ja depressiivsuse (MADRS) keskmised väärtused (M) terves valimis.

	M(SD)	n
STAIS 15a	35,1 (8,63)	449
STAIS 18a	33,02 (8,40)	447
STAIS 25a	30,08 (7,19)	423
STAIT 18a	41,95 (9,12)	873
STAIT 25a	38,77 (9,62)	950
MADRS 18a	9,02 (6,29)	860
MADRS 25a	7,34 (5,67)	965

SD – standardhälve. n – uuritavate arv

Lisaks testisin CACNA1C geeni rs1006737 polümorfismi efekti eraldi meeste ja naiste vahel. Selgus, et statistiliselt olulist efekti ei esinenud püsiärevusele (STAIT), seisundiärevusele (STAIS) ega depressiivsusele (MADRS) ka sugude kaupa (Tabel 5).

Tabel 5. CACNA1C geeni rs1006737 polümorfismi efekt meeste ja naiste 18- ja 25-aastaselt raporteeritud püsiärevusele (STAIT), seisundiärevusele (STAIS) ja depressiivsusele (MADRS).

		df	F	p	η^2	n
Mees	STAIT 18a	2	0,843	0,431	0,005	373
	STAIT 25a	2	1,942	0,145	0,009	411
	STAIS 25a	2	0,756	0,47	0,004	410
	MADRS 18a	2	0,369	0,692	0,002	375
	MADRS 25a	2	0,125	0,882	0,001	416
Naine	STAIT 18a	2	0,453	0,636	0,002	498
	STAIT 25a	2	0,445	0,641	0,002	538
	STAIS 25a	2	0,553	0,575	0,002	539
	MADRS 18a	2	0,624	0,536	0,003	483
	MADRS 25a	2	0,003	0,997	< 0,001	548

F - ANOVA F statistik. df - vabadusastme arv. η^2 - eeta ruut. n – uuritavate arv.

Enesekohaste küsimustike seosed diagnoosiga

Enesekohaste küsimustike seoseid kliinilisel intervjuul saadud diagnoosiga testisin binaarse logistilise regressiooniga. 18- aastaselt ise raporteeritud püsiärevuse ja 25-aastaselt saadud ärevushäire diagnoosi vahel on statistiliselt oluline seos (OR = 1.07 [CI = 1.05-1.09], $p < 0.001$). Šansside suhe näitab, et iga ühe püsiärevuse skoori punkti suurenedes suureneb diagnoosi saamise šanss 1.07 korda ehk on 7% suurem. 25- aastaselt ise raporteeritud püsiärevuse ja 25- aastaselt saadud ärevushäire diagnoosi vahel on statistiliselt oluline seos (OR = 1.09 [CI = 1.07 - 1.11], $p < 0.001$). Šansside suhe näitab, et iga ühe püsiärevuse skoori punkti suurenedes suureneb diagnoosi saamise šanss 1.09 korda ehk on 9% suurem. 25- aastaselt ise raporteeritud seisundiärevuse ja 25- aastaselt saadud ärevushäire diagnoosi vahel on statistiliselt oluline seos (OR = 1.06 [CI = 1.04 – 1,09], $p < 0.001$). Šansside suhe näitab, et iga ühe püsiärevuse skoori punkti suurenedes suureneb diagnoosi saamise šanss 1.06 korda ehk on 6% suurem.

18- aastaselt ise raporteeritud depressiivsuse ja 25- aastaselt saadud meeleoluhäire diagnoosi vahel on statistiliselt oluline seos (OR = 1.1 [CI = 1.07 - 1.14], $p < 0.001$). Šansside suhe näitab, et iga ühe püsiärevuse skoori punkti suurenedes suureneb diagnoosi saamise šanss 1.1 korda ehk on 10% suurem. 25- aastaselt ise raporteeritud depressiivsuse ja 25- aastaselt saadud meeleoluhäire diagnoosi vahel on statistiliselt oluline seos (OR = 1.15 [CI = 1.11 - 1.18], $p < 0.001$). Šansside suhe näitab, et iga ühe püsiärevuse skoori punkti suurenedes suureneb diagnoosi saamise šanss 1.15 korda ehk on 15% suurem.

