

Tartu Ülikool  
Sotsiaalteaduste valdkond  
Psühholoogia instituut

Kaisa Usberg

**RAVIRESISTENTSE DEPRESSIOONI JA TEISTE PSÜHIKAHÄIRETE  
GENEETILISED SEOSSED TÛ EESTI GEENIVARAMU VALIMIL**

Magistritöö

Juhendajad: Kelli Lehto, PhD

Kristi Krebs, PhD

Tartu 2023

## Raviresistentse depressiooni ja teiste psüühikahäirete geneetilised seosed TÜ Eesti Geenivaramu valimil

### Kokkuvõte

Märkimisväärne osa depressioonipatsientidest ei allu antidepressantide (*AD*) ravile, neil esineb raviresistentne depressioon (*RRD*). Depressioonile omased sümptomid võivad esineda mitmete teiste psüühikahäirete puhul, mistõttu võib *RRD* olla seotud mõnele teisele psüühikahäirele omase tekkemehhanismiga ning vajada teistsugust ravilähendamist. Praegusel hetkel on keeruline haiguse varases faasis leida üles *RRD*ga isikuid. Käesoleva töö eesmärgiks oli uurida seoseid aktiivsus- ja tähelepanuhäire (*ATH*), depressiooni, bipolaarse häire, skisofreenia ja *Alzheimeri* tõve polügeensete riskiskooride (*PRSide*) ning *RRD* esinemise vahel. Lisaks vaadeldi antud seoste erinevusi sugude lõikes. Kasutati Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu andmeid. Valimisse kaasati 30 551 depressiooni diagnoosiga geenidonorit, kellest 7,12% esines *RRD*. *RRD* defineeriti kui 3 või enama erineva klassi *AD*de vähemalt kahe retsepti ostmist jälgimisaja jooksul. *RRD* ja *PRSide* vaheliste seoste esinemist testiti logistiliste regressioonidega. Statistiliselt oluliselt oli *RRD* esinemisega seotud vaid *ATH PRS* ( $OR = 1,07$ , 95%  $CI$ : 1,02 – 1,12). Sugude lõikes jäi seos oluliseks vaid naistel ( $OR = 1,08$ , 95%  $CI$ : 1,03-1,14). Selle põhjuseks võib olla *ATH* aladiagnoositus naiste hulgas, mistõttu võiks kaaluda ravile mitte alluva depressiooniga naiste testimist *ATH* esinemise osas. Oluline oleks edaspidi välja selgitada veelgi riskifaktoreid, mis aitaksid varakult eristada *RRD*ga isikuid mitte-*RRD*ga patsientide hulgast; üheks selliseks riskifaktoriks võiks potentsiaalselt olla *ATH PRS*, kuid see vajaks täiendavat uurimist.

*Märksõnad*: raviresistentne depressioon, aktiivsus- ja tähelepanuhäire, depressioon, bipolaarne häire, skisofreenia, *Alzheimeri* tõbi, *PRS*

## Genetic associations between treatment-resistant depression and other mental disorders based on the Estonian Biobank sample

### Abstract

Notable proportion of depression patients do not respond to antidepressant (*AD*) treatment and hence suffer from treatment-resistant depression (*TRD*). Since depressive symptoms are present in several other psychiatric disorders, *TRD* may be associated with mechanisms characteristic to another disorder and therefore benefit from different treatment strategies. At the moment it is difficult to distinguish *TRD* patients from other depression patients. Current study's aim was to investigate associations between attention-deficit/hyperactivity disorder (*ADHD*), depression, bipolar disorder, schizophrenia and *Alzheimer's* disease polygenic risk scores (*PRSs*) and *TRD*. In addition, gender differences in said associations were examined. Data from the Estonian Biobank was used. The sample consisted of 30 551 participants with antidepressant treatment history and of those 7,12% had *TRD*. *TRD* was defined as purchase of at least two prescriptions of *ADs* from at least 3 different *AD* classes. Logistic regressions were used to test the associations between *TRD* and mental disorders. Only *ADHD PRS* was significantly associated with *TRD* ( $OR = 1.07$ , 95%  $CI: 1,02 - 1,12$ ) and between genders this association was only significant in women ( $OR = 1,08$ , 95%  $CI: 1,03-1,14$ ). This could be caused by underdiagnosis of *ADHD* in women, which is why screening for *ADHD* in women with *TRD* should be considered. In future, additional *TRD* risk factors should be investigated, so it would be easier to distinguish *TRD* patients from other depression patients. One of such risk factors could potentially be *ADHD PRS*, but this would need further research.

*Keywords:* treatment-resistant depression, attention-deficit/hyperactivity disorder, depression, bipolar disorder, schizophrenia, *Alzheimer's* disease, *PRS*

## Sissejuhatus

Depressioon esineb ülemaailmselt hinnanguliselt 5%-l ehk 256 miljonil täiskasvanutest (Institute of Health Metrics and Evaluation, n.a.). Eestis lisandus 2020. aastal ligi 3000 uut depressiooni haigusjuhtu, nendest kaks kolmandikku naistel (Tervise Arengu Instituut, 2021). Depressioon vähendab olulisel määral tervelt elatud eluaastaid, olles selles maailmas teisel kohal pärast alaselja valu (Ferrari jt, 2013). Depressiooniga isikutel on võrreldes ilma ühegi depressiooni sümptomiga isikutega 8,5 korda suurem tõenäosus suitsiidikatseks (An jt, 2022).

Depressioon on Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (1995b) rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni (*RHK-10*) järgi meeleoluhäire, mille põhisümptomiteks on huvi ja elurõõmu kadumine, energia vähenemine ja alanenud meeleolu. Lisasümptomiteks loetakse süü- ja väärtusetustunnet, pessimistlikku suhtumist tulevikku, alanenud enesehinnangut ja eneseusaldust, tähelepanu ja kontsentratsioonivõime alanemist, mõtteid ja tegusid enesekahjustusest/suitsiidist, isu alanemist ning häiritud und. Depressiooni diagnoosimiseks peab esinema vähemalt kaks põhisümptomit ja kaks lisasümptomit; sümptomid peavad olema kestnud vähemalt 2 nädalat. Rohkemate põhi- ning lisasümptomite esinemise korral saab diagnoosida vastavalt kas mõõduka või raske depressiooni.

Levinuimaks depressiooni ravimise viisiks on antidepressantide (*AD*) kasutamine. Eestis on määratud üle pooltele esmase depressiooni diagnoosi saanutele antidepressandid ilma, et nad saaksid samal ajal psühhoteeraapiat (Anspal, & Sõmer, 2021). Samas on leitud, et märgatav osa depressiooni diagnoosiga inimestest ei allu antidepressantide ravile: erinevate uuringute järgi maailmas esineb raviresistentsset depressiooni (*RRD*) 5,4-21,7% depressiooni patsientidest (Lähteenvuo jt, 2022; Madsen jt, 2021; Rizvi jt, 2014), Eestis hinnanguliselt 4-5% depressiooni patsientidest (Anspal, & Sõmer, 2021). Raviresistentsel depressioonil puudub üks kindel definitsioon, kuid valdavalt mõistetakse selle all depressiooni, millele ei mõju vähemalt kahe erineva antidepressandi ravi (Gaynes jt, 2020). ESM (*European Staging Model*) lisab, et *RRD* esinemise hindamiseks peaksid katsetatud antidepressandid kuuluma erinevatesse klassidesse (McIntyre jt, 2014). Maailmas eristatakse 13 *AD* klassi (Fasipe, 2018), Eestis võib *ADD* jaotada järgnevalt: selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (ingl *selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI*), mitte-selektiivsed monoamiini tagasihaarde inhibiitorid (ingl *tricyclic antidepressants, TCA*), mitteselektiivsed monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (ingl *monoamine oxidase inhibitors, MAOI*), monoamiini oksüdaasi A inhibiitorid (ingl *monoamine oxidase A, MAO-A*), muud *ADD* (Anspal & Sõmer, 2021). Eestis

määratakse depressiooni raviks enim *SSRI*-klassi kuuluvaid antidepressante (Anspal & Sömer, 2021).

