

Tartu Ülikool  
Sotsiaalteaduste valdkond  
Psühholoogia instituut

Eliina Targijainen

KROONILISE STRESSI MÕJU ÄREVUS- JA MEELEOLUHÄIRETELE  
VAHENDATUNA PÕLETIKUMARKERI C-REAKTIIVSE VALGU POOLT

Magistritöö

Juhendaja: Mariliis Vaht, PhD

Läbiv pealkiri: Stressi ja CRP roll ärevus- ja meeleoluhäiretes

Tartu 2021

Kroonilise stressi mõju ärevus- ja meeleoluhäiretele vahendatuna põletikumarkeri C-reaktiivse valguga poolt

### **Kokkuvõte**

Käesoleva töö eesmärk on välja selgitada stressirikaste elusündmuste (SLE) ja C-reaktiivse valguga (CRP) seos ning roll ärevus- ja meeleoluhäiretes nii läbilõikeliselt kui longituudsel populatsioonipõhises valimis. Töö põhineb Eesti Laste Isiksuse, Käitumise ja Terviseuuringu (ELIKTU) vanema ja noorema kohordi kogutud andmetel, kui uuritavad olid 15-, 18-, 25- ja 33-aastased. Käesolevas uuringus kasutatakse infot stressirikastest elusündmustest, täisverest määratud põletikumarkeri CRP tasemetest, enesekohastest küsimustikest ja kliinilistest intervjuudest. Igas uuringulaines olid stressirikkad elusündmused seotud ärevus- ja meeleoluhäiretega nii läbilõikeliselt kui longituudses perspektiivis. C-reaktiivsel valgul ei olnud läbivat efekti ärevus- ja meeleoluhäirete sümptomaatikale ega diagnoosidele. Rohked stressirikkad elusündmused ei olnud seotud kõrgema CRP tasemega. Töö annab panuse stressi ja põletikumarkeri CRP rolli väljaselgitamisesse ärevus- ja meeleoluhäiretes ning nende häirete kujunemise paremaks mõistmiseks.

*Märksõnad:* stressirikkad elusündmused, põletik, CRP, depressioon, ärevus, meeleoluhäired, ärevushäired

The effect of chronic stress on anxiety and mood disorders mediated by the inflammatory marker C-reactive protein

**Abstract**

The aim of the current research is to determine the connection between stressful life events (SLE) and the C-reactive protein (CRP) and their effect on anxiety and mood disorders both cross-sectionally and longitudinally in a population-representative sample. The research is based on data from the older and younger cohort of the Estonian Children Personality Behaviour and Health Study (ECPBHS). The data was gathered from the same subjects when they were 15, 18, 25 and 33 years of age. The current study used information about stressful life events, CRP level determined from whole blood samples, self-assessment questionnaires and clinical interviews. At each wave of research, stressful life events were associated with anxiety and mood disorders both cross-sectionally and longitudinally. The C-reactive protein did not systematically affect the symptoms or diagnoses of anxiety and mood disorders. A higher number of stressful life events were not associated with higher CRP levels. This research paper contributes to understanding of the role of stress and the inflammatory marker CRP in anxiety and mood disorders and the development of these disorders.

*Keywords:* stressful life events, inflammation, CRP, depression, anxiety, mood disorders, anxiety disorders

## Sissejuhatus

### *Ärevus- ja meeleoluhäired*

Kõige enam levinud vaimse tervise häireteks on maailmas ärevus- ja meeleoluhäired. 2017. aastal oli maailmas ärevushäirete juhtumeid 284 miljonit ja depressiivsete häirete juhtumeid 264 miljonit (Ritchie & Roser, 2018). Võrreldes depressiooni ülemaailmse hinnangulise levimusega 2017. aastal, mis oli 3,44%, töid Bueno-Notivol jt (2021) oma metaanalüüsis välja, et 2020 aasta levimus on umbes 7 korda suurem ehk 25%. See viitab COVID-19 puhangu olulisele mõjule inimeste vaimsele tervisele. Antud tulemust peaks aga interpreteerima ettevaatusega, kuna tegemist on eneseraporteeritud andmetega mugavusvalimil. Pandeemia ajal Ameerika Ühendriikides kasvas 2020. aasta augustist kuni 2021. aasta veebruarini ärevuse või depressiooni sümptomitega täiskasvanute osakaal 36,4% -lt 41,5% -le (Vahratian, 2021). Viimane aasta on vaimse tervise seisukohast mõjunud eriti halvasti. Ärevus- ja meeleoluhäired on jätkuvalt väga aktuaalsed vaimse tervise probleemid, mille ravi tulemuslikkus on piiratud.

Ärevust iseloomustab pikaajaline ettevalmistus reaalse või tajutava ohu vastu (Renna jt, 2018). Ärevus võib ilmned nii psühholoogilise kui ka füsioloogilise aktiveerumisena. Ärevuse sümptomeid ja häireid esineb täiskasvanueas rohkem naistel kui meestel, lapseas esineb rohkem poistel kui tüdrukutel (Maailma Tervishoiuorganisatsioon, 1992/1999). Maailma Tervishoiuorganisatsioon (1992/1999) toob välja, et ärevuse psüühilised sümptomid on võimetus lõõgastuda, rahutus, pingetunne, tühistel põhjustel ehmumine, keskendumisraskused muretsemise või ärevuse tõttu, kõrgeenenud ärrituvus või erutuvus, hirm kaotada kontrolli enda üle, surmahirm. Somaatilised sümptomid on tükitunne kurgus, hingamisraskused, südame kloppimine, värisemine, higistamine, valud rindkeres, iiveldustunne, ebakindlustunne, kuuma ja külma hood, tuimustunne, lihaspinge.

Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (1992/1999) andmetel on meeleoluhäirete puhul põhiliseks meeleolu või afekti muutus alanemise (esineb depressiooni puhul) või tõusu suunas (esineb mania puhul). Tavaliselt kaasneb sellega ka üldise aktiivsuse taseme muutus. Meeleoluhäired on pigem korduvad, kuid võib esineda ka üks haigusepisood elus. Depressioon on meeleoluhäire, mille põhisümptomiteks on alanenud meeleolu, energia vähenemine, elurõõmu ja huvide kadumine. Depressiooni lisasümptomid on kontsentratsioonivõime ja tähelepanu alanemine, väärtusetus- ja süütunne, alanenud enesehinnang ja eneseusaldus, enesekahjustuse või suitsiidimõtted/teod, pessimistlik suhtumine tulevikku, häiritud uni ja söögiisu alanemine.

Naistel esinevad unipolaarsed depressioonid (korduv depressioon, episood) sagedamini kui meestel.

Ärevus ja depressiivsed häired esinevad sageli kaasuvate haigustena ning neil on palju ühiseid sümptomeid (Pollack, 2005). Ärevus- ja meeleoluhäirete riskifaktoriteks on kõige tõenäolisemalt keskkonna- ja geneetiliste tegurite koostoime (Pollack, 2005). Kubzansky jt (1998) toovad välja, et uuringute kohaselt on ärevus seotud aktiivsete pingutustega rasketes olukordades toimetulemiseks ja füsioloogiliste reaktsioonidega, mis on mobiliseeritud nende pingutuste toetamiseks. Depressiooni iseloomustab seevastu tõenäolisemalt tegevusaktiivsuse langus ja sellega kaasnev füsioloogiliste ressursside mobiliseerimise puudumine. Alloy jt (1990) selgitavad, et ärevuse ja depressiooni vahelist järjestikust seost on täheldatud nii episoodides kui ka kogu elu jooksul. Haiguse üksiku episoodi korral eelnevad ärevuse sümptomid depressiooni sümptomitele tõenäolisemalt kui vastupidi. Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (1992/1999) andmetel on stressi tekitavad olukorrad või sündmused sageli seotud meeleoluhäirete üksikepisoodide algusega. Esch jt (2002) selgitavad, et stress võib olla ärevuse ja depressiooni oluline tegur. Stress on osutunud osaks ärevusega seotud mehhanismidest ning krooniline stress on seotud ärevuse ja depressiooni tekkimisega. Stress võib vahendada, soodustada või isegi põhjustada depressiooni. On leitud, et varase elu stress on ärevus- ja meeleoluhäirete oluline etioloogiline tegur (Chocyk jt, 2013).

### ***C-reaktiivne valk***

Tillett ja Francis avastasid 1930. aastal C-reaktiivse valgu (CRP). See on maksa poolt sünteesitud pentameerne valk, mille tase suureneb vastuseks põletikule. Nehring ja Patel (2018) selgitavad, et kõrgenenud C-reaktiivse valgu põhjused on arvukad. Nende hulka kuuluvad ägedad ja kroonilised haigused ning need võivad olla nakkuslikud või mitte-nakkuslikud. CRP-l on nii põletikulised kui põletikuvastased omadused. Albert jt (2002) selgitavad, et krooniline, kõrgenenud CRP tase ennustab põletikuliste protsessidega seotud mitmeid haigusi, näiteks südame-veresoonkonna haiguseid. Seetõttu kasutatakse C-reaktiivset valku biomarkerina südame-veresoonkonna haiguste ja teiste põletikuliste haiguste diagnoosimiseks. Mitmete bakteriaalsete, viirusnakkuste ning ka krooniliste põletikuliste haiguste puhul on suurenenud C-reaktiivse valgu taseme funktsionaalne roll veel kohati ebaselge (Lepik jt, 2017).

***CRP seos ärevus- ja meeleoluhäiretega***

Ärevushäirete ja ärevuse sümptomite seost on uuritud mitmete põletikuliste markeritega. Renna jt (2018) koostasid metaanalüüsi PubMed ja PsycINFO elektroonilistes andmebaasides avaldatud artiklitest, et uurida kroonilise põletiku (tsütokiinide ja CRP tasemete) korrelatiivset seost ärevushäirete, posttraumaatilise stressihäire ja obsessiiv-kompulsiivse häirega. Leiti, et põletikuline düsregulatsioon on seotud kroonilise raske ärevusega.

Vogelzangs jt (2013) leidsid, et ärevushäiret põdevatel meestel oli kontrollgrupiga võrreldes kõrgem CRP tase; naiste puhul erinevust ei esinenud. CRP ja interleukiin-6 tasemed olid madalad naiste seas, kellel oli sotsiaalfobia. Võrreldes kontrollgrupiga oli CRP tase kõrgem vanematel inimestel, kelle vanus oli üle 50 aasta. Immuunsüsteemi düsregulatsioon on eriti täheldatav inimeste puhul, kelle ärevushäire on hilise algusega; see viitab konkreetse hilise algusega ärevuse olemasolule, millel on eristatav etioloogia. Liukkonen jt (2011) tööst selgus samuti, et C-reaktiivse valgu taseme ja ärevuse vaheline seos esineb meestel kuid mitte naistel. On ka leitud, et ärevuse somaatilised sümptomid on seotud kõrgema C-reaktiivse valgu, interleukiini-6 ja tuumori nekroosifaktor alfa (TNF- $\alpha$ ) tasemega, samas kui ärevuse psüühilised sümptomid on seotud C-reaktiivse valgu tasemega ainult meestel (Duivis jt, 2013).

