

Tartu Ülikool
Sotsiaalteaduste valdkond
Psühholoogia instituut

Elina Kahre

**Antidepressantide kasutamise mustrite ning nende lagundamises oluliste
geenivariantide seosed elekterkrampravi läbimisega
depressioonipatsientidel Eesti geenivaramu valimil**

Uurimistöö

Juhendajad: PhD Kelli Lehto, PhD Kristi Krebs

Läbiv pealkiri: Elekterkrampravi depressiooni diagnoosiga patsientidel

TARTU 2022

Kasutatud lühendid

AD	Antidepressandid
BASIS-24	Behavior and Symptom Identification Scale
BP I	Bipolaarne I
BP II	Bipolaarne II
CNV	Koopiaarvu muutus (<i>Copy Number Variation, CNV</i>)
CYP	Tsütokroom P450
EHK	Eesti Haigekassa
EKR	Elekterkrampravi, elektrikrampravi, elekterkonvulsioon ravi
MAOI-d	Monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (<i>Monamine Oxidase Inhibitors, MAOI-d</i>)
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MRT	Magnetresonantstomograafia
PPI	Prootonpumba inhibiitor (proton pump inhibitors, PPI)
RHK	Rahvusvaheline Haiguste Klassifikatsioon
SNRI-d	Serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid (<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SNRI-d</i>)
SSRI-d	Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i>), SSRI-d
TCA-d	Tritsükliilised antidepressandid (<i>Tricyclic and Tetracyclic Antidepressants, TCA-d</i>)
RRD	Raviresistentne depressioon (<i>treatment-resistant depression, TRD</i>)
TÜ EGV	Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu
UP	Unipolaarne
QIDS	Quick Inventory of Depressive Symptoms

Antidepressantide kasutamise mustrite ning nende lagundamises oluliste geenivariantide seosed elekterkrampravi läbimisega depressioonipatsientidel Eesti geenivaramu valimil

Kokkuvõte

Antud uurimistöö eesmärk oli uurida demograafiliste, ravimikasutusega seotud ning geneetiliste tegurite seoseid elekterkrampravi (EKR) läbimisega depressioonipatsientidel, mis võib viidata raviresistentsele depressioonile (RRD). Valim (n=43 588) koosnes Eesti geenivaramu andmetest, mis on lingitud Eesti Haigekassa andmebaasiga. Sõltumatuteks muutujateks olid sugu, sünniaasta, vanus esimese depressiooni diagnoosi ajal, kaasuvad psühhiaatrilised haigused, antidepressantide (AD) kasutamise mustrid ja AD ravimite lagundamisega seotud *CYP2D6/CYP2C19* deletsioonide/duplikatsioonide esinemine. Uurimisküsimustele vastamiseks kasutati logistilist regressioonanalüüsi. Tulemustest selgus, et suurema EKR läbimise tõenäosusega on seotud varasem depressiooni diagnoos, noorem vanus, rohkem kaasuvaid psüühikahäireid ning AD kasutamise mustrid. Sugu ja *CYP2D6/CYP2C19* deletsioonid/duplikatsioonid ei olnud statistiliselt olulisel määral seotud EKR raviga. Käesolevas uurimistöös leiti erinevusi EKR läbinud ja mitteläbinud depressioonipatsientide vahel, mis võib viidata RRDle. Edasised uuringud on väga olulised RRD ravivõimaluste edasi arendamiseks.

Märksõnad: *depressioon, antidepressandid, raviresistentne depressioon, elekterkrampravi, CYP2D6, CYP2C19*

Relationships between the use of antidepressants or gene variants relevant in antidepressants metabolism with electroconvulsive therapy among individuals with depression based on Estonian Biobank

Abstract

The aim of this study was to investigate the association of demographic, medication use, and genetic factors with electroconvulsive therapy (ECT) in depression patients, which may indicate treatment-resistant depression (TRD). Independent variables: gender, age, age at first depression diagnosis, co-morbid psychiatric disorders, patterns of antidepressant (AD) use and the presence of *CYP2D6/CYP2C19* deletions/duplications associated with AD drug degradation. The sample (n=43 588) consisted of data from Estonian Biobank, linked to Estonian Health Insurance Fund's database. Logistic regression analysis was used for data analysis. Results showed: earlier depression diagnosis, younger age, more co-morbid psychiatric disorders and patterns of AD use were associated with a higher probability of ECT. Gender and *CYP2D6/CYP2C19* deletions/duplications were not statistically significantly associated with ECT treatment. In present study, differences were found between ECT-patients and non ECT-patients, which may point to TRD. It is essential to study TRD treatment options further.

Key words: *depression, antidepressants, treatment-resistant depression, electroconvulsive therapy, CYP2D6, CYP2C19*

Sissejuhatus

Miks on teema laiem uurimine/valdkond oluline?

Antud valdkonna ehk depressiooni laiem uurimine on oluline, sest 2017. aasta WHO (*World Health Organisation, WHO*) andmete järgi elab maailmas hinnanguliselt 322 miljonit inimest depressiooni diagnoosiga (*WHO / Depression and Other Common Mental Disorders, 2017*). Samas aga esineb hetkel probleem depressiooni ravimisel, kuna teatud hulga patsientidele antidepressantide ravi ei toimi ehk nad on ravile resistentsed, kuid põhjused ei ole teada. Depressiooni ravimine antidepressantidega on üks esmaseid raviviise ja seega keskendub antud uurimistöök võimalike antidepressantide mittetoimimise seoste leidmisele.

Depressioon

Depressioon on meeleoluhäire, mille puhul inimene kannatab järgnevate sümptomite all: alanenud meeleolu, huvi ja elurõõmu kadumine, energia vähenemine (RHK - Rahvusvaheliste haiguste klassifikatsioon 10 kood F32.*). RHK kohaselt peavad depressiooni (*Major depressive disorder, MDD*) diagnoosi puhul esinema eelnevalt mainitud kolmele põhisümptomile (alanenud meeleolu, huvi ja elurõõmu kadumine ja energia vähenemine) lisaks veel vähemalt neli lisasümptomit järgnevast nimekirjast; tähelepanu ja kontsentratsioonivõime alanemine; alanenud enesehinnang ja eneseusaldus; süü- ja väärtusetustunne; trööstitu ja pessimistlik suhtumine tulevikku; enesekahjustuse- või suitsiidimõtted või -teod; häiritud uni; isu alanemine. Depressiooni esinemisega kaasnevad sageli probleemid sotsiaalsete, tööalaste ja koduste tegevustega toime tulekul.

Depressiooni tekkepõhjuseid võib olla mitmeid ning ei ole võimalik kindlaks määrata ühte kindlat põhjust. Faktorid, mis võivad depressiooni tekitada on näiteks geneetilised, sotsiokultuurilised, bioloogilised, sotsiaalsed ja elustiili faktorid, aga ka perekondlikud ja koolikeskkonna mõjutused ning on veel teisigi faktoreid (elukoha/kooli muutused, kiusamine, narkootikumide tarvitamine jne) (Bembnowska & Joško-Ochojska, 2015; Kessler & Bromet, 2013). Depressiooni geneetilised ja keskkonnast tulenevad riskitegurid ei tekita eraldiseisvalt depressiooni vaid depressioon võib tekkida nende kahe teguri koosmõju tulemusena (Sullivan et al., 2000; Kendall et al., 2021). Kuigi depressiooni tekkimist mõjutavad keskkonna tegurid, ei ole samas kaksikuid kaasavates uuringutes leitud, et jagatud keskkonnal (näiteks lapsepõlve kasvutingimused, vanemate haridustase, pere sotsiaalmajanduslik staatus) oleks suur mõju depressiooni tekkimisele (Sullivan et al., 2000).

Depressiooni tekkimist mõjutavad olulisel määral geneetilised tegurid (Sullivan et al., 2000; Bemnowska & Joško-Ochojska, 2015; Kendall et al., 2021). Depressiooni pärilikkus jääb uuringute põhjal 30%-50% vahele (Kendall et al., 2021; Sullivan et al., 2000). On leitud, et kui inimeste esimese astme sugulaste hulgas on varasemalt diagnoositud depressiooni, võib nendel depressiooni esineda 1.5-3 korda suurema tõenäosusega. (Bemnowska & Joško-Ochojska, 2015). Suurtes geenuuringutes pole leitud üksikuid suure mõjuga genee, mis põhjustaks depressiooni, vaid mõju avaldub paljude väikese mõjuga geenivariantide kaudu. Lisaks on näidatud, et esineb geneetilist kattuvust depressiooni ja teiste psühhiaatriliste haiguste vahel (Fabbri et al., 2020; Kendall et al., 2021; Murray et al., 2021).

Depressiooni raviplaan

Depressiooni ravimiseks on kasutusel erinevad meetodid, millest peamisteks on farmakoteraapia ja psühhoteraapia (Gelenberg et al., 2010). Depressiooni ravimiseks kasutatakse esmajärjekorras antidepressante (Tundo et al., 2015). AD kõige tähtsamad klassid on: selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI-d) serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SNRI-d); tritsüklilised antidepressandid (*Tricyclic and Tetracyclic Antidepressants*, TCA-d); monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (*Monamine Oxidase Inhibitors*, MAOI-d); noradrenergilised ja serotoninergilised modulaatorid (Cacabelos & Torrellas, 2015).

Raviplaan koostatakse vastavalt depressiooni raskusastmele (Tabel 1)(Gelenberg et al., 2010). Elektrikrampravi kasutatakse sageli just nendel depressiooniga patsientidel, kes pole muule ravile allunud (Torres, 2020). Gelenberg et al., (2010) raviplaani kohaselt on EKR kasutamine kerge kuni keskmise depressiooni raskusastmega patsientidele näidustatud ainult erandkorras, raske depressiooni puhul aga kõikidele patsientidele. Eelnevalt EKR kasutamisele, on Gelenberg et al., (2010) raviplaanis näidustatud kõikide depressiooni raskusastmete puhul AD kasutamine. Depressiooni alatüüpide – “depressioon psühhootiliste sümptomiteta” ja “depressioon psühhootiliste sümptomitega” ei ole ravijuhise järgi psühhoteraapia kasutamine depressiooni ravis esmane valik (Tabel 1). Samas on soovitatud kasutada kombinatsiooni farmakoteraapiast (AD) ja psühhoteraapiast (Tabel 1) (Gelenberg et al., 2010). Sarnast raviplaani näeb ette ka Kleinberg et al., 2011 poolt koostatud ravijuhend perearstidele depressiooni raviks. Juhendis mainitakse, et raviprotsessi põhilisteks osadeks on: toetavad ravisekkumised, milleks on farmakoteraapia, psühhoteraapia, seisundi regulaarne hindamine, raske või ravile allumatu depressiooni ravi. Juhendis on ka välja toodud, et

depressiooni ravimisel on kindlasti oluline osa ka AD määramisel, AD sobival annustamisel ja ka ravimi kõrval- ja koostoimetel. AD peamised kõrvaltoimed on näiteks seksuaaldüsfunksioon, iiveldus, insomniat, agiteeritus ja kehakaalu tõus (Kleinberg et al., 2011). Kokkuvõttes, ravijuhiste järgi on EKR näidustatud nendel depressiooni patsientidel, kes ei allu teistele ravimeetoditele või kes kogevad tugevaid kõrvaltoimeid.

