

Tartu Ülikool
Psühholoogia instituut

Diana Pannik

NEUROPEPTIID S RETSEPTORI GENOTÜÜBI JA
SOTSIAALMAJANDUSLIKU SEISUNDI MÕJU
SÕLTUVUSHÄIRE TEKKELE RAHVASTIKU SUHTES
ESINDUSLIKUS VALIMIS

Seminaritöö

Juhendajad: Kariina Laas, Jaanus Harro

Läbiv pealkiri: *NPSR1* genotüüp ja alkohol

Tartu 2014

KOKKUVÕTE

Neuropeptiid S retseptori genotüübi ja sotsiaalmajandusliku seisundi mõju sõltuvushäire tekkele rahvastiku suhtes esinduslikus valimis.

NPS-süsteem osaleb alkoholisõltuvuse peamistes aspektides nagu alkoholi tarbimine, otsimine ja võõrutus. Käesoleva seminaritööga uuriti, kuidas neuropeptiid S retseptori (NPSR1) geeni funktsionaalne A>T polümorfism (rs324981) mõjutab alkoholi tarvitamist noorukieas ja varases küpsuseas rahvastiku suhtes esinduslikus valimis. Kasutati 1998 alustatud Eesti laste isiksuse ja käitumise longituuduuringu (ELIKTU) vanema kohordi andmeid, mille valimi moodustasid algselt 15-aastased lapsed (n=593). Järeluuringud toimusid vastavalt kui katseisikud olid 18-aastased (n=516) ja 25-aastased (n=540). *NPSR1* mõju uurimisel alkoholitarvitamisele võeti arvesse ka sotsiaalmajandusliku olukorra mõju, kuna parem sotsiaalmajanduslik olukord on tuntud kui hilisemate alkoholiprobleemide soodustaja. Leiti, et naistel olid 25-aastaselt nii alkoholi tarvitamine kui ka sõltuvushäire ($p=0,029$) sagedasemad A-alleeliga isikute seas. Meestel oli alkoholisõltuvusega seotud T-alleel ($p=0,008$). Parema sotsiaalmajandusliku olukorra ja taskuraha saamine olid seotud küll sagedasema alkoholitarvitamisega, kuid ei mõjutanud sõltuvushäire diagnoosi. Lisaks *NPSR1* genotüübile olid häirega seotud veel sagedasem alkoholitarvitamine noorukieas ja nii ema kui uuritava enda madalam haridustase.

Märksõnad: neuropeptiid S retseptori (NPSR1) geen, sõltuvushäire, alkoholi kuritarvitamine, sotsiaalmajanduslik olukord

ABSTRACT

The role of the neuropeptide S receptor genotype and socio-economic status in addiction in a population-representative study.

NPS-system takes part in main aspects of alcohol addiction such as alcohol use, seeking and withdrawal. This study focuses on how neuropeptide S receptor (NPSR1) gene functional A>T polymorphism (rs324981) affects alcohol use in adolescence and early adulthood in a population-representative study. Acquired data belongs to Estonian Children Personality Behaviour and Health Study (ECPBHS) older cohort, which initially consisted of 15-year-old children (n=593). The study was recalled at ages 18 (n=516) and 25 (n=540). Besides the effect of *NPSR1* current study investigated also the effects of socio-economic status because better socio-economic position is known to predispose later problems with alcohol. In females, more frequent alcohol use and also alcohol use disorders (p=0.029) were more prevalent in A-allele carriers. However, in males, substance use disorders were more prevalent in T-allele carriers (p=0.008). Better socio-economic background and getting more pocket money were related to more frequent alcohol use but didn't affect the dependence diagnosis. Additionally to *NPSR1* genotype, more frequent alcohol use in adolescence and lower mother's as well as subject's educational level were related to the dependence diagnosis at age 25.

Keywords: neuropeptide S receptor (NPSR1) gene, alcohol dependence, alcohol abuse, socio-economic status

SISSEJUHATUS

Erinevate haiguste ja puuete tekkepõhjustest on alkoholi kuritarvitamine maailmas kolmandal kohal (Rehm 2011; Sutherland jt 2014). Peale selle, et pereliikmed ning just eriti lapsed on negatiivselt mõjutatavad kokkupuutest alkoholismiga (Poelen jt 2007; Balsa jt 2012), seostatakse alkoholi kuritarvitamist veel erinevate probleemidega nagu sõltuvushäire, enneaegne surm, töövõimetus, psühhiaatrilised ja sotsiaalsed probleemid, mistõttu varajane riskifaktorite identifitseerimine võib abiks olla probleemide ennetamisel ning riski vähendamisel (Moss 2013; Marshall 2014).

Neuropeptiid S (NPS) ja selle retseptor NPSR moodustavad suhteliselt hiljuti avastatud transmittersüsteemi, mis mõjutab organismi olulisi funktsioone nagu energiatasakaal, virgus ja ärevusreaktsioonid (Guerrini jt 2010). NPSR1 on G-valguga seotud retseptor, mille geen paikneb kromosoomi alas 7p14.3 (Reinscheid jt 2005). Neuropeptiid S retseptor on ajus laialdaselt jaotunud, samas peptiidi prekursori ekspressioon piirdub vaid mõne kindla ajuosaga (Guerrini jt 2010). Enamik NPS ekspressiivseid neuroneid on leitud järgnevates ajutüve regioonides: peamine sensoorne kolmiknärv tuum, lateraalne parabrahhiaaltuum ja *locus coeruleus* (Xu jt 2007).

NPS/NPSR süsteem moduleerib ärevust, erutust, liikumist, toidu tarbimist, mälu ja uimastisõltuvust (Guerrini jt 2010). NPS-süsteemi rolli alkoholisõltuvuse tekkes on siiani uuritud vaid katseloomadel ning inimestel pole *NPSR1* seost alkoholismiga veel uuritud. NPS toimib neuromodulaatorina ja mõjutab NPSR1 retseptori kaudu erutuse ja ärevusega seotud käitumist närilistel (Reinscheid jt 2005). Kõrge ärevuse ja alkoholismi komorbiidsuse esinemine (Baillie jt 2010) omakorda rõhutab NPSR1 retseptori ja alkoholismi neurobioloogilise aluse mõistmise tähtsust. Hiljutine uuring, mis uuris alkoholisõltuvuse ja ärevushäire komorbiidsust, näitas, et enamikel sõltuvushäirega katseisikutel oli (65%) primaarseks diagnoosiks hoopiski ärevushäire, mitte alkoholism (Pacek jt 2013). Lisaks on hiljutised uuringud katseloomadega andnud tõendusmaterjali, et NPS-süsteem osaleb peamistes alkoholisõltuvusega seotud mehhanismides nagu alkoholi tarbimine, otsimine ja võõrutus (Cannella jt 2009; Ruggeri jt 2010). Mõlemad uuringud tõestasid, et kõrgenenud NPS-süsteemi aktiivsus aitab kujundada sõltuvuskäitumist. Loomadel märgati suurenenud NPS-süsteemi aktiivsust just võõrutusfaasis, kus inimesel on teadaolevalt kõrgenenud oht tagasilanguseks. NPS-süsteem on seotud ka teiste keelatud ainete otsimisega seotud käitumisega loomadel. Hiljutised uuringud on leidnud, et NPS suurendas rottidel kokaiinist

sõltuva käitumise sarrustumist, samas selektiivne NPS retseptorite blokeerimine vähendas seda märgatavalt (Schmoutz jt 2012; Kallupi jt 2013). Samuti on leitud, et morfiinisõltuvus seostus muutustega katseloomade NPSR mRNA ekspressioonis ning ühtlasi ka ärevusega (Ghazal jt 2013). Ühtlasi on leitud ka vastupidist, et kõrgem NPSergiline aktiivsus hoopis kaitseb katseloomi alkoholi palju tarbimast (Badia-Elder jt 2008), nii et NPS-süsteemi seos alkoholi manustamisega võib olla mõlemapidine.

Alkoholi kuritarvitamist on seostatud ka erinevate isiksuseomadustega nagu impulsiivsus, ekstraversus ja neurootilisus (Kuntsche jt 2006; Burton jt 2012). Uuritaval valimil on juba leitud *NPSRI* funktsionaalse A>T polümorfismi (rs324981) mõju isiksusele ja impulsiivsusele, nimelt *NPSRI* TT genotüübiga katseisikutel, eriti meestel, ilmnes kõige enam impulsiivset käitumist (Laas jt 2014b). Impulsiivsust omakorda seostatakse alkoholi kuritarvitamisega (Crews jt 2009; Jones jt 2014; DeVito jt 2013). Lisaks isiksuse omadustele on alkoholiprobleemid mõjutatud muuhulgas ka sotsiaalsest, töö- ja puhkekeskkonnast ning sotsiaalmajanduslikust olukorrast (Locatelli jt 2012; Toumbourou jt 2014). Locatelli jt leidsid, et São Paulo õpilaste alkoholi tarbimine suurenes vastavalt nende majandusliku seisuga paranemisele. Nii mõningadki teised hiljutised uuringud on paradoksaalselt leidnud, et parem sotsiaalmajanduslik olukord pigem soodustab hilisemaid probleeme alkoholiga. Märgati, et lapsed parema majandusliku seisuga perest tarvitasid palju rohkem alkoholi ning seetõttu suurenes risk ka alkoholiprobleemidele täiskasvanueas (Melotti jt 2013; Patrick jt 2012).