Varasemad uuringud viitavad sellele, et madala astme süsteemne põletik võib aidata kaasa depressiooni tekkele (Miller jt, 2009). Seost elu jooksul põetud depressiooni ja madala astme süsteemse põletiku vahel, mõõdetuna C-reaktiivse valgu abil, on uurinud ka Danner jt (2003). Nende töö tulemused näitasid, et meeste seas seostati raske depressiooniepisoodi esinemist CRP tõusuga, eriti hiljutiste episoodide korral (kuni 6 kuud enne hindamist). Mitmemõõtmeliste analüüside korral oli raske depressiooniepisoodiga meestel kõrgenenud CRP tõenäosus 2,77 korda suurem kui meestel, kelle polnud depressiooni esinenud. Naistel oli depressiooni ja CRP võrreldav seos üsna nõrk ja mitte märkimisväärne. Hiljutine raske depressiooni episood oli tugevalt seotud CRP tõusuga meestel vanuses 17 kuni 39 aastat. Selles vanuserühmas võib madala astme süsteemne põletik esindada mehhanismi, mis seob depressiooni kardiovaskulaarse riskiga (Danner jt, 2003). Ka ärevuse ja põletikumarkeri CRP tasemete vaheline seos on leidnud kinnitust südame isheemiatõvega patsientidel (Bankier jt, 2008).

Depressiooni ja ärevuse seos põletiku biomarkeritega on leitud sõltuvat uuritavate soost (Toker jt, 2005). Toker jt (2005) leidsid, et naistel oli ärevus negatiivselt seotud C-reaktiivse valgu ja fibrinogeeni kontsentratsiooniga, aga läbipõlemine oli positiivselt seotud C-reaktiivse valguga

ja fibrinogeeni kontsentratsiooniga. Meestel oli depressioon positiivselt seotud C-reaktiivse valgu ja fibrinogeeni kontsentratsiooniga, kuid mitte läbipõlemise ega ärevusega. Ulatuslikku depressiooni seostatakse tugevalt CRP tasemega meeste seas (Ford & Erlinger, 2004; Vetter jt, 2013) ja see võib aidata selgitada meeste depressiooniga seotud suurenenud südameveresoonkonna haiguste riski (Ford & Erlinger, 2004).

Kõrgenenud C-reaktiivse valgu tase on leitud olevat seotud suurenenud psühholoogilise stressi ja depressiooni riskiga (Wium-Andersen jt, 2013). Depressiooni seostumise ulatust ja suunda C-reaktiivse valgu, interleukiini (IL) -1 ja IL-6-ga on uuritud rahvastikupõhistes ja ka kliinilistes valimites (Howren, 2009). Autorid koostasid metaanalüüsi kasutades ajavahemikus jaanuar 1967 kuni jaanuar 2008 PubMed ja PsycINFO elektroonilistes andmebaasides avaldatud artikleid. Tulemused näitasid, et iga uuritav põletikumarker oli positiivselt seotud depressiooniga. Seosed olid kõige tugevamad depressiooni diagnoosiga patsientide proovide puhul, kuid olid märkimisväärsed ka rahvastikupõhistes valimites ja kliiniliste intervjuude kasutamisel. Kehamassiindeksit kohandavates uuringutes oli seos nõrgem, kuid siiski märkimisväärne. Südamehaiguse või vähiga patsientide depressioon oli seotud CRP ja IL-6 kõrgema tasemega.

Põletikumarkerite ja depressiooni vahelisi seoseid ei ole mõned autorid leidnud. Põletikumarkerite CRP, IL-6 ja TNF $\alpha$ -R2 ja depressiooni vahelist seost ei ole leidnud oma uuringus näiteks Chocano-Bedoya jt (2014). Autorid ei leidnud ka läbilõikelistes analüüsides CRP ja IL-6 seost antidepressantide kasutamisega, kuid leidsid olulise seose TNF $\alpha$ -R2 ja antidepressantide kasutamise vahel. Põletiku tase organismis on näidatud ennustavat antidepressantide ravi tõhusust. Seda toetab ka Zhang jt (2019) uuring, kus testiti, kas C-reaktiivse valgu tase võib ennustada antidepressantide ravi efektiivsust. Selgus, et CRP tase võib ennustada antidepressantide ravi efektiivsust raske depressiooniga patsientidel ning kõrgema C-reaktiivse valgu tasemega patsientidel oli väiksem tõenäosus jõuda remissiooni.

### ***CRP ja stressirikkad elusündmused***

Stressi tekitavad varajased elukogemused ja sündmused, mis ületavad lapse toimetulekuvõime, mõjutavad negatiivselt vaimset tervist (Cohen jt, 1991). Varasemad uuringud psühhoneuroimmunoloogia valdkonnas näitavad, et põletik võib olla bioloogiline mehhanism, mis selgitab varase elu stressi ja terviseprobleemide seoseid (Miller jt, 2011). Krooniline süsteemne põletik on oluline bioloogiline mehhanism, mis põhjustab väsimust, nõrkust ja puudeid (Ershler & Keller, 2000). Fagundes ja Way (2014) toovad välja, et on leitud palju

tõendeid selle kohta, et varases eas stress tugevdab põletikku kogu eluea jooksul. Samas ei leidnud Carpenter jt (2012), et kõrge CRP tase oleks tervete täiskasvanute seas varase elu stressi oluline tagajärg.

Carpenter jt (2012) töö eesmärk oli kindlaks teha, kas C-reaktiivne valk võib olla oluliseks immuunfunktsiooni muutuste markeriks enne oluliste psühhiaatriliste ja meditsiiniliste häirete ilmnemist. Nende tulemused näitasid, et alaläviseid depressioonisümptomeid ja muid vaimse heaolu näitajaid ei seostatud C-reaktiivse valguga, samuti polnud C-reaktiivne valk oluliselt seotud varajase elu stressi näitajatega. Nad järeldasid, et madalama kvaliteediga füüsiline tervis ja heaolu, kuid mitte ärevuse ega depressiooni sümptomid või varase elu stressi esinemine, olid olulisel määral seotud CRP-ga.

### ***Eesmärk***

Antud töö eesmärk on välja selgitada stressirikaste elusündmuste mõju ja põletikumarkeri CRP seosed ning nende roll ärevus- ja meeleoluhäirete sümptomaatikas. Põletikumarkerite roll on vaja välja selgitada selleks, et mõista, kuidas ärevus- ja meeleoluhäired kujunevad ja selleks, et saaks välja töötada efektiivsemaid sekkumisi. Ärevus- ja meeleoluhäired on väga levinud psüühikahäired ja parem arusaam ärevuse- ja meeleoluhäirete kujunemisest aitab välja töötada veelgi paremat ravi. Eesmärgist lähtuvalt püstitan järgmised hüpoteesid:

H1: Rohked stressirikkad elusündmused on seotud ärevus- ja meeleoluhäirete suurema sümptomaatika esinemisega ja ärevus- ja meeleoluhäirete tekkega nii läbilõikelises kui longituudses perspektiivis.

H2: C-reaktiivse valguga kõrgem tase on seotud ärevus- ja meeleoluhäirete sümptomaatika suurema esinemise ja diagnoosiga nii läbilõikelises kui longituudses perspektiivis.

H3: Rohked stressirikkad elusündmused suurendavad C-reaktiivse valguga kõrgema taseme esinemist.

H4: Kõrgem C-reaktiivse valguga tase mõjutab ärevus- ja meeleoluhäirete teket eelkõige meestel.



## 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 ja nende seast valiti juhuslikkuse alusel välja 25 kooli.

### *Andmete kogumine*

Valimi koostamise ja andmete kogumise protseduuri on üksikasjalikult kirjeldatud artiklis Harro jt (2001). Laboritingimused olid kõigis andmekogumislainetes ühesugused (Vaht, 2016). Kasutan juba kogutud andmeid mitmest mõõtmislainest. Noorema kohordi uuringud toimusid 1998. aastal ( $n = 583$ , keskmine vanus 9,5,  $SD = 0,5$ ), 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 kohordi jälgimised olid aastal 1998 ( $n = 593$ , keskmine vanus = 15,4,  $SD = 0,6$ ), 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,  $SD = 0,7$ ). Antud töös kasutatakse noorema kohordi ja vanema kohordi andmeid alates 15. eluaastast. Noorema kohordi 1998. aasta mõõtmiste tulemusi töös ei kasutata, kuna neilt esimeses laines kogutud andmete hulk oli piiratud.

### *Depressiivsus*

Depressiivsust on mõõdetud mitmes erinevas laines Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS; Montgomery & Åsberg, 1979) abil. Nooremas kohordis 15-aastasena mõõdeti depressiivsust enesekohase küsimustikuga Beck Depression Inventory (BDI) eestikeelse versiooniga (Beck jt, 1961). 18- ja 25-aastaselt mõõdeti depressiivsust nooremas kohordis MADRS enesekohase küsimustikuga. Vanemas kohordis 18-, 25- ja 33-aastaselt kasutati depressiivsuse mõõtmiseks MADRS enesekohast küsimustikku. MADRS ja BDI enesekohaste küsimustike kõrgem punktiskoor viitab kõrgemale depressiivsuse tasemele (Montgomery & Åsberg, 1979; Beck jt, 1961).

### ***Ärevus***

Ärevust mõõdeti kõikides uuringulainetes Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI; Spielberger jt, 1983) abil. Nooremas kohordis kasutati seisundiärevuse hindamiseks Spielberger State Anxiety Inventory (STAI) 15-, 18- ja 25-aastaselt. Vanemas kohordis kasutati seisundiärevuse hindamiseks STAI vanuses 25 ja 33. Nooremas kohordis kasutati püsiärevuse hindamiseks Spielberger Trait Anxiety Inventory (STAIT) vanuses 18 ja 25 aastat. Vanemas kohordis kasutati püsiärevuse hindamiseks STAIT vanuses 18, 25 ja 33 aastat. STAI enesekohase küsimustiku kõrgem punktiskoor viitab kõrgemale ärevuse tasemele (Spielberger jt, 1983).

### ***Kliiniline diagnoos***

Ärevus- ja meeleoluhäirete esinemist elu jooksul (sh käesolevalt) hinnati kliiniliste psühholoogide poolt läbi viidud kliiniliste intervjuudega ja lisaks viidi läbi täpsustav diagnoosimine, kui uuritavad olid 25-aastased. Kasutati Mini rahvusvahelist neuropsühhiaatrilist intervjuud (M.I.N.I. 5.0.0; Sheehan jt, 1998; eestikeelne versioon: Shlik jt, 1999) ja DSM-IV-1 (American Psychiatric Association, 2000) põhinevat psühhiaatrilist hindamist. Kliinilise intervjuu ja täpsustava diagnoosimise käigus uuriti meeleoluhäiretena depressiooniepisoodide, sealhulgas suitsidaalsuse, düstüümia, bipolaarse häire, mania ja hüpomaaniaepisoodi esinemist. Ärevushäiretena uuriti sotsiaalfoobia, agorafobia, paanikahäire, paanikahäire agorafobiaga / ilma agorafobiata, generaliseerunud ärevushäire, obsessiiv-kompulsiivse häire ja posttraumaatilise stressihäire esinemist.

### ***Stressirikkad elusündmused***

Igas uuringulaines on osalejad raporteerinud ka nende elus toimunud stressirikkaid elusündmusi (SLE). Stressirikkaid elusündmusi mõõdeti enesekohaste küsimustikega, kus iga stressi tekitava sündmuse puhul tuli uuritaval märkida, kas ta on seda hinnataval perioodil kogunud või ei ole (Vaht, 2016). Stressirikaste elusündmuste loetelu oli igal korral natuke erinev, koosnedes mitmetest stressitekitavatest olukordadest (arv sõltus mõõtmislainest) nagu vanemate surm, lahusolek, lahutus, vanemate töötus, vanemate alkoholism, vaesus, kehvad elutingimused, halb tervis, traumad ja õnnetused, füüsiline või emotsionaalne väärkohtlemine, tõsised mured, raske koormus, enesetapukatsed, kodust ära jooksmine, lähedase depressioon, enesetapukatse või enesetapp (Laas jt, 2015). Kogetud sündmused loeti kokku ning jaotati mediaani alusel kaheks grupiks - mediaanist vähem stressirikkaid elusündmusi kogunud ehk

madal SLE grupp ja mediaanist rohkem stressirikkaid elusündmusi kogenud ehk kõrge SLE grupp.

