

Tartu Ülikool
sotsiaalteaduste valdkond
psühholoogia instituut

Ann-Marii Vilk

**DOPAMIIN-B-HÜDROKSÜLAASI GEENI RS1611115 POLÜMORFISMI SEOS
DEPRESSIIVSUSE JA ÄREVUSE SÜMPTOMAATIKAGA NING
STRESSIRIKASTE ELUSÜNDMUSTEGA LONGITUUDSEL
POPULATSIOONIPÕHISEL VALIMIL**

Uurimistöö

Juhendaja: Mariliis Vaht, PhD

Jooksev pealkiri: DBH seos ärevuse, depressiooni ja stressirikaste elusündmustega

Tartu 2020

**Dopamiin- β -hüdrosülaasi geeni rs1611115 polümorfismi seos depressiivsuse ja ärevuse
sümtomaatikaga ning stressirikaste elusündmustega longituudsel populatsioonipõhisel
valimil**

LÜHIKOKKUVÕTE

Antud uurimistöö käsitleb depressiivsuse ja ärevuse sümtomaatika seost dopamiin- β -hüdrosülaasi geeni rs1611115 polümorfismiga ning stressirikaste elusündmuste rolli genotüübi mõju võimendamisel. Töö läbiviimiseks kasutatakse Eesti Laste Isiksuse, Käitumise ja Terviseuuringu (ELIKTU) longituudset populatsioonipõhist valimit, analüüsitakse genotüübiinfot, enesekohaste küsimustike ning kliinilise intervjuu käigus kogutud andmeid depressiivsuse ja ärevuse kohta ning infot stressirikaste elusündmuste kogemise kohta. Hüpotees, et T alleeli kandjatel on kõrgem risk depressiivsusele ja ärevusele, ei pidanud paika. Selgus, et heterosügootse CT genotüübiga inimestel on suurem haavatavus depressiivsusele ning ärevusele, kuid genotüübi mõju ei olnud ajas püsiv ja stressirikaste elusündmuste kogemine ei võimendanud genotüübi efekti.

Märksõnad: DBH, depressioon, ärevus, meeleoluhäired, stressirikkad elusündmused

**Dopamine- β -hydroxylase gene rs161115 polymorphism in relation to depressive and
anxious symptomatology and stressful life events based on a longitudinal population-
based sample**

ABSTRACT

This research paper is focused on the effect of dopamine- β -hydroxylase gene rs161115 polymorphism on depression and anxiety and the role of stressful life events on magnifying the effect. The analysis is done using data collected as a part of Estonian Children Personality, Behaviour and Health Study. The sample is longitudinal and population based, information regarding genotype, self-assessment questionnaires and clinical interviews on depression and anxiety and stressful life events is used. Hypothesis, that people with T allele have a higher risk of depression and anxiety, was not confirmed. However, results indicated that people with heterozygotic CT genotype have a higher vulnerability for depression and anxiety. The effect of the genotype was not consistent in time and stressful life events did not amplify the effect.

Keywords: DBH, depression, anxiety, mood disorders, stressful life events

SISSEJUHATUS

Depressioon ja ärevus

Depressioon on meeleluhäire, mille peamised sümptomid on alanenud meeleolu, huvide ja elurõõmu kadumine ning energia vähenemine (Maailma Tervishoiuorganisatsioon, 1999). Üldistunud ärevushäire on vabalt lainetav ja keskkonnatingimustest sõltumatu ärevus, millega kaasnevad püsiv närvilisus, murelikkus, halvad eelaimdused ning autonoomse närvisüsteemi erutuse sümptomid (Maailma Tervishoiuorganisatsioon, 1999). Antud uurimistöö raames käsitletakse mõlemaid, kuna on leitud, et ärevus ja depressioon esinevad tihti koos, nende sümptomid korreleeruvad ning nad on üksteisele riskifaktoriteks (Jacobson & Newman, 2017). Komorbiidsete juhtumite korral on reeglina ärevus esmane ning depressioon hiljem järgnev diagnoos (de Graaf et al., 2003). Meta-analüüsi tulemusel on leitud, et ligi kolmandikul kogu maailma populatsioonist on elu jooksul mõni levinud psüühikahäire, sealhulgas ärevus või depressioon (Steel et al., 2014). Lisaks sellele on Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (2017) raporti andmetel depressioon suurim globaalse töövõimetuse põhjustaja, ärevushäired on kuuendal kohal. Seega on tegemist tõsise rahvatervishoiu probleemiga. Depressiooni raviks kasutatavad antidepressandid on suhteliselt madala efektiivsusega, kuna depressiooni teke on seotud paljude erinevate mehhanismidega (Berton & Nestler, 2006). Sellest lähtuvalt on vajadus personaalmeditsiini järele, mis aitaks tuvastada depressiooni põhjuse konkreetsel indiviidil, et kohandada ravi vastavalt tekkemehhanismidele (Mathew et al., 2008).

Depressioon, ärevus ja dopamiin- β -hüdrosülaas

Dopamiin- β -hüdrosülaas (edaspidi DBH) on ensüüm, mille ülesandeks on dopamiinist noradrenaliini katalüüsimine (Kopin, 1968). DBH mõjutab dopamiini ja noradrenaliini taset vastupidistes suundades ning depressiooni põhjuseks võib olla nii dopamiini kui noradrenaliini ebapiisav hulk (Opmeer et al., 2010). Mitmed ärevushäiretele omased sümptomid nagu paanikahood, unetus, kergelt ehmumine ning krooniline autonoomse närvisüsteemi erutus on seotud kõrgele tõusnud noradrenaliini tasemega (Charney, 2003). Kõrge DBH aktiivsuse tase põhjustab madalat dopamiini taset, seevastu madal DBH aktiivsus toob endaga kaasa madala noradrenaliini taseme (Opmeer et al., 2010). DBH geenil funktsionaalne polümorfism rs1611115 põhjustab kuni 50% DBH ensüümi aktiivsusest ning koosneb sageli esinevast C-alleelist ja vähem tavalisest T-alleelist, mis toob endaga kaasa DBH madalama aktiivsuse (Zabetian et al., 2001).

Stressirikkad elusündmused

Kokkupuude stressirikaste elusündmustega suurendab eelsoodumust depressioonile (Hammen, 2005) ja ärevusele (Espejo et al., 2007). Kõige rohkem mõjutavad stressirikkad elusündmused inimesi noorukieas ning mõju tugevneb sündmuste arvu kasvades (Jenness et al., 2019). On leitud, et DBH kõrgem aktiivsus on seotud suurema vastupidavusega stressile (Azadmarzabadi et al., 2018).