Kuna varasemalt on juba leitud NPS manustamise mõju sõltuvuskäitumise kujunemisele katseloomadel (Cannella jt 2009; Ruggeri jt 2010; Kallupi jt 2010; Kallupi jt 2013), ja *NPSRI* seosed isiksuse ja impulsiivsusega olid sooti ja genotüübiti erinevad (Laas jt 2014a ja 2014b), siis antud tööga sai seatud hüpotees, et sõltuvushäire teke erineb genotüübiti. Lisaks seati hüpotees, et paremal sotsiaalmajanduslikul olukorral on soodustav mõju alkoholi sagedasele tarbimisele ja sõltuvushäire tekkele. Käesoleva tööga uuriti, kuidas neuropeptiid S retseptori (NPSR1) geeni funktsionaalne A/T polümorfism (Asn¹⁰⁷Ile) mõjutab alkoholi tarvitamist noorukieas ja varases küpsuseas võttes arvesse ka sotsiaalmajandusliku olukorra mõju.

MEETOD

Valimi üldiseloostus

Töös on kasutatud 1998 alustatud Eesti laste isiksuse ja käitumise longituuduuringu (ELIKTU, Harro jt 2001) vanema kohordi andmeid (algne $n=593$, 260 meessoost ja 333 naissoost). Valimi moodustasid Tartu linna ja maakonna 25 kooli 9. klassi lapsed. Koolide valimiseks kasutati tõenäosust võrdeliselt laste arvule igas koolis. Vastavalt Tartu maakonnas elavate 15-aastaste laste arvule (andmed saadi kohalikust statistikast) kalkuleeriti valimi arv. Vanus valiti seksuaalset küpsust silmas pidades, kuna see on aeg, millal ilmnevad muutused nii arengus kui ka käitumises. Osavõtumäär oli 79%. Peamine põhjus mitteosalemiseks oli hirm veenivereproovi võtmise ees. Vastava valimi esinduslikkuse tagab piisav suurus (esindab varieeruvust ja juhusliku eksimuse risk on väike) ja seetõttu kõigil üldkogumi objektidel oli võimalus valimisse sattuda, seega valim kajastab üldkogumi seesmist struktuuri.

Katseplaani kirjeldus

Longituuduuringu jooksul viidi läbi kolm kordusmõõtmist. Aastal 1998 tehti esimesed mõõtmised ning järeluuritud toimusid 2001. aasta sügisel, kui uuritavad olid 18-aastased ($n=516$) ja 2008. aasta sügisel, kui uuritavad olid vastavalt 25-aastased ($n=540$).

Esimesel mõõtmisel (1998), kui katseisikud olid 15-aastased, võeti katseisikutelt vereproovid, uuriti katseisikute alkoholitarbimise kohta ja koguti vanematelt andmed sotsiaalmajandusliku olukorra kohta (haridus ja sissetulek)

Samuti teisel mõõtmisel (2001), kui katseisikud olid 18-aastased, võeti katseisikutelt vereproovid ning uuriti nii katseisikute kui ka nende vanemate alkoholitarbimist ja sotsiaalmajanduslikku olukorda.

Viimasel kordusmõõtmisel (2008), kui katseisikud olid vastavalt 25-aastased, võeti vereproovid, uuriti katseisikute alkoholitarbimise kohta, määrati sõltuvushäire diagnoos ning lisaks uuriti ka katseisikute sotsiaalmajandusliku olukorra kohta.

Katsematerjali kirjeldus

Genotüüpiseerimine

Et teha kindlaks funktsionaalne NPSR rs324981 A/T (Asn¹⁰⁷Ile) polümorfism, amplifitseeriti veenivere proovidest isoleeritud DNA polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) abil, kasutades primereid F: 5'-

GAAGGAAAAAATTAATAATGAACCTCCCCAGGATTCAT ja R:5'-

TTCTACCCAGGAGAAAGCGGGCAGTTTGATGCA, tulemuseks ampliconi suurus 353 bp (Domschke jt 2010).

Standardne PCR viidi läbi mahus 20-µl, koosnedes 45-60 ng genoomilisest DNA-st, 10 pmol iga primer, 200 µM dNTPs, 0.4 U TaqTM DNA polümeraas (Eppendorf AG, Hamburg, Saksamaa), 50 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂, and 10 mM Tris-HCl (pH 8.4). Pärast 5 minutit denaturatsiooni viidi läbi 35 tsükli, millest iga tsükkel koosnes 30 sekundist 94°C kraadi, 30 sekundist 66°C kraadi ja 60 sekundist 72°C kraadi juures ning lõpuks 10 minutit 72°C kraadi juures. Ampliconid lahustati kasutades TasI (Fermentas) (1 U), eraldati 2 tunniks 15% polüakrüülamiidist geeli ja visualiseeriti hõbeda värviga. *NPSRI* alleelide jaotumine valimis vastab Hardy-Weinbergi tasakaaluseadusele.

Alkoholi tarvitamisega seotud näitajad

Katseisikutelt uuriti vanustes 15 (n=593), 18 (n=516) ja 25 aastat (n=540), kui tihti nad tarvitavad alkoholi. Katsematerjalidena kasutati küsimustikku, kus katseisikud pidid märkima, kas nad tarvitavad alkohoolseid jooke (vähese alkoholi sisaldusega jooke < 6% nagu siider ja õlu, veini ja šampust, kanget alkoholi või muud alkoholi) (1) peaaegu mitte kunagi; (2) vähem kui kord kuus; (3) igakuiselt; (4) iga nädal; (5) iga päev (vt Merenäkk jt 2011). Kõige tihedamini tarvitatava alkohoolse joogi tarvitamise sagedusest moodustati alkoholitarbimise skoor.

18-aastaselt uuriti katseisikutelt lisaks, mis vanuses joodi esimest korda vähemalt pool annust alkoholi (12 grammi puhast alkoholi: pool pitsi viina, 0,3 l lahjat õlu, 60 cl kuiva veini). Vastamiseks oli ette antud 6 vanusevahemikku: (1) <11 aastane; (2) 11-12 aastane; (3) 13-14 aastane; (4) 15-16 aastane; (5) 17 aastane või vanem; (6) ei ole kunagi alkoholi joonud.

Sotsiaalmajanduslikud näitajad

Sotsiaalmajandusliku olukorra indikaatorid saadi vanemate raportitest aastatest 1998 ja 2001, ning uuritavate endi raporteid sissetuleku ja hariduse kohta aastast 2008, kui nad olid 25 aastased.

Sissetulek

Emade sissetulek 1998 aastal (n=512; (1) alla 500 kr kuus; (2) 501-1000 kr kuus; (3) 1001-2000 kr kuus; (4) 2001-3000 kr kuus; (5) 3001-5000 kr kuus; (6) 5001-7500 kr kuus; (7) 7501-10 000 kr kuus; (8) 10 001-15 000 kr kuus; (9) rohkem kui 15 000 kr kuus).

Kogu pere sissetulek aastal 2001 (n=403; (1) alla 1000 kr kuus; (2) 1001-3000 kr kuus (3) 3001-5000 kr kuus; (4) 5001-7500 kr kuus; (5) 7501-10 000 kr kuus; (6) 10 001-15 000 kr kuus; (7) 15 001-20 000 kr kuus; (8) 20 001-30 000 kr kuus; (9) rohkem kui 30 001 kr kuus).

25-aastaselt vastasid katseisikud (n=540) juba endi sotsiaalmajandusliku olukorra kohta. Katseisikute endi sissetuleku puhul puudus etteantud skaala: katseisikud pidid oma palga ise kirja panema.

Haridustase

Vanemate haridustase aastal 1998 (ema n=471; isa n=471; (1) algharidus; (2) keskharidus; (3) kesk-eriharidus; (4) lõpetamata kõrgharidus; (5) kõrgharidus).

Katseisikute haridustase 25-aastaselt (n=540; (1) algharidus; (2) keskharidus; (3) kesk-eriharidus; (4) lõpetamata kõrgharidus; (5) kõrgharidus)

Taskuraha

Laste puhul kasutati kahel esimesel mõõtmisel (15-aastaselt n=590; 18-aastaselt n=444) küsimustikku, kus nad märkisid ära, kas neile antakse taskuraha (jah, pidevalt; jah, mõnikord; ei) ning kui palju antakse taskuraha võrreldes sõpradega (vähem kui sõpradele; umbes sama palju kui sõpradele; rohkem kui sõpradele).

Psühhiaatriline intervjuu

25-aastaselt viidi katseisikutega läbi rahvusvaheline neuropsühhiaatriline miniintervjuu (MINI 5.0.0; Sheehan jt. 1998; Eesti versioon: Shlik, Aluoja & Kihl 1999; n=501), millest kasutatakse seminaritöös sõltuvushäire diagnoosi. Sõltuvushäire diagnoosid

koosnesid peamiselt alkoholisõltuvusest ja alkoholi kuritarvitamisest. Tulemuste parema tõlgendamise eesmärgil jätsin diagnoosi grupist välja neli katseisikut, kes olid sõltuvuses või kuritarvitasid mingit muud ainet. Seega kasutan edaspidi väljendit „sõltuvus/kuritarvitamine“ pidades silmas vaid alkoholiga seotud häire diagnoosi. Intervjuu oli struktureeritud ja eeldas ainult "jah" või "ei" vastuseid.

