

Tartu Ülikool  
Sotsiaalteaduste valdkond  
Psühholoogia instituut

Keiti Liivas

BIPOLAARSE HÄIRE POLÜGEENSETE RISKISKOORIDE SEOSSED BIPOLAARSE  
HÄIREGA ESMASTEL DEPRESSIOONIPATSIENTIDEL

Magistritöö

Juhendaja: Kelli Lehto, PhD

Tartu 2023

## Bipolaarse häire polügeensete riskiskooride seosed bipolaarse häirega esmastel depressioonipatsientidel

### Kokkuvõte

Bipolaarseid häireid (*BD*) iseloomustavad vahelduvad depressiooni- ja (hüpo)maania episoodid, mistõttu saadakse sageli esmalt depressioonidiagnoos ja hilinetakse korrektsel ravil. Ülegenoomsed assotsiatsiooniuringud võimaldavad igale indiviidile arvutada *BD* polügeense riskiskoori (*BD-PRS*), mis näitab tõenäosuslikku geneetilist riski *BD* ilmnemiseks elu jooksul. Magistratöö eesmärgiks oli välja selgitada, kas *BD-PRS* on esmastel depressioonipatsientidel seotud hilisema *BD*-ga. Käesolevas töös kasutati Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu andmeid ( $n = 190\,639$ ). *BD-PRS*-i ning hilisema *BD* diagnoosi vaheliste seoste leidmiseks depressioonipatsientidel ( $n = 53\,290$ ), võttes arvesse ka depressiooni ning skisofreenia geneetilist riski, viidi läbi logistilised regressioonid. *BD-PRS*-i suurenemine ühe standardhälbe võrra tõstis hilisema *BD* diagnoosi šanssi 27%. Üksteise suhtes kohandatud *PRS*-idega mudelis tõstis ühe standardhälbe võrra kõrgem *BD-PRS* vastavat šanssi 24% ning depressiooni *PRS* 10%; skisofreenia *PRS*-i ja *BD* diagnoosi vahel seos puudus. Esimene depressiooniepisood ilmnis oluliselt nooremas eas depressioonipatsientidel, kellel hiljem oli diagnoositud ka *BD*, ning nii kõrgem *BD* kui ka depressiooni geneetiline risk olid seotud esimese depressiooniepisoodiga nooremas vanuses, hoolimata hilisemast *BD* diagnoosist. Tulemused näitavad, et kõrgem *BD-PRS* on seotud depressiooni üleminekuga *BD*-ks ning ka varasema depressiooni algusega. See annab lootust, et tulevikus võiks *BD-PRS*-e rakendada personaalmeditsiinis, eristamaks kõrge *BD* riskiga indiviidide esmaste depressioonipatsientide seas.

*Märksõnad:* bipolaarne häire, depressioon, polügeensed riskiskoorid, varajane depressiooni algus, depressiooni üleminek bipolaarseks häireks

Associations between bipolar disorder polygenic risk scores and bipolar disorder in patients with first major depressive disorder episode

**Abstract**

Bipolar disorder (*BD*) is defined by alternating episodes of depression and (hypo)mania, which often leads to major depressive disorder (*MDD*) diagnosis at first, delaying the correct treatment. Genome-wide association studies enable computing individual *BD* polygenic risk scores (*BD-PRSs*) which indicate lifetime probabilistic genetic risk for *BD*. The aim of this masters thesis was to investigate whether *BD-PRS* is associated to *MDD* conversion to *BD* using Estonian Biobank data ( $n = 190\ 639$ ; *MDD* patients  $n = 53\ 290$ ). Several logistic regression analyses were conducted, including adjusting for *MDD* and schizophrenia *PRS*. For each 1 standard deviation (*SD*) increase in *BD-PRS*, the odds of converting to *BD* increased by 27%. After adjusting for *MDD-PRS* and schizophrenia-*PRS*, 1 *SD* increase in both *BD-PRS* and *MDD-PRS* increased the odds of converting to *BD* respectively by 24% and 10%; however, schizophrenia's *PRS* was not associated to subsequent *BD* diagnosis. Conversion to *BD*, higher *BD-PRS* and *MDD-PRS* were associated with younger age at first depression episode. These results indicate that higher *BD-PRS* is associated with depression converting to *BD*, and with earlier depression onset. This gives hope that in the future *BD-PRSs* could be used in precision medicine to distinguish depression patients with high *BD* risk.

*Keywords:* bipolar disorder, depression, polygenic risk scores, early onset depression, conversion from depression to bipolar disorder

## Sissejuhatus

Bipolaarsed meeleluhäired iseloomustavad meeleolu ja aktiivsustaseme kõikumised depressioonist (hüpo)maaniani. Häiret on varases faasis keerukas eristada depressioonist, mis toob kaasa asjatut kahju patsientidele, sest õige diagnoosi ja seeläbi ka korrektse ravini jõudmine võtab aega. Varasemalt on tuvastatud erinevaid kliinilisi, afektiivseid ja sotsiaalseid riskifaktoreid, mis võiks bipolaarse häire ilmnemist ennustada. Nende kasutamine praktikas pole siiski osutunud kuigi efektiivseks, mistõttu oleks vaja täpsemaid lähenemisi varases faasis bipolaarse häire tuvastamiseks.

### **Bipolaarne meeleluhäire ja selle diagnostilised kriteeriumid**

Bipolaarne meeleluhäire (*Bipolar disorder - BD*) on raske psüühikahäire, mida iseloomustavad korduvad meeleolu, energia ja aktiivsustaseme kõikumised depressioonist (hüpo)maaniani (Maailma Tervishoiuorganisatsioon, 1995). Depressiivseid episoode iseloomustab alanenud meeleolu, huvi ja elurõõmu kadumine ning vähenenud energiatase – lisaks võib esineda häirunud und, söögiisu vähenemist ning suitsidaalsust. Maania tunnusteks on kiirenenud mõttetegevus ja kõne, kõrgeenenud meeleolu ja enesehinnang, vähenenud unevajadus ja tähelepanuvõime, sotsiaalsete pidurite puudumine ning osalemine tegevustes, millel võivad olla tõsised tagajärjed, näiteks nagu valimatu raha kulutamine (Maailma Tervishoiuorganisatsioon, 1995; American Psychiatric Association, 2013). Lisaks sellele võivad maaniaga kaasneda psühhoatilised sümptomid nagu luulumõtted ning hallutsinatsioonid (Maailma Tervishoiuorganisatsioon, 1995). Hüpomaniat sarnaneb maaniaga, olles selle nõrgem aste, kuid sellega ei kaasne psühhoatilisi sümptomeid.

Eestis kasutusel oleva Rahvusvaheliste Haiguste Klassifikatsiooni 10. versiooni (*RHK-10*) kohaselt peab isikul esinema vähemalt üks depressiivne episood ning vähemalt üks (hüpo)maniakaalne episood, et tal saaks diagnoosida bipolaarset meeleluhäiret (F31). Kui isikul esinevad korduvad (hüpo)maaniaepisoodid, kuid depressiooni mitte, käsitletakse seda samuti bipolaarse häirena. Üksiku (hüpo)maaniaepisoodi jaoks on aga eraldi diagnostiline kategooria (F30). Psüühikahäirete diagnostilise ja statistilise käsiraamatu 5. versioon (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> ed.; DSM-5*; American Psychiatric Association, 2013) eristab bipolaarse häire puhul aga kahte alatüüpi: 1. tüüpi ning 2. tüüpi bipolaarne häire. 1. tüüpi bipolaarse häire (*BD-I*) korral peab isikul olema esinenud vähemalt üks maniakaalne episood, mis on toonud kaasa tõsised raskused tööalases või sotsiaalses funktsioneerimises. 2. tüüpi bipolaarse häire (*BD-II*) diagnoosimiseks peab isikul

olema aga esinenud vähemalt üks hüpomaniakaalne ja üks depressiivne episood, kuid ei tohi olla kunagi esinenud manikaalset episoodi. *RHK-10*-s alatüüpe ei erista, kuid diagnoosimisel saab täpsustada, milline on käesolev episood (hüpomaniakaalne, psühhootiliste sümptomiteta/sümptomitega maania või depressioon või segatüüpi episood) (Maailma Tervishoiuorganisatsioon, 1995).

### **Bipolaarse häire levimus, diagnoosimise keerukus ning seos depressiooniga**

Üldiselt raporteeritakse *BD* eluaegseks levimuseks 1-1,5%; *BD-I* puhul umbes 0,6%-1% ning *BD-II* puhul 0,4%-1,6% (Clemente jt, 2015; Merikangas jt, 2011). Sealjuures esineb naistel üldiselt *BD*-d mõnevõrra enam kui meestel (GBD 2019 Mental Disorder Collaborators, 2022). Samas võib see sõltuda ka alatüübist: on leitud, et meestel esineb veidi enam *BD-I* ning naistel *BD-II* alatüüpi (Merikangas jt, 2011). Häire saab enamasti alguse 20. eluaastates ning *BD-I* puhul on algus mõnevõrra varasem kui *BD-II* puhul (Merikangas jt, 2011). Sealjuures võib bipolaarset häiret diagnoosida ka alaealistel, kuid episoodide kestvus ning sümptomaatika võivad oluliselt erineda täiskasvanute bipolaarsest häirest (Demeter jt, 2008). Bipolaarse häire levimus võib olla märkimisväärselt alahinnatud, sest häire diagnoosimine on keerukas (Fagiolini jt, 2013). Levimuse hinnangud sõltuvad suuresti ka sellest, millistest diagnostilistest kriteeriumitest lähtutakse (Clemente jt, 2015; Merikangas jt, 2011).

Ravi seisukohast on bipolaarse häire varajane diagnoosimine väga oluline – teatud *BD* ravimis edukaks ostunud ravimid nagu liitium on kõige efektiivsemad haiguse varajases faasis (Berk jt, 2007). Häirega kaasnevad ka aastast-aastasse üha kõrgemad majanduslikud kulud, mis on seotud nii töövõime kaotuse kui ka hilinenud või ebakorrekse raviga (Dilsaver, 2011; Kleine-Budde jt, 2014). Lisaks sellele toob *BD* kaasa kehvema elukvaliteedi ja vähendab oluliselt tervelt elatud eluaastaid (Michalak jt, 2005; Whiteford jt, 2013; GBD 2019 Mental Disorder Collaborators, 2022). *BD* patsientide suitsiidirisk on tavapopulatsioonist 10-30 korda kõrgem – üks neljast *BD-I* patsiendist ja üks viiest *BD-II* patsiendist teeb suitsiidikatse (Dome jt, 2019). Seega võib varajane diagnoosimine ning õigeaegne sekkumine parandada nii patsiendi prognoosi kui ka leevendada haigusega seotud majanduslikku koormust ühiskonnale.

Sellegipoolest hilinetakse *BD* diagnoosi ja asjakohase raviga keskmiselt umbes 6 aastat (Dagani jt, 2017; Lublóy jt, 2020). *BD* diagnoosimiseks on vajalik, et isikul oleks esinenud vähemalt üks (hüpo)manikaalne episood, kuid sageli jäetakse kõrgenenud meeleolus arsti poole pöördumata (Berk jt, 2007). Isegi, kui patsient pöördub arsti poole varakult, on

bipolaarset häiret väga raske eristada depressioonist, sest suuremal osal patsientidest algab häire depressioonile omaste sümptomitega, mistõttu saadaksegi esmalt (unipolaarse) depressiooni diagnoos (Berk jt, 2007; Howes ja Falkenberg, 2011). Depressiooni (*Major depressive disorder – MDD*) iseloomustab alanenud meeleolu, huvi ja elurõõmu kadumine ning energia vähenemine, millega kaasnevad sageli häirunud uni, söögiisu alanemine ning alanenud enesehinnang ja tähelepanuvõime, süütunne ja enesekahjustuse- või suitsiidimõtted (Maailma Tervishoiuorganisatsioon, 1995). Depressiooni levimus Euroopas on umbes 6,4% ning naistel esineb depressiooni peaaegu kaks korda rohkem kui meestel (Arias-de la Torre jt, 2021).

Arvestatav osa esmastest depressioonipatsientidest saab hiljem bipolaarse häire diagnoosi: sõltuvalt uuringust on depressiooni ülemineku kumulatiivne määr *BD*-ks 3-4 aasta jooksul umbes 5,7% kuni 6,5% (James jt, 2015; Kim jt, 2020). Sealjuures on risk suurim esimestel aastatel pärast depressioonidiagnoosi saamist (Kessing jt, 2017; Ratheesh jt, 2017). Depressioonidiagnoosiga kaasneb enamasti ravi antidepressantidega, mille kasutamine võib esile kutsuda (hüpo)mania, kui patsiendil on tegelikult *BD*, põhjustades lisakannatusi (Leverich jt, 2006). Seega oleks bipolaarse häire korrektseks diagnoosimiseks ja õigeaegseks raviks vaja leida viise, kuidas häire varases faasis seda edukalt eristada depressioonist.

### **Bipolaarse häire eristamine depressioonist**

Eelnevalt on püütud leida erinevaid faktoreid, mille abil saaks varakult eristada bipolaarse häirega patsiendid depressioonipatsientidest. Üldiselt on leitud, et depressiooni üleminekut *BD*-ks ennustavad kõige enam naissugu (James jt, 2015; Musliner ja Østergaard, 2018) ning varajane depressiooni algus enne 20. eluaastate keskpaika (Inoue jt, 2015; Østergaard jt, 2014; Ratheesh jt, 2017). Lisaks sellele vihjab võimalikule *BD*-le depressioonipatsientide puhul ka antipsühhootikumide ja meeleolustabilisaatorite kasutamine (Kim jt, 2020).