Tabel 1. Ravimeetodid vastavalt depressiooni raskusastmele. *Treatments based on severity* (Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, et al., 2010) (tõlgitud ja kohandatud)

Depressiooni raskusaste	Farmakoteraapia	Psühhoteraapia (depressioonile keskendunud)	Ravi	
			kombinatsioon farmakoteraapiast ja psühhoteraapiast	EKR
Kerge kuni keskmine	Jah	Jah	Võib olla kasulik patsientidele, kellel on psühhosotsiaalsed või interpersonaalsed probleemid, intrapsüühilised konfliktid või Axis II häire koosinemine	Jah - Osadele patsientidele
Raske psühhootiliste sümptomitega	Jah	Ei	Jah	Jah
Raske psühhootiliste sümptomitega	Jah - Kasutada nii AD kui ka antipsühhootilisi ravimeid	Ei	Jah - Kasutada nii AD kui ka antipsühhootilisi ravimeid	Jah

Depressioon ja elektrikrampravi kasutamine

Elektrikrampravi ehk elektrokonvulsioon (EKR) ravi katsetasid esimest korda inimese peal Itaalia psühhiaater Ugo Cerletti (1877-1963) ja tema assistent Lucio Bini (1908-1964) 1938. aastal. Ravi nähtavate eeliste/tulemuste tõttu asendas elektrikrampravi farmakoloogiliste meetodite kasutamise ning oli tavapäraseks trendiks kuni 1960. ja 1970. aastateni (Grözinger et al., 2015). EKR on ravimeetod, mida kasutatakse erinevate psüühikahäirete puhul nagu raske depressioon, bipolaarsed meeloluhäired ja teatud skisofreenilised häired, juhul kui loetletud häirete raviks kasutatud teised ravimeetodid ei ole andnud tulemusi (McDonald & Fochtmann, 2019). Elektrikrampravi protseduur koosneb tavaliselt 10-st eraldiseisvast ravisessioonist, mis on jaotatud erinevate päevade peale. Protseduuri ajal on patsient anesteesia all ning krampid kutsutakse esile kasutades patsiendi pea külge kinnitatud elektroode, mille kaudu juhitakse elektrivoolu patsiendi ajju (Grözinger et al., 2015).

Hetkel on kolm domineerivat hüpoteesi, miks ja kuidas EKR toimib: 1. Generaliseerunud krampihoo teooria (*The generalized seizure therapy*), 2. Neuroendokriinne-

dientsefaliidi teooria (*The neuroendocrine–diencephalic theory*) ja 3. Kombineeritud anatoomilis-iktaalne teooria generaliseerunud krambid, millel on mõju kriitilistele ajuregioonidele (*A combined anatomical–ictal theory generalized seizures with an effect on critical brain regions*) (Bolwig, 2011). Kuigi kõikidel teooriatel on omad tugevused ja puudused on Bolwigi arvates hetkel kõige tugevama alusega neuroendokriinne-dientsefaliidi teooria. Täpsemalt väidab teooria, et EKR taastab neuroendokriin süsteemi funktsioonihäire, mis on seotud melanhoolse depressiooniga, sest EKR indutseerib endokriinide vabanemise ja sellega mitmeid endokriinseid vastuseid. Näiteks hormoonide prolaktiini, adrenokortikotropiini, arginiin vasopressiin, neuropeptiid Y tõusu, mis kõik on seotud hüpotaalamus-hüpofüüs-neerupealise (*hypothalamic–pituitary–adrenal*) teljega (Bolwig, 2011).

2018. aastal uurisid Gbyl & Videbech meta-analüüsis 32 erineva uuringu tulemusi, kus depressiooni diagnoosiga patsiendid olid läbinud EKR sessioonid ja neid oli uuritud ka magnetresonantstomograafiaga (MRT). Meta-analüüsis hinnati ka EKR mõju hippokampuse mahule. MRT uuringute tulemuste analüüsist selgus, et EKR ei põhjusta ajukahjustusi, vaid hoopis mõjutab frontaal-limbiliste alade mahu suurenemist. Samas olid korrelatsioonid mahu suurenemise ja ravi efektiivsuse vahel vastuolulised.

Varasemad uuringud näiteks Medda et al., 2009, on näidanud, et EKR kasutamine nii unipolaarse (UP), bipolaarse I (BP I) ja bipolaarse II (BP II) depressiooni ravimeetodina on efektiivne. Antud uuringus osalesid patsiendid, kes polnud farmakoloogilisele ravile allunud. Patsiente hinnati enne EKR ravi ja nädal pärast EKR ravi saamist erinevatel depressiooni skaaladel. Kõigi kolme grupi (UP, BP I, BP II) varasemalt hinnatud tulemused paranesid. Kõige paremaid tulemusi näitasid patsiendid, kel oli varasemalt diagnoositud UP depressioon. BP I diagnoosiga osalenud isikud kaldusid näitama maania ja psühhoatilisi jääksümptomeid (Medda et al., 2009).

Lisaks on varasemalt uuritud EKR kasutamist depressiooni sümptomite ravimiseks ning EKR kasutamise mõjusid kognitiivsetele võimetele pika aja vältel (22 kuud), et vältida depressiooni sümptomite taas teket. (Luccarelli et al., 2020). Luccarelli et al., 2020, viisid läbi uuringu 100 patsiendiga, kes läbisid vähemalt 50 EKR ravisessiooni ning keda hinnati uuringu alguses ning peale iga 10. ravisessiooni QIDS (Quick Inventory of Depressive Symptoms), BASIS-24 (Behavior and Symptom Identification Scale) ja MoCA (Montreal Cognitive Assessment) skaaladel. Uuringus osalesid depressiooni (61%), BP I häire (21%), BP II häire (8%), skisoafektiivse häire (8%) ja skisofreenia (2%) diagnoosiga isikud. Uuringu jooksul paranesid nii keskmised QIDS skoorid (16.3 pealt 10.3 peale) kui ka BASIS-24 skoorid (1.80

→ 1.18) esimese 10 EKR sessiooni järel. MoCA tulemused jäid uuringu kestel peaaegu muutumatuks.

Raviresistentne depressioon

Depressiooni diagnoosiga patsientidest, ligikaudu 10-30%l, esineb puudulik ravivastus AD ravile või psühhoteeraapiale ning selle puhul kasutakse terminit “raviresistentne depressioon (RRD, *treatment-resistant depression*, TRD)” (Conway et al., 2017; Balestri et al., 2016). RRD tunnusteks võivad olla pikem ja kõrgema raskusastmega depressiooni episood, keskmine kuni kõrge risk suitsiidiks ja suurem hulk kõrvaltoimed ravi sessioonide ajal (Balestri et al., 2016). Balestri et al., (2016) artiklis on ka mainitud, et raviresistentsus võib olla mõjutatud erinevatest faktoritest. Näiteks on uuringutes leitud, et demograafilistest faktoritest võib raviresistentsust ennustada kõrgem vanus. Lisaks võib ravile mitteallumist ennustada ka kliinilised tunnused nagu melanhoolse alatüübiga depressioon, suitsiidne käitumine ja komorbiidsus generaliseerunud ärevushäirega. Raviresistentsus võib olla mõjutatud näiteks ka AD dooside suurusest aga ka ravi sessioonide pikkusest (Balestri et al., 2016).

Huang et al., 2020 läbi viidud uurimuses selgus, et naistel (21.24%) on suurem tõenäosus RRD tekkeks kui meestel (14.02%) (Huang et al., 2020). Lisaks on ka leitud seoseid RRD tekke ja erinevate psühhiaatriliste haiguste (ärevus-paanikahäire, sotsiaalfoobia, isiksusehäire, suitsiidiriski, ja melanhoolia) vahel (Huang et al., 2020; Nuñez et al., 2018).

Inimeste reaktsioonid ravimitele võivad olla varieeruvad ka bioloogilistel põhjustel. Ligikaudu 40-70% patsientidel ilmnevad kas vähenenud ravimi efektiivsus või kõrvaltoimed. (Zhou et al., 2017). Sellest variatiivsusest 15-30% arvatakse olevat põhjustatud geneetiliste eripärade tõttu (Zhou et al., 2017). Seda, kuidas AD ravimid toimivad inimese organismis sõltub suurel määral geneetilistest faktoritest. Enamik AD metaboliseeritakse tsütokroom P450 (CYP) ensüümide kaudu (Cacabelos & Torrellas, 2015).

Antidepressantide lagundamisel olulised geenid CYP2C19 ja CYP2D6 ja nende koopiaarvud

Tsütokroom P450 on hemoproteiin, mis mängib suurt rolli ravimite lagundamises. CYP avastati Klingenbergi poolt aastal 1954 aga terminina võeti kasutusele alles peaaegu 10 aastat hiljem, kui mõisteti CYP ensüümide olulisust (McDonnell & Dang, 2013). Hiljem kinnitati, et CYP-id on ühed põhilised ensüümid, mis on seotud ravimite ja steroidide metabolismiga

(Cooper et al., 1965). Lisaks on ka leitud, et geenid, mis kodeerivad tsütokroome on väga polümorfseid (Fujikura et al., 2015).

Tsütokroom P450 metabolismirajad on klassifitseeritud vastavalt geenide järjestustele, kus igale CYPle antakse oma perekonna number (CYP1, CYP2) ning siis alam perekonna täht (CYP1A, CYP2D), mida omakorda eristatakse veel eraldi ensüümi järgi, millele lisatakse arv (*CYP1A1*, *CYP2D6*) (Whirl-Carrillo et al., 2012). Aastate jooksul väljakujunenud teadmiste alusel jagunevad ravimite toimeainete metabolismi kiiruse alusel inimesed nelja erinevasse CYP ensüümi aktiivsusgruppi: ülikiire metaboliseerija (*ultrarapid metabolizer*, UM), tavapärase metaboliseerija (*extensive/normaalne metabolizer*, EM) ja keskmine metaboliseerija (*intermediate metabolizer*, IM), aeglane metaboliseerija (*poor metabolizer*, PM) (Whirl-Carrillo et al., 2012). Kui ravimi, näiteks antidepressantide, lagundamises olulisi ensüüme kodeerivates geenides esinevad sellised variatsioonid, mis mõjutavad ensüümi aktiivsust, võivad tulemuseks olla ravimi kõrvaltoimed või ravi ebaefektiivsus (Zhou et al., 2017).