Andmetöötlus

NPSRI genotüüp

Saadud andmete analüüsimiseks kasutasin IBM SPSS Statistics programmi, et võrrelda katseisikute genotüüpe häire esinemisega. Genotüübi jagunemise häire kaupa tegin selgeks Hii-ruut testiga. Viimast kasutasin ka genotüübi mõju uurimisel sõltuvushäirele. Kui grupid olid suuremad kui 5, kasutasin Pearsoni Hii-ruut testi ja kui väikesemad kui 5, kasutasin vastavalt Fisher'i täpset testi. Katseisikud jaotati genotüüpide alusel T/T, A/T ja A/A gruppidesse (genotüüpide sagedused olid vastavalt 24,5%, 50,3% ja 25,2%). Genotüübi mõju alkoholi tarbimisele uurisin dispersioonanalüüsi (ANOVA) abil. Naisi ja mehi uurisin eraldi, kuna varasemates töodes on leitud soerinevusi (Domschke jt 2011; Okamura jt 2007; Laas jt 2014a ja 2014b). Neuropeptiid S retseptori genotüübi mõju uurimisel kasutasin kolme erinevat komplekti kontraste: esimene kõrvutas kõik genotüübid omavahel; teine T/T genotüübi teiste kahe A/T ja A/A genotüüpidega (A-alleeli kandja mõju); kolmas kõrvutas A/A genotüübi A/T ja T/T genotüüpidega (T-alleeli kandja mõju). Esialgne analüüs näitas, et meestel ja naistel on genotüübi ja alleeli efektid erinevad: meestel ilmnes T-alleeli mõju ja naistel vastavalt A-alleeli mõju, seega edasise analüüsi tarbeks grupeerisin meestel T-alleeli ja naistel A-alleeli.

Sotsiaalmajanduslikud näitajad

Sotsiaalmajanduslikku mõju alkoholi tarbimisele uurisin dispersioonanalüüsi (ANOVA) ja sõltuvushäirele Hii-ruut testi abil. Katseisikute ja nende vanemate sissetulekud ja hariduse jaotasin analüüsi hõlbustamiseks kaheks. Haridus jaotus järgnevalt: (1) alg- kuni kesk-eriharidus; (2) lõpetamata kõrgharidus ja kõrgharidus. Sissetulekute puhul võtsin aluseks statistikaameti keskmised brutopalgad vastavatel aastatel (1998 põhitegevusalade keskmine – 4118 kr; 2001 kogu Eesti keskmine – 5491 kr; 2008 keskmine brutopalk – 12 912 kr) ning

katseisikute võimalikult võrdse jaotus gruppide vahel. 1998. aasta palgad jaotasin kaheks: kuni 3000 krooni madal palk ja kõik üle selle liigitus kõrge palga alla, 2001. aastast jaotasin palgad vastavalt kuni 7500 krooni liigitus madalaks palgaks ja palgad kõrgemad kui 7500 krooni liigitasin kõrgeks. Katseisikute töötasu 2008. aastast jaotus järgnevalt: madal palk kuni 12 000 krooni ja ülejäänud liigitus kõrgeks palgaks.

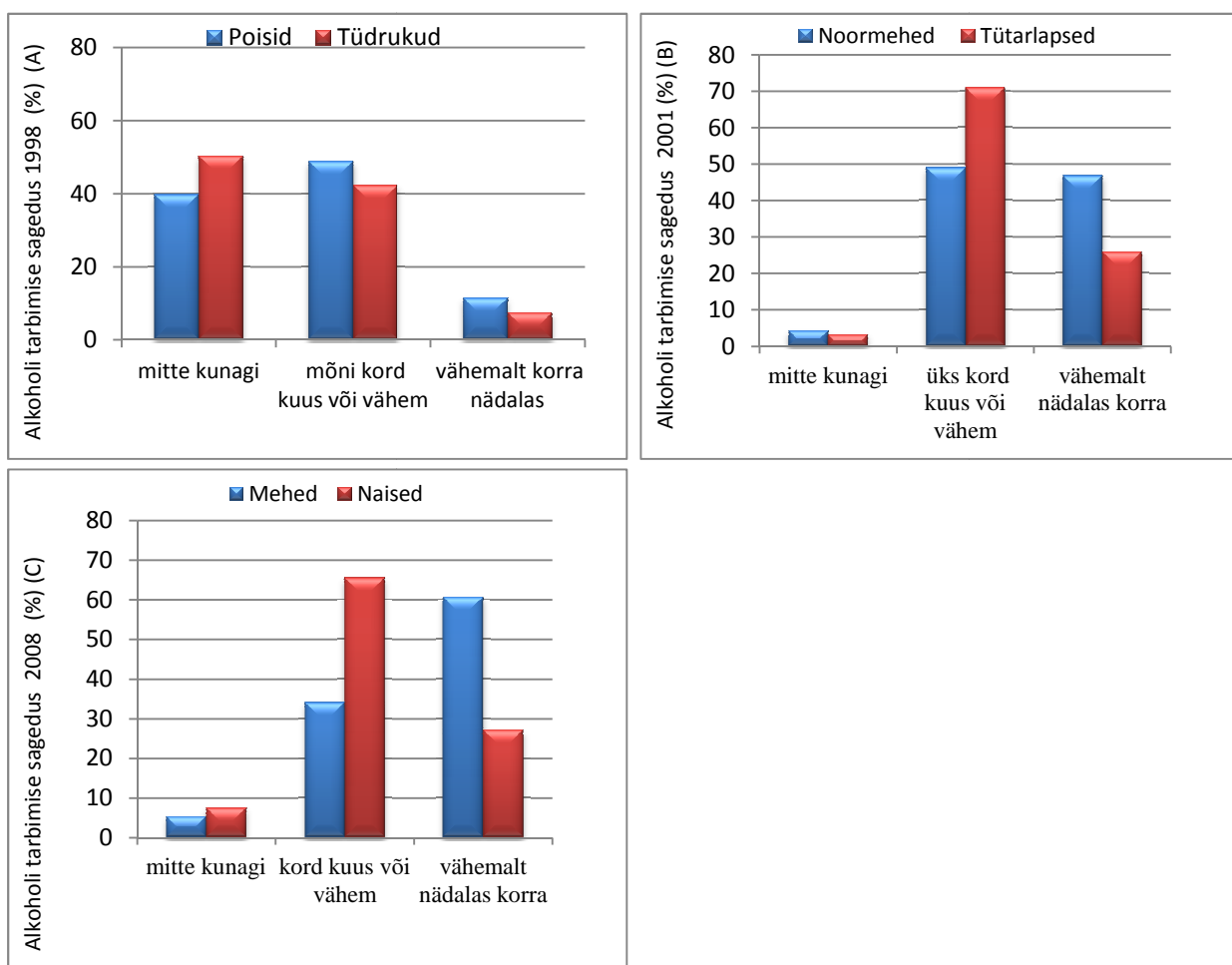
Sõltuvushäire ennustamine

Ennustamiseks häire teket genotüübi ja sotsiaalmajandusliku olukorra alusel kasutasin logistilist regressiooni. Logistilises regressioonis jätsin isa hariduse välja, kuna selle kohta on 1998. aastast vähem andmeid kui ema hariduse kohta. Samuti jäi 1998. aasta isa palk välja nii logistilisest regressioonist kui ka üldistest tulemustest, kuna andmeid vähe ja eeluuring näitas, et olulised tulemused puudusid. Seetõttu on ka 1998. aasta sissetuleku mõju analüüsimisel kasutatud ema sissetuleku andmeid.

TULEMUSED

Alkoholi sõltuvushäire ja alkoholi tarbimine

Mehed alustasid alkoholi tarvitamisega keskmiselt varem (mehed $M=13,71 \pm 2,6$; naised $M=14,52 \pm 1,9$; $F(1,489)=16,26$, $p<0,001$, $\eta_2=0,032$). Samuti tarvitasid mehed naistest sagedamini alkoholi nii 15-aastaselt ($F(1,576)=5,32$, $p=0,021$, $\eta_2=0,009$; vt Joonis 1A), 18-aastaselt ($F(1,441)=15,12$, $p<0,001$, $\eta_2=0,033$; vt Joonis 1B) kui ka 25-aastaselt ($F(1,537)=46,5$, $p<0,001$, $\eta_2=0,098$; vt Joonis 1C).



Joonis 1. Alkoholi tarbimise sagedus poiste ja tüdrukute seas erinevas vanuses. (A) 15-aastaselt (poisid $n=254$; tüdrukud $n=324$; $p<0,05$); (B) Alkoholi tarvitamise sagedus noormeeste ($n=188$) ja tütarlaste ($n=255$) seas 18-aastaselt ($p<0,001$); (C) Alkoholi tarvitamise sagedus meeste ($n=229$) ja naiste ($n=310$) seas 25-aastaselt ($p<0,001$).