DBH senised uuringud seoses depressiooni ja ärevusega

Uuringuid DBH geeni rs1611115 polümorfismi, depressiooni ja ärevushäirete seoste kohta on vähe ning seni on tulemused ja seosed ebaselged. Hess et al. (2009) leidsid, et eelmainitud polümorfismi homosügootne TT genotüüp on seotud impulsiivsete isiksuseomadustega, kuid depressiooniga seost ei olnud. Cubells et al. (2002) võrdlesid DBH aktiivsust psühhootilise ja tavalise depressiooniga patsientidel ning leidsid, et psühhootilise depressiooni diagnoosi puhul oli DBH aktiivsus tunduvalt madalam, seega dopamiini tase kõrgem kui noradrenaliini oma, kuid erinevus ei olnud tingitud uuritavast genotüübist. Preuss et al. (2013) leidsid seose rs1611115 polümorfismi ning naiste alkoholisõltuvuse vahel, kus häire korreleerub C alleeli esinemisega, kuid sõltlaste seas esinevad erinevused depressiooni ning suitsidaalse käitumise osas ei ole põhjustatud DBH genotüübist.

DBH aktiivsuse uuringud seoses vastupidavusega stressile on leidnud, et kõrgem tase tagab parema vastupidavuse, mis võib omakorda viidata sellele, et madalam aktiivsus on seotud madalama vastupidavusega ning seeläbi suurema haavatavusega post-traumaatilisele stressihäirele (PTSH) ning depressioonile pärast stressirohkeid kogemusi (Azadmarzabadi et al., 2018). Seda kinnitab ka Mustapić et al. (2007) poolt läbi viidud uuring, kus leiti, et PTSH-ga sõjaveteranidel oli madalam DBH aktiivsus võrreldes tervete veteranidega, mis viitab sellele, et DBH aktiivsus võib ennustada indiviidi vastust ning haavatavust traumale. Mustapić et al. (2007) kinnitasid ka erinevuse põhjuse seost rs1611115 polümorfismiga.

Töö eesmärk

Eelneva kokkuvõtteks võib öelda, et senise kirjanduse põhjal on DBH madalam aktiivsus seotud suurema haavatavusega stressile ning ärevushäirete nagu PTSH kujunemisega. Kuna ärevushäired ning depressioon on tihti komorbiidsed ning tihti eelneb ärevus depressioonile on alust arvata, et DBH madalam aktiivsus võib suurendada haavatavust ka depressioonile.

Stressirikkad elusündmused suurendavad haavatavust depressioonile ning ärevusele veelgi enam. DBH madalama aktiivsuse tingib DBH geeni rs1611115 polümorfismi T alleel. Teemal on praktiline tähtsust läbi selle, et kui töö tulemused viitavad DBH-le kui olulisele võtmeelemendile depressiooni ja ärevuse tekkes, saab seda lihtsa geenitestiga tuvastada ning raviks kasutada ensüümi modulatsiooni. Autori isiklik panus antud uurimistöös oli töö taustamaterjalidega, andmeanalüüs ja selle tõlgendamine ning järelduste tegemine. Andmed töö tegemiseks olid juba varem kogutud ja sisestatud kujul.

Sellest lähtuvalt on antud uurimistöö eesmärgiks vaadata DBH geeni rs1611115 polümorfismi seost depressiivsuse ning ärevuse sümptomaatikaga ning stressirikaste elusündmuste mõju nendele longituudsel populatsioonipõhisel valimil. Eelnevalt välja toodud infole tuginedes püstitab autor järgnevalt kolm hüpoteesi:

- DBH geeni rs1611115 polümorfismi T alleel, mis tingib madalama DBH aktiivsuse, on läbilõikeliselt seotud kõrgemate ärevuse ning depressiooni näitajatega.
- DBH geeni rs1611115 polümorfismi T alleeli kandjatel on longituudsel vaadatuna kõrgemad ärevuse ja depressiooni näitajad: genotüübi mõju on ajas püsiv.
- DBH geeni rs1611115 polümorfismi T alleeli kandjatel võimendab noorukieas kõrgem stressirikaste elusündmuste kogemise tase ärevuse ning depressiooni näitajaid veelgi.

MEETOD

Valim

Valimi moodustavad Eesti Laste Isiksuse, Käitumise ja Terviseuuringu (ELIKTU) osalejad, suurusega $n=1238$. ELIKTU valim moodustati Tartumaa ja Tartu koolide õpilastest, keda on nüüdseks longituudsel uuritud 1998/1999 õppeaastast, mil viidi läbi esimene etapp. Esimeses uuringu laines oli 1176 osalejat (45,7% mehi), mil noorem sünnikohort olid 9-aastased ning vanem 15-aastased lapsed. Mõlema kohordi kohta on kogutud andmed 15, 18 ja 25- aastasel ning lisaks vanema kohordi kohta ka 33- aastasel ning noorema kohordi kohta 9- aastasel. DBH geeni rs1611115 polümorfismi genotüüpide jaotuvus valimis on järgnev: CC genotüübi kandjaid oli 62,8%, CT 32,2% ning TT 4,6%. Nelja uuritava kohta andmed puuduvad.

Mõõtevahendid

Andmete kogumine viidi läbi ühesugustes laboritingimustes kõikides andmekogumise lainetes (Vaht, 2016). Andmed uurimistöö läbiviimiseks sain juhendajalt.

Antud uurimistöös kasutatakse noorema kohordi puhul andmeid, mis on kogutud 2004. aastal ($n = 483$, keskmine vanus = 15,3, $SD = 0,7$), 2007. aastal ($n = 454$, keskmine vanus = 18,3, $SD = 0,5$) ja 2014. aastal ($n = 440$, keskmine vanus = 25,3, $SD = 0,5$). Vanema kohordi puhul kasutatakse 2001. aastal ($n = 479$, keskmine vanus = 18,4, $SD = 0,9$), 2008. aastal ($n = 541$, keskmine vanus = 24,7, $SD = 0,7$) ja 2016. aastal ($n = 504$, keskmine vanus = 33,5, $SD = 0,7$) kogutud andmeid.

- Ärevus

Ärevuse mõõtmiseks oli kasutusel Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (Spielberger et al., 1983). State-Trait Anxiety Inventory on enesekohane küsimustik, kus kõrgem punktiskoor viitab kõrgemale ärevuse tasemele (Spielberger et al., 1983). Noorema kohordi kohta on olemas Spielberger State Anxiety Inventory (STAIS) ehk situatsiooniärevuse andmed 15-, 18- ja 25- aastaselt ning Spielberger Trait Anxiety Inventory (STAIT) ehk püsiärevuse andmed 18- ja 25- aastaselt. Vanemal kohordil on STAIS tulemused mõõdetud 25- ja 33- aastaselt ning STAIT 18-, 25 ja 33- aastaselt.