### *C-reaktiivne valk*

C-reaktiivse valgu taset määrati täisverest igas uuringulaines vanuses 15, 18, 25 ja 33. Analüüsid teostati SA Tartu Ülikooli Kliinikumi Ühendlaboris (SA TÜK) immuunturbidimeetrilisel meetodil. C-reaktiivse valgu tasemed on antud töös jagatud varasemast kirjandusest (nt Heil & Ehrhardt, 2008; Jha jt, 2017; Uher jt, 2014) lähtuvalt kolme gruppi: <1 mg/L - põletikku ei esine; 1-5 mg/L - madal alalävine põletik; >5 mg/L - kliiniliselt oluline leid, organismis on detekteeritav põletik. Ka SA TÜK kliinilise keemia erialaliini referentsväärtuste kohaselt on 5 mg/L löikepunktiks - üle selle väärtuse loetakse oluliseks leiuks, mis kajastab organismis põletikku (Cobas c systems, Cobas Integra 400/800, method sheets). Leidu <1 mg/L SA TÜK Ühendlaboris CRP tavaanalüüsis ei diferentseerita, kuna seda loetakse mitteoluliseks leiuks. Kõrgtundliku analüüsi puhul küll diferentseeritakse, kuid loetakse madalat riski kandvaks. C-reaktiivse valgu eri tasemega gruppidesse (<1 mg/L; 1-5 mg/L; >5 mg/L) kuuluvate isikute arvud vanemas ja nooremas kohordis on välja toodud Tabelis 1.

### **Tabel 1**

*C-reaktiivse valgu (CRP) eri tasemega gruppidesse (<1 mg/L; 1-5 mg/L; >5 mg/L) kuuluvate isikute arvud (n) vanemas (VK) ja nooremas (NK) kohordis*

	CRP VK 18a		CRP VK 25a		CRP VK 33a		CRP NK 15a		CRP NK 18a		CRP NK 25a	
	n	Mehi	n	Mehi	n	Mehi	n	Mehi	n	Mehi	n	Mehi
< 1	296	42,9%	309	45,6%	251	39,4%	413	46,5%	219	48,9%	169	50,9%
1-5	86	32,6%	172	40,7%	213	47,9%	52	46,2%	207	42,7%	236	41,5%
>5	14	35,7%	25	32%	23	30,4%	7	42,9%	22	27,3%	20	20%

### *Uuringu eetilise külg*

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

### *Andmeanalüüs*

Andmeanalüüsiks kasutasin andmetöötlusprogrammi IBM SPSS Statistics, versiooni 23.0. Testisin andmete normaaljaotuslikust Shapiro-Wilk testiga ning võrdlesin järskuskordajat ja asümmeetriakordajat standardväärtustega. Lähtuvalt andmete iseloomust valisin sobivalt parameetrilised või mitteparameetrilised testid. Pidevate ja kategoriaalsete tunnuste vaheliste seoste analüüsimiseks kasutasin Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis H testi ja hii-ruutu, faktori mõju longituudses perspektiivis vaatasin lineaarse segamudeliga (LMM). Kuna depressiivsuse raporteerimiseks oli nooremas kohordis erinevates uuringulainetes kasutatud erinevaid küsimustikke, teisendasin need andmed enne LMM analüüsi teostamist Z-skoorideks. Kui läbilõikelised analüüsid kinnitavad kovariatsiooni esinemist, siis kasutan struktuurivõrrandit (SEM) kovariatsioonistruktuuri analüüsimiseks (SPSS AMOS). Statistiliselt oluliseks lugesin tulemused, mis jäid allapoole olulisuse nivood  $p < 0,05$  (korregeerimata  $p$ -väärtused). Antud uurimistöös kasutasin juba kogutud andmeid mitmest mõõtmislainest. Tutvusin ka andmete kogumise protsessiga. Töös kasutatavad andmed sain juhendajalt.

## **Tulemused**

### *Stressirikaste elusündmuste mõju püsiärevusele, seisundiärevusele ja depressiivsusele*

Stressirikaste elusündmuste (SLE) efekti püsiärevusele (STAIT), seisundiärevusele (STAIS) ja depressiivsusele (MADRS, BDI) testisin Mann-Whitney U mitteparameetrilise t-testiga, kuna andmed ei vastanud normaaljaotusele. Igas uuringulaines raporteeritud stressirikad elusündmused olid seotud samas uuringulaines raporteeritud kõrgema püsi- ja seisundiärevuse ning depressiivsusega, välja arvatud nooremas kohordis 15-aastaselt raporteeritud seisundiärevuse puhul, kus antud seos oli küll samas suunas, kuid esines vaid nõrga tendentsina. Stressirikaste elusündmuste ja püsiärevuse tulemused on esitatud Tabelis 2, seisundiärevuse tulemused Tabelis 3 ja depressiivsuse tulemused on esitatud Tabelis 4.

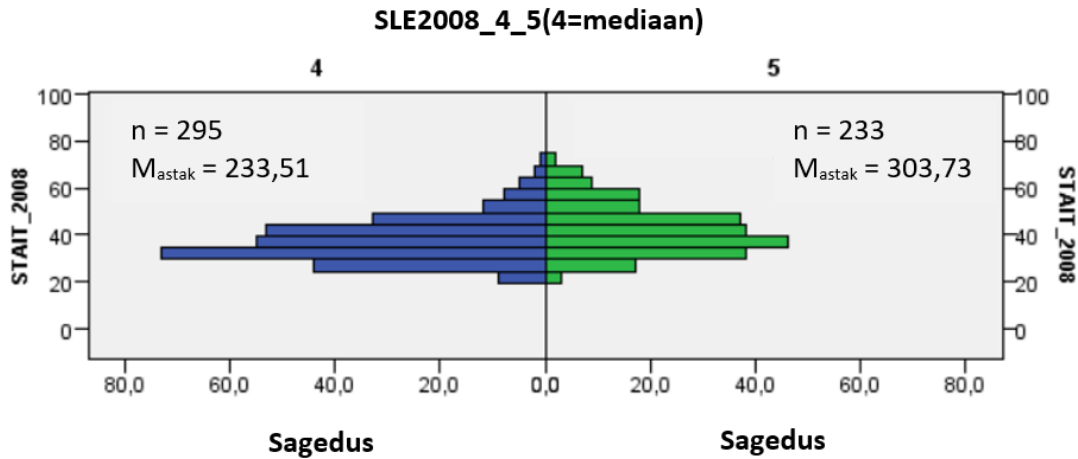
**Tabel 2**

18-, 25- ja 33-aastaselt raporteeritud stressirikaste elusündmuste (SLE) efekt samal aastal raporteeritud püsiärevusele (STAIT) nooremas kohordis ja vanemas kohordis

		STAIT NK 18a	STAIT NK 25a	STAIT VK 18a	STAIT VK 25a	STAIT VK 33a
SLE alla mediaani	<i>n</i>	251	253	240	295	263
	<i>M<sub>astak</sub></i>	190,24	188,52	195,16	233,51	204,22
SLE üle mediaani	<i>n</i>	190	169	189	233	216
	<i>M<sub>astak</sub></i>	261,64	245,90	240,20	303,73	283,56
	<i>U</i>	31566	27192,5	27442	43509	37813
	<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

*Märkus.* NK- noorem kohort. VK- vanem kohort. *n*- uuritavate arv. *M<sub>astak</sub>*- keskmine järjekorranumber. *U*- Mann-Whitney U statistik.

Suurema hulga stressirikaste elusündmuste kogemine ei tinginud suure hulga ekstreemsete püsiärevuse skooride esinemist, küll aga vähendas märkimisväärselt madalate püsiärevuse skooride raporteerimist. Kui vaadata näiteks vanemas kohordis 25-aastaselt raporteeritud STAIT skooride jaotust stressirikaste elusündmuste gruppide kaupa (Joonis 1), siis selgub, et mediaanist vähem stressirikkaid elusündmusi raporteerinud uuritavatest suurem osa raporteeris pigem madalat või keskmist püsiärevust ning kõrgeid skooore esines vähe. Mediaanist rohkem stressirikkaid elusündmusi kogunud uuritavate seas oli püsiärevuse skooride jaotus sümmeetrilisem (kuid siiski mitte päris normaaljaotuslik, järskuskordaja ja asümmeetriakordaja ei jäänud standardvahemikesse). Sarnane muster kordub ka teiste uuringulainete puhul.



**Joonis 1.** 2008. aastal vanemas kohordis 25-aastaselt raporteeritud püsiärevuse (STAIT) skooride jaotused. SLE - stressirikkad elusündmused; 4 - alla mediaani, 5 - üle mediaani.

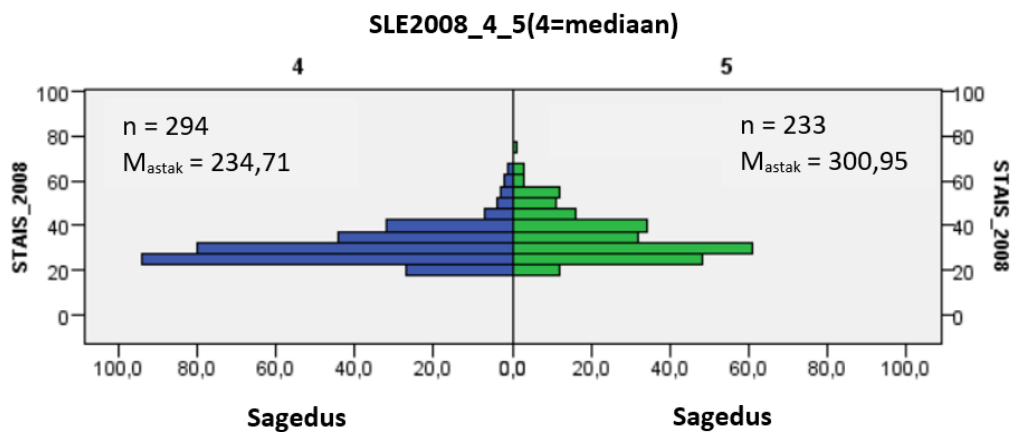
**Tabel 3**

*15-, 18-, 25- ja 33-aastaselt raporteeritud stressirikaste elusündmuste (SLE) efekt samal aastal raporteeritud seisundiärevusele (STAIS) nooremas kohordis ja vanemas kohordis*

	STAIS NK 15a	STAIS NK 18a	STAIS NK 25a	STAIS VK 25a	STAIS VK 33a
SLE alla mediaani					
<i>n</i>	241	256	254	294	262
<i>M<sub>astak</sub></i>	214,79	202,23	196,20	234,71	217,22
SLE üle mediaani					
<i>n</i>	205	191	169	233	261
<i>M<sub>astak</sub></i>	233,71	253,18	235,75	300,95	266,53
<i>U</i>	26802	30021,5	25476	42861,5	33134,5
<i>p</i>	0,121	<0,001	0,001	<0,001	<0,001

*Märkus.* NK- noorem kohort. VK- vanem kohort. *n*- uuritavate arv. *M<sub>astak</sub>*- keskmine järjekorranumber. *U*- Mann-Whitney U statistik.

Sarnaselt püsiärevuse skooridele ei tinginud suurema hulga stressirikaste elusündmuste kogemine ka suure hulga ekstreemsete seisundiärevuse skooride esinemist, vaid vähendas madalate seisundiärevuse skooride raporteerimist. Kui vaadata näiteks vanemas kohordis 25-aastaselt raporteeritud STAIS skooride jaotust (Joonis 2), siis mediaanist vähem stressirikkaid elusündmusi raporteerinud uuritavatest suurem osa raporteeris pigem madalat või keskmist seisundiärevust ning kõrgeid skooore esines vähe. Mediaanist rohkem stressirikkaid elusündmusi kogenuid uuritavate seas oli seisundiärevuse skooride jaotus sümmeetrilisem, aga mitte normaaljaotuslik (järskuskordaja ja asümmeetriakordaja ei jäänud standardvahemikesse). Sarnane muster kordub ka teiste uuringulainete puhul.