Praegusel hetkel puuduvad vaimse tervise spetsialistidel objektiivsed mõõdikud, mis aitaksid efektiivselt ennustada *RRD* välja kujunemist depressiooni algfaasis. See viib aga olukorrani, kus *RRD*ga isikuid on keeruline tuvastada üldlevinud definitsiooni kohaselt enne, kui neil on katsetatud vähemalt kahte antidepressanti piisava aja vältel. Raviresistentse depressiooniga patsient peab tarvitama katse-eksituse meetodil määratud ebaefektiivseid ravimeid minimaalselt mitmete kuude vältel. Keskmiselt on *RRD* patsientidel luhtunud viie erineva ravimiga ravimise katsed (Mrazek jt, 2014). On leitud, et raviresistentset depressiooni ennustavad näiteks vaimsete häiretega haiglaravil viibimine ja korduva depressiooni diagnoos (Gronemann jt, 2020). See näitab, et inimesel *RRD* avastamiseks peab ta haigust ilma korrektse ravita taluma piisavalt pika aja vältel, et hakkaksid esinema korduvad depressiooni episoodid ja/või, et ta vajaks statsionaarset ravi. Raviresistentne depressioon põhjustab võrreldes ravile alluva depressiooniga lisakoormust nii patsiendile kui ka ühiskonnale üldiselt. Raviresistentse depressiooniga isikute nii üldise kui ka tervisega seotud elukvaliteedi skoorid on oluliselt madalamad kui ravile alluva depressiooniga (mitte-*RRD*) isikutel (Jaffe jt, 2019; Mrazek jt, 2014). Samuti esineb *RRD*ga inimestel võrreldes ravile alluva depressiooniga inimestega statistiliselt oluliselt rohkem produktiivsuse vähenemist tööl ning töölt puudumist (Jaffe jt, 2019). Raviresistentse depressiooniga isikud pöörduvad ligi kolm korda suurema tõenäosusega meditsiinitöötaja vastuvõtule kui ravile alluva depressiooni inimesed ja ligi 16 korda rohkem kui üldpopulatsioon (Jaffe jt, 2019). *RRD*ga isikutel on ligi kaks korda suurem tõenäosus, et nad vajavad hospitaliseerimist kui mitte-*RRD*ga isikutel (Jaffe jt, 2019). Tööproduktiivsuse vähenemine, töölt puudumine ja suurenenud tervishoiuteenuste kasutamine tähendab, et raviresistentne depressioon on muuhulgas ka finantsiliselt kulukam kui ravile alluv depressioon: Eestis on mitte-*RRD* puhul kulu ja saamatajäänud tulu aastas kokku 2575€, *RRD* patsiendi puhul on see summa aga peaaegu kaks korda suurem (5029€) (Anspal, & Sömer, 2021).

Depressioon võib esineda koos mitmete erinevate vaimsete häiretega, sh aktiivsus- ja tähelepanuhäire (*ATH*) ja skisofreeniaga (Li jt, 2020; Vogel jt, 2018). Raviresistentse depressiooni ja *ATH* ning bipolaarse häire esinemise vahel on leitud seoseid (Sternat jt, 2018; Daveney jt, 2019). Sternat jt (2018) leidsid, et *RRD* patsientide hulgast 34% esines eelnevalt diagnoosimata *ATH*. Daveney jt (2019) analüüsi kohaselt esineb depressioonipatsientidest 6,7% eelnevalt diagnoosimata bipolaarne häire. Skisofreenia võib alata depressioonile omaste

sümptomitega, näiteks huvi alanemisega igapäevategevuste vastu (Maailma Tervishoiuorganisatsioon, 1995a). Kognitiivsete võimete kahjustumist seostatakse nii *Alzheimeri* tõve kui ka osade patsientide puhul raviresistentse depressiooniga (Gregory jt, 2020). Kõik need vaimsed häired vajavad aga depressioonist erinevat ravi ehk siis vaid antidepressantide kasutamine nende häirete puhul ei pruugi avaldada mõju või siis võib vaid ADde ravi hoopis negatiivselt mõjuda.

### **Aktiivsus- ja tähelepanuhäire**

*ATH* on hüperkineetiline häire, millega kaasnevad puudulik tähelepanuvõime ja üliaktiivsus rohkem kui ühes olukorras, näiteks koolis ja kodus (Maailma Tervishoiuorganisatsioon, 1995c). Reeglina avaldub häire enne 6. eluaastat, siiski võib seda diagnoosida ka hilisemas vanuses, võttes arvesse vastavaid ealise arengu norme (Maailma Tervishoiuorganisatsioon, 1995c).

*ATH* ning depressioon on komorbiidsed (Vogel jt, 2018). *ATH* üldine levimus täiskasvanute hulgas varieerub erinevate uuringute tulemustes, jäädes 2,5%-2,8% vahemikku (Fayyad jt, 2017; Simon jt, 2009). *ATH* levimus korduva depressiooniga täiskasvanutel on umbes 3% (Powell jt, 2021), millest võib järeldada, et korduvate depressiooniepisoodidega täiskasvanud isikutel esineb kogu populatsioonist rohkem *ATH*-d. Selle väite kasuks räägib uuring, kus *ATH* sümptomeid esines depressiooni all kannatavatel inimestel üle 20% samas kui kontrollgrupist esines neid vaid 0,4% (Bron jt, 2016). On leitud, et mehi ja naisi mõjutab häire erinevalt: *ATH*ga naistel esineb üldiselt rohkem probleeme sotsialiseerumise ja stressi talumisega, samas kui meestel tekib *ATH* tõttu tõenäolisemalt raskusi hariduse omandamisel (Faheem jt, 2022). *ATH*ga naistel esineb keskmiselt rohkem meeleoluhäireid kui *ATH*ga meestel (Faheem jt, 2022). Lisaks on teada, et mehed otsivad sotsiaalsete normide tõttu naistest vähem tõenäolisemalt oma vaimse tervise probleemidele abi (Pattyn jt, 2015).

Üldiselt on teada, et *ATH* on täiskasvanute hulgas aladiagnoositud (Kooij jt, 2010). Sternat jt (2018) uuringus leiti, et raviresistentse depressiooniga isikutest kolmandikul esines eelnevalt tuvastamata *ATH*. Samuti esineb raviresistentse depressiooniga isikutel statistiliselt oluliselt rohkem tähelepanu puudulikkust kui mitte kunagi depressiooni all kannatanutel (Cladder-Micus jt, 2021). See võib viidata sellele, et raviresistentse depressiooni puhul võiks esineda suurem risk *ATH* diagnoosile.

## **Skisofreenia**

Skisofreenia puhul on üldiselt häirunud tugevalt taju ja mõtlemine, millele lisaks võivad esineda hallutsinatsioonid (Maailma Tervishoiuorganisatsioon, 1995a).

Diagnoosimiseks peab esinema vähemalt kuu aja vältel vähemalt üks skisofreeniaga seostatud psühhootilistest sümptomitest, näiteks luulumõtted kontrollist, kuulmishallutsinatsioonid, mõtete kajamine (Maailma Tervishoiuorganisatsioon, 1995a). Samas psühhootiliste sümptomite tekkimisele võib eelneeda kuni kuude pikkune periood, kus inimesel esinevad muuhulgas tavapärastel depressioonile iseloomulikud sümptomid, näiteks huvi alanemine (Maailma Tervishoiuorganisatsioon, 1995a).

Skisofreeniaga esineb depressioon komorbiidselt keskestlābi 29% juhtudest (Li jt, 2020). Enne skisofreenia diagnoosi oli 62% naistest saanud meeleoluhāire diagnoosi (Sommer jt, 2020). Samuti on leitud, et mida suurem on isikul geneetiline risk skisofreeniale, seda vāiksem on tal tōenäosus reageerida antidepressantidele ootuspāraselt (Pain jt, 2021).

Antipsühhootikumid on ravimigrupp, mida tavapāraselt kasutatakse skisofreenia ravis. On leitud, et antipsühhootikumide lisamine antidepressantidele võib muuta raviresistentse depressiooni ravi efektiivsemaks (Cantù jt, 2021). Statsionaarsest ravist lahkumisel olid raviresistentse depressiooniga patsientidest keskmiselt pooltele määratud antipsühhootikumid (Di Salvo jt, 2020). Kui vaadata kõiki depressiooni patsiente, siis antipsühhootikumid on määratud 1% ravile alluva depressiooniga ja 8% raviresistentse depressiooniga isikutele (Jaffe jt, 2019). Need tulemused võivad viidata potentsiaalsele seosele kõrgema skisofreenia riski ja raviresistentse depressiooni esinemise vahel.

## **Bipolaarne hāire**

Bipolaarne hāire on meeleoluhāire, mida iseloomustavad vahelduvad perioodid vastavalt meeleolu languse või tōusu ning aktiivsuse alanemise või kõrgenemisega (Maailma Tervishoiuorganisatsioon, 1995b). Bipolaarse meeleoluhāire diagnoosimiseks peavad esinema nii depressiivsed kui maniakaalsed episoodid, millest esimesed kestavad reeglina kauem kui teised (Maailma Tervishoiuorganisatsioon, 1995b).