Viimasel ajal on bipolaarse häire puhul hakatud enam tähelepanu pöörama prodromaalperioodile. Prodromaalperiood on häire ilmnemisele eelnev periood, mille jooksul võib juba märgata teatavaid haigusele iseloomulikke sümptomeid (Conroy jt, 2018). Sinna alla käivad nii afektiivsed sümptomid kui ka kliinilised riskifaktorid nagu näiteks ärevushäired, meeleolukõikumised, tsüklotüümia ja afektiivne labiilsus, alalävised (hüpo)maniakaalsed ja depressiivsed sümptomid, atüüpiline depressioon, suitsiidikatsed, depressiooniga kaasnevad psühhootilised sümptomid, varajane depressiooni algus ning

perekonnas esinenud bipolaarne häire (Conroy jt, 2018; Faedda jt, 2015; Inoue jt, 2015; Musliner jt, 2020). Leonpacher jt (2015) leidsid, et *BD* 1. alatüüpi eristavad depressioonist luulude, psühhomotoorse pidurduse ja töövõimetuse esinemine, suurema hulga segasümptomite olemasolu, rohkemate ja lühemate episoodide esinemine ning depressiooniravimite tagajärjel tekkinud joovastav tunne. *BD* 2. alatüüpi eristas depressioonist vaid suurema hulga segasümptomite esinemine ning antidepressantidest tekkinud joovastav meeleolu.

Selliste prekursorite põhjal on loodud kliinilisi hindamisvahendeid nagu näiteks *Bipolar Disorder At-Risk (BAR)*, et edukamalt *BD*-ga isikuid tuvastada (Conroy jt, 2018). *BAR* kriteerium sisaldab hulga ülal nimetatud kliinilisi ja perekondlikke tunnuseid, mis peaksid edukalt ennustama, kas depressioon läheb üle *BD*-ks. Lisaks *BAR*-ile on loodud sarnasel eesmärgil ka spetsiifilisi kliinilisi intervjuusid, kuid nende mõõtevahendite ennustav valiidsus on paraku kaheldav (Correll jt, 2014).

Seega on leitud palju tunnuseid, mis peaksid tehniliselt eristama *BD*-patsiendid depressioonipatsientidest. Teatud määral võib selliste omaduste olemasolule tähelepanu pööramine aidata kaasa *BD* õigeaegsele diagnoosimisele või vähemalt viidata, et tegu võib olla millegi muu kui depressiooniga. Enamasti leitakse aga need karakteristikud uuringute käigus tagasiulatuvalt – on juba teada, et isikul on bipolaarne häire ning püütakse tuvastada, mis sellele eelnes. Seetõttu on neid tunnuseid keeruline kasutada kliinilises praktikas üksikindiviidil häiret diagnoosides. Depressioon saab varajases eas alguse ka paljudel patsientidel, kellel hiljem bipolaarset häiret välja ei kujune (Burke jt, 1991). Antidepressantide tagajärjel tekkinud joovastava tunde märkamine viib parimal juhul hilinenult õige diagnoosini, kuid eeldab, et isikule on juba varasemalt ebakorrektnete ravi määratud ja seega ka tõenäoliselt vale diagnoos pandud. Paljud tunnused nagu naissugu, ärevushäired või suitsiidikatsed on liiga üldised, et ainuüksi nende põhjal saaks edukalt *BD*-d depressioonist eristada. Üheks võimaluseks oleks lisaks ülalnimetatud tunnustele kasutada ka geenianalüüse.

### **Bipolaarse häire geneetiline taust**

Bipolaarset meeleluuhäiret peetakse sarnaselt teiste raskete vaimsete häiretega suures osas pärilikuks (O'Connell ja Coombes, 2021). Esimesed *BD*-ga seotud geneetiliste faktorite uuringud keskendusid eelkõige häire avaldumisele perekonnas ning mono- ja disügoosetel kaksikutel (O'Connell ja Coombes, 2021). Perekonnauuringud peavad bipolaarse häire

päritavuseks umbes 45%, kaksikuteuuringutes on jäänud päritavus vahemikku 60-90% (Kendler jt, 2020; O'Connell ja Coombes, 2021).

Kaasaegsed molekulaargeneetilised meetodid võimaldavad otsida ka konkreetseid geenivariante, mis võiksid olla seotud *BD* avaldumisega. Kõige levinumaks uurimismeetodiks on ülegenoomne assotsiatsiooniuuring (*genome-wide association study* ehk *GWAS*), mille puhul võrreldakse haigust põdevate inimeste geenivariante üle genoomi kontrollgrupiga, kellel haigust ei esine (Wray jt, 2014). *GWAS* käsitleb sadu tuhandeid üksiknukleotiidseid polümorfisme (*single nucleotide polymorphism* ehk *SNP*) ehk geenivariante vaid ühes *DNA* aluspaaris, mis esinevad erinevates geenipiirkondades üle terve genoomi (Wray jt, 2014). *SNP*-id, mida esineb oluliselt rohkem haigestunud inimestel, võiksid olla seotud uuritava haigusega (Wray jt, 2014). *BD* puhul on leitud üle 60 *SNP*-i ning sealjuures on 6 neist polümorfismidest varasemalt saanud tugevaid kinnitusi erinevate uurijate poolt (Mullins jt, 2021; Orrù ja Carta, 2018). Suurem osa *BD*-ga seotud *SNP*-idest on leitud viimaste aastate jooksul, sest *GWAS*-ide edukas läbiviimine nõuab suuri valimeid, mis on tänu rahvusvaheliste biopankade koostööl võimalikuks osutunud alles hiljaaegu (O'Connell ja Coombes, 2021). Käesoleval hetkel seletavad *SNP*-id ära maksimaalselt 15-18% *BD* koguvareeruvusest (Mullins jt, 2021).

Ülegenoomsed assotsiatsiooniuuringud on kinnitanud, et *BD* on oma olemuselt polügeenne – ei ole olemas üht kindlat geenivarianti, mis haigust põhjustaks. Haiguse avaldumisel mängivad rolli väga paljud geenivariandid, millest igapähele on vaid väike mõju. Leitud geenivariandid kodeerivad erinevate funktsioonidega valke, millel on organismi eriipiirkondades erinevad rollid, ning paljude geenide puhul on nende funktsioon üldse teadmata (Orrù ja Carta, 2018). Sealjuures on leitud, et *BD* on geneetiliselt seotud nii skisofreenia, obsessiiv-kompulsiivse häire, depressiooni, anoreksia kui ka aktiivsus- ja tähelepanuhäirega (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2019).

### **Polügeensed riskiskoorid kui ennustusvahend**

Geneetiliste assotsiatsiooniuuringutest leitud geenivariantide põhjal saab arvutada igale indiviidile polügeense riskiskoori (*PRS*), mis näitab tõenäosuslikku geneetilist riski teatud haiguse või muu tunnuse ilmnemisele elu jooksul (Murray jt, 2021). Esmalt on vaja anda isikul vere- või süljeproov, millest genotüpiseerimiseks eraldatakse *DNA* (Murray jt, 2021). Seejärel arvutatakse vastava haiguse või mõne muu tunnuse *PRS*. Selleks kasutatakse spetsiaalseid algoritme, mille abil loetakse kokku indiviidi iga vastava fenotüübiga seotud

*SNP*-i riskialleelid (0, 1 või 2), ning seejärel kaalutakse läbi selle konkreetse *SNP*-i efektsuurusega (Murray jt, 2021; Wray jt, 2014). Efektsuurused põhinevad *GWAS*-i tulemustel. Viimaks liidetaks kõikide *SNP*-ide kaalutud riskialleelid kokku.

Üldiselt ei ole *PRS*-id üksinda piisavad kompleksete haiguste diagnoosimiseks, sest esiteks mõjutavad haigestumist ka keskkondlikud tegurid ning teiseks hõlmab *PRS* vaid osa haiguse geneetilisest taustast, jättes välja haruldased geenivariandid (Murray jt, 2021). Seega kasutatakse *PRS*-e koos teiste kliiniliste riskiteguritega haigusrisi prognoosimiseks. *PRS*-ide kaasamine haiguse ennetamise algortimidesse on olulisel määral tõstnud mudelite ennustusvõimet nii südame-versoonkonna haiguste, hüperkolesteroleemia kui ka rinnavähi puhul (Adeyemo jt, 2021).

Eriti lootustandvaks peetakse *PRS*-ide kasutamist psühhiaatrias, kus varjases haigusfaasis esinevad patsienditel väga üldised sümptomid, mille põhjal on keerukas diagnoosi panna (Murray jt, 2021). Näiteks seletab *PRS* üksinda ära 11% skisofreenia, 4% aktiivsus- ja tähelepanuhäire, depressiooni ja bipolaarse häire ning 2% autismispektrihäirete ja anoreksia nervosa variatiivsusest (Murray jt, 2021). Sarnaselt somaatiliste haigustega on ka näiteks skisofreenia puhul leitud, et *PRS*-ide kaasamine mudelisse võimaldab oluliselt täpsemalt ennustada psühhooosi esinemist tulevikus (Perkins jt, 2020).

### **Bipolaarse häire polügeense riskiskoori seos bipolaarse häire ja depressiooniga**

Birmaher jt (2022) leidsid, et *BD*-ga isikutel ning ka nende järeltulijatel olid oluliselt kõrgemad bipolaarse häire polügeensed riskiskoorid (*BD-PRS*-id), võrreldes isikutega kellel *BD*-d ei esinenud. Kui jagada isikud *BD-PRS*-i alusel kümnesse võrdse suurusega gruppi (detsiili), on kõige kõrgema geneetilise riskiga gruppi ehk 10. detsiili kuulujatel 3,5 korda suurem tõenäosus *BD* tekkeks elu jooksul, võrreldes kõige madalama riskiga indiviididega (Mullins jt, 2021). Üldiselt keskenduvad aga *BD-PRS*-idega seotud uuringud *BD* ning teiste psühhiaatriliste häirete, eriti depressiooni ja skisofreenia, vahelistele seostele (Wray jt, 2014). Sealjuures on tänaseks teada, et psühhiaatriliste häirete vahel esineb märkimisväärne geneetiline korrelatsioon. Näiteks on sagedasti esinevate *SNP*-ide põhjal arvatud geneetiline korrelatsioon bipolaarse häire ning depressiooni vahel mõõdukas ( $r = .43$ ) (Lee jt, 2013). See peegeldub ka polügeensetes riskiskoorides: *BD-PRS* ja depressiooni *PRS* (*MDD-PRS*) on samuti omavahel seotud (Biere jt, 2020; Mistry jt, 2018; Murray jt, 2021; Musliner jt, 2020; Wray jt, 2014). Nii kõrgem *BD-PRS* kui ka kõrgem *MDD-PRS* on seotud suurema arvu depressiooni episoodidega (Mistry jt, 2018). Lisaks on leitud, et kui perekonnas on varem

depressiooni esinenud, siis seletab *BD-PRS* sama palju episoodilise depressiooni fenotüübist kui *MDD-PRS*, mis võib vihjata, et episoodiline depressioon on vähemalt osaliselt seotud *BD* geneetilise eelsoodumusega (Ferentinos jt, 2013). Samuti on leitud, et kõrgem *BD-PRS* suurendab ka depressiooni diagnoosi saamise tõenäosust (Biere jt, 2020). Seega võib märkimisväärne geneetiline korrelatsioon psühhiaatriliste häirete vahel selgitada nii kattuvaid sümptomeid kui ka valediagnoose (Lee jt, 2013).

Samas leidub ka tõendeid, et polügeenseid riskiskoores on võimalik kasutada bipolaarse häire ja depressiooni eristamiseks. Näiteks leidsid Liebers jt (2021), et isikutel, kelle *BD-PRS* kuulus ülemisse detsiili, esines bipolaarset häiret kolm korda tõenäolisemalt kui depressiooni, võrreldes isikutega, kelle *BD-PRS* jäi alumisse detsiili. Musliner jt (2019b; 2020) leidsid, et kõrgem *BD-PRS* on märkimisväärselt seotud ohuga, et depressioon läheb elu jooksul üle bipolaarseks häireks. Ühe standardhälbe võrra suurenenud *BD-PRS* tõi kaasa 19% võrra suurema riski depressiooni üleminekuks *BD*-ks ning ülemisse kvartiili kuuluv *BD-PRS* suurendas 65% tõenäosust, et depressioonist saab *BD* (Musliner jt, 2019b). Sealjuures ei olnud *MDD-PRS* ega skisofreenia polügeenne riskiskoor (*SCZ-PRS*) seotud depressiooni üleminekuiga bipolaarseks häireks (Musliner jt, 2019b; 2020). Teisalt aga võib *BD-PRS*-ist oluliselt paremini depressiooni üleminekut *BD*-ks ennustada perekonnas varem esinenud bipolaarne häire, mis erinevalt *PRS*-idest võtab arvesse nii haruldased geenivariandid kui ka mittegeneetilised tegurid, mis viitab taas sellele, et kõige edukamaks taktikaks võiks olla *PRS*-ide kasutamine koos teiste riskifaktoritega (Musliner jt, 2020). Samuti tasuks tähelepanu pöörata sellele, et osadel isikutel võib olla depressiooniuuringus osalemise ajal depressiooni diagnoos, mis läheb hiljem üle bipolaarseks häireks – see võib osaliselt seletada, miks kõrgem *BD-PRS* on näiliselt seotud depressiooni diagnoosiga (Biere jt, 2020).

Paljud uuringud on varajast depressiooni algust seostanud hilisema bipolaarse häirega (Inoue jt, 2015; Musliner ja Østergaard, 2018; Ratheesh jt, 2017). Samas leidub vähe uuringuid, mis käsitleks *BD-PRS*-i seost varajase depressiooni algusega. Harder jt (2022) leidsid, et nii kõrgemad *MDD*-, *BD*- kui ka *SCZ-PRS*-id ennustavad depressiooniepisoodi varasemas eas. Lisaks ennustas ka kõrgem varasema depressiooni alguse *PRS* ise bipolaarse häire ning depressiooni esinemist. Musliner jt (2019a) seevastu leidsid, et depressiooni ja skisofreenia *PRS*-id depressiooni varajast algust ei ennusta; seos *BD-PRS*-i ja depressiooni varajase alguse vahel oli aga nõrk. Seega on teada, et nii depressiooni varajane algus kui ka *BD-PRS* eraldi on seotud bipolaarse häirega, kuid on vähe andmeid selle kohta, kuidas need omavahel seotud.