**Joonis 2.** 2008. aastal vanemas kohordis 25-aastaselt raporteeritud seisundiärevuse (STAIS) skooride jaotused. SLE - stressirikkad elusündmused; 4 - alla mediaani, 5 - üle mediaani.

**Tabel 4**

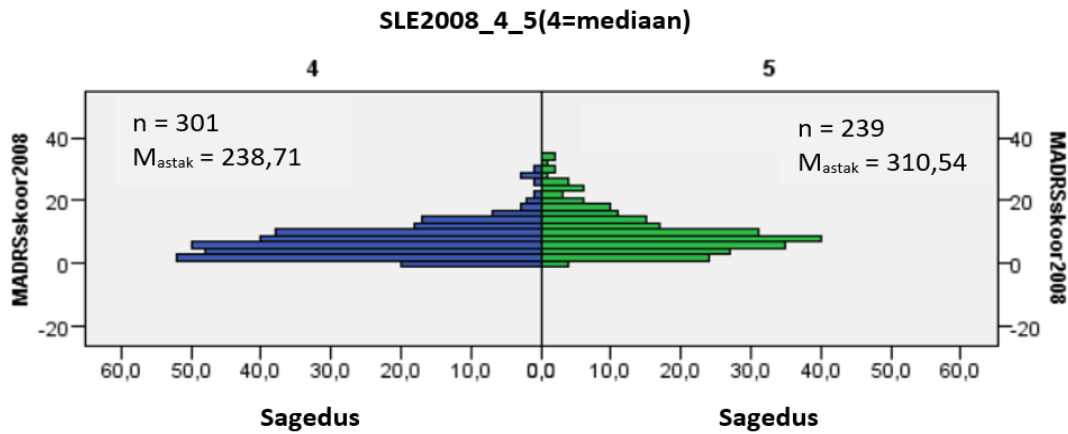
15-, 18-, 25- ja 33-aastaselt raporteeritud stressirikaste elusündmuste (SLE) efekt samal aastal raporteeritud depressiivsusele (MADRS, BDI) nooremas kohordis ja vanemas kohordis

		BDI NK 15a	MADRS NK 18a	MADRS NK 25a	MADRS VK 18a	MADRS VK 25a	MADRS VK 33a
SLE alla mediaani	<i>n</i>	224	245	254	242	301	260
	<i>M<sub>astak</sub></i>	183,63	189,78	185,42	197,49	238,71	204,34
SLE üle mediaani	<i>n</i>	194	178	171	188	239	216
	<i>M<sub>astak</sub></i>	239,37	242,59	253,97	238,68	310,54	279,61
	<i>U</i>	27523,5	27250	28722,5	27106,5	45538	36960,5
	<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

*Märkus.* NK- noorem kohort. VK- vanem kohort. *n*- uuritavate arv. *M<sub>astak</sub>*- keskmine järjekorranumber. *U*- Mann-Whitney U statistik.

Nagu ärevuse skooride puhul, ei tinginud suurema hulga stressirikaste elusündmuste kogemine ka suure hulga ekstreemsete depressiivsuse skooride esinemist, vaid pigem vähendas madalate depressiivsuse skooride raporteerimist. Kui vaadata näiteks vanemas kohordis 25-aastaselt raporteeritud MADRS skooride jaotust (Joonis 3), siis mediaanist vähem stressirikaid elusündmusi raporteerinud uuritavatest suurem osa raporteeris väga madalat depressiivsust ning kõrgeid skooore esines vähe. Mediaanist rohkem stressirikaid elusündmusi kogunud uuritavate seas oli depressiivsuse skooride jaotus sümmeetrilisem (kuid siiski mitte päris normaaljaotuslik, järskuskordaja ja asümmeetriakordaja ei jäänud standardvahemikesse). Sarnane muster kordub ka teiste uuringulainete puhul.





**Joonis 3.** 2008. aastal vanemas kohordis 25-aastaselt raporteeritud depressiivsuse (MADRS) skooride jaotused. SLE - stressirikkad elusündmused; 4 - alla mediaani, 5 - üle mediaani.

***Stressirikaste elusündmuste mõju püsiärevusele, seisundiärevusele ja depressiivsusele läbi mõõtmislainete***

Stressirikaste elusündmuste mõju püsiärevusele (STAIT), seisundiärevusele (STAIS) ja depressiivsusele (MADRS, BDI) longituudses perspektiivis testisin lineaarse segamudeliga (LMM). Igas uuringulaines raporteeritud stressirikkad elusündmused olid longituudses perspektiivis oluliselt seotud püsi- ja seisundiärevuse ning depressiivsusega (Tabel 5). Longituudses perspektiivis on antud töö kontekstis kõige huvipakkuvad tulemused võimalikult varajases eas ehk 15-aastaselt kogetud stressirikaste elusündmuste mõju kuni noore täiskasvanueani. Esitatud kolm joonist (Joonis 4, 5 ja 6) näitlikustavad, kuidas lapsepõlves kogetud stress avaldab elukestvalt mõju püsiärevusele, seisundiärevusele ja depressiivsusele.

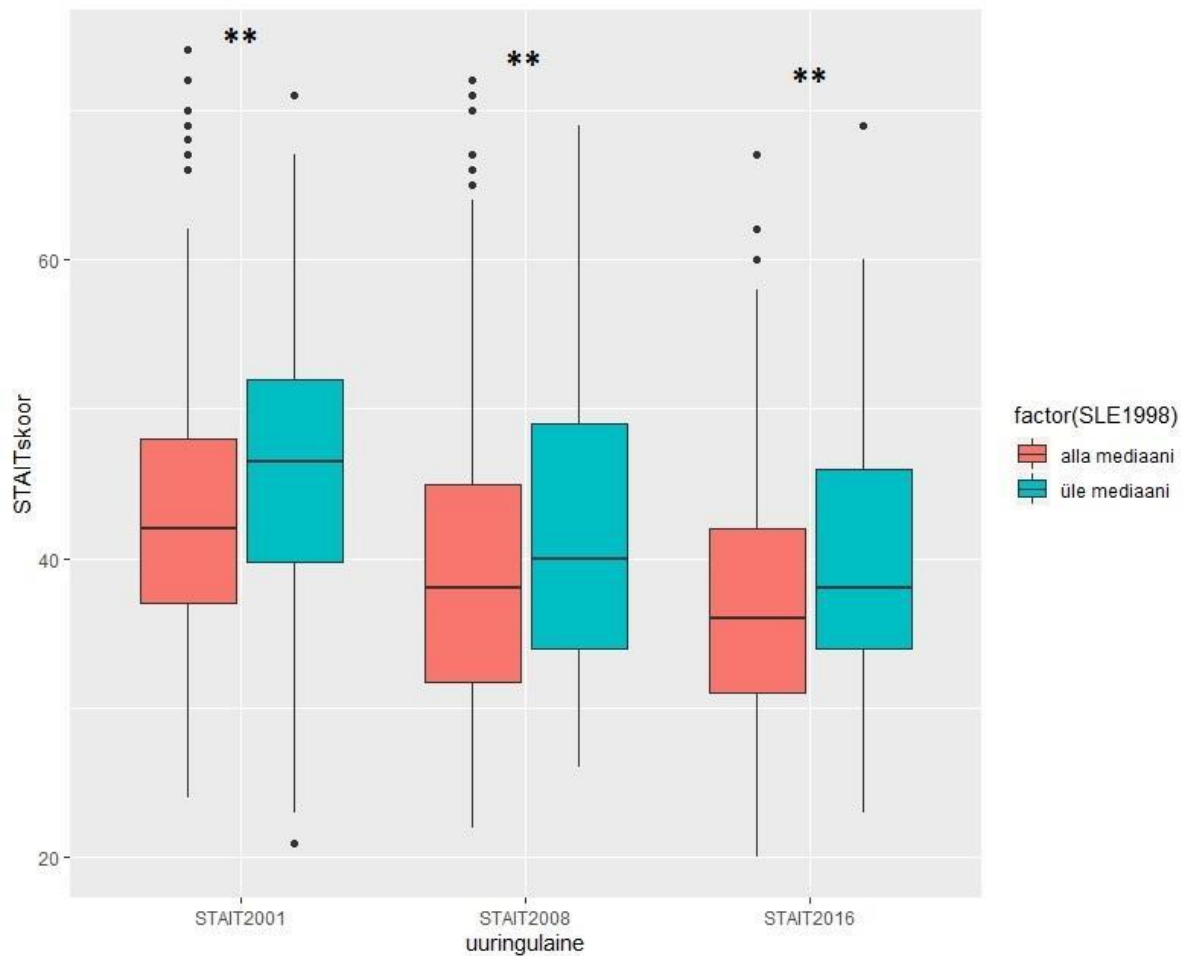
**Tabel 5**

15-, 18- ja 25-aastaselt raporteeritud stressirikaste elusündmuste (SLE) efekt püsiärevusele (STAIT), seisundiärevusele (STAIS) ja depressiivsusele (MADRS, BDI) longituudses perspektiivis

		Lugeja <i>df</i>	Nimetaja <i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
SLE VK 15a	STAIT 18a, 25a, 33a	1	577,348	10,798	0,001
SLE VK 18a	STAIT 18a, 25a, 33a	1	475,735	24,084	< 0,001
SLE NK 15a	STAIT 18a, 25a	1	438,272	4,168	0,042
SLE NK 18a	STAIT 18a, 25a	1	444,851	41,300	< 0,001
SLE VK 25a	STAIT 25a, 33a	1	540,366	27,356	< 0,001
SLE VK 15a	STAIS 25a, 33a	1	484,741	7,894	0,005
SLE VK 18a	STAIS 25a, 33a	1	390,141	18,864	< 0,001
SLE NK 15a	STAIS 15a, 18a, 25a	1	510,208	6,936	0,009
SLE NK 18a	STAIS 18a, 25a	1	427,061	13,804	< 0,001
SLE VK 25a	STAIS 25a, 33a	1	511,656	24,680	< 0,001
SLE VK 15a	MADRS 18a, 25a, 33a	1	567,997	8,262	0,004
SLE VK 18a	MADRS 18a, 25a, 33a	1	470,260	23,382	< 0,001
SLE NK 15a	BDI/MADRS 15a, 18a, 25a	1	483,070	26,059	< 0,001
SLE NK 18a	MADRS 18a, 25a	1	427,368	26,612	< 0,001
SLE VK 25a	MADRS 25a, 33a	1	538,068	32,797	< 0,001

*Märkus.* *df*- vabadusastme arv. *F*- dispersioonide võrdlust kajastav *F*-statistik. NK- noorem kohort. VK- vanem kohort.

