

Tartu Ülikool
Sotsiaalteaduste valdkond
Psühholoogia instituut

Helo Liis Soodla
COMT VAL158MET GENOTÜÜBI SEOS SÖÖMISHÄIRETE SÜMPTOMITE JA
SÖÖMISHÄIRETEGA
Uurimistöö

Juhendaja: Kirsti Akkermann, PhD

Läbiv pealkiri: Söömishäired ja COMT Val158Met polümorfism

Tartu 2019

COMT VAL158MET GENOTÜÜBI SEOS SÖÖMISHÄIRETE SÜMPTOMITE JA SÖÖMISHÄIRETEGA

Lühikokkuvõte

Käesoleva uurimistöö eesmärk oli uurida Eesti laste isiksuse-, käitumise- ja terviseuuringu (ELIKTU) valimil, kas COMT Val158Met polümorfism on seotud söömishäirete sümptomite ning diagnoosiga. Töös leiti COMT peamõju söömishäire sümptomitele mõõdetuna EDI-2 küsimustikuga – Val/Val homosügootide skoorid kõhnuseihaluse ja kehaga rahulolematuse alaskaaladel olid kõrgemad kui Met/Met homosügootide omad. Lisaks leiti COMT x neurootilisus ja COMT x meeleadlikkus koosmõjud söömishäirete sümptomitele ning tuvastati soolised erinevused. Logistilise regressiooni tulemustest ilmnes, et Val/Val genotüüp ennustab söömishäire kujunemist. Uurimistöö panustab söömishäirete geneetilise aluse uurimisse ning annab suuna tulevasteks uuringuteks – hinnates COMT Val158Met polümorfismi mõju söömishäiretele, võiks arvesse võtta teisi katehhoolamiinide töötlust reguleerivaid genee ning negatiivseid elusündmusi.

Märksõnad: COMT, COMT Val158Met, katehhool-O-metüültransferaas, söömishäired, *anorexia nervosa*, *bulimia nervosa*, ELIKTU

THE ASSOCIATION OF COMT VAL158MET GENOTYPE WITH EATING DISORDER
SYMPTOMS AND EATING DISORDERS

Abstract

The purpose of this study was to analyse whether the COMT Val158Met polymorphism is associated with the symptoms and diagnoses of eating disorders. The sample comprised members of The Estonian Children Personality Behaviour and Health Study (ECPBHS). A COMT main effect on eating disorder symptoms (EDI-2) was found – Val/Val homozygotes scored higher than Met/Met homozygotes on the Drive for Thinness and Body Dissatisfaction subscales. COMT x neuroticism and COMT x conscientiousness interactions on eating disorder symptoms were established, there was a gender effect on the results. A logistic regression showed that the Val/Val genotype predicts eating disorder diagnoses. The study contributes to understanding the genetic basis of eating disorders and has implications for future research – negative life events and genes regulating other catecholamines should be considered as a part of the analysis.

Keywords: COMT, COMT Val158Met, Catechol-O-Methyltransferase, eating disorders, *anorexia nervosa*, *bulimia nervosa*, ECPBHS

Sissejuhatus

Söömishäirete olemus

Söömishäired (SH) on rasked psühhiaatrilised häired, millega kaasuvad tihti teised psüühikahäired, füüsilised tüsistused ja psühhosotsiaalse funktsioneerimise häirumine. Häirete etioloogiasse panustavad nii bioloogilised, psühholoogilised kui ka sotsiokultuurilised faktorid (Yilmaz, Hardaway & Bulik, 2014). Söömishäireid iseloomustavad spetsiifilised neuropsühholoogilised mustrid (Collantoni jt, 2017; Treasure, Claudino & Zucker, 2010; Van den Eynde jt, 2011; Akkermann, 2010) ning ajukuvamismeetoditega on tõestatud, et patsientide neurotransmitterite regulatsioon erineb oluliselt tervetest indiviididest. Tuvastatud on dopaminergiliste ja serotonergiliste süsteemide suur roll häirete tekkes ja alalhoius ning dopamiinisüsteemile keskendub ka käesolev töö (Mikolajczyk, Grzywacz & Samochowiec, 2010).

Anorexia nervosa. *Anorexia nervosa* (AN) on söömishäire, mida iseloomustab patsientide madal kaal või kehamassiindeks (KMI). AN sümptomite hulka kuuluvad RHK-10 (Maailma Terviseorganisatsioon, 1992) järgi toidukoguste piiramine, hirm kaalutõusu ees või järjepidev kaalutõusu vältiv käitumine ning muundunud kehataju. AN diagnostiliste kriteeriumite hulka nõue, et patsientide kehamass peab olema alla 17,5. AN kaks alatüüpi on piirav ja väljutav (Akkermann, 2010). Yilmazi jt (2014) järgi esineb AN 0,3–0,9% kogu elanikkonnast ning 90% diagnoositutest on naissoost. Anamneesis on väga levinud, et üks söömishäire läheb üle teiseks, enam kui pooltel AN piirava alatüübiga diagnoositud patsientidest kujunevad ka väljutava alatüübi tunnused. Füüsiliste sümptomite hulka kuuluvad väsimus, puhitus, täiskõhutunne, amenorröa ning viljatus (Pomeroy, 2004). Häirete geneetilist alust tõendavates perekonna- ja kaksiku-uuringutes on leitud, et AN patsientide naissoost sugulastel on üksteist korda suurem tõenäosus diagnoos saada kui inimestel, kelle suguvõsas häiret ei esine (Strober, Freeman, Lamber, Diamond & Kaye, 2000). Eri uuringud hindavad AN päritavuseks 48–74% (Klump, Miller, Keel, McGue & Iacono, 2001; Kortegaard, Hoerder, Joergensen, Gillberg & Kyvik, 2001; Bulik jt, 2006).

Bulimia nervosa. *Bulimia nervosa* (BN) on söömishäire, millele on omased korduvad liigsöömise episoodid ning kaalutõusu korvavad käitumismallid, nagu esile kutsutud oksendamine, kõhulahtistite kasutamine, liigsöömiseepisoodide vaheline paastumine ning liigne trennitegemine (RHK-10). Yilmaz jt (2014) väidavad, et kui AN patsientide kaal on normi alapiiril isegi väljutava vormi puhul, siis inimesed, kel on diagnoositud BN, võivad olla ka tava- või ülekaalus, mis muudab häire diagnoosimise veel keerukamaks. Liigsöömishoogusid iseloomustab kontrolli kadu söömiskäitumise ning toidukoguste üle, meeolelu on kõikuv

(Herzog & Delinsky, 2001). BN levimus elu jooksul on 0,8–2,9% ning enamik haigeid on naised (Yilmaz jt, 2014). Kuna on näidatud, et inimestel, kellel on kas AN või BN diagnoosiga sugulane, on suurem eelsoodumus häire tekkeks, võib eeldada, et kahel söömishäirel on osaliselt kattuv geneetiline alus (Strober jt, 2000; Lilienfeld jt, 1998). BN päritavus on erinevate allikate järgi 55% ja 62% vahel (Kortegaard jt, 2001; Bulik jt, 2010; Bulik, Sullivan, Kendler, 1998).

COMT Val158Met polümorfism

1958. aastal avastatud katehhool-O-metüültransferaas (COMT) on oluline katehhoolühendite ainevahetust ja töötlust reguleeriv ensüüm (Chen jt, 2004). COMTil on kaks isoformi: lahustuv S-COMT ja membraanne MB-COMT (Chen jt, 2011). COMT geen asub 22q11 kromosoomil ning COMT 158. koodoni funktsionaalne polümorfismi kätkeb endas nukleotiidset G→A asendust; aminohappemuutuse käigus asendub valiin metioniiniga (rs4680) (Chen jt, 2004). Antud koodonis toimub asendus juhul, kui kodeeritud valk on membraanne (mitte lahustuv, siis asub polümorfism 108. koodonis) (Lotta jt 1995). COMT on ajus laialt esinev, kuid eriti suurt rolli omab valk prefrontaalkorteksi dopamiini regulatsioonis ja lagundamises (Chen jt, 2004).

COMT ensüüm katalüüsib katehhoolühendite tuuma metüülatsiooni ning selle substraadid on nii katehhoolamiinid (dopamiin, adrenaliin, noradrenaliin) kui ka näiteks Parkinsoni tõve ravis kasutatav L-dopa (Weinshilboum jt, 1999). Aminohappeasendus mõjutab COMT ensüümi termostabiilsust ja aktiivsust (Chen jt, 2011). Kõrgema COMT aktiivsuse tõttu on Val/Val homosügootidel võrreldes Met/Met homosügootidega madalamad presünaptilise dopamiini tasemed, dopamiini lagundatakse kiiremini. Heterosügootide dopamiinitasemed on kõrgemad kui Val-alleeli kandvate homosügootide omad ja madalamad kui Met-alleeli homosügootidel (Kurrikoff jt, 2018). Ensüümi Met-vorm on kolm kuni neli korda vähem aktiivne, mistõttu lagundatakse katehhoolamiine aeglasemalt ning prefrontaalekoore dopamiini tase tõuseb (Lehto, Akkermann, Parik, Veidebaum & Harro, 2013).

COMT Val158Met genotüübi seos söömishäiretega

Viimastel kümnenditel on SH neurobioloogia jõudsalt arenenud, tuvastatud on häirete patofüsioloogilised omadused (Veronese jt, 2015). AN ja BN patsientide afektiivsete ja kognitiivsete moonutuste selgitamisel mängib olulist rolli frontostriataalne dopaminergiline ringe, sest see juhtetee kontrollib eneseregulatsiooni ning operantset tingimist (Berner & Marsh, 2014; Kaye, 2008). Kuna dopamiin mõjutab söögiisu ja söömist, motoorikat, emotsionaalseid ja kognitiivseid protsesse, võib eeldada, et COMT Val158Met kui dopamiini töötlust reguleeriv

ensüüm omab olulist mõju ka SH kujunemisele (Collantoni jt, 2017). Ometi on COMT genotüübi ja SH seoseid hindavad uuringud on andnud vastuolulisi tulemusi.