Kokkuvõtteks võib öelda, et uuringuid, mis keskenduvad bipolaarse häire eristamisele depressioonist polügeensete riskiskooride abil, on tehtud vähe. Kuigi seni leitud tulemused viitavad, et *PRS*-id võiksid tõepoolest tulevikus olla üheks faktoriks, mida bipolaarse häire eristamiseks depressioonist ära kasutada, vajab *BD-PRS*-i seos bipolaarse häire ning depressiooni ja selle varajase algusega kahtlemata edasist uurimist.

### **Käesolev magistritöö**

Bipolaarne meeleoluhäire on raske psüühikahäire, mis toob kaasa nii märkimisväärseid personaalseid kannatusi kui ka kõrge majandusliku koormuse ühiskonnale. Sageli diagnoositakse bipolaarse häirega patsientidel esmalt depressioon, mistõttu korrektse raviga hilinetakse. Leitud on mitmeid tunnuseid ja omadusi, mis võiksid eristada bipolaarset häiret depressioonist – näiteks depressiooni varajane algus. Nende kasutamine kliinilises praktikas pole olnud aga kuigi edukas. Bipolaarne häire on oma olemuselt polügeenne ning kaasaegsete geneetiliste meetodite abil on võimalik arvutada igale isikule individuaalne geneetiline riskiskoor. Polügeensetel riskiskooridel on koos teiste tunnustega potentsiaali aidata kaasa bipolaarse häire varajasele diagnoosimisele ning eristamisele depressioonist. Hetkel aga ei ole piisavalt teadmiseid polügeensete riskiskooride seostest bipolaarse häire ja esmase depressiooni diagnoosi vahel, mistõttu ei ole need psühhiaatrias ka veel praktiliselt kasutatavad.

Käesoleva magistritöö eesmärgiks on välja selgitada, kas esmastel depressioonipatsientidel esineb seos bipolaarse häire polügeense riskiskoori ning hilisema bipolaarse meeleoluhäire vahel. Sealjuures püstitatakse 7 uurimisküsimust, millest esimesed kolm on seotud polügeensete riskiskooride valideerimisega ning küsimused 4-7 magistritöö põhieesmärkidega:

1. Mil määral on bipolaarse häire polügeenne riskiskoor seotud bipolaarse häire diagnoosiga?
2. Kas bipolaarse häire geneetilise riski seos bipolaarse häirega sõltub vanusest ja soost?
3. Kui palju kõrgem on bipolaarse häire diagnoosi tõenäosus kõrge geneetilise riskiga gruppides, võrreldes madalama geneetilise riskiga gruppidega?
4. Kas ja mil määral on bipolaarse häire polügeenne riskiskoor seotud depressiooni üleminekuga bipolaarseks häireks?

5. Kas bipolaarse häire polügeenne riskiskoor on seotud depressiooni üleminekuga bipolaarseks häireks, sõltumata depressiooni ja skisofreenia geneetilisest eelsoodumusest?
6. Kuidas on depressioonipatsientidel vanus esimese depressiooniepisoodi ajal seotud hilisema bipolaarse häirega?
7. Kuidas on depressioonipatsientide bipolaarse häire polügeensed riskiskoorid seotud vanusega esimese depressiooniepisoodi ajal?

Tulenevalt senistest teadmistest püstitatakse järgmised hüpoteesid:

H1: Kõrgem bipolaarse häire polügeenne riskiskoor on seotud esmastel depressioonipatsientidel hilisema bipolaarse häire välja kujunemisega.

H2: Depressioonipatsientidel, kellel kujuneb hiljem välja bipolaarne häire, ilmneb esimene depressiooniepisood nooremas eas, võrreldes depressioonipatsientidega, kellel bipolaarset häiret välja ei kujune.

## Meetod

### Valim

Käesolevas magistritöös kasutati Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu (*EGV*) poolt varasemalt kogutud andmeid, mis on lisaks lingitud ka Eesti Haigekassa (*EHK*) andmebaasiga. Valimisse kuulusid kõik geenidoonorid ( $n = 190\ 639$ ), kellele oli eelnevalt arvutatud *BD*-, *MDD*- ja *SCZ-PRS*-id. Diagnooside alusel indiviidide gruppidesse jaotamiseks kasutati diagnoosikoode *EHK* andmebaasist, mis katab aastad 2004-2021. Diagnoosikoodid põhinevad Eestis kasutusel oleval Rahvusvaheliste Haiguste Klassifikatsiooni 10. versiooni (*RHK-10*) Psüühika- ja käitumishäirete alapeatükil (Maailma Tervishoiuorganisatsioon, 1995). Sõltuvalt uurimisküsimusest jäeti osadest analüüsides välja teatud hulk geenidoonoreid, kellel vastavad diagnoosid puudusid – igasse analüüsi kaasatud valimi kirjeldus on täpsemalt välja toodud alaosas „Andmeanalüüs“.

### Eetilised aspektid

*EGV* tegutseb lähtudes Inimgeeniuringute seadusest, millega on paika pandud muuhulgas nii geenidoonorite õigused kui ka andmekaitse põhimõtted (Riigi Teataja, 2019). Geenidoonoriks saamisel allkirjastab geenidoonor laia nõusoleku, millega lubab enda kohta kogutud andmeid siduda teiste andmebaasidega ning kasutada neid erinevates teadusuuringutes. Andmed säilitatakse *EGV* serverites, millele on ligipääs vaid autoriseeritud

isikutel. Käesoleva magistritöö autorile väljastati pärast konfidentsiaalsuslepingu allkirjastamist ainult magistritöö eesmärgi saavutamiseks seotud andmed pseudonümiseeritud kujul Eesti bioetika ja inimuuringute nõukogu loa (20.10.2022: 1.1-12/3454) alusel. Töö autor tagas andmete turvalisuse krüpteerides arvuti kõvaketta.

Hea teadustava kohaselt vastutab autor muuhulgas (teadus)töö tulemuste täpse, ausa ning läbipaistva esitamise eest (TÜ eetikakeskus, 2017). Käesoleva töö autor on teadlik, et geeniuringud on potentsiaalselt ühiskondlikult tundlik teema ning on seetõttu võtnud tulemuste interpreteerimisel teadlikult mõõdukalt kriitilise hoiaku, püüdes mitte teha põhjendamatuid järeldusi.

### **Diagnooside definitsioonid**

Bipolaarse häire gruppi kaasati inividid, kellel esines vähemalt üks järgnevatest *RHK-10* diagnoosidest: F30 („Maniakaalne episood ehk maania“) või F31 („Bipolaarne meeleoluhäire“). Depressiooni gruppi kaasati inividid, kellel esines vähemalt üks järgnevatest *RHK-10* diagnoosidest: F32 („Depressiivne episood ehk depressioon“), F33 („Korduv depressiivne häire ehk korduv depressioon“) või F41.2 („Depressiooni sümptomitega segatüüpi ärevushäire“).

Hindamiseks, kas depressioonile järgnes bipolaarne häire või mitte, lähtuti diagnoosidega kaasnevatest kuupäevadest, mis pärinevad *EHK* andmebaasist. Selgitamiseks välja kumb diagnoos on esmane, leiti iga indiviidi puhul tema ajalisel kõige varasema depressioonidiagnoosi kuupäev ning võrreldi seda seejärel tema ajalisel kõige varasema bipolaarse häire diagnoosi kuupäevaga, juhul kui viimane esines.

### **Bipolaarse häire, depressiooni ja skisofreenia polügeensed riskiskoorid**

Analüüsides kasutati bipolaarse häire, depressiooni ja skisofreenia polügeenseid riskiskoore, mis olid eelnevalt *EGV*-s välja arvatatud. *BD-PRS*-id arvutati Mullinsi jt (2021), *MDD-PRS*-id Howardi jt (2019) ning *SCZ-PRS*-id Ripke, Walters ja O'Donovani (2020) poolt läbi viidud *GWAS*-ide põhjal, kasutades *PRS-CS-auto* tarkvara, mis on arendatud algoritm *PRS-CS* meetodist (Ge jt, 2019). Viimane on osutunud üheks efektiivsemaks meetodiks *PRS*-ide arvutamiseks – sellel meetodil arvutatud *PRS*-id on ennustusvõime poolest parimate hulgas (Pain jt, 2021). *PRS*-ide arvutamiseks võib kaasuda geneetiliste efektide ülepaigutamise (*overfitting*), mis võib tuleneda näiteks *p*-väärtuste põhjal otsustamisest, millised geenivariandid *PRS*-ide arvutamisesse kaasata (Pain jt, 2021). Ülepaigutamise korral

sobitub mudel liiga hästi konkreetse andmestikuga ning selle tõttu ei pruugi see andmete lisandumisel või täiesti uue andmestiku puhul enam usaldusväärset ennustada (Pain jt, 2021). *PRS-CS*, mis põhineb Bayesi statistikal, võimaldab erinevalt mõnest teisest *PRS*-ide arvutamise meetodist ülepaigutamist vältida ning seeläbi mudeli üldistatavust suurendada, kahandades (*shrinkage*) kunstlikult kõiki *GWAS*-i abil leitud efekte keskmise suunas (Pain jt, 2021). Sealjuures ei vaja *PRS-CS*, erinevalt mõnest teisest meetodist, sõltumatut valimit, millel *PRS*-e testida, leidmaks kahandamiseks sobivat parameetrit – vastav parameeter põhineb ainuüksi *GWAS*-i koondstatistikutel (Pain jt, 2021).

## Kovariaadid

Mudelitesse kaasati kovariaatidena sünniaasta ja sugu. Samuti lisati tehniliste kovariaatidena geneetilised peakomponendid, mis võimaldavad võtta kontrolli alla erinevast geneetilisest päritolust tulenevad erinevused alleelide sagedustes ehk arvestada populatsiooni stratifikatsiooniga (Price jt, 2006). Kui populatsiooni stratifikatsiooniga ei arvestata, tõuseb eelkõige valepositiivsete seoste leidmise tõenäosus: geneetilised erinevused kontrollgrupi ja juhtude vahel võivad olla seotud erineva geneetilise päritolu ja mitte uuritava haiguse või omadusega (Freedman jt, 2004; Price jt, 2006). Geneetilised peakomponendid leiti *EGV* poolt peakomponentide analüüsi (*EIGENSTRAT*) abil, mis on osutunud teistest populatsiooni stratifikatsiooni korrigeerivatest meetoditest tõhusaimaks, vähendades valepositiivseid tulemusi sealjuures statistilist võimsust langetama (Price jt, 2006).

## Andmeanalüüs

Andmeanalüüs viidi läbi statistika tarkvaraga *R* (versioon 4.2.0). Olulisuse nivooks võeti  $\alpha = 0,05$ . Võrdlemaks, kui suurel osal meessoost ja naissoost geenidoonoritest on depressiooni- ja bipolaarse häire diagnoosi ning kui suurel osal meessoost ja naissoost depressioonipatsientidest on ka hilisem bipolaarse häire diagnoos, viidi läbi kolm Hii-ruut testi. Sealjuures rakendati Bonferroni korrigeerimist, jagades olulisuse nivoo samuti kolmeks, et vältida mitmese testimise probleemi (uueks nivooks sai  $\alpha = 0,017$ ). Uurimaks seoseid *BD* diagnoosi ning *BD-PRS*-i vahel ning nende sõltuvust vanusest ja soost (1. ja 2. uurimisküsimus), viidi läbi kaks eraldiseisvat logistilist regressiooni. 1. mudelisse kaasati prediktoritena *BD-PRS* ja 5 geneetilist peakomponenti ning 2. mudelisse lisati kovariaatidena ka sugu ja sünniaasta. Mõlemal juhul ennustati *BD* diagnoosi kõikidel geenidoonoritel ( $n = 190\ 639$ ), kellest 1236-l oli diagnoositud *BD*. Nii äsja nimetatud kui ka edaspidi kirjeldatud logistiliste regressioonimudelite puhul arvutati seletusprotsendi leidmiseks Nagelkerke  $R^2$

statistik. Välja selgitamaks, kui suure osa variatiivsusest seletab ära just *BD-PRS*, koostati veel üks regressioonimudel, kuhu kaasati prediktoritena ainult 5 geneetilist peakomponenti, sugu ja sünniaasta. Seejärel lahutati *BD-PRS*-iga mudeli seletusprotsendist ainult kovariaatidega mudeli seletusprotsent.

Leidmaks, kui palju kõrgem on *BD* diagnoosi tõenäosus kõrge geneetilise riskiga gruppides, võrreldes madalama riskiga gruppidega (3. uurimisküsimus), jagati koguvalim *BD-PRS*-ide alusel detsiilideks (kümneks võrdse suurusega grupiks, igas grupis 19 064 isikut) ning viibi läbi logistiline regressioon. Prediktorina kaasati detsiilid ning ennustati *BD* diagnoosi. Kovariaatidena lisati mudelisse 5 geneetilist peakomponenti, sugu ja sünniaasta.