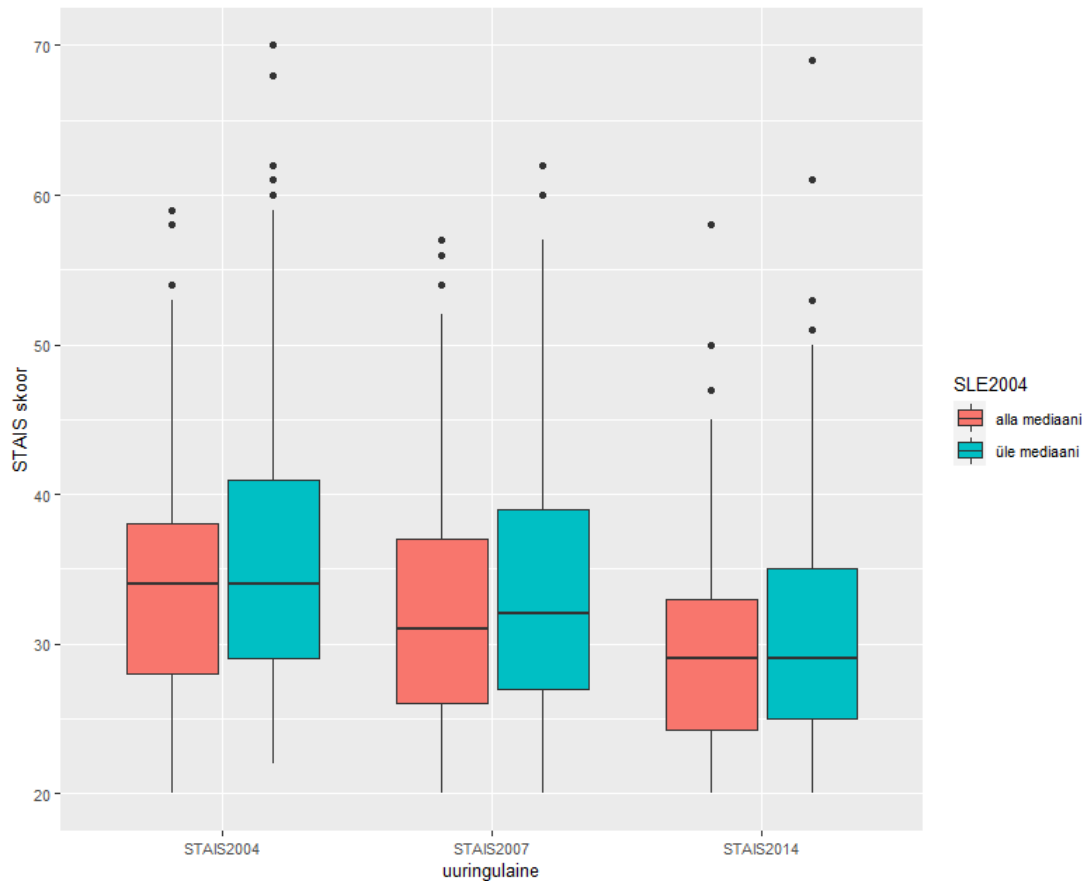
Suurema hulga stressirikaste elusündmuste kogemine nooremas eas mõjutas vanemas kohordis 15-aastaselt püsiärevuse taset kuni noore täiskasvanueani (Joonis 4). Madala SLE grupis oli püsiärevuse tase elukestvalt keskmiselt 2,5 punkti madalam kui kõrge SLE grupis.



**Joonis 4.** Vanemas kohordis 15-aastaselt raporteeritud stressirikaste elusündmuste (SLE) alla mediaani ja üle mediaani gruppide tulemused püsiärevuse (STAIT) skooridele 18-, 25- ja 33-aastaselt longituudses perspektiivis.

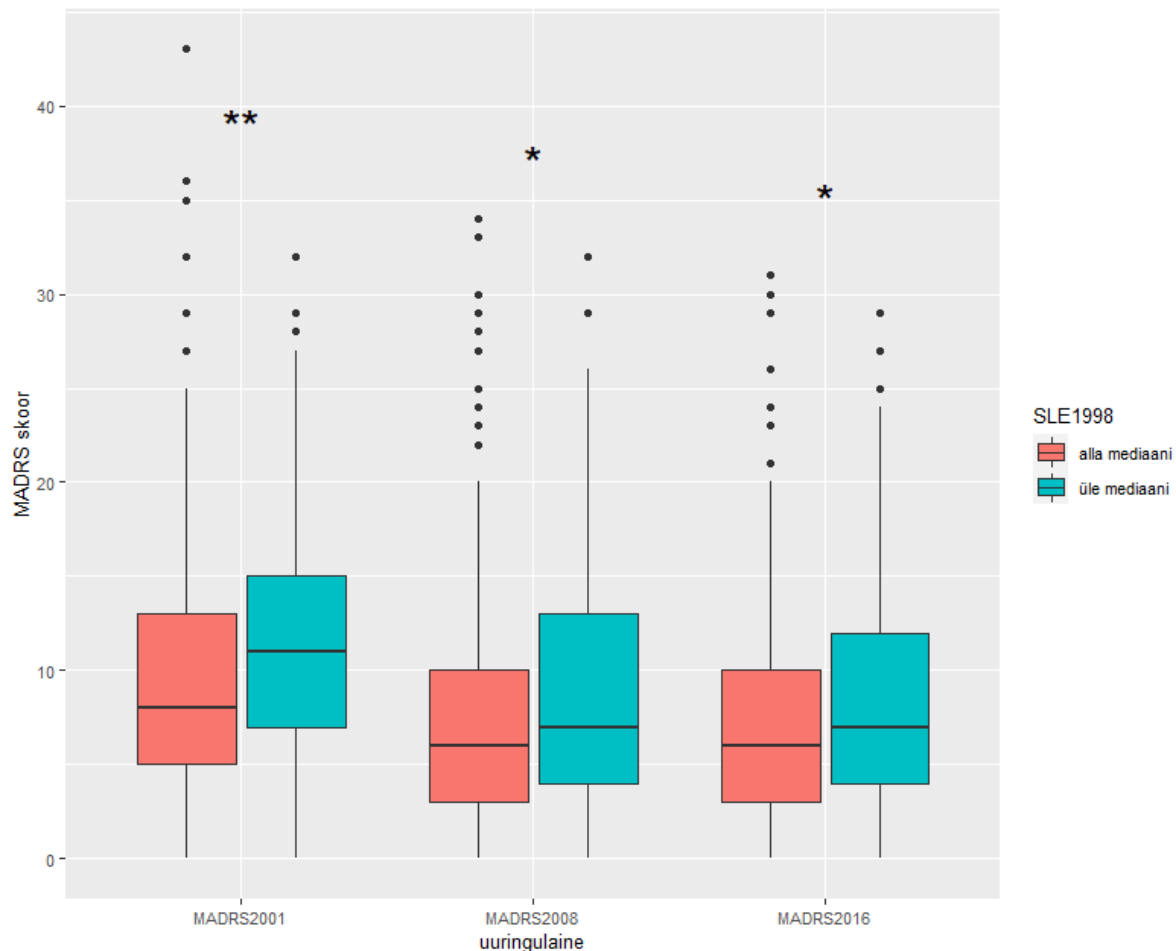
*Post hoc* erinevused gruppide vahel: \*\* -  $p < 0,01$

Suurema hulga stressirikaste elusündmuste kogemine nooremas eas (15-aastaselt) oli nooremas kohordis nõrgalt seotud seisundiärevuse tasemega kuni noore täiskasvanueani (Joonis 5). Kuigi lineaarse segamudeli kohaselt oli madala SLE grupis seisundiärevuse tase elukestvalt keskmiselt 1,5 punkti madalam kui kõrge SLE grupis, ei kinnitanud *post hoc* analüüsid gruppide vahel olulisi erinevusi.



**Joonis 5.** Nooremas kohordis 15-aastaselt raporteeritud stressirikaste elusündmuste (SLE) alla mediaani ja üle mediaani gruppide tulemused seisundiärevuse (STAIS) skooridele 15-, 18- ja 25-aastaselt longituudses perspektiivis.

Suurema hulga stressirikaste elusündmuste kogemine nooremas eas mõjutab vanemas kohordis 15-aastaselt depressiivsuse taset kuni noore täiskasvanueani (Joonis 5). Madala SLE grupis oli depressiivsuse tase elukestvalt keskmiselt 1,4 punkti madalam kui kõrge SLE grupis.



**Joonis 6.** Vanemas kohordis 15-aastaselt raporteeritud stressirikaste elusündmuste (SLE) alla mediaani ja üle mediaani gruppide tulemused depressiivsuse (MADRS) skooridele 18-, 25- ja 33-aastaselt longituudses perspektiivis.

*Post hoc* erinevused gruppide vahel: \*\* -  $p < 0,01$ ; \* -  $p < 0,05$

### ***Stressirikaste elusündmuste seos ärevus- või meeleoluhäire diagnoosiga***

Stressirikaste elusündmuste seoseid kliinilisel intervjuul saadud diagnoosiga analüüsisin hii-ruut testiga. Igas uuringulaines raporteeritud stressirikad elusündmused olid läbilõikeliselt seotud meeleoluhäire diagnoosiga, välja arvatud vanemas kohordis 15-aastaselt, kus antud seos esines tendentsina. Kõigis uuringulainetes mediaanist rohkem stressirikaid elusündmusi kogunud uuritavate seas diagnoositi meeleoluhäireid enam võrreldes mediaanist vähem stressirikaid elusündmusi kogunud uuritavatega. Analüüside tulemused on välja toodud Tabelis 6.

**Tabel 6**

15-, 18- ja 25-aastaselt raporteeritud stressirikaste elusündmuste (SLE) mõju meeleoluhäire diagnoosile (MINI) nooremas ja vanemas kohordis

		Meeleoluhäire diagnoosiga uuritavate osakaal grupis (%)		$\chi^2$	$df$	$n$	$p$
		SLE alla mediaani	SLE üle mediaani				
SLE VK 15a	MINI 25a	23,8	32,6	3,7	1	457	0,055
SLE NK 15a	MINI 25a	22,3	39,1	12,8	1	381	0,001
SLE VK 18a	MINI 25a	20,8	32,7	6,5	1	370	0,011
SLE NK 18a	MINI 25a	19,6	42,4	22,5	1	367	< 0,001
SLE VK 25a	MINI 25a	20,4	33,5	10,7	1	503	0,001
SLE NK 25a	MINI 25a	18,7	47,1	39,2	1	424	< 0,001

*Märkus.* NK- noorem kohort. VK- vanem kohort.  $\chi^2$ - Hii-ruut statistik.  $df$ - vabadusastme arv.  $n$ - uuritavate arv.

Erinevalt stressirikaste elusündmuste ja meeleoluhäirete diagnoosi vahelistest olulistest seostest ei olnud stressirikkad elusündmused ja ärevushäirete diagnoos (25. eluaastaks) igas uuringulaines omavahel seotud. Hii-ruudu test näitas, et ainult nooremas kohordis 25-aastaselt raporteeritud stressirikaste elusündmuste ja ärevushäire diagnoosi vahel esines statistiliselt oluline seos  $\chi^2 = (1, n = 425) = 6.2, p = 0,013$ . Mediaanist rohkem stressirikkaid elusündmusi

kogenud uuritavate seas diagnoositi ärevushäireid enam (25,6%) võrreldes mediaanist vähem stressirikaid elusündmusi kogenud uuritavatega (15,8%). Vanemas kohordis ei esinenud ühtegi statistiliselt olulist seost stressirikaste elusündmuste ja ärevushäire diagnoosi vahel.