Brandys jt 2012. aastal läbi viidud metaanalüüsis AN ja Val158Met polümorfismi vahelist seost ei leitud. Ka 2017. avaldatud Collantoni jt metaanalüüsis, mis võttis kokku 354 uuringu tulemused, leiti, et COMT genotüüp ei ole seotud ei AN ega BN fenotüübiga. Ometi on ka uuringuid, mis on polümorfismi ja SH vahel olulisi seoseid kirjeldanud. Frisch jt 2001. aastal ilmunud uuringus leiti, et Val/Val homosügoote oli AN patsientide seas märkimisväärselt rohkem kui kontrollgrupis, see genotüüp suurendab väidetavalt kaks korda AN kujunemise tõenäosust. Tulemusi kinnitasid 2005. aastal ka Michaelovsky jt, kelle valim moodustati sarnaselt Frischi jt algse uurimusega juudi päritolu neiudest. Neid tulemusi proovisid Euroopa valimi peal sarnase perekonna-trio meetodiga replikeerida Gabrovsek jt (2004). Tulemusi korrata ei õnnestunud ning autorite järgi on ebatõenäoline, et COMT genotüüp võiks olla AN riskifaktor. Mikolajczyk jt (2010) leidsid, et COMT Val158Met genotüübi ning häirunud söömiskäitumist hindava EDI alaskaalade vahel on oluline seos. Met/Met genotüübiga katseisikud said kõrgemaid skooore ebatõhususes, kõhnuseihaluses ja perfektsionismis, need seosed tulid selgelt esile AN diagnoosi puhul. Val/Val genotüüpi seostati vähese koostöövõimega ning madala enesejuhitavusega; need seosed tulid esile BN diagnoosiga. Frieling jt (2006) leidsid, et Met-alleeli kandjad said kõrgemaid skooore ebatõhususe, interotseptiivse teadlikkuse, impulsiregulatsiooni, buliimia ja küpsuse hirmu skaaladel. Seost buliimia alaskaala ja Met-alleeli vahel kinnitasid ka Donofry jt 2014. aasta tulemused: selle alleeli kandjad raporteerisid buliimia alaskaalal sümptomeid 87% sagedamini kui Val-alleeli homosügoodid. Autorid pakkusid välja, et COMT genotüübi mõju avaldub ainult teiste riskifaktorite (nt alanenud meeoleu) esinemise puhul, mistõttu üksnes genotüüp sümptomite kujunemise riski ei suurenda.

COMT Val158Met genotüübi seos isiksuseomadustega

Söömishäirete nagu ka teiste psüühikahäirete väljakujunemist ja kulgu mõjutavad isiksuseomadused (Widiger jt, 1999). Söömishäiretega patsiendid saavad kontrollgrupiga võrreldes kõrgemaid tulemusi neurootilisuse skaalal, seda kinnitavad mitmed uuringud, mis on läbi viidud nii naissoost tudengitest moodustatud valimitel (nt Brookings & Wilson, 1994), kliinilistel (Tasca jt, 2009) kui ka populatsioonipõhistel valimitel (Gual jt, 2002; Wade jt, 2000). Neurootilisus hõlmab endas kalduvust olla emotsionaalne, ülitundlik, ärev, murelik, tujukas ning alanenud meeoleluga (Costa & McCrae, 1985) ning katusermini alla kuuluvad mitmed tunnused, mida on varasemas kirjanduses ANi ja BNiga seostatud. Näiteks kirjeldatakse AN patsiente ärevate, obsessiivsete ja perfektsionistlikena, BN patsientidele on iseloomulik impulsiivne käitumine ning emotsionaalne ebastabiilsus (Akkermann, 2010), neid peetakse

teistest sõltuvaks ning tõrjumist kartvateks (Hayaki, Friedman, Whisman, Delinsky & Brownell, 2003)

Lisaks neurootilisusele on kontrollitud SH patsientide ekstravertsust, vähem on ilmunud uurimusi kolme ülejäänud suure viisiku isiksuseomaduse kohta. Antud töö kontekstis uuritakse ka meelegendlust, sest üldjoontes võib varasematele uuringutele toetudes väita, et liigsöömistüüpi häirete puhul on patsiendid on tervetest indiviididest vähem meelegendlad (Ghaderi ja Scott, 2000; Podar, Hannus & Allik, 1999; Podar, Jaanisk, Allik & Harro, 2007). Cassin ja von Ranson (2005) nagu ka Ashby, Kottman, ja Schoen (1998) seostavad söömishäirete sümptomeid eelkõige neurootilise perfektsionismiga: vigade pärast muretsetakse äärmiselt palju, soorituse kvaliteet tekitab ärevust. Siin väljendub see, et söömishäiretele omaste tunnuste kujunemisse panustavad nii meelegendlus kui ka neurootilisus: ühelt poolt on patsiendid kõrge negatiivse emotsionaalsusega ning ärevad, teisalt endale seotud eesmärkide täitmisel tihti väga järjekindlad (Tasca jt, 2009).

Kuigi võib eeldada, et kuna dopamiin panustab motivatsiooni, tasuootuse ja käitumismustrite (Ikemoto ja Panksepp, 1999) kujunemisse, on dopamiini lagundaval ensüümil isiksuseomaduste kujunemisel roll, ei ole teadlaste seas üksmeelt selle osas, milline on COMT Val158Met polümorfismi seos isiksuseomadustega. Mitmetes uurimustes ei ole polümorfismi ja isiksusejoonte vahel seoseid leitud. Näiteks Henderson jt (2000) uurimuses esindusliku populatsioonipõhise valimi peal COMT mõju isiksuseomadustele ei postuleerinud. Ishii jt (2007) uurimuses kontrolliti vastuolulisi tulemusi Jaapani valimil ning kinnitati varasemat: seoseid ei leitud. Autorid pakuvad välja, et COMT polümorfismi töömehhanism on keeruline ning üksühesed vastavused katehoolamiinide tasemeis, alleelide esinemises ja isiksuseomadustes on vähetõenäolised, dopaminergiline transmissioon on mitmetahuline. Sarnaseid tulemusi raporteerisid 2007. aastal ka näiteks Light jt.

Varasemates uuringutes on siiski kirjeldatud ka polümorfismi statistiliselt olulist mõju isiksuseomadustele. Eley jt (2003) uuringu tulemused näitasid, et kõrge neurootilisusega mehed Met-alleeli enamasti ei kannu, samas kui naistel on just Met-alleeli esinemine positiivselt neurootilisusega seotud. Autorid nentisid, et tulemused, mis varasema kirjandusega kooskõlas ei ole, võivad olla põhjustatud väikesest valimi suurusest. Hoth jt (2006) seadsid Eley jt 2003. aasta uurimuse kahtluse alla, sest autorid rakendasid uuenduslikku uurimismeetodit: esiteks kasutati neurootilisuse näitajat, mis põhines kaaslaste hinnangul, teiseks kaasati uurimusse ainult need katsealused, kelle neurootilisuse skoor oli kas väga kõrge või väga madal. Stein jt (2005) leidsid, et kuigi COMT võib olla seotud kõrge neurootilisuse ja madala ekstravertsusega, on oma roll efekti panustamisel ka teistel funktsionaalsetel polümorfismidel. Kõrge neurootismi seost Met-alleeliga kinnitasid poola valimil ka Pełka-Wysiecka jt (2012).

Samas täheldasid Perroud jt (2009) COMT Val158Met mõju vihakäitumisele: Val-alleeli kandjad kogesid rohkem vihaepisoode kui Met-alleeli kandjad. Taolist negatiivset emotsionaalsust võiks seostada taas neurootilisusega. Sarnaseid tendentse kirjeldasid ka Chen jt (2011), kes leidsid Hiina valimil, et Val/Val alleeli suhtes homosügootsed mehed saavad kõrgemaid skooore negatiivse emotsionaalsuse skaaladel. Lehto, Akkermanni, Pariku, Veidebaumi ja Harro 2013. aasta uurimuses täheldati ELIKTU vanema kohordi analüüsil, et Val/Val genotüüp naistel ennustas kõrgemat neurootilisust. Lisaks leiti antud uuringus, et COMT genotüübil on statistiliselt oluline peamõju meelekindluse skooridele: genotüübi mõju meelekindlusele suurenes ajaga ja heterosügootid olid meelekindlamad kui Val/Val või Met/Met genotüüpidega katseisikud.

Uurimistöö eesmärk

Varasema kirjanduse ülevaate analüüsimisel selgub, et uurimistulemusi COMT genotüübi seose kohta nii söömishäirete kui ka söömishäiretega seotud isiksuseomadustega on äärmiselt vastuolulisi. Uurimistöös otsitakse vastust küsimusele, kas esineb COMT Val158Met genotüübi peamõju EDI-2 küsimustikuga mõõdetud söömishäirete sümptomitele. Lisaks uuritakse, mis mehhanismide kaudu COMT potentsiaalselt EDI-2 skooore mõjutab. Nende eesmärkide saavutamiseks uuritakse töös COMT mõju söömishäiretega seotud isiksuseomadustele – neurootilisusele ja meelekindlusele – ning kehamassiindeksile, seoseid mudeldatakse ka koosmõjude uurimise kaudu. Uurimisküsimusele vastamisel on autori panus andmete süstematiseerimine, andmete töötlus ning tulemuste süntees.

Lähtuvalt uurimisküsimustest ning varasemast kirjandusest püstitatakse järgmised hüpoteesid.