*BD*-, *MDD*- ja *SCZ-PRS*-ide vaheliste korrelatsioonide leidmiseks viidi läbi *Pearsoni* korrelatsioonianalüüs. Mitmese testimise probleemi vältimiseks korrigeeriti olulisuse nivood kolme korrelatsioonianalüüsi suhtes, mistõttu võeti uueks olulisuse nivooks  $\alpha = 0,02$ . Selgitamaks välja, kas ja mil määral on *BD-PRS* seotud depressiooni üleminekuga *BD*-ks ning kas see seos sõltub depressiooni ja skisofreenia geneetilisest eelsoodumusest (4. ja 5. uurimisküsimus) ning kontrollimaks 1. hüpoteesi, viidi läbi neli eraldiseisvat logistilist regressiooni. Kõikidesse mudelitesse kaasati kovariaatidena sugu, sünniaasta ja 5 geneetilist peakomponenti. 1. ja 2. mudeliga uuriti, kui võrd on vastavalt *BD-PRS* ja *MDD-PRS* seotud depressioonipatsientidel hilisema *BD* diagnoosiga. Nimetatud mudelitesse kaasati kõik depressioonipatsiendid ( $n = 53\,290$ ), v.a need, kellel oli depressioon diagnoositud pärast bipolaarset häiret ( $n = 205$ ). 3. mudeliga uuriti, kui võrd on *SCZ-PRS* seotud depressioonipatsientidel hilisema *BD* diagnoosiga. 4. mudelisse lisati nii *BD*-, *MDD*- kui ka *SCZ-PRS*-id. 3. ja 4. mudelist jäeti välja 436 depressioonipatsienti ( $n = 52\,854$ ), kelle andmeid kasutati Ripke, Walters ja O'Donovani (2020) poolt läbi viidud skisofreenia *GWAS*-is, mille põhjal on arvatud käesolevas töö kasutatavad *SCZ-PRS*-id. *PRS*-ide arvutamine põhineb *GWAS*-ist leitud *SNP*-idel. Seega, kui arvutada *PRS*-id ka neile isikutele, kelle geenandmete tuginedes häirega seotud *SNP*-id ja nende efektsuurused leitigi, ning need isikud analüüsidesse kaasata, suureneb oluliselt 1. liiki vea tegemise tõenäosus. Lisaks võrreldi madalama ja kõrgema geneetilise riskiga gruppide šanssi depressiooni üleminekuks bipolaarseks häireks, jagades depressioonipatsiendid ( $n = 53\,290$ ) *BD-PRS*-i ja *MDD-PRS*-i alusel detsiilideks (igas detsiilis 5329 isikut) ning viies läbi uue logistilise regressiooni, milles kovariaatideks sugu, sünniaasta ja 5 geneetilist peakomponenti.

Leidmaks, kuidas on depressioonipatsientide vanus esimese depressiooniepisoodi ajal seotud hilisema bipolaarse häire diagnoosiga (6. uurimisküsimus), ning kontrollimaks 2.

hüpoteesi, viidi läbi *Wilcoxon*i astaksummatest, millega võrreldi mediaanvanuseid esimese depressiooniepisoodi ajal kahe grupi vahel: ainult depressioonidiagnoosiga patsientidel ( $n = 52\,505$ ) ning esmastel depressioonipatsientidel, kellel oli ka hilisem *BD* diagnoos ( $n = 785$ ). Võrdlemiseks kasutati mitteparameetrilist testi, sest gruppide lõikes ei esinenud normaaljaotuslikkust. Viimast kontrolliti, tuginedes nii järsakus- ja asümmeetriakordajale kui ka *Kolmogorov-Smirnovi* testile. Esimeseks depressiooniepisoodiks loeti ajaliselt esimest depressioonidiagnoosi *EHK* andmebaasis.

Leidmaks, kuidas on depressioonipatsientidel seotud *BD-PRS* vanusega esimese depressiooniepisoodi ajal ning kas see erineb bipolaarse häire diagnoosiga ja ainult depressioonidiagnoosiga isikute vahel (7. uurimisküsimus), viidi läbi lineaarne regressioon. Esimeseks depressiooniepisoodiks loeti ajaliselt esimest depressioonidiagnoosi *EHK* andmebaasis. Analüüsi kaasati kõik depressioonipatsiendid ( $n = 53\,290$ ), v.a need, kellel oli depressioon diagnoositud pärast bipolaarset häiret ( $n = 205$ ). Mudelisse kaasati prediktoritena *BD-PRS* ja *BD* diagnoos ning nendevaheline interaktsioon, kovariaatideks peakomponendid, sugu ja sünniaasta. Ennustati vanust esimese depressiooniepisoodi ajal. Lisaks viidi samal valimil ning samade kovariaatidega läbi võrdluseks teine lineaarne regressioon *MDD-PRS*-iga. Mõlema mudeli sobivuse hindamiseks kontrolliti ka jääkide normaaljaotuslikkust (*normality of residuals*): jääkidest tehti histogramm ning võrreldi seda Gaussi kõveraga. Lisaks kontrolliti ka multikollineaarsuse esinemist: mudelitesse kaasatud prediktorite omavahelised korrelatsioonid olid väikesed,  $\rho < 0,30$ .

## **Autori panus**

Magistritöö autori keskne panus seisnes regressioonimudelite planeerimises, teostamises ning tulemuste interpreteerimises. Autor õppis andmete analüüsimiseks ja jooniste ning tabelite tegemiseks iseseisvalt kasutama rakendustarkvara programmi *R*, sealjuures eelnevad kogemused puudusid. Lisaks ülal nimetatud analüüside tegemisele puhastas autor suurandmed (üle 700 000 vaatluse), eemaldas ridasid ja tunnuseid, tekitas uusi tunnuseid olemasolevate põhjal, liitis andmefaile teatud tunnuste alusel, standardiseeris *PRS*-id, tegi kirjeldava statistika ning koostas analüüsi illustreerivad joonised, kasutades vastavaid *R*-i pakette.

## Tulemused

### Ülevaade EGV valimist

Kokku kuulus valimisse 190 639 geenidoonorit, kellest 65,5% moodustasid naised. Geenidoonoritest 28,06%-l oli diagnoositud depressioon ning 0,65%-l bipolaarne meeleoluhäire. Depressioonidiagnoos oli vastavalt 19,33%-l meestest ning 32,67%-l naistest ja *BD* diagnoos 0,57%-l meestest ning 0,69%-l naistest (vt Tabel 1).

Tabel 1. Depressiooni- ja bipolaarse häire patsientide sooline ja vanuseline jaotus geenidoonorite hulgas (n = 190 639)

	<i>n</i> (%) <sup>a</sup>	mehed (%) <sup>b</sup>	naised (%) <sup>c</sup>	keskmine vanus esimese diagnoosi hetkel ( <i>SD</i> )	mediaan- vanus esimese diagnoosi hetkel	min vanus esimese diagnoosi hetkel	max vanus esimese diagnoosi hetkel
<b><i>MDD</i> kokku</b>	<b>53 495</b> <b>(28,06)</b>	<b>12 730</b> <b>(19,33)</b>	<b>40 765</b> <b>(32,76)</b>	<b>41,0</b> <b>(15,52)</b>	<b>40</b>	<b>5</b>	<b>101</b>
F32	39 616 (20,78)	9483 (14,40)	30 133 (24,15)	40,8 (15,68)	39	5	101
F33	6992 (3,67)	1593 (2,42)	5399 (4,33)	44,1 (14,69)	44	8	94
F41.2	6887 (3,61)	1654 (2,51)	5233 (4,19)	38,7 (14,92)	37	5	92
<b><i>BD</i> kokku</b>	<b>1236</b> <b>(0,65)</b>	<b>376</b> <b>(0,57)</b>	<b>860</b> <b>(0,69)</b>	<b>39,0</b> <b>(15,36)</b>	<b>37</b>	<b>4</b>	<b>95</b>
F30	130 (0,07)	60 (0,09)	70 (0,06)	43,4 (16,52)	41	4	83
F31	1106 (0,58)	316 (0,48)	790 (0,63)	38,5 (15,14)	36	9	95
<b><i>MDD</i> → <i>BD</i></b>	<b>785</b> <b>(0,41)</b>	<b>225</b> <b>(0,34)</b>	<b>560</b> <b>(0,45)</b>	<b>34,7</b> <b>(14,59)</b>	<b>33</b>	<b>7</b>	<b>83</b>
ainult <i>MDD</i>	52 505 (27,54)	12 443 (18,90)	40 062 (32,10)	41,1 (15,51)	40	5	101
<i>BD</i> → <i>MDD</i>	205 (0,11)	62 (0,09)	143 (0,11)	38,2 (16,17)	36	4	85
ainult <i>BD</i>	246 (0,13)	89 (0,14)	157 (0,13)	37,8 (16,32)	34	5	83

Märkused. <sup>a</sup>osakaal koguvalemist; <sup>b</sup>osakaal koguvalemist meestest; <sup>c</sup>osakaal koguvalemist naistest; *MDD* – depressioon; *BD* – bipolaarne häire (F30 + F31); F32 – Depressiivne episood e. depressioon; F33 – Korduv depressiivne häire e. korduv depressioon; F41.2 – Depressiooni sümptomitega segatüüpi ärevushäire; F30 – Maniakaalne episood e. mania; F31 – Bipolaarne meeleoluhäire.

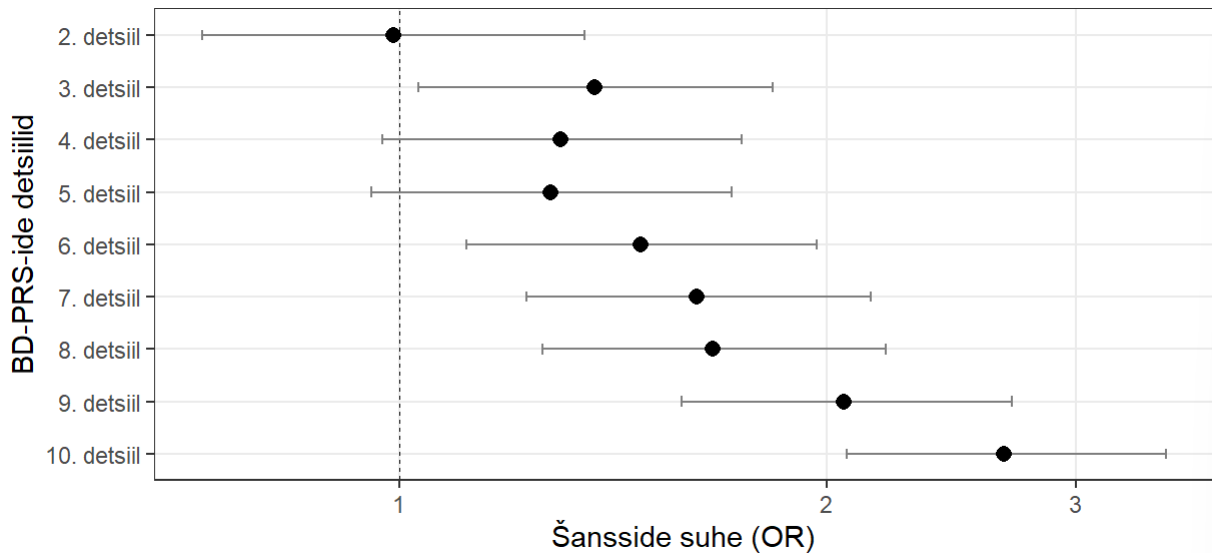
Hii-ruut testid näitasid, et nii depressioonidiagnoos ( $\chi^2[1, 190\ 639] = 3796,1, \phi = 0,14, p < 0,001$ ) kui ka bipolaarse häire diagnoos ( $\chi^2[1, 190\ 639] = 9,34, \phi = 0,01, p < 0,01$ ) olid statistiliselt oluliselt sooga seotud (Bonferroni korrigeerimine:  $\alpha = 0,017$ ): naiste seas oli mõlema häire levimus märkimisväärselt kõrgem. Depressioonipatsientidest 990-l oli lisaks diagnoositud ka bipolaarne häire. Neist omakorda 785 juhul (1,47% depressioonipatsientidest) oli isikul esmalt diagnoositud depressioon ning seejärel bipolaarne häire. Hii-ruut testi kohaselt oli ka depressiooni üleminek bipolaarseks häireks statistiliselt oluliselt sooga seotud ( $\chi^2[1, 53290] = 10,52, \phi = 0,01, p < 0,01$ ): 1,78%-l meessoost depressioonipatsientidest ning 1,38%-l naissoost depressioonipatsientidest kujunes hiljem välja bipolaarne häire. Ainult bipolaarne häire oli diagnoositud 246 isikul. Keskmise vanuse esimese haigusepisoodi hetkel jäi depressiooni puhul 41. eluaasta juurde ning bipolaarset häiret diagnoositi keskmiselt esimest korda 39. eluaastal (vt Tabel 1). Keskmiselt kulus depressioonidiagnoosist *BD* diagnoosini 1787 ( $SD = 1607$ , mediaan = 1302) päeva.

### **Bipolaarse häire polügeensete riskiskooride valideerimine**

Bipolaarse häire polügeensete riskiskooride valideerimiseks (1. ja 2. uurimisküsimus) koostati kaks logistilise regressiooni mudelit, millega uuriti seoseid *BD-PRS*-i ning *BD* diagnoosi vahel kõigil geenidonoritel ( $n = 190\ 639$ ). Mudelisse 1 kaasati ainult *BD-PRS* koos peakomponentidega ning Mudelisse 2 lisati kovariaatidena ka sugu ja sünniaasta. Mudel 1 ( $\chi^2 = 119,36, p < 0,001$ ) ja Mudel 2 ( $\chi^2 = 143,83, p < 0,001$ ) mõlemad osutusid statistiliselt olulisteks. *BD-PRS*-i suurenemine ühe standardhälbe võrra tõstis bipolaarse häire diagnoosi olemasolu šanssi 36% ( $OR = 1,36; 95\% CI [1,28-1,45]$ ), seletades sealjuures ära 0,73% (Nagelkerke  $R^2 = 0,0073$ ) bipolaarse häire diagnoosi variatiivsusest. Lisatud kovariaatidega mudelis (Mudel 2) osutusid ka sünniaasta ja sugu statistiliselt olulisteks prediktoriteks, seletades koos ära 0,17% *BD* diagnoosi variatiivsusest. Sealjuures tõstis naissugu bipolaarse häire diagnoosi šanssi 23% ( $OR = 1,23; 95\% CI [1,09-1,39]$ ) ning sünniaasta puhul tõstis iga lisanduv aasta vastavat šanssi 1% ( $OR = 1,01; 95\% CI [1,003-1,01]$ ). *BD-PRS*-i seos Mudelis 2 *BD* diagnoosiga ei muutunud, mistõttu bipolaarse häire geneetilise riski seos bipolaarse häirega antud juhul vanusest ega soost ei sõltu.