- Depressiivsus

Depressiivsuse mõõtmiseks nooremal kohordil 15- aastasena kasutati Beck Depression Inventory (BDI) eestikeelset versiooni (Beck et al., 1961). 18- ja 25- aastaselt teostati mõõtmised Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale'i (MADRS) (Montgomery & Åsberg, 1979) abil. Vanema kohordi kõikidel mõõtmistel vanuses 18, 25 ja 33 oli kasutusel MADRS. Nii BDI kui MADRS on enesekohased küsimustikud ning kõrgem punktiskoor viitab suuremale depressiivsuse määrale.

- Kliiniline diagnoos

25- aastasena läbisid mõlema kohordi uuritavad kliinilise psühholoogiga struktureeritud intervjuu, mille käigus hinnati ärevushäirete ning depressiooni diagnoosi olemasolu. Selleks kasutati Mini rahvusvahelist neuropsühhiaatrilist intervjuud (Vaht, 2016; eestikeelne versioon: Shlik et al., 1999), mis baseerub DSM-IV-1 (American Psychiatric Association, 2000).

- Stressirikkad elusündmused

Stressirikaste elusündmuste läbielamise info koguti enesekohaste küsimustikega, kus iga sündmuse puhul märgiti, kas katseisik on seda kogenud või mitte (Vaht, 2016). Seejärel loeti kogetud sündmused kokku ning katseisikud jagati väikse kokkupuutega (0-2 sündmust) ning suure kokkupuutega (3 ja enam sündmust) gruppi (Laas et al., 2015). Stressirikaste elusündmuste nimistu oli igal mõõtmiskorral veidi erinev ning sisaldas kogemusi nagu vanema surm, lahusus, töötu vanem, vanema alkoholism, vaesus, halvad elutingimused, halb tervis, õnnetused ja traumad, füüsiline ja emotsionaalne väärkohtlemine, tõsised mured, enesetapukatsed, kodust ära jooksmine, pereliikme depressioon ja pereliikme enesetapp või -katse (Vaht, 2016). Andmed on olemas mõlema kohordi kohta vanuses 15 ja 18.

Genotüpiseerimine

Genotüpiseerimine teostati psühholoogia instituudi alla kuulavas neuropsühhofarmakoloogia osakonna laboris. Genoomne DNA eraldati süljeproovidest, kasutades Qiagen QIAamp® DNA Blood Mini Kit'i (Qiagen, Hilden, Saksamaa). Genotüpiseerimiseks teostati reaalaajas polümeraasi ahelreaktsioon (RT-PCR). Selleks kasutati TaqMan'i eeldisainitud genotüpiseerimiskitti C__2535786_10 (Applied Biosystems; Foster City, California, Ameerika Ühendriigid), mis sisaldab praimereid ja fluorestseeruvaid markereid. Reaktsioonisegu mahuks oli 10 µl, mis sisaldas 25 ng matriitsDNAd. RT-PCR reaktsioonisegu komponendid ja lõplikud kontsentratsioonid olid järgmised: 1:5 5x HOT FIREPol Probe qPCR Mix Plus (ROX) (Solis Biodyne) ja 1:20 80x TaqMan Primers Probe. Praimerid kinnitustid järjestusele [VIC/FAM]:

AAGGCAGCTGCCCTCAGTCTACTTG[C/T]GGGAGAGGACAGGAGGGAGAGGTGC.

Genotüpiseerimise reaktsioonid teostati seadmel Applied Biosystems ViiA™ 7 Real-Time PCR System. Amplifitseerimine koosnes esmasest denaturatsiooniastmest 12 min 95°C ja 40 tsüklit 15 sek 95°C ning 1 min 60°C. Igale plaadile lisati positiivsed ja negatiivsed kontrollproovid. Tulemustes lahknevusi ei ilmnunud. Genotüpiseerimine teostati fenotüübilist infot arvesse võtmata.

Andmeanalüüs

Genotüübi mõju depressioonile ja ärevusele enesekohaste küsimustikega mõõdetuna ühe mõõtmistulemuse põhjal testiti dispersioonanalüüsi ehk ANOVA abil. Meeleolu- ja ärevushäirete diagnoosi seost genotüübiga vaadati hii-ruut testi abil. Stressirikaste

elusündmuste ja genotüübi interaktsiooni mõju depressioonile ja ärevusele vaadeldi samuti ANOVA-ga. Genotüübi mõju depressioonile ja ärevusele longituudseltselt vaadati lineaarse segamudeli (LMM) abil. Andmeanalüüsi teostamiseks kasutati IBM SPSS Statistics andmetöötluspaketi 23.0 versiooni.

Eetika printsiibid

Uuringu protokoll kõikides uuringulainetes on heaks kiidetud Tartu Ülikooli Inimuuringu Eetikakomitee poolt. Kõik ELIKTU osalejad on andnud kirjaliku informeeritud nõusoleku uuringus osalemiseks, alaealiste puhul küsiti nõusolek nende vanematelt (Harro et al., 2015).

Tulemused

Genotüübi läbilõikeline efekt ärevusele ja depressiivsusele

Esimene hüpotees, DBH geeni rs1611115 polümorfismi T alleel, mis tingib madalama DBH aktiivsuse, on läbilõikeliselt seotud kõrgemate ärevuse ning depressiooni näitajatega, ei saanud otseselt kinnitust. Ühesuunalise ANOVA läbiviimisel võrdlemaks genotüübi efekti seisundiärevusele, püsiärevusele ja depressiivsusele CC, CT ja TT genotüübi tingimustes ilmes hoopis selge heteroosiefekt. Katseisikud, kes kandsid heterosügootset CT genotüüpi olid nii kõrgemate ärevuse kui depressiooni skooridega 25-aasta vanuselt mõõdetuna. Tabelis 1 on toodud kohortide koos analüüsimise tulemused.

Tabel 1. Mõlema kohordi uuritavate genotüübi ja ärevuse ning depressiivsuse näitajate seoste läbilõikeliste testide tulemused vaadates sugusid koos ning mehi ja naisi eraldi, täpsemad andmed on toodud vaid statistiliselt oluliste ja tendentsi näitavate tulemuste puhul

		p	df	F	η^2	n
STAIT 18	M+N	0,138				
	M	0,118				
	N	0,544				
STAIT 25	M+N	0,02	2	3,9	0,008	947
	M	0,168				
	N	0,079*	2	2,5	0,009	536
STAIS 25	M+N	0,074*	2	2,6	0,005	947

	M	0,086*	2	2,5	0,012	407
	N	0,428				
MADRS 25	M+N	0,089*	2	2,4	0,005	962
	M	0,625				
	N	0,083*	2	2,5	0,009	546

df- vabaduseastmete arv. F- ANOVA F statistik. η^2 - eeta ruut. n- uuritavate arv. *ei ole statistiliselt oluline, aga näitab tendentsi