1) COMT Val158Met genotüübil on oluline peamõju SH sümptomitele. Varasemate uuringute tulemused on vastuolulised, mis tõttu ei püstitata spetsiifilistele SH sümptomitele suunatud hüpoteesi. Hüpoteesi kontrollimisel eeldatakse, et COMT mõju EDI-2 alaskaalade on tugevam siis, kui hinnatakse Val/Val ja Met/Met homosügootide või Val/Val homosügootide ja Met-alleeli kandjate vahelisi erinevusi. Varasemates uurimustes on näidatud, et antud mõju ilmneb dominantse-retsessiivse geneetilise efekti mudelis – heterosügootide tulemused sarnanevad enam Met/Met homosügootide omadega ning gruppidevahelised erinevused on täheldatavad Met-alleeli kandjate ning Val-homosügootide võrdluses (söömishäirete kontekstis nt Brandys jt, 2012, alleele vaatlevad eraldi ka Mikolajczyk, Grzywacz ja Samochowiec, 2010).

2) Lisaks COMT Val158Met peamõjule SH sümptomitele, ilmneb polümorfismi mõju koosmõjus neurootilisuse ja meelekindlusega. Hüpoteesi püstitamisel toetuti varasemale

kirjandusele, kus täheldati dopamiini ainevahetust reguleerivate ensüümide mõju avaldumise kompleksust.

3) COMT Val158Met genotüübi peamõju SH sümptomitele ning neurootilisusele ja meelekindlusele erineb soo lõikes.

Hüpoteese kontrollitakse 18-aastastel ELIKTU uuringus osalejate andmetel. Antud vanusegrupp on söömishäirete uuringutes kriitilise tähtsusega: Sminki, Hoekeni ja Hoeki (2012) metaanalüüsist selgub, et häirete levimus on suurenenud just 15-19-aastaste naiste grupis (kasvanud levikut kirjeldavad ka Järv, Pennas & Akkermann (2010)). Lisaks on varasemas kirjanduses enam uuritud täiskasvanuid, laste ja noorte SH puudutavat kirjandust on vähe – 18-aastaste uurimine võimaldab kontrollida püstitatud hüpoteese ning tulemusi varasemate uurimustega seostada.

Kuigi ELIKTU valimil on uuritud COMT genotüübi seost isiksuseomadustega ja haridustaseme (Lehto jt, 2013) ning karjääriga (Kurrikoff jt, 2018), ei ole söömishäireid ega nendega seotud isiksuseomadusi sellel valimil varem mudeldatud.

Meetod

Valim

Uuritavateks olid Eesti Laste Isiksuse, Käitumise ja Tervise Uuringus (ELIKTU) osalejad. ELIKTU on 1998. algatatud longituuduuring, mis kasvas välja Euroopa Noorte Südameuuringust (ENSU). ELIKTU uuringu abil loodetakse leida vastuseid vaimse ja füüsilise tervise kujunemisega seotud küsimustele, uuritud on nii bioloogilisi markereid, isiksuseomadusi kui ka psühhopatoloogiat.

Käesolevas uurimistöös analüüsiti nii ELIKTU noorema kui ka vanema kohordi andmeid ELIKTU valimi moodustamise ja andmelainete kohta saab infot uuringu veebilehelt (<http://www.ecpbhs.ee/>). Töös uuriti noorema kohordi 2007/2008 aastal ($N = 454$) ning vanema kohordi 2001/2002 aastal kogutud andmeid ($N = 479$). (Harro, Kiive, Orav & Veidenbaum, 2015), kui osalejad olid 18-aastased.

Lisaks kohordipõhisele võrdlusele teostati kõik kohortidel läbi viidud analüüsid ka kahe kohordi liitmisel saadud valimil. Taolise lähenemise kasuks otsustati, sest kohortide andmestikes on olulisi erinevusi ning ühisanalüüs võimaldab hinnata, millised on seosed, mis esinevad kohortide eripäradest sõltumatult.

Mõõtevahendid

EDI-2. Söömishäire sümptomite hindamiseks kasutati Eating Disorder Inventory 2 (EDI-2, Garner, 1991) kolme alaskaalat: „köhnuseihalus“, „kehaga rahulolematuus“ ja „buliimia“.

Esimene alaskaala hindab kehakaaluga hõivatust ning muret toitumise pärast. Kehaga rahulolematuse alaskaalal on küsimused „probleemsete“ kehaosadega rahulolu kohta (kõht, puusad, reied), buliimia skaalal hinnatakse kalduvust mõelda liigsöömishoogudest ning seda, kui tihti taolised kontrollimatud söömissööstud esinevad. Kuigi kolme kirjeldatud alaskaala reliaablust hinnatakse üldiselt heaks (Garner, Olmstead & Polivy, 1983; Hurley, Palmer & Stretch, 1990), on võimalik täheldada, et reliaablus on meeste hulgas madalam (Spillane, Boerner, Anderson & Smith, 2004)

NEO-PI-R ja EPIP-NEO. Isiksuseomaduste hindamiseks kasutati NEO-PI-R (Costa, 1992) ja EPIP-NEO (Mõttus, Pullmann ja Allik, 2006) mõõtvahendeid. Mõlemad küsimustikud hindavad viiefaktorilisest mudelist lähtuvalt neurootilisust, ekstravertsust, avatust kogemusele, sotsiaalsust ja meelekindlust. Mõõteinstrumentid on heade psühhomeetriseliste näitajatega – eestistatud NEO-PI-Ri kõigi alaskaalade sisereliaabluskoeffitsient oli $\alpha > 0,87$ (Kallasmaa, Allik, Realo & McCrae, 2000). Semantiliselt lihtsama EPIP-NEO küsimustiku sisereliaabluskoeffitsient oli $\alpha > 0,89$ (Mõttus, Pullmann & Allik, 2006).

Kõik eelmainitud küsimustikud viidi läbi laboritingimustes.

Kehamassiindeks. KMI arvutati mõlema kohordi uuringulainetes osalejate pikkuse ja kaalu kaudu (valem kg/m^2).

Söömishäired. Diagnoosimaks vaimse tervise häireid viidi läbi rahvusvaheline MINI neuropsühhiaatiline intervjuu (Sheehan jt, 1994). Käesoleva uurimistöö kontekstis on oluline see, kas uuritaval oli elupuhune diagnoos või ei (binaarse muutujana), väikese kliinilise valimi tõttu ei eristata analüüsides erinevaid söömishäireid.

COMT Val158Met genotüüpiseerimine

DNA eraldati venoossest verest QIAmp DNA Midi (Qiagen, Hilden, Saksamaa) komplekti abil. Genotüüpimisel viidi reaajas läbi polümeraasi ahelreaktsioon (RT-PCR), kasutati TaqMani üksiknukleotiidi polümorfismide jaoks eeldisainitud praimerite ja fluorestseeruvate markeritega genotüüpiseerimiskomplekti (Applied Biosystems; Foster City, California, Ameerika Ühendriigid). Ahelreaktsiooni komponendid ja lõplikud kontsentratsioonid olid järgmised: 1:5 5 x HOT FIREPol Probe qPCR Mix Plus reaktsioonisegu (SolisBiodyne) ja 1:20 80 x TaqMan Primers Probe (F 50 -CCCAGCGGATGGTGGAT-30; R 50 -CAGGCATGCACACCTTGTC-30; Reporter 1-TTCGCTGGCATGAAG (VIC); Reporter 2-TCGCTGGCGTGAAG (FAM)). Reaktsioonisegu mahuks oli 20 μl , matriitsDNAd sisaldas segu 10-50 ng. Reaktsioonid viidi läbi ABI 7500 reaalaja ahelreaktsiooni seadme abil. Võimendamine toimus etappides: esimene samm oli denaturalisatsioon (95°C juures 15 minutit), järgnesid 40 95° juures läbi viidud 15-sekundilist ning 60°C läbi viidud 1-minutilist tsüklit.

Reaktsioonid viidi läbi koos kontrollproovidega ning lahknevusi ei leitud. Genotüüpimise kirjeldamisel lähtuti Lehto jt (2013) artiklist.

Andmeanalüüs

Andmestikus oli puuduvaid väärtusi ning selleks, et olemasolevaid andmeid maksimaalselt kasutada ning uuritavat valimit suuremana hoida, kasutati *pairwise deletion* meetodit – analüüsist arvati välja ainult nende inimeste tulemused, kelle konkreetsetes analüüsis vaadeldavad testitulemused puudusid.

Töös kasutati analüüside läbiviimiseks lisaks genotüüpide vahelisele (Val/Val, Val/Met, Met/Met) ning homosügootide vahelisele (Val/Val, Met/Met) võrdlusele ka Val/Val homosügootide ja Met-alleeli kandjate võrdlust (genotüübid Met/Met ja Val/Met).

Genotüüpidevaheliste erinevuste võrdlemiseks EDI-2 alaskaalade skoorides kasutati Kurskal-Wallise H ja Mann-Whitney U teste, sest gruppide lõikes ei olnud EDI-2 alaskaalade skoorid normaaljaotuslikud. Mitteparameetrilisi teste kasutati ka koguvalimi KMI ja genotüübi alaskaalade seoste uurimisel. Keskmiste võrdlemise testidena kasutati ühesuunalist dispersioonianalüüsi (ANOVA) ja parameetrilist t-testi siis, kui andmed olid gruppide lõikes normaaljaotuslikud. Normaaljaotuslikult jaotusid meeste KMId genotüübi lõikes (vanem kohort). Ka COMT genotüübi peamõju neurootilisuse ja meelekindluse skooridele (mõlemas kohordis) hinnati parameetriliste testidega. Normaaljaotuse hindamisel lähtuti asümmeetriakordaja ja ekstsessi väärtustest (normaaljaotuslik -1...1).

Võimalike koosmõjude uurimiseks kasutati faktoriaalset ANOVAt. Kuna nende analüüside läbiviimise eeldus on, et sõltumatu muutuja on jagatud gruppidesse, kategoriseeriti nii neurootilisuse ja meelekindluse skoorid kui ka KMI kolme gruppi: madal, keskmine, kõrge. Selleks, et jaotus peegeldaks antud valimit, valiti gruppide loomise aluseks protsentiilid (alla 33. protsentiili, 33. ja 67. protsentiili vahel, üle 67. protsentiili). Taolised grupid loodi nii koguvalimi jaoks kui ka eraldi soo lõikes, et naiste ja meeste vahelised erinevused analüüsides esile tuleks.