Võrdlemaks bipolaarse häire diagnoosi olemasolu madala ja kõrge geneetilise riskiga gruppides (3. uurimisküsimus), uuriti logistilise regressiooniga seoseid *BD-PRS*-i detiilide ning *BD* diagnoosi vahel, kovariaatideks sugu, sünniaasta ja geneetilised peakomponendid. Regressioonimudel ise oli statistiliselt oluline ( $\chi^2 = 147,56, p < 0,001$ ) ning ka kõrge geneetiline risk (10. detsiil) osutus oodatavalt statistiliselt oluliseks prediktoriks ( $p < 0,001$ ).

Geneetiline risk seletas ära 0,76% (Nagelkerke  $R^2 = 0,0076$ ) *BD* diagnoosi variatiivsusest. Ilmnes üldine tendents, et geneetilise riski suurenemisega kasvab ka šans, et isikul on diagnoositud bipolaarne häire (vt Joonis 1). Kõige kõrgema geneetilise riskiga isikutel oli 2,7 korda suurem šans ( $OR = 2,67$ ; 95%  $CI [2,07-3,47]$ ) bipolaarse häire diagnoosiks, võrreldes kõige madalama geneetilise riskiga indiviididega.



Joonis 1. Bipolaarse häire diagnoosi šansside suhted koguvalimil ( $n = 190\ 639$ ) *BD-PRS*-ide detsiilide lõikes, võrdlusgrupiks 1. detsiil

### ***BD-PRS*-i seos depressiooni üleminekuga bipolaarseks häireks**

Tuvastamaks, millised on seosed bipolaarse häire, depressiooni ning skisofreenia geneetiliste riskide vahel, viidi vastavate häirete *PRS*-idega läbi *Pearsoni* korrelatsioonianalüüs. Nii *BD*- ja *MDD-PRS*-i ( $r[190\ 637] = 0,39$ ,  $p < 0,001$ ), *BD*- ja *SCZ-PRS*-ide ( $r[190\ 637] = 0,64$ ,  $p < 0,001$ ) kui ka *MDD*- ja *SCZ-PRS*-i ( $r[190\ 637] = 0,39$ ,  $p < 0,001$ ) vahel ilmnes mõõdukas kuni tugev positiivne korrelatsioon (Bonferroni korrigeerimine:  $\alpha = 0,017$ ).

Leidmaks, kui võrd on *BD-PRS* esmastel depressioonipatsientidel seotud hilisema bipolaarse häire diagnoosiga ning kui võrd sõltub see seos depressiooni ja skisofreenia geneetilisest riskist (4. ja 5. uurimisküsimus ning 1. hüpotees), koostati neli logistilise regressiooni mudelit. Mudelisse 1 lisati prediktorina *BD-PRS*, Mudelisse 2 *MDD-PRS*, Mudelisse 3 *SCZ-PRS* ning Mudelisse 4 kõik nimetatud *PRS*-id (vt Tabel 2). Kõikidesse mudelitesse kaasati kovariaatidena ka sugu, sünniaasta ja 5 geneetilist peakomponenti.

Tabel 2. *BD*-, *MDD*- ja *SCZ-PRS*-i seosed depressiooni üleminekuga bipolaarseks häireks depressioonipatsientidel ( $n = 53\,290$ )

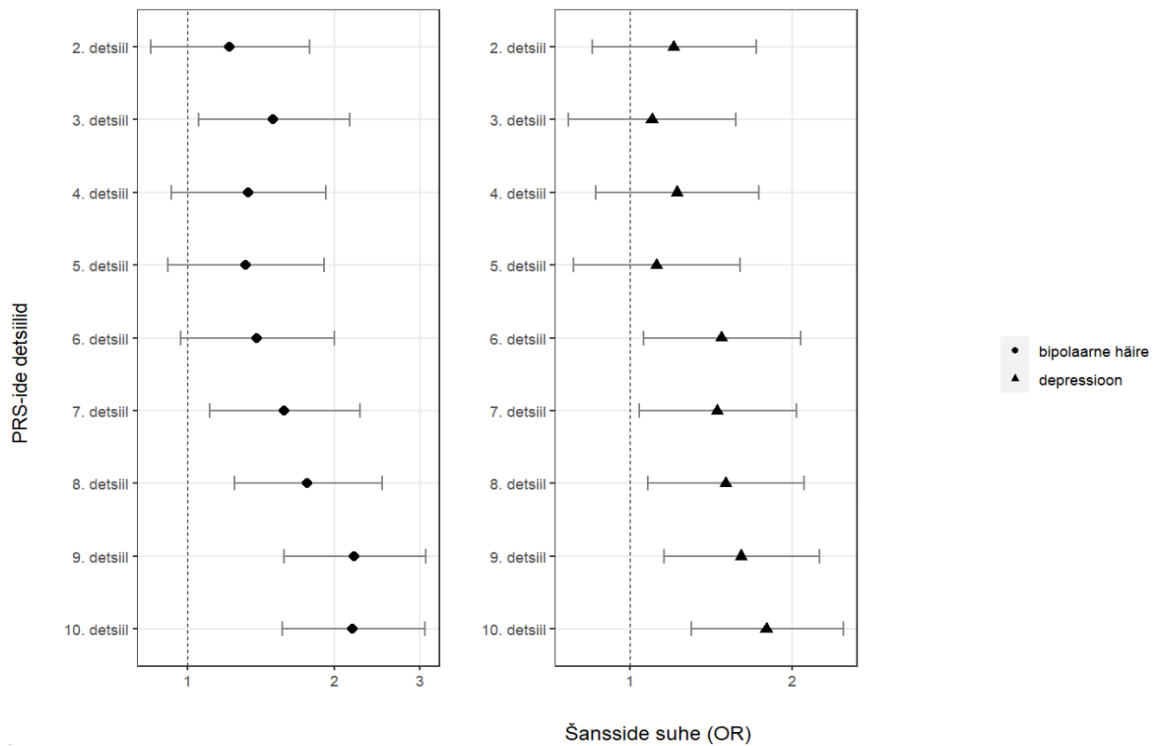
Prediktorid	OR (95% CI)			
	Mudel 1	Mudel 2	Mudel 3 <sup>b</sup>	Mudel 4 <sup>b</sup>
<i>BD-PRS</i>	1,27 (1,18-1,37)			1,24 (1,13-1,37)
<i>MDD-PRS</i>		1,18 (1,09-1,27)		1,10 (1,02-1,19)
<i>SCZ-PRS</i>			1,16 (1,08-1,25)	0,99 (0,90-1,09)
sünniaasta	1,02 (1,01-1,02)	1,02 (1,01-1,02)	1,02 (1,01-1,02)	1,02 (1,01-1,02)
sugu <sup>a</sup>	0,81 (0,69-0,95)	0,80 (0,69-0,94)	0,81 (0,69-0,94)	0,80 (0,69-0,94)

Märkused. <sup>a</sup>mees = 1, naine = 2; <sup>b</sup> $n = 52\,854$ ; *BD-PRS* – bipolaarse häire polügeenne riskiskoor; *MDD-PRS* – depressiooni polügeenne riskiskoor; *SCZ-PRS* – skisofreenia polügeenne riskiskoor.

Kõik mudelid osutusid statistiliselt olulisteks (Mudel 1:  $\chi^2 = 102,56$ , Mudel 2:  $\chi^2 = 82,61$ , Mudel 3:  $\chi^2 = 78,03$ , Mudel 4:  $\chi^2 = 107,83$ ,  $p < 0,001$ ). Kõigi kolme *PRS*-i suurenemine ühe standardhälbe võrra tõstis bipolaarse häire diagnoosi šanssi: *BD-PRS*-i puhul 27% (OR = 1,27; 95% CI [1,18-1,37]), *MDD-PRS*-i puhul 18% (OR = 1,18; 95% CI [1,09-1,27]) ning *SCZ-PRS*-i puhul 16% (OR = 1,16; 95% CI [1,08-1,25]). *PRS*-id seletasid hilisema *BD* diagnoosi variatiivsusest ära vastavalt 0,52%, 0,26% ja 0,21% ning sugu 0,10% ja sünniaasta 0,70%. Kõigi kolme *PRS*-iga mudelis (vt Tabel 2, Mudel 4) aga enam *SCZ-PRS* ja *BD* diagnoosi olemasolu seotud polnud ( $p = 0,83$ ) ning *BD-PRS*-i ja *MDD-PRS*-i seosed *BD* diagnoosiga vähenesid mõnevõrra.

Võrdlemaks bipolaarse häire diagnoosi olemasolu kõrgema ja madalama *BD* ning *MDD* geneetilise riskiga depressioonipatsientidel ( $n = 53\,290$ ), jagati valim mõlema häire *PRS*-i alusel detsiilideks (igas detsiilis 5329 isikut) ning koostati kummagi häire detsiilidega eraldi logistilise regressiooni mudelid, kuhu kaasati kovariaatidena ka sugu, sünniaasta ning geneetilised peakomponendid. Mõlemad mudelid olid statistiliselt olulised (*BD* detsiilidega mudel:  $\chi^2 = 106,49$  ning *MDD* detsiilidega mudel:  $\chi^2 = 87,94$ ,  $p < 0,001$ ). Kõige kõrgema *BD* geneetilise riskiga gruppi kuulumine tõstis *BD* diagnoosi šanssi 2,17 korda (OR = 2,17; 95% CI[1,56-3,06]) ning kõige kõrgema *MDD* geneetilise riskiga gruppi kuulumine tõstis vastavat šanssi 1,79 korda (OR = 1,79; 95% CI[1,30-2,49]), võrreldes kõige madalama geneetilise riskiga gruppi kuulumisega. *BD* ja *MDD* geneetilise riski suurused seletasid hilisema *BD* välja kujunemise variatiivsusest ära vastavalt 0,57% ning 0,33%. Joonisest 2 ilmneb, et kuigi mõlema häire geneetilise riski suurenemisega suureneb ka tõenäosus bipolaarse häire

diagnoosiks, on nimetatud tõenäosus kõrgema *BD* geneetilise riski puhul märkimisväärselt suurem.



Joonis 2. Bipolaarse häire diagnoosi šansside suhted depressioonipatsientidel ( $n = 53\,290$ ) *BD-PRS*-i ja *MDD-PRS*-i detsiilide lõikes, võrdlusgrupiks 1. detsiil

### Vanuse seos esimese depressiooniepisoodi ajal hilisema bipolaarse häirega

Tabelist 1 selgus, et neil depressioonipatsientidel, kellel kujunes hiljem välja ka bipolaarne häire, esines esimene depressiooniepisood keskmiselt märkimisväärselt nooremas eas, võrreldes depressioonipatsientidega, kellel bipolaarset häiret diagnoositud pole.

Leidmaks, kas nimetatud erinevus on ka statistiliselt oluline (6. uurimisküsimus ja 2. hüpotees), viidi läbi *Wilcoxon*i astaksummatest, sest kahe valimi *Kolmogorov-Smirnovi* testi kohaselt ei esinenud gruppide lõikes normaaljaotuslikkust,  $D = 0,17$ ,  $p < 0,05$ . *Wilcoxon*i astaksummatest näitas, et esmastel depressioonipatsientidel, kellel diagnoositi hiljem ka bipolaarne häire, ilmnes esimene depressiooniepisood keskmiselt oluliselt nooremas eas ( $n = 785$ , mediaan = 33) kui depressioonipatsientidel, kellel bipolaarset häiret diagnoositud ei olnud ( $n = 52\,505$ , mediaan = 40),  $Z = -11,63$ ,  $r = 0,05$ ,  $p < 0,001$ .

### Depressioonipatsientide *BD-PRS*-i seos vanusega esimese depressiooniepisoodi ajal

Uurimaks *BD-PRS*-i seost vanusega esimese depressiooniepisoodi ajal (7. uurimisküsimus), viidi läbi lineaarne regressioon (vt Tabel 3, Mudel 1). Arvestades, et *MDD*-

*PRS* oli seotud *BD* diagnoosiga, koostati võrdluseks ka teine regressioonimudel, kuhu kaasati prediktorina *MDD-PRS* (vt Tabel 3, Mudel 2). Mõlemad mudelid osutusid statistiliselt olulisteks (Mudel 1: kohandatud  $R^2 = 0,89$ ,  $F[10, 53\ 279] = 44\ 190$ ,  $p < 0,001$  ning Mudel 2: kohandatud  $R^2 = 0,89$ ,  $F[10, 53\ 279] = 44\ 200$ ,  $p < 0,001$ ). Selgus, et kõrgem bipolaarse häire geneetiline risk ning ka kõrgem depressiooni geneetiline risk on seotud noorema vanusega esimese depressiooniepisoodi ajal (vastavalt  $\beta = -0,004$ ,  $p < 0,01$  ning  $\beta = -0,008$ ,  $p < 0,001$ ). Sealjuures ei sõltunud nimetatud seosed kummalgi juhul bipolaarse häire diagnoosist, sest interaktsioonid *BD* diagnoosi olemasolu ning kummagi häire *PRS*-i vahel statistiliselt oluliseks ei osutunud. Mõlema mudeli sobivuse hindamiseks kontrolliti ka jääkide normaaljaotuslikkust (*normality of residuals*) ning multikollineaarsust. Jäägid paiknesid nulli ümber ja suuri erindeid ei esinenud ning prediktorite omavahelised korrelatsioonid olid väikesed,  $\rho < 0,30$ .