Alkoholisõltuvuse ja –kuritarvitamise esinemine

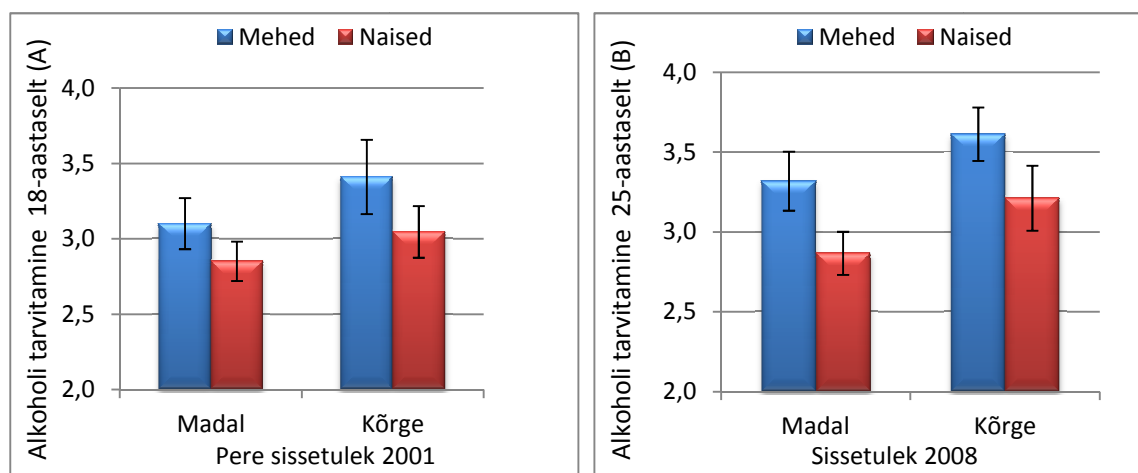
Rahvusvahelise neuropsühhiaatrilise miniintervjuu (MINI) käigus diagnoositi alkoholiga seotud sõltuvus/kuritarvitamine 18,2% (n=91) katseisikutest (n=506), meestel oli see protsent 32,1 ja naistel 7,1. Sealhulgas meestest 10% oli sõltuvushäire ja 27,1% kuritarvitasid alkoholi. Naiste puhul leidis alkoholi sõltuvushäiret 1,8% ja kuritarvitamist 6,1%.

Sotsiaalmajandusliku olukorra mõju alkoholi tarvitamisele ja sõltuvushäire tekkele

Majanduslik olukord

Kui katseisikud olid 15-aastased, siis ema palgal statistiliselt olulist mõju alkoholi tarbimisele ei ilmnenud (ema palk, $p=0,198$). Kogu pere majanduslik seis mõjutas katseisikute alkoholitarbimist hilises noorukieas (18-aastaselt), kus parema sissetulekuga peredest pärit noored tarvitasid ka rohkem alkoholi ($F(1,391)=6,27$, $p=0,013$, $\eta_2=0,016$; vt Joonis 2A). Samuti nagu 18-aastaselt, tarvitasid uuritavad ka 25-aastaselt sagedamini alkoholi siis, kui nende sissetuleku tase oli kõrgem, erinedes oluliselt keskmise ja madalama sissetulekuga katseisikute alkoholitarbimisest ($F(1,416)=23,43$, $p<0,001$, $\eta_2=0,053$; vt Joonis 2B). See seos tuli erinevate alkoholsete jookide puhul nähtavale eriti kange alkoholi tarvitamise puhul ($F(1,406)=8,51$, $p=0,004$, $\eta_2=0,021$) ja õlle tarvitamisel ($F(1,408)=23,37$, $p<0,000$, $\eta_2=0,054$). Soo ja palga efekt erinevate alkoholsete jookide tarbimises ilmnes nii lahjade alkoholsete jookide (vein ja šampus) tarvitamise puhul, mis oli sagedasem just kõrgemapalgaliste naiste hulgas ($F(1,211)=12,42$, $p=0,001$, $\eta_2=0,056$) kui ka õlle puhul ($F(1,196)=4,64$, $p=0,032$, $\eta_2=0,023$, mis oli sagedasem meeste hulgas).

Sõltuvushäire tekkel ja majanduslikul olukorral puudus statistiliselt oluline seos. Samamoodi statistiliselt ebaoluline seos oli nii pere sissetulekul (1998 ema palk, $p=0,478$; 2001 pere sissetulek, $p=0,233$) kui ka katseisikute enda palgal ($p=0,538$). Ka sooliselt ei joonistunud välja erinevusi.

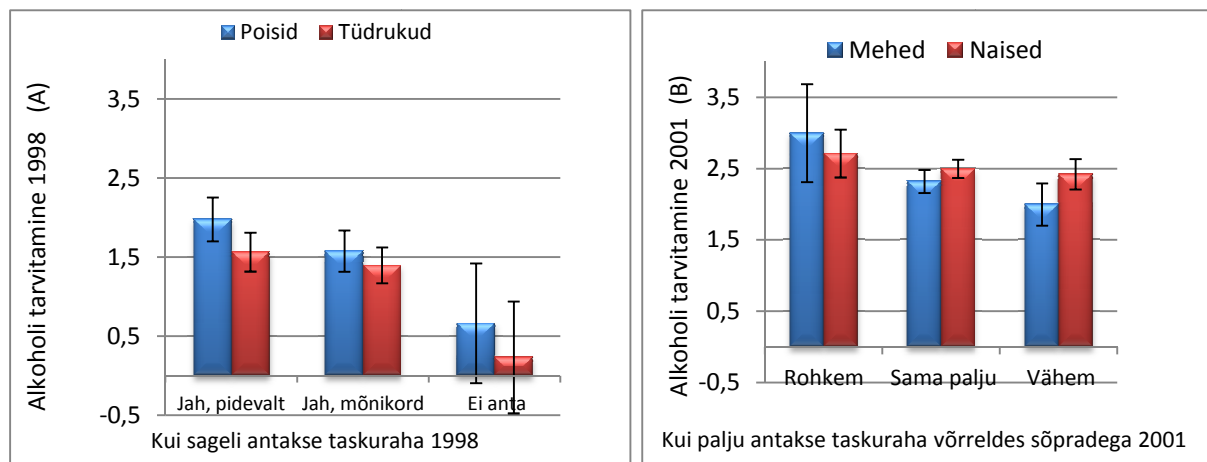


Joonis 2. Sissetuleku mõju naiste ja meeste alkoholi tarvitamisele. *Märkus.* Vurrud tähendavad vea 95% usalduspiiri. (A) Pere sissetuleku mõju alkoholi tarvitamisele 18-aastaselt (n=443) $p=0,013$; tüdrukud (n=234; $p=0,075$) poisid (n=159; $p=0,042$); (B) Katseisikute sissetuleku mõju alkoholitarvitamisele 25-aastaselt (n=418) $p<0,001$; naised (n=216 ; $p=0,006$) mehed (n=202; $p=0,021$).

Taskuraha

Noored (15-aastased), kes said pidevalt taskuraha, tarvitasid ka sagedamini alkohoolseid jooke ($F(2,573)=11,55$, $p<0,001$, $\eta_2=0,039$; vt. Joonis 3A). 18-aastaselt seost taskuraha saamise sageduse ja alkoholi tarbimise vahel ei ilmnenud ($F(2,433)=2,54$, $p=0,080$, $\eta_2=0,012$; vt. Joonis 3B). Noored, kes raporteerisid 18-aastaselt, et nad said sõpradest rohkem taskuraha, tarvitasid oma eakaaslastest rohkem lahjemaid alkohoolseid jooke ($F(2,358)=4,17$, $p=0,016$, $\eta_2=0,023$). Eriti nähtav oli see seos noormeeste puhul ($F(2,143)=4,02$, $p=0,020$, $\eta_2=0,053$). Vanemad, kelle sissetulek oli suurem andsid oma lastele üllataval kombel harvemini taskuraha (1998. aastal $p<0,001$; 2001. aastal $p=0,008$), kuid see-eest raporteerisid kõrgema sissetulekuga vanemate lapsed, et saavad rohkem taskuraha kui nende sõbrad ($p<0,001$).

Sõltuvushäire tekkel ja taskuraha saamisel statistiliselt oluline seos puudus (1998; $p=0,786$; 2001, $p=0,297$). Ka sugusid eraldi analüüsidest statistiliselt olulisi erinevusi ei ilmnenu.



Joonis 3. Taskuraha saamise sageduse ja rohkuse mõju laste alkoholi tarvitamisele.

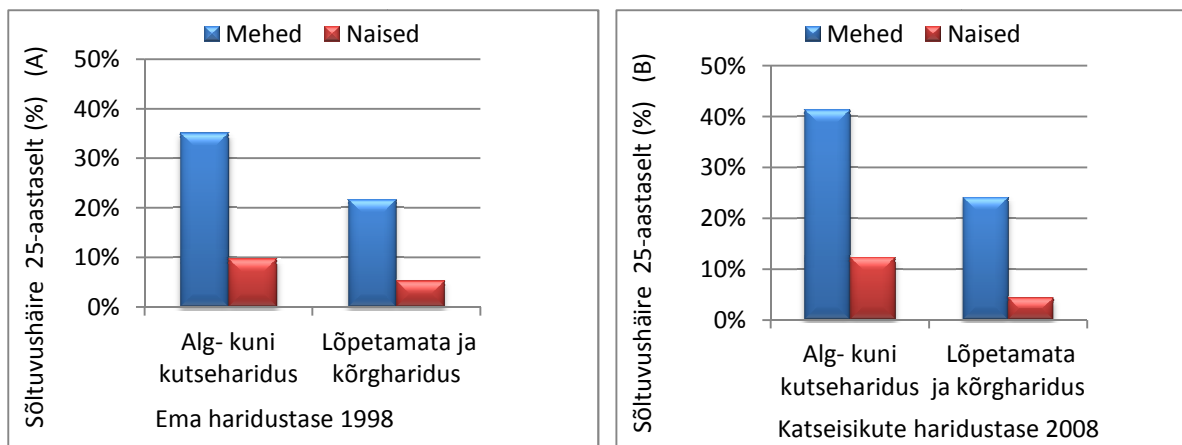
Märkus. Vurrud tähendavad vea 95% usalduspiiri. (A) Kui sageli antakse taskuraha ja selle mõju alkoholi tarvitamisele 1998. aastal, kui katseisikud olid 15-aastased ($n=593$, $p<0,001$); poisid ($n=253$; $p=0,003$) tüdrukud ($n=323$; $p=0,002$). (B) Kui palju antakse taskuraha võrreldes sõpradega ja selle mõju alkoholi tarvitamisele 2001. aastal, kui katseisikud olid 18-aastased ($n=516$, $p=0,016$); poisid ($n=146$; $p=0,020$) tüdrukud ($n=215$; $p=0,352$).