Selleks et hinnata, kui suurt rolli mängivad söömishäire diagnoosi ennustamisel isiksuseomadused, genotüüp, KMI ja nende muutujate interaktsioonid, viidi läbi logistiline regressioon. Analüüsi kaasati kaks kohorti, SH elupuhust diagnoosi hinnati binaarse muutujana (jah/ei). Kuna vanemas ja nooremas kohordis mõõdeti isiksuseomadusi eri küsimustikega, kasutati logistilises regressioonis standardiseeritud z-skoore. Tulemused on raporteeritud šansside suhtena (OR) koos usalduspiiridega, lisaks tuuakse välja Wald-statistik ja standardviga. Üksikprediktori seletusvõime kirjeldamiseks esitatatakse tulemustes Nagelkerke R^2 ning kogumudeli seletusvõime kirjeldamiseks Coxi-Snelli ja Nagelkerke R^2 vahemik.

Töös on p -väärtused raporteeritud kahepoolsetena ning statistilise olulisuse nivooks on $p < 0,05$. Kõik tulemused on raporteeritud kahe komakoha täpsusega, välja arvatud juhul, kui statistilise olulisuse p -statistik nõuab kolme komakohaga esitamise täpsust. Andmete analüüsimiseks kasutati statistika tarkvara IBM SPSS Statistics versiooni 25.0.

Uuringu eetiline külg

Uurimistöös kasutati ELIKTU noorema ja vanema kohordi andmeid, ELIKTU uuringu kõikide andmekogumislainete puhul oli tagatud, et osalejate andmed on konfidentsiaalsed, osalemine oli vabatahtlik ning osalejad olid allkirjastanud informeeritud nõusoleku vormi. Uuring oli heaks kiidetud Tartu Ülikooli Inimuuringute Eetika Komitee poolt.

Tulemused

COMT Val158Met genotüüpidevahelised erinevused EDI-2 alaskaalade skoorides

Noorem kohort. COMT Val158Met genotüüpide (Val/Val, Val/Met ja Met/Met) löikes koguvalimis EDI-2 alaskaalade skoorides erinevusi ei olnud. Met/Met ja Val/Val homosügootide EDI-II alaskaalade skooride võrdlemisel selgus, et Val-homosügootide skoorid ($Mdn = 5$) olid kehaga rahulolematuse skaalal statistiliselt oluliselt kõrgemad kui Met-homosügootide ($Mdn = 3$) omad, $U = 4030$, $p = 0,03$, $r = -0,16$. Val-homosügootide skoorid ($Mdn = 2$) olid statistiliselt oluliselt kõrgemad kui Met-homosügootide skoorid ($Mdn = 1$), $U = 4191,5$, $p = 0,04$, $r = -0,14$ ka kõhnuseihaluse skaalal. Buliimia alaskaalal statistiliselt olulisi erinevusi ei olnud. Ka Val/Val homosügootide ja Met-alleeli kandjate võrdlus andis sarnased tulemused: Val-homosügootide skoorid ($Mdn = 5$) olid kehaga rahulolematuse skaalal kõrgemad kui Met-alleeli kandjate ($Mdn = 4$) omad, $U = 12763,5$, $p = 0,03$, $r = -0,10$. Buliimia ja kõhnuseihaluse alaskaaladel COMT peamõju ei olnud.

Meeste puhul kolme genotüübi löikes (Val/Val, Val/Met, Met/Met) EDI-2 alaskaalade skoorides statistiliselt olulisi erinevusi ei olnud. Seda, et Val/Val genotüübiga osalejate skoorid olid kõrgemad kui teiste genotüübigruppide omad, kinnitas homosügootide võrdluses – kehaga rahulolematuse skaalal ilmnes tendents $p = 0,06$, samasugune tulemus saadi Val-homosügootide ja Met-alleeli kandjate skooride kõrvutamisel ($p = 0,06$). Naistel COMT peamõju EDI-2 skooridele ei täheldatud.

Vanem kohort. Koguvalimis COMT Val158Met peamõju EDI-2 alaskaalade skooridele ei leitud, ent statistiliselt olulised tulemused leiti soopõhiselt.

Meestel olid kolme genotüübi vahel erinevused kehaga rahulolematuse ($\chi^2(2) = 10,52$, $p = 0,005$) ja kõhnuseihaluse ($\chi^2(2) = 6,07$, $p = 0,05$) alaskaaladel, buliimia alaskaalale COMT peamõju ei olnud. Val/Val homosügootide skoorid olid kõrgemad kui Met/Met homosügootide omad nii buliimia (Val/Val: $Mdn = 2$, Met/Met: $Mdn = 0$, $U = 450,5$, $p = 0,03$, $r = -0,25$) kui ka

kõhnuseihaluse skaalal (Val/Val: $Mdn = 2$, Met/Met: $Mdn = 0$, $U = 462,5$, $p = 0,03$, $r = -0,26$), kehaga rahulolematuse skaalal statistiliselt olulisi tulemusi ei leitud. Val/Val-homosügootide ja Met-alleeli kandjate vahel ilmnis tendents seose suunas üksnes buliimia alaskaalal, $p = 0,06$. Naistel ühegi genotüübigrupi võrdluses COMT peamõju EDI-2 alaskaalade skooridele ei olnud. Kõiki statistiliselt olulisi COMT Val158Met peamõjusid EDI-2 alaskaaladele kujutab Lisas 1 esitatud tabel 5.

COMT Val158Met genotüübi seos KMIga

Noorem kohort. Koguvälimis (naised ja mehed) ei olnud genotüüpidevahelised erinevused KMIs statistiliselt olulised, ent statistiliselt olulised erinevused leiti soo põhiselt.

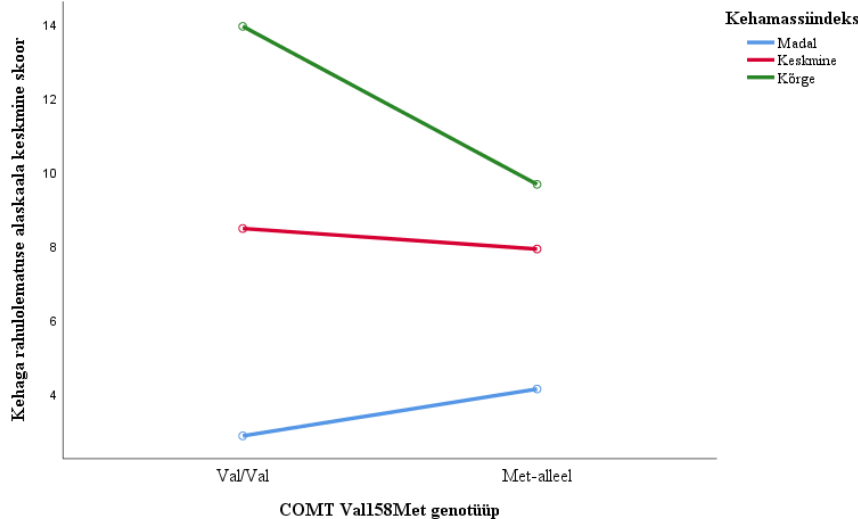
Meestest Val-homosügootide ($Mdn = 23,68$) KMI oli statistiliselt oluliselt kõrgem kui Met-homosügootidel ($Mdn = 21,89$), $U = 648$, $p = 0,04$, $r = -0,22$. Kui Val/Val homosügootide ($Mdn = 23,68$) võrreldi Met-alleeli kandjatega ($Mdn = 21,56$), leiti samuti seos, $U = 1866$, $p = 0,02$, $r = -0,17$. Kolme genotüübi (Val/Val, Val/Met, Met/Met) võrdluses meeste tulemused statistiliselt oluliselt ei erinenud. Naiste KMIs statistiliselt olulisi erinevusi genotüüpide ega homosügootide vahel ei olnud.

Vanem kohort. Ei koguvälimis ega ka sugude lõikes ei tuvastatud COMT Val158Met peamõju KMIle.

COMT Val158Met genotüübi ja KMI koosmõju EDI-2 skooridele

Noorem kohort. Ei koguvälimis ega ka meestel ei saanud COMT Val158Met x KMI koosmõju EDI-2 alaskaalade skooridele täheldada.

Naiste puhul tuvastati KMI x COMT koosmõju kehaga rahulolematuse skaalale statistilise olulisusega $p = 0,06$ siis, kui võrreldi Val/Val homosügootide Met-alleeli kandjatega ($N = 221$). Tulemusi kujutab joonis 1. Teisi statistiliselt olulisi koosmõjusid ei leitud.



Joonis 1. Naiste KMI ja COMT Val158Met genotüübi (Val/Val vs Met-alleeli) koosmõju EDI-2 kehaga rahulolematuse alaskaalale nooremas kohordis

Vanem kohort. Vanema kohordi koguvalimis (naised ja mehed koos) KMI ja COMT genotüübi koosmõju EDI-2 alaskaalade skooridele ei leitud. Statistiliselt olulisi koosmõjusid ei tuvastatud ka siis, kui mehi ja naisi analüüsiti eraldi.