On leitud, et eelnevalt tuvastamata bipolaarne hāire võib esineda keskmiselt 17% esmatasandi tervishoiutōötajalt (sh perearstilt) depressiooni diagnoosi saanutest (Daveney jt, 2019). Samas tavapārane depressiooni ravi vaid antidepressantidega ei ole sobiv bipolaarse hāire ravimiseks (Gomes jt, 2022). Naistel esineb bipolaarset hāiret meestest rohkem ning

bipolaarse häirega naistel diagnoositakse meestest enam ebakorrektselt unipolaarset depressiooni (Dell'Osso jt, 2021).

Meeleolustabilisaatorid on ravimite rühm, mida tavaliselt kasutatakse bipolaarse häire ravis. Nende hulka kuulub liitium, mis on küll osutunud efektiivseks maniakaalsete episoodide ennetamisel, kuid pole selge liitiumi mõju depressiivsete episoodide ennetamisele (Fountoulakis jt, 2022). Samas on leitud, et haiglaravilt vabanemisel oli raviresistentse depressiooniga patsientidest ligi viiendikule määratud üheks ravimiks liitium (Di Salvo jt, 2020). Nende tulemuste põhjal võib tekkida küsimus, et kui raviresistentse depressiooni puhul kasutada liitiumi, kas siis saab olla tegemist ikka unipolaarse depressiooniga?

### ***Alzheimeri tõbi***

*Alzheimeri tõbi* on üks levinuimaid dementsuse vorme, mida iseloomustab kognitiivsete funktsioonide halvenemine tavapärasest rohkemal määral antud vanuses (World Health Organization, 2022). *Alzheimeri tõve* diagnoosimiseks viiakse muuhulgas läbi kognitiivne uuring, kus hinnatakse isiku täidesaatvaid funktsioone, mälu, tähelepanuvõimet, käelisi oskusi ja keelelisi ning visuaalruumilisi võimeid – haiguse diagnoosimiseks peavad vähemalt kaks eelnevalt nimetatud võimetest olema häirunud (Eesti Haigekassa, 2017). *Alzheimeri tõve* põdevate patsientide puhul võib olla mõnel juhul keeruline eristada *Alzheimeri tõve* tagajärjel tekkivat apaatiat ja depressiooni kui eraldiseisvat diagnoosi (Lurati, 2022). Naiste seas esineb *Alzheimeri tõbe* rohkem kui meeste seas, samas tuleb arvesse võtta naiste keskmiselt pikemat eluiga (Mielke, 2018).

*Alzheimeri tõve* ravis kasutatakse tänapäeval N-metüül-D-aspartaat retseptori antagonistid ja atsetüülkoliinesteraasi inhibiitoreid (Eesti Haigekassa, 2017). Antidepressantide kasutamine *Alzheimeri tõvega* patsientidel ei ole tõestanud positiivset mõju haigusega kaasnevatele sümptomitele (Qin jt, 2022). Lisaks on leitud, et depressioonipatsientide hulgas esines suurem risk dementsusele antidepressante tarvitanutel (Chan jt, 2019).

### **Psüühikahäirete päritavus**

*ATH*, skisofreenia, bipolaarse häire, depressiooni ja *Alzheimeri tõve* variatiivsus populatsioonis on erineval määral geneetiliste mõjudega seletatavad. Kaksikuteuuringute põhjal on leitud, et *ATH* päritavus on keskmiselt 0,76 ehk siis 76% häire variatiivsusest kirjeldavad ära geneetilised faktorid (Faraone jt, 2005). Skisofreenia puhul on päritavus keskmiselt 79% (Hilker jt, 2018), bipolaarse häire puhul erinevate uuringute järgi 79-93%

(Barnett & Smoller, 2009), *Alzheimeri* tõve puhul 58-79% (Gatz jt, 2006) ja depressiooni puhul 37% (Sullivan jt, 2000). *ATH*, bipolaarne häire, skisofreenia ja *Alzheimeri* tõbi on väga tugevalt pärilikud haigused, mistõttu on nende häirete geneetiliste riskide uurimisel suur rakenduslik potentsiaal haigusriskide hindamiseks.

### **Polügeensed riskiskoorid**

Polügeensed riskiskoorid (*PRS*) arvutatakse erinevate haiguste puhul nendega vastavalt seostatud geenialleelide arvu põhjal: mida rohkem ja mida suurema kaaluga haigusega seotud geenialleele inimesel esineb, seda suurem geneetiline risk on tal antud haiguseks (Wray jt, 2021). Haigustega seotud geenialleelid selgitatakse välja ülegenoomsetes assotsiatsiooniuuringutes (*GWAS*), kus väga suurte valimite põhjal otsitakse sama haigusega isikute *DNA*-proovidest geneetilisi sarnasusi, millest arvutustesse võetakse vaid need, mis esinevad rahvastikust vähemalt 1% (Wray jt, 2021). *PRSi*d ei arvesta väga väikese esinemissagedusega *DNA* variatsioone ega mitte-geneetilisi mõjusid, seetõttu pole neid võimalik kasutada ainukese vahendina haiguste diagnoosimiseks (Wray jt, 2021). Samas tuleb mõista, et enamikke haigusi pole võimalik diagnoosida vaid ühe riskifaktori põhjal, kuid siiski on kokkuvõtlikult riskifaktoritest teadlik olemine abiks õige diagnoosini jõudmiseks. *PRSi*d on potentsiaalselt kasulikud haiguste sõelumisel enne nende avaldumist ja ka algusfaasis, kus sümptomid iseenesest ei viita ühelegi kindlale haigusele (Wray jt, 2021).

Vaimsete häirete puhul on leitud, et käesoleval hetkel parima ennustusvõimega vastavad *PRSi*d seletavad ära 4% depressiooni, 4% *ATH*, 4% bipolaarse häire, 11% skisofreenia (Murray jt, 2021) ja 7% *Alzheimeri* tõve (Jansen jt, 2019) variatiivsusest. Eelnevalt nimetatud vaimsete häirete *PRSi*de ja *RRD* esinemise vahel võib potentsiaalselt esineda seoseid, kuid seda on siiani vähesel määral uuritud. *ATH PRSi* ja raviresistentse depressiooni esinemise vahel on leitud positiivne seos (Fabbri jt, 2021). Skisofreenia *PRSi* ja antidepressantidele mitte-reageerimise vahel on leitud nii positiivne seos (statistiliselt oluline) (Fanelli jt, 2021) kui ka viiteid potentsiaalsetele positiivsetele seostele (statistiliselt mitteoluline pärast mitmese testimise korrigeerimist) (Wigmore jt, 2020). *RRD* esinemise ja bipolaarse häire *PRSi* vahel on üks uuring leidnud seose puudumise (Wigmore jt, 2020). On leitud viiteid positiivsete seoste esinemisele antidepressantidele mitte-reageerimise ja depressiooni *PRSi* vahel (Fanelli jt, 2022; Wigmore jt, 2020). *Alzheimeri* tõve *PRSi* ja *RRD* esinemise vaheliste seoste käsitus teaduskirjanduses on puudulik.

## Käesolev töö

Raviresistentse depressiooni laialdane levik on oluline probleem nii üksikisiku kui ka ühiskonna seisukohalt. Käesoleva töö eesmärgiks on uurida geneetilisi seoseid raviresistentse depressiooni esinemise ja *ATH*, skisofreenia, bipolaarse häire, depressiooni ning *Alzheimeri* tõve vahel kasutades selleks *PRSe*. Need teadmised aitavad paremini mõista, kas *RRD* võib olla seotud teiste psüühikahäirete mehhanismidega.

Käesolev töö otsib vastuseid järgnevatele uurimisküsimustele:

1. Mil määral seletavad *ATH PRS*, skisofreenia *PRS*, bipolaarse häire *PRS*, depressiooni *PRS* ja *Alzheimeri* tõve *PRS* ära raviresistentse depressiooni esinemist?
2. Kuidas sõltuvad eelnevalt nimetatud *PRSide* seosed raviresistentse depressiooniga soost?

## Meetod

### Valim

Magistritöös kasutati Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu biopanga poolt kogutud andmeid (Leitsalu jt, 2015), millega töö kirjutamise hetkeks oli liitunud ~200 000 geenidoonorit. Samuti kasutati Eesti haigekassa andmeid aastatest 2004-2021 (edaspidi jälgimisaeg), mis sisaldavad informatsiooni geenidoonorite retseptide ja vaimsete häirete diagnooside kohta.