Enesekohaste küsimuste seoseid diagnoosiga testisin ka sugude kaupa eraldi. Meestel 18- aastaselt ise raporteeritud püsiärevuse ja 25- aastaselt saadud ärevushäire diagnoosi vahel on statistiliselt oluline seos (OR = 1,1 [CI = 1,05 – 1,09], $p < 0.001$). Šansside suhe näitab, et iga ühe püsiärevuse skoori punkti suurenedes suureneb diagnoosi saamise šanss 1.1 korda ehk on 10% suurem. Naistel 18- aastaselt ise raporteeritud püsiärevuse ja 25- aastaselt saadud ärevushäire diagnoosi vahel on statistiliselt oluline seos (OR = 1,05 [CI = 1,03 – 1,09], $p < 0.001$). Šansside suhe näitab, et iga ühe püsiärevuse skoori punkti suurenedes suureneb diagnoosi saamise šanss 1.05 korda ehk on 5% suurem.

Meestel 25- aastaselt ise raporteeritud püsiärevuse ja 25- aastaselt saadud ärevushäire diagnoosi vahel on statistiliselt oluline seos (OR = 1.13 [CI = 1,09 – 1,18] , $p < 0.001$). Šansside suhe näitab, et iga ühe püsiärevuse skoori punkti suurenedes suureneb diagnoosi saamise šanss 1.13 korda ehk on 13% suurem. Naistel 25- aastaselt ise raporteeritud püsiärevuse ja 25- aastaselt

saadud ärevushäire diagnoosi vahel on statistiliselt oluline seos (OR = 1.07 [CI = 1,04 – 1,09], $p < 0.001$). Šansside suhe näitab, et iga ühe püsiärevuse skoori punkti suurenedes suureneb diagnoosi saamise šanss 1.07 korda ehk on 7% suurem.

Meestel 25- aastaselt ise raporteeritud seisundiärevuse ja 25- aastaselt saadud ärevushäire diagnoosi vahel on statistiliselt oluline seos (OR = 1,08 [CI = 1,04 – 1,12], $p < 0.001$). Šansside suhe näitab, et iga ühe püsiärevuse skoori punkti suurenedes suureneb diagnoosi saamise šanss 1.08 korda ehk on 8% suurem. Naistel 25- aastaselt ise raporteeritud seisundiärevuse ja 25- aastaselt saadud ärevushäire diagnoosi vahel on statistiliselt oluline seos (OR = 1,06 [CI = 1,03 – 1,08], $p < 0.001$). Šansside suhe näitab, et iga ühe püsiärevuse skoori punkti suurenedes suureneb diagnoosi saamise šanss 1.06 korda ehk on 6% suurem.

Meestel 18- aastaselt ise raporteeritud depressiivsuse ja 25- aastaselt saadud meeleoluhäire diagnoosi vahel on statistiliselt oluline seos (OR = 1,07 [CI = 1,07 – 1,14], $p = 0.006$). Šansside suhe näitab, et iga ühe püsiärevuse skoori punkti suurenedes suureneb diagnoosi saamise šanss 1.07 korda ehk on 7% suurem. Naistel 18- aastaselt ise raporteeritud depressiivsuse ja 25- aastaselt saadud meeleoluhäire diagnoosi vahel on statistiliselt oluline seos (OR = 1,11 [CI = 1,07 – 1,15], $p < 0.001$). Šansside suhe näitab, et iga ühe püsiärevuse skoori punkti suurenedes suureneb diagnoosi saamise šanss 1.11 korda ehk on 11% suurem.

Meestel 25- aastaselt ise raporteeritud depressiivsuse ja 25- aastaselt saadud meeleoluhäire diagnoosi vahel on statistiliselt oluline seos (OR = 1.16 [CI = 1,1 – 1,22] , $p < 0.001$). Šansside suhe näitab, et iga ühe püsiärevuse skoori punkti suurenedes suureneb diagnoosi saamise šanss 1.16 korda ehk on 16% suurem. Naistel 25- aastaselt ise raporteeritud depressiivsuse ja 25- aastaselt saadud meeleoluhäire diagnoosi vahel on statistiliselt oluline seos (OR = 1.14 [CI = 1,09 – 1,18] , $p < 0.001$). Šansside suhe näitab, et iga ühe püsiärevuse skoori punkti suurenedes suureneb diagnoosi saamise šanss 1.14 korda ehk on 14% suurem.

ARUTELU

Vaatlesin CACNA1C geeni rs1006737 polümorfismi efekti ärevus- ja meeleoluhäiretele longituudses populatsioonipõhises valimis.