Tabel 3. *BD-PRS*-i ning *MDD-PRS*-i seosed vanusega esimese depressiooniepisoodi ajal depressioonipatsientidel ( $n = 53\ 290$ )

Prediktorid	Mudel 1					Mudel 2				
	<i>B</i>	$\beta$	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	$\beta$	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Vabaliige	1798,9		2,66	676,50	< 0,001	1798,9		2,66	676,58	< 0,001
<i>BD-PRS</i>	-0,07	-0,004	0,02	-3,10	< 0,01					
<i>MDD-PRS</i>						-0,12	-0,008	0,02	-5,37	< 0,001
<i>BD</i> diagnoos	-2,52	-0,020	0,19	-13,25	< 0,001	-2,54	-0,020	0,19	-13,30	< 0,001
<i>BD-PRS</i> x <i>BD</i> diagnoos	-0,26	-0,002	0,18	-1,44	0,15					
<i>MDD-PRS</i> x <i>BD</i> diagnoos						-0,15	-0,001	0,19	-0,81	0,42
sugu <sup>a</sup>	-0,38	-0,010	0,05	-7,33	< 0,001	-0,38	-0,010	0,05	-7,29	< 0,001
sünniaasta	-0,89	-0,945	0,001	-662,65	< 0,001	-0,89	-0,944	0,001	-662,72	< 0,001

Märkused. <sup>a</sup>mees = 1, naine = 2; *BD-PRS* – bipolaarse häire polügeenne riskiskoor; *MDD-PRS* – depressiooni polügeenne riskiskoor; *BD* diagnoos – bipolaarse häire diagnoos; *B* – standardiseerimata koefitsient;  $\beta$  – standardiseeritud koefitsient.

## Arutelu

Käesoleva magistritöö eesmärgiks oli välja selgitada, kas esmastel depressioonipatsientidel esineb seos bipolaarse häire polügeensete riskiskooride ning hilisema bipolaarse meeleoluhäire vahel. Töö esimene osa keskendus bipolaarse häire polügeensete riskiskooride valideerimisele TÜ Eesti Geenivaramu valimil ning teine osa *BD-PRS*-i seostele depressiooni üleminekuga bipolaarseks häireks ning vanusega esimese depressiooniepisoodi ajal.

### Bipolaarse häire esinemine *EGV* valimil

Geenidonoritest umbes veerandi moodustasid depressioonipatsiendid, kellest omakorda umbes 1,5% olid hiljem saanud ka bipolaarse häire diagnoosi. Sealjuures leiti, et naiste seas oli nii depressiooni kui ka bipolaarse häire levimus kõrgem. See on kooskõlas varasemate leidudega, et naiste seas esineb bipolaarset häiret mõnevõrra ning depressiooni ligi kaks korda enam kui meeste seast (Arias-de la Torre jt, 2021; GBD 2019 Mental Disorder Collaborators, 2022). Hästi on teada, et naised on alimad meditsiinilist abi otsima, mis võib osaliselt selgitada ka naiste mõnevõrra suuremate osakaalu nii depressiooni kui *BD* patsientide hulgas (Gonzalez jt, 2011).

Keskmiselt diagnoositi bipolaarset häiret esimest korda neljakümnendate eluaastate alguses, mis on varasemalt leitud ligi kaksikümmend aastat hiljem (Merikangas jt, 2011). Erinevus võib tuleneda ennekõike sellest, et käesolevas töös defineeriti bipolaarse häire algust kui ajalisel esimest vastavat diagnoosi *EHK* andmebaasis. Andmed diagnooside kohta pärinesid aga alates aastast 2004, mis tähendab seda, et tegelikult võidi *BD* diagnoos saada juba varem, kuid seda andmebaasis ei kajastu. Selle tulemusel võis ka keskmine vanus esimese *BD* diagnoosi hetkel osutada käesolevas töös kõrgemaks, kui see tegelikult on. Lisaks uurisid Merikangas jt (2011) *BD* esinemist nii Ameerika Ühendriikides kui ka Aasias ja Lõuna-Ameerikas, kuid euroopa riikidest oli kaasatud vaid Rumeenia, mistõttu võivad erinevused tuleneda ka näiteks erinevatest meditsiinisüsteemidest, diagnostilistest juhistest, haiguskäitumistest ja ka erisustest vaimse tervise häiretega kaasnevates stigmades, mis kõik diagnoosi määramist mõjutavad. Samuti põhinesid Merikangas jt (2011) leiud eneseraporteeritud andmetel: seega võisid ilmned lisaks kultuurilistele erisustele ka kallutused seoses meenutamisega, mistõttu pole tulemused ka täielikult võrreldavad.

### ***BD-PRS-i seos bipolaarse häirega EGV valimil***

*BD-PRS-i* valideerimisega sooviti vastata kolmele uurimisküsimusele: 1) mil määral on *BD-PRS* käesolevas valimis üldse seotud *BD* diagnoosiga; 2) kas nimetatud seos sõltub vanusest ja soost; ning 3) kui võrd erinevad *BD* diagnoosi olemasolu šansid kõrge ja madala geneetilise riskiga gruppides. Leiti, et *BD-PRS* on *BD* diagnoosiga statistiliselt olulisel määral seotud ning see seos ei sõltu vanusest ega soost – seega kinnitati varasemaid leide, et *BD* diagnoosiga isikutel on oluliselt kõrgemad *BD-PRS*-id, võrreldes ilma *BD* diagnoosita isikutega (Birmaher jt, 2022). Lisaks suurenes nimetatud seos geneetilise riski kasvades – kõige kõrgema geneetilise riskiga gruppi kuulujatel oli kolm korda suurem šans *BD* diagnoosi olemasoluks. Mullins jt (2021) leidsid samuti, et 10. detiili kuulumine suurendab

vastavat šanssi 3,5 korda. Seega on käesolevas valimis *BD-PRS*-i seos *BD* diagnoosiga ootuspärane ning töö keskse eesmärgiga seotud analüüsidega jätkamine ka õigustatud.

### ***BD-PRS*-i seos depressiooni üleminekuga bipolaarseks häireks**

Käesolevas magistritöös püstitatud hüpotees (H1), et kõrgem bipolaarse häire polügeenne riskiskoor on seotud esmastel depressioonipatsientidel hilisema bipolaarse häire välja kujunemisega, leidis kinnitust. Leiti, et depressioonipatsientidel toob ühe standardhälbe võrra kõrgem *BD-PRS* kaasa 27% võrra kõrgema šanssi *BD* diagnoosi olemasoluks. See tulemus ületab märkimisväärselt Musliner jt (2019b) poolt leitud, et vastav šanss on 19% kõrgem. Ilmselt tuleneb erinevus sellest, et iga uue *GWAS*-iga leitakse ka üha uusi, vastava häirega seotud *SNP*-e, mistõttu on ka uuemate *PRS*-ide seosed vaadeldavate häiretega tugevamad. Samuti ilmnes, et geneetilise riski suurenemisega kaasneb ka suurem šanss, et depressioonist saab aja jooksul bipolaarne häire, mis kordab taas Musliner jt (2019b) poolt leitud.

Samas aga olid ka depressiooni ja skisofreenia *PRS*-id eraldiseisvalt seotud *BD* diagnoosiga, kuigi need seosed olid mõnevõrra väiksemad, võrreldes *BD-PRS*-iga. Need leiud ei ole üllatavad, sest psühhiaatrilised häired ongi geneetiliselt omavahel seotud, millele viitavad ka käesolevas töös leitud korrelatsioonid erinevate psühhiaatriliste häirete *PRS*-ide vahel (Biere jt, 2020; Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2019; Lee jt, 2013; Mistry jt, 2018; Murray jt, 2021; Musliner jt, 2020; Wray jt, 2014). Ka käesolevas töös esines kõigi kolme nimetatud häire *PRS*-ide vahel mõõdukas kuni tugev seos. Psühhiaatrilised häired on sageli komorbiidsed ning teataval määral kattuvate sümptomitega, mistõttu võivad erinevad häired olla seotud samade *SNP*-idega. Geneetilise ühisosa tõttu on ka seos nende häirete *PRS*-ide vahel ootuspärane (Lee jt, 2013). Need samad ühised geeniefektid võivad ühtlasi olla ka põhjuseks, miks nii *MDD*- kui ka *SCZ-PRS*-id, kohandamata *BD-PRS*-i suhtes, *BD* diagnoosiga seotud on. Küll aga võiks nimetatud seosed kaduda mudelites, kuhu on kaasatud ka *BD-PRS*, sest sellisel juhul sisaldaks *BD-PRS* nii kõigile kolmele häirele iseloomulikke geeniefekte kui ka ainult *BD*-le iseloomulikke efekte ning seega ei tohiks *MDD*- ja *SCZ-PRS* enam mudelisse midagi panustada – häirete geneetiline ühisosa on juba *BD-PRS*-i poolt kaetud ning see osa, mis häireid geneetiliselt eristab, *BD* olemasolusse puutuda ei tohiks. See idee leidis ka osaliselt kinnitust, sest kõigi kolme häire *PRS*-idega mudelis ei olnud *SCZ-PRS* enam *BD* diagnoosiga seotud. Ka Musliner jt (2020) leidsid, et pärast vastastikust kohandamist teiste *PRS*-ide suhtes, ei olnud *SCZ-PRS* enam seotud depressiooni üleminekuga bipolaarseks häireks. Küll aga säilis käesolevas töös

seos *MDD-PRS*-i ja *BD* diagnoosi vahel, mis ei ühti varasemalt leitud tulemustega (Musliner jt, 2020). Samuti pisenes vähesel määral kõigi kolme häire *PRS*-idega mudelis ka seos *BD-PRS*-i ning *BD* diagnoosi vahel. *MDD-PRS*-i seos *BDD-PRS*-i ja bipolaarse häire diagnoosiga võib tuleneda ka sellest, et nii depressiooni *GWAS*-ides kui ka käesoleva töö valimis leidub tõenäoliselt omajagu juhte, kellel pole veel (hüpo)maaniat esinenud ning seetõttu pole nad ka veel *BD* diagnoosi saanud. Seega klassifitseeritakse nad uuringutes ebakorrektset depressioonipatsientideks, mille tulemusel saadakse ka mittespetsiifilisi tulemusi.

Teisalt aga võib ka väita, et bipolaarse häire polügeensete riskiskooride seos depressiooni üleminekuga bipolaarseks häireks sõltub vähemalt osaliselt depressiooni, kuid mitte skisofreenia geneetilisest eelsoodumusest (5. uurimisküsimus). Võib spekuloida, et *MDD-PRS* on seotud eelkõige *BD* depressiivse, mitte (hüpo)maniakaalse episoodiga, mis omakorda võib viidata sellele, et unipolaarne depressioon ja *BD*-ga kaasnev depressioon ei ole kvalitatiivselt erinevad. See aga omakorda raskendab kahe häire eristamist ning toob ka esile diagnostilised probleemid: kui indiviidil esineb (hüpo)maaniat vaid korra elus, kuid depressiivseid episoodide sageli, on diagnostiliste juhiste järgi korrektne diagnoos sellegipoolest bipolaarne häire. Sealjuures võib aga *BD* geneetiline risk olla oluliselt madalam depressiooni geneetilisest riskist. Kui selliseid juhte on piisavalt, hakkab ka statistilistes mudelites seos depressiooni geneetilise riski ning bipolaarse häire diagnoosi vahel suurenema.

*BD-PRS* seletas ära vaid umbes kolmveerand protsenti *BD* diagnoosi olemasolu variatiivsusest koguvahimil – varasemalt on leitud, et *BD-PRS* seletab ära maksimaalselt 4,5% (Mullins jt, 2021; Murray jt, 2021). Depressioonipatsientide puhul oli see aga veelgi väiksem: umbes pool protsenti. Viimane tuleneb ilmselt sellest, et *BD-PRS*-id arvutati *GWAS*-i põhjal, millesse kaasati kontrollgrupina invidiidid, kellel polnud ühtki psühhiaatrilist diagnoosi (Mullins jt, 2021), mistõttu esines valimis ka suurem geneetiline variatiivsus. Valimis, kus on ainult depressioonipatsiendid, on geneetiline variatiivsus aga väiksem, mistõttu on ka *PRS*-ide seletusprotsent madalam. Kuigi *BD-PRS*-i seletusprotsent näib madal, seletasid sugu ja sünniaasta *BD* diagnoosi variatiivsusest samuti vaid murdosa – vastavalt 0,10% ning 0,70% – ning sealjuures on sugu ja vanus, erinevalt *PRS*-idest, mittespetsiifilised riskitegurid. Kuigi *BD-PRS*-i seletusvõime ei ole käesolevalt märkimisväärne, võimaldab ülemaailmne biopankade koostöö viia läbi järjest suuremate valimitega *GWAS*-e, mille tulemusel avastatakse ka üha uusi häirega seotud *SNP*-e. Seega on lootust, et ka *PRS*-ide seletus- ja ennustusvõime kasvavad ajas, mistõttu võiksid *PRS*-id sellegipoolest personaalmeditsiinis tulevikus kasutatavad olla.

Lisaks leiti, et depressiooni diagnoosist bipolaarse häire diagnoosini kulub keskmiselt umbes 5 aastat, sealjuures esmastest depressioonipatsientidest pooltel üle 3,5 aasta, mis ühtib varem leituga, et ühest diagnoosist teiseni kulub umbes 6 aastat (Dagani jt, 2017; Lublóy jt, 2020). Ühelt poolt peegeldab see probleemi ulatust: korrektse raviga hilinetakse pikalt, põhjustades sellega nii personaalseid kannatusi kui ka majanduslikku koormust ühiskonnale (Dilsaver, 2011; Kleine-Budde jt, 2014; Michalak jt, 2005; Whiteford jt, 2013). Teisalt aga illustreerib, miks võib polügeensete riskiskooride ennustusvõime osutada oodatust madalamaks. Ka käesolevas valimis leidus väga tõenäoliselt patsiente, kes peegeldavad otseselt käsitletud probleemi: neil on ametlikult diagnoositud ainult depressioon, mis tegelikult osutub mingil ajahetkel bipolaarseks häireks. Sellised patsiendid vähendavad uuringutes aga näiliselt polügeensete riskiskooride ennustusvõimet, sest neil võib olla kõrgem bipolaarse häire geneetiline risk, kuid neil puudub vastav diagnoos (Biere jt, 2020).