***Stressirikaste elusündmuste seos ärevus- või meeleoluhäire diagnoosiga sugude kaupa***

Stressirikaste elusündmuste seoseid diagnoosiga testisin ka sugude kaupa eraldi (Tabel 7), kuna sugude kaupa esineb erinevusi ärevus- ja meeleoluhäirete epidemioloogias. Vanemas kohordis naistel esines 18- ja 25-aastaselt raporteeritud stressirikaste elusündmuste ja meeleoluhäire diagnoosi vahel statistiliselt oluline seos. Mediaanist rohkem stressirikaid elusündmusi kogenud naiste seas diagnoositi meeleoluhäireid enam võrreldes mediaanist vähem stressirikaid elusündmusi kogenud naistega. Naistel ei esinenud 15-aastaselt raporteeritud stressirikaste elusündmuste ja meeleoluhäire diagnoosi vahel statistiliselt olulist seost, aga esines tendents, et mediaanist rohkem stressirikaid elusündmusi kogenud naiste seas diagnoositi meeleoluhäireid enam (41,6%) võrreldes mediaanist vähem stressirikaid elusündmusi kogenud naistega (29,7%). Vanemas kohordis meestel esines ainult 18- aastaselt raporteeritud stressirikaste elusündmuste ja meeleoluhäire diagnoosi vahel statistiliselt oluline seos. Mediaanist rohkem stressirikaid elusündmusi kogenud meeste seas diagnoositi meeleoluhäireid enam (33,3%) võrreldes mediaanist vähem stressirikaid elusündmusi kogenud meestega (17,6%). Kõigis vanema kohordi uuringulainetes oli mediaanist rohkem stressirikaid elusündmusi kogenud naiste ja meeste seas diagnoositud meeleoluhäireid enam võrreldes mediaanist vähem stressirikaid elusündmusi kogenud naiste ja meestega.

Nooremas kohordis esinesid nii meestel kui ka naistel statistiliselt olulised tulemused igas uuringulaines, välja arvatud meestel 15-aastaselt raporteeritud stressirikaste elusündmuste ja meeleoluhäire diagnoosi vahel, kus esines tendents, et mediaanist rohkem stressirikaid elusündmusi kogenud meeste seas diagnoositi meeleoluhäireid enam (19,7%) võrreldes mediaanist vähem stressirikaid elusündmusi kogenud meestega (12,4%). Kõigis noorema kohordi uuringulainetes oli mediaanist rohkem stressirikaid elusündmusi kogenud naiste ja meeste seas diagnoositud meeleoluhäireid enam võrreldes mediaanist vähem stressirikaid elusündmusi kogenud naiste ja meestega.

**Tabel 7**

15-, 18- ja 25-aastaselt raporteeritud stressirikaste elusündmuste (SLE) mõju meeleoluhäire diagnoosile (MINI) nooremas ja vanemas kohordis soospetsiifiliselt

			Meeleoluhäire		$\chi^2$	df	n	p
			diagnoosiga uuritavate osakaal grupis (%)					
			SLE alla mediaani	SLE üle mediaani				
Naine	SLE	MINI	29,7	41,6	3,4	1	259	0,063
	VK 15a	25a						
	SLE	MINI	27,1	42,4	5,4	1	210	0,020
	VK 18a	25a						
	SLE	MINI	25,6	43,6	7,9	1	215	0,005
	NK 15a	25a						
	SLE	MINI	23,4	48,2	13,9	1	211	< 0,001
	NK 18a	25a						
	SLE	MINI	24,7	41,7	9,2	1	281	0,001
	VK 25a	25a						
SLE	MINI	30,7	53,7	27,9	1	240	< 0,001	
NK 25a	25a							
Mees	SLE	MINI	16,4	19,2	0,2	1	198	0,647
	VK 15a	25a						
	SLE	MINI	12,4	19,7	1,6	1	160	0,203
	VK 18a	25a						
	SLE	MINI	17,6	33,3	5,4	1	166	0,020
	NK 15a	25a						
	SLE	MINI	13,6	36,0	10,6	1	156	0,001
	NK 18a	25a						
	SLE	MINI	14,6	20,7	1,4	1	222	0,239
	VK 25a	25a						
SLE	MINI	15,9	39,0	12,5	1	184	< 0,001	
NK 25a	25a							

Märkus. NK- noorem kohort. VK- vanem kohort.  $\chi^2$ - Hii-ruut statistik. df- vabadusastme arv.

n- uuritavate arv



Sugude kaupa eraldi vaadatuna esines stressirikaste elusündmuste ja ärevushäire diagnoosi vahel ainult üks statistiliselt oluline seos. Nooremas kohordis naistel 25-aastaselt raporteeritud stressirikaste elusündmuste ja ärevushäire diagnoosi vahel esines statistiliselt oluline seos  $\chi^2 = (1, n = 240) = 7.4, p = 0,007$ . Mediaanist rohkem stressirikaid elusündmusi kogenud naiste seas diagnoositi ärevushäireid enam (35,8%) võrreldes mediaanist vähem stressirikaid elusündmusi kogenud naistega (20,0%). Vanemas kohordis sugude kaupa eraldi vaadatuna ei esinenud ühtegi statistiliselt olulist seost stressirikaste elusündmuste ja ärevushäire diagnoosi vahel.

### ***C- reaktiivse valgu efekt ärevusele, depressiivsusele ja kliinilisele diagnoosile***

Teise hüpoteesi testimiseks kasutasin Kruskal-Wallis H testi, et selgitada välja, kas C-reaktiivse valgu kõrgem tase on seotud ärevus- ja meeleoluhäirete sümptomaatika suurema esinemisega. Kruskal-Wallise H-test näitas, et antud hüpotees ei pidanud paika, sest C-reaktiivsel valgul ei esinenud läbivat efekti seisundiärevusele (STAS), püsiärevusele (STAIT) ega depressiivsusele (MADRS, BDI). Teostatud 48 analüüsisist andsid statistiliselt olulise tulemuse 2 analüüsi: nooremas kohordis 15-aastaselt ise raporteeritud seisundiärevuse ja C-reaktiivse valgu vahel esines naistel [ $H(2) = 12.102, p = 0,002$ ] ja meestel [ $H(2) = 6.020, p = 0,049$ ] statistiliselt oluline seos. Naiste seas kõige suurema keskmise seisundiärevuse skooriga olid uuritavad, kelle organismis oli C-reaktiivse valgu tase 1.01-5 mg/L ehk esines madal alalävine põletik. Meestel kõige suurema keskmise seisundiärevuse skooriga olid uuritavad, kelle organismis oli C-reaktiivse valgu tase väga madal ehk alla 1 mg/L.

Hii-ruudu testi kasutasin, et välja selgitada, kas krooniline organismis pikemat aega püsiv alalävine põletik on seotud ärevus- või meeleoluhäire diagnoosiga. Teostatud 12 analüüsisist andis statistiliselt olulise tulemuse ainult 1 analüüs: selgus, et nooremas kohordis 18-aastaselt esines statistiliselt oluline tulemus C-reaktiivse valgu taseme ja ärevushäire diagnoosi vahel  $\chi^2 = (2, n = 365) = 6.4, p = 0,041$ . Kõige rohkem ärevushäire diagnoosiga oli uuritavaid, kelle organismis oli C-reaktiivse valgu tase väga madal ehk alla 1 mg/L. Teistes uuringulainetes statistiliselt olulisi tulemusi ei esinenud. C-reaktiivse valgu ja ärevus- või meeleoluhäirete diagnoosi vahelisi seoseid vaatasin ka sood eraldi. Teostatud 24 analüüsisist andis statistiliselt olulise tulemuse ainult 2 analüüsi: selgus, et C-reaktiivse valgu ja ärevushäire diagnoosi vahel on statistiliselt oluline tulemus nooremas kohordis 18-aastaselt meestel  $\chi^2 = (2, n = 158) = 12.35, p = 0,002$  ja naistel esines nooremas kohordis 25-aastaselt statistiliselt oluline tulemus  $\chi^2 = (2, n = 236) = 0.1, p = 0,023$ . Meeste seas 18-aastaselt oli kõige rohkem ärevushäire

diagnoosiga uuritavaid, kelle organismis oli C-reaktiivse valgu tase alla 1 mg/L ja naiste seas 25-aastaselt oli kõige rohkem ärevushäire diagnoosiga uuritavaid, kelle organismis oli C-reaktiivse tase samuti alla 1 mg/L. Sood eraldi vaadatuna ei esinenud C-reaktiivse valgu ja meeleoluhäire diagnoosi vahel üheski uuringulaines statistiliselt olulisi tulemusi.

Kuna antud uurimistöös teostati suurel hulgal eraldiseisvaid teste, siis peab tulemuste olulisuse kinnitamisel meeles pidama ka juhuslike positiivsete tulemuste võimalikkust. Juhuslike positiivsete tulemuste vähendamiseks oleks võimalik rakendada näiteks Bonferroni korrigeerimise ehk  $p$ -väärtuste korrigeerimist vastavalt teostatud testide hulgale. Kuna tegemist on aga suhteliselt väikese valimi ja longituudse uuringuga, siis tingiks  $p$ -väärtuste korrigeerimine vastavalt teostatud testide hulgale suurenenud valenegatiivsete tulemuste esinemise. Longituudsete uuringute puhul ei ole valepositiivsete tulemuste vähendamiseks parim variant mitte  $p$ -väärtuste korrigeerimine vastavalt teostatud testide hulgale, vaid mitmetasandiliste mudelite rakendamine (Gelman jt, 2012). Sel moel CRP seoseid ärevuse ja depressiivsuse näitajatega analüüsides enam statistiliselt olulisi seoseid ei ilmnenud ehk üksikud olulised tulemused osutusid suure tõenäosusega valepositiivseteks. See tõttu ei leidnud kinnitust ka töö neljas hüpotees, et CRP efekt ärevusele ja depressiivsusele on soospetsiifiline. C-reaktiivne valk ei omanud efekti ärevus- ja meeleoluhäiretele ei läbilõikeliselt ega longituudsel.

#### ***Stressirikaste elusündmuste efekt C-reaktiivse valgu tasemele***

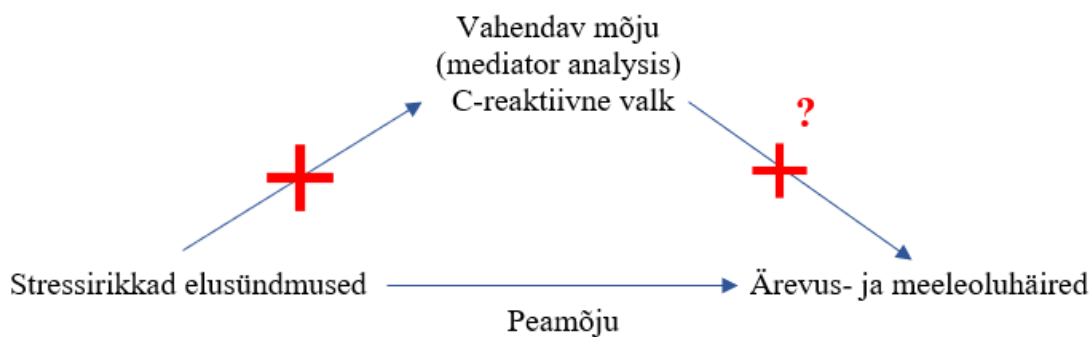
Kolmanda hüpoteesi paikapidavuse väljaselgitamiseks kasutasin Hii-ruut testi. Uurisin, kas rohked stressirikad elusündmused suurendavad C-reaktiivse valgu kõrge taseme esinemise tõenäosust. Hii-ruudu testi tulemustest selgus, et stressirikad elusündmused ei suurendanud C-reaktiivse valgu taseme esinemise tõenäosust üheski uuringulaines. Ka sugusid eraldi vaadates ei esinenud statistiliselt olulisi tulemusi stressirikaste elusündmuste ja C-reaktiivse valgu tasemete vahel.

#### ***Stressirikaste elusündmuste efekt ärevuse ja depressiooni skooridele vahendatuna CRP poolt***

Lähtuvalt püstitatud hüpoteesidest sisaldas andmeanalüüsi plaan ka struktuurivõrrandite mudelite (SEM) rakendamist kovariatsioonistruktuuri testimiseks: sõltuva muutuja ehk stressirikaste elusündmuste efekti analüüsimist sõltumatule muutujale ehk ärevuse ja depressiooni skooridele vahendatuna C-reaktiivse valgu taseme poolt (*mediator analysis*).