Uuring on saanud kooskõlastuse Eesti bioetika ja inimuringute nõukogult (nr. 1.1-12/3454, heaks kiidetud 20.10.2022).

### Raviresistentne depressioon

Depressiooni diagnoosiga (*RHK-10* koodid: F32, F33) geenidoonorite andmed jaotati kahte gruppi: ravile alluva ja raviresistentse depressiooniga isikud. Ravina vaadati antidepressantide kasutust ja leiti individid, kes on Anatoomilis-terapeutilise keemilise (*ATC*) koodi alusel ostnud välja *N06A* ehk antidepressantide gruppi kuuluva ravimi. Juhtudeks olid raviresistentse depressiooniga isikud – siia gruppi kuulusid isikud, kes olid jälgimisaja jooksul ostnud vähemalt 3 erinevast klassist antidepressante, sh igast klassist pidi isik olema vähemalt ühte toimeainet ostnud vähemalt kaks retsepti. Kontrollgrupiks olid ravile alluva

depressiooniga isikud – siia kuulusid need indiviidid, kes olid jälgimisaja jooksul välja ostnud 1 kuni 2 erinevast klassist antidepressante, sh igast klassist vähemalt ühte toimeainet vähemalt kaks korda. Depressiooni diagnoosiga isikud, kes ei kuulunud kumbagi gruppi, jäid valimist välja. Samuti ei kaasatud valimisse geenidoonoreid, kellel esines digiloos maniakaalse episoodi (F30), bipolaarse häire (F31), hüperkineetiliste häirete (F90) ja/või skisofreenia, skisotüüpsete ja luululiste häirete (F20-F29) hulka kuuluvaid diagnoose.

### **Polügeensed riskiskoorid**

*TÜ* Eesti geenivaramus on arvatud geenidoonoritele vaimsete häirete *PRS*id kasutades selleks *PRS-CS* tarkvara (Ge jt, 2019). *PRS*ide arvutamiseks vajalikud andmed pärinesid ülegenoomsetest assotsiatsiooniuuringutest (*GWAS*), mis keskendusid vastavalt *ATH* (Demontis jt, 2019), bipolaarse häire (Stahl jt, 2019), skisofreenia (The Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium jt, 2020), depressiooni (Howard jt, 2019) ja *Alzheimeri* tõve (Jansen jt, 2019) esinemisega seotud geenilookuste leidmisele.

### **Andmeanalüüs**

Toorandmed puhastati ja valmistati ette andmeanalüüsiks statistikaprogrammiga R (versioon 4.2.1). *PRS*id standardiseeriti enne nende kasutamist analüüsides.

Uurimisküsimustele vastuste leidmiseks kasutati logistilisi regressioone, kus sõltumatuks muutujaks oli vastavalt, kas *ATH*, skisofreenia, bipolaarse häire, depressiooni või *Alzheimeri* tõve *PRS*. Sõltuvaks muutujaks oli *RRD* esinemine (0 = mitte-*RRD*, 1 = *RRD*). Sugude vaheliste erinevuste uurimiseks viidi eelnevalt kirjeldatud logistilised regressioonid läbi vastavalt ainult naistest ja ainult meestest koosnevatel gruppidel. *RRD* esinemise võrdlemiseks naiste ja meeste seas viidi läbi hii-ruut test. Väljaostetud toimeainete arvu, ravi alustamise vanuse ja sünniaasta keskmiste võrdlemiseks *RRD*ga ja mitte-*RRD*ga isikute vahel kasutati *Mann-Whitney U* testi.

Andmeanalüüsi mudeleid kohandati järgnevate kovariaatide suhtes: sugu, vanus ravi alustamisel, sünniaasta ja tehniliste kovariaatidena *TÜ* Eesti geenivaramu poolt eelnevalt välja arvatud 5 geneetilist peakomponenti. Geneetilised peakomponendid arvutatakse peakomponent analüüsi meetodil ning nende suhtes kontrollimine võtab geeniuuringutes arvesse juhtude ja kontrollgrupi hulgas esinevaid süstemaatilisi geneetilisi erinevusi, mis pole seotud vaadeldava haiguse esinemisega, vaid mõlema grupi erineva geneetilise päritoluga (Price jt, 2006). Lisaks rakendati *Bonferroni* korrektsiooni mitmese testimise suhtes: võttes

arvesse, et analüüsid kasutati 5 fenotüüpi, korrigeeriti logistiliste regressioonide  $p$ -väärtusi 5-kordselt.  $PR$ Side poolt seletatava variatiivsuse leidmiseks lahutati täismudeli *Nagelkerke*  $R^2$ st vaid kovariaatidega mudeli *Nagelkerke*  $R^2$ .

### Tulemused

Pärast andmete puhastamist ja tunnuste defineerimist jäi käesoleva töö valimisse 30 551 geenidonorit, kellest 7,12% tuvastati *RRD* ( $n = 2174$ ) (vt Tabel 1). Naistel ( $n = 1778$ ) esines *RRD*d tõenäolisemalt kui meestel ( $n = 396$ ),  $\chi^2 [1, 30\ 551] = 26,86$ ,  $\phi = 0,03$ ,  $p < 0,001$ . Keskmise vanuse ravi alustamisel oli *RRD*ga isikute hulgas 43,3 aastat, mis oli *Mann-Whitney*  $U$  testi kohaselt statistiliselt oluliselt kõrgem kui mitte-*RRD*ga isikutel (40,9 aastat),  $Z = -8,21$ ,  $r = 0,05$ ,  $p < 0,001$ . Lisaks olid *RRD*ga isikud sündinud statistiliselt oluliselt varem (mediaan = 1963) kui mitte-*RRD*ga isikud (mediaan = 1970),  $Z = -8,21$ ,  $r = 0,05$ ,  $p < 0,001$ .

**Tabel 1.** Valimi kirjeldus võrreldes *RRD*ga isikuid mitte-*RRD*ga isikutega.

	<i>RRD</i> ga isikud		Mitte- <i>RRD</i> ga isikud		$p$	Kokku	
$N$ (% kogu valimist)	2174 (7,1%)		28377 (92,9%)		-	30551 (100%)	
Sugu	Naisi: 1778 (81,8%)	Mehi: 396 (18,2%)	Naisi: 21837 (78%)	Mehi: 6540 (22%)	<0,001 <sup>a</sup>	Naisi: 23615 (77,3%)	Mehi: 6936 (22,7%)
Keskmiselt välja ostetud <i>AD</i> klasside arv	3		1,5		-	1,6	
Keskmiselt välja ostetud erinevate toimeainetega <i>AD</i> de arv (mediaan)	6 (6)		2,3 (2)		<0,001 <sup>b</sup>	2,6 (2)	
Keskmine vanus ravi alguses (mediaan)	43,3 (44)		40,9 (39)		<0,001 <sup>b</sup>	41,1 (40)	
Keskmine sünniaasta (mediaan)	1963,3 (1963)		1969,2 (1970)		<0,001 <sup>b</sup>	1968,8 (1969)	