### **Bipolaarse häire ja *BD-PRS*-i seos vanusega esimese depressiooniepisoodi ajal**

Viimaks sooviti teada, kuidas on bipolaarne häire ja selle polügeensed riskiskoorid seotud depressioonipatsientide vanusega esimese depressiooniepisoodi ajal. Hüpotees (*H2*), et depressioonipatsientidel, kellel hiljem kujuneb välja bipolaarne häire, ilmneb esimene depressiooniepisood nooremas eas, võrreldes depressioonipatsientidega, kellel bipolaarset häiret välja ei kujune, leidis kinnitust. Hiljem *BD* diagnoosi saanud depressioonipatsientide vanuse mediaan esimese depressiooniepisoodi ajal oli koguni 7 aasta võrra madalam ning see ei sõltunud soost ega sünniaastast. Varasemalt on samuti laialt kinnitust leidnud, et varasem depressiooni algus ennustab depressiooni üleminekut *BD*-ks (Inoue jt, 2015; Østergaard jt, 2014; Ratheesh jt, 2017). Siiski on tegemist ebamäärase riskiteguriga, mida võib olla kliinilises praktikas diagnooside eristamisel keeruline ära kasutada – varajases eas alguse saanud depressioon võib vihjata bipolaarsele häirele, kuid ka unipolaarne depressioon võib alguse saada juba noores eas (Burke jt, 1991).

Kui *BD-PRS* ja varajane depressiooni algus on mõlemad seotud bipolaarse häirega, siis oleks ootuspärane, et need on ka omavahel seotud. Nii see ka oli: kõrgem *BD-PRS* oli depressioonipatsientidel seotud esimese depressiooniepisoodiga nooremas eas. Nii Musliner jt (2019a) kui ka Harder jt (2022) leidsid samuti, et kõrgem *BD* geneetiline risk ennustab depressiooniepisoodi nooremas eas, kuigi Musliner jt (2019a) puhul osutus see seos nõrgaks. Seega justkui võiks *BD* kõrge geneetiline risk viidata sellele, et depressiooniepisood saab alguse nooremas eas ning tõenäoliselt pole tegemist mitte lihtsalt unipolaarse depressiooni vaid hoopis bipolaarse häirega. Samas aga oli kõrgem *BD-PRS* seotud varajase depressiooni

algusega ka neil depressioonipatsientidel, kellel bipolaarse häire diagnoosi polnud, ning lisaks oli ka kõrgem depressiooni geneetiline risk seotud depressiooniepisoodiga nooremas eas. Varasemalt on leitud nii seda, *MDD-PRS*-i ja depressiooni varajase alguse puhul seos puudub (Musliner jt, 2019a) kui ka seda, et kõrgem *MDD-PRS* ennustab samuti depressiooniepisoodi nooremas eas (Harder jt, 2022). See viitab sellele, et depressiooni ilmnemine noores eas ei pruugi tingimata tähendada bipolaarset häiret. Seega võib geneetilise riskiga arvestamine aidata paremini mõista, kas varajases eas alanud depressioon läheb üle bipolaarseks häireks või mitte. Kui varajase depressiooni algusega kaasneb pigem bipolaarse häire kõrge geneetiline risk, siis esineb ka suurem tõenäosus, et depressioonist kujuneb välja bipolaarne häire. Kui aga bipolaarse häire geneetiline risk on suhteliselt madal, kuid depressiooni geneetiline risk seevastu suhteliselt kõrge, siis panustas depressiooni algusesse varases eas just viimane ning suurema tõenäosusega bipolaarset häiret välja ei kujune.

### **Piirangud ja tugevused**

Käesolevas magistritöös esinesid mõned piirangud. Esiteks, kuigi kõrgem *BD-PRS* on esmastel depressioonipatsientidel tõepoolest seotud hilisema *BD* diagnoosiga, ei saa väita, et ainuüksi nende alusel oleks võimalik depressiooni ja bipolaarset häiret eristada. *PRS*-id ei võta arvesse haruldasi geenivariante ega ka *BD* kujunemise seisukohalt olulisi keskkondlikke tegureid, mistõttu seletavad need käesolevalt ära vaid väikese osa haiguse variatiivsusest (Murray jt, 2021; Musliner jt, 2020). Teiseks on diagnoosimine oma olemuselt binaarne: esineb kas depressioon või bipolaarne häire ning mõlemad samal ajal esineda ei saa. Geneetiline eelsoodumus seda aga pole – erinevatel psühhiaatrilistel häiretel on osaliselt kattuv geneetiline taust, mida peegeldab ka näiteks *MDD-PRS*-ide seos *BD*-ga.

Kolmandaks muudavad ennustusmodelite loomise ja tõlgendamise keerukaks ka elektrooniliste terviseandmetega seotud iseärasused. Käesoleval hetkel on elektrooniliste terviseandmete põhjal võimalik maksimaalne jälgimisaeg vaid 18 aastat, mis küll pakub ainulaadseid uurimisvõimalusi, kuid ei kata paljude uuritavate kogu eluiga ning seetõttu ei ole täpselt teada kõikide diagnooside esmane diagnoosimise aeg. Lisaks, diagnooside sisestamisega võivad kaasneda vead, mida on võimatu tagantjärele tuvastada. Mõnikord on diagnoos vajalik ka selleks, et patsiendile mõnd teenust või soodustust võimaldada, kuid seda põhjendust diagnoosiga mõistagi ei kaasne. Käesoleva valimi hulgas leidis ka üksikuid isikuid, kes said bipolaarse häire või depressioonidiagnoosi väga varjases eas. See ei ole tavapärane praktika, kuid sellegipoolest pole see ka välistatud (Demeter jt, 2008). Samas on võimatu kindlaks teha, kas tegemist oli korrektse diagnoosi või veaga andmebaasis. Lisaks

ilmnesid iseärasused diagnooside ajalises järgnevuses. Analüüsides jäeti välja märkimisväärne hulk patsiente, kelle puhul depressioonidiagnoos hoopis järgnes manikaalse episoodi või bipolaarse häire diagnoosile, mis on vastuolus *RHK-10* diagnostiliste juhistega. Maniakaalset episoodi tuleks diagnoosida juhul, kui varasemalt pole depressiooni esinenud ning kui (hüpo)maniakaalsele episoodile järgneb depressiivne episood, tuleks seda edaspidi käsitleda alati kui bipolaarset häiret (Maailma Tervishoiuorganisatsioon, 1995). Kirjeldatud iseärasused diagnooside ajalises järgnevuses võivad peegeldada nii erinevate psühhiaatrite erinevaid hinnanguid kui ka kunagisest ravimipoliitikast tulenevaid juhtumeid, kus hilisemat depressioonidiagnoosi on kasutatud praktilistel kaalutlustel – näiteks olukorras, kus bipolaarse häirega patsient vajab lisaravi antidepressantide näol ning ravimisoodustuse saamiseks on vajalik depressioonidiagnoosi olemasolu.

Magistritöö tugevustena võib välja tuua pika jälgimisajaga suure valimi kasutamise. Arvestades, et bipolaarne häire ei ole sedavõrd levinud kui näiteks depressioon, võib uuringute läbi viimisel osutada keerukaks piisava arvu bipolaarse häirega patsientide kaasamine. Käesolevas magistritöös kasutati Eesti Geenivaramu poolt kogutud geenidoonorite andmeid: tegemist on väga suure valimiga ning ka *BD* diagnoosiga isikute osakaal valimist oli kohane usaldusväärsete järelduste tegemiseks. Lisaks sellele oli käesoleva töö tugevuseks põhjalik andmeanalüüside planeerimine – s.t kõikide uurimisküsimuste ja hüpoteeside kohta koostati esmalt detailne analüüsiplaan ning alles seejärel viidi analüüsid läbi. Lisaks ei kaasatud sisulistesse analüüsidesse neid indiviide, kellel bipolaarse häire diagnoos oli esmane, et keskenduda just esmase depressiooniepisoodiga patsientidele.

## **Kokkuvõte**

Käesolevast tööst järeldus, et bipolaarse häire polügeensed riskiskoorid võiksid olla üheks riskifaktoriks, millega arvestada depressiooni üleminekul bipolaarseks häireks ning seda sõltumata patsientide soost ja vanusest. Varasemalt on peetud depressiooni algust noores eas oluliseks bipolaarse häire riskiteguriks. Käesolevast tööst järeldus, et nii depressiooni kui ka bipolaarse häire geneetilise riskiga arvestamine võiks aidata prognoosida, kas noores eas alanud depressioon läheb üle bipolaarseks häireks või mitte. Kokkuvõtteks annavad tulemused lootust, et bipolaarse häire polügeensed riskiskoorid võiksid tulevikus rakendust leida personaalmeditsiinis psühhiaatrias, eristamaks kõrge bipolaarse häire riskiga indiviidide esmaste depressioonipatsientide seas.

## Kasutatud kirjandus

- Adeyemo, A., Balaconis, M. K., Darnes, D. R., Fatumo, S., Granados Moreno, P., Hodonsky, C. J., Inouye, M., Kanai, M., Kato, K., Knoppers, B. M., Lewis, A. C. F., Martin, A. R., McCarthy, M. I., Meyer, M. N., Okada, Y., Richards, J. B., Richter, L., Ripatti, S., Rotimi, C. N., ... Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance. (2021). Responsible use of polygenic risk scores in the clinic: Potential benefits, risks and gaps. *Nature Medicine*, 27(11), 1876–1884. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01549-6>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Arias-de la Torre, J., Vilagut, G., Ronaldson, A., Serrano-Blanco, A., Martin, V., Peters, M., Valderas, J., Dregan, A., & Alanso, J. (2021). Prevalence and variability of current depressive disorder in 27 European countries: a population-based study. *Lancet Public Health*, 6(10), 729–738. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00047-5](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00047-5)
- Berk, M., Hallam, K., Lucas, N., Hasty, M., McNeil, C. A., Conus, P., Kader, L., & McGorry, P. D. (2007). Early intervention in bipolar disorders: Opportunities and pitfalls. *The Medical Journal of Australia*, 187(S7), S11–14. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2007.tb01328.x>
- Biere, S., Kranz, T. M., Matura, S., Petrova, K., Streit, F., Chiochetti, A. G., Grimm, O., Brum, M., Brunkhorst-Kanaan, N., Oertel, V., Malyschau, A., Pfennig, A., Bauer, M., Schulze, T. G., Kittel-Schneider, S., & Reif, A. (2020). Risk Stratification for Bipolar Disorder Using Polygenic Risk Scores Among Young High-Risk Adults. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 552532. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.552532>
- Birmaher, B., Hafeman, D., Merranko, J., Zwicker, A., Goldstein, B., Goldstein, T., Axelson, D., Monk, K., Hickey, M. B., Sakolsky, D., Iyengar, S., Diler, R., Nimgaonkar, V., & Uher, R. (2022). Role of Polygenic Risk Score in the Familial Transmission of Bipolar Disorder in Youth. *JAMA Psychiatry*, 79(2), 160–168. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.3700>
- Burke, K. C., Burke, J. D., Rae, D. S., & Regier, D. A. (1991). Comparing age at onset of major depression and other psychiatric disorders by birth cohorts in five US community populations. *Archives of General Psychiatry*, 48(9), 789–795. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810330013002>
- Clemente, A., Diniz, B., Nicolato, R., Kapczinski, F., Soares, J., Firmo, J., & Castro-Costa, E. (2015). Bipolar disorder prevalence: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Revista Brasileira de Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 37. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2012-1693>
- Conroy, S., Francis, M., & Hulvershorn, L. A. (2018). Identifying and treating the prodromal phases of bipolar disorder and schizophrenia. *Current Treatment Options in Psychiatry*, 5(1), 113–128. <https://doi.org/10.1007/s40501-018-0138-0>
- Correll, C. U., Olvet, D. M., Auther, A. M., Hauser, M., Kishimoto, T., Carrión, R. E., Snyder, S., & Cornblatt, B. A. (2014). The Bipolar Prodrome Symptom Interview and Scale-Prospective (BPSS-P): Description and validation in a psychiatric sample and healthy controls. *Bipolar Disorders*, 16(5), 505–522. <https://doi.org/10.1111/bdi.12209>

- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Electronic address: plee0@mgh.harvard.edu & Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2019). Genomic Relationships, Novel Loci, and Pleiotropic Mechanisms across Eight Psychiatric Disorders. *Cell*, 179(7), 1469-1482.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.11.020>
- Dagani, J., Signorini, G., Nielssen, O., Bani, M., Pastore, A., Girolamo, G. de, & Large, M. (2017). Meta-analysis of the Interval between the Onset and Management of Bipolar Disorder. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, 62(4), 247–258. <https://doi.org/10.1177/0706743716656607>
- Demeter, C. A., Townsend, L. D., Wilson, M., & Findling, R. L. (2008). Current research in child and adolescent bipolar disorder. *Dialogues in clinical neuroscience*, 10(2), 215–228. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.2/cademeter>
- Dilsaver, S. C. (2011). An estimate of the minimum economic burden of bipolar I and II disorders in the United States: 2009. *Journal of Affective Disorders*, 129(1), 79–83. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.08.030>
- Dome, P., Rihmer, Z., & Gonda, X. (2019). Suicide Risk in Bipolar Disorder: A Brief Review. *Medicina*, 55(8), 403. <https://doi.org/10.3390/medicina55080403>
- Faedda, G. L., Marangoni, C., Serra, G., Salvatore, P., Sanì, G., Vázquez, G. H., Tondo, L., Girardi, P., Baldessarini, R. J., & Koukopoulos, A. (2015). Precursors of bipolar disorders: A systematic literature review of prospective studies. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 76(5), 614–624. <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08900>
- Fagiolini, A., Forgiione, R., Maccari, M., Cuomo, A., Morana, B., Dell’Osso, M. C., Pellegrini, F., & Rossi, A. (2013). Prevalence, chronicity, burden and borders of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 148(2–3), 161–169. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.02.001>
- Ferentinos, P., Rivera, M., Ising, M., Spain, S., Cohen-Woods, S., Butler, A., Craddock, N., Owen, M., Korszun, A., Jones, L., Jones, I., Gill, M., Rice, J., Maier, W., Mors, O., Rietschel, M., Lucae, S., Binder, E., Preisig, M., & Lewis, C. (2013). Investigating the genetic variation underlying episodicity in major depressive disorder: Suggestive evidence for a bipolar contribution. *Journal of Affective Disorders*, 155. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.027>
- Freedman, M. L., Reich, D., Penney, K. L., McDonald, G. J., Mignault, A. A., Patterson, N., Gabriel, S. B., Topol, E. J., Smoller, J. W., Pato, C. N., Pato, M. T., Petryshen, T. L., Kolonel, L. N., Lander, E. S., Sklar, P., Henderson, B., Hirschhorn, J. N., & Altshuler, D. (2004). Assessing the impact of population stratification on genetic association studies. *Nature Genetics*, 36(4), 388–393. <https://doi.org/10.1038/ng1333>
- GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. (2022). Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*, 9(3), 137-150. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00395-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3)
- Ge, T., Chen, C.-Y., Ni, Y., Feng, Y.-C. A., & Smoller, J. W. (2019). Polygenic prediction via Bayesian regression and continuous shrinkage priors. *Nature Communications*, 10(1), 1776. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09718-5>