Haridustase

Alkoholitarvitamist 25-aastaselt mõjutasid nii ema- kui ka isa haridus. Kõrgharidusega isikute järeltulijad tarvitasid alkoholi sagedamini: ema haridus ($F(1,433)=5,28$, $p=0,022$, $\eta_2=0,012$) isa haridus ($F(1,393)=5,97$, $p=0,015$, $\eta_2=0,015$). Kui ema haridusel naiste alkoholi tarbimisega seos puudus $F(1,252)=1,02$, $p=0,314$, $\eta_2=0,004$, siis meestel oli seos olemas ($F(1,179)=6,04$, $p=0,015$, $\eta_2=0,033$). Sarnast tendentsi oli märgata ka 15- ja 18-aastaselt, kuid tulemustel puudus statistiline tähtsus. Katseisikute endi haridustase ei olnud alkoholitarvitamise sagedusega seotud ($F(1,536)=0,80$, $p=0,372$, $\eta_2=0,001$).

Katseisikute vanemate haridustaseme mõju erines olenevalt vanemast. Kui ema hariduse mõju osutus siiski statistiliselt piiripealseks ($p=0,054$; vt. Joonis 4A), siis isa haridusel statistiliselt oluline mõju puudus ($p=0,203$).

25-aastaselt katseisikute haridusel ja sõltuvushäire esinemisel oli tugev statistiliselt oluline seos olenemata soost (mehed $p=0,009$ ja naised $p=0,025$): kõige rohkem esines sõltuvushäiret põhiharidusega katseisikute hulgas ja kõige vähem kõrgharidusega katseisikute hulgas ($p<0,001$; vt. Joonis 4B). Katseisikute haridus oli omakorda tugevalt mõjutatud vanemate haridustasemest (ema haridustase $F(1,432)=25,61$, $p<0,001$, $\eta_2=0,056$; isa haridustase $F(1,393)=11,98$, $p=0,001$, $\eta_2=0,030$).



Joonis 4. Sõltuvushäire jagunemine katseisiku hariduse ja vanema hariduse alusel. (A) ema hariduse alusel ($n=74$) $p=0,05$; mehed ($n=53$) $p>0,05$ ja naised ($n=19$) $p>0,05$; (B) katseisiku enda hariduse alusel ($n=94$) $p<0,001$; mehed ($n=70$) $p=0,009$ ja naised ($n=20$) $p=0,025$

Perekond

Katseisikud, kelle emad tarvitasid sagedamini alkoholi (2001 a. andmetel), tarvitasid ka ise rohkem alkoholi nii 18- kui ka 25-aastaselt (18-aastaselt kange alkohol $F(1,392)=7,71$, $p=0,006$, $\eta_2=0,019$ lahja alkohol $F(1,393)=9,91$, $p=0,002$, $\eta_2=0,025$; 25-aastaselt lahja alkohol $F(1,359)=5,10$, $p=0,015$; kange alkohol $F(1,358)=5,79$, $p=0,017$, $\eta_2=0,016$).

NPSR1 genotüübi seosed**Tabel 1.** *NPSR1* A/T genotüübi jagunemine valimis

NPSR1	Sugu		Kokku
	Mehed	Naised	
AA	65 (11%)	80 (14%)	145 (25%)
AT	129 (22%)	160 (28%)	289 (50%)
TT	56 (10%)	85 (15%)	141(25%)
Kokku	250 (43%)	325 (57%)	575 (100%)

NPSR1 seosed alkoholi tarvitamisega

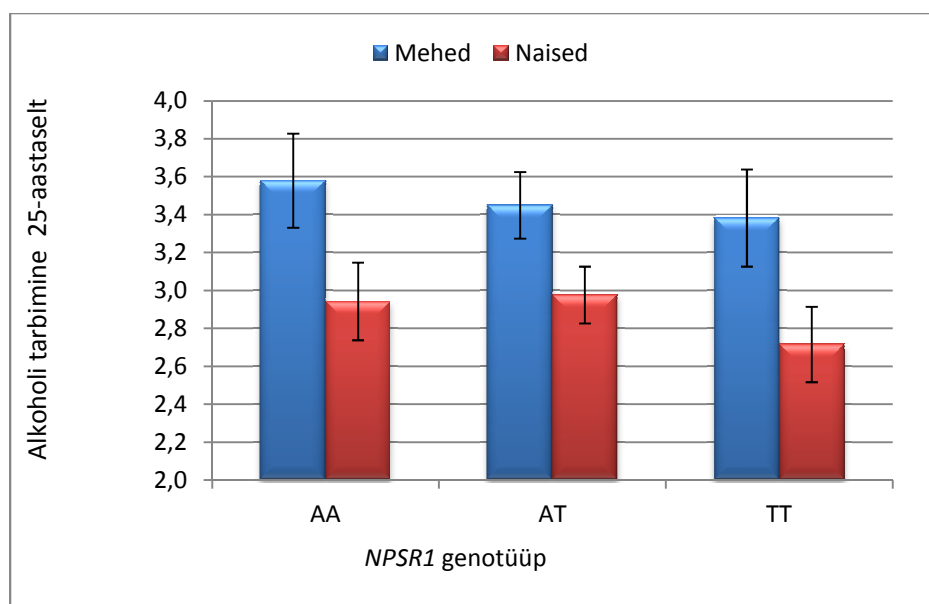
Leiti, et A-alleeli kandvad katseisikud (25-aastaselt; n=506) tarbivad alkoholi palju sagedamini [$F(1,470)=4,95$, $p=0,027$, $\eta_2=0,010$]. Sugusid eraldi analüüsidest ilmnes naiste puhul statistiliselt oluline seos $F(1,273)=4,45$, $p=0,036$, $\eta_2=0,016$, samas kui meeste puhul seda polnud $F(1,195)=0,55$, $p=0,459$, $\eta_2=0,003$. Kui katseisikud olid 15- ja 18-aastaselt, oli seose suund sama, kuid statistiliselt olulisusi erinevusi ei ilmnenud (18-aastaselt $p=0,633$; 15-aastaselt $p=0,566$). Samuti ei ilmnenud sooliselt erinevusi ei 15-ega ka 18-aastaselt.

Alkoholisõltuvus/kuritarvitamine

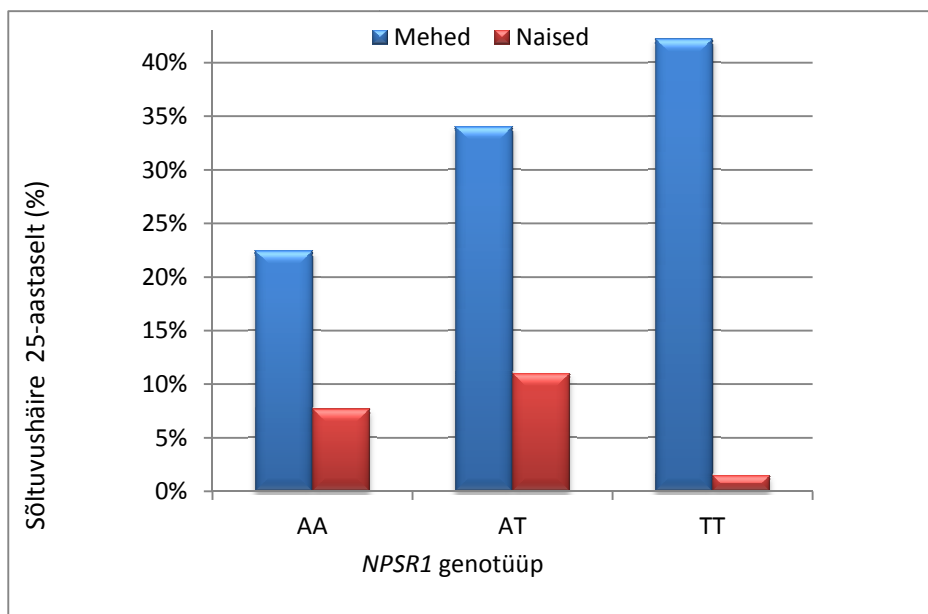
NPSR1 A/T polümorfismi erinevused ilmnesid ka sõltuvushäire jagunemises genotüübiti (vt. Tabel 2). Kui naistel diagnoositi alkoholi kuritarvitamist kõige enam A-alleeliga uuritavatel, siis meestel oli sõltuvushäirega seotud hoopis T-alleel, eriti T/T genotüüp (vt Joonis 5): mehed $p=0,015$, $OR_{T-alleel}=2,97$, $CI=1,29-6,83$, $\chi^2=6,98$, $p=0,008$; vt Joonis 5.; naised $p=0,049$, $OR_{A-alleel}=7,2$, $CI=0,94-55,03$ $p=0,029$ Fisher's Exact Test, vt. Joonis 5.].

Tabel 2. Alkoholi sõltuvuse/ kuritarvitamise diagnoosi jagunemine *NPSRI* ja soo alusel.

Sugu	Sõltuvushäire	<i>NPSRI</i>			Kokku
		AA	AT	TT	
Mehed	Ei	41	62	26	126
	Jah	8	32	19	62
	Kokku	49	94	45	188
Naised	Ei	60	105	66	231
	Jah	5	13	1	19
	Kokku	65	118	67	250
Mehed ja naised	Ei	98	167	92	357
	Jah	16	45	20	81
	Kokku	114	212	112	438



Joonis 5. Alokoholi tarbimine genotüübiti (n=472) $p=0,027$; naistel (n=275) $p<0,05$ ja meestel (n=197) $p>0,05$.