Vahendamise (*mediation*) efekt kajastub selles, et vahendava muutuja (*mediator*) lisamisel mudelisse sõltumatu muutuja otsene efekt sõltuvale muutujale väheneb (Awang, 2015). Kui sõltumatu muutuja otsene efekt väheneb, aga jääb siiski statistiliselt oluliseks, on tegemist osalise vahendamisega (*partial mediation*). Kui sõltumatu muutuja otsene efekt muutub statistiliselt ebaoluliseks, on tegemist täieliku vahendamisega (*complete mediation*).

SEM vahendava mõju mudeli (*mediation model*) eelduseks on sõltumatu muutuja statistiliselt oluline efekt vahendavale muutujale (Baron & Kenny, 1986; Fritz jt, 2016). Testides stressirikaste elusündmuste efekti C-reaktiivse valgu tasemele (kirjeldatud punktis *Stressirikaste elusündmuste efekt C-reaktiivse valgu tasemele*) selgus, et antud muutujatel ei olnud statistiliselt olulist efekti mitte üheski mõõtmispunktis. Seega on rikutud SEM vahendava mõju mudeli koostamise eeldused ning C-reaktiivne valk ei saa antud juhul olla vahendajaks stressirikaste elusündmuste mõjule (Joonis 7).



**Joonis 7.** Stressirikaste elusündmuste efekt ärevuse ja depressiooni skooridele vahendatuna C-reaktiivse valgu poolt.

### Arutelu

Käesoleva töö eesmärk oli välja selgitada stressirikaste elusündmuste mõju ja põletikumarkeri CRP seosed ning roll ärevus- ja meeleoluhäirete sümptomaatikas.

Rohked stressirikad elusündmused olid seotud ärevus- ja meeleoluhäirete suurema sümptomaatika esinemisega ja meeleoluhäirete tekkega nii läbilõikelises kui longituudses perspektiivis. Erinevalt depressiooni diagnoosist ei olnud ärevushäire diagnoos läbivalt seotud

kogetud stressirikaste elusündmuste hulgaga. Esines vaid paar üksikut statistiliselt olulist seost (kirjeldatud lk 22), mis ei ole piisav, et hüpoteesi kinnitada. Võimalikult vara mõõdetud stressi mõju longituudses perspektiivis vaadatuna esines läbivalt püsiv efekt depressiivsusele ja püsiärevusele. Seisundiärevuse puhul olid seosed pigem nõrgad ning seose olemasolu kinnitada ei saa, mis on kooskõlas ka seisundiärevuse ülesehitusega ehk seisundiärevus peaks kogetavatest hetkedest rohkem sõltuma kui elukestvast stressist (Saviola jt, 2020). Nii ärevuse kui ka depressiivsuse skooride puhul ei tinginud üheski uuringulaines suurema hulga stressirikaste elusündmuste kogemine ka suure hulga ärevuse või depressiivsuse skooride esinemist, vaid pigem vähendas madalate skooride raporteerimist. Igas uuringulaines nii ärevuse kui depressiooni skooride puhul kordus sarnane muster, et mediaanist vähem stressirikkaid elusündmusi raporteerinud uuritavatest suurem osa raporteeris väga madalat ärevust või depressiivsust ning kõrgeid skoores esines vähe. Mediaanist rohkem stressirikkaid elusündmusi kogunud uuritavate seas oli ärevuse või depressiivsuse skooride jaotus sümmeetrilisem, kuid siiski mitte päris normaaljaotuslik. Saadud tulemused on kooskõlas varasemalt samal teemal läbi viidud uurimustega - Famularo jt (1992), Esch jt (2002), Chocyk jt (2013) ja Saleh jt (2017). Käesolevas töös oli aga võimalik demonstreerida läbi mitmete uuringulainete stressirikaste elusündmuste longituudset mõju alates teismeeast kuni noore täiskasvanueani. See andis võimaluse jälgida stressi mõju läbi aastate ning näidata ilmekalt, et lapsepõlves kogetud stress või stressi efekt jääb tugevalt püsima ka noores täiskasvanueas.

C-reaktiivse valgu tase ei olnud seotud läbilõikeliselt ega longituudseltselt ärevus- ja meeleoluhäirete sümptomaatika suurema esinemisega ja diagnoosiga. Kinnitust ei saanud teine hüpotees ja seega sai ümber lükatud ka töö neljas hüpotees, sest krooniline põletik ei mõjutanud ärevus- ja meeleoluhäirete teket ei meestel ega naistel. Nagu eespool tulemustes välja toodud, ei esinenud mitmetasandilisi mudeleid rakendades CRP seoseid ärevuse ja depressiivsuse näitajatega ehk üksikud olulised tulemused võivad suure tõenäosusega olla valepositiivsed.

Põhjuseks, miks käesolevas töös ei esinenud C-reaktiivse valgu ja depressiooni vahelisi seoseid võib olla see, et töös ei eristatud rasket depressiooni ja raske depressiooniga uuritavaid võis antud suhtelises väikeses populatsioonipõhises valimis olla pigem vähe. Varem on Carpenter jt (2012) jõudnud sarnasele tulemusele (seos puudus), kasutades samuti mittekliinilist valimit nagu käesolevas töös. Valkanova jt (2013) metaanalüüs longituudsetest uuringutest näitas samuti vaid nõrka seost kõrge CRP taseme ja depressioonisümptomite vahel. Põhjuseks, miks Valkanova jt (2013) ei leidnud seost põletiku ja depressiooni vahel võib olla samuti suhteliselt

väikeste valimite käsitlemine. Erinevate põletikumarkerite tõendid longituudsete seoste kohta pärinevad enamasti depressiooni sümptomite, mitte diagnooside uuringutest (Howren jt, 2009; Dowlati jt, 2010; Liu jt, 2012). Käesolev töö võimaldas aga vaadata longitudinaalselt nii ärevuse ja depressiooni sümptomeid kui ka diagnoose.

Lähtuvalt Duivis jt (2013) tööst võib oluliseks osutada hoopis ärevuse sümptomite eristamine (psüühilised ja somaatilised sümptomid). Käesolevas töös ei käsitletud eraldi ärevuse psüühilisi ja somaatilisi sümptomeid ja see võib olla üheks põhjuseks, miks antud töös ei leitud seost CRP ja ärevushäire vahel. See tulemus on kooskõlas Carpenter jt (2012) tööga, kus selgus ka, et CRP ei ole seotud ärevuse sümptomitega.

On leitud, et C-reaktiivse valgu tase on kõrgem vanematel inimestel (Vogelzangs jt, 2013) ja CRP tase suureneb vananedes (Tang jt, 2018). Antud töös oli kasutusel noor valim ja see võib olla üheks seletuseks, miks käesolevas töös ei olnud C-reaktiivse valgu ja ärevus- ja meeleoluhäirete vahel seoseid.

Rohked stressirikkad elusündmused ei suurendanud C-reaktiivse valgu taset antud valimis ning seetõttu ei saanud kinnitust kolmas hüpotees, mille järgi suurendavad stressirikkad elusündmused põletikumarkeri CRP taset. See tulemus on kooskõlas Carpenter jt (2012) tööga, kus selgus samuti, et C-reaktiivne valk ei olnud oluliselt seotud varajase elu stressi näitajatega. Stressirikastel elusündmustel ei esinenud ka siis efekti CRP-le, kui vaadelda antud andmekogumis mehi ja naisi eraldi. Lähtuvalt Fagundes ja Way (2014) tööst võivad olulisemaks osutada hoopiski need stressirikkad elusündmused, mis leiavad aset varajases lapsepõlves ning raporteerimine alates 15. eluaastast võis olla juba liiga hiline.

Sarnaselt antud tööle on uurinud C-reaktiivse valgu taseme seoseid psühholoogilise stressi ja depressiooniga Wium-Andersen jt (2013). Nende uuringu tulemused näitasid, et CRP kõrgenenud tase on seotud psühholoogilise stressi ja depressiooniga. Valimisse kuulus 73131 meest ja naist vanuses 20-100. Nad kasutasid depressiooni tuvastamiseks kolme meetodit (eneseteatatud antidepressantide kasutamine; Taani ravimiregistrist saadud infot antidepressantide retseptide kohta, uuringusse valiti need inimesed, kes mingil hetkel oma elus olid ostnud antidepressante vähemalt 6 kuu jooksul; Taani patsiendiregistrist saadi infot depressiooni diagnoosi kohta). Käesolevas töös kasutati enesekohaseid küsimustikke depressiivsuse sümptomite teada saamiseks ja kliinilist intervjuud meeleoluhäire

diagnoosimiseks, antidepressantide kasutamist käesolevas töös ei käsitletud. Wium-Andersen jt (2013) töö valim on võrreldes käesoleva tööga palju suurem, uuringus osalejate vanused on erinevad ja depressiooni kindlaks tegemise meetodid erinevad käesoleva töö meetoditest. Need võivad olla põhjused, miks Wium-Andersen jt (2013) tuvastasid olulise seose, aga käesolev töö ei leidnud seost CRP kõrgele tasemele ja stressirikaste elusündmuste ega depressiooni vahel.

Töös leidis kinnitust ainult esimene hüpotees, et rohked stressirikad elusündmused on seotud ärevus- ja meeleoluhäirete sümptomaatika esinemisega ja meeleoluhäirete diagnoosiga. Kuna käesolevas töös selgus, et stressirikad elusündmused ei suurendanud CRP taset ja C-reaktiivne valk ei olnud seotud ärevus- ja meeleoluhäiretega, siis C-reaktiivne valk ei saanud olla antud juhul ka vahendajaks stressirikaste elusündmuste mõjule.

Varasemad C-reaktiivse valgu ja ärevus- ja meeleoluhäirete seose uurijad on olnud samuti olukorras, kus nad pole seose olemasolule alati kinnitust saanud. Lamers jt (2019) töös selgus, et C-reaktiivne valk ei olnud seotud depressiooni episoodiga ei läbilõikeliselt ega ka longitudinaalselt. Autorid uurisid interleukiin-6, C-reaktiivse valgu ja depressiooni diagnoosi ja sümptomite vahelisi nii läbilõikelisi kui ka longituudseid seoseid. Nad leidsid depressiooni ja IL-6 taseme vahel nii läbilõikelised kui ka longituudsed seosed. See rõhutab põletikumarkerite tähtsust depressiooni ravis. IL-6 võib olla potentsiaalne marker patsientide profileerimiseks personaalmeditsiini lähenemisviisides.

Depressiooni on rohkem seostatud põletikumarkeri IL-6ga kui C-reaktiivse valguga. Erinevatel põletikumarkeritel võib esineda seos ärevuse või depressiooniga. Antud töö kitsaskohaks oli see, et vaatluse all oli ainult üks põletikumarker CRP. Töös kasutati stressirikaid elusündmuseid, mis olid raporteeritud alates 15. eluaastast, aga olulised võivad olla veel varem kogetud stressirikad elusündmused, et välja selgitada varases eas kogetud stressi mõju põletiku esinemise tõenäosusele. Käesolevas töös oli kasutusel noor valim, aga stressi ja CRP seos ärevus- ja meeleoluhäiretega võib esineda vanematel inimestel ja sellest lähtuvalt tuleks uurida põletiku ja ärevuse ja depressiooni seost ka vanematel inimestel.