Märkused:  $a$  = Hii-ruut test,  $b$  = *Mann-Whitney*  $U$  test

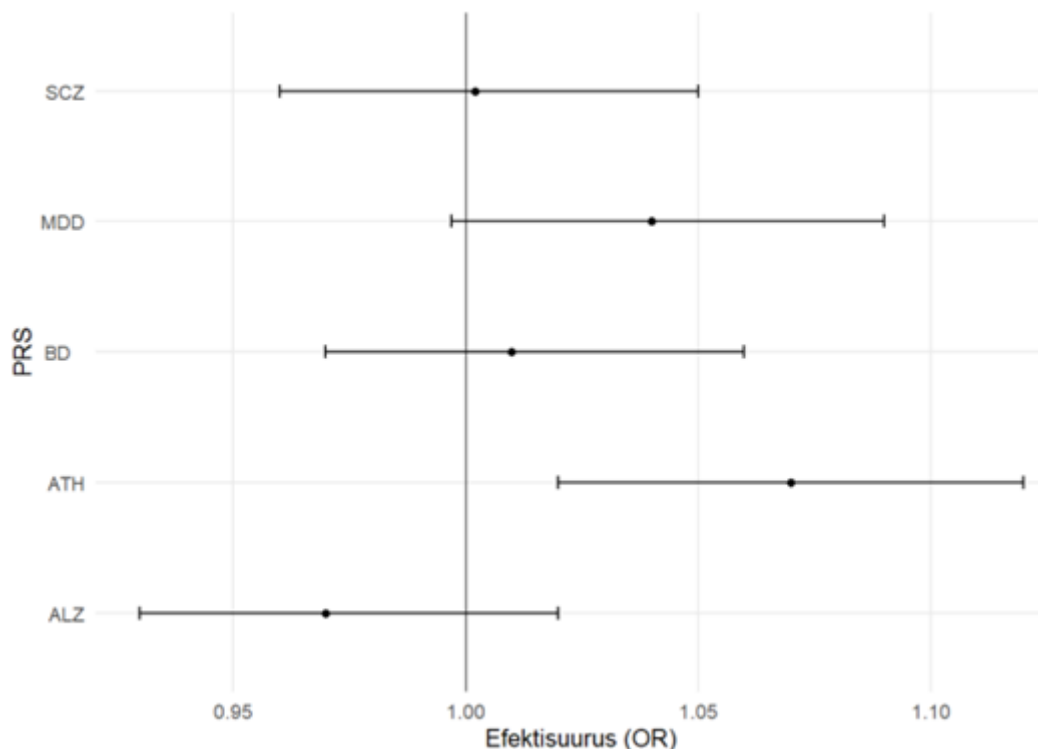
Analüüside tulemusel leiti, et depressiooni *PRS* ( $OR = 1,04$ , 95%  $CI$ : 0,997-1,09), bipolaarse häire *PRS* ( $OR = 1,01$ , 95%  $CI$ : 0,97-1,06), skisofreenia *PRS* ( $OR = 1,002$ , 95%  $CI$ : 0,96-1,05) ega *Alzheimeri* tõve *PRS* ( $OR = 0,97$ , 95%  $CI$ : 0,93-1,02) ei ennusta statistiliselt oluliselt *RRD* esinemist (vt Tabel 2, Joonis 1). Samas *ATH PRS* ( $OR = 1,07$ , 95%  $CI$ : 1,02 – 1,12) on seotud statistiliselt olulisel määral *RRD*ga (vt Tabel 2, Joonis 1). *ATH PRS* suurenemine ühe standardhälbe võrra on seotud 7% kõrgema *RRD* šansiga. *ATH PRS* seletab ära 0,07% *RRD* variatiivsusest. Kõik eelnevalt nimetatud mudelid olid statistiliselt olulised: *ATH* mudel:  $\chi^2 = 1169,5$ ,  $p < 0,0001$ ; *MDD* mudel:  $\chi^2 = 1164$ ,  $p < 0,0001$ ; *BD* mudel:  $\chi^2 = 1102,9$ ,  $p < 0,0001$ ; *SCZ* mudel:  $\chi^2 = 1102,6$ ,  $p < 0,0001$ ; *ALZ* mudel:  $\chi^2 = 1162$ ,  $p < 0,0001$ .

**Tabel 2.** *RRD* seosed *ATH*, *MDD*, *BD*, *SCZ* ja *ALZ* polügeensete riskiskooridega.

	<i>ATH PRS</i> mudel		<i>MDD PRS</i> mudel		<i>BD PRS</i> mudel		<i>SCZ PRS</i> mudel		<i>ALZ PRS</i> mudel	
	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
<i>PRS</i>	1,07*	1,02- 1,12	1,04	0,997- 1,09	1,01	0,97- 1,06	1,002	0,96- 1,05	0,97	0,93- 1,02
Sugu	1,21**	1,08- 1,36	1,21**	1,08- 1,36	1,26**	1,11- 1,42	1,26**	1,11- 1,42	1,22**	1,09- 1,36
Sünniaasta	0,84***	0,83- 0,85	0,84***	0,83- 0,85	0,84***	0,83- 0,85	0,84***	0,83- 0,85	0,84***	0,83- 0,85
Vanus ravi alguses	0,85***	0,84- 0,86	0,85***	0,84- 0,86	0,85***	0,84- 0,86	0,85***	0,84- 0,86	0,85***	0,84- 0,86

Märkused: \*\*\*  $p < 0,001$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*  $p < 0,05$ , kõik  $p$ -väärtused on korrigeeritud *Bonferroni* korrektsiooni meetodi järgi; *PRS* = polügeenne riskiskoor, *ATH* = aktiivus- ja tähelepanuhäire, *MDD* = depressioon, *BD* = bipolaarne häire, *SCZ* = skisofreenia, *ALZ* = *Alzheimeri* tõbi

Vanus ravi alguses, sünniaasta, sugu ja peakomponendid seletasid ära 9,29% *RRD* esinemisest. Seejuures naissugu tõstis *RRD* esinemise tõenäosust 21,59% ( $OR = 1,22$ , 95%  $CI$ : 1,09-1,36), ravi alustamise vanuse suurenemine iga aasta võrra vähendas *RRD* esinemise tõenäosust 14,84% ( $OR = 0,85$ , 95%  $CI$ : 0,84-0,86) ja sünniaasta suurenemine iga aasta võrra vähendas *RRD* esinemise tõenäosust 15,77% ( $OR = 0,84$ , 95%  $CI$ : 0,83-0,85).



**Joonis 1.** Skisofreenia (*SCZ*), depressiooni (*MDD*), bipolaarse häire (*BD*), aktiivsus- ja tähelepanuhäire (*ATH*) ja Alzheimeri tõve (*ALZ*) PRSide efektisuurused (*OR*) ja 95% usaldusvahemikud.

Eraldi ainult naistest ja meestest koosnevatel valimitel läbi viidud logistilistest regressioonidest selgus, et *ATH PRS* on statistiliselt oluliselt seotud *RRD* esinemisega vaid naistel ( $OR = 1,08$ , 95% *CI*: 1,03-1,14, *Bonferroni* korrektsiooni rakendades  $p < 0,01$ ). Naiste valimil ei olnud *MDD* ( $OR = 1,04$ , 95% *CI*: 0,993-1,10), *BD* ( $OR = 1,01$ , 95% *CI*: 0,96-1,06), *SCZ* ( $OR = 1,004$ , 95% *CI*: 0,95-1,06) ja *ALZ* ( $OR = 0,97$ , 95% *CI*: 0,92-1,02) *PR*Sid *RRD* esinemisega statistiliselt oluliselt seotud. Meeste valimil ei olnud ükski *PRS – ATH* ( $OR = 1,02$ , 95% *CI*: 0,92-1,13), *MDD* ( $OR = 1,03$ , 95% *CI*: 0,93-1,14), *BD* ( $OR = 1,02$ , 95% *CI*: 0,91-1,14), *SCZ* ( $OR = 0,99$ , 95% *CI*: 0,88-1,10) ega *ALZ* ( $OR = 0,98$ , 95% *CI*: 0,89-1,09) – *RRD* esinemisega oluliselt seotud.

### Arutelu

Antud töö eesmärgiks oli välja selgitada, kas *ATH*, *MDD*, *BD*, *SCZ* ja *ALZ* geneetiline eelsoodumus on seotud raviresistentse depressiooni esinemisega antidepressante tarvitanud depressioonipatsientide hulgas. Samuti vaadeldi, kuidas antud seosed erinevad sugude lõikes. Analüüside tulemusena selgus, et *RRD* esinemisega on statistiliselt oluliselt seotud vaid *ATH* geneetiline eelsoodumus ja seda vaid naistel. Naissugu tõstis oluliselt ning ravi alustamise

vanuse suurenemine ja sünniaasta suurenemine vähendasid oluliselt *RRD* esinemise tõenäosust.