Vaadates sugusid koos oli püsiärevuse puhul kolme grupi vahel statistiliselt oluline erinevus. LSD *post hoc* test näitas, et CT genotüüp (M= 40,0, SD= 10,3) oli kõrgema skooriga kui CC genotüüp (M= 38,2, SD= 9,1), ($p= 0,006$). Seisundiärevuse ja MADRS skaalal mõõdetud depressiivsuse puhul esines tendents, mis ei ületanud küll olulisuse nivood, kuid oli kooskõlas teiste tulemustega. Seisundiärevuse LSD *post hoc* testis oli CT genotüüp (M= 32,2, SD= 9,2) statistiliselt oluliselt ($p= 0,0037$) kõrgema skooriga kui CC genotüüp (M= 31,0, SD= 7,9). Samuti tuli depressiivsuse LSD *post hocis* välja, et CT genotüüp (M= 7,81, SD= 6,29) oli statistiliselt oluliselt ($p= 0,048$) kõrgema skooriga kui CC genotüüp (M= 7,03, SD= 5,33). Sugusid eraldi analüüsides on näha, et naiste püsiärevuse ja depressiivsuse puhul on mitteoluline, kuid tendentsi näitav tulemus. *Post hoc* kinnitas taas, et püsiärevuse puhul CT genotüübi skoor (M= 41,4, SD= 10,8) oli statistiliselt oluliselt ($p= 0,026$) kõrgem kui CC genotüübi oma (M= 39,3, SD= 10). Depressiivsuse *post hoc* oli statistiliselt mitteoluline ($p= 0,067$), kuid jällegi tendentsi näitav ning illustreeris CT genotüübiga (M= 8,32, SD= 6,05) uuritavate kõrgemat depressiivsust võrreldes CC genotüübiga uuritavatega (M= 7,33, SD= 5,74). Meeste seisundiärevuse tulemus ei ületanud küll ka olulisuse nivood ($p= 0,065$), ning ka *post hoc* ei olnud statistiliselt oluline ($p= 0,065$), kuid tendents on olemas sellegipoolest, kus CT genotüübiga (M= 31,8, SD= 8,5) uuritavad olid kõrgema skooriga kui CC genotüübiga (M= 30,3, SD= 6,7).

Vaadates kohorte eraldi on näha, et vanemas kohordis on statistiliselt olulisi tulemusi tunduvalt rohkem. Tabel 2 näitab vanema kohordi seisundi- ja püsiärevuse ning depressiooni testide skooride vanuste kaupa ning sugude kaupa koos ja eraldi.

Tabel 2. Vanema kohordi uuritavate genotüübi ja ärevuse ning depressiivsuse näitajate seoste läbilõikeliste testide tulemused vaadates sugusid koos ning mehi ja naisi eraldi, täpsemad andmed on toodud vaid statistiliselt oluliste ja tendentsi näitavate tulemuste puhul

		p	df	F	η^2	n
STAIT 18	M+N	0,013	2	4,4	0,02	429
	M	<0,001	2	8,7	0,089	180
	N	0,817				
MADRS 18	M+N	0,17				
	M	0,014	2	4,4	0,046	184
	N	0,994				
STAIT 25	M+N	0,005	2	5,3	0,02	525
	M	0,031	2	3,5	0,031	223
	N	0,081*	2	2,5	0,017	299
STAIS 25	M+N	0,201				
	M	0,227				
	N	0,39				
MADRS 25	M+N	0,044	2	3,1	0,012	537
	M	0,281				
	N	0,133				
STAIT 33	M+N	0,011	2	4,6	0,018	499
	M	0,195				
	N	0,044	2	3,1	0,021	288
STAIS 33	M+N	0,341				
	M	0,7				
	N	0,445				
MADRS 33	M+N	0,134				
	M	0,38				
	N	0,299				

df- vabaduseastmete arv. F- ANOVA F statistik. η^2 - eeta ruut. n- uuritavate arv. *ei ole statistiliselt oluline, aga näitab tendentsi

Vanema kohordi püsiärevuse ja genotüübi seose tulemused olid sugusid koos analüüsides statistiliselt olulised nii 18-, 25- kui 33-aastaselt mõõdetuna. 18. aastaselt mõõdetuna oli CT genotüüp ($M=45,1$, $SD=9,4$) kõrgem CC genotüübist ($M=42,5$, $SD=9,3$), ($p=0,007$), 25-aastasena samuti CT ($M=41,8$, $SD=9,6$) kõrgem kui CC ($M=38,8$, $SD=9,6$), ($p=0,001$). 33-aastasena mõõdetud püsiärevuse *post hoc*is tuli välja veel üks lisanduv aspekt. Nimelt erinesid statistiliselt oluliselt ($p=0,007$) omavahel taas CC genotüüp ($M=36,9$, $SD=9,0$) ja CT ($M=39,9$, $SD=9,7$), kuid oluline ($p=0,036$) erinevus oli ka CT ja TT ($M=35,1$, $SD=8,3$) gruppide vahel, kus TT genotüübi kandjatel olid keskmiselt 4 punkti võrra madalamad püsiärevuse skoorid. Sugusid koos vaadates oli ka 25- aastaselt mõõdetud depressiivsuse näitaja puhul CT genotüüp ($M=8,78$, $SD=6,57$) oluliselt ($p=0,013$) haavatavam kui CC ($M=7,38$, $SD=5,84$). Mehi eraldi analüüsides on 18-aastaselt mõõdetud püsiärevuse puhul statistiliselt oluliselt ($p<0,001$) kõrgem ärevuse tase jällegi CT genotüübil ($M=44,6$, $SD=9,8$) kui CC genotüübil ($M=39,1$, $SD=7,3$), 25- aastaselt on näitajad CT ($M=39,9$, $SD=10,0$) puhul taas kõrgemad kui CC ($M=36,5$, $SD=10,1$), ($p=0,009$). 25- aastaselt mõõdetud depressiivsus järgib sama trendi, CT ($M=10,29$, $SD=7,08$) on kõrgem kui CC ($M=7,88$, $SD=5,77$), ($p=0,023$).

Naiste tulemusi eraldi analüüsides on 25- aastaselt mõõdetud püsiärevuse puhul CT ($M=43,5$, $SD=11,1$) oluliselt ($p=0,025$) kõrgema skooriga CC genotüübist ($M=40,4$, $SD=10,7$). 33-aastaselt raporteeritud püsiärevuse skooride puhul erinevad üksteisest taaskord CC ($M=38,1$, $SD=9,6$) ja CT ($M=40,8$, $SD=9,8$), ($p=0,032$).