Joonis 6. Alkoholisõltuvuse/kuritarvitamise jagunemine genotüübiti; mehed häirega (n=59) häireta (n=129) $p < 0,05$; naised häirega (n=19) ja häireta (n=231) $p < 0,05$.

Sõltuvushäire ennustamine NPSR1 genotüübi ja sotsiaalmajanuslike näitajate alusel.

Nii 1998. kui ka 2001. aastal osutusid sõltuvushäire statistiliselt olulisteks ennustajateks meessugu, alkoholi sagedasem tarbimine ja ema madalam haridus (vt. Tabel. 3). Poiste puhul oli statistiliselt oluliseks alkoholi sõltuvushäire ennustajaks 1998. aastal alkoholi tarbimise sagedus ja ning 2001. aasta ema madalam haridus. Tüdrukute puhul kujunes ainukeseks statistiliselt oluliseks sõltuvushäiret ennustatavaks muutujaks 2001. aastal alkoholi sagedasem tarbimine.

Tabel 3. Häire tekke ennustamine *NPSRI* genotüübi ja sotsiaalmajanduslike muutujate abil, kui katseisikud olid vastavalt 15- (1998; n= 593) ja 18-aastased (2001; n=516). Logistilise regressiooni tulemused. *Märkus.* Rasvane kiri – olulised erinevused.

muutuja	1998				2001			
	Wald	df	p	Exp(B) [95% usalduspiirid]	Wald	Df	p	Exp(B) [95% usalduspiirid]
Sugu	30,25	1	0,00	0,18[0,10-0,33]	10,25	1	0,00	0,30[0,14-0,63]
<i>NPSRI</i>	4,13	2	0,13		1,22	2	0,54	
<i>NPSRI</i> (1)	1,57	1	0,21	0,58[0,25-1,36]	0,11	1	0,74	1,19[0,41-3,45]
<i>NPSRI</i> (2)	0,39	1	0,53	1,25[0,62-2,49]	1,05	1	0,30	1,62[0,64-4,08]
Alkoholi tarbimine	5,45	1	0,02	1,25[1,04-1,51]	6,14	1	0,01	1,82[1,13-2,92]
Ema haridus	3,95	1	0,05	0,49[0,24-0,99]	4,90	1	0,03	0,36[0,15-0,89]
Sissetulek	0,11	1	0,74	0,89[0,44-1,79]	0,75	1	0,39	1,45[0,63-3,36]
Taskuraha andmine	0,09	1	0,76	1,08[0,66-1,78]	0,21	1	0,65	1,12[0,68-1,85]
Ema kange alkoholi tarbimine	AP	AP	AP	AP	2,47	1	0,12	0,48[0,19-1,20]
Konstant	3,28	1	0,07	4,90	0,81	1	0,37	0,29

Tabel 4. Häire tekke ennustamine tüdrukutel (n=324) ja poistel (n=254) *NPSRI* genotüübi ja sotsiaalmajanduslike muutujate abil 1998. aastal, kui katseisikud olid 15-aastased. Logistilise regressiooni tulemused. *Märkus.* Rasvane kiri – olulised erinevused.

muutuja	poisid				tüdrukud			
	Wald	df	p	Exp(B) [95% usalduspiirid]	Wald	df	p	Exp(B) [95% usalduspiirid]
	4,30	2	0,12		4,41	2	0,11	
<i>NPSRI</i>								
<i>NPSRI</i> (1)	4,09	1	0,04	0,34 [0,12-0,97]	1,44	1	0,23	3,93 [0,42-36,51]
<i>NPSRI</i> (2)	0,50	1	0,48	0,74 [0,32-1,72]	3,74	1	0,05	7,73 [0,97-61,37]
Alkoholi tarbimise sagedus	6,93	1	0,01	1,33 [1,09-1,75]	0,00	1	0,97	1,01 [0,72-1,41]
Ema haridus	3,30	1	0,07	2,21 [0,94-5,19]	0,71	1	0,40	1,78 [0,47-6,75]
Ema sissetulek	0,23	1	0,63	0,81 [0,34-1,93]	0,02	1	0,89	1,10 [0,31-3,84]
Taskuraha andmine	0,00	1	0,99	1,00 [0,48-2,08]	0,47	1	0,49	1,45 [0,50-4,24]
Konstant	1,07	1	0,30	0,32	8,07	1	0,00	0,01

Tabel 5. Häire tekke ennustamine tüdrukutel (n= 255) ja poisitel (n= 188) *NPSRI* genotüübi ja sotsiaalmajanduslike muutujate abil 2001. aastal, kui katseisikud olid 18-aastased. Logistilise regressiooni tulemused. *Märkused.* Rasvane kiri – olulised erinevused. AP – andmed puuduvad.

muutuja	poisid				tüdrukud			
	Wald	df	p	Exp(B) [95% usalduspiirid]	Wald	df	p	Exp(B) [95% usalduspiirid]
<i>NPSRI</i>	1,78	2	0,41		A/P	A/P	A/P	A/P
<i>NPSRI</i> (1)	1,66	1	0,2	0,40 [0,10-1,60]	A/P	A/P	A/P	A/P
<i>NPSRI</i> (2)	0,14	1	0,7	0,81 [0,27-2,44]	A/P	A/P	A/P	A/P
Alkoholi tarbimine	2,29	1	0,13	1,59 [0,87-2,88]	4,09	1	0,04	2,39 [1,03-5,58]
Ema haridus	4,05	1	0,04	3,4 [1,03-11,20]	1,38	1	0,24	2,44 [0,55-10,81]
Pere sissetulek	0,21	1	0,65	0,77 [0,25-2,35]	2,23	1	0,14	2,91 [0,72-11,77]
Taskuraha andmine	1,55	1	0,21	0,65 [0,33-1,28]	3,31	1	0,07	2,02 [0,95-4,30]
Ema kange alkoholi tarbimine	1,15	1	0,28	0,54 [0,17-1,68]	0,74	1	0,39	0,49 [0,10-2,46]
Konstant	1,2	1	0,27	0,16	14,44	1	0,00	0,00

Märkus. Naistel puudevate andmete tõttu ei saanud genotüüpi regressiooni kaasata.

ARUTELU JA JÄRELDUSED

Sotsiaalmajanduslik olukord

Käesoleva tööga sai seatud hüpotees, et parem sotsiaalmajanduslik olukord soodustab alkoholi sagedast tarbimist, kinnitatud. Samas parema sotsiaalmajandusliku seisuga mõju sõltuvushäire tekkele kinnitust ei leidnud.

Vanemate haridusel oli oluline statistiline seos sellega, kui palju nende lapsed alkoholi tarvitasid. Kõrgema haridusega vanemate lapsed tarvitasid sagedamini alkoholi, kuid sõltuvushäirega samasuunalist seost ei olnud. Haridus määrab suures osas ka inimeste võimalused tööturul ning seeläbi ka võimaliku palganumbri. Nimelt kõrgema sissetulekuga perede järeltulijad tarvitasid rohkem alkoholi ning nagu ka tulemustest selgus, said kõrgemapalgaliste lapsed vastavalt vanemate palgale ka sõpradest rohkem taskuraha. Sagedane taskuraha saamine tähendas omakorda seda, et seda tihedamini tarvitati alkohoolseid jooke. Kui 15-aastaselt soolisi erinevusi välja ei joonistunud, siis 18-aastaselt oli noormeeste puhul prominentsem saadava raha kulutamine alkoholi peale kui tütarlaste puhul. On leitud, et tavaliselt langebki joomingute tippaeg hilisesse noorukiikka ning on tavalisem nähtus just noormeeste hulgas (Kuntsche jt 2004). Sarnane tendents jätkus ka 25-aastaselt, kui kõrgemapalgalised katseisikud tarbisid tihedamini alkoholi. Eriti tugev seos ilmnes erinevate alkoholide puhul just kange alkoholi (viin, viski, konjak) ja õlle tarvitamisel. Alkoholi tarvitamist uurides võeti arvesse ka ema alkoholi tarbimist, kuna viimane võib olla osaliselt ka mõjustatud sotsiaalmajanduslikest näitajatest, ning on omakorda teadaolevalt laste alkoholi tarbimise oluline mõjustaja. Varasemad uuringud on näidanud, et lapsed, kelle vanemad tarvitavad alkoholi, tarvitavad ka ise täiskasvanueas rohkem alkoholi (Vaz-Serra jt 1998; Kovacs jt 2008; Poelen jt 2007), kuna lapsed tihti kujundavad enda harjumused ja elustiili vastavalt vanemate eeskujule. Ka antud uuringus leiti, et noored jõid oluliselt rohkem, kui ka nende ema tarvitas alkoholi.

Sõltuvushäire tekkel ja nii katseisikute endi palgal kui ka vanemate varasemate aastate sissetulekutel puudus statistiliselt oluline seos. Seevastu katseisikute haridusel ja sõltuvushäire tekke esinemisel oli tugev seos. Nimelt esines kõige rohkem alkoholi sõltuvust põhiharidusega katseisikute hulgas ning kõige vähem nende seas, kes olid omandanud kõrghariduse. Samas ei olnud haridustasemel statistiliselt olulist seost alkoholi tarvitamisega:

tarvitamise sagedus oli sarnane, kuid edasise analüüsi käigus selgus, et erinevus peitus vaid erinevate alkohoolsete jookide eelistamises. Sagedasem sõltuvushäire esinemine just madala haridustasemega katseisikute seas võib seega olla osaliselt selgitatav korruga tarbitud alkoholi koguste erinevusest, mida seminaritöös ei uuritud. Korrelatsioon madala haridustaseme ja alkoholi kuritarvitamise vahel on leitud ka varasematest uuringutest, vastav tendents võib olla põhjustatud osaliselt ka vastavate noorte vaba aja rohkusest ja rohkem alkoholi tarbivast tutvusringkonnast (Latvala jt 2011; Vermeulen-Smit jt 2012). Analüüsi käigus leiti ka väga tugev korrelatsioon vanemate haridustasemel laste haridustasemega: madalama haridustasemega vanematel olid ka madalama haridustasemega lapsed, mistõttu võib olla madala haridustasemega noorte alkoholi kuritarvitamine osaliselt seletatav ka vanemate teadlikkuse puudumise või nendelt vastava elustiili omandamisega.

NPSRI genotüüp

Neuropeptiid S retseptori (NPSR1) geeni funktsionaalsel A/T polümorfismil (Asn¹⁰⁷Ile) on mõju alkoholi kuritarvitamisele ja sõltuvushäire tekkele nii nooruki- kui varajases küpsuseas. Samuti sai kinnitust hüpotees, et sõltuvushäire teke ning alkoholi tarvitamine erineb genotüübiti.

NPSRI AA ja AT genotüübiga katseisikud tarvitasid 25-aastaselt oluliselt sagedamini alkoholi kui TT genotüübi esindajad. Sugusid eraldi uurides selgus, et A-alleeli seos alkoholi tarvitamisega kehtis vaid naistel. Naistel oli A-alleel seotud ka sõltuvushäire tekkega. Uuritava kohordi naistel on *NPSRI* A-alleeli seostatud depressiooniga (Laas jt 2014a). Laas jt 2014a uurisid *NPSRI* genotüübi mõju meeleolu- ja ärevushäiretele. Nimelt AA genotüübiga naiste seas diagnoositi kõige rohkem meeleolu- ja ärevushäireid, kui neil olid olnud kehvad suhted oma perekonnaga. Lisaks olid AA genotüübiga naised ärevamad, depressiivsemad, madalama enesehinnanguga ning nende seas esines rohkem enesetapukatseid. Vastav *NPSRI* mõju avaldus samuti keskkonnafaktoreid arvesse võttes: AA genotüübi esindajad olid kehvadele peresuhetele tundlikumad (Laas jt 2014a). Meeleolu- ja ärevushäired omakorda võivad ajendada kannatavat inimest rakendama erinevaid toimetulekumehhanisme, millest üheks võib kujuneda alkoholi kuritarvitamine. Näiteks on depressiooni ka varasemates uuringutes seostatud naiste sagedasema alkoholi tarbimisega (Fleming jt 2008; Strandheim jt 2011).

Meeste puhul leiti tugev T-alleeli mõju sõltuvushäire tekkele, kuid mitte alkoholi tarbimisele. T-alleeli mõju meeste alkoholi tarvitamisele on teada varasemast Laas jt 2014c tööst, kus T-alleeliga mehed tarvitasid juba teismelistena rohkem alkoholi, mistõttu on ka sõltuvushäire tekkimine hilisemas eas selgitatav sagedasema alkoholi tarbimisega. Erinevus tuleneb ilmselt sellest, et antud töös on kasutatud sagedusskoori lemmikjoogi alusel, samas kui Laas jt 2014c olid oma töös teisi näitajaid arvesse võtnud. Mis puudutab sõltuvushäire sagedast esinemist just TT genotüübiga meestel, siis antud töö samasuunalist tendentsi võib seostada varasemalt samal kohordil leitud kõrgeenenud maladaptiivse impulsiivse käitumisega TT genotüübiga katseisikute seas (Laas jt 2014b). Impulsiivsuse konstrukt kujutab ennast üldjoontes „tendentsi käituda spontaanselt ilma kaalutlemata“ (Carver, 2005), millest tulenevalt võivad inimesed alkoholi kuritarvitada teadvustamata hilisemat sõltuvushäire tekke riski. Nimelt noorukid, kes osalevad joomingutel, on ka kõrgeenenud düsfunktsionaalne impulsiivsusega (Adan jt 2012). Lisaks olid TT genotüübiga katseisikud kõige tundlikumad stressirohkete elusündmuste suhtes, mis väljendus kõrgemates pidurdamatuse skoorides (Laas jt 2014b). Neuropsühholoogias ja kognitiivses neuroteaduses on impulsiivsust tihti võrdsustatud pidurdamatusega tähendades, et ülalt-alla kontrollimehhanismid on vastutavad antud olukorras ebasobilike automaatsete ja tasust juhitud impulsside pärssimise eest (Aron 2007). Kui need mehhanismid on häirunud, siis puudub ka ebasobivate impulsside mahasurumine. Sellest tulenevalt võib ka uimasti tarbimine olla varajases staadiumis vahendatud isiksuse omaduste poolt, mis mõjutavad seda kas ja kui palju inimene vastavat ainet tarbib (Verdejo-Garcia jt 2007).

Kuigi *NPSRI* A/T polümorfism seondus sõltuvushäirega nii meestel kui naistel, muutus *NPSRI* mõju logistilises regressioonis teisi muutujaid arvesse võttes ebaoluliseks. Isegi kui analüüsis kasutati muutujaid, kus vastavalt soole, poistel grupeeritud T-alleel ja tüdrukutel grupeeritud A-alleel, tulid tüdrukutel tulemused statistiliselt ebaolulised ja poistel vaid piiripealsed. Analüüsis ilmnas, et sõltuvushäire teke on ennustatav eelkõige soo ja alkoholi tarbimise sageduse, kuid ka ema hariduse alusel. Kuna eraldivõttes olid paljud muutujad omavahel statistiliselt oluliselt seotud, oleks hea tulevikus rakendada teisi statistilisi meetodeid, nagu struktuurivõrrandite mudelite analüüs, mis mitmekesisemaid seoseid arvesse võtaks.

Kokkuvõtvalt võib öelda, et *NPSRI* genotüüp on alkoholi kuritarvitamise ja sõltuvushäire mõjustaja nii meestel kui naistel. Seminaritöö alusel võib järeldada, et sõltuvushäire teke on seotud *NPSRI* genotüübi, sagedasema alkoholi tarbimisega noorukieas ja ema ning uuritava enda madala haridustasemega.

VIITED

- Adan, A. (2012) Functional and dysfunctional impulsivity in young binge drinkers. *Adicciones* 24(1):17-22.
- Aron, A.R. (2007) The Neural Basis of Inhibition in Cognitive Control. *The Neuroscientist* 13 (3):214-28.
- Badia-Elder NE, Henderson AN, Bertholomey ML, Dodge NC, Stewart RB (2008) The effects of neuropeptide S on ethanol drinking and other related behaviors in alcohol-preferring and –nonpreferring rats. *Alcohol Clin Exp Res* 32:1380–1387.
- Baillie, A.J., Stapinski, L., Crome, E., Morley, Sannibale, C., Haber, P., Teesson, M. K. (2010) Some new directions for research on psychological interventions for comorbid anxiety and substance use disorders. *Drug and Alcohol Review* 29:518–524.
- Balsa, A.I., French, M.T. (2012) The Impact of Parental Drinking on Children’s Use of Health Care. *Subst Use Misuse* 47(4):450-60.
- Burton, C. M., Pedersen, S. L., McCarthy, D. M. (2012) Impulsivity moderates the relationship between implicit associations about alcohol and alcohol use. *Psychology of Addictive Behaviors* 26(4):766-772.
- Cannella, N., Economidou, D., Kallupi, M., Stopponi, S., Heilig, M., Massi, M., Ciccocioppo, R. (2009) Persistent increase of alcohol-seeking evoked by neuropeptide S: an effect mediated by the hypothalamic hypocretin system. *Neuropsychopharmacology* 34:2125–2134.
- Carver, C. S. (2005). Impulse and constraint: Perspectives from personality psychology, convergence with theory in other areas, and potential for integration. *Personality and Social Psychology Review* 9: 312–333.
- Crews, F.T., Boettigera, C.A. (2009) Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 93(3):237–247.
- DeVito, E.E., Meda, S.A., Jiantonio R., Potenza, M.N., Krystal, J.H., Pearlson, G.D. (2013) Neural correlates of impulsivity in healthy males and females with family histories of alcoholism. *Neuropsychopharmacology: Official Publication Of The American College Of Neuropsychopharmacology* 38 (10):1854-63.
- Domschke K., Reif A., Weber H., et al. (2010) Neuropeptide S receptor gene – converging evidence for a role in panic disorder. *Mol Psychiatry* 16:938–948.
- Domschke, K., Reif, A., Weber, H., Richter, J., Hohoff, C., Ohrmann, P., Pedersen, A., Bauer, J., Suslow, T., Kugel, H., Heindel, W., Baumann, C., Klauke, B., Jacob, C., Maier, W., Fritze, J., Bandelow, B., Krakowitzky, P., Rothermundt, M., Erhardt, A., Binder, E.B., Holsboer, F., Gerlach, A.L., Kircher, T., Lang, T., Alpers, G.W., Ströhle, A., Fehm, L.,