Töö esimene hüpotees, et inimestel, kellel on CACNA1C rs1006737 A-alleel, on teismeeas kõrgem depressiivsuse ja ärevuse tase, ei leidnud kinnitust. Antud genotüübi efekti ei esinenud teismeeas seisundiärevusele (STAS), püsiärevusele (STAIT) ega depressiivsusele (MADRS). Siit saab järeldada, et inimestel, kellel on CACNA1C rs1006737 A-alleel ei ole teismeeas kõrgem depressiivsuse ja ärevuse tase kui noorena või täiskasvanuna.

Töö teine hüpotees ei leidnud kinnitust, sest nooreks täiskasvanueaks ei olnud CACNA1C rs1006737 A-alleeli omavatel inimestel suurem risk haigestuda ärevus- ja meeleoluhäiretesse. Ärevushäire ja CACNA1C rs1006737 A-alleeli vahel ei esinenud statistiliselt olulist seost. Meeleoluhäirete ja CACNA1C rs1006737 A-alleeli vahel ei esinenud samuti statistiliselt olulist seost. Seega ei ole A-alleeli omavatel inimestel suurem risk haigestuda ärevus- ja meeleoluhäiretesse. Selgus, et CACNA1C geeni rs1006737 polümorfismi efekti püsiärevusele (STAIT), seisundiärevusele (STAS) ja depressiivsusele (MADRS) ei esinenud ka siis, kui vaadelda antud andmekogumis mehi ja naisi eraldi. Sugu ei olnud oluline faktor CACNA1C rs1006737 geeni efektide avaldumisel ärevus- ja meeleoluhäiretele.

Töö kolmas hüpotees, et lapseas on antud genotüübi mõju väiksem kui täiskasvanueas, ei leidnud samuti kinnitust. Töös aga selgus, et aja mõju on olemas. Tulemused näitasid, et vanuse kasvades seisundiärevus ja püsiärevus langevad. Vanuse kasvades väheneb ka depressiivsus. Henderson jt. (1998) leidsid oma uurimuses sarnaselt, et depressioon langes vanuse kasvades nii meestel kui naistel. Samuti ärevuse puhul oli langus naiste jaoks statistiliselt oluline, kuid mitte meeste puhul. Jorm (2000) uuris, kas vanadus vähendab ärevust ja depressiooni. Ta leidis, et kõrgem vanus on seotud vähema ärevuse ja depressiooniga. Ernst ja Angst (1995) väidavad, et kõik psühhiaatrilised häired vähenevad vanusega.

Töös selgus, et enesekohaste küsimustike seosed diagnoosiga on statistiliselt olulised kõikides uuringulainetes nii meestel kui naistel. 18- ja 25-aastaselt ise raporteeritud püsiärevuse ning 25-aastaselt raporteeritud seisundiärevuse kõrgem skoor oli neil, kel 25- aastaseltselts diagnoositi ärevushäire. 18- ja 25-aastaselt ise raporteeritud depressiivsuse kõrgem skoor oli neil, kel 25-aastaselt diagnoositi meeleoluhäire. Logistilise regressiooni tulemused kinnitavad, et

ärevushäire ja meeleoluhäire kliinilise diagnoosi omamine ja ise raporteeritud ärevuse ja depressiivsuse tase on tugevalt seotud. Juba 18- aastaselt ise raporteeritud ärevus ning depressiivsus ennustasid häire kujunemist 25. eluaastaks ja seda nii meestel kui naistel. Siit saab järeldada, et ka enesekohased küsimustikud on tegelikult rakendusliku väärtusega eristamaks ärevus- ja meeleoluhäirete sümptomite käes kannatavaid noori.

Antud uurimistöös ei leidnud ükski hüpotees kinnitust ja CACNA1C rs1006737 efekti ärevus- ja meeleoluhäiretele ei tuvastatud. Ka enne antud uuringut on CACNA1C rs1006737 ja ärevuse- ja meeleoluhäirete seose uurijad olnud olukorras, kus nad pole seose olemasolule kinnitust saanud (Rao jt., 2016). Mlinaric jt. (2017) toovad välja, et sageli jäävad uuringute negatiivsed tulemused avaldamata. Seetõttu võib avaldatud töödest jääda kallutatud mulje, et seos on kindlasti olemas, kuigi on ka publitseerimata jäänud uurimusi, kus seost ei esine.