Nooremas kohordis on ainus statistiliselt oluline erinevus 18-aastaselt naistel mõõdetud seisundiärevuse skooride puhul, mille puhul erinesid oluliselt taas ($p=0,016$) CT genotüüp ($M=33,8$, $SD=8,6$) ja CC genotüüp ($M=32,4$, $SD=8,9$). Tabel 3 näitab noorema kohordi kõikide läbilõikeliste püsi- ja seisundiärevuse ning depressiivsuse analüüse seoses genotüübiga.

Tabel 3. Noorema kohordi uuritavate genotüübi ja ärevuse ning depressiivsuse näitajate seoste läbilõikeliste testide tulemused vaadates sugusid koos ning mehi ja naisi eraldi, täpsemad andmed on toodud vaid statistiliselt oluliste ja tendentsi näitavate tulemuste puhul

		p	df	F	η^2	n
STAIS 15	M+N	0,433				
	M	0,806				

	N	0,484				
BDI 15	M+N	0,973				
	M	0,674				
	N	0,525				
STAIT 18	M+N	0,998				
	M	0,468				
	N	0,645				
STAIS 18	M+N	0,242				
	M	0,84				
	N	0,04	2	3,3	0,026	245
MADRS 18	M+N	0,436				
	M	0,898				
	N	0,144				
STAIT 25	M+N	0,818				
	M	0,981				
	N	0,689				
STAIS 25	M+N	0,135				
	M	0,297				
	N	0,331				
MADRS 25	M+N	0,395				
	M	0,958				
	N	0,141				

df- vabaduseastmete arv. F- ANOVA F statistik. η^2 - eeta ruut. n- uuritavate arv.

Kliinilise intervjuu tulemusena 25. eluaastaks pandud meeleoluhäirete ja ärevushäirete diagnooside seost DBH geeniga vaadati hii-ruut testiga. Kohorte koos vaadates ei olnud ükski tulemus statistiliselt oluline. Ärevuse puhul sugusid koos vaadates oli $\chi^2 = (2, n = 953) = 2,1$, $p = 0.394$, meestel $\chi^2 = (2, n = 412) = 1,58$, $p = 0.455$ ning naistel $\chi^2 = (2, n = 523) = 1,17$, $p = 0.557$. Meeleoluhäirete puhul mehed ja naised koos vaadatuna $\chi^2 = (2, n = 953) = 2,29$, $p = 0.318$ ning naistel $\chi^2 = (2, n = 523) = 0,18$, $p = 0.915$. Meeste tulemustes ilmnes tendents, mis jällegi ei ületanud olulisuse nivood, kuid viitab taaskord heterosügootide suuremale haavatavusele, $\chi^2 = (2, n = 412) = 4,9$, $p = 0.086$. Tabelis 4 on välja toodud meeste haigestumus meeleoluhäiretesse genotüüpide kaupa. Heterosügootse CT genotüübi kandjate seas on

haigestunute hulk 7% võrra kõrgem kui CC genotüübiga ning pea 20% võrra kõrgem kui TT genotüübiga uuritavate seas.

Tabel 4. 25-daks eluaastaks kogu valimis meeleoluhäire diagnoosi saanud meeste hulk DBH genotüüpide kaupa

Genotüüp	Haigestunute hulk	n
CC	19,2%	255
CT	26,2%	141
TT	6,3%	16

Genotüüp- DBH geeni rs1611115 polümorfismi alleelid. Haigestunute hulk- protsent antud genotüübiga uuritavatest, kellel 25-daks eluaastaks oli diagnoositud meeleoluhäire. n- uuritavate arv.

Kohorte eraldi analüüsides on jällegi näha erinevust noorema ja vanema kohordi vahel. Noorema kohordi tulemusi näitab tabel 5, ühtegi olulisuse nivood ületavat tulemust ei olnud.

Tabel 5. Noorema kohordi ärevus- ja meeleoluhäirete diagnoosid 25. eluaastaks sugude kaupa koos ja naised ning mehed eraldi vaadatuna

		df	χ^2	p	n
Ärevushäire	M+N	2	1,71	0,425	431
	N	2	2,21	0,331	241
	M	2	0,01	0,994	190
Meeleoluhäire	M+N	2	1,49	0,474	431
	N	2	2,97	0,227	241
	M	2	0,69	0,755	190

df- vabadusastmete arv. χ^2 -eeta ruut.

Vanema kohordi tulemusi näitab tabel 6. Meeleoluhäirete diagnoosides esines statistiliselt oluline erinevus vaadates sugusid koos ning mehi eraldi. Ärevushäirete puhul ei ületanud ükski tingimus olulisuse nivood.

Tabel 6. Vanema kohordi ärevus- ja meeleoluhäirete diagnoosid 25. eluaastaks sugude
kaupa koos ja naised ning mehed eraldi vaadatuna

		df	χ^2	p	n
Ärevushäire	M+N	2	2,12	0,345	501
	N	2	1,32	0,516	280
	M	2	1,19	0,551	221
Meeleoluhäire	M+N	2	9,12	0,01	501
	N	2	4,27	0,119	280
	M	2	7,11	0,029	221

df- vabadusastmete arv?? χ^2 -eeta ruut.

Tabelis 7 on välja toodud vanema kohordi mõlemast soost uuritavate haigestumus meeleoluhäiretesse genotüüpide kaupa. Heterosügootse CT genotüübi kandjate seas on haigestunute hulk 12% võrra kõrgem kui CC genotüübiga ning pea 12,5% võrra kõrgem kui TT genotüübiga uuritavate seas.

Tabel 7. Vanema kohordi 25-daks eluaastaks meeleoluhäire diagnoosi saanud mõlemast
soost uuritavate hulk DBH genotüüpide kaupa

Genotüüp	Haigestunute hulk	n
CC	18,7%	316
CT	30,7%	163
TT	18,2%	22

Haigestunute hulk- protsent antud genotüübiga uuritavatest, kellel 25-daks eluaastaks oli
diagnoositud meeleoluhäire. n- uuritavate arv.

Tabelis 8 on toodud vanema kohordi meeste haigestumus meeleoluhäiretesse genotüüpide
kaupa. Heterosügootse CT genotüübi kandjate seas on haigestunute hulk 11,9% võrra kõrgem
kui CC genotüübiga, TT genotüübiga uuritavate seas ei ole ühtegi haigestumust.

Tabel 8. Vanema kohordi 25-daks eluaastaks meeleoluhäire diagnoosi saanud meeste hulk DBH genotüüpide kaupa

Genotüüp	Haigestunute hulk	n
CC	10%	140
CT	21,9%	73
TT	0%	8

Haigestunute hulk- protsent antud genotüübiga uuritavatest, kellel 25-daks eluaastaks oli diagnoositud meeleoluhäire. n- uuritavate arv.