Tähtsamad 5 isoenüümi, mis on ravimite lagundamisel olulised on CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 (Tsütokroom P450 süsteemiga seotud raviminteraktsioonid | Ravimiamet). Antud uurimistöös raames on AD kasutamisel keskendunud CYP2C19 ja CYP2D6 metabolismi varieeruvusele, kuna antud ensüümid osalevad peamiselt AD ravimite metabolismis. Näiteks CYP2D6 substraadid on antidepressandid nagu amitriptüliin, tsitalopraam, klomipramiin, desipramiin jne. (Whirl-Carrillo et al., 2012; Owen et al., 2009). CYP2C19 on aga seotud näiteks tritsükliliste antidepressantide metaboliseerimisega (Whirl-Carrillo et al., 2012; Scott et al., 2012).

CYP2D6 geen on väga polümorfne, esineb üle 90 teadaoleva alleeli ehk geenivariandi ning tegemist on väga tähtsa farmakogeeniga, mis on seotud ligikaudu 25% sagedamini kasutatava ravimite metaboliseerimisega (Whirl-Carrillo et al., 2012; Owen et al., 2009). *CYP2D6* geenis võivad esineda nii üksiku nukleotiidi polümorfismid (*single nucleotide polymorphism*, SNP) kui ka esineda koopiaarvu muutused (*Copy Number Variation*, CNV), mille puhul osa piirkonnast on mitmekordistunud või kopeerimata jäetud ehk võivad esineda vastavalt nii duplikatsioonid kui ka deletsioonid (Jarvis et al., 2019). Mõnedel patsientidel on *CYP2D6* geenis kirjeldatud isegi 10 ja rohkem geenikoopiat (Jarvis et al., 2019). Duplikatsiooni tagajärg sõltub sellest, kas duplitseerunud on ülikiirelt, tavapäraselt, vahepealselt või aeglaselt metaboliseeriv alleel (Jarvis et al., 2019). *CYP2C19* on samuti väga tähtis farmakogeen, mis on oluline paljude kliiniliselt relevantsete ravimite ja ravimirühmade metaboliseerimises nagu näiteks AD, bensodiazepiinid, mefenütoonid, prootonpumba

inhibiitorites (proton pump inhibitors, PPI) ja trombotsüütide agregratsiooni pärssiva ravimi klopidooreelis (Whirl-Carrillo et al., 2012; Scott et al., 2012). Seega nii *CYP2D6* kui *CYP2C19* geeni koopiaarvu muutused võivad omada väga suurt mõju antidepressantide metabolismile ja sellega ravi toimimisele.

Uurimistöö eesmärk ja teema uurimise olulisus

Antud uurimistöö laiemaks eesmärgiks on uurida demograafiliste, ravimikasutusega seotud ning geneetiliste tegurite seoseid raviresistentse depressiooniga, keskendudes nendele depressiooni patsientidele, kes on saanud EKR ravi. Uurimistöös analüüsitakse, kas EKR ravi saanud depressiooni patsiendid erinevad teistest depressiooni patsientidest antidepressantide kasutamise mustrite, demograafiliste tunnuste, psühhiaatriliste komorbiidsuste ja antidepressantide metabolismis olulistest geenides esinevate koopiaarvude osas.

Peamised uurimisküsimused:

(1) Kas EKR ravi saanud depressiooni patsiendid erinevad teistest depressiooni patsientidest demograafiliste (sugu, sünniaasta, vanus esimese depressiooni diagnoosi ajal) tunnuste ja kaasuvate psühhiaatriliste haiguste suhtes?

(2) Millised on elektrikrampravi läbinud ja mitte läbinud depressiooni diagnoosiga indiviidide antidepressantide kasutamise mustrid

a. Kui palju on erinevaid antidepressante patsientidele kirjutatud?

b. Mitu korda on patsientidele antidepressante kirjutatud?

(3) Kas EKR ravi saanud depressiooni patsientidel esineb *CYP2D6* ja *CYP2C19* duplikatsioone ja deletsioone rohkem võrreldes depressiooni patsientidega, kes ei ole saanud EKR ravi?

See on oluline uurimisteema, sest hetkel teatud hulgale patsientidele AD ravi ei toimi ehk nad on ravile resistentsed, kuid põhjused selleks ei ole sageli teada. Lisaks võivad osadel patsientidel hoopis tekkida ravimitele toksilised kõrvaltoimed. Teatud juhtudel näeb depressiooni raviplaan ette, et kui varasemalt AD kasutamine ja/või psühhoteraapia ei ole andnud tulemusi suunatakse patsiendid edasi EKR sessioonidele. Selleks, et juba haiguse varases faasis oleks võimalik hinnata, kas patsiendil võib olla soodumus ravimiresistentsele depressioonivormile, on oluline uurida, miks üldse nende esialgne AD ravi ja/või psühhoteraapia ei toiminud.

Laiemalt on teema uurimine oluline, sest tuvastades põhjuseid, miks osadel patsientidel AD ravi ei toimi, on võimalik patsientidele pakkuda spetsiifilisemat ravi. Geenianalüüs

võimaldavad juba haiguse varases faasis ennustada, millisel patsiendil võib olla geneetiline eelsoodumus AD ravi resistentsele vormile ning milline võib olla bioloogia patsiendi sümptomite taga. See aga omakorda võimaldab tulevikus parandada tervishoiu süsteemi ja erinevate ravimite määramist patsientidele.

Metoodika

Valim

Antud uurimistöö valimiks on Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu (EGV) andmestik. EGV on populatsioonipõhine biopank, millega on hetkel liitunud üle 200 000 geenidoonori. Geenivaramuga liitumisel täitsid inimesed põhjaliku küsimustiku ning allkirjastasid ka laia informeeritud nõusoleku vormi. Andmed diagnooside, meditsiiniliste protseduuride ning ravimireseptide kohta saadakse pideva EGV andmestiku linkimise kaudu mitmete erinevate riiklike andmebaasidega (sh vähiregister, Eesti Haigekassa (EHK), surmaregister, TÜ Kliinikumi ning PERH-i andmebaas jt.). Uurimistöö valimiks on EGV andmestikust depressiooni diagnoosiga isikud, kes tuvastati RHK-10 diagnoosi andmete alusel kasutades koodi F32 ja F33 koos selle alamkoodidega. Antud töö analüüsi kaasati isikud, kellel oli rohkem kui üks depressiooni diagnoos, kokku 43 588 isikut. Vähemalt kahe depressiooni diagnoosi olemasolu tingimus oli seatud sellepärast, et üksik depressiooni diagnoosi ei pruugi viidata kliinilisele depressioonile, sest reeglina käib patsient ühe depressiooniepisoodi ajal mitmel visiidil ning uuendab ravimiresepte.

Fenotüübiandmed

Lisaks analüüsiti töös EGV indiviididele olemasolevaid erinevaid fenotüübiandmed. EHK andmetest analüüsiti uuringu valimi indiviidide diagnooside ja protseduuride andmeid, ravimireseptide andmeid koos nende väljakirjutamise ja ostu andmetega. Uurimistöös kasutatavad andmed hõlmavad perioodi 2004-2019.

Raviresistentne depressioon

Antud uurimistöös defineeriti raviresistentne depressioon vastavalt sellele, kas patsient on saanud EKR ravi või mitte, mis määrati kindlaks haigekassa andmetest EKR protseduuri koodi 7609 (EHK raviteenusekood, § 36.) alusel. Sellest valimist olid EKR ravi saanud 357 indiviidi. McDonald & Fochtman (2019) on kirjeldanud EKR kui ravimeetodit, mida kasutatakse erinevate psüühikahäirete puhul nagu raske depressioon, bipolaarsed meeloluhäired ja teatud skisofreenilised häired, juhul kui loetletud häirete raviks kasutatud teised ravimeetodid ei ole andnud tulemusi (McDonald & Fochtman, 2019). Seetõttu kasutati ka selles uurimistöös EKR protseduuri läbimist kui määravat tunnust raviresistentse depressiooni defineerimiseks.

Kaasuvad psühhiaatrilised haigused

Antud uurimistöös analüüsiti valimi indiviidide hulgas järgnevaid kaasuvaid psühhiaatriliste haiguste diagnoosigruppe: F5, F6, F10, F20, F21, F23, F25, F31, F40, F41, F42, F43, F60, F61 ja F62. Eelnevalt loetletud diagnoosid valiti välja selle tõttu, et neil on kas näidustatud samuti EKR ravi või on tegemist depressiooni komorbiidsete diagnoosidega (Kellner et al., 2020; Nordanskog et al., 2015; Fink, 2014; Licanin & Fisekovic, 2011; Hranov, 2007; Pollack, 2005; Masellis et al., 2003; Sartorius et al., 1996; Gorman, 1996).

Antidepressantide kasutamise mustrid

Käesoleva töö raames vaadati ka indiviidide antidepressantide kasutamise mustreid nii EKR ravi saanud kui mitte saanud indiviidide grupis. Uuriti milliseid ja kui palju antidepressantide retsepte olid valimi indiviidid välja ostnud ning, mis oli vanus esimese antidepressandi ostu ajal. Andmestikus esines ostuinfo järgnevatele antidepressantidele: sertraliin, tsitalopraam, bupropioon, mirtasapiin, amitriptüliin, paroksetiin, fluoksetiin, esitsitalopraam, agomelatiin, vortioksetiin, duloksetiin, trasodoon, venlafaksiin, tianeptiin, nortriptüliin, milnatsipraan, klomipramiin, imipramiin, fluvoksamiin, reboksetiin, moklobemiid. Antidepressantide kasutamist valimis ei analüüsitud toimeainepõhiselt vaid vaadati kõiki toimeaineid koos. Kogu valimis esines ka sellised patsiente, kes polnud teadaolevalt antidepressante välja ostnud (4777 inimest).

CYP2D6 ja CYP2C19 duplikatsioonid ja deletsioonid

EGVga liitunud indiviidid on genotüpiseeritud Tartu Ülikooli Genoomika instituudi tuumiklaboris, kasutades Illumina GSAv1.0, GSAv2.0, ja GSAv2.0_EST geenikiipe (Laisk et al., 2020). Geneetiliste andmetena kasutati uurimistöös EGVs juba olemasolevaid geeni koopiaarvude andmeid *CYP2D6* ja *CYP2C19* geenide kohta, mis on määratud tööriista *PennCNV* (PennCNV, s.a.) abil kasutades sisendina geenidoonorite genotüpiseerimisandmeid. Koopiaarvude andmed viidi kokku uuringuvalimi fenotüübiandmetega edasiseks andmeanalüüsiks.