CACNA1C geeni rs1006737 polümorfismi on rohkem seostatud bipolaarse häire kui unipolaarse depressiooniga. Suures koostöörühmas, mis ühendas kolme eraldi tervikliku genoomi assotsiatsiooni uuringut, leiti, et CACNA1C geen rs1006737 näitab genoomidevahelist olulist seost bipolaarse häirega (Sklar jt., 2008). Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (1992/1999) iseloomustab bipolaarset häiret kõrgenenud meeleolu ja aktiivsuse ning energiaga perioodide vaheldumine meeleolu, aktiivsuse ja energia alanemisega. Bipolaarse häire I tüüp on meestel ja naistel ühesuguse sagedusega. Unipolaarsed depressioonid on aga sagedasemad naistel. Põhjusteks peetakse hormonaalseid erinevusi, sünnitamise mõju, psühhosotsiaalsete stressorite erinevust meestel ja naistel. Bipolaarne häire on oluliselt harvemini esinev võrreldes unipolaarse depressiooniga. Käesolevas uurimistöös aga ei käsitletud bipolaarset häiret, vaid unipolaarset depressiooni / depressiivsust. Ou jt. (2015) ja Strohmaier jt. (2013) tõid veel välja, et CACNA1C rs1006737 võib olla seotud depressiivsuse spetsiifiliste tahkudega. Käesolevas uurimistöös tahke ei eristatud, vaatluse all oli koondskoor.

Antud uurimistöös kitsaskohaks oli see, et vaatluse all oli ainult unipolaarne depressioon. Edasi võiks koguda andmeid bipolaarse häire kohta ning vaadata bipolaarse häire ja CACNA1C geeni rs1006737 vahelist seost. Lisaks võiks uurida, kas CACNA1C geeni rs1006737 efekt esineb siis, kui on eristatud depressiivsuse spetsiifilised tahud. Põhjalik ja erinevaid uuringu disainist tulenevaid faktoreid arvesse võttev analüüs aitab välja selgitada, kas kaltsiumkanalite süsteemi moduleerivaid ravimeid võiks ärevus- ja meeleoluhäirete raviks arendada või tuleks edasi liikuda ja fookusesse võtta mõned teised närvisüsteemi toimimist mõjutavad osad.

KIRJANDUSE LOETELU

- American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.). Washington, DC.
- 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.
- Carta, M. G. (2013). Social change and increasing of bipolar disorders: an evolutionary model. *Clinical practice and epidemiology in mental health: CP & EMH*, 9, 103.
- Carta, M. G., Norcini-Pala, A., Moro, M. F., Balestrieri, M., Caraci, F., Dell'Osso, L., ... & Roncone, R. (2015). Does Mood Disorder Questionnaire identify sub-threshold bipolarity? Evidence studying worsening of quality of life. *Journal of affective disorders*, 183, 173-178.
- Dedic, N., Pöhlmann, M. L., Richter, J. S., Mehta, D., Czamara, D., Metzger, M. W., ... & Jurik, A. (2018). Cross-disorder risk gene CACNA1C differentially modulates susceptibility to psychiatric disorders during development and adulthood. *Molecular psychiatry*, 23(3), 533.
- Ernst, C., & Angst, J. (1995). Depression in old age. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 245(6), 272-287
- Fukuyama, M., Ohno, S., Wang, Q., Shirayama, T., Itoh, H., & Horie, M. (2014). Nonsense-mediated mRNA decay due to a CACNA1C splicing mutation in a patient with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 11(4), 629-634.
- Goes, F. S., Hamshere, M. L., Seifuddin, F., Pirooznia, M., Belmonte-Mahon, P., Breuer, R., ... & Holmans, P. (2012). Genome-wide association of mood-incongruent psychotic bipolar disorder. *Translational psychiatry*, 2(10), e180.
- Glossmann, H., & Striessnig, J. (1990). Molecular properties of calcium channels. In *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology, Volume 114* (pp. 1-105). Springer, Berlin, Heidelberg.
- 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 and Biological Psychiatry*, 25(8), 1497-1511.
- Harro, J., Kiive, E., Orav, P., & Veidebaum, T. (Toim). (2015). Lapsest täiskasvanuks Eestis, ELIKTU 1998-2015. Tartu: Eesti Ülikoolide Kirjastus.
- Henderson, A. S., Jorm, A. F., Korten, A. E., Jacomb, P., Christensen, H., & Rodgers, B. (1998). Symptoms of depression and anxiety during adult life: evidence for a decline in prevalence with age. *Psychological medicine*, 28(6), 1321-1328.
- Jorm, A. F. (2000). Does old age reduce the risk of anxiety and depression? A review of epidemiological studies across the adult life span. *Psychological medicine*, 30(1), 11-22.
- Kessler, R. C., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Chatterji, S., Lee, S., Ormel, J., ... & Wang, P. S. (2009). The global burden of mental disorders: an update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 18(1), 23-33.
- Kessler, R. C., Avenevoli, S., Costello, E. J., Georgiades, K., Green, J. G., Gruber, M. J., ... & Sampson, N. A. (2012). Prevalence, persistence, and sociodemographic correlates of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. *Archives of general psychiatry*, 69(4), 372-380.
- Landmark, C. J. (2008). Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders. *CNS drugs*, 22(1), 27-47.
- Liu, Y., Blackwood, D. H., Caesar, S., de Geus, E. J., Farmer, A., Ferreira, M. A., ... & Grozeva, D. (2011). Meta-analysis of genome-wide association data of bipolar disorder and major depressive disorder. *Molecular psychiatry*, 16(1), 2.
- Maailma Tervishoiuorganisatsioon (1999). Psüühika- ja käitumishäirete klassifikatsioon RHK10. Kliinilised kirjeldused ja diagnostilised juhised (V. Vasar, tõlk.). Tartu: Tartu Ülikool. (Originaalväljaanne avaldati 1992).
- Mathew, S. J., Manji, H. K., & Charney, D. S. (2008). Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 33(9), 2080.
- Merikangas, K. R., Jin, R., He, J. P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., ... & Ladea, M. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of general psychiatry*, 68(3), 241-251.