COMT Val158Met genotüübi ja neurootilisuse koosmõju EDI-2 skooridele

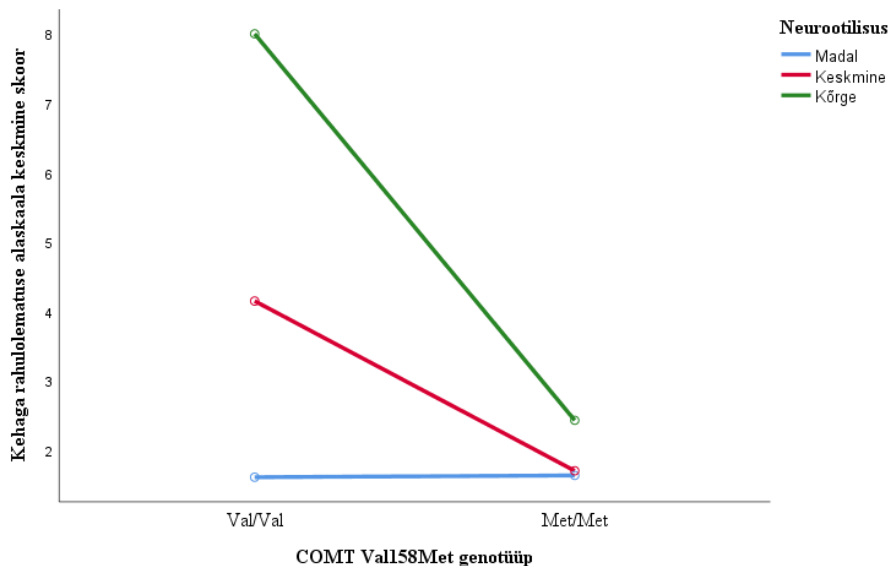
Noorem kohort. Esmalt kontrolliti COMT peamõju neurootilisuse skooridele: statistiliselt olulisi mõjusid ei leitud ei koguvalimil ega sugude lõikes.

Statistiliselt olulisi COMT Val158Met x neurootilisuse koosmõjusid EDI-2 alaskaaladele ei leitud ei koguvalimis ega ka meeste seas. Naistel tuvastati kõhnuseihaluse alaskaala skooride puhul COMT Val158Met (kolm genotüüpi) x neurootilisus tendents seose suunas, $p = 0,06$. Sarnased tulemused andis ka Val/Val ja Met/Met homosügootide ($N = 114$, $F(2) = 3,84$, $p = 0,02$) ning Val-homosügootide ja Met-alleeli kandjate võrdlus ($N = 246$, $F(2) = 3,06$, $p = 0,05$). Tulemusi kujutab joonis 2.

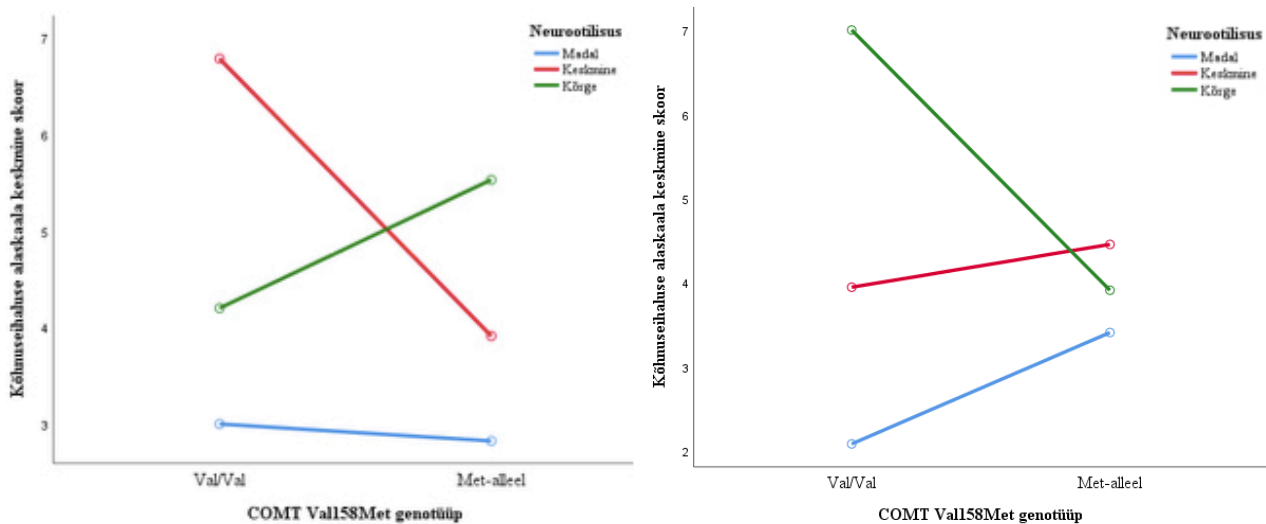
Vanem kohort. Kui koguvalim ($N = 381$) oli jagatud COMT genotüübi alusel kolme gruppi (Val/Val, Val/Met, Met/Met), oli võimalik täheldada COMT x neurootilisus koosmõju EDI-2 kõhnuseihaluse skaalale ($F(4) = 2,94$, $p = 0,02$). Efekt ilmnes ka siis, kui analüüsis olid Val/Val homosügootid ja Met-alleeli kandjad ($F(2) = 3,76$, $p = 0,02$). Ühelegi teisele EDI-2 alaskaalale statistiliselt olulist koosmõju ei esinenud.

Meeste ($N = 72$) analüüsimisel ilmnes COMT (Val/Val homosügootid, Met/Met homosügootid) x neurootilisus koosmõju kehaga rahulolematuse alaskaalale, $F(2) = 3,9$, $p = 0,03$. Tulemusi kujutab joonis 3. Naiste ($N = 235$) skooride analüüsidest ilmnes neurootilisus x

COMT Val158Met koosmõju kõhnuseihaluse alaskaalale ($F(2) = 3,545$, $p = 0,03$), kui genotüübigrupid olid moodustatud Met-alleeli kandmise järgi. Tulemusi kujutab joonis 4. Statistiliselt oluline neurootilisus x COMT koosmõju esines ka buliimia skaalale ($N = 233$, Val/Val, Met-alleeli kandjad), $F(2) = 3,25$, $p = 0,04$. Tulemusi kujutab joonis 5.

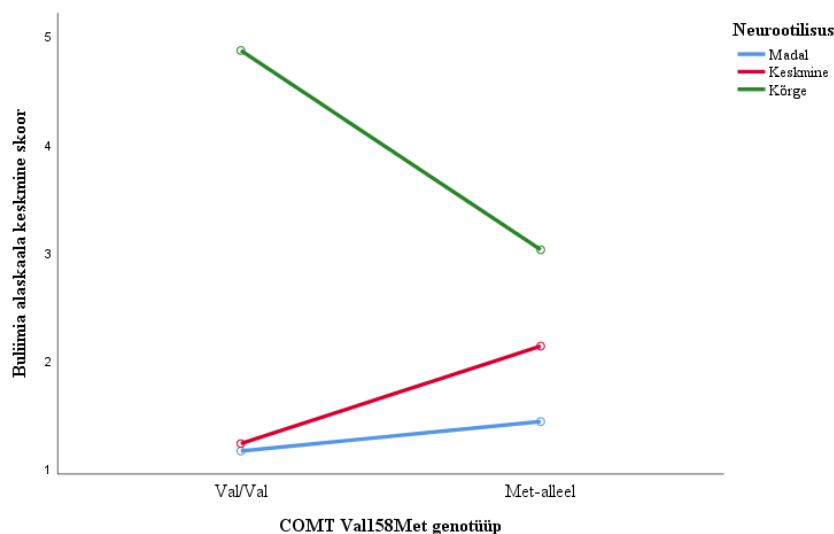


Joonis 3. Meeste neurootilisuse ja COMT Val158Met genotüübi (Val/Val vs Met/Met) koosmõju EDI-2 kehaga rahulolematuse skaalale vanemas kohordis



Joonis 2. Naiste neurootilisuse ja COMT Val158Met genotüübi (Val/Val vs Met-alleel) koosmõju EDI-2 kõhnuseihaluse skaalale nooremas kohordis

Joonis 4. Naiste neurootilisuse ja COMT Val158Met genotüübi (Val/Val vs Met-alleel) koosmõju EDI-2 kõhnuseihaluse skaalale vanemas kohordis



Joonis 5. Naiste neurootilisuse ja COMT Val158Met genotüübi (Val/Val vs Met-alleel) koosmõju EDI-2 buliimia skaalale vanemas kohordis

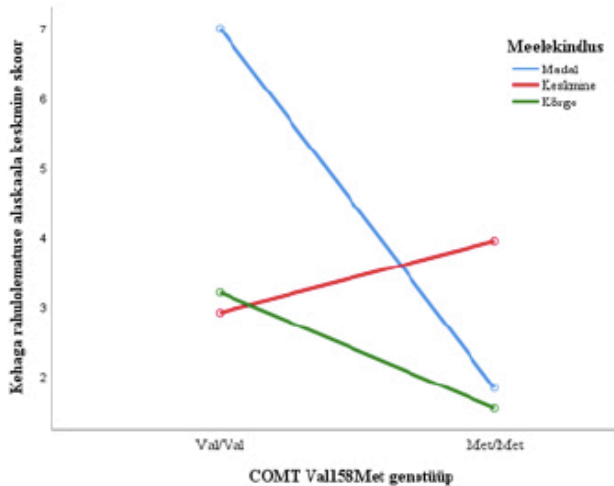
COMT Val158Met genotüübi ja meelekindluse koosmõju EDI-2 skooridele

Noorem kohort. Meelekindluse skoorid ei erinenud statistiliselt oluliselt genotüüpide vahel. Statistiliselt olulist COMT Val158Met peamõju EDI-2 skooridele ei tuvastatud ka sugude lõikes.

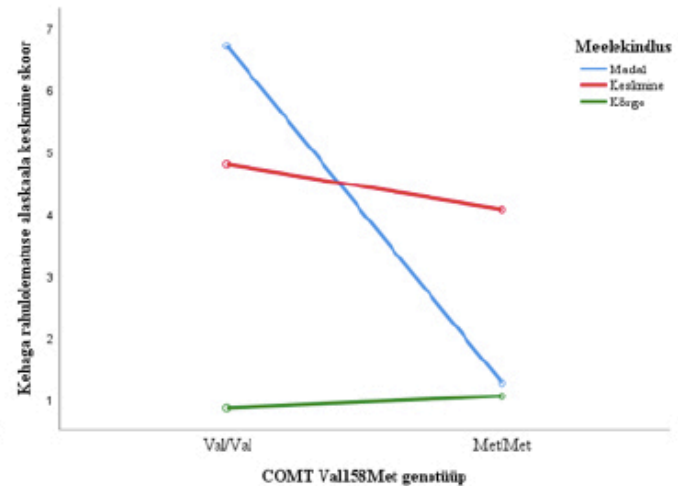
Meeste analüüsimisel ($N = 83$) (Val/Val vs Met/Met homosügootid) täheldati COMT x meelekindlus koosmõju kehaga rahulolematuse alaskaala skooridele, $F(2) = 3,1$, $p = 0,05$. Tulemusi kujutab joonis 6. Teiste alaskaalade skooridele statistiliselt olulisi koosmõjusid ei esinenud. Naistel andmete analüüsimisel COMT x meelekindlus koosmõju ühegi EDI-2 alaskaala skooridele ei leitud.