*ATH PRS* oli statistiliselt oluliselt seotud *RRD* esinemisega. See on kooskõlas Sternat jt (2018) eelnevalt leitud: kolmandikul *RRD*ga isikutest esines eelnevalt diagnoosimata *ATH*. Seetõttu on ootuspärane, et antud töösse kaasatud *RRD*ga isikutel oli keskmisest kõrgem *ATH* riskiskoor, sest suure tõenäosusega võiks nende seas samuti esineda diagnoosimata *ATH* juhte. Siiski on oluline, et *ATH PRS* ennustas käesolevas töös *RRD* esinemist ainult naistel. Sellel võib olla mitmeid põhjuseid. Esiteks on eelnevalt leitud, et naistel ja meestel väljendub *ATH* erinevalt, tekitades seetõttu ka eri tüüpi raskusi: näiteks meestel esineb enam probleeme hariduse omandamisel, naistel aga raskuseid sotsialiseerumisel ning stressiga toimetulekus (Faheem jt, 2022). Kui raskused hariduse omandamisel on seotud tähelepanu- ja töömälu probleemidega, mis viitavad otseselt *ATH*le, siis madal stressitaluvus ning emotsionaalne häiritus viitavad pigem esmajärgus meeleoluhäiretele. Varasemalt on ka leitud, et *ATH*ga naistel esineb rohkem meeleoluhäireid kui *ATH*ga meestel (Faheem jt, 2022). Sellest tulenevalt võivadki mehed saada suurema tõenäosusega kohe *ATH* diagnoosi, kuid naised pigem depressiooni diagnoosi. Sellisel juhul kirjutatakse naistele tõenäoliselt välja ka mitmeid erinevaid *AD*sid, millel aga ei pruugi olla soovitud efekti, sest tegelikult vajaksid nad ravi ka *ATH*le. Käesolevas töös eemaldati valimist isikud, kellel oli juba varasemalt diagnoositud *ATH*. Samas teades, et *ATH* on täiskasvanute seas aladiagnoositud (Kooij jt, 2010), võib sellegipoolest eeldada, et valimi hulgas leidis naisi, kellel andmete andmebaasist välja võtmise hetkel esines ainult depressiooni diagnoos, kuid kellel aja jooksul tuvastatakse ka *ATH*.

*MDD PRS* ei olnud oluliselt seotud *RRD* esinemisega, mis on kooskõlas eeldusega, et *RRD* ja unipolaarse depressiooni alusmehhanismid on erinevad, kuigi nad väljenduvad sarnaste sümptomite kaudu. Erinevad alusmehhanismid võivad tähendada seda, et *RRD* vajab teist tüüpi ravi kui unipolaarne depressioon. Samas antud töö andmetest tuleb välja, et kui patsient ei saa esialgu antidepressantide ravist abi, siis jätkatakse sellegipoolest uute antidepressantide katsetamisega – *RRD*ga isikud on keskmiselt võtnud 6 erineva toimeainega *AD*d. Selline lähenemine võib tuleneda sellest, et *RRD*d on ravile alluvast depressioonist algselt keeruline eristada ja pole põhjendatud muude ravimite määramine vaid depressiooni diagnoosiga. Seetõttu on oluline identifitseerida nii geneetilisi kui ka keskkondlikke riskifaktoreid, mis oleksid abiks leidmaks varakult üles depressioonipatsiendid, kellel on suurem tõenäosus, et neil esineb *RRD*.

*RRD* esinemise tõenäosus langes sedavõrd, mida kõrgemas vanuses alustati ravi. See võiks tuleneda sellest, et raskemal kujul esinev depressioon avaldub üldiselt nooremas eas, selle ravi alustatakse varem ning on tõenäolisem, et raske depressioon läheb üle *RRD*ks kui kerge depressioon. Samuti võib vanemas eas depressiooni ravi saada hakkavatel inimestel tõenäolisemalt kujuneda depressioon välja just valdavalt keskkondlikke tegurite tõttu, mitte aga geneetilise eelsoodumuse tõttu. Sünniaasta suurenemine langetas samuti *RRD* esinemise tõenäosust. See on suure tõenäosusega seotud kasutatud andmete ja *RRD* definitsiooniga: mida hiljem oli isik sündinud, seda vähem oli tal aega olnud vähemalt 3 erinevast klassist *AD*sid proovida.

Naistel esines oluliselt rohkem *RRD*d, seejuures valimi soolise kallutatuse mõju sellele välistati hii-ruut testiga. Praeguse definitsiooni kohaselt peavad *RRD*ga depressioonipatsiendid olema valmis katsetama järjest uusi antidepressante hoolimata sellest, et nad nendest abi ei saa. Pattyn jt (2015) uuringu kohaselt seostavad mehed enda vaimse tervise probleemidele abi otsimist oluliselt enam häbitundega kui naised. Seetõttu võib olla, et mehed loobuvad ravist naistest kiiremini, kui nad tunnevad, et ravimitel puudub mõju, sest vaimse tervise abi otsimine oli neile juba algusest peale vastumeelne. Kuna käesolevas töös leiti ka seos *RRD* ja *ATH PR*Side vahel, on võimalik, et sugudevahelist erinevust võib mõjutada samuti asjaolu, et naistel avaldub *ATH* meestest erinevalt, mille tõttu diagnoositakse naistel tõenäolisemalt *ATH* asemel depressioon. Samas vajaks *ATH* depressioonist erinevat ravi ja seetõttu on eelduspärane, et diagnoosimata *ATH*ga naised ei saa ainult *AD*de abil sümptomitele leevendust. Seda, kuidas aladiagnoositud *ATH* mõjutab *RRD* esinemist naiste hulgas, võiks tulevikus uurida täpsemalt, kasutades selleks *ATH* sümptomeid hindavaid teste ja/või kliinilisi intervjuusid.

Antud töö tugevuseks oli suur valim, üle 30 000 inimese, ning pikk jälgimisperiood. Andmed võimaldasid näha 18 aasta jooksul geenidoonoritele määratud vaimsete häirete diagnoose ja nende poolt välja ostetud antidepressantide digiretsepte. Samas piiranguna pidi ravi alustamise vanuse välja arvutama juba olemasolevate andmete põhjal, mis tähendab, et vanematel isikutel võidi esmalt ravi määrata tegelikult juba enne jälgimisperioodi. Samuti pole täpset informatsiooni selle kohta, mille tõttu geenidoonorid loobusid erineva toimeainetega *AD*dest, selle kohta oli võimalik teha vaid ostuandmetel põhinevaid oletusi. Edaspidistes uurimustes võiks lisaks kontrollida retseptide välja ostmise vahelist ajavahemikku ja seeläbi määrata, et erinevaid antidepressante katsetati järjest.

Käesolevas töös leiti, et *RRD* esineb oluliselt rohkem kõrge *ATH* geneetilise eelsoodumusega indiviidide ning naiste hulgas, mis võib tuleneda *ATH* aladiagnoositusest ja/või naiste pikemast ravil püsimisest. Saadud tulemused viitavad sellele, et ravile mitte alluva depressiooniga naistel võiks läbi viia *ATH*d tuvastavaid teste, et olla kindel, et *RRD*d ei põhjusta ebakorrektnet diagnoos ja seeläbi ebaefektiivne ravi. Lisaks oleks oluline edaspidi välja selgitada erinevaid riskifaktoreid, mis aitaksid võimalikult varakult tuvastada potentsiaalselt ravile mitte alluva depressiooniga isikud – antud töö tulemuste kohaselt võiks üks lootustandev *RRD* riskifaktor olla *ATH PRS*, kuid see vajaks edasist uurimist.

### Kasutatud kirjandus

- An, J. H., Jeon, H. J., Cho, S.-J., Chang, S. M., Kim, B.-S., Hahm, B.-J., Park, J.-I., & Hong, J. P. (2022). Subthreshold lifetime depression and anxiety are associated with increased lifetime suicide attempts: A Korean nationwide study. *Journal of Affective Disorders*, 302, 170–176. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.01.046>
- Anspal, S., Sömer, M. (2021). *Raviresistentse ja suitsiidse depressiooni levimus ning majanduslik mõju*. [https://centar.ee/failid/Raviresistentse\\_ja\\_suitsiidse\\_depressiooni\\_levimus\\_ja\\_majanduslik\\_moju.pdf](https://centar.ee/failid/Raviresistentse_ja_suitsiidse_depressiooni_levimus_ja_majanduslik_moju.pdf)
- Barnett, J. H., & Smoller, J. W. (2009). The Genetics of Bipolar Disorder. *Neuroscience*, 164(1), 331–343. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.03.080>
- Bron, T. I., Bijlenga, D., Verduijn, J., Penninx, B. W. J. H., Beekman, A. T. F., & Kooij, J. J. S. (2016). Prevalence of ADHD symptoms across clinical stages of major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 197, 29–35. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.053>
- Cantù, F., Ciappolino, V., Enrico, P., Moltrasio, C., Delvecchio, G., & Brambilla, P. (2021). Augmentation with Atypical Antipsychotics for Treatment-Resistant Depression. *Journal of Affective Disorders*, 280, 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.006>
- Chan, J. Y. C., Yiu, K. K. L., Kwok, T. C. Y., Wong, S. Y. S., & Tsoi, K. K. F. (2019). Depression and Antidepressants as Potential Risk Factors in Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis of 18 Longitudinal Studies. *Journal of the American Medical Directors Association*, 20(3), 279–286.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.12.004>
- Cladder-Micus, M., Vrijnsen, J. N., de Putter, L., de Raedt, R., Spijker, J., Speckens, A. E. M., Becker, E. S., & Koster, E. H. W. (2021). A multi-method assessment of attentional processes in chronic, treatment-resistant depression. *Journal of Psychiatric Research*, 140, 68–76. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.04.030>