Genotüübi efekt ärevusele ja depressioonile longituudselt vaadatuna

Teine hüpotees, et DBH geeni rs1611115 polümorfismi T-alleeli kandjatel on longituudselt vaadatuna kõrgemad ärevuse ja depressiooni näitajad: genotüübi mõju on ajas püsiv, ei saanud kinnitust. Hüpoteesi testiti lineaarse segamudeli abil. Lähtudes eelmises alapeatükis kirjeldatud kohortide erinevusest on mudelid koostatud kohortide kaupa eraldi. Noorema kohordi tulemused on tabelis 9.

Tabel 9. Noorema kohordi uuritavate DBH genotüübi mõju ajas

	Vanused	Lugeja df	Nimetaja df	F	p
STAIS	15, 18, 25	2	568,594	1,248	0,288
STAIT	18, 25	2	500,802	0,052	0,950
Depressiivsus*	15, 18, 25	2	527,135	0,925	0,397

Vanused- uuritavate vanused testide läbiviimisel. df- vabadusastmete arv.

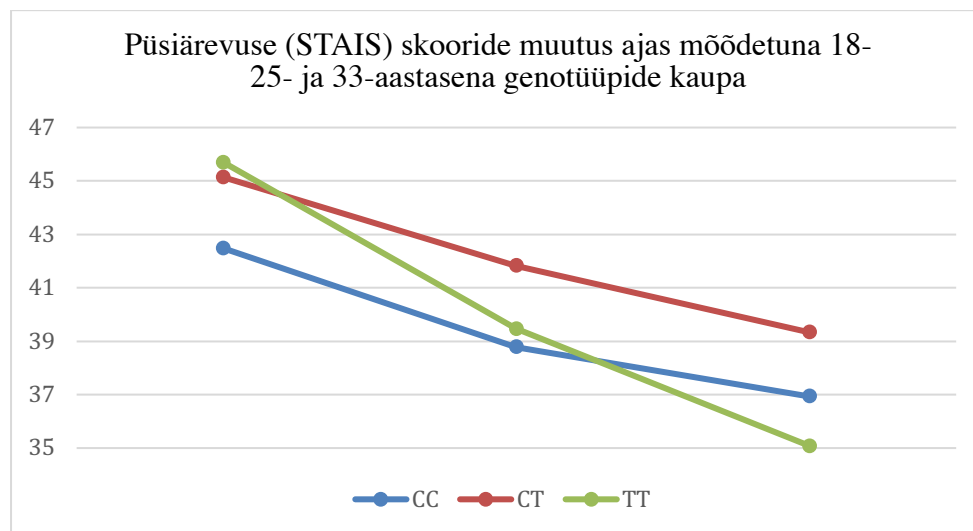
*Depressiivsuse mõõtmisel oli kasutusel 15- aastasena BDI ning 18- ja 25- aastasena MADRS.

Vanema kohordi tulemusi kajastab tabel 10. STAIT testi abil mõõdetud püsiärevus oli ainus statistiliselt oluline tulemus. Genotüüpide kaupa püsiärevuse erinevused on toodud joonisel 1, kus on näha, et CT genotüübil on küll 18- aastaselt mõõdetuna veidi madalam keskmine skoor kui TT genotüübil, kuid järgnevatel mõõtmistel on CT keskmised skoorid teistest kõrgemad.

Tabel 10. Vanema kohordi uuritavate DBH genotüübi mõju ajas

	Vanused	Lugeja df	Nimetaja df	F	p
ST AIS	25, 33	2	548, 424	1,544	0,215
STAIT	18, 25, 33	2	632, 445	5,498	0,004
MADRS	18, 25, 33	2	629, 013	2,225	0,109

Vanused- uuritavate vanused testide läbiviimisel. df- vabadusastmete arv.



Joonis 1. ST AIS küsimustiku abil mõõdetud püsiärevuse skoorid ajas.

Genotüübi ja stressirikaste elusündmuste koosmõju depressioonile ja ärevusele

Kolmanda hüpoteesi testimiseks viidi esmalt läbi ANOVA vaatamaks 15. eluaastaks kogetud stressirikaste elusündmuste ja genotüübi koosmõju depressiooni ja ärevuse näitajatele 25-aastaselt mõõdetuna kohortide kaupa eraldi. Ühtegi statistiliselt olulist tulemust ei olnud, statistikud ja testid on toodud tabelis 11.

Tabel 11. DBH genotüübi ja 15. eluaastaks kogetud stressirikaste elusündmuste koosmõju 25- aastasel mõõdetud ärevusele ja depressiivsusele kohortide kaupa

		df	F	p	η^2	n
Noorem kohort	ST AIS	2	0,113	0,894	5,583	375
	STAIT	2	0,135	0,874	10,447	374
	MADRS	2	1,083	0,340	27,582	377
	Ärevushäire*	2	0,516	0,597	0,080	382

	Meeleoluhäire*	2	0,407	0,666	0,084	381
Vanem	ST AIS	2	2,429	0,089	200,928	476
kohort	STAIT	2	0,134	0,875	13,641	467
	MADRS	2	0,477	0,621	18,190	488
	Ärevushäire*	2	1,118	0,328	0,181	457
	Meeleoluhäire*	2	1,416	0,244	0,190	457

F - ANOVA F statistik. df - vabadusastme arv. η^2 - eeta ruut. n – uuritavate arv. *Kliinilise intervjuu käigus saadud diagnoos

Lisaks sellele vaadati genotüübi ja stressrikaste elusündmuste koosmõju samas punktis mõõdetud depressiivsuse ja ärevuse näitajatega, ka siin vaadeldi kohorte eraldi ning kõik tulemused olid ka siin statistiliselt ebaolulised. Tulemused on tabelis 12. Seega hüpotees, et DBH geeni rs1611115 polümorfismi T-alleeli kandjatel võimendab noorukieas kõrgem stressirikaste elusündmuste kogemise tase ärevuse ning depressiooni näitajaid veelgi, ei saanud kinnitust.

Tabel 12. DBH genotüübi ja stressirikaste elusündmuste koosmõju ärevusele ja depressiivsusele samas punktis mõõdetuna kohortide kaupa.

		df	F	p	η^2	n
Noorem	ST AIS 15a	2	1,261	0,268	93,047	180
kohort	BDI 15a	2	0,579	0,561	33,608	178
	ST AIS 18a	2	0,900	0,409	61,557	156
	STAIT 18a	2	0,016	0,984	1,357	313
	MADRS 18a	2	0,322	0,725	10,514	148
Vanem	STAIT 18a	2	1,349	0,261	111,036	312
kohort	MADRS 18a	2	0,028	0,973	1,298	158

F - ANOVA F statistik. df - vabadusastme arv. η^2 - eeta ruut. n – uuritavate arv.