Vanem kohort. Koguvalimil COMT peamõju meelekindluse skooridele ei täheldatud. Statistiliselt olulisi erinevusi genotüübigruppide vahel ei ilmnenud ei meestel ega naistel.

Soopõhiste erinevuste kontrollimisel leiti, et homosügootide võrdluses esineb meestel ($N = 72$) statistiliselt oluline COMT (Val/Val, Met/Met) x meelekindlus koosmõju kehaga rahulolematuse alaskaala skoorile, $F(2) = 4,3$, $p = 0,02$. Tulemusi kujutab joonis 7. Teistele alaskaaladele koosmõjusid ei olnud. Naistel ($N = 233$) esines COMT x meelekindlus koosmõju EDI-2 buliimia alaskaala skooridele: kui analüüsis olid kõik kolm genotüüpi, siis $p = 0,02$ ($F(2) = 3$), kui võrreldi Val/Val homosügootide ja Met-alleeli kandjaid, siis $p = 0,02$ ($F(2) = 3,78$).



Joonis 6. Meeste meelekindluse ja COMT Val158Met genotüübi (Val/Val vs Met/Met) koosmõju EDI-2 kehaga rahulolematuse skaala skooridele nooremas kohordis



Joonis 7. Meeste meelekindluse ja COMT Val158Met genotüübi (Val/Val vs Met/Met) koosmõju EDI-2 kehaga rahulolematuse skaala skooridele vanemas kohordis

Vanem ja noorem kohort koos

Mann-Whitney U testid näitasid, et koguvalimis on Val/Val homosügootide kehaga rahulolematuse skoorid ($Mdn = 5$) kõrgemad kui Met/Met homosügootide omad ($Mdn = 3$). Lisaks näitasid testid, et Val/Val homosügootide ($Mdn = 3$) kõhnuseihaluse skoorid on statistiliselt oluliselt kõrgemad kui Met/Met homosügootide omad ($Mdn = 1$). Sarnased tulemused andsid ka soopõhised analüüsid. Tulemused on esitatud Lisas 2 koondtabelis 6.

Isiksuseomadused ja COMT Val158Met genotüüp kui söömishäire ennustaja

Kirjeldav statistika. Nooremas kohordis käesoleval hetkel AN diagnoosi ühelgi osalejatest ei olnud, haigust oli elu jooksul põdenud 6 inimest (1,1%). BN diagnoosi oli elu jooksul saanud 14 inimest (3,3%), käesolevalt oli BN 4 inimesel (0,9%). Kõik diagnoosiga osalejad olid naised, kelle hulgas esines AN 2,5%, BN 5,9% elu jooksul. Kokku esines SH naiste hulgas 7,1% uuringus osalenutest. Vanemas kohordis oli elu jooksul söömishäireid põdenuid 18 (2,7%). Elupuhust ANi esines 10 inimesel (1,5%), BNi 6 (0,9%), liigsöömishäiret 2 inimesel (0,3%). Naiste hulgas esines AN 3,2%, BN 1,9% ja BED 0,6%, kokku oli SH 6,2% osalejatest. Kahe kohordi peale kokku esines söömishäireid 35 inimesel - 2,9% koguvalimist, naistest 5,6%. Mõlema kohordi ning liidetud kohortide genotüübilist jaotust kirjeldab tabel 1.

Tabel 1.

ELIKTU noorema ja vanema kohordi genotüübiline jaotus.

	Val/Val	Val/Met	Met/Met
<i>N</i> (%) Noorem kohort	110 (20,1%)	283 (51,6%)	155 (28,3%)
<i>N</i> (%) Vanem kohort	130 (19,9%)	338 (51,8%)	185 (28,3%)
<i>N</i> (%) Söömishäirega, NK	7 (41,2%)	7 (41,2%)	3 (17,8%)
<i>N</i> (%) Söömishäirega, VK	7 (38,9%)	9 (50%)	2 (11,1%)
<i>N</i> (%) NK + VK	240 (20%)	621 (51,7%)	340 (28,3%)
<i>N</i> (%) Söömishäirega, NK + VK	14 (40%)	16 (45,7%)	5 (14,3%)

Märkus. NK = noorem kohort, VK = vanem kohort

Logistiline regressioon. Tabelis 2 on esitatud kahe kohordi liitmisel loodud valimil läbi viidud logistiline regressioon. Valimisse kaasati vaid naised. Üksikanalüüsidest statistiliselt olulised ennustavad muutujad lisati kompleksanalüüsi, et kindlaks teha, kas muutujad on olulised ka sellises mudelis, mida kirjeldavad tabelid 3 ja 4.

Tabel 2.

Neurootilisus, meelekindlus, kõhnuseihalus, kehaga rahulolematuus, KMI, COMT Val158Met genotüüp ja nende koosmõjud kui SH ennustajad (üksikanalüüsid)

Prediktor	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald	<i>p</i>	<i>OR</i>	Nagelkerke R ²
Neurootilisus	0,76	0,19	15,78	<0,001	2,14	0,10
Meelekindlus	-0,06	0,20	0,09	0,77	0,94	0,001
COMT (Val/Val, Met/Met)	1,38	0,54	6,54	0,01	4,00	0,07
COMT (Val/Val, Met-alleel)	1,00	0,36	7,60	0,01	2,7	0,03
KMI	0,08	0,05	2,62	0,11	1,08	0,02
COMT (Val/Val, Met/Met) x neurootilisus	0,70	0,3	5,34	0,02	2,00	0,06
COMT (Val/Val, Met-alleel) x neurootilisus	0,68	0,28	6,0	0,01	1,96	0,03
COMT (Val/Val, Met/Met) x KMI	0,06	0,03	5,79	0,02	1,06	0,08
COMT (Val/Val, Met-alleel) x KMI	0,05	0,02	6,74	0,009	1,05	0,04

COMT (Val/Val, Met/Met) x neurootilisus x kõhnuseihalus	0,09	0,03	9,57	0,002	1,09	0,12
COMT (Val/Val, Met-alleel) x neurootilisus x kõhnuseihalus	0,09	0,03	10,84	0,001	1,09	0,07
COMT (Val/Val, Met/Met) x neurootilisus x kehaga rahulolematus	0,04	0,02	6,56	0,01	1,05	0,07
COMT (Val/Val, Met-alleel) x neurootilisus x kehaga rahulolematus	0,05	0,02	7,64	0,006	1,5	0,04
KMI x neurootilisus	0,04	0,01	14,58	<0,001	1,04	0,10
COMT (Val/Val, Met/Met) x meelegendlus	-0,11	0,17	0,39	0,53	0,90	0,005
COMT (Val/Val, Met-alleel) x meelegendlus	-0,26	0,45	0,35	0,55	0,77	0,002

Märkus. Statistiliselt olulised tulemused on esitatud rasvases kirjas.

Tabel 3.

Neurootilisus, KMI, kehaga rahulolematus, kõhnuseihalus, COMT Val158Met genotüüp (Val/Val vs Met-alleel) ja nende koosmõjud kui SH ennustajad (kompleksanalüüs)

Prediktor	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald	<i>p</i>	<i>OR</i>
Neurootilisus	-0,44	1,36	0,1	0,75	0,65
COMT (Val/Val, Met-alleel)	1,27	2,19	0,34	0,56	3,58
COMT (Val/Val, Met-alleel) x neurootilisus	-0,9	0,62	2,06	0,15	0,41
COMT (Val/Val, Met-alleel) x KMI	-0,002	0,01	0,001	0,98	1,00
COMT (Val/Val, Met-alleel) x neurootilisus x kehaga rahulolematus	-0,02	0,06	0,14	0,71	0,98
COMT (Val/Val, Met-alleel) x neurootilisus x kõhnuseihalus	0,08	0,06	1,71	0,19	1,09
Neurootilisus x KMI	0,09	0,06	2,06	0,15	1,09

Kompleksanalüüsi sisestatuna ei olnud ükski muutuja eraldivõetuna statistiliselt oluline, ent statistiliselt oluline oli kogumudel ($p < 0,01$). Ilma genotüübita analüüsi ning COMT-i kaasava analüüsi kirjelduvõime ei erinenud, ent seletuslik jõud tõusis siis, kui lisati COMT x neurootilisus x kõhnuseihalus ja COMT x neurootilisus x kehaga rahulolematus koosmõjud.

Ilma EDI-2 alaskaalade skooore puudutavate koosmõjudeta selgitas mudel 5,5–14,8% sõltuva muutuja koguvarieeruvusest, koos nende ennustajatega 6,3–16,6%.

Tabel 4.