Protseduur

Vastavalt seatud eesmärkidele kirjeldati analüüsitavat valimit, sh kajastades kaasuvaid psühhiaatrilisi diagnooside andmeid, EKR läbinud indiviidide ja mitte läbinud indiviidide AD ravimikasutuse mustreid. Esmalt uuriti, kas EKR ravi saanud depressiooni patsiendid erinevad teistest depressiooni patsientidest demograafiliste (sugu, sünniaasta, vanus esimese

depressiooni diagnoosi ajal) tunnuste ja kaasuvate psühhiaatriliste haiguste suhtes. Järgmisena võrreldi omavahel EKR läbinud ja EKR mitte läbinud depressiooni diagnoosiga patsientide AD kasutamise mustreid, täpsemalt, kui mitme erineva ravimi retsepte ja kui palju retsepte kokku on mõlemad grupid välja ostnud. Lisaks analüüsiti, kas on seos koopiaarvude muutuste esinemise *CYP2C19* ja *CYP2D6* geenides ja EKR läbimise vahel. Uuriti eraldi duplikatsioonide ja deletsioonide esinemist. Kasutades saadud andmeid viidi läbi logistilise regressiooni analüüs kohandades mudelit ka sünniaasta ja soo suhtes.

Andmed puhastati programmiga Excel ja andmeanalüüs viidi läbi programmiga JASP 0.15.0.0. Püstitatud uurimisküsimusi testiti logistilise regressioonanalüüsi abil. Selleks, et olla kindel, et on võimalik läbi viia logistilist regressioonanalüüsi tuli vaadata, et kõik eeldused selleks on täidetud. Esiteks vaatluste sõltumatus, mis antud andmete puhul on täidetud, sest tegemist on populatsioonipõhise valimiga. Teiseks peab olema vähemalt üks või mitu sõltumatut muutujat, kas siis pidevad või diskreetsed, mis nende andmete puhul on samuti tagatud. Kolmandaks peab sõltuv muutuja olema dihhotoomne.

Analüüsides vaadeldi sõltuva muutujana EKR ravi esinemist (1= ravi saanud, 0= ravi mitte saanud). Sõltumatuks muutujaks lisaks sünniaastale ja soole oli esimese hüpoteesi korral pidev muutuja, mis kirjeldab erinevate F diagnooside esinemise hulka. Teise hüpoteesi korral oli esimese mudeli korral sõltumatuks muutujaks pideva tunnuseks AD ravimite ostude arv ja teise mudeli korral ostetud erinevate AD ravimite arv. Kolmanda hüpoteesi korral oli sõltumatuks muutujaks esiteks duplikatsioonide esinemine *CYP2C19* või *CYP2D6* geenid (1= duplikatsioon esines, 0= ei esinenud) ja teisel juhul sama deletsioonide korral. Kõigis analüüsides oli statistilise olulisuse hindamise nivoo $p < 0,05$ ning usaldusnivoo 95%.

Tulemused

Valimi kirjeldus

Antud uurimistöö analüütiline valim oli 43 588 isikut, kellel esines >1 depressiooni diagnoosi. Naisi oli uuritavas andmestikus 76,4% ehk 33 311 isikut ning mehi oli 23,6% ehk 10 277 isikut. Indiviidide aritmeetiline keskmine vanus depressiooni esimese diagnoosi ajal oli 41,7 aastat. Kõige noorema depressiooni diagnoosi saaja sünniaasta on 2001 ja kõige vanema depressiooni diagnoosi saaja sünniaasta on 1910. Lisaks depressiooni diagnoosile esines 43 588 isikust 28 750 isikul ka mõni muu uuritavast F (kategooria) diagnoosist (tabel 2).

Tabel 2 *Andmestiku karakteristikud kogu valimi, EKR läbinud patsientide ja EKR mitte läbinud patsientide kohta.*

karakteristikud	Kogu valim (n=43588)				EKR läbinud (n=357)				EKR mitte läbinud (n=43231)			
	n		%		n		%		n		%	
	valim	kesk.	min	max	valim	kesk.	min	max	valim	kesk.	min	max
naine	33311		76,4		261		73,1		33050		76,4	
mees	10277		23,6		96		26,9		10181		23,6	
Inimese sünniaasta	43588	1967,5	1910	2001	357	1969,8	1931	2001	43231	1967,5	1910	2001
Vanus esimese depressiooni diagnoosi ajal	43588	41,7	6	101	357	38,0	14	77	43231	41,7	6	101
Kaasuvate psühhiaatriliste haiguste arv	43588	1,9	0	40	357	6,7	0	40	43231	1,9	0	30
Välja ostetud AD retseptid	38811	22,6	1	445	351	66,9	1	332	38460	22,2	1	445
Vanus esimese AD ostu ajal	38811	41,6	4	98	351	38,0	10	77	38460	41,6	4	98
Mitu erinevat AD ravimit on indiviid ostnud	38811	2,6	1	17	351	5,3	1	16	38460	2,6	1	17
Vanus esimese EKR ajal					357	41,8	15	78				
EKR kordade arv					357	12,3	1	109				
Ostetud AD arv enne esimest EKR sessiooni					357	23,4	0	192				

Märkus. EKR – elekterkrampravi, AD – antidepressandid, kesk. - Aritmeetiline keskmine, min - miinimum, max – maksimum.

Uurimisküsimus 1: Kas EKR ravi saanud depressiooni patsiendid erinevad teistest depressiooni patsientidest demograafiliste (sugu, vanus esimese depressiooni diagnoosi ajal) tunnuste ja kaasuvate psühhiaatriliste haiguste suhtes?

Nendest, kes pole EKR ravi saanud on 76,4% (33 050 isikut) naised ja 23,6% (10 181 isikut) mehed. EKR ravi mitte saanud indiviid on keskmiselt 41,7 aastat vana esimese depressiooni diagnoosi ajal. Andmestikus oli 357 isikut, kes olid saanud EKR vähemalt ühel korral (tabel 2). Kõige noorem EKR ravi saaja oli 15 aastat ja kõige vanem 78 aastat vana (tabel 2). Keskmine EKR ravi saanud patsientide vanus esimese depressiooni diagnoosi ja ka AD

ravimi ostu ajal oli 38 aastat. EKR sessiooni läbinutest 73,1% (261 isikut) olid naised ning 26,9% (96 isikut) mehed. Üks indiviid oli saanud EKR ravi 109 korda (tabel 2).

Esimesele uurimisküsimusele vastamiseks viidi läbi logistiline regressioonanalüüs, et analüüsida, kas EKR läbinud patsiendid erinevad EKR mitte saanud patsientidest soo ja vanuse suhtes esimese depressiooni diagnoosi ajal. Mudel oli statistiliselt oluline $\chi^2(43\ 584) = 59,9$, $p < 0,001$, mudel kirjeldab 0,1% (Nagelkerke $R^2 = 0,001$ ja Cox & Snell $R^2 = 0,001$) ehk väikse osa varieeruvusest. Analüüsi tulemusena järeldus, et inimese soo ja EKR ravi saamise vahel ei ole statistiliselt oluline seos, šansside suhe ehk OR (*odds ratio*) = 0,8, $p = 0,103$ (tabel 3). Samuti järeldus analüüsi tulemusena, et mida vanem on patsient esimese depressiooni diagnoosi ajal, seda väiksem on tõenäosus saada EKR ravi, OR = 0,9, $p < 0,001$ (tabel 3).

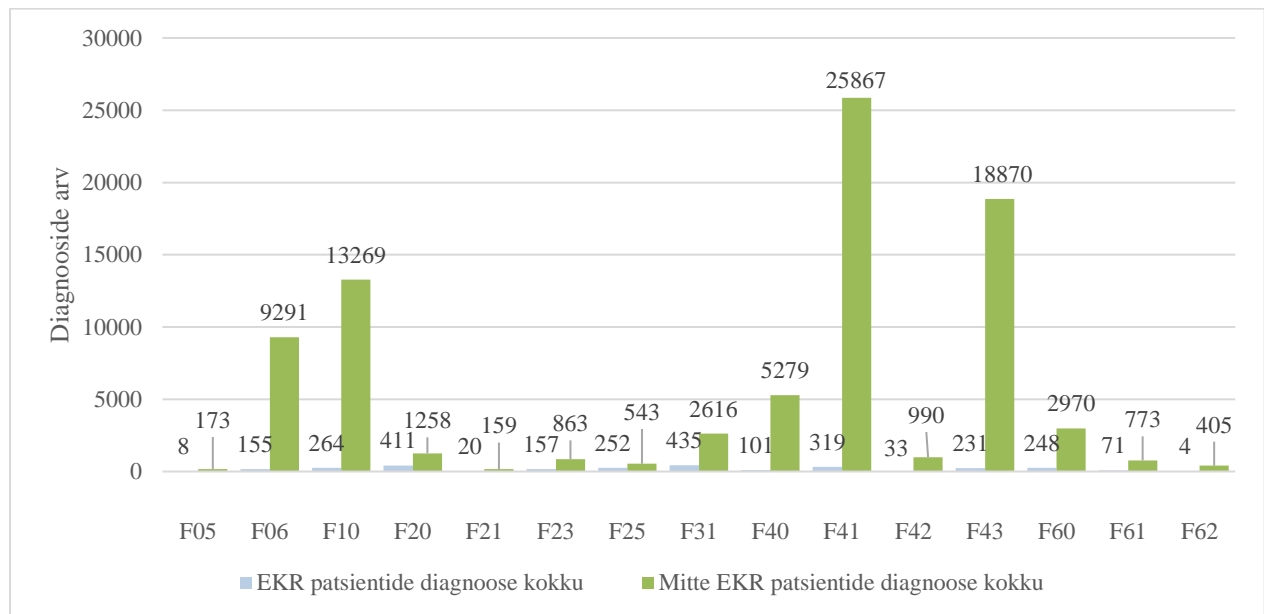
Indiviide, kellel esines lisaks F32 ja F33 diagnoosile veel mõni muu uuritavast F kategooria diagnoosist oli 28 750 isikut. Patsiente, kellel ei esinenud ühtki muud kategooria F diagnoosi oli kogu andmestikust 34,0% ehk 14 838 isikut. Kokku esines 207 erinevat F diagnoosi, mis polnud F32 või F33.