ARUTELU

Uurimistöö eesmärgiks oli vaadata dopamiin- β -hüdoksülaasi geeni rs1611115 polümorfismi seost depressiivsuse ja ärevuse sümptomaatikaga ning stressirikaste elusündmustega. Täpsemalt oli vaatluse all DBH geeni rs1611115 polümorfismi T alleel, mis läbi madalama DBH aktiivsuse põhjustamise võiks teooria põhjal tuua kaasa suurema haavatavuse depressiivsusele ning ärevusele (Opmeer et al., 2010; Zabetian et al., 2001). Antud töö tulemusena selgus, et lihtsalt T alleeli olemasolu ei tinginud suuremat depressiivsust ega ärevust, vaid kõrgemad näitajad olid seotud hoopis heterosügootse CT genotüübiga. See efekt oli nähtav enesekohaste küsimustikega mõõdetud depressiivsuse, püsiärevuse ja seisundiärevuse puhul ning 25-daks eluaastaks diagnoositud meeleoluhäirete osas. TT genotüüp, mis võiks teooriale tuginedes kõige haavatavam olla (Zabetian et al., 2001), ei näidanud efekti. On võimalik, et efekti puudumine on tingitud TT genotüübiga uuritavate väiksest arvust, kuna antud genotüüp on kolmest variandist kõige haruldasem ning seda esines vaid 4,6% uuritavatest. Algselt viidi analüüsid läbi ka kahe genotüübi grupiga, kus CT ja TT genotüübid liideti kokku ning võrreldi CC genotüübiga, et testida, kas lihtsalt T alleeli olemasolu võiks näidata efekti, kuid selgus, et T alleeli kandjad ei erinenud süstemaatiliselt CC genotüübiga uuritavatest.

Ilmnes ka selge kohordiefekt: vanema kohordi uuritavate seas oli tunduvalt rohkem statistiliselt olulisi tulemusi kui nooremas kohordis. Kliinilisi diagnoose vaadates ei olnud nooremas kohordis ükski näitaja statistiliselt oluline, vanemas kohordis oli aga näha, et meeleoluhäirete diagnoose esines CT heterosügootse genotüübiga uuritavate seas umbes kümnendiku võrra rohkem. Kohortide erinevuse põhjuste kohta võib vaid spekuloida, et rolli mängivad erinevad keskkondlikud tegurid, mida antud töö raames ei uuritud. ELIKTU valimi peal on sama küsimust uuritud seoses alkoholismi ja geenide seosega, ning pakutud välja, et sotsiaalmajandusliku keskkonna kiired muutused soodustavad geneetilist haavatavust keskkonnast tulenevatele riskifaktoritele (Harro et al., 2019).

Enesekohaste küsimustikega mõõdetud näitajate puhul paistis enim silma püsiärevus, mille puhul oli kõige rohkem statistiliselt olulisi tulemusi analüüsides selle seost genotüübiga. Oleks loogiline, kui genotüübi seos püsiärevusega enesekohaste küsimustikega mõõtes väljenduks ka genotüübi tugevamas seoses ärevuse diagnoosiga. Samas aga olid just meeleoluhäirete, mitte ärevuse diagnoosid seotud genotüübiga. Mõneti võib seda seletada asjaolu, et ärevuse ning

depressiooni sümptomid korreleeruvad ning nad esinevad tihti koos (Jacobson & Newman, 2017), kuid ammendavat seletust antud töö raames sellele anda ei saa.

Longituudseltselt vaadatuna ei olnud genotüübi mõju ajas püsiv. Statistiliselt olulised tulemused esinesid vaid läbilõikeliste mõõtmiste korral.

Samuti selgus, et stressirikkad elusündmused koosmõjus genotüübiga ei võimendanud ärevuse ega depressiooni näitajaid kummalgi kohordil. Jenness et al. (2019) uuringu järeldus, et stressirikkad elusündmused avaldavad enim mõju noorukieas, ei leidnud selles uurimistöös kinnitust. Depressiivsuse ja ärevuse näitajatele ei olnud genotüübiga koosmõju efekti 15- ja 18- aastaselts samas punktis mõõdetud stressirikastel elusündmustel. Samuti puudus 15. eluaastaks kogetud stressirikastel elusündmustel genotüübiga koosmõju 25-aastaselts raporteeritud tulemustele. Antud tulemus võib olla mõjutatud asjaolust, et stressirikaste elusündmuste kogemise arvu järgi jagati uuritavad mediaani alusel kahte kategooriasse. Selles töös oli kahe grupi kasutamine vajalik seetõttu, et vältida väga suurt andmete stratifitseerimist. Arvestades asjaolu, et TT genotüübiga uuritavate grupp oli väike, ei oleks stressirikaste elusündmuste käsitlemisel pideva tunnuseks saanud TT gruppi analüüsis usaldusväärselt vaadata. Kuna stressirikaste elusündmuste mõju tugevneb sündmuste arvu kasvades (Jenness et al., 2019) ning selles töös võrreldi vaid madalama ja kõrgema sündmuste arvuga uuritavate gruppe, on võimalik, et kõrgema sündmuste arvuga grupi keskmine oli ikkagi piisavalt madal ning suurema sündmuste arvuga uuritavate mõju ei tulnud välja. Antud aspekt on käesoleva uurimistöö üks puuduseid. Seetõttu oleks tulevikus kasulik uurida stressirikaste elusündmuste koosmõju reaalse sündmuste arvu põhjal ning suurema valimi peal, mitte kategooriaalse tunnuseks, et näha, kas sündmuste arvu suurenemisel on genotüübiga koosmõju depressiivsusele ja ärevusele.

Käesoleva uurimistöö olulisim piirang on TT genotüübiga uuritavate väike arv ning madal protsent kogu valimist, mille põhjal on raske üldistusi teha. Suurema valimi puhul oleks TT genotüübiga uuritavaid rohkem ning tulemused usaldusväärsemad.

Dopamiin- β -hüdrosülaasi geeni rs1611115 polümorfismi seoseid levinud psüühikahäiretega on siiani võrdlemisi vähe uuritud ning senised tulemused on ebaselged ning lõpliku järeldust selle olulisuse ning mõju osas ei ole veel tehtud. Seega lisab antud uurimistöö väärtust DBH ja ärevuse ning depressiivsuse seoste olemuse kohta uue info leidmise läbi. Heterosügootse CT genotüübi suurem haavatavus ning genotüübi mõju puudumine pikema aja jooksul on selle uurimisteema juures uued avastused. Kuigi ei ole veel selge, kas ja milline praktiline väärtus sellel infol on, panustab uurimistöö siiski antud teema arendamisse.