Neurootilisus, KMI, kehaga rahulolematuse, kõhnuseihaluse, COMT Val158Met genotüüp (Val/Val vs Met/Met) ja nende koosmõjud kui SH ennustajad (kompleksanalüüs)

Prediktor	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald	<i>p</i>	<i>OR</i>
Neurootilisus	-0,58	1,8	0,1	0,75	0,56
COMT (Val/Val, Met/Met)	1,95	2,4	0,66	0,42	7,06
COMT (Val/Val, Met/Met) x neurootilisus	-0,7	0,95	0,55	0,46	0,5
COMT (Val/Val, Met/Met) x KMI	-0,001	0,1	<0,001	0,99	1,00
COMT (Val/Val, Met/Met) x neurootilisus x kõhnuseihalus	0,08	0,06	1,72	0,19	1,09
COMT (Val/Val, Met/Met) x neurootilisus x kehaga rahulolematuse	-0,02	0,06	0,13	0,72	0,98
Neurootilisus x KMI	0,06	0,08	0,59	0,44	1,06

Kuigi kompleksanalüüsi sisestatuna ei olnud ükski muutuja eraldivõetuna statistiliselt oluline, oli oluline kogumudel, $p = 0,01$. Kui ainult neurootilisuse ja neurootilisus x KMI koosmõju puhul oli seletusprotsent 4–11%, siis mudeli kirjeldusvõime suurenes oluliselt siis, kui lisati COMT Val158Met homosügootid mudelisse (5,2–13,3%). Seletusvõime suurenes veelgi, kui ennustajana lisati COMT x neurootilisus (6–15,2%). Mudeli kirjeldusvõime tõusis (8,4–20,8%) ka nende koosmõjude lisamisel, mis kaasasid EDI-2 alaskaalade kõhnuseihaluse ja kehaga rahulolematuse skoorid.

Arutelu

Uurimistöö eesmärk oli analüüsida mehhanismi, mille kaudu COMT Val158Met genotüüp võiks söömishäirete sümptomite ning SH diagnoosiga seotud olla. Üldjoontes täideti püstitatud eesmärk. Kuna läbi viidud analüüsi oli väga palju ning analüüsiti ka soopõhiseid erinevusi, väärrib leitu eraldi mõtestamist.

Esimene hüpotees, mille järgi COMT Val158Met genotüübil on oluline peamõju EDI-2 skooride kujunemisele, leidis kinnitust. Töös leiti, et Val/Val homosügootidel esineb rohkem SH sümptomeid kui teistel genotüübigruppidel. Erinevusi täheldati kõigi EDI-2 alaskaalade skoorides, kuid mõnevõrra tugevamad seosed leiti kehaga rahulolematuse ja kõhnuseihaluse

sümptomite puhul. Selliseid tulemusi täheldati noorema kohordis koguvalimil ja meestel, vanemas kohordis ainult meestel ning liidetud kohortidel nii koguvalimis kui ka soopõhiselt. Seda, et Val/Val homosügootidel esines enam buliimia sümptomeid, näitasid noorema kohordi meeste analüüs ja liidetud kohortide analüüs. Varasemastes uurimustes on seostatud erinevate söömishäirete sümptomitega just Met-alleeli, näiteks Frieling jt (2006) leidsid, et Met/Met homosügootidel esineb rohkem buliimia sümptomeid ning Mikolajczyk jt (2010) kinnitasid, et madalama aktiivsusega alleeli suhtes homosügootsed uuritavad saavad kõrgemaid skooore kõhnuseihaluse ja perfektsionismi sümptomeid hindavatel skaaladel. Varasemast hälbivaid tulemusi võiks selgitada sellega, et alleelne aheldatus on varieeruv ja tasakaalutu (*linkage disequilibrium*) – kuna uuringutes on peetud riskigenotüübiks nii Met-homosügoot kui ka Val-homosügoot, võib esineda mittejuhuslik assotsiatsioon eri lookustes alleelide vahel (Frisch, 2001). Bray (2003) toob ka välja, et eri haplotüübid mõjutavad COMT Val158Met polümorfismi ekspresseerumist – genotüüpi oleks oluline uurida koosmõjus teiste geenivariantidega. Üks võimalik põhjus, miks Val/Val genotüüp võib olla sümptomite kujunemisel riskigrupiks, on see, et kõrgema ensümaatilise aktiivsusega genotüüpi seostatakse kehvema kognitiivse võimekusega (de Frias jt, 2005). Seega võib dopamiini defitsiit tähendada, et inimesed on vähem enesekriitilised ega suuda oma sümptomite üle reflekteerimisel käitumist muuta. Lisaks on näidatud (Small, Jones-Gotman & Dagher, 2003), et dopamiini käive dorsaalses striatumis on positiivses korrelatsioonis söömisest saadava rahulolutundega – kui Val-homosügootidel on dopamiini vähem, ei tunta söömisest ka mõnu. Sellised tulemused võiksid panustada just liigsöömissümptomitega SH ja Val/Val genotüübi seose mõistmisesse.

Uurimistöös viidi läbi logistiline regressioon, mis võimaldas analüüsida täpsemalt seda, kuidas muutujad, mille statistilist olulisust EDI-2 alaskaalade skooridele varasemalt töös oli kinnitatud, ennustavad söömishäirete kujunemist. Noorema ja vanema kohordi osalejate tulemuste liitmisel tekkinud valimi peal läbi viidud logistilises regressioonis olid šansside tõenäosuste 95% usalduspiirid väga suured (COMT homosügootid CI 1,38–11,34; Met-alleeli kandjate järgi 1,34–5,5), ent kuna sarnased seosed leiti nii üksikanalüüsides kui ka kompleksanalüüsis, on alust tulemusi siiski interpreteerida. Selgus, et üksikanalüüsides eristusid statistiliselt oluliste ennustajatena COMT Val158Met genotüüp, neurootilisus ja nende omavaheline koosmõju, lisaks olid olulised COMT x KMI ja KMI x neurootilisus koosmõjud ning COMT x neurootilisus x kehaga rahulolematuse ja COMT x neurootilisus x kõhnuseihaluse koosmõjud. Võrreldes Met/Met homosügootidega, suurendab Val/Val homosügootsus SH diagnoosi saamise tõenäosust lausa 4 korda. Kui võrreldakse Val/Val homosügootide ja Met-alleeli kandjaid, suurendab Val/Val homosügootsus SH esinemise tõenäosust 2,7 korda. Kui vaadata kirjeldavat statistikat, on samuti ilmne, et söömishäire diagnoosiga osalejate hulgas on

rohkem Val/Val homosügoote. Kuigi kompleksanalüüsis üksikmuutujad statistiliselt olulised ei olnud, kirjeldasid loodud mudelid sõltuva muutuja variatiivsusest kuni 20%. Märkimisväärne on see, et mõlema kompleksanalüüsi puhul suurendas koguseletusvõimet EDI-2 alaskaalade skooore hõlmavate koosmõjude lisamine. Koosmõjud kaasati analüüsi, sest keskmiste võrdluse testid olid kinnitanud nende olulisust – logistiline regressioon näitas, et koosmõjud peaks mudelisse lisama. Kuna SH etioloogia ja patogenees on multifaktoriaalsed, võiks pidada taolist seletusprotsenti väga kõrgeks, mis annab märku sellest, et COMT kaasamine SH kujunemise uurimisesse on oluline ning potentsiaalselt tulemuslik.

Varasemates uurimustes on COMT Val158Met genotüübi ning konkreetsete SH diagnooside vahel leitud erinevaid seoseid: Frisch jt (2001) peavad kõrge ensümaatilise aktiivsusega Val/Val genotüüpi AN riskifaktoriks, Frieling jt (2006) toovad välja selle, et Met-alleel on seotud suurema tõenäosusega BN kujunemiseks, Mikołajczyk, jt (2010) jälle rõhutavad Val/Val homosügootsust kui BN ennustajat; Collantoni jt (2017) metanalüüsis väidetakse sootuks, et COMT Val158Met genotüüp ei ole seotud ei AN ega BN fenotüübiga. Käesolevas uuringus oli SH diagnoositud väga väikesel hulgal osalejatest, mistõttu on valim SH ennustamiseks väike. On võimalik, et leitu erineb varasematest tulemustest seetõttu, et uuringutes on olnud erinevast rahvusest osalejad, kohati on olnud valimi suurused väikesed (Chen jt, 2011). Näiteks Domschke jt (2012) metanalüüsis täheldatakse, et kui kaukaasia päritolu valimites on paanikapatoloogia riskigenotüüp Val/Val, siis aasia valimites ennustab ärevushäireid Met-alleel. Lisaks võib tulemusi mõjutada see, et antud uuringus olid uuritavad 18-aastased – mitmetes uuringutes on valimi keskmine vanus olnud üle 35 (vanuse mõju kirjeldavad Wysiecka jt, 2012). Just nagu alleelide mõju hindamisel sümptomitele, tuleb ka COMT Val158Met genotüübi seostamisel SH diagnoosiga tuleb arvesse võtta geneetilise ülekande printsiipi ning aheldatuse tasakaalutust.

Töös tehti andmete analüüsimisel valik võrrelda nii kolme genotüübi vahelisi tulemusi, homosügoote kui ka Val/Val homosügoote ja Met-alleeli kandjaid. Selline lähenemine õigustas ennast, sest koondtulemuste kõrvutamisel ja järelduste tegemisel on võimalik täheldada, et enam seoseid esines just homosügootide ja Val/Val genotüübi ning Met-alleeli kandjate võrdluses.

Teise hüpoteesi järgi ilmneb COMT Val158Met polümorfismi mõju SH sümptomitele koosmõjus meelekindluse ja neurootilisusega. Hüpotees leidis osaliselt kinnitust: nooremas kohordis esines oluline neurootilisuse ja COMT koosmõju SH sümptomitele. Koosmõjusid leiti kõigile EDI-2 alaskaaladele, kuid kõige enam mõjutas COMT Val158Met koosmõju neurootilisusega kõhnuseihaluse alaskaalat. Seda tulemust võiks selgitada sellega, et paljud autorid peavad kõhnuseihalust käitumuslikuks sümptomiks ning kuna dopamiin mõjutab

käitumuslikku kontrolli ja motivatsiooni, tuleb COMT mõju sellisele sümptomaatikale esile (Wise, 2004). Koosmõjud ilmnesid selgemalt just sugude lõikes: siin võib pakkuda tulemuste selgituseks seda, et kuna COMT Val158Met mõjutab mehi ja naisi eri mehhanismide kaudu, on erinev ka koosmõju neurootilisuse ja meelekindlusega.