EKR ravi saanud patsientidest ($n = 357$) ei olnud ühtegi F grupi diagnoosi 3% ehk 11 isikul. EKR läbinud patsientide seas esines kaasuvatest diagnoosidest kõige rohkem F31 (bipolaarne meeleoluhäire, $n = 435$), F20 (Skisofreenia, skisotüüpsed ja luululised häired, $n = 411$), F41 (muud ärevushäired, $n = 319$), F10 (alkoholi tarvitamisest tingitud psüühika- ja käitumis-häired, $n = 264$) ning F25 (skisoafektiivsed häired, $n = 252$). EKR patsientide seas esinenud kaasuvate psühhiaatriliste haiguste diagnoosid ning nende hulk on välja toodud joonisel 1.

EKR ravi mitte läbinud patsientidest ei esinenud 34% ehk 14 827 indiviidil mõnda kaasuvat psühhiaatrilise haiguse diagnoosi. EKR ravi mitte saanud indiviididel esines kõige rohkem kaasuvatest diagnoosidest F41 (muud ärevushäired, $n = 25\ 867$), F43 (rasked stressireaktsioonid ja kohanemishäired, $n = 18\ 870$), F10 (alkoholi tarvitamisest tingitud psüühika- ja käitumis-häired, $n = 13\ 269$), F06 (muud psüühikahäired ajukahjustusest, -düsfunktsioonist või somaatilisest haigusest, $n = 9291$) ning F40 (foobsed ärevushäired e. foobiad, $n = 5279$). EKR mitte läbinud patsientide seas esinenud kaasuvate psühhiaatriliste haiguste diagnoosid ning nende hulk on välja toodud joonisel 1.

Esimese uurimisküsimuse teise osale vastamiseks viidi läbi logistiline regressioonanalüüs, et testida, kas EKR läbinud patsiendid erinevad EKR mitte saanud patsientidest kaasuvate psühhiaatriliste haiguste suhtes. Mudel kohandati soo ja indiviidi sünniaasta suhtes. Mudel oli statistiliselt oluline $\chi^2(43\ 584) = 597,8$ ja $p < .001$, mudel kirjeldab ära 1,4% varieeruvusest (Nagelkerke $R^2 = 0,014$ ja Cox & Snell $R^2 = 0,014$). Kaasuvate

psühhiaatriliste haiguste olemasolul on EKR ravi saamise tõenäosus suurem (OR=1,3 CI [0,3, 0,3], $p < .001$) (tabel 3).



Joonis 1. EKR läbinud ja mitte läbinud depressiooni diagnoosiga patsientide kaasuvate psühhiaatriliste diagnooside arv

Märkus. Diagnoosid on märgitud RHK lühenditega (F05, F06, F10 jne).

Tabel 3. EKR läbimise seos demograafiliste tegurite (Mudel 1) ja kaasuvate psühhiaatriliste haiguste arvuga (Mudel 2).

	Mudel 1		Mudel 2	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Sünniaasta	0,932 [-0,1, -0,05]	<,001	1,010 [0,002, 0,02]	0,009
Sugu	0,822 [-0,4, 0,04]	0,103	1,222 [-0,06, 0,5]	0,124
Vanus esimese depressiooni diagnoosi ajal	0,916 [-0,1, -0,06]	<,001	–	–
Kaasuvate psühhiaatriliste haiguste arv	–	–	1,319 [0,3, 0,3]	<,001

Märkus. Mudel 1 – EKR läbimise tõenäosus (OR) uurimisküsimusele vastamiseks läbi viidud logistilise regressiooni analüüs inimese soo ja esimese depressiooni diagnoosi kohta. Mudel 2 – EKR läbimise tõenäosus (OR) uurimisküsimusele vastamiseks läbi viidud logistilise regressiooni analüüs kaasuvate psühhiaatriliste haiguste diagnooside kohta. OR – šansside suhe (*odds ratio*); CI – usaldusvahemik (*confidence interval*).

Uurimisküsimus 2. Millised on elektrikrampravi läbinud ja mitte läbinud depressiooni diagnoosiga indiviidide antidepressantide kasutamise mustrid (kui palju on erinevaid antidepressante patsientidele kirjutatud ning kui mitu korda on patsientidele antidepressante kirjutatud)?

Kokkuvõttes on 38 811 depressiooni diagnoosiga isikut välja ostnud AD ravimid, seega 4777 depressiooni diagnoosiga isikut ei ole praeguste andmete alusel AD ravimeid välja ostnud (tabel 2). Indiviide, kes ei ole EKR ravi läbinud, aga on ostnud AD ravimeid, on valimis 38 460 (tabel 2). EKR ravi mitte saanud indiviidid on keskmiselt ostnud AD ravimeid 22,2 korda (tabel 2). Keskmiselt on EKR ravi mitte läbinud indiviidid ostnud välja 2,6 erinevat AD ravimit (tabel 2). Keskmise vanus esmakordselt AD ravimite välja ostmisel on 41,6 aastat nende patsientide puhul, kes pole EKR ravi saanud (tabel 2). Kõige noorem EKR ravi mitte saanud indiviid on AD ravimi ostu ajal olnud 4 aastat vana ning kõige vanem 98 aastat vana (tabel 2). EKR ravi mitte läbinud patsientide poolt osteti järgnevaid erinevaid AD ravimeid: estsitalopraami 18 354, fluoksetiini 9162, sertraliini 9113, mirtasapiini 8693 ja tianeptiini 8244 patsiendi poolt (joonis 2).

EKR läbinud patsientidest on AD ravimi välja ostnud 351 isikut, kuuetele indiviidile pole kas AD ravi määratud või pole inimene ravimeid välja ostnud. Kõige rohkem on AD ravimit välja ostnud depressiooni diagnoosiga EKR ravi saanud patsient 332 korral. Keskmiselt on EKR ravi saanud patsientidest ostnud AD ravimit välja 66,9 korda, mis on kolm korda rohkem ravimeid, kui EKR ravi mitte saanud patsiendid. EKR ravi saanud patsiendid on keskmiselt ostnud välja 5,3 erinevat AD ravimit, mis on kaks korda rohkem kui EKR mitte läbinud patsiendid. Enne EKR saamist on EKR ravi läbinud patsiendid ostnud välja AD ravimit keskmiselt 23,4 korda. EKR läbinud patsientide keskmine vanus esmakordselt AD ravimite välja ostmisel on 38 aastat, mis on kolme aasta võrra varem kui EKRi mitte läbinud indiviididel. EKR ravi läbinud patsiendid ostsid kõige rohkem välja järgnevaid AD ravimeid: venlafaksiini 215, mitrasapiini 206, estsitalopraami 190, sertraliini 174 ja fluoksetiini 152 patsiendi poolt (joonis 2).

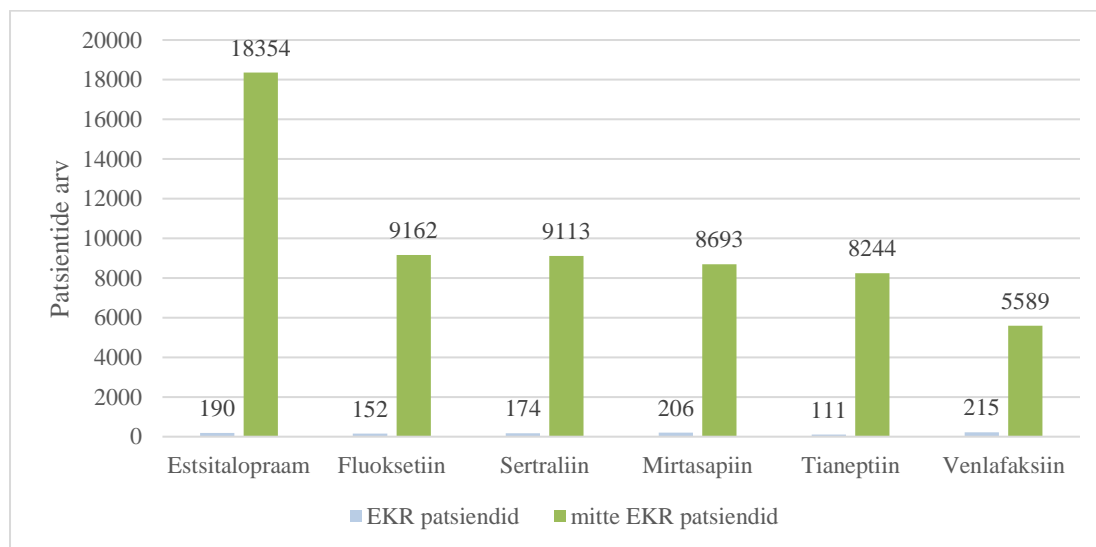
Teisele uurimisküsimusele vastamiseks viidi läbi logistiline regressioonanalüüs et vaadata, kas EKR läbinud patsiendid erinevad EKR mitte saanud patsientidest AD ravimite välja ostmise suhtes. Mudel 1 on statistiliselt oluline $\chi^2(43\ 584) = 386,8$ $p < 0.001$ ning mudel kirjeldab ära 0,9% (Nagelkerke R^2 0,009 ja Cox & Snell R^2 0,009) varieeruvusest. AD ravimite välja ostmine tõstab tõenäosust saada EKR ravi (OR=1,02 CI [0,02, 0,02], $p < .001$) (tabel 4).

Ka mudel 2 on statistiliselt oluline $\chi^2(43\ 584) = 523,1$, $p < 0,001$ ning kirjeldab ära 1,2% (Nagelkerke R^2 0,012 ja Cox & Snell R^2 0,012) varieeruvusest. Analüüsi tulemusest selgus, et mida rohkem on indiviid ostnud erinevaid AD ravimeid, seda suurem on tõenäosus saada EKR ravi (OR=1,5, CI [0,4, 0,4], $p < 0,001$) (tabel 4).

Tabel 4. EKR läbimise seosed antidepressantide kasutamise muustritega.

	Mudel 1		Mudel 2	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Sünniaasta	1,016 [0,008, 0,02]	<,001	1,012 [0,005, 0,02]	<,001
Sugu	0,823 [-0,4, 0,05]	0,115	0,798 [-0,5, -0,02]	0,066
AD ostude arv	1,019 [0,02, 0,02]	<,001	–	–
Erinevate ostetud AD arv	–	–	1,516 [0,4, 0,4]	<,001

Märkus. Mudel 1 – EKR läbimise tõenäosus (OR) uurimisküsimusele vastamiseks läbi viidud logistilise regressiooni analüüs AD ravimite välja ostmise kohta. Mudel 2 – EKR läbimise tõenäosuse (OR) uurimisküsimusele vastamiseks läbi viidud logistilise regressiooni analüüs erinevate AD ravimite välja ostmise kohta. OR – šansside suhe (*odds ratio*); CI – usaldusvahemik (*confidence interval*).



Joonis 2. Kui palju EKR läbinud ja mitte läbinud patsientide poolt on ostetud erinevaid AD ravimeid.

Märkus. Patsientide arv tähendab antud joonisel seda, kui mitu erinevat patsienti on seda ravimit välja ostnud.

Uurimisküsimus 3. Kas EKR ravi saanud depressiooni patsientidel esineb CYP2D6 ja CYP2C19 duplikatsioone ja deletsioone võrreldes depressiooni patsientidega, kes ei ole saanud EKR ravi?

Uuringu valimisse kaasatud depressiooni patsientidel esines *CYP2D6* deletsiooni 1,4%-1 (n=606) ja duplikatsiooni 1,6%-1 (n=707) indiviididest. *CYP2C19* deletsiooni esines 0,7% ehk 304 isikul ning *CYP2C19* duplikatsiooni esines 0,002% ehk ühel isikul. EKR ravi saanud patsientidel esines deletsioon kas *CYP2D6* või *CYP2C19* geenis 5 (1,4%) isikul ja duplikatsioon *CYP2D6* või *CYP2C19* geenis 3 (0,8%) isikul. EKR ravi mitte saanud patsientidel esines deletsioon kas *CYP2D6* või *CYP2C19* geenis 905 (2,1%) isikul ja duplikatsioon *CYP2D6* või *CYP2C19* geenis 705 (1,6%) isikul.

Kolmandale uurimisküsimusele vastamiseks viidi läbi logistiline regressioonanalüüs, et vaadata, kas *CYP2D6/CYP2C19* duplikatsioonide või deletsioonide esinemine ennustab EKR ravi saamist. Mudelid on statistiliselt olulised: Mudel 1 (duplikatsioonide esinemine *CYP2D6/CYP2C19*) $\chi^2(43\ 584) = 10,5$, $p=0,015$ ning kirjeldab ära väikse osa varieeruvusest 0,02% (Nagelkerke R^2 0,0002 ja Cox & Snell R^2 0,0002); Mudel 2 (deletsioonide esinemine *CYP2D6/CYP2C19*) $\chi^2(43\ 584) = 9,6$, $p=0,022$ ja kirjeldab ära väikse osa varieeruvusest 0,02% (Nagelkerke R^2 0,0002 ja Cox & Snell R^2 0,0002). Analüüs viitab, et *CYP2D6/CYP2C19* deletsioonide esinemine vähendab tõenäosust saada EKR ravi (OR=0,67, CI [-34,3, -8,4], $p=0,376$) (tabel 5), kuid see nähtud seos ei osutunud statistiliselt oluliseks. Sama järeldus *CYP2D6/CYP2C19* duplikatsioonide puhul, esinemine vähendab tõenäosus saada EKR ravi (OR=0,501, CI [-1,8, 0,4], $p=0,235$) (tabel 5), kuid tegemist ei ole statistiliselt olulise seosega (tabel 5).

Tabel 5. EKR läbimise seosed CYP2D6/CYP2C19 duplikatsioonide ja CYP2D6/CYP2C19 deletsioonidega

	Mudel 1		Mudel 2	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Sünniaasta	1,009 [0,002, 0,02]	0,011	1,009 [0,002, 0,02]	0,011
Sugu	0,848 [-0,4, 0,1]	0,170	0,857 [-0,4, 0,1]	0,200
Dup CYP2D6 või CYP2C19 geenis	0,501 [-1,8, 0,4]	0,235	–	–
Del. CYP2D6 või CYP2C19 geenis	–	–	0,670 [-34,3, -8,4]	0,376

Märkus. Mudel 1 – EKR läbimise tõenäosus (OR) uurimisküsimusele vastamiseks läbi viidud logistilise regressiooni analüüs CYP2D6/CYP2C19 duplikatsioonide esinemise kohta. Mudel 2 – EKR läbimise tõenäosus (OR) uurimisküsimusele vastamiseks läbi viidud logistilise regressiooni analüüs CYP2D6/CYP2C19 deletsioonide esinemise kohta. OR – šansside suhe, odds ratio; CI – usaldusvahemik (*confidence interval*). Deletsioon lühend – del., Duplikatsioon lühend – dup.

Arutelu

Antud uurimistöö eesmärk oli vastata kolmele uurimisküsimusele: (1) Kas EKR ravi saanud depressiooni patsiendid erinevad teistest depressiooni patsientidest demograafiliste (sugu, vanus) tunnuste ja kaasuvate psühhiaatriliste haiguste suhtes?; (2) Millised on elektrikrampravi läbinud ja mitte läbinud depressiooni diagnoosiga indiviidide AD kasutamise mustrid (kui palju on erinevaid antidepressante patsientidele kirjutatud ning kui mitu korda on patsientidele antidepressante kirjutatud)? (3) Kas EKR ravi saanud depressiooni patsientidel esineb rohkem *CYP2D6*, *CYP2C19* geeni duplikatsioone ja deletsioone võrreldes depressiooni patsientidega, kes ei ole saanud EKR ravi?

Valitud uurimisküsimused esitati, et uurida raviresistentse depressiooniga seotud tegureid. Uurimistöö käigus hinnati, kas EKR ravi saanud patsiendid, ehk tõenäoliselt raviresistentsed indiviidid, erinevad teistest depressiooni patsientidest soo ja vanus tunnuste ja/või psühhiaatriliste haiguste suhtes. Tulemustest selgus, et EKR ravi saanud patsiendid ei erine EKR ravi mitte saanud indiviididest soo poolest, kuid esineb statistiliselt oluline erinevus vanuse suhtes esimese depressiooni diagnoosi ajal ning kaasuvate psühhiaatriliste haiguste osas. Lisaks leiti, et EKR läbinud patsiendid ja EKR mitte saanud patsiendid erinesid AD kasutamise mustrite osas, eeskätt selle osas kui palju erinevaid AD ravimeid kumbki grupp välja ostnud on. Viimaseks analüüsi, kas EKR ravi saanud patsientidel esineb rohkem *CYP2D6* ja *CYP2C19* geenides duplikatsioone ja deletsioone võrreldes patsientidega, kes pole saanud EKR ravi. Tulemustest järeldus, et erinevust ei esine.

EKR ravi saanud depressiooni patsiendid ja EKR mitte läbinud depressiooni patsiendid

Uuring näitas, et EKR ravi saanud depressiooni patsiendid ja EKR mitte saanud patsiendid ei erinenud omavahel soo osas. Varasemates uurimustes on näidatud, et naiste seas esineb depressiooni ligikaudu kaks korda rohkem kui meestel (Schuch et al., 2014, Picco et al., 2017). Varasemad uuringud on näidanud samas aga vastuolulisi tulemusi. Huang et al., (2020) uurimuses leiti, et TRD tekkimine on naistel suurema tõenäosusega kui meestel. Põhjus, miks tulemused erineda võivad, võib tuleneda sellest, et analüüside läbiviimiseks kasutati teistsuguseid analüüse või erineda võis ka valimi suurus.

Uurimistöö raames on võimalik välja tuua erinevus vanuse osas kahe grupi vahel. EKR ravi saanud grupi keskmine vanus esimese depressiooni diagnoosi ajal oli 38 aastat ning EKR ravi mitte saanud grupi keskmine vanus esimese depressiooni diagnoosi ajal oli 41,7 aastat.

Samuti näitas logistiline regressioonanalüüs, et vanusel on statistiliselt oluline $p < 0,001$ seos EKR ravi esinemisega. Mida noorem on inimene esimese depressiooni diagnoosi ajal, seda suurem on tõenäosus saada EKR ravi, mistõttu võib ka olla tegemist raviresistentse depressiooni vormiga. Põhjus võib olla selles, et EKR ravi saanud grupis olevad patsiendid on depressiooni diagnoosi saanud nooremana ning seetõttu on suurem tõenäosus, et ühe ravi variandina jõutakse ka EKR meetodini. Ilmselt on enne EKR läbimist proovitud patsiente ravida teiste ravimeetoditega (farmakoterapia, psühhoteraapia jne), mis ei ole tulemust andnud (McDonald & Fochtmann, 2019). Samas on Balestri et al., (2016) artiklis leiti, et RRD-d võib ennustada kõrgem vanus, mis on käesoleva uuringu tulemustega vastuoluline, sest selles uuringus oli EKR-iga seotud noorem vanus. Samas lähevad käesoleva töö tulemused kokku varasemalt tehtud raviresistentse depressiooni uuringute tulemustega, kus järeldub, et nooremalt saadud depressiooni diagnoos mõjutab EKR ravi saamist (Lin et al., 2020; Güney et al., 2020; O'Connor et al., 2001). Põhjus võib olla selles, et EKR kui ravimeetod on viimastel aastatel/aastakümnetel muutunud ohutumaks ravimeetodiks (Baghai & Möller, 2008), mistõttu kasutatakse seda ravimeetodit viimastel aastatel rohkem. Samuti võib põhjuseks olla ka see, et nooremad inimesed julgevad vaimse tervise probleemidega pöörduda varakumalt ja rohkem arstide poole, mistõttu võib neil olla ka suurem tõenäosus saada EKR ravi. Põhjus, miks depressioon varem avaldub võib olla seotud ka inimese suurema geneetilise eelsoodumusega (Harder et al., 2022).

EKR ravi läbinud patsiendid erinevad EKR ravi mitte saanud patsientidest ka kaasuvate psühhiaatriliste haiguste suhtes. EKR läbinud patsientidel esines kaasuvatest haigustest kõige rohkem F31 (bipolaarne meeleoluhäire, koos aladiagnoosidega) diagnoosi samas aga EKR mitte läbinud patsientidel esines kõige rohkem F41 (koos aladiagnoosidega) diagnoosi. Selle erinevuse põhjuseks võib olla see, et F41 ehk muude ärevushäirete diagnoos on elanikkonnas populaarsem kui F31 diagnoosi esinemine (Ströhle et al., 2018). Lisaks näitas logistiline regressioonanalüüs seda, et mida rohkem on inimesel diagnoositud kaasuvaid psühhiaatrilisi haigusi, seda suurem on ka tõenäosus saada EKR ravi. Sellised tulemused on kooskõlas varasemate uuringutega, mis näitavad, et kui patsiendile on lisaks depressioonile diagnoositud veel mõni psühhiaatriline haigus (näiteks bipolaarne meeleoluhäire või skisoafektiivne häire) siis võib olla ka suurem tõenäosus, et patsiendile määratakse EKR ravi (Nuñez et al., 2018; McDonald & Fochtmann, 2019; Luccarelli et al., 2020; Huang et al., 2020).

EKR läbinud ja mitte läbinud depressiooni diagnoosiga indiviidide AD kasutamise mustrid

EKR läbinud depressiooni diagnoosiga indiviidide AD kasutamise mustrite analüüs näitas, et mida rohkem on indiviidid AD ravimeid välja ostnud seda suurem on tõenäosus saada EKR ravi. Lisaks näitas ka logistiline regressioonanalüüs seda, et mida rohkem erinevaid AD ravimeid ostetakse (kuni 17 erinevat ravimit) seda suurem on tõenäosus EKR ravi saamiseks. Sellist tulemust võib põhjendada sellega, et EKR ravimeetodit kasutatakse erinevate psüühikahäirete puhul nagu raske depressioon, bipolaarsed meeloluhäired ja teatud skisofreenilised häired hilisemas ravietapis, juhul kui loetletud häirete raviks kasutatud teised ravimeetodid ei ole andnud tulemusi (McDonald & Fochtmann, 2019). Tulemustest on võimalik näha, et F31 diagnoos ehk bipolaarne meeleoluhäire on EKR ravi saanute hulgas kõige sagedasem kaasuv psühhiaatriline haigus. Seda on ka varasemalt näidatud, et depressioon ja bipolaarne meeleoluhäire on komorbiidsed (Krishnan, 2005; McDonald & Fochtmann, 2019), mille põhjuseks võin olla geneetiline kattuvus depressiooni ja teiste psühhiaatriliste haiguste vahel (Fabbri et al., 2020; Kendall et al., 2021; Murray et al., 2021). Samuti järeldub analüüsitud andmetest, et EKR ravi läbinud indiviidid olid enne EKR algust proovinud mitmeid AD ravimeid, mis võib viidata depressiooni raviresistentsusele.

EKR ravi saanud või mitte saanud depressiooni patsientide CYP2D6 ja CYP2C19 duplikatsioonid ja deletsioonid

Uurimisküsimusele vastamiseks viidi läbi logistiline regressioonanalüüs, et vaadata kas *CYP2D6/CYP2C19* deletsioonide või *CYP2D6/CYP2C19* duplikatsioonide olemasolu ennustab EKR ravi saamist. Tulemused ei olnud statistiliselt olulised, millest võib järeldada, et *CYP2D6* ja *CYP2C19* deletsioonide/duplikatsioonide esinemine ei ole seotud EKR ravi saamisega. Samas võib tulemuste ebaolulisus tuleneda EKR valimi piiratud suurusest. EKR grupis esines *CYP2D6* ja *CYP2C19* deletsioone/duplikatsioone kokku vaid kaheksal patsiendil, mis võib olla liiga väike, et ennustada mõju EKR ravi saamisele. Ei saa välistada, et tulemused võivad olla ka statistiliselt ebaolulised, sest puudub seos *CYP2D6* ja *CYP2C19* deletsioonide/duplikatsioonide esinemise ja EKR ravi saamise vahel. Samuti võib olla põhjus selles, et ainult koos teiste geneetiliste muutustega *CYP2D6* ja *CYP2C19* geenides võib tuvastada mõju EKR ravi esinemisele. Täpsemate järelduste tegemiseks vajab see küsimus veel edasisi uuringuid suurematel valimitel.

Uurimistöö piirangud, tugevused ja tulevikuperspektiivid

Uurimistöö tugevused

Töö tugevustena saab välja tuua andmestiku suuruse. Üldpopulatsioonist võetud andmed annavad viiteid kogu Eesti populatsiooni kohta. Sarnaseid varasemaid uuringuid, mis analüüsivad Eesti populatsiooni, on siamaani tehtud vähe, mistõttu on oluline antud teema uurimist jätkata. Lisaks saab töö tugevusena välja tuua, et uurimistöös kasutatud andmed pärinevad suurtest riiklikest andmebaasidest ning tänu sellele on valim suurem kui näiteks üksikutel kliinilistel uuringutel. Uurimistöös kasutavad diagnoosid on diagnoositud oma ala spetsialistide poolt (arstid), mis tähendab, et patsiendid pole enda diagnoose ning ravimikasutust ise raporteerinud ning sellega seoses puudub eneserapoteeritud andmete kasutamisega kaasnev võimalik vastamiskalle.

Uurimistöö piirangud

Antud uurimistöö puuduste osas saab välja tuua mõned asjaolud, mille tõttu tuleks saadud tulemustesse osaliselt suhtuda kriitiliselt. Esiteks, väike valim *CYP2D6* ja *CYP2C19* deletsioonide/duplikatsioonidega isikuid, mis võis mõjutada statistilist võimsust. Suurem valim võimaldaks leida ka väiksema efektiga seoseid ning teha ka põhjalikumaid analüüse erinevate hariduslike ja/või sotsiokultuuriliste tunnuste suhtes. Antud uurimistöö üheks puuduseks on, et ei ole ka arvesse võetud sotsiaalseid, elustiili või näiteks hariduslikke faktoreid, mis võivad olla kaastegurid depressiooni kujunemisel (Bembnowska & Joško-Ochojska, 2015; Kessler & Bromet, 2013). Lisaks saab puudusena välja tuua ka AD kasutuse analüüsi, kus lisaks kõiki AD ravimeid koos vaatamisele võiks viia läbi ka eraldi analüüsi toimeainete põhised. Töö nõrkuseks on ka asjaolu, et geneetiliste andmete analüüsi korral võeti arvesse ainult koopiarvu muutuste esinemist, aga ka teised geneetilised variatsioonid antidepressante metaboliseerivates geenides võivad mõjutada depressiooni ravi tulemust.

Uurimistöö tulevikuperspektiivid

Tulevikuperspektiivis tuleks järgnevates uurimistöödes kindlasti arvestada sellega, et valim EKR saanute kohta võiks olla suurem selleks, et teha usaldusväärsemaid järeldusi EKR ja AD kasutamise muustrite kohta. Samuti saaks järgnevates töödes vaadata AD ravimite gruppe ka toimeainepõhiselt, mitte kõiki ravimite gruppe korraga. Selline analüüs võimaldaks teha oletusi AD ravimite toimeainepõhisuse kohta. Lisaks võiks olla valim suurem ka antidepressantide metaboliseerimist mõjutavate geenivariantide osas. See võimaldaks

täpsemini uurida seda, kuidas AD metaboliseerimist mõjutavad geenivariandid on seotud AD kasutamise muustritega. Antud uurimistöö raames on vaadatud ainult *CYP2D6* ja *CYP2C19* geenides koopiaarvumuutuste esinemist aga tegelikult esineb mõlemas geenis erinevaid geneetilisi variatsioone, mis mõjutavad AD ravimite metaboliseerimist. Tulevikus oleks mõistlik vaadata kõiki uuritud geenides esinevaid muutusi. Antud uurimistööst oleks tulevikus kasu ka haiguse kulu ennustamiseks juba haiguse varajases faasis, kui on paremini teada nii demograafilised kui ka geneetilised riskitegurid.

Kokkuvõte

Käesoleva uurimistöö raames vaadati erinevaid aspekte, mis võivad olla seotud EKR ravi saamisega depressioonipatsientidel. Uuriti nii sugu, vanust esimese depressiooni diagnoosi ajal, kaasuvaid haiguseid, AD kasutamise mustreid kui ka *CYP2D6* ja *CYP2C19* deletsioonide/duplikatsioonide esinemist. Need tulemused on aluseks uutele uuringutele, mis võivad aidata kaasa depressiooni kui haiguse edukamale ravile.

Uuringu eetiline külg ja autori panus

Uuringu eetiline külg

Kõik uuringus kasutatavad andmed on pseudonümiseeritud st. kõik isikuandmed on eemaldatud ning asendatud juhusliku uuringukoodi ehk pseudonüümiga. Lisaks on kõik TÜ EGV andmed saadud vabatahtlikkuse alusel. Kõik geenidoonorid on liitumisel allkirjastanud informeeritud nõusoleku vormi, millega on nad nõustunud oma andmete kasutamisega teadusuuringutes ning ka nende kohta päringute tegemisega riiklikesse andmebaasidesse. Projektil on ka eetikakomitee luba Eesti Bioetika ja Inimuurinugte Nõukogult (luba nr1.1-12/1277).

Autori panus

Autori panus antud uurimistöö raames on mitmekülgne. Autor on uurimistöö raames kokku viinud erinevate andmekogude andmed näiteks TÜ EGV ja EHK andmekogud. Kuigi autor ise ei ole andmete kogumist teostanud, viis ta ise läbi andmeanalüüsi olemasolevate andmete põhjal. Uurimistöö autor vastab seotud uurimistöö küsimustele.. Lisaks kirjutab autor valmis uurimistöö, milles kajastab läbi viidud uurimuse tulemusi ning tegi järeldusi vastavalt saadud tulemustele.

Kasutatud kirjandus

- Baghai, T. C., & Möller, H.-J. (2008). Electroconvulsive therapy and its different indications. *Dialogues in Clinical Neuroscience, 10*(1), 105–117.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.1/tcbaghai>
- Balestri, M., Calati, R., Souery, D., Kautzky, A., Kasper, S., Montgomery, S., Zohar, J., Mendlewicz, J., & Serretti, A. (2016). Socio-demographic and clinical predictors of treatment resistant depression: A prospective European multicenter study. *Journal of Affective Disorders, 189*, 224–232. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.033>
- Bembnowska, M., & Joško-Ochojska, J. (2015). What causes depression in adults? *Polish Journal of Public Health, 125*. <https://doi.org/10.1515/pjph-2015-0037>
- Bolwig, T. G. (2011). How Does Electroconvulsive Therapy Work? Theories on its Mechanism. *The Canadian Journal of Psychiatry, 56*(1), 13–18.
<https://doi.org/10.1177/070674371105600104>
- Cacabelos, R., & Torrellas, C. (2015). Pharmacogenomics of Antidepressants. *Journal of Psychiatry Depression & Anxiety*. <https://doi.org/DOI:10.24966/PDA-0150/100001>
- Conway, C. R., George, M. S., & Sackeim, H. A. (2017). Toward an Evidence-Based, Operational Definition of Treatment-Resistant Depression: When Enough Is Enough. *JAMA Psychiatry, 74*(1), 9–10. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2586>
- Cooper, D. Y., Levin, S., Narasimhulu, S., & Rosenthal, O. (1965). PHOTOCHEMICAL ACTION SPECTRUM OF THE TERMINAL OXIDASE OF MIXED FUNCTION OXIDASE SYSTEMS. *Science (New York, N.Y.), 147*(3656), 400–402.
<https://doi.org/10.1126/science.147.3656.400>
- Fabbri, C., Montgomery, S., Lewis, C. M., & Serretti, A. (2020). Genetics and major depressive disorder: Clinical implications for disease risk, prognosis and treatment. *International Clinical Psychopharmacology, 35*(5), 233–242.
<https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000305>
- Fink, M. (2014). What was learned: Studies by the consortium for research in ECT (CORE) 1997–2011. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 129*(6), 417–426.
<https://doi.org/10.1111/acps.12251>
- Fujikura, K., Ingelman-Sundberg, M., & Lauschke, V. M. (2015). Genetic variation in the human cytochrome P450 supergene family. *Pharmacogenetics and Genomics, 25*(12), 584–594. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000172>
- Gbyl, K., & Videbech, P. (2018). Electroconvulsive therapy increases brain volume in major