KASUTATUD KIRJANDUS

- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.)*.
- Azadmarzabadi, E., Haghighatfard, A., & Mohammadi, A. (2018). Low resilience to stress is associated with candidate gene expression alterations in the dopaminergic signalling pathway. *Psychogeriatrics*, 18(3), 190–201. <https://doi.org/10.1111/psyg.12312>
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561–571.
- Berton, O., & Nestler, E. J. (2006). New approaches to antidepressant drug discovery: Beyond monoamines. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(2), 137–151. <https://doi.org/10.1038/nrn1846>
- Charney, D. S. (2003). Neuroanatomical circuits modulating fear and anxiety behaviors. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108(s417), 38–50. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.108.s417.3.x>
- Cubells, J. F., Price, L. H., Meyers, B. S., Anderson, G. M., Zabetian, C. P., Alexopoulos, G. S., Nelson, J. C., Sanacora, G., Kirwin, P., Carpenter, L., Malison, R. T., & Gelernter, J. (2002). Genotype-controlled analysis of plasma dopamine β -hydroxylase activity in psychotic unipolar major depression. *Biological Psychiatry*, 51(5), 358–364. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01349-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01349-X)
- de Graaf, R., Bijl, R. V., Spijker, J., Beekman, A. T. F., & Vollebergh, W. A. M. (2003). Temporal sequencing of lifetime mood disorders in relation to comorbid anxiety and substance use disorders. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 38(1), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s00127-003-0597-4>
- Espejo, E. P., Hammen, C. L., Connolly, N. P., Brennan, P. A., Najman, J. M., & Bor, W. (2007). Stress Sensitization and Adolescent Depressive Severity as a Function of Childhood Adversity: A Link to Anxiety Disorders. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 35(2), 287–299. <https://doi.org/10.1007/s10802-006-9090-3>
- Hammen, C. (2005). Stress and Depression. *Annual Review of Clinical Psychology*, 1(1), 293–319. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143938>
- Harro, J., Kiive, E., Orav, P., & Veidebaum, T. (2015). *Lapsest täiskasvanuks Eestis, ELIKTU 1998-2015*. Eesti Ülikoolide kirjastus.

- Harro, J., Laas, K., Vaht, M., Eensoo, D., Kurrikoff, T., Sakala, K., Kiive, E., & Veidebaum, T. (2019). Does psychiatric molecular genetics need to account for the birth cohort effect? *V.M. BEKHTEREV REVIEW OF PSYCHIATRY AND MEDICAL PSYCHOLOGY*, 4–1, 28–30. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-4-1-28-30>
- Hess, C., Reif, A., Strobel, A., Boreatti-Hümmer, A., Heine, M., Lesch, K.-P., & Jacob, C. P. (2009). A functional dopamine- β -hydroxylase gene promoter polymorphism is associated with impulsive personality styles, but not with affective disorders. *Journal of Neural Transmission*, 116(2), 121–130. <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0138-0>
- Jacobson, N. C., & Newman, M. G. (2017). Anxiety and depression as bidirectional risk factors for one another: A meta-analysis of longitudinal studies. *Psychological Bulletin*, 143(11), 1155–1200. <https://doi.org/10.1037/bul0000111>
- Jenness, J. L., Peverill, M., King, K. M., Hankin, B. L., & McLaughlin, K. A. (2019). Dynamic associations between stressful life events and adolescent internalizing psychopathology in a multiwave longitudinal study. *Journal of Abnormal Psychology*, 128(6), 596–609. <https://doi.org/10.1037/abn0000450>
- Kopin, I. J. (1968). Biosynthesis and metabolism of catecholamines. *Anesthesiology*, 29, 654–660.
- Laas, K., Reif, A., Akkermann, K., Kiive, E., Domschke, K., Lesch, K.-P., Veidebaum, T., & Harro, J. (2015). Neuropeptide S receptor gene variant and environment: Contribution to alcohol use disorders and alcohol consumption: NPSR1 and alcohol use. *Addiction Biology*, 20(3), 605–616. <https://doi.org/10.1111/adb.12149>
- Maailma Tervishoiuorganisatsioon. (1999). *Psüühika- ja käitumishäirete klassifikatsioon RHK10. Kliinilised kirjeldused ja diagnostilised juhised* (V. Vasar, tõlk.). Tartu: Tartu Ülikool.
- Mathew, S. J., Manji, H. K., & Charney, D. S. (2008). Novel Drugs and Therapeutic Targets for Severe Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology*, 33(9), 2080–2092. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301652>
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 134, 382–389.
- Mustapić, M., Pivac, N., Kozarić-Kovačić, D., Deželjin, M., Cubells, J. F., & Mück-Šeler, D. (2007). Dopamine beta-hydroxylase (DBH) activity and -1021C/T polymorphism of DBH gene in combat-related post-traumatic stress disorder. *American Journal of*

- Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 144B(8), 1087–1089.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30526>
- Opmeer, E. M., Kortekaas, R., & Aleman, A. (2010). Depression and the role of genes involved in dopamine metabolism and signalling. *Progress in Neurobiology*, 92(2), 112–133. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.06.003>
- Preuss, U. W., Wurst, F. M., Ridinger, M., Rujescu, D., Fehr, C., Koller, G., Bondy, B., Wodarz, N., Soyka, M., & Zill, P. (2013). Association of functional DBH genetic variants with alcohol dependence risk and related depression and suicide attempt phenotypes: Results from a large multicenter association study. *Drug and Alcohol Dependence*, 133(2), 459–467. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.07.002>
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janvas, J., Weiller, E., & ... Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal Of Clinical Psychiatry*, 59(Suppl 20), 22–33.
- Shlik, J., Aluoja, A., & Kihl, E. (1999). MINI 5.0.0. Mini rahvusvaheline neuropsühhiaatriiline intervjuu DSM – IV. *Estonian version of MINI international neuropsychiatric interview*.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press.
- Steel, Z., Marnane, C., Iranpour, C., Chey, T., Jackson, J. W., Patel, V., & Silove, D. (2014). The global prevalence of common mental disorders: A systematic review and meta-analysis 1980–2013. *International Journal of Epidemiology*, 43(2), 476–493. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu038>
- Zabetian, C. P., Anderson, G. M., Buxbaum, S. G., Elston, R. C., Ichinose, H., Nagatsu, T., Kim, K.-S., Kim, C.-H., Malison, R. T., Gelernter, J., & Cubells, J. F. (2001). A Quantitative-Trait Analysis of Human Plasma–Dopamine β-Hydroxylase Activity: Evidence for a Major Functional Polymorphism at the DBH Locus. *The American Journal of Human Genetics*, 68(2), 515–522. <https://doi.org/10.1086/318198>
- Vaht, M. (2016). Genes and alcohol use: Effects of common genetic polymorphisms in general population (Doktoritöö). *Dissertationes Psychologicae Universitatis Tartuensis*, 50. Tartu: Tartu Ülikool.
- World Health Organization. (2017). Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. *Geneva*.

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.

Ann-Marii Vilk