Kuigi kohortide võrdluses olulisi COMT Val158Met peamõjusid meelekindlusele ja neurootilisusele ei leitud, oleks tulevikus oluline luua mudel, kus ELIKTU osalejaid andmekogumislainete lõikes longituudselt selgitamaks, kas COMT Val158Met mõju suureneb või väheneb vanusega ning kas ka siis ilmneb koosmõjusid SH sümptomitele. Praeguses uurimistöös kinnitab koosmõjude olulisust logistiline regressioon.

Kolmas hüpotees väitis, et COMT Val158Met genotüübi seos SH sümptomitega erineb sooti ning ka käesolev töö kinnitas antud hüpoteesi. Näiteks leiti, et liidetud valimil esinesid COMT x neurootilisus koosmõjud EDI-2 alaskaalade skooridele just meeste hulgas – ehk võiks siin pakkuda selgituseks, et ka madala ja keskmise neurootilisusega naistel ilmnes söömishäirete sümptomeid rohkem kui meestel, mistõttu ei olnud neurootilisusegruppide võrdluses drastilisi erinevusi. Statistiliselt mitteoluliste koosmõjude kontrollimine näitas, et naistel oli samuti Val/Val genotüüp kombineerituna kõrge neurootilisusena riskifaktoriks söömishäirete sümptomatoloogiale. Kui meeste tulemused olid kohorditi homogeensemad, siis naiste puhul leiti nooremas kohordis, et kõrge neurootilisuse puhul on SH sümptomite kujunemisel riskigrupp Met/Met homosügoodid. Tulemusi võis kallutada suhteliselt väike valim, ent naistegrupi psühhopatoloogia kujunemist on vaja eraldi hinnata. Lisaks leiti mõlemas grupis just meestel COMT x meelekindlus koosmõju buliimias alaskaalale. Buliimias puhul seostatakse madalat meelekindlust ülesöömishoogudega ja toitu väljutava käitumisega märkimisväärselt rohkem kui AN ning BN piirava alatüübi tunnustega. Val/Val homosügoodid, kes on madala meelekindlusega kogeavad seega sümptomeid rohkem kui Met/Met homosügoodid, aga ka need Val/Val homosügoodid, kelle meelekindlus on kõrgem.

Varasemastes uurimustes on sugudevahelisi erinevusi selgitatud sellega, et östrogeen vähendab COMT ensüümi aktiivsust ning vähendab COMT Val158Met genotüübi mõju (Harrison & Tunbridge, 2008). Kuigi soopõhiste erinevuste kujunemise mehhanism on multifaktoriaalne, võib üheks erinevuste põhjuseks olla veel see, et naiste ja meeste dopamiini baastaseme käive on erinev (Gogos jt, 1998). Näiteks Chen jt (2011) leidsid, et Val/Val homosügoodidest mehed olid neurootilisemad kui Met/Met homosügoodid, naistel oli trend teistpidine: Met/Met homosügoodisus ennustas kõrget neurootilisust: see kinnitab veel kord, et COMT Val158Met polümorfismi mõju avaldumisel esineb seksuaalne dimorfus.

Üldiselt peegeldas eri kohortide analüüside sarnaseid tulemusi: kohati ilmnes ühes kohordis statistiliselt oluline mõju, samas kui teises täheldati tendentsi seose suunas, ent

muutujad olid sarnased. Vanemas kohordis tulid koguvalimil paremini välja COMT x neurootilisus ja COMT x meelekindlus koosmõjud. Kuna mõlemas kohordis salvestati võrdse hulga inimeste isiksuseomaduste andmed, on antud tulemusi võimalik selgitada kahel viisil: tulemused võisid erineda kas sellepärast, et erines mõõtvahend (kasutati erinevaid isiksusküsimustikke) või sellepärast, et kohordid olid lihtsalt erinevad. Antud töös kirjeldatavate seoste uurimisel on olulisem teine alternatiiv – EPIP-NEO ning NEO-PI-R on võrdselt reliaabsed ja valiidsed mõõdikud ning on usutav, et kohortide tulemused erinevad omavahel. Näiteks võib mängida rolli see, et vanema kohordi andmed salvestati 7 aastat varem kui noorema omad – võib eeldada, et keskkond on muutunud, sotsiaalmeedia mõjutab noori rohkem ning tekitab kaaslastega võrdlusmomendi, mis omakorda mõjutab SH sümptomeid. Liidetud kohortidega valimil joonistusid kohordipõhistes analüüsides kirjeldatud tulemused välja veel kontrastsemalt: COMT peamõju leiti kõigi EDI-2 alaskaalade skooridele. Seda võiks selgitada see, et suurema valimi puhul taanduvad välja ekstreemsed väärtused, mis tulemusi kallutada võiks.

Kokkuvõttes võib öelda, et käesoleva uurimuse raames olid tulemused homogeensed: ühesugused seosed Val/Val homosügootsuse ning söömishäirete sümptomite ja diagnooside vahel leiti eri kohortides ja ka sugude võrdluses. ELIKTU uuringus on kliinilise valimi osakaal väga väike ning seetõttu ei olnud võimalik eraldi analüüsida, kuidas mõjutab COMT Val158Met AN, BN ja BED sümptomeid ning seda, kas SH diagnoosiga meeste ja naiste puhul on erinevad alleelid riskifaktoriks. Ometi mõõdeti ka kõigi osalejate SH sümptomeid, mis võimaldas siiski COMT genotüübi mõju hinnata. Lisaks on oluline mainida, et kõik töös läbi viidud faktoriaalse ANOVA koosmõjuanalüüsid ei vastanud homoskedastilisuse ja dispersioonide homogeensuse statistikud ideaalsetele eeldustele. Kahjuks ei võimaldanud käesoleva uurimistöö maht viia läbi *bootstrap*-meetodit, kuid tulevastes uurimustes võiks leitu kontrollimiseks ja hindamiseks kindlasti seda lähenemist kasutada.

Üldplaanis aitavad uurimistöö tulemused edendada katehoolamiinide töötluste ja COMT genotüübi rolli uurimist seoses söömishäiretega. Leitud statistiliselt oluliste pea- ja koosmõjude tõttu on Val/Val homosügootide kui SH riskigenotüübi uurimine tulevikus oluline. Töö annabki kätte suuna, millega valdkonna analüüsimist jätkata: keskendudes COMT genotüübi mõjule SH sümptomitele, võiks analüüsi kaasata negatiivsete elusündmuste ja impulsiivsuse mõju sümptomaatikale ning söömishäirete kujunemisele ning ka teised katehoolamiinide töötlust reguleerivad geenid, näiteks 5-HTTLPR. Söömishäirete geneetilise aluse ja häirega seotud isiksuseomaduste parem mõistmine võimaldab omakorda planeerida ravi efektiivsemalt.

Kasutatud kirjandus

- Akkermann, Kirsti. (2010) *Serotonin-related biomarkers and symptoms of eating disorders* (doktoritöö). Portaali DSpace kaudu. (978–9949–19–453–7)
- Ashby, J. S., Kottman, T., & Schoen, E. (1998). Perfectionism and eating disorders reconsidered. *Journal of Mental Health Counseling*, 20, 261–271. Leitud https://www.researchgate.net/publication/234658945_Perfectionism_and_Eating_Disorders_Reconsidered
- Berner, L. A., & Marsh, R. (2014). Frontostriatal circuits and the development of bulimia nervosa. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8, 395. doi:10.3389/fnbeh.2014.00395
- Brandys, M. K., Slof-Op't Landt, M. C. T., van Elburg, A. A., Ophoff, R., Verduijn, W., Meulenbelt, I., ... Adan, R. A. H. (2012). Anorexia nervosa and the Val158Met polymorphism of the COMT gene: Meta-analysis and new data. *Psychiatric Genetics*, 22(3), 130–136. doi: 10.1097/YPG.0b013e328351859e
- Bray, N. J., Buckland, P. R., Williams, N. M., Williams, H. J., Norton, N., Owen, M. J., O'Donovan, M. C. (2003). A haplotype implicated in schizophrenia susceptibility is associated with reduced COMT expression in human brain. *American Journal of Human Genetics*, 73: 152–161. doi:10.1086/376578
- Brookings, J. B., & Wilson, J. F. (1994). Personality and family-environment predictors of self-reported eating attitudes and behaviors. *Journal of Personality Assessment*, 63, 313–326. doi: 10.1207/s15327752jpa6302_10
- Bulik C. M., Sullivan, P. F., Kendler, K.S. (1998). Heritability of binge-eating and broadly defined bulimia nervosa. *Biological Psychiatry*, 44(12), 1210–1218. doi:10.1016/S0006-3223(98)00280-7
- Bulik, C. M., Sullivan, P. F., Tozzi, F., Furberg, H., Lichtenstein, P. & Pedersen, N. L. (2006). Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Archives of General Psychiatry*, 63(3), 305–312. doi: 10.1001/archpsyc.63.3.305
- Bulik C. M., Thornton, L. M., Root, T. L., Pisetsky, E. M., Lichtenstein, P. & Pedersen N. L. (2010) Understanding the relation between anorexia nervosa and bulimia nervosa in a Swedish national twin sample. *Biological Psychiatry*, 67(1), 71–77. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.08.010
- Cassin, S. E., & von Ranson, K. M. (2005). Personality and eating disorders: A decade in review. *Clinical Psychology Review*, 25, 895–916. doi:10.1016/j.cpr.2005.04.012.
- Chen, J., Lipska, B. K., Halim, N., Ma, Q. D., Matsumoto, M., Melhem, S., ... Apud, J. (2004). Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT):

- effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *American Journal of Human Genetics*, 75, 807–821. doi:10.1086/425589
- Chen, C. H., Chen, C. S., Moyzis, R., Dong, Q., He, Q.H., Zhu, B., ... Lessard, J. (2011). Sex modulates the associations between the COMT gene and personality traits. *Neuropsychopharmacology*, 36, 1593–8. doi:10.1038/npp.2011.39
- Collantoni, E., Solmi, M., Gallicchio, D., Santonastaso, P., Meneguzzo, