

Tartu Ülikool  
Sotsiaalteaduste valdkond  
Psühholoogia instituut

Aliise-Maria Pärna

**SARS-CoV-2 viirusega nakatumise seos vaimse tervisega Eesti geenivaramu andmete  
põhjal**

Uurimistöo

Juhendajad: Kelli Lehto, *PhD* ja Kadri Kõiv, *PhD*

Läbiv pealkiri: SARS-CoV-2 viiruse seos vaimse tervisega

Tartu 2022

## **SARS-CoV-2 viirusega nakatumise seos vaimse tervisega Eesti geenivaramu andmete põhjal**

### **Kokkuvõte**

Uuringu eesmärk oli uurida Eesti geenivaramu valimi põhjal SARS-CoV-2 viirusega haigestumise seoseid vaimse tervisega, eelkõige depressiooni ja unehäirete riski ning geneetilise eelsoodumusega. Osalejad täitsid COVID-19 uuringu raames veebiküsimustiku nii COVID-19 sümptomite kui ka vaimse tervise kohta (Emotsionaalse Enesetunde Küsimustik-2) ( $N = 12\,208$ ). Andmeanalüüsiks kasutati hii-ruut testi ning mitmest regressioonianalüüsi. Tulemused näitasid, et kõrgemat riski üldistunud ärevushäiretele esines SARS-CoV-2 viirusega mitte-nakatunud grupis rohkem ( $p = ,008$ ). Raskem SARS-CoV-2 viiruse põdemine ennustab tagasihoidlikult depressiooni ja unehäirete sümptomeid ning mainitud vaimsete probleemide kõrgem geneetiline riskiskoor ennustab vähesel määral raskemat viiruse kulgu (kõigi puhul  $p < ,001$ ). Kuigi SARS-CoV-2-ga nakatunud inividid ei erine enamike vaimsete probleemide osas mitte-nakatunutest, on haiguse raskusaste seotud suurema depressiooni ja unehäirete tõenäosusega. Depressiooni ja unehäirete jagatud geneetiline ühisosa COVID-19 raskusastmega võib viidata vaimsete ja somaatiliste terviseprobleemide kattuvatele bioloogilistele tekkemehhanismidele.

*Märksõnad:* SARS-CoV-2, COVID-19, vaimne tervis, depressioon, unehäired, geneetiline riskiskoor

## **The relationship between SARS-CoV-2 infection and mental health based on data from the Estonian Biobank**

### **Abstract**

The purpose of this study was to investigate, based on the sample from the Estonian Biobank, the associations between the SARS-CoV-2 virus infection and mental health, especially risk for depression and sleep disturbances, and their genetic predisposition. Participants, who had joined the biobank completed an online questionnaire on COVID-19 symptoms and mental health (Emotional State Questionnaire-2) ( $N = 12\ 208$ ). For data analysis, the study used chi-square test and multiple regression analysis. The results show, that the risk for experiencing anxiety symptoms was higher in the SARS-CoV-2 non-infected group ( $p = ,008$ ). Severe COVID-19 illness can moderately predict symptoms of depression and sleep disorders and a higher polygenic risk for these mental problems can slightly predict more severe course of COVID-19 illness ( $p < ,001$  for all). Although the difference between SARS-CoV-2 infected and non-infected groups were not found for most mental health problems, illness severity is associated with an increased risk of depression and sleep disorders. The genetic risk for depression and sleep disorders share a genetic component with the severity of COVID-19 illness, which may suggest a partially overlapping biological mechanism for psychiatric and somatic disorders.

*Keywords:* SARS-CoV-2, COVID-19, mental health, depression, sleep disorders, polygenic risk score

## Sissejuhatus

2019. aasta lõpus levima hakanud koroonaviirushaigus COVID-19 on nakkushaigus, mida põhjustab SARS-CoV-2 viirus. SARS-CoV-2 viiruse levikust tingitud pandeemia on viimase aasta jooksul mõjutanud märgataval määral inimeste harjumuspärasest elukorraldust. Kehtestatud piirangud, nagu distantsi hoidmise nõuded, maskikandmise kohustus, koolide distantsõppele viimine, kaupluste ja toidukohtade sulgemine ning kõrgendatud nõuded hügieenile, on vaid väike osa ebameeldivustest, mis viiruse levikuga kaasnesid. Ka SARS-CoV-2 viirusega haigestumine võib paljudes tekitada meelehärmi, sest viirus on tundmatu ja ohtlik. Kuna olukord on uudne ning kahtlemata stressirohke, siis võib aimata, et mingil määral on sellel mõju ka inimeste vaimsele tervisele.

COVID-19 pandeemia mõjusid inimeste vaimsele tervisele on uuritud võrdlemisi palju. Duran ja Erkin (2021) leidsid, et pandeemia tõttu on inimesed tundnud suuremat psühholoogilist distressi ning unekvaliteedi langust. Hiina tudengite peal läbi viidud uuring näitas, et COVID-19 pandeemia tõttu olid pea 25% valimist tundnud ärevust, mis võis olla põhjustatud kartusest kaotada töökoht või sotsiaalsest isoleeritusest (Cao et al., 2020). Uue ohtliku viiruse tõttu muretsetakse rohkem ka enda ja oma lähedaste tervise pärast, mis omakorda suurendab võimalust tunda depressiooni sümptomeid (Zheng et al., 2021). Ka piirangutega kaasnev sotsiaalne isolatsioon, pandeemiast tulenev majanduslik ebakindlus ning ressursside nappus muudavad inimesed depressioonile haavatavaks (Zheng et al., 2021). Veel on inimesed raporteerinud unetuse kasvu (T. Wu et al., 2021), mis võib tuleneda suurenenud stressist.

On leitud mitmeid riskitegureid, mille ilmnemisel on suurem võimalus kogeda pandeemia ajal vaimse heaolu langust. Sugude lõikes on leitud kahetisi tulemusi: post-traumaatilise stressihäire (PTSH) sümptomite, psühholoogilise distressi ja ärevuse suuremat esinemisvõimalust märgati mõnel juhul rohkem meestel (Liang et al., 2020; Duran & Erkin, 2021), teinekord jällegi naistel (González-Sanguino et al., 2021; Zheng et al., 2021; Vindegaard & Benros, 2020). Ka vanuseliselt on saadud erinevaid tulemusi: osadest uuringutest leidis, et noored täiskasvanud on kõige haavatavamad pandeemiast tulenevatele psühholoogilistele probleemidele (González-Sanguino et al., 2021; Zheng et al., 2021), kuid teised näitasid vastupidiseid tulemusi (Sachser et al., 2021). Cao ja kolleegide (2020) poolt läbi viidud uuring näitas, et väiksemat ärevust tundsid noored, kes elasid koos vanematega ning kelle perel oli tagatud stabiilne sissetulek. Madalat sissetulekut on toodud välja jällegi suurema ängistuse riskitegurina (Sachser et al., 2021; Zheng et al., 2021). Potentsiaalselt tugevama ärevuse näitajaks on Duran ja Erkin (2021) leidnud ka abielus oleku ning laste

olemasolu peres. Unetuse risk on jällegi suurem üksikutel inimestel ning madala haridustasemega ja töötutel indiviididel (Duran & Erkin, 2021). Ka väga laialdane sotsiaalmeedia kasutamine on seotud raskema mentaalse toimetulekuga, kuna võib tekkida info üleküllus ning suutmatus otsustada, milline meedia poolt edastatav informatsioon on usaldusväärne (Passavanti et al., 2021). Siiski on leitud ka positiivsemaid tulemusi: laiahaardeline uuring Saksamaal leidis, et sealne ühiskond on suhteliselt vastupidav pandeemiast tulenevatele mõjudele (Sachser et al., 2021).

SARS-CoV-2 viiruse kaudset mõju inimeste vaimsele tervisele on viimase aasta jooksul uuritud palju, kuid otsest mõju, ehk seda, kuidas COVID-19 viirusega nakatumine ja haiguse läbi põdemine vaimset tervist mõjutab, mõneti vähem. COVID-19 haigeid on erinevaid: osad põevad viiruse läbi kodus, vaid mõne kerge sümptomiga, teised peavad oma elu eest võitlema haiglas lausa mitu kuud. Teadusuuringute põhjal tuleb välja, et olenemata põdemise raskusest, kimbutasid indiviide sarnased mured: ebakindlus, ärevus ja hirm tundmatu haiguse ees (Missel et al., 2021). Haiglaravil olevate COVID-19 patsientidega läbi viidud intervjuud näitasid, et viiruse põdemisega võib kaasneda enese stigmatiseerimine ning eraldatuse tunne, mis omakorda viisid suurema ärevustundeni (C. Wu et al., 2021). Veel suurendas hirmu ning ebakindlust võimatus näha põetajate nägusid kaitsevarustuse tõttu (Missel et al., 2021). Weerahandi ja kolleegid (Weerahandi et al., 2021) kontakteerusid COVID-19-haigete patsientidega kuu pärast nende haiglast välja saamist, et uurida, milline on nende füüsilise ja mentaalse tervise olukord võrreldes haiguse-eelse ajaga. Tulemustest selgus, et nii mentaalse kui füüsilise tervise skoor oli pärast haiguse läbi põdemist kõvasti langenud, füüsilise tervise tulemus oli kahanenud lausa rohkem kui ühe standardhälbe võrra. Haigestumine SARS-CoV-2 viirusega võib tekitada psühholoogilist distressi olukorra uudsuse, teadmatus, hirmu ning ka halvenenud füüsilise tervise pärast.

Uuringud on kirjeldanud erinevate häirete tunnuseid SARS-CoV-2 viirusega haigestunud inimestel. Bo ja kolleegid (2020) täheldasid, et nende uuringus osalenud 714-st inimesest 96,2% tõdesid, et on tundnud PTSH sümptomeid, mida nad seostavad SARS-CoV-2 viiruse põdemisega, kuid uuring ei täpsusta, mis aja möödudes pärast diagnoosi saamist küsimustik täideti. Samuti on leitud, et SARS-CoV-2-ga nakatunud inimesed on kogunud depressiooni, ärevust ning une- ja söömishäireid rohkem kui tavapopulatsioon (Zhang et al., 2020; AlSamman et al., 2020). Itaalias läbi viidud uuring, mille valim koosnes 103-st hospitaliseeritud COVID-19 patsiendist, kajastab seda, et lausa 91,3% haigestunutest raporteerisid psühholoogilisi probleeme uurivas intervjuus vähemalt ühe subjektiivse neuroloogilise sümptomi olemasolu (Liguori et al., 2020). Viimasena mainitud uuringus

mainisid SARS-CoV-2 viirusega nakatunud kõige enam uneprobleeme, sellele järgnesid maitsetundetus, peavalu, haistmismeele kadu ning ka depressiooni tunnused. Ismael ja kolleegid (2021) uurisid, kas ja kuidas võib SARS-CoV-2 viiruse kergelt läbi põdemine mõjutada vaimset tervist ning tõdesid, et suurem sümptomite arv võib olla seoses depressiooni, ärevuse ja PTSH sümptomite tekkega. Rogers ja kolleegid (2020) ennustavad aga, et kuigi osa COVID-19 haigeid võib tunda depressiooni, ärevuse või väsimuse tunnuseid, võib siiski loota, et suurem osa SARS-CoV-2 viirusega nakatunuid tervenevad vaimseid probleeme tundmata. Suuri üldistusi on aga raske teha nii väheste tehtud uurimuste põhjal, millest suur osa on läbi viidud Aasias.

Vaimse tervise probleemid ei ole põhjustatud siiski vaid väliskeskkonnast tulenevate tegurite poolt, nagu stressirohke eluperiood või haigestumine mistahes viirusega. Kõik inimesed, kes SARS-CoV-2 viirusega nakatuvad või pandeemiast tulenevaid raskuseid peavad taluma, ei raporteeri vaimse tervise muresid. Selle põhjus võib tuleneda sellest, et mentaalse tervise probleemide avaldumisel on oluline ka geneetiline komponent (Polderman et al., 2015). On teada ka see, et vaimsete haiguste tekkimisega on seotud tuhandeid erinevaid geenivariante ehk pole ühte geeni, mis oleks vastutav näiteks depressiooni või unehäire tekke eest (Geschwind & Flint, 2015). Nendel tuhandetel geenivariantidel, mis võivad kaasa aidata vaimse häire tekkimisele, on igapähele vaid väike mõju, kuid kui need väikesed mõjud ühendada, saame juba suurema efekti (Geschwind & Flint, 2015). Nende väikeste mõjude põhjalt saavad geeniteadlased välja arvutada erinevate haiguste geneetilised riskiskoorid, liites kõik tillukesed mõjud kokku (Gandal et al., 2016). Geneetiliste riskiskooride abil saame tulevikus tuvastada kõrge riskiga indiviide detailsema meditsiinilise uurimise jaoks ning samuti uurida haiguse trajektoori ja kulgu, kui suudame ennustada, millal see ligikaudu võib alata (Gandal et al., 2016). Vaimsed probleemid tekivad niisiis keskkondlike ja geneetiliste komponentide koosmõjul.

Praeguseks on uuringutes enamasti keskendutud pandeemiast tulenevate mõjude välja selgitamisele, kuid seda, kuidas SARS-CoV-2 viirusega nakatumine ning haiguse läbi põdemine vaimset tervist mõjutab, on uuritud mõnevõrra vähem. Samuti on seda teemat kajastavad uuringud viidud suures osas läbi Aasias (peamiselt Hiinas) ning osade uuringute valim on väike, mis ei võimalda teha laiahaardelisi üldistusi. Eeltoodud põhjustel keskendub antud uuring haigestumise järgsete vaimse tervise probleemide ja SARS-CoV-2 viiruse põdemise vaheliste seoste uurimisele.

Uurimistöös keskendutakse eelkõige depressiooni ja unehäirete sümptomite esinemise väljaselgitamisele mõjutatult SARS-CoV-2 viiruse põdemisest. Depressioon on üks levinuim

vaimse tervise häiretest, üle maailma esineb seda umbes 264 miljonil inimesel (James et al., 2018). Depressioon on maailmas juhtivaks töövõimekaotuse põhjustajaks ning seda esineb ühel inimesel viiest (Ménard et al., 2016). Depressioon võib viia inimese enesetapuni, mistõttu on oluline teha haigust ennetavat tööd. Ka unehäired on suhteliselt levinud probleem, mis võivad oluliselt langetada indiviidi elukvaliteeti ja heaolu. Uneprobleemid võivad nõrgestada inimese immuunsüsteemi, mille tagajärjel võib suureneada vastuvõtlikkus viirushaiguste suhtes (Irwin, 2015). Häiritud und peetakse ka üheks depressiooni sümptomiks, mis näitab, et kaks häiret on omavahel seotud (*RHK-10-V Psüühika- ja käitumishäired*, s.a.).

Uuringu teema on oluline, sest teades, kas ja millised vaimsed probleemid võivad inimestel pärast COVID-19 põdemist tekkida, saame proovida neid ennetada ning psühholoogidel, psühhiaatritel ning ka COVID-19 patsientidega peamiselt tegelevatel perearstidel oleks parem võimalus ennetavate tegevuste planeerimiseks. Uurimistöös kasutatakse eneseraporteeritud hinnangut oma emotsionaalsele enesetundele ning osalejad leiti läbi Tartu Ülikooli (TÜ) Eesti geenivaramu biopanga. Uuringu eesmärgiks on välja selgitada, kas ja kuidas SARS-CoV-2 haigestumine võib olla seotud hilisemate vaimse tervise probleemidega, eelkõige depressiooni ja unehäiretega.

Eesmärgist lähtuvalt püstitasin järgnevad uurimisküsimused:

1. Kas ja millised on erinevused vaimse tervise heaolus indiviidide vahel, kellel on diagnoositud SARS-CoV-2 viirus võrreldes nendega, kellel on esinenud viirushaiguse sümptomeid, kuid pole tuvastatud SARS-CoV-2 viirust?
2. Kas ja kuidas väljendub COVID-19 sümptomite raskusaste vaimsetes probleemides – eelkõige depressiooni ja unehäirete sümptomites?
3. Kas kõrgem geneetiline riskiskoor depressiooni ja unehäirete tekkele aitab ennustada COVID-19 haiguse kulgu?

### **Meetod**

Uurimistöös kasutasin TÜ Eesti geenivaramu (EGV) poolt läbi viidava COVID-19 uuringu andmestikku. TÜ Eesti geenivaramu on aastal 2001 loodud riiklik biobank (Leitsalu et al., 2015), millega liitunud inimesi on tänaseks juba üle 200 000. Kõikide liitunute pärilikkusaine on genotüpiseeritud. Geenivaramusse on koos geenandmetega kogutud ka osalejate terviseandmed nii riiklikest andmebaasidest (nt Eesti Haigekassa andmebaas) kui ka terviseküsimustikust. Geenandmed ja terviseandmed koos võimaldavad uurida erinevate haiguste seost geneetikaga.

## Uuringu käik

2020. aasta maist detsembrini saadeti geenidoonoritele, keda oli testitud SARS-CoV-2 viiruse suhtes RT PCR-testiga, e-posti teel kutse osalema COVID-19 uuringus. Hilisemalt oli võimalik küsimustikku täita, logides sisse geenidoonorite uuringukeskkonda. Küsimustikule vastas 12 208 inimest. Küsimustik oli internetipõhine ning sisaldas küsimusi SARS-CoV-2 testi tulemuste ja kogetud sümptomite kui ka erinevate riskitegurite ja vaimse tervise kohta. Vaimse tervise mõõdikuna kasutati Emotsionaalse enesetunde küsimustikku (EEK-2) (Aluoja et al., 1999). Uuringus osalemine oli vabatahtlik ning enne küsimustikku täitma asumist allkirjastasid osalejad digitaalselt informeeritud nõusoleku vormi.

## Mõõtmisvahendid

COVID-19 uuringu küsimustik jaotus kuueks alaosaks: küsimused seoses testimise ja diagnoosiga; demograafiline plokk (nt sugu, haridustase); COVID-19 sümptomid; COVID-19 risk ja eelsoodumused (nt meditsiinivaldkonnas töötamine, suitsetamise ja alkoholitarbimise harjumused, kaasuvad haigused); hospitaliseerimine seoses COVID-19 haigestumisega; ravimite tarvitamine. Vastusevariandid sai vastaja valida kas etteantutest sobiva, kirjutada ise või valida „ei tea“ või „ei soovi vastata“. Vastaja sugu kodeeriti binaarselt, 0 = mees, 1 = naine. COVID-19 uuringu küsimustiku lõpus küsiti nõusolekut vastata ka emotsionaalse enesetunde küsimustikule.

COVID-19 küsimustikus oli pühendatud eraldi plokk COVID-19 sümptomite välja selgitamisele. Nimetatud alaosas oli 10 küsimust erinevate sümptomite olemasolu kohta, millele inimene pidi vastama kas “jah” ehk see sümptom esines või “ei” kui nimetatud sümptom ei esinenud. COVID-19 sümptomid, mille olemasolu uuriti, olid köha, hingamisraskused, peavalu, palavik, jõuetus, lihasvalu, nohu, kurguvalu, maitse- või lõhnameele kadu ning kopsupõletik. Samuti oli vastajal võimalik nimetada lisasümptomeid, mida küsimustikus ei käsitletud, kuid mis temal esines ning see vastus kodeeriti binaarselt, ehk 0 = lisasümptomeid ei esinenud, 1 = lisasümptomeid esines. Kõik sümptomid kokku liites leiti sümptomite üldskoor, mille maksimum oli 11. Skoori tõlgendasin nii, mida suurem oli skoor, seda raskemini inimene SARS-CoV-2 viirust põdes.

Emotsionaalse enesetunde küsimustik (EEK-2) koosneb 28 küsimusest (Ööpik et al., 2006). Vastuseid andes tuleb keskenduda sellele, kuivõrd esitatud väited on vastajat häirinud viimase kuu aja jooksul. Vastusevariandid on 0-st 4-ni, 0 = üldse mitte, 4 = pidevalt. Mõõdiku alusel on võimalik välja arvutada alaskaalade skoorid kuue vaimse probleemi kohta: depressioon (min = 0, max = 32, äralõikepunkt > 11); üldistunud ärevushäire (min = 0, max = 24, äralõikepunkt > 11); paanikahäire (min = 0, max = 20, äralõikepunkt > 6); sotsiaalfobia



(min = 0, max = 8, äralõikepunkt > 3); vaimne kurnatus (min = 0, max = 16, äralõikepunkt > 6); unehäired (min = 0, max = 12, äralõikepunkt > 5). Antud töös keskendusingi eeltoodud alaskaaladele, et näha COVID-19 põdemise seost vaimse tervise probleemidega.

Uuringus kasutasin ka depressiooni ja unehäirete geneetilisi riskiskoores, mis koondab üheks skooriks kokku paljude haigestumise riski suurendavate üksikute geenivariantide kumulatiivse mõju. Geneetilisi riskiskoores arvutatakse suurte valimitega ülegenoomsete assotsiatsiooniuuringute tulemuste põhjal, kasutades spetsiaalset tarkvara (Wray et al., 2021). Depressiooni geneetiline riskiskoor, mida kasutasin praeguses töös, on arvatud Howard ja kolleegide (2019) poolt läbi viidud kõige viimase depressiooni ülegenoomse assotsiatsiooniuuringu tulemuste põhjal. Unetuse riskiskoor on arvatud Janseni ja kolleegide (2019) poolt läbi viidud ülegenoomse assotsiatsiooniuuringu põhjal. Mõlema psühholoogilise probleemi riskiskooride arvutamisel kasutati PRS-CS tarkvara (Ge et al., 2019). Käesolevas uuringus kasutatud riskiskoorid standardiseeriti Z-skoorideks, et võimaldada tulemuste võrdlemist.

### **Andmeanalüüs**

Andmete analüüsimiseks kasutasin andmetöötlusprogrammi JASP, versiooni 0.16 (JASP Team, 2021). Uurimisküsimustele vastamiseks kasutasin esimese uurimisküsimuse puhul kahte gruppi kuulunute protsentide võrdlemiseks hii-ruut testi, teise ja kolmanda uurimisküsimuse puhul mitmest regressioonanalüüsi. Mitmese regressiooni mudelid kontrollisin ka kovariaatide vanuse ja soo suhtes, et välistada nende mõju uuritavale tunnusele. Kolmanda uurimisküsimuse mitmese regressiooni mudelisse lisasin tehnilise kovariaadina lisaks vanusele ja soole ka 5 geneetilist peakomponenti geneetilise päritolu kontrollimiseks. Analüüsides jätsin välja indiviidid, kellele polnud võimalik arvutada kas mingi vaimse probleemi skoori emotsionaalse enesetunde küsimustiku puuduliku täitmise pärast või geneetilist riskiskoori depressioonile või unehäiretele. Teise ja kolmanda uurimisküsimuse analüüsid viisin läbi vaid positiivse SARS-CoV-2 testitulemus saanutega. Normaaljaotuslikkuse hindamiseks valisin asümmeetria ja kurtoosi tulemuste vahemiku -2 kuni +2. Kõigis analüüsides oli statistilise olulisuse tase  $p < ,05$  ning usaldusnivoo 95%.

Esimese ning teise uurimisküsimuse puhul on sõltuvaks muutujaks (ehk tunnuseks, mille varieeruvust uurima hakatakse) EEK-2 alaskaalade skoorid erinevatele vaimsetele probleemidele. Kolmanda uurimisküsimuse sõltuvaks muutujaks on COVID-19 haiguse sümptomite arv. Sõltumatud muutujad (ehk muutujad, mis avaldavad mõju sõltuvale muutujale ning mille mõju varieeruvust uuritakse) on olenevalt uurimisküsimusest erinevad: esimese uurimisküsimuse sõltumatu muutuja on SARS-CoV-2 testitulemus, teise

uurimisküsimuse raames on sõltumatuks muutujaks COVID-19 sümptomite arv; kolmanda uurimisküsimuse juures on varieeruvaks tunnuseks, mille mõju vaimsele tervisele uurin, depressiooni ja unehäirete geneetiline riskiskoor.

### **Uuringu eetiline külg**

Uuring on saanud loa Eesti bioetika ja inimuuringute nõukogust, loa number: 1.1-12/1277. Eesti geenivaramuga liitudes annavad geenidoonorid allkirjastatud nõusoleku, et nendega võib tulevaste uuringute raames uuesti kontakteeruda. COVID-19 uuring geenivaramus oli vabatahtlik, osalejad pidid enne osalemist allkirjastama informeeritud nõusoleku vormi. Geenivaramus on inimeste andmed pseudonüümitud, mis tähendab, et andmestikust on eemaldatud identifitseerimist võimaldavad isikuandmed (nt nimi, isikukood, aadress) ning selle asemel on igale geenidoonorile määratud individuaalne juhuslik uuringukood ehk pseudonüüm. Võtit, mis ühendab uuringukoodi ja indiviidi isikukoodi, hoitakse turvaliselt teistest andmetest eraldi ning sellele on ligipääs vaid selleks spetsiaalselt volituse saanud EGV töötajatel. Andmetele saavad ligipääsu vaid need isikud, kes on välja toodud eetikakomitee nõusolekul ja kes on allkirjastanud konfidentsiaalsuslepingu, mis välistab võimaluse kõrvalistel isikutel andmeid näha.

## **Tulemused**

### **Valimi karakteristikud**

Põhilised valimit kirjeldavad andmed on välja toodud Tabelis 1. Vastanuid oli kokku 12 208 inimest, neist naisi 8564 (70,2%). Vastanute keskmine vanus oli 44,8 ( $SD = 13,5$ ), ning vanuse mood 37.

SARS-CoV-2 viiruse väljaselgitamiseks tehtud PCR-testi tulemus oli positiivne 3071-l vastanul (25,2%), neist 1991 olid naised (64,8%). Positiivse testitulemusega individid jäid vanusevahemikku 19-89 ning keskmine vanus antud grupis oli 45,1 ( $SD = 13,9$ ). EEK-2 küsimustik täideti keskmiselt 81 päeva ( $SD = 70,4$ ) pärast SARS-CoV-2 testi tegemist.

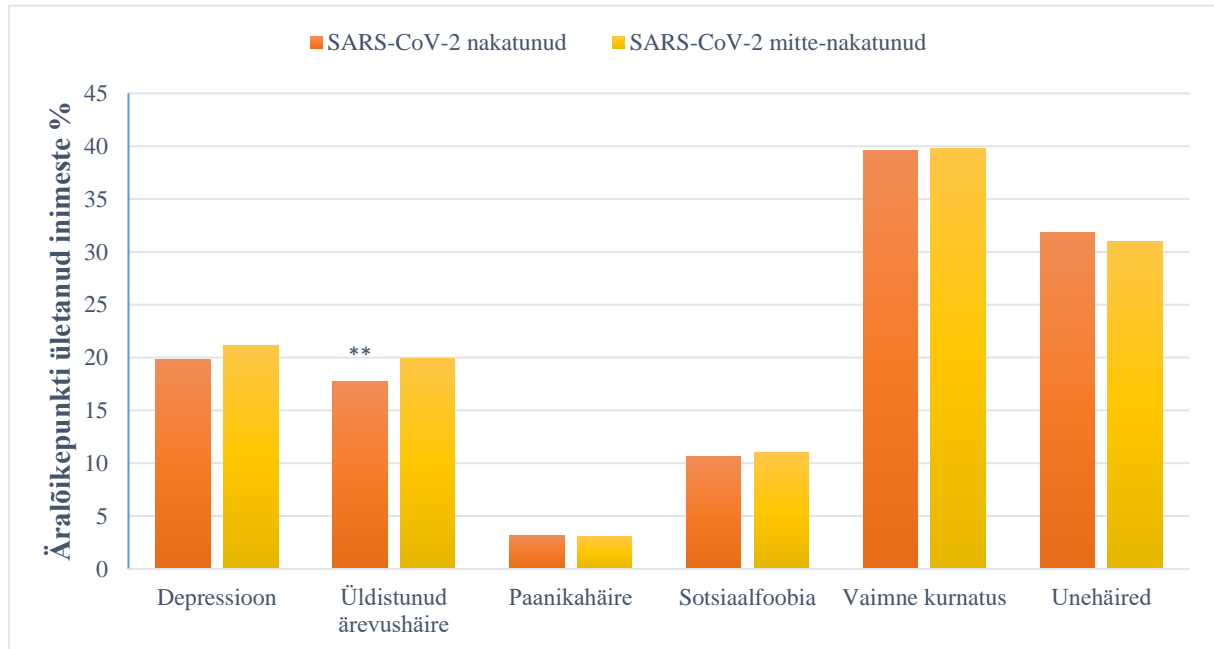
**Tabel 1***Valimi karakteristikud*

Karakteristikud	Positiivne SARS-CoV-2 suhtes ( <i>n</i> = 3071)	Negatiivne SARS-CoV-2 suhtes ( <i>n</i> = 9137)
<b>Sugu</b>		
Mees	1080 (35,2%)	2564 (28,1%)
Naine	1991 (64,8%)	6573 (71,9%)
<b>Vanus</b>		
<i>Keskmine vanus</i>	45,1	44,7
17-29	382 (12,4%)	1135 (12,4%)
30-39	814 (26,5%)	2502 (27,4%)
40-49	793 (25,8%)	2250 (24,6%)
50-59	562 (18,3%)	1865 (20,4%)
60-69	341 (11,1%)	1001 (11,0%)
70+	179 (5,8%)	384 (4,2%)

***Esimene uurimisküsimus: vaimse tervise võrdlus SARS-CoV-2 viirusega nakatanute ja mitte-nakatanute vahel.***

Esimese uurimisküsimuse aluseks oli teadmine, et Eesti perearstid saatsid PCR testi tegema peamiselt kõik need inimesed, kellel oli kahtlus olla SARS-CoV-2 viirusega nakatunud, ehk ka need inividid, kelle testi tulemus oli negatiivne, olid enamasti mingeid sümptomeid kogunud ning vähemalt mingil määral haiged olnud. Selleks, et uurida vaimse tervise heaolu erinevust viirusega nakatanute ja mitte-nakatanute vahel, võrdlesin emotsionaalse enesetunde küsimustiku alaskaalade äralõikepunkti ületanud indiviidide protsente. EEK-2-s esindatud vaimse probleemi äralõikepunkti ületamine tähendab, et on täidetud kriteeriumid, mille põhjal saab väita, et inimesel esineb kõrge risk vastava vaimse probleemi esinemiseks (kas depressioon, üldistunud ärevushäire, paanikahäire, sotsiaalfobia, vaimne kurnatus või unehäired). Äralõikepunkti ületanud indiviidide protsentide uurimiseks kasutasin hii-ruut testi. Analüüsi kaasasin kõik EEK-2-s esindatud emotsionaalsed probleemid ning valimisse kaasasin vaid need inividid, kel vastava alaskaala küsimused olid täidetud täielikult. Analüüsi tulemused tõin välja Joonisel 1, kus on näha iga

EEK-2-s käsitletud vaimse probleemi äralõikepunkti ületanud indiviidide protsentide võrdlus SARS-CoV-2 viirusega nakatunud ja mitte-nakatunud inimeste vahel.



Joonis 1. Äralõikepunkti ületanute protsentide võrdlus SARS-CoV-2 viirusega nakatunud ja mitte-nakatunud inimeste vahel EEK-2 alaskaalade lõikes. \*\* - statistiliselt oluline erinevus SARS-CoV-2 nakatunud ja mitte-nakatunud grupi vahel,  $p = ,008$ .

Statistiliselt oluline erinevus viirusega nakatunute ja mitte-nakatunute vahel esines üldistunud ärevushäire alaskaalas. Üldistunud ärevushäire skoori sai arvutada 11 965-le inimesele. Äralõikepunkti antud häirele ületas SARS-CoV-2 viirusega nakatunute hulgas 533 inimest ning mitte-nakatunute hulgas 1782 inimest. Hii-ruut testi tulemusena selgus, et üldistunud ärevushäire äralõikepunkti ületanud indiviidide proportsioon oli kõrgem SARS-CoV-2 viirusega mitte-nakatunute grupis,  $X^2(1, N = 11965) = 7,04, p = ,008$ .

Äralõikepunkti ületanute osakaal SARS-CoV-2 viirusega nakatunute ja mitte-nakatunute vahel ei erinenud statistiliselt oluliselt depressiooni,  $X^2(1, N = 11961) = 2,36, p = ,125$ , paanikahäire,  $X^2(1, N = 12033) = 0,05, p = ,827$ , sotsiaalfobia,  $X^2(1, N = 12119) = 0,34, p = ,562$ , vaimse kurnatuse,  $X^2(1, N = 12034) = 0,06, p = ,815$  ja unehäirete,  $X^2(1, N = 12119) = 0,76, p = ,384$  alaskaalade võrdluses.

**Teine uurimisküsimus: depressiooni ja unehäirete ennustamine COVID-19 sümptomite arvu abil.**

Depressiooni ja unehäirete sümptomite ennustamiseks COVID-19 sümptomite arvu põhjal viisin läbi mitmese regressioonanalüüsi. Mudelisse lisasin kovariaatidena ka vanuse ja soo, et mudelit antud tunnuste suhtes kontrollida. Arvutusse kaasasin vaid positiivse PCR-testitulemuse saanud iniviidid, neist emotsionaalse enesetunde küsimustiku depressiooni alaskaala skoori sai arvutada 3005-le inimesele ja EEK-2 unehäirete skoori sai arvutada 3049-le inimesele. Mitmese regressioonanalüüsi tulemused on toodud Tabelis 2.

**Tabel 2**

*Mitmene regressioon depressiooni ja unehäirete skoori ennustamiseks vanuse, soo ja COVID-19 sümptomite arvu põhjal*

Ennustajad	Depressiooni skoor			Unehäirete skoor		
	<i>B</i> [95% CI]	$\beta$	<i>p</i>	<i>B</i> [95% CI]	$\beta$	<i>p</i>
COVID-19 sümptomite arv	0,24 [0,17, 0,32]	0,12	< ,001	0,08 [0,04, 0,12]	0,08	< ,001
Sugu	1,82 [1,38, 2,26]	0,14	< ,001	0,68 [0,46, 0,90]	0,11	< ,001
Vanus	-0,07 [-0,09, -0,06]	-0,17	< ,001	0,03 [0,03, 0,04]	0,15	< ,001

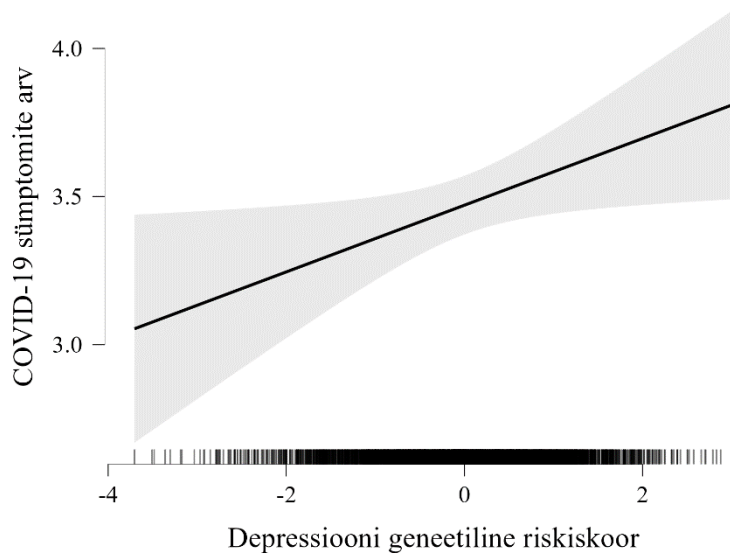
*Märkused.* *B* = standardiseerimata regressioonikordaja,  $\beta$  = standardiseeritud regressioonikordaja, *CI* = usaldusvahemik. Depressiooniskoori ennustusmudeli  $R^2 = ,08$ , unehäirete skoori ennustusmudeli  $R^2 = ,03$ .

Mitmene regressioon näitas, et COVID-19 sümptomite arv ( $\beta = 0,12$ ,  $p < ,001$ ) ennustab emotsionaalse enesetunde küsimustiku depressiooni skoori statistiliselt olulisel määral. Mudel seletas 8,0% EEK-2 depressiooni alaskaala skoori variatiivsusest, kohandatud  $R^2 = ,08$ ,  $F(3, 3001) = 87,54$ ,  $p < ,001$ . Sümptomite arvu suurenedes ühe võrra tõuseb EEK-2 depressiooni skoor 0,24 punkti võrra.

Emotsionaalse enesetunde küsimustiku unehäirete alaskaala skoori ennustas COVID-19 sümptomite arv ( $\beta = 0,08$ ,  $p < ,001$ ) mitmese regressiooni mudelis statistiliselt olulisel määral. Mudeli seletusvõime oli 3,4%, kohandatud  $R^2 = ,03$ ,  $F(3, 3045) = 36,44$ ,  $p < ,001$ . COVID-19 viiruse sümptomite arvu suurenedes ühe võrra tõuseb EEK-2 unehäirete alaskaala skoor 0,08 punkti võrra.

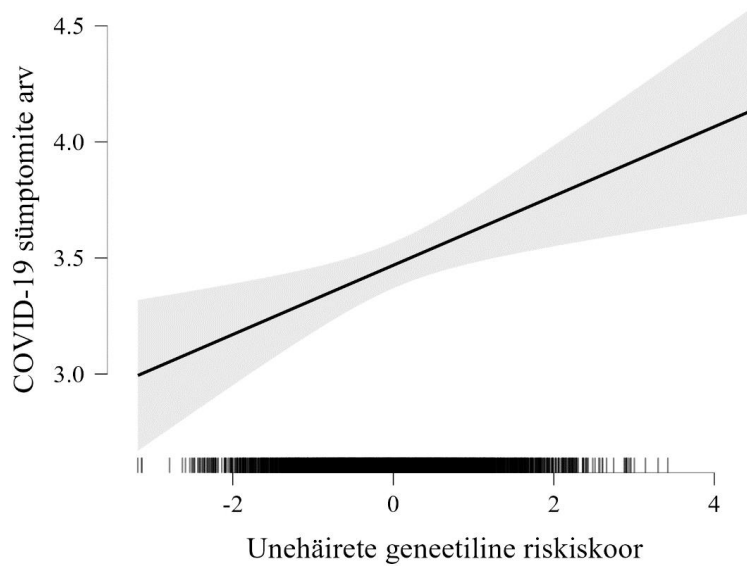
***Kolmas uurimisküsimus: COVID-19 viiruse sümptomite arvu ennustamine depressiooni ja unehäirete geneetilise riski põhjal***

COVID-19 viiruse sümptomite arvu ennustamiseks viisin läbi lineaarse mitmese regressiooni. Lisaks soole ja vanusele lisasin mudelisse 5 geneetilist peakomponenti tehnilise kovariaadina geneetilise päritolu kontrollimiseks. Mitmese regressiooni tulemused on toodud Joonistel 2 ja 3.



Joonis 2. COVID-19 sümptomite ja depressiooni geneetilise riskiskoori seos.

Lineaarse regressiooni tulemusena selgus, et depressiooni geneetiline riskiskoor ( $\beta = 0,04$ ,  $p = ,028$ ) ennustas sümptomite arvu statistiliselt olulisel määral. Mudel seletas 6,0% sümptomite arvu variatiivsusest, kohandatud  $R^2 = ,06$ ,  $F(8, 3039) = 25,27$ ,  $p < ,001$ , 95% CI [0,01, 0,21]. Depressiooni geneetilise riskiskoori suurenemisel ühe standardhälbe võrra tõuseb sümptomite arv 0,11 võrra.



Joonis 3. COVID-19 sümptomite ja unehäirete geneetilise riskiskoori seos.

Mitmene regressioon näitas, et unehäirete geneetiline riskiskoor ( $\beta = 0,05, p = ,003$ ) ennustab COVID-19 sümptomite arvu statistiliselt olulisel määral. Mudel seletas 6,1% sümptomite hulga variatiivsusest, kohandatud  $R^2 = ,06, F(8, 3039) = 25,84, p < ,001, 95\% CI [0,05, 0,25]$ . Unehäirete geneetilise riskiskoori suurenemisel ühe standardhälbe võrra tõuseb sümptomite arv 0,15 võrra.

### Arutelu

Uurimuse eesmärk oli leida, kuidas võib SARS-CoV-2 viiruse põdemine olla seotud vaimsete probleemidega, eelkõige depressiooni ja unehäirete sümptomitega. Lisaks uurisin seost depressiooni ja unehäirete geneetilise riskiskoori ning SARS-CoV-2 viiruse põdemise raskuse vahel. Kuigi alates COVID-19 pandeemia algusest on suhteliselt palju uuritud, kuidas pandeemia mõjutab inimeste vaimset tervist, on vähem keskendutud SARS-CoV-2 viiruse põdemise mõjude uurimisele. Samuti on suur osa uuringuid viidud läbi Aasias ning ka valimisuurused on olnud tihti väikesed, mistõttu pole saanud teha mõjuvaid üldistusi.

Püstitasin kolm uurimisküsimust, et välja selgitada, (1) millised erinevused esinesid SARS-CoV-2 nakatunutel ja mitte-nakatunutel erinevate vaimsete probleemide riskis, (2) kas COVID-19 viiruse sümptomite arv aitab ennustada depressioon ja unehäirete esinemist ning (3) kas depressiooni ja unehäirete geneetiline riskiskoor ennustab SARS-CoV-2 viiruse põdemise raskusastet. Uuringu tulemusena selgus, et SARS-CoV-2 viirusega nakatunute ja mitte-nakatunute vaimse tervise probleemide riski võrdluses esines statistiliselt oluline

erinevus vaid üldistunud ärevushäire riskis. Üllatavalt tuli välja, et viirusega mitte-nakatunute grupis esines suurem risk üldistunud ärevushäiret kogeda. Teistes uuringusse kaasatud vaimse heaolu probleemides nagu depressioon, paanikahäire, sotsiaalfobia, vaimne kurnatus ning unehäired, ei leidunud kahe grupi vahel statistiliselt olulisi erinevusi. Veel selgus, et COVID-19 viiruse sümptomite arv ennustab statistiliselt oluliselt, kuid vähesel määral nii depressiooni kui unehäirete sümptomite arvu. Ühe COVID-19 sümptomi lisandudes tõuseb emotsionaalse enesetunde küsimustiku depressiooni skoor 0,24 punkti võrra, ehk alles ligikaudu nelja COVID-19 sümptomi lisandudes tõuseb EEK-2 depressiooni skoor ühe punkti võrra (max = 32). Unehäirete puhul oli seos aga veel nõrgem: ühe COVID-19 sümptomi lisandudes tõuseb emotsionaalse enesetunde küsimustiku unehäirete skoor 0,08 punkti võrra, ehk selleks, et unetuse skoor tõuseks ühe punkti võrra (max = 12) peab lisanduma 12,5 COVID-19 sümptomit. Ka depressiooni ning unehäirete geneetilise riski ja COVID-19 haiguse põdemise raskuse vahel leidis tagasihoidlik, kuid statistiliselt oluline seos. Depressiooni geneetilise riskiskoori suurenemisel ühe standardhälbe võrra lisandus 0,11 COVID-19 sümptomit ning unehäirete geneetilise riskiskoori suurenedes ühe standardhälbe võrra võis oodata 0,15 COVID-19 sümptomi lisandumist.

### **Vaimne tervis SARS-CoV-2 viirusega nakatunutel ja mitte-nakatunutel**

Esimese uurimisküsimusega proovisin leida, millised vaimse tervise erinevused esinevad SARS-CoV-2 viirusega nakatunud ja mitte-nakatunud inimeste vahel. Leidsin, et enamike emotsionaalse enesetunde küsimustikus esindatud psühholoogiliste häirete riski puhul ei leidunud statistiliselt olulist erinevust SARS-CoV-2 viirust põdenud ja mitte-põdenud inimeste vahel. Siiski tuli välja, et viirusega mitte-nakatunute grupis esines statistiliselt oluliselt kõrgem risk üldistunud ärevushäiret kogeda, kui viirusega nakatunute grupis. Leitud tulemus on mõnevõrra üllatav, kuna on vastupidine oodatule, mille kohaselt oleks vaimne tervis kehvem pigem SARS-CoV-2 haigust põdenute grupis. Üldistunud ärevushäire ja ka depressiooni kõrgemat esinemist SARS-CoV-2 viirusega haigestunute grupis näitasid ka L. Huang jt (2021). Magnúsdóttir jt (2022) leidsid sama seose vaid depressiooni ja unehäirete sümptomites, kuid mitte ärevushäire puhul.

Praeguses uuringus saadud ootamatute tulemuste üheks põhjuseks võib olla valimi moodustamise viis, mis koosnes TÜ Eesti geenivaramuga liitunud inimestest. Eesti geenivaramuga liitumine on vabatahtlik ning võib oletada, et inimesed, kes on taolise otsuse vastu võtnud, on ühtlasi ka keskmisest rohkem teadlikud oma tervisest ning väärtustavad teaduse arengut. Samuti oli COVID-19 küsimustikust osa võtmine vabatahtlik, mis näitab osalejate motivatsiooni uuringutesse panustada. Veel on võimalik, et valimisse kuulunud



inimesed soovisid PCR-testile minna ka väiksemate sümptomite olemasolul, ehk nad võisid juba varasemalt olla rohkem ärevad oma tervise pärast. Ka Magnúsdóttir jt (2022) selgitasid, et haiguse kergelt läbi põdemine võib olla seotud parema vaimse tervisega võrreldes nendega, kes pole üldse haigust põdenud. See viitab jällegi, et kergemate sümptomitega SARS-CoV-2 viiruse põdemine võib tuua teatavat kergendust võrreldes nendega, kes pole veel viirust põdenud ning ei tea, kuidas see neile mõjuda võib.

Depressiooni, paanikahäire, sotsiaalfoobia, vaimse kurnatuse ja unehäirete esinemises ei leidunud mingit gruppidevahelist erinevust. Taoline tulemus on mõnevõrra üllatav, kuna mitmed eelnevad uuringud on näidanud kehvemat vaimset tervist SARS-CoV-2 viirusega nakatunute seas võrreldes tavapopulatsiooniga (AlSamman et al., 2020; Zhang et al., 2020). Saadud tulemuse põhjuseks võib olla pandeemia tõttu üleüldiselt kehvenenud vaimse tervise tase ühiskonnas. Kui inimestel on üldiselt kasvanud vaimsete probleemide sümptomite esinemine, ei pruugi SARS-CoV-2 viiruse olemasolu tuua välja erinevust mitte-haigestunutega. Samas puudub meil teave, milline oli vaimse tervise seisukord pandeemia-eelsel ajal, et seda hüpoteesi adekvaatselt kontrollida. Samuti on võimalik, et SARS-CoV-2 viiruse läbipõdenud tundsid teatavat kergendust, et haigusega ühele poole said, ning ka seetõttu ei pruugi vaimse tervise erinevused mitte-haigestujatega esile tulla.

### **COVID-19 raskusastme seos depressiooni ja unehäiretega**

Teise uurimisküsimuse eesmärk oli välja selgitada, kas COVID-19 viiruse sümptomite arvu abil on võimalik ennustada depressiooni ja unehäirete sümptomeid, ehk kas raskem COVID-19 haiguse põdemine võib olla seotud suurema riskiga depressiooni ja unehäirete tekkeks. Analüüside tulemusena selgus, et COVID-19 raskem põdemine on seotud suurema depressiooni ja unehäirete sümptomite tekke tõenäosusega. Sarnased tulemused leiti ka Hiinas läbi viidud uuringus, mis näitas, et raskemalt SARS-CoV-2 viirust põdenud inimesed tundsid 6 kuud pärast tervenemist suuremaid psühholoogilisi probleeme ning neil esines ka rohkem häiritud und kui kergemalt haigestunud inimestel (C. Huang et al., 2021). Mazza ja kolleegid (2020) aga uurisid hospitaliseerituse kestust seoses erinevate psühholoogiliste probleemide tekkega. SARS-CoV-2 viiruse tagajärjel inimese hospitaliseerimine ning ka selle pikem kestus viitab raskemale haiguse põdemisele. Tulemused näitasid, et hospitaliseerituse kestus oli negatiivses korrelatsioonis depressiooni, ärevuse, PTSH ja obsessiiv-kompulsiivse häire sümptomaatika esinemisega (Mazza et al., 2020). Samas uuringus leiti ka seda, et ambulatoorselt ravitud inimestel esines jällegi rohkem unehäireid ning ärevust kui hospitaliseeritud patsientidel. Selle põhjuseks arvati olevat, et väiksem tervishoidlik toetus võis võimendada sotsiaalse isolatsiooni negatiivset mõju ning üksindust, mis omakorda

soodustasid psüühiliste häirete teket (Mazza et al., 2020). Seega on viimati mainitud tulemused vastakad siinses uuringus leitud tulemustele.

Praeguse uuringu tulemused näitasid, et COVID-19 viiruse sümptomid selgitasid nii depressiooni kui unehäirete sümptomite tekkest siiski üsna tagasihoidliku osa – mudeli järgi selgitasid COVID-19 sümptomid 8% EEK-2 depressiooni alaskaala skoori variatiivsusest ( $R^2 = ,08$ ) ning EEK-2 unehäirete alaskaala variatiivsusest kõigest 3% ( $R^2 = ,03$ ). Sellest võib järeldada, et kuigi suurem COVID-19 sümptomite arv võib panustada depressiooni ja unehäirete tekkesse, pole see siiski peamine tegur. Campo-Arias ja kolleegid (2022) leidsid enda uurimuses, et depressiooni, unehäirete ja ka PTSH sümptomite tekkega oli tugevasti seotud kõrgelt tajutud diskrimineerimine teiste inimeste poolt. Samuti võib arvata, et suurt mõju inimeste vaimsele heaolule omab ka viiruse levikust tulenev pandeemia. Pandeemiast tingitud sotsiaalne isolatsioon, hirm lähedaste heaolu pärast ning suurenenud stress on tunnused, mille negatiivset mõju vaimsele tervisele on näidanud mitmed uuringud (Cao et al., 2020; Zheng et al., 2021). Kuigi SARS-CoV-2 viirusega haigestumine võib olla üheks vaimset tervist alandavaks aspektiks, mängivad depressiooni ja unehäirete sümptomite tekkes rolli ka mitmed teised tunnused.

### **COVID-19 raskusastme ning depressiooni ja unehäirete geneetilise eelsoodumuse seos**

Kolmas uurimisküsimus keskendus depressiooni ja unehäirete geneetilise riskiskoori ja COVID-19 sümptomite vahelise seose uurimisele. Selgus, et nii depressiooni kui unehäirete geneetilise riskiskoori tõus ennustas statistiliselt oluliselt COVID-19 sümptomite arvu kasvu. Tulemus viitab sellele, et COVID-19 sümptomite raskusastme ja vaimse tervise vahel on olemas osaliselt kattuv geneetiline komponent. Geneetilise komponendi rolli vaimsete probleemide tekkes on rõhutatud ka eelnevates uuringutes (Polderman et al., 2015). Halvenenud vaimne tervis võib olla aga aluseks somaatiliste probleemide tekkele. Varasemalt on sarnast leidu kirjeldatud näiteks depressiooni ja nõrgenenud immuunsüsteemi seoses (Raison et al., 2006). Irwin (2015) selgitas, et ka häirunud uni võib nõrgestada immuunsüsteemi toimimist, mis omakorda teeb inimese vastuvõtlikumaks viirushaigustele ja teistele terviseprobleemidele. Kõrgema depressiooni või unehäirete geneetilise riskiga inimestel on suurem tõenäosus viirushaiguseid, sealhulgas SARS-CoV-2 viirust raskemalt põdeda.

### **Tugevused ja piirangud**

Siinse uuringu peamine tugevus võib olla suur valim, mis tõstab uuringu üldistamisvõimet. Samuti on tugevuseks populatsioonipõhise biopanga andmete kasutamise võimalus, mis võimaldab ühildada tervise- ja geenandmeid. Varasemalt on peamiselt uuritud

väga raskelt põdenud, kasutades näiteks hospitaliseeritud patsiente, kuid antud uuring keskendus üldpopulatsioonile, kellest enamik on viirust põdenud kas kergelt või mõõdukalt. Geenandmete kasutamine ning geneetilise riskiskoori ja COVID-19 sümptomite seose uurimine on uudne lähenemine, mille sarnast autorile teadaolevalt pole varem tehtud.

Uuringu ühe piiranguna võib välja tuua SARS-CoV-2 põdemise ja emotsionaalse enesetunde küsimustiku täitmise vahele jäänud ajavahemiku puudumise mudelist. Tulevastes uuringutes võiks uurida positiivse testi tulemuse saamisest möödunud aega ning seda kontrolli all hoida. Seda seetõttu, et EEK-2 uurib psühholoogiliste probleemide esinemist viimase kuu aja jooksul, kuid kui SARS-CoV-2 viiruse põdemisest on juba rohkem möödas, võib juhtuda, et küsimustiku täitmise hetkeks on inimese enesetunne juba paranenud. Samuti saaks võrrelda psühholoogiliste probleemide olemasolu hiljuti ja kauem aega tagasi SARS-CoV-2 viirust põdenud inimeste vahel. Uuringut läbi viies puudus teave pandeemia-eelsest vaimse heaolu tasemest, mistõttu polnud võimalik saadud tulemusi baastasemega võrrelda. Tulevastes uuringutes tuleks taolise võrdluse läbiviimine kasuks. Kuigi uuringul on paar piirangut, omab see siiski suurt väärtust SARS-CoV-2 viiruse põdemise ja vaimse tervise seoste kaardistamises.

Uuring keskendus vaimse tervise ja SARS-CoV-2 viirusega nakatumise seoste uurimisele. SARS-CoV-2 viirusega nakatunute seas oli väiksem üldistunud ärevushäire risk, kuid teiste vaimsete probleemide puhul ei esinenud nakatunud ja mitte-nakatunud indiviidide vahel erinevusi. COVID-19 põdemise raskusaste on seotud suurema tõenäosusega kogeda depressiooni ja unehäirete sümptomeid. Samuti on kõrgem depressiooni ja unehäirete geneetiline risk seotud raskema COVID-19 haiguse kuluga, mis võib viidata osaliselt kattuvatele bioloogilistele mehhanismidele psühhiaatriliste ja somaatiliste terviseprobleemide tekkel.

**Kasutatud kirjandus**

- AlSamman, M., Caggiula, A., Ganguli, S., Misak, M., & Pourmand, A. (2020). Non-respiratory presentations of COVID-19, a clinical review. *The American Journal of Emergency Medicine*, 38(11), 2444–2454. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.09.054>
- Anu Aluoja, Jakov Shlik, Veiko Vasa. (1999). Development and psychometric properties of the Emotional State Questionnaire, a self-report questionnaire for depression and anxiety. *Nordic Journal of Psychiatry*, 53(6), 443–449. <https://doi.org/10.1080/080394899427692>
- Bo, H.-X., Li, W., Yang, Y., Wang, Y., Zhang, Q., Cheung, T., Wu, X., & Xiang, Y.-T. (undefined/ed). Posttraumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China. *Psychological Medicine*, 1–2. <https://doi.org/10.1017/S0033291720000999>
- Campo-Arias, A., Pedrozo-Pupo, J. C., & Caballero-Domínguez, C. C. (2022). Relation of perceived discrimination with depression, insomnia and post-traumatic stress in COVID-19 survivors. *Psychiatry Research*, 307, 114337. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114337>
- Cao, W., Fang, Z., Hou, G., Han, M., Xu, X., Dong, J., & Zheng, J. (2020). The psychological impact of the COVID-19 epidemic on college students in China. *Psychiatry Research*, 287, 112934. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112934>
- Duran, S., & Erkin, Ö. (2021). Psychologic distress and sleep quality among adults in Turkey during the COVID-19 pandemic. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 107, 110254. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110254>
- Gandal, M. J., Leppa, V., Won, H., Parikshak, N. N., & Geschwind, D. H. (2016). The road to precision psychiatry: Translating genetics into disease mechanisms. *Nature Neuroscience*, 19(11), 1397–1407. <https://doi.org/10.1038/nn.4409>

- 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>
- Geschwind, D. H., & Flint, J. (2015). Genetics and genomics of psychiatric disease. *Science*, *349*(6255), 1489–1494. <https://doi.org/10.1126/science.aaa8954>
- González-Sanguino, C., Ausín, B., Castellanos, M. A., Saiz, J., & Muñoz, M. (2021). Mental health consequences of the Covid-19 outbreak in Spain. A longitudinal study of the alarm situation and return to the new normality. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *107*, 110219. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110219>
- Howard, D. M., Adams, M. J., Clarke, T.-K., Hafferty, J. D., Gibson, J., Shiralil, M., Coleman, J. R. I., Hagenars, S. P., Ward, J., Wigmore, E. M., Alloza, C., Shen, X., Barbu, M. C., Xu, E. Y., Whalley, H. C., Marioni, R. E., Porteous, D. J., Davies, G., Deary, I. J., ... McIntosh, A. M. (2019). Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nature Neuroscience*, *22*(3), 343–352. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0326-7>
- Huang, C., Huang, L., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Gu, X., Kang, L., Guo, L., Liu, M., Zhou, X., Luo, J., Huang, Z., Tu, S., Zhao, Y., Chen, L., Xu, D., Li, Y., Li, C., Peng, L., ... Cao, B. (2021). 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet (London, England)*, *397*(10270), 220–232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
- Huang, L., Yao, Q., Gu, X., Wang, Q., Ren, L., Wang, Y., Hu, P., Guo, L., Liu, M., Xu, J., Zhang, X., Qu, Y., Fan, Y., Li, X., Li, C., Yu, T., Xia, J., Wei, M., Chen, L., ... Cao, B. (2021). 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: A longitudinal

- cohort study. *The Lancet*, 398(10302), 747–758. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01755-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01755-4)
- Irwin, M. R. (2015). Why Sleep Is Important for Health: A Psychoneuroimmunology Perspective. *Annual review of psychology*, 66, 143–172. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115205>
- Ismael, F., Bizario, J. C. S., Battagin, T., Zaramella, B., Leal, F. E., Torales, J., Ventriglio, A., Marziali, M. E., Martins, S. S., & Castaldelli-Maia, J. M. (2021). Post-infection depressive, anxiety and post-traumatic stress symptoms: A prospective cohort study in patients with mild COVID-19. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 110341. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110341>
- James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abdollahpour, I., Abdulkader, R. S., Abebe, Z., Abera, S. F., Abil, O. Z., Abraha, H. N., Abu-Raddad, L. J., Abu-Rmeileh, N. M. E., Accrombessi, M. M. K., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
- Jansen, P. R., Watanabe, K., Stringer, S., Skene, N., Bryois, J., Hammerschlag, A. R., de Leeuw, C. A., Benjamins, J. S., Muñoz-Manchado, A. B., Nagel, M., Savage, J. E., Tiemeier, H., White, T., Tung, J. Y., Hinds, D. A., Vacic, V., Wang, X., Sullivan, P. F., van der Sluis, S., ... Posthuma, D. (2019). Genome-wide analysis of insomnia in 1,331,010 individuals identifies new risk loci and functional pathways. *Nature Genetics*, 51(3), 394–403. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0333-3>
- JASP Team (2021). JASP (Version 0.16). [Computer Software]. BibTeX.

- Leitsalu, L., Haller, T., Esko, T., Tammesoo, M.-L., Alavere, H., Snieder, H., Perola, M., Ng, P. C., Mägi, R., Milani, L., Fischer, K., & Metspalu, A. (2015). Cohort Profile: Estonian Biobank of the Estonian Genome Center, University of Tartu. *International Journal of Epidemiology*, *44*(4), 1137–1147. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt268>
- Liang, L., Gao, T., Ren, H., Cao, R., Qin, Z., Hu, Y., Li, C., & Mei, S. (2020). Post-traumatic stress disorder and psychological distress in Chinese youths following the COVID-19 emergency. *Journal of Health Psychology*, *25*(9), 1164–1175. <https://doi.org/10.1177/1359105320937057>
- Liguori, C., Pierantozzi, M., Spanetta, M., Sarmati, L., Cesta, N., Iannetta, M., Ora, J., Mina, G. G., Puxeddu, E., Balbi, O., Pezzuto, G., Magrini, A., Rogliani, P., Andreoni, M., & Mercuri, N. B. (2020). Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection. *Brain, Behavior, and Immunity*, *88*, 11–16. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.037>
- Magnúsdóttir, I., Lovik, A., Unnarsdóttir, A. B., McCartney, D., Ask, H., Kõiv, K., Christoffersen, L. A. N., Johnson, S. U., Hauksdóttir, A., Fawns-Ritchie, C., Helenius, D., González-Hijón, J., Lu, L., Ebrahimi, O. V., Hoffart, A., Porteous, D. J., Fang, F., Jakobsdóttir, J., Lehto, K., ... Valdimarsdóttir, U. A. (2022). Acute COVID-19 severity and mental health morbidity trajectories in patient populations of six nations: An observational study. *The Lancet Public Health*. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(22\)00042-1](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(22)00042-1)
- Mazza, M. G., De Lorenzo, R., Conte, C., Poletti, S., Vai, B., Bollettini, I., Melloni, E. M. T., Furlan, R., Ciceri, F., Rovere-Querini, P., & Benedetti, F. (2020). Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain, Behavior, and Immunity*, *89*, 594–600. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037>

- Ménard, C., Hodes, G. E., & Russo, S. J. (2016). Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience*, *321*, 138–162.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.053>
- Missel, M., Bernild, C., Christensen, S. W., Dagyarán, I., & Berg, S. K. (s.a.). The marked body – a qualitative study on survivors embodied experiences of a COVID-19 illness trajectory. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, *n/a(n/a)*.  
<https://doi.org/10.1111/scs.12975>
- Passavanti, M., Argentieri, A., Barbieri, D. M., Lou, B., Wijayarathna, K., Foroutan Mirhosseini, A. S., Wang, F., Naseri, S., Qamhia, I., Tangerås, M., Pellicciari, M., & Ho, C.-H. (2021). The psychological impact of COVID-19 and restrictive measures in the world. *Journal of Affective Disorders*, *283*, 36–51.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.01.020>
- Polderman, T., Benyamin, B., Leeuw, C., Sullivan, P., Bochoven, A., Visscher, P., & Posthuma, D. (2015). Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nature genetics*, *47*. <https://doi.org/10.1038/ng.3285>
- Raison, C. L., Capuron, L., & Miller, A. H. (2006). Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*, *27*(1), 24–31.  
<https://doi.org/10.1016/j.it.2005.11.006>
- RHK-10-V Psüühika- ja käitumishäired.* (s.a.). Salvestatud 15. aprill 2022,  
<https://www.kliinikum.ee/psyhhaatriakliinik/lisad/ravi/RHK/RHK10-FR17.htm>
- Rogers, J. P., Chesney, E., Oliver, D., Pollak, T. A., McGuire, P., Fusar-Poli, P., Zandi, M. S., Lewis, G., & David, A. S. (2020). Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: A systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry*, *7*(7), 611–627.  
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)



- Sachser, C., Oлару, G., Pfeiffer, E., Brähler, E., Clemens, V., Rassenhofer, M., Witt, A., & Fegert, J. M. (2021). The immediate impact of lockdown measures on mental health and couples' relationships during the COVID-19 pandemic—Results of a representative population survey in Germany. *Social Science & Medicine*, 278, 113954. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2021.113954>
- Zhang, J., Lu, H., Zeng, H., Zhang, S., Du, Q., Jiang, T., & Du, B. (2020). The differential psychological distress of populations affected by the COVID-19 pandemic. *Brain, Behavior, and Immunity*, 87, 49–50. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.031>
- Zheng, J., Morstead, T., Sin, N., Klaiber, P., Umberson, D., Kamble, S., & DeLongis, A. (2021). Psychological distress in North America during COVID-19: The role of pandemic-related stressors. *Social Science & Medicine*, 270, 113687. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2021.113687>
- Vindegaard, N., & Benros, M. E. (2020). COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain, Behavior, and Immunity*, 89, 531–542. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.048>
- Weerahandi, H., Hochman, K. A., Simon, E., Blaum, C., Chodosh, J., Duan, E., Garry, K., Kahan, T., Karmen-Tuohy, S. L., Karpel, H. C., Mendoza, F., Prete, A. M., Quintana, L., Rutishauser, J., Santos Martinez, L., Shah, K., Sharma, S., Simon, E., Stirniman, A. Z., & Horwitz, L. I. (2021). Post-Discharge Health Status and Symptoms in Patients with Severe COVID-19. *Journal of General Internal Medicine*, 36(3), 738–745. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06338-4>
- Wray, N. R., Lin, T., Austin, J., McGrath, J. J., Hickie, I. B., Murray, G. K., & Visscher, P. M. (2021). From Basic Science to Clinical Application of Polygenic Risk Scores: A Primer. *JAMA Psychiatry*, 78(1), 101–109. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3049>

Wu, C., Cheng, J., Zou, J., Duan, L., & Campbell, J. E. (2021). Health-related quality of life of hospitalized COVID-19 survivors: An initial exploration in Nanning city, China.

*Social Science & Medicine*, 274, 113748.

<https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2021.113748>

Wu, T., Jia, X., Shi, H., Niu, J., Yin, X., Xie, J., & Wang, X. (2021). Prevalence of mental health problems during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-

analysis. *Journal of Affective Disorders*, 281, 91–98.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.117>

Ööpik, P., Aluoja, A., Kalda, R., & Maaros, H.-I. (2006). Screening for depression in

primary care. *Family Practice*, 23(6), 693–698. <https://doi.org/10.1093/fampra/cml052>

*Käesolevaga kinnitan, et olen korrektselt 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.*

*Aliise-Maria Pärna*