- Consortium, T. S. W. G. of the P. G., Ripke, S., Walters, J. T., & O'Donovan, M. C. (2020). *Mapping genomic loci prioritises genes and implicates synaptic biology in schizophrenia* (1k 2020.09.12.20192922). medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.09.12.20192922>
- Daveney, J., Panagioti, M., Waheed, W., & Esmail, A. (2019). Unrecognized bipolar disorder in patients with depression managed in primary care: A systematic review and meta-analysis. *General Hospital Psychiatry, 58*, 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2019.03.006>
- Dell'Osso, B., Cafaro, R., & Ketter, T. A. (2021). Has Bipolar Disorder become a predominantly female gender related condition? Analysis of recently published large sample studies. *International Journal of Bipolar Disorders, 9*. <https://doi.org/10.1186/s40345-020-00207-z>
- Demontis, D., Walters, R. K., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T. D., Agerbo, E., Baldursson, G., Belliveau, R., Bybjerg-Grauholm, J., Bækvad-Hansen, M., Cerrato, F., Chambert, K., Churchhouse, C., Dumont, A., Eriksson, N., Gandal, M., Goldstein, J. I., Grasby, K. L., Grove, J., ... Neale, B. M. (2019). Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature Genetics, 51*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0269-7>
- Di Salvo, G., Cuniberti, F., Bianco, M., Ramello, D., Maina, G., & Rosso, G. (2020). Features and pharmacotherapy of treatment-resistant depression: An observational study on hospitalized patients. *Journal of Psychopathology, 26*(4), 257–263. <https://doi.org/10.36148/2284-0249-396>
- Eesti haigekassa. (2017). *Alzheimeri tõve diagnostika ja ravi, Eesti ravijuhend (RJ-G/23.1)*. <https://www.ravijuhend.ee/tervishoiuvarav/juhendid/202/alzheimeri-tove-diagnostika-ja-ravi>
- Fabbri, C., Hagenaars, S. P., John, C., Williams, A. T., Shrine, N., Moles, L., Hanscombe, K. B., Serretti, A., Shepherd, D. J., Free, R. C., Wain, L. V., Tobin, M. D., & Lewis, C. M. (2021). Genetic and clinical characteristics of treatment-resistant depression using primary care records in two UK cohorts. *Molecular Psychiatry, 26*(7), Article 7. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01062-9>
- Faheem, M., Akram, W., Akram, H., Khan, M. A., Siddiqui, F. A., & Majeed, I. (2022). Gender-based differences in prevalence and effects of ADHD in adults: A systematic review. *Asian Journal of Psychiatry, 75*, 103205. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2022.103205>
- Fanelli, G., Benedetti, F., Kasper, S., Zohar, J., Souery, D., Montgomery, S., Albani, D., Forloni, G., Ferentinos, P., Rujescu, D., Mendlewicz, J., Serretti, A., & Fabbri, C. (2021). Higher polygenic risk scores for schizophrenia may be suggestive of treatment non-response in major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 108*. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110170>

- Fanelli, G., Domschke, K., Minelli, A., Gennarelli, M., Martini, P., Bortolomasi, M., Maron, E., Squassina, A., Kasper, S., Zohar, J., Souery, D., Montgomery, S., Albani, D., Forloni, G., Ferentinos, P., Rujescu, D., Mendlewicz, J., De Ronchi, D., Baune, B. T., ... Fabbri, C. (2022). A meta-analysis of polygenic risk scores for mood disorders, neuroticism, and schizophrenia in antidepressant response. *European Neuropsychopharmacology*, *55*, 86–95. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.11.005>
- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., & Sklar, P. (2005). Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, *57*(11), 1313–1323. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.024>
- Fasipe, O. (2018). Neuropharmacological classification of antidepressant agents based on their mechanisms of action. *Archives of Medicine and Health Sciences*, *6*, 81. [https://doi.org/10.4103/amhs.amhs\\_7\\_18](https://doi.org/10.4103/amhs.amhs_7_18)
- Fayyad, J., Sampson, N. A., Hwang, I., Adamowski, T., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Andrade, L. H. S. G., Borges, G., de Girolamo, G., Florescu, S., Gureje, O., Haro, J. M., Hu, C., Karam, E. G., Lee, S., Navarro-Mateu, F., O'Neill, S., Pennell, B.-E., Piazza, M., ... on behalf of the WHO World Mental Health Survey Collaborators. (2017). The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, *9*(1), 47–65. <https://doi.org/10.1007/s12402-016-0208-3>
- Ferrari, A. J., Charlson, F. J., Norman, R. E., Patten, S. B., Freedman, G., Murray, C. J. L., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2013). Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLOS Medicine*, *10*(11), e1001547. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001547>
- Fountoulakis, K. N., Tohen, M., & Zarate, C. A. (2022). Lithium treatment of Bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and meta-analyses. *European Neuropsychopharmacology*, *54*, 100–115. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.10.003>
- Gatz, M., Reynolds, C. A., Fratiglioni, L., Johansson, B., Mortimer, J. A., Berg, S., Fiske, A., & Pedersen, N. L. (2006). Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*, *63*(2), 168–174. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.2.168>
- Gaynes, B. N., Lux, L., Gartlehner, G., Asher, G., Forman-Hoffman, V., Green, J., Boland, E., Weber, R. P., Randolph, C., Bann, C., Coker-Schwimmer, E., Viswanathan, M., & Lohr, K. N. (2020). Defining treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety*, *37*(2), 134–145. <https://doi.org/10.1002/da.22968>
- 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), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09718-5>

- Gomes, F. A., Cerqueira, R. O., Lee, Y., Mansur, R. B., Kapczinski, F., McIntyre, R. S., Yatham, L. N., Berk, M., Milev, R., & Brietzke, E. (2022). What not to use in bipolar disorders: A systematic review of non-recommended treatments in clinical practice guidelines. *Journal of Affective Disorders, 298*, 565–576. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.11.007>
- Gregory, E., Torres, I. J., Ge, R., Blumberger, D. M., Downar, J. H., Daskalakis, Z. J., Lam, R. W., & Vila-Rodriguez, F. (2020). Predictors of cognitive impairment in treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders, 274*, 593–601. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.101>
- Gronemann, F. H., Jorgensen, M. B., Nordentoft, M., Andersen, P. K., & Osler, M. (2020). Socio-demographic and clinical risk factors of treatment-resistant depression: A Danish population-based cohort study. *Journal of Affective Disorders, 261*, 221–229. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.10.005>
- Hilker, R., Helenius, D., Fagerlund, B., Skytthe, A., Christensen, K., Werge, T. M., Nordentoft, M., & Glenthøj, B. (2018). Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biological Psychiatry, 83*(6), 492–498. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.017>
- Howard, D. M., Adams, M. J., Clarke, T.-K., Hafferty, J. D., Gibson, J., Shirali, 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), Article 3. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0326-7>
- Jaffe, D. H., Rive, B., & Denee, T. R. (2019). The humanistic and economic burden of treatment-resistant depression in Europe: A cross-sectional study. *BMC Psychiatry, 19*(1), 247. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2222-4>
- Jansen, I. E., Savage, J. E., Watanabe, K., Bryois, J., Williams, D. M., Steinberg, S., Sealock, J., Karlsson, I. K., Hägg, S., Athanasiu, L., Voyle, N., Proitsi, P., Witoelar, A., Stringer, S., Aarsland, D., Almdahl, I. S., Andersen, F., Bergh, S., Bettella, F., ... Posthuma, D. (2019). Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk. *Nature Genetics, 51*(3), Article 3. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0311-9>
- Kooij, S. J., Bejerot, S., Blackwell, A., Caci, H., Casas-Brugué, M., Carpentier, P. J., Edvinsson, D., Fayyad, J., Foeken, K., Fitzgerald, M., Gaillac, V., Ginsberg, Y., Henry, C., Krause, J., Lensing, M. B., Manor, I., Niederhofer, H., Nunes-Filipe, C., Ohlmeier, M. D., ... Asherson, P. (2010). European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry, 10*(1), 67. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-10-67>
- Lamers, F., Oppen, P. van, Comijs, H. C., Smit, J. H., Spinhoven, P., Balkom, A. J. L. M. van, Nolen, W. A., Zitman, F. G., Beekman, A. T. F., & Penninx, B. W. J. H. (2011).

- Comorbidity Patterns of Anxiety and Depressive Disorders in a Large Cohort Study: The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(3), 3397. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06176blu>
- 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>
- Li, W., Yang, Y., An, F.-R., Zhang, L., Ungvari, G. S., Jackson, T., Yuan, Z., & Xiang, Y.-T. (2020). Prevalence of comorbid depression in schizophrenia: A meta-analysis of observational studies. *Journal of Affective Disorders*, 273, 524–531. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.04.056>
- Lurati, A. (2022). Depression in a Patient With Alzheimer Disease. *The Journal for Nurse Practitioners*, 18(8), 910–914. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2022.05.003>
- Lähteenvuo, M., Taipale, H., Tanskanen, A., Rannanpää, S., & Tiihonen, J. (2022). Courses of treatment and risk factors for treatment-resistant depression in Finnish primary and special healthcare: A nationwide cohort study. *Journal of Affective Disorders*, 308, 236–242. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.010>
- Maailma Tervishoiuorganisatsioon. (1995a). F20-F29 skisofreenia, skisotüüpsed ja luululised häired. Veiko Vasar (toim), *RHK-10: psüühika- ja käitumishäirete klassifikatsioon* (lk 83-107). Tartu: Tartu Ülikooli kirjastus.
- Maailma Tervishoiuorganisatsioon. (1995b). F30-F39 meeleoluhäired. Veiko Vasar (toim), *RHK-10: psüühika- ja käitumishäirete klassifikatsioon* (lk 108-128). Tartu: Tartu Ülikooli kirjastus.
- Maailma Tervishoiuorganisatsioon. (1995c). F90-F98 tavaliselt lapseas alanud käitumis- ja tundeoluhäired. Veiko Vasar (toim), *RHK-10: psüühika- ja käitumishäirete klassifikatsioon* (lk 255-285). Tartu: Tartu Ülikooli kirjastus.
- Madsen, K. B., Plana-Ripoll, O., Musliner, K. L., Debost, J.-C. P., Petersen, L. V., & Munk-Olsen, T. (2021). Cause-specific life years lost in individuals with treatment-resistant depression: A Danish nationwide register-based cohort study. *Journal of Affective Disorders*, 280, 250–257. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.042>
- McIntyre, R. S., Filteau, M.-J., Martin, L., Patry, S., Carvalho, A., Cha, D. S., Barakat, M., & Miguelez, M. (2014). Treatment-resistant depression: Definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *Journal of Affective Disorders*, 156, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.043>
- Mielke, M. M. (2018). Sex and Gender Differences in Alzheimer's Disease Dementia. *The Psychiatric times*, 35(11), 14–17.
- Mrazek, D., Hornberger, J., Altar, C., & Degtiar, I. (2014). A Review of the Clinical, Economic, and Societal Burden of Treatment-Resistant Depression: 1996-2013.

- Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 65.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ps.201300059>
- Murray, G. K., Lin, T., Austin, J., McGrath, J. J., Hickie, I. B., & Wray, N. R. (2021). Could Polygenic Risk Scores Be Useful in Psychiatry?: A Review. *JAMA Psychiatry*, 78(2), 210–219. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3042>
- Pain, O., Hodgson, K., Trubetskoy, V., Ripke, S., Marshe, V. S., Adams, M. J., Byrne, E. M., Campos, A. I., Carrillo-Roa, T., Cattaneo, A., Als, T. D., Souery, D., Dernovsek, M. Z., Fabbri, C., Hayward, C., Henigsberg, N., Hauser, J., Kennedy, J. L., Lenze, E. J., ... Lewis, C. M. (2021). Identifying the Common Genetic Basis of Antidepressant Response. *Biological Psychiatry Global Open Science*.  
<https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2021.07.008>
- Pattyn, E., Verhaeghe, M., & Bracke, P. (2015). The gender gap in mental health service use. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 50(7), 1089–1095.  
<https://doi.org/10.1007/s00127-015-1038-x>
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 164(6), 942–948.  
<https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.942>
- Powell, V., Agha, S. S., Jones, R. B., Eyre, O., Stephens, A., Weavers, B., Lennon, J., Allardyce, J., Potter, R., Smith, D., Thapar, A., & Rice, F. (2021). ADHD in adults with recurrent depression. *Journal of Affective Disorders*, 295, 1153–1160.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.010>
- Price, A. L., Patterson, N. J., Plenge, R. M., Weinblatt, M. E., Shadick, N. A., & Reich, D. (2006). Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. *Nature Genetics*, 38(8), Article 8. <https://doi.org/10.1038/ng1847>
- Qin, M., Wu, J., Zhou, Q., Liang, Z., & Su, Y. (2022). Global cognitive effects of second-generation antidepressants in patients with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Psychiatric Research*, 155, 371–379. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.09.039>
- Rizvi, S. J., Grima, E., Tan, M., Rotzinger, S., Lin, P., McIntyre, R. S., & Kennedy, S. H. (2014). Treatment-Resistant Depression in Primary Care across Canada. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 59(7), 349–357.  
<https://doi.org/10.1177/070674371405900702>
- Simon, V., Czobor, P., Bálint, S., Mészáros, Á., & Bitter, I. (2009). Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: Meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 194(3), 204–211. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.048827>
- Sommer, I. E., Tiihonen, J., van Mourik, A., Tanskanen, A., & Taipale, H. (2020). The clinical course of schizophrenia in women and men—A nation-wide cohort study. *Npj Schizophrenia*, 6(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41537-020-0102-z>

- Stahl, E. A., Breen, G., Forstner, A. J., McQuillin, A., Ripke, S., Trubetskoy, V., Mattheisen, M., Wang, Y., Coleman, J. R. I., Gaspar, H. A., de Leeuw, C. A., Steinberg, S., Pavlides, J. M. W., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Pers, T. H., Holmans, P. A., Richards, A. L., Abbott, L., ... Sklar, P. (2019). Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nature Genetics*, *51*(5), Article 5. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0397-8>
- Staner, L. (2010). Comorbidity of insomnia and depression. *Sleep Medicine Reviews*, *14*(1), 35–46. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2009.09.003>
- Sternat, T., Fotinos, K., Fine, A., Epstein, I., & Katzman, M. A. (2018). Low hedonic tone and attention-deficit hyperactivity disorder: Risk factors for treatment resistance in depressed adults. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *14*, 2379–2387. <https://doi.org/10.2147/NDT.S170645>
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, *157*(10), 1552–1562. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>
- Tartu Ülikooli Kliinikum. (2013). *Antidepressandid: Eestis registreeritud antidepressandid*. <https://www.kliinikum.ee/psyhhiaatrikliinik/lisad/ravi/ps-ravi/a-dep.htm>
- Tervise Arengu Instituut. (2021). *PKH1: Psühhiaatri poolt ambulatoorselt konsulteeritud isikud diagnoosi, soo ja vanuserühma järgi*. [https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas\\_\\_02Haigestumus\\_\\_05Psyyhi kahaired/PKH1.px/](https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__05Psyyhi kahaired/PKH1.px/)
- Vogel, S. W. N., ten Have, M., Bijlenga, D., de Graaf, R., Beekman, A. T. F., & Kooij, J. J. S. (2018). Distribution of ADHD symptoms, and associated comorbidity, exposure to risk factors and disability: Results from a general population study. *Psychiatry Research*, *267*, 256–265. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.06.017>
- Wigmore, E. M., Hafferty, J. D., Hall, L. S., Howard, D. M., Clarke, T.-K., Fabbri, C., Lewis, C. M., Uher, R., Navrady, L. B., Adams, M. J., Zeng, Y., Campbell, A., Gibson, J., Thomson, P. A., Hayward, C., Smith, B. H., Hocking, L. J., Padmanabhan, S., Deary, I. J., ... McIntosh, A. M. (2020). Genome-wide association study of antidepressant treatment resistance in a population-based cohort using health service prescription data and meta-analysis with GENDEP. *The Pharmacogenomics Journal*, *20*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/s41397-019-0067-3>
- World Health Organization. (2022). *Dementia*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- 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>

## **Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks**

Mina, Kaisa Usberg,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose, „Raviresistentse depressiooni ja teiste psüühikahäirete geneetilised seosed TÜ Eesti Geenivaramu valimil“, mille juhendajateks on Kelli Lehto (PhD) ja Kristi Krebs (PhD), reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 4.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Kaisa Usberg

**30.04.2023**