- Mlinarić, A., Horvat, M., & Šupak Smolčić, V. (2017). Dealing with the positive publication bias: Why you should really publish your negative results. *Biochemia medica: Biochemia medica*, 27(3), 1-6.
- 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
- Rao, S., Yao, Y., Zheng, C., Ryan, J., Mao, C., Zhang, F., ... & Xu, Q. (2016). Common variants in CACNA1C and MDD susceptibility: A comprehensive meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 171(6), 896-903.
- Ren, H., Guan, L., Zhao, L., Lin, Y., Wang, Y., Yang, Z., ... & Aitchison, K. J. (2018). Contribution of genes in the GABAergic pathway to bipolar disorder and its executive function deficit in the Chinese Han population. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 177(1), 50-67.
- 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.
- Sklar, P., Smoller, J. W., Fan, J., Ferreira, M. A. R., Perlis, R. H., Chambert, K., ... & De Bakker, P. I. W. (2008). Whole-genome association study of bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 13(6), 558.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Strohmaier, J., Amelang, M., Hothorn, L. A., Witt, S. H., Nieratschker, V., Gerhard, D., ... & Rietschel, M. (2013). The psychiatric vulnerability gene CACNA1C and its sex-specific relationship with personality traits, resilience factors and depressive symptoms in the general population. *Molecular Psychiatry*, 18(5), 607.
- Tervise Arengu Instituut. (2016). Haigestumus. <http://pxweb.tai.ee/PXWeb2015/pxweb/et/02Haigestumus/?rxid=d2626111-14fc-49d3-91be-154b04c8d2a3> (Viimati vaadatud 20.12.2018).

- Tsien, R. W., Hess, P., McCleskey, E. W., & Rosenberg, R. L. (1987). Mechanisms of selectivity, permeation, and block. *Annual review of biophysics and biophysical chemistry*, 16(1), 265-290.
- Orru, G., Carta, M. G., & Bramanti, A. (2018). Design of FRET Probes for SNP RS1006737, Related to Mood Disorder. *Clinical practice and epidemiology in mental health: CP & EMH*, 14, 53.
- Ou, X., Crane, D. E., MacIntosh, B. J., Young, L. T., Arnold, P., Ameis, S., & Goldstein, B. I. (2015). CACNA1C rs1006737 genotype and bipolar disorder: Focus on intermediate phenotypes and cardiovascular comorbidity. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 55, 198-210.
- Uemura, T., Green, M., & Warsh, J. J. (2016). CACNA1C SNP rs1006737 associates with bipolar I disorder independent of the Bcl-2 SNP rs956572 variant and its associated effect on intracellular calcium homeostasis. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 17(7), 525-534.
- Vaht, M. (2016). Genes and alcohol use: effects of common genetic polymorphisms in general population (Dokoritöö). *Dissertationes Psychologicae Universitatis Tartuensis*, 50. Tartu: Tartu Ülikool.

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.

Eliina Targijainen