- Gonzalez, J. M., Alegria, M., Prihoda, T. J., Copeland, L. A., & Zeber, J. E. (2011). How the relationship of attitudes toward mental health treatment and service differs by age, gender, ethnicity/race and education. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *46*(1), 45-57. <https://doi.org/10.1007/s00127-009-0168-4>
- 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>
- Howard, D. M., Adams, M. J., Clarke, T. K. *et al.* (2019). Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nature Neuroscience*, *22*, 343-352. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0326-7>
- Howes, O. D., & Falkenberg, I. (2011). Early Detection and Intervention in Bipolar Affective Disorder: Targeting the development of the disorder. *Current Psychiatry Reports*, *13*(6), 10.1007/s11920-011-0229–8. <https://doi.org/10.1007/s11920-011-0229-8>
- Inoue, T., Inagaki, Y., Kimura, T., & Shirakawa, O. (2015). Prevalence and predictors of bipolar disorders in patients with a major depressive episode: The Japanese epidemiological trial with latest measure of bipolar disorder (JET-LMBP). *Journal of Affective Disorders*, *174*, 535–541. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.023>
- James, A., Wotton, C. J., Duffy, A., Hoang, U., & Goldacre, M. (2015). Conversion from depression to bipolar disorder in a cohort of young people in England, 1999–2011: A national record linkage study. *Journal of Affective Disorders*, *185*, 123–128. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.06.018>
- Kendler, K. S., Ohlsson, H., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2020). An Extended Swedish National Adoption Study of Bipolar Disorder Illness and Cross-Generational Familial Association With Schizophrenia and Major Depression. *JAMA Psychiatry*, *77*(8), 814–822. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.0223>
- Kessing, L. V., Willer, I., Andersen, P. K., & Bukh, J. D. (2017). Rate and predictors of conversion from unipolar to bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disorders*, *19*(5), 324–335. <https://doi.org/10.1111/bdi.12513>
- Kim, H., Kim, Y., Baek, J. H., Fava, M., Mischoulon, D., Nierenberg, A. A., Choi, K. W., Na, E. J., Shin, M.-H., & Jeon, H. J. (2020). Predictive factors of diagnostic conversion from major depressive disorder to bipolar disorder in young adults ages 19–34: A nationwide population study in South Korea. *Journal of Affective Disorders*, *265*, 52–58. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.009>
- Kleine-Budde, K., Touil, E., Moock, J., Bramesfeld, A., Kawohl, W., & Rössler, W. (2014). Cost of illness for bipolar disorder: A systematic review of the economic burden. *Bipolar Disorders*, *16*(4), 337–353. <https://doi.org/10.1111/bdi.12165>
- Lee, S., Ripke, S., Neale, B., Faraone, S., Purcell, S., Perlis, R., Mowry, B., Thapar, A., Goddard, M., Absher, D., Agartz, I., Akil, H., Amin, F., Andreassen, O., Anjorin, A., Anney, R., Anttila, V., Arking, D., Asherson, P., & Wray, N. (2013). Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nature Genetics*, *AOP*. <https://doi.org/10.1038/ng.2711>
- Leonpacher, A. K., Liebers, D., Pirooznia, M., Jancic, D., MacKinnon, D. F., Mondimore, F. M., Schweizer, B., Potash, J. B., Zandi, P. P., & Goes, F. S. (2015). Distinguishing

- bipolar from unipolar depression: The importance of clinical symptoms and illness features. *Psychological Medicine*, 45(11), 2437–2446.  
<https://doi.org/10.1017/S0033291715000446>
- Leverich, G. S., Altshuler, L. L., Frye, M. A., Suppes, T., McElroy, S. L., Keck, P. E., Kupka, R. W., Denicoff, K. D., Nolen, W. A., Grunze, H., Martinez, M. I., & Post, R. M. (2006). Risk of Switch in Mood Polarity to Hypomania or Mania in Patients With Bipolar Depression During Acute and Continuation Trials of Venlafaxine, Sertraline, and Bupropion as Adjuncts to Mood Stabilizers. *American Journal of Psychiatry*, 163(2), 232–239. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.2.232>
- Liebers, D. T., Pirooznia, M., Ganna, A., Study (BiGS), B. G., & Goes, F. S. (2021). Discriminating bipolar depression from major depressive disorder with polygenic risk scores. *Psychological Medicine*, 51(9), 1451–1458.  
<https://doi.org/10.1017/S003329172000015X>
- Lublóy, Á., Keresztúri, J. L., Németh, A., & Mihalicza, P. (2020). Exploring factors of diagnostic delay for patients with bipolar disorder: A population-based cohort study. *BMC Psychiatry*, 20. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-2483-y>
- Maailma Tervishoiuorganisatsioon. (1995). F30-F39 meeoleluhäired. Veiko Vasar (toim), *RHK-10: psüühika- ja käitumishäirete klassifikatsioon (lk 108-128)*. Tartu: Tartu Ülikooli kirjastus
- Merikangas, K. R., Jin, R., He, J.-P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., Viana, M. C., Andrade, L. H., Hu, C., Karam, E. G., Ladea, M., Medina-Mora, M. E., Ono, Y., Posada-Villa, J., Sagar, R., Wells, J. E., & Zarkov, Z. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of General Psychiatry*, 68(3), 241–251.  
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>
- Michalak, E. E., Yatham, L. N., & Lam, R. W. (2005). Quality of life in bipolar disorder: A review of the literature. *Health and Quality of Life Outcomes*, 3, 72.  
<https://doi.org/10.1186/1477-7525-3-72>
- Mistry, S., Harrison, J. R., Smith, D. J., Escott-Price, V., & Zammit, S. (2018). The use of polygenic risk scores to identify phenotypes associated with genetic risk of bipolar disorder and depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 234, 148–155. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.005>
- Mullins, N., Forstner, A., O’Connell, K., Coombes, B., Coleman, J., Qiao, Z., Als, T., Bigdeli, T., Børte, S., Bryois, J., Charney, A., Drange, O., Gandal, M., Hagenaars, S., Ikeda, M., Kamitaki, N., Kim, M., Krebs, K., Panagiotaropoulou, G., & Andreassen, O. *et al.* (2021). Genome-wide association study of over 40,000 bipolar disorder cases provides novel biological insights. *Nature Genetics*, 53, 817–829.  
<https://doi.org/10.1038/s41588-021-00857-4>
- 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>
- Musliner, K. L., Krebs, M. D., Albiñana, C., Vilhjalmsson, B., Agerbo, E., Zandi, P. P., Hougaard, D. M., Nordentoft, M., Børghlum, A. D., Werge, T., Mortensen, P. B., & Østergaard, S. D. (2020). Polygenic risk and progression to bipolar or psychotic disorders among individuals diagnosed with unipolar depression in early life. *The*

- American Journal of Psychiatry*, 177(10), 936-943.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.19111195>
- Musliner, K. L., Mortensen, P. B., McGrath, J. J., Suppli, N. P., Hougaard, D. M., Bybjerg-Grauholm, J., Bækvad-Hansen, M., Andreassen, O., Pedersen, C. B., Pedersen, M. G., Mors, O., Nordentoft, M., Børglum, A. D., Werge, T., & Agerbo, E. (2019a). Association of Polygenic Liabilities for Major Depression, Bipolar Disorder, and Schizophrenia With Risk for Depression in the Danish Population. *JAMA Psychiatry*, 76(5), 516–525. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4166>
- Musliner, K. L., & Østergaard, S. D. (2018). Patterns and predictors of conversion to bipolar disorder in 91 587 individuals diagnosed with unipolar depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 137(5), 422–432. <https://doi.org/10.1111/acps.12869>
- Musliner, K. L., Vilhjalmsen, B. J., Agerbo, E., Zandi, P. P., Mortensen, P. B., Børglum, A. D., & Østergaard, S. D. (2019b). P.587 Polygenic risk and conversion from depression to bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 29, S408.  
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.09.582>
- O’Connell, K. S., & Coombes, B. J. (2021). Genetic contributions to bipolar disorder: Current status and future directions. *Psychological Medicine*, 51(13), 2156–2167.  
<https://doi.org/10.1017/S0033291721001252>
- Orrù, G., & Carta, M. G. (2018). Genetic Variants Involved in Bipolar Disorder, a Rough Road Ahead. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health : CP & EMH*, 14, 37–45. <https://doi.org/10.2174/1745017901814010037>
- Østergaard, S. D., Straszek, S., Petrides, G., Skadhede, S., Jensen, S. O. W., Munk-Jørgensen, P., & Nielsen, J. (2014). Risk factors for conversion from unipolar psychotic depression to bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 16(2), 180–189.  
<https://doi.org/10.1111/bdi.12152>
- Pain, O., Glanville, K. P., Hagenaars, S. P., Selzam, S., Fürtjes, A. E., Gaspar, H. A., Coleman, J. R. I., Rimfeld, K., Breen, G., Plomin, R., Folkersen, L., & Lewis, C. M. (2021). Evaluation of polygenic prediction methodology within a reference-standardized framework. *PLOS Genetics* 17(5): e1009021. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009021>
- Perkins, D. O., Olde Loohuis, L., Barbee, J., Ford, J., Jeffries, C. D., Addington, J., Bearden, C. E., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., Mathalon, D. H., McGlashan, T. H., Seidman, L. J., Tsuang, M., Walker, E. F., & Woods, S. W. (2020). Polygenic Risk Score Contribution to Psychosis Prediction in a Target Population of Persons at Clinical High Risk. *The American Journal of Psychiatry*, 177(2), 155–163.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18060721>
- Price, A. L., Patterson, N. J., Plenge, R. M., Weinblatt, M. E., Shadick, N. A., & Reich, D. (2006). Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. *Nature Genetics*, 38(8), 904–909. <https://doi.org/10.1038/ng1847>
- Ratheesh, A., Davey, C., Hetrick, S., Alvarez-Jimenez, M., Voutier, C., Bechdolf, A., McGorry, P. D., Scott, J., Berk, M., & Cotton, S. M. (2017). A systematic review and meta-analysis of prospective transition from major depression to bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(4), 273–284. <https://doi.org/10.1111/acps.12686>
- Riigi Teataja. (2019). *Inimgeeniuringute seadus*.  
<https://www.riigiteataja.ee/akt/113032019064> (kasutatud 15.02.2023)

- Ripke, S., Walters, J. T. R., O'Donovan, M. C. (2020). Mapping genomic loci prioritises genes and implicates synaptic biology in schizophrenia. *medRxiv*.  
<https://doi.org/10.1101/2020.09.12.20192922>
- Stahl, E. A., Breen, G., Forstner, A. J., McQuillin, A., Ripke, S., Trubetskoy, V., Mattheisen, M., Wang, Y., Coleman, J. R. I., Gaspar, H. A., de Leeuw, C. A., Steinberg, S., Pavlides, J. M. W., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Pers, T. H., Holmans, P. A., Richards, A. L., Abbott, L., ... Sklar, P. (2019). Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nature Genetics*, *51*(5), 793–803.  
<https://doi.org/10.1038/s41588-019-0397-8>
- TÜ eetikakeskus. (2017). *Hea teadustava*.  
[https://www.eetika.ee/sites/default/files/www\\_ut/hea\\_teadustava\\_trukis.pdf](https://www.eetika.ee/sites/default/files/www_ut/hea_teadustava_trukis.pdf) (kasutatud 15.02.2023)
- Whiteford, H. A., Degenhardt, L., Rehm, J., Baxter, A. J., Ferrari, A. J., Erskine, H. E., Charlson, F. J., Norman, R. E., Flaxman, A. D., Johns, N., Burstein, R., Murray, C. J. L., & Vos, T. (2013). Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)*, *382*(9904), 1575–1586. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61611-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61611-6)
- Wray, N. R., Lee, S. H., Mehta, D., Vinkhuyzen, A. A. E., Dudbridge, F., & Middeldorp, C. M. (2014). Research review: Polygenic methods and their application to psychiatric traits. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *55*(10), 1068–1087. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12295>

## **Tänuõnad**

Täna esiteks oma juhendajat, Kellit, kes oli sellel teekonnal suureks toeks ning lõi suurepäraseid tingimused magistr töö kirjutamiseks. Paremast juhendajast poleks osanud unistadagi! Aitäh kõigi nende võimaluste eest! Teiseks täna Kaisat, kelle emotsionaalne tugi päästis päeva loendamatu arv kordi. Kolmandaks täna oma perekonda, kes on olnud kogu õpingute jooksul suureks toeks: aitäh, et võimaldasite mul pühenduda statistikale ja kirjutamisele. Ilma teie toeta poleks seda tööd sündinud!

## **Lihtlitsents**

Mina, *Keiti Liivas*,

1. Annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose „*Bipolaarse häire poliügeensete riskiskooride seosed bipolaarse häirega esmastel depressioonipatsientidel*“, mille juhendaja on *Kelli Lehto (PhD)*, 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'i litsentsiga CC BY NC ND 4.0, 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.

*Keiti Liivas*

*12.05.2023*