- depression: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(3), 180–195. <https://doi.org/10.1111/acps.12884>
- Gelenberg, A. J., Freeman, M. P., Markowitz, J. C., Rosenbaum, J. F., Thase, M. E., Trivedi, M. H., Rhoads, R. S. V., Reus, V. I., DePaulo, J. R., Fawcett, J. A., Schneck, C. D., & Silbersweig, D. A. (2010). *WORK GROUP ON MAJOR DEPRESSIVE DISORDER*. 152.
- Gorman, J. M. (1996). Comorbid depression and anxiety spectrum disorders. *Depression and Anxiety*, 4(4), 160–168. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6394\(1996\)4:4<160::AID-DA2>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6394(1996)4:4<160::AID-DA2>3.0.CO;2-J)
- Grözinger, M., Smith, E. S., & Conca, A. (2015). On the significance of elektroconvulsive therapy in the treatment of severe mental diseases. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 127(7), 297–302. <https://doi.org/10.1007/s00508-015-0749-z>
- Güney, P., Ekman, C. J., Hammar, Å., Heintz, E., Landén, M., Lundberg, J., Nordanskog, P., & Nordenskjöld, A. (2020). Electroconvulsive Therapy in Depression. *The Journal of Ect*, 36(4), 242–246. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000671>
- Harder, A., Nguyen, T.-D., Pasman, J. A., Mosing, M. A., Hägg, S., & Lu, Y. (2022). Genetics of age-at-onset in major depression. *Translational Psychiatry*, 12(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01888-z>
- Hranov, L. G. (2007). Comorbid anxiety and depression: Illumination of a controversy. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 11(3), 171–189. <https://doi.org/10.1080/13651500601127180>
- Huang, S.-S., Chen, H.-H., Wang, J., Chen, W. J., Chen, H.-C., & Kuo, P.-H. (2020). Investigation of early and lifetime clinical features and comorbidities for the risk of developing treatment-resistant depression in a 13-year nationwide cohort study. *BMC Psychiatry*, 20(1), 541. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02935-z>
- Jarvis, Jospeh. P., Prakasam, P., Arul, & Shaman, Jeffrey. A. (2019, juuni 20). *Frontiers / Consequences of CYP2D6 Copy-Number Variation for Pharmacogenomics in Psychiatry / Psychiatry*. *Frontiers in Pshycatry*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2019.00432/full>
- Kellner, C. H., Obbels, J., & Sienaert, P. (2020). When to consider electroconvulsive therapy (ECT). *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 141(4), 304–315. <https://doi.org/10.1111/acps.13134>
- Kendall, K. M., Assche, E. V., Andlauer, T. F. M., Choi, K. W., Luykx, J. J., Schulte, E. C., & Lu, Y. (2021). The genetic basis of major depression. *Psychological Medicine*, 1–

14. <https://doi.org/10.1017/S0033291721000441>
- Kessler, R. C., & Bromet, E. J. (2013). The Epidemiology of Depression Across Cultures. *Annual Review of Public Health, 34*(1), 119–138. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114409>
- Kleinberg, A., Jaanson, P., Lehtmets, A., Aluoja, A., Vasar, V., Suija, K., & Ööpik, P. (2011). Depressiooni ravijuhend perearstidele. *Eesti Arst*. <https://doi.org/10.15157/ea.v0i0.10859>
- Krishnan, K. R. R. (2005). Psychiatric and Medical Comorbidities of Bipolar Disorder. *Psychosomatic Medicine, 67*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000151489.36347.18>
- Laisk, T., Lepamets, M., & Mägi, R. (2020). Genome-wide association study identifies five risk loci for pernicious anemia and implicates the role of HLA-DR15 haplotype. *MedRxiv*, 2020.10.13.20211912. <https://doi.org/10.1101/2020.10.13.20211912>
- Licanin, I., & Fisekovic, S. (2011). Anxious and Depressive Disorders—Frequency and Comorbidity. *Materia Socio-Medica, 23*(1), 28.
- Lin, C.-Y., Chen, I.-M., Tsai, H.-J., Wu, C.-S., & Liao, S.-C. (2020). Effectiveness of electroconvulsive therapy on treatment-resistant depressive disorder: A population-based mirror-image study. *Journal of Psychiatric Research, 121*, 101–107. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.11.016>
- Luccarelli, J., McCoy, T. H., Seiner, S. J., & Henry, M. E. (2020). Maintenance ECT is associated with sustained improvement in depression symptoms without adverse cognitive effects in a retrospective cohort of 100 patients each receiving 50 or more ECT treatments. *Journal of Affective Disorders, 271*, 109–114. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.152>
- Masellis, M., Rector, N. A., & Richter, M. A. (2003). Quality of Life in OCD: Differential Impact of Obsessions, Compulsions, and Depression Comorbidity. *The Canadian Journal of Psychiatry, 48*(2), 72–77. <https://doi.org/10.1177/070674370304800202>
- McDonald, W., & Fochtmann, L. (2019). *Psychiatry.org—What is Electroconvulsive Therapy (ECT)?* What Is Electroconvulsive Therapy (ECT)? <https://psychiatry.org:443/patients-families/ect>
- McDonnell, A. M., & Dang, C. H. (2013). Basic Review of the Cytochrome P450 System. *Journal of the advanced practitioner in oncology, 4*(4), 263–268.
- Medda, P., Perugi, G., Zanella, S., Ciuffa, M., & Cassano, G. B. (2009). Response to ECT in bipolar I, bipolar II and unipolar depression. *Journal of Affective Disorders, 118*(1),

- 55–59. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.01.014>
- Murray, G. K., Lin, T., Austin, J., McGrath, J. J., Hickie, I. B., & Wray, N. R. (2021). Could Polygenic Risk Scores Be Useful in Psychiatry?: A Review. *JAMA Psychiatry*, 78(2), 210–219. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3042>
- Nordanskog, P., Hultén, M., Landén, M., Lundberg, J., von Knorring, L., & Nordenskjöld, A. (2015). Electroconvulsive Therapy in Sweden 2013. *The Journal of Ect*, 31(4), 263–267. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000243>
- Núñez, N. A., Comai, S., Dumitrescu, E., Ghabrash, M. F., Tabaka, J., Saint-Laurent, M., Vida, S., Kolivakis, T., Fielding, A., Low, N., Cervantes, P., Booij, L., & Gobbi, G. (2018). Psychopathological and sociodemographic features in treatment-resistant unipolar depression versus bipolar depression: A comparative study. *BMC Psychiatry*, 18. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1641-y>
- O'Connor, M. K., Knapp, R., Husain, M., Rummans, T. A., Petrides, G., Smith, G., Mueller, M., Snyder, K., Bernstein, H., Rush, A. J., Fink, M., & Kellner, C. (2001). The Influence of Age on the Response of Major Depression to Electroconvulsive Therapy: A C.O.R.E. Report. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 9(4), 382–390. <https://doi.org/10.1097/00019442-200111000-00006>
- Owen, R. P., Sangkuhl, K., Klein, T. E., & Altman, R. B. (2009). Cytochrome P450 2D6. *Pharmacogenetics and Genomics*, 19(7), 559–562. <https://doi.org/10.1097/fpc.0b013e32832e0e97>
- PennCNV. (s.a.). PennCNV. Salvestatud 20. aprill 2022, <https://penncnv.openbioinformatics.org/en/latest/>
- Picco, L., Subramaniam, M., Abdin, E., Vaingankar, J. A., & Chong, S. A. (2017). Gender differences in major depressive disorder: Findings from the Singapore Mental Health Study. *Singapore Medical Journal*, 58(11), 649–655. <https://doi.org/10.11622/smedj.2016144>
- Pollack, M. H. (2005). Comorbid anxiety and depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66 Suppl 8, 22–29.
- RHK 10 psüühika- ja käitumishäired. (s.a.). Kliinikum - psühhiaatrikliinik. Salvestatud 23. aprill 2021, <https://www.kliinikum.ee/psyhhaatrikliinik/lisad/ravi/RHK/RHK10-FR17.htm>
- Sartorius, N., Üstün, T. B., Lecrubier, Y., & Wittchen, H.-U. (1996). Depression Comorbid with Anxiety: Results from the WHO Study on Psychological Disorders in Primary Health Care. *The British Journal of Psychiatry*, 168(S30), 38–43.

<https://doi.org/10.1192/S0007125000298395>

- Schuch, J. J. J., Roest, A. M., Nolen, W. A., Penninx, B. W. J. H., & de Jonge, P. (2014). Gender differences in major depressive disorder: Results from the Netherlands study of depression and anxiety. *Journal of Affective Disorders*, *156*, 156–163. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.12.011>
- Scott, S. A., Sangkuhl, K., Shuldiner, A. R., Hulot, J.-S., Thorn, C. F., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2012). PharmGKB summary: Very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19. *Pharmacogenetics and Genomics*, *22*(2), 159–165. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32834d4962>
- Ströhle, A., Gensichen, J., & Domschke, K. (2018). The Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders. *Deutsches Ärzteblatt International*, *115*(37), 611–620. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0611>
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, *157*(10), 1552–1562. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>
- Zhou, Y., Ingelman-Sundberg, M., & Lauschke, V. M. (2017). Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *102*(4), 688–700. <https://doi.org/10.1002/cpt.690>
- Torres, F. (2020). *Psychiatry.org—What Is Depression? What Is Depression?* <https://psychiatry.org/443/patients-families/depression/what-is-depression>
- Tsütokroom P450 süsteemiga seotud raviminteraktsioonid | Ravimiamet.* (s.a.). Ravimiamet. Salvestatud 27. aprill 2021, <https://ravimiamet.ee/ts%C3%BCtokroom-p450-s%C3%BCsteemiga-seotud-raviminteraktsioonid>
- Tundo, A., de Filippis, R., & Proietti, L. (2015). Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: Evidences and personal experience. *World Journal of Psychiatry*, *5*(3), 330–341. <https://doi.org/10.5498/wjp.v5.i3.330>
- Whirl-Carrillo, M., McDonagh, E. M., Hebert, J. M., Gong, L., Sangkuhl, K., Thorn, C. F., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2012). *Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine*. PharmGKB. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.96>
- WHO / *Depression and Other Common Mental Disorders.* (2017). WHO; World Health Organization. http://www.who.int/mental_health/management/depression/prevalence_global_health_estimates/en/

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.

Elina Kahre