Stressi, põletiku ja ärevus- ja meeleoluhäirete seose edasiseks mõistmiseks on vaja longituudseid uuringuid alates nooremast eest ja laialdasema valimiga. Edasised uuringud võiksid eristada ärevuse ja depressiooni erinevaid sümptomeid, arvestada praeguse ja varasema psühholoogilise stressiga, uurida veel varasemas eas kogetud stressirikaste elusündmuste mõju ning seoseid ka teiste põletikumarkerite nagu IL-6 ja TNF- $\alpha$ . Uurida tuleks ka longitudinaalselt

kahe-suunalisi seoseid põletikumarkerite ja ärevuse ja depressiooni vahel, sest põletik võib põhjustada ärevus- ja meeleoluhäireid, aga ka ärevus ja depressioon võivad põhjustada põletikku. Oluline oleks kontrollida ka põletikuga seotud haiguste mõju CRP tasemele. Antud töö andmestik seda ei võimaldanud, aga järgmiste katseplaanide disainimisel tuleks seda arvesse võtta. Põletikuvastane sekkumine võib tähendada ühte uut ravivõimalust ärevuse või depressiooni ja põletikulise komponendiga patsientide isikupäraseks raviks.

### **Tänuavaldus**

Täna siiralt enda juhendajat Mariliis Vahti nõuannete, toe ja pühendatud aja eest. Suur tänu ka ELIKTU uuringus osalenutele nende panuse, aja ja nõusoleku eest kasutada nende abiga kogutud andmeid.

**Kirjanduse loetelu**

- Albert, C. M., Ma, J., Rifai, N., Stampfer, M. J., & Ridker, P. M. (2002). Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation*, *105*(22), 2595-2599.
- Alloy, L. B., Kelly, K. A., Mineka, S., & Clements, C. M. (1990). Comorbidity of anxiety and depressive disorders: a helplessness-hopelessness perspective.
- American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.). Washington, DC
- Awang, Z. (2015). SEM made simple: A gentle approach to learning Structural Equation Modeling. MPWS Rich Publication.
- Bankier, B., Barajas, J., Martinez-Rumayor, A., & Januzzi, J. L. (2008). Association between C-reactive protein and generalized anxiety disorder in stable coronary heart disease patients. *European heart journal*, *29*(18), 2212-2217.
- Baron, R. M., & Kenny, D. A. (1986). The moderator–mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of personality and social psychology*, *51*(6), 1173-1182.
- 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.
- Bueno-Notivol, J., Gracia-García, P., Olaya, B., Lasheras, I., López-Antón, R., & Santabárbara, J. (2021). Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: A meta-analysis of community-based studies. *International journal of clinical and health psychology*, *21*(1), 100196.
- Carpenter, L. L., Gawuga, C. E., Tyrka, A. R., & Price, L. H. (2012). C-reactive protein, early life stress, and wellbeing in healthy adults. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *126*(6), 402-410.



- Chocano-Bedoya, P. O., Mirzaei, F., O'Reilly, E. J., Lucas, M., Okereke, O. I., Hu, F. B., ... & Ascherio, A. (2014). C-reactive protein, interleukin-6, soluble tumor necrosis factor  $\alpha$  receptor 2 and incident clinical depression. *Journal of affective disorders*, *163*, 25-32.
- Chocyk, A., Majcher-Maślanka, I., Dudys, D., Przyborowska, A., & Wędzony, K. (2013). Impact of early-life stress on the medial prefrontal cortex functions—A search for the pathomechanisms of anxiety and mood disorders. *Pharmacological Reports*, *65*(6), 1462-1470.
- Cohen, S., Tyrrell, D. A., & Smith, A. P. (1991). Psychological stress and susceptibility to the common cold. *New England journal of medicine*, *325*(9), 606-612.
- Danner, M., Kasl, S. V., Abramson, J. L., & Vaccarino, V. (2003). Association between depression and elevated C-reactive protein. *Psychosomatic medicine*, *65*(3), 347-356.
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological psychiatry*, *67*(5), 446-457.
- Duivis, H. E., Vogelzangs, N., Kupper, N., de Jonge, P., & Penninx, B. W. (2013). Differential association of somatic and cognitive symptoms of depression and anxiety with inflammation: findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Psychoneuroendocrinology*, *38*(9), 1573-1585.
- Ershler, W. B., & Keller, E. T. (2000). Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annual review of medicine*, *51*(1), 245-270.
- Esch, T., Stefano, G. B., Fricchione, G. L., & Benson, H. (2002). The role of stress in neurodegenerative diseases and mental disorders. *Neuroendocrinology Letters*, *23*(3), 199-208.
- Fagundes, C. P., & Way, B. (2014). Early-life stress and adult inflammation. *Current Directions in Psychological Science*, *23*(4), 277-283.

- Famularo, R., Kinscherff, R., & Fenton, T. (1992). Psychiatric diagnoses of maltreated children: preliminary findings. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 31*(5), 863-867.
- Fritz, M. S., Kenny, D. A., & MacKinnon, D. P. (2016). The combined effects of measurement error and omitting confounders in the single-mediator model. *Multivariate Behavioral Research, 51*(5), 681-697.
- Ford, D. E., & Erlinger, T. P. (2004). Depression and C-reactive protein in US adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of internal medicine, 164*(9), 1010-1014.
- Gelman, A., Hill, J., & Yajima, M. (2012). Why we (usually) don't have to worry about multiple comparisons. *Journal of Research on Educational Effectiveness, 5*(2), 189-211.
- 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.
- Heil, W., & Ehrhardt, V. (2008). Ranges for adults and children: Pre-Analytical Considerations.
- Howren, M. B., Lamkin, D. M., & Suls, J. (2009). Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine, 71*(2), 171-186.
- Jha, M. K., Minhajuddin, A., Gadad, B. S., Greer, T., Grannemann, B., Soyombo, A., ... & Trivedi, M. H. (2017). Can C-reactive protein inform antidepressant medication selection in depressed outpatients? Findings from the CO-MED trial. *Psychoneuroendocrinology, 78*, 105-113.

- Kubzansky, L. D., Kawachi, I., Weiss, S. T., & Sparrow, D. (1998). Anxiety and coronary heart disease: a synthesis of epidemiological, psychological, and experimental evidence. *Annals of Behavioral Medicine*, 20(2), 47-58.
- Laas, K., Reif, A., Akkermann, K., Kiiive, E., Domschke, K., Lesch, K. P., ... & Harro, J. (2015). Neuropeptide S receptor gene variant and environment: contribution to alcohol use disorders and alcohol consumption. *Addiction biology*, 20(3), 605-616.
- Lamers, F., Milaneschi, Y., Smit, J. H., Schoevers, R. A., Wittenberg, G., & Penninx, B. W. (2019). Longitudinal association between depression and inflammatory markers: results from the Netherlands study of depression and anxiety. *Biological psychiatry*, 85(10), 829-837.
- Lepik, K., Annilo, T., Kukuškina, V., Kisand, K., Kutalik, Z., Peterson, P., ... & eQTLGen Consortium. (2017). C-reactive protein upregulates the whole blood expression of CD59-an integrative analysis. *PLoS computational biology*, 13(9), e1005766.
- Liu, Y., Ho, R. C. M., & Mak, A. (2012). Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *Journal of affective disorders*, 139(3), 230-239.
- Liukkonen, T., Räsänen, P., Jokelainen, J., Leinonen, M., Järvelin, M. R., Meyer-Rochow, V. B., & Timonen, M. (2011). The association between anxiety and C-reactive protein (CRP) levels: results from the Northern Finland 1966 birth cohort study. *European Psychiatry*, 26(6), 363-369.
- Maailma Tervishoiuorganisatsioon (1999). Psüühika- ja käitumishäirete klassifikatsioon RHK10. Kliinilised kirjeldused ja diagnostilised juhised (V. Vasar, tõlk.). Tartu: Tartu Ülikool. (Originaalväljaanne avaldati 1992).
- Miller, A. H., Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological psychiatry*, 65(9), 732-741.

- Miller, G. E., Chen, E., & Parker, K. J. (2011). Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: moving toward a model of behavioral and biological mechanisms. *Psychological bulletin*, *137*(6), 959.
- 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
- Nehring, S. M., & Patel, B. C. (2018). C reactive protein (CRP). In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Pollack, M. H. (2005). Comorbid anxiety and depression. *The Journal of clinical psychiatry*, *66*, 22-29.
- Renna, M. E., O'toole, M. S., Spaeth, P. E., Lekander, M., & Mennin, D. S. (2018). The association between anxiety, traumatic stress, and obsessive–compulsive disorders and chronic inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Depression and anxiety*, *35*(11), 1081-1094.
- Ritchie, H., & Roser, M. (2018). Mental health. Our world in data.
- Saleh, A., Potter, G. G., McQuoid, D. R., Boyd, B., Turner, R., MacFall, J. R., & Taylor, W. D. (2017). Effects of early life stress on depression, cognitive performance, and brain morphology. *Psychological medicine*, *47*(1), 171.
- 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 neuropsühhiaatriline intervjuu DSM – IV. Estonian version of MINI international neuropsychiatric interview.

- Saviola, F., Pappaianni, E., Monti, A., Grecucci, A., Jovicich, J., & De Pisapia, N. (2020). Trait and state anxiety are mapped differently in the human brain. *Scientific Reports*, 10(1), 1-11.
- 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.
- Zhang, J., Yue, Y., Thapa, A., Fang, J., Zhao, S., Shi, W., ... & Yuan, Y. (2019). Baseline serum C-reactive protein levels may predict antidepressant treatment responses in patients with major depressive disorder. *Journal of affective disorders*.
- Tang, Y., Liang, P., Chen, J., Fu, S., Liu, B., Feng, M., ... & Lan, H. Y. (2018). The baseline levels and risk factors for high-sensitive C-reactive protein in Chinese healthy population. *Immunity & Ageing*, 15(1), 1-8.
- Tillett, W. S., & Francis, T. (1930). Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *Journal of Experimental Medicine*, 52(4), 561-571.
- Toker, S., Shirom, A., Shapira, I., Berliner, S., & Melamed, S. (2005). The association between burnout, depression, anxiety, and inflammation biomarkers: C-reactive protein and fibrinogen in men and women. *Journal of occupational health psychology*, 10(4), 344.
- Uher, R., Tansey, K. E., Dew, T., Maier, W., Mors, O., Hauser, J., ... & McGuffin, P. (2014). An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of depression treatment with escitalopram and nortriptyline. *American Journal of Psychiatry*, 171(12), 1278-1286.
- Vahratian, A. (2021). Symptoms of Anxiety or Depressive Disorder and Use of Mental Health Care Among Adults During the COVID-19 Pandemic—United States, August 2020–February 2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70.
- Vaht, M. (2016). Genes and alcohol use: effects of common genetic polymorphisms in general population (Doktoritöö). *Dissertationes Psychologicae Universitatis Tartuensis*, 50. Tartu: Tartu Ülikool.

- Valkanova, V., Ebmeier, K. P., & Allan, C. L. (2013). CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of affective disorders*, 150(3), 736-744.
- Vetter, Marion L., Thomas A. Wadden, Christopher Vinnard, Reneé H. Moore, Zahra Khan, Sheri Volger, David B. Sarwer, and Lucy F. Faulconbridge. "Gender differences in the relationship between symptoms of depression and high-sensitivity CRP." *International journal of obesity* 37, no. 1 (2013): S38-S43.
- Vogelzangs, N., Beekman, A. T. F., De Jonge, P., & Penninx, B. W. J. H. (2013). Anxiety disorders and inflammation in a large adult cohort. *Translational psychiatry*, 3(4), e249-e249.
- Wium-Andersen, M. K., Ørsted, D. D., Nielsen, S. F., & Nordestgaard, B. G. (2013). Elevated C-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73 131 individuals. *JAMA psychiatry*, 70(2), 176-184.

**Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks**

Mina, Eliina Targijainen,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose “Kroonilise stressi mõju ärevus- ja meeleoluhäiretele vahendatuna põletikumarkeri C-reaktiivse valguga poolt”, mille juhendaja on Mariliis Vaht, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

*Eliina Targijainen*

**31.05.2021**