- Gloster, A.T., Wittchen, H.U., Arolt, V., Pauli, P., Hamm, A., Deckert, J. (2011) Neuropeptide S receptor gene—converging evidence for a role in panic disorder. *Mol Psychiatry* 16:938–948.
- Fleming C. B., Mason W. A., Mazza J. J., Abbott R. D., Catalano R. F. (2008) Latent growth modeling of the relationship between depressive symptoms and substance use during adolescence. *Psychol Addict Behav* 22:186–97.
- Ghazal, P., Ciccocioppo, R., Ubaldi, M. (2013) Morphine dependence is associated with changes in neuropeptide S receptor expression and function in rat brain. *Peptides* 46:6-12.
- Guerrini, R., Salvadori, S., Rizzi, A., Regoli, D., Calo, G. (2010) Neurobiology, Pharmacology, and Medicinal Chemistry of Neuropeptide S and its Receptor *Medicinal Research Reviews* 30 (5):751-77.
- Harro, M., Eensoo, D., Kiive, E., Merenäkk, L., Alep, J., Oreland, L., Harro, J. (2001) Platelet monoamine oxidase in healthy 9- and 15-years old children: the effect of gender, smoking and puberty. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 25:1497–151.
- Jones, K.A., Chryssanthakis, A., Groom, M.J. (2014) Impulsivity and drinking motives predict problem behaviours relating to alcohol use in University students. *Addictive Behaviors* 39(1):289–296.
- Kallupi, M., Cannella, N., Economidou, D., Ubaldi, M., Ruggeri, B., Weiss, F., Massi, M., Marugan, J., Heilig, M., Bonnavion, P., Lecea, L., Ciccocioppo, R. (2010) Neuropeptide S facilitates cue-induced relapse to cocaine seeking through activation of the hypothalamic hypocretin system. *PNAS Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107(45):19567-19572.
- Kallupi, M., de Guglielmo, G., Cannella, N., Li, H.W., Calo, G., Guerrini, R., Ubaldi, M., Renger, J. J., Uebele, V.N, Ciccocioppo, R. (2013) Hypothalamic Neuropeptide S receptor blockade decreases discriminative cue-induced reinstatement of cocaine seeking in the rat. *Psychopharmacology* 226(2):347-355.
- Kovacs, F. M., Gestoso M.G., M., Frontera, O. M., Gil del Real Calvo, M.T., Sánchez, J. L., Vecchierini, N.M., Palou, P.S. (2008) The influence of parents on habits and substance use in adolescents of Palma de Mallorca, Spain, in 2003. *Revista Española De Salud Pública* 82 (6):677-89.
- Kuntsche, E., Knibbe, R., Gmel, G., Engels, R. (2006) Who drinks and why? A review of socio-demographic, personality, and contextual issues behind the drinking motives in young people. *Addictive Behaviors* 31(10):1844-1857.
- Kuntsche, E., Rehm, J., Gmel, G. (2004) Characteristics of binge drinkers in Europe. *Social Science & Medicine* 59(1): 113-127.
- Laas, K., Reif, A., Akkermann, K., Kiive, E., Domschke, K, Lesch, K.-P, Veidebaum, T, Harro, J. (2014a) Interaction of the neuropeptide S receptor gene Asn107Ile variant and environment: contribution to affective and anxiety disorders, and suicidal behaviour. *Int J Neuropsychopharmacol* 17:541–552.

- Laas, K., Reif, A., Akkermann, K., Kiive, E., Domschke, K., Lesch, K.-P., Veidebaum, T., Harro, J. (2014c) Neuropeptide S receptor gene variant and environment: contribution to alcohol use disorders and alcohol consumption. *Addiction Biology*.
- Laas, K., Reif, A., Kiive, E., Domschke, K., Lesch, K.P., Veidebaum, T., Harro, J. (2014b) A functional *NPSRI* gene variant and environment shape personality and impulsive action: A longitudinal study. *Journal of Psychopharmacology* 28:227–236.
- Latvala, A., Dick, D.M., Tuulio-Henriksson, A., Suvisaari J., Viken R.J., Rose, R.J., Kaprio, J. (2011) Genetic correlation and gene-environment interaction between alcohol problems and educational level in young adulthood. *Journal Of Studies On Alcohol And Drugs* 72 (2):210-20.
- Locatelli, D., Sanchez, Z., Opaleye, E., Carlini, C., Noto, A. (2012) Socioeconomic influences on alcohol use patterns among private school students in São Paulo. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 34(2):193-200.
- Marshall, E. J. (2014) Adolescent Alcohol Use: Risks and Consequences. *Alcohol & Alcoholism*. 49 (2):160-164.
- Melotti, R., Lewis, G., Hickman, M., Heron, J., Araya, R., Macleod, J. (2013) Early life socio-economic position and later alcohol use: birth cohort study. *Addiction* 108:516-525.
- Merenäkk, L., Mäestu, J., Nordquist, N., Pari, J., Orelund, L., Loit, H.M., Harro, J. (2011) Effects of the serotonin transporter (5-HTTLPR) and α 2A-adrenoceptor (C-1291G) genotypes on substance use in children and adolescents: a longitudinal study. *Psychopharmacology* 215:13–22.
- Moss, H.B. (2013) The impact of alcohol on society: a brief overview. *Social Work In Public Health* 28 (3-4):175-7.
- Okamura, N., Hashimoto, K., Iyo, M., Shimizu, E., Dempfle, A., Friedel, S., Reinscheid, R.K. (2007) Gender-specific association of a functional coding polymorphism in the neuropeptide S receptor gene with panic disorder but not with schizophrenia or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31:1444–1448.
- Pacek, L.R., Storr, C.L., Mojtabai, R., Green, K.M., La Flair, L.N., Alvanzo, A.A.H., Cullen, B. A., Crum, R.M. (2013) Comorbid Alcohol Dependence and Anxiety Disorders: A National Survey. *Journal of Dual Diagnosis* 9 (4):271-280.
- Patrick, M.E., Wightman, P., Schoeni, R.F., Schulenberg, J.E. (2012) Socioeconomic status and substance use among young adults: A comparison across constructs and drugs. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* 73:772-782.
- Poelen, E. A. P., Scholte, R. H. J., Willemsen, G., Boomsma, D. I., Engels, R. C. M. E. (2007) Drinking by parents, siblings, and friends as predictors of regular alcohol use in adolescents and young adults: a longitudinal twin-family study. *Alcohol and Alcoholism: International Journal of the Medical Council on Alcoholism* 42(4):362-362.

- Rehm, J. (2011) The Risks Associated With Alcohol Use and Alcoholism. *Alcohol Research & Health*. 34(2):135-143.
- Reinscheid, R.K., Xu, Y.L., Okamura, N., Zeng, J., Chung, S., Pai, R., Wang, Z., Civelli, O. (2005) Pharmacological Characterization of Human and Murine Neuropeptide S Receptor Variants. *The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics* 315:1338–1345.
- Ruggeri, B., Braconi, S., Cannella, N., Kallupi, M., Soverchia, L., Ciccocioppo, R., Ubaldi, M., (2010) Neuropeptide S receptor gene expression in alcohol withdrawal and protracted abstinence in postdependent rats. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 34:90–97.
- Schmoutz C.D., Zhang Y., Runyon S.P., Goeders N.E. (2012) Antagonism of the neuropeptide S receptor with RTI-118 decreases cocaine self-administration and cocaine-seeking behavior in rats. *Pharmacology, Biochemistry, And Behavior* 103:332-7.
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, E., Baker, T., Dunbar, G.C. (1998) The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-VI and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59:22–33.
- Shlik, J., Aluoja, A., Kihl, E. (1999) MINI 5.0.0. Mini rahvusvaheline neuropsühhiaatiline intervjuu DSM–IV. Eesti versioon.
- Strandheim, A., Bratberg, G.H., Holmen, T.L., Coombes, L., Brentzen, N. (2011) The influence of behavioural and health problems on alcohol and drug use in late adolescence - a follow up study of 2 399 young Norwegians. *Child & Adolescent Psychiatry & Mental Health* 5(1):17-25.
- Sutherland, G. T., Sheedy, D., Sheahan, P.J., Kaplan, W., Kril, J.J. (2014) Comorbidities, Confounders, and the White Matter Transcriptome in Chronic Alcoholism. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*. 38 (4):994-1001.
- Toumbourou, J.W., Evans-Whipp, T.J., Smith, R., Hemphill, S.A., Herrenkohl, T.I., Catalano, R.F. (2014) Adolescent predictors and environmental correlates of young adult alcohol use problems. *Addiction*. 109 (3):417-424.
- Ubaldi, M., Bifone, A., Ciccocioppo, R. Translational approach to develop novel medications on alcohol addiction: focus on neuropeptides. *Current Opinion in Neurobiology* 23:684–691.
- Vaz-serra, A., Canavarro, M.C., Ramalheira, C. (1998) The importance of family context in alcoholism. *Alcohol and Alcoholism: International Journal of the Medical Council on Alcoholism* 33(1):37-37.
- Verdejo-García, A., Lawrence, A. J., Clark, L. (2008) Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neuroscience And Biobehavioral Reviews* 32 (4):777-810.

Vermeulen-Smit, E., Ter Bogt, T.F.M., Verdurmen, J. E.E., Van Dorsselaer, S. A.F.M., Vollebergh, W. A.M. (2012) The role of education, parents and peers in adolescent heavy episodic drinking. *Drugs: Education, Prevention & Policy* 19(3):223-226.

Xu Y.L., Gall C.M., Jackson V.R., Civelli O., Reinscheid R.K. (2007) Distribution of neuropeptide S receptor mRNA and neurochemical characteristics of neuropeptide S-expressing neurons in the rat brain. *J Comp Neurol* 500:84–102.

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.

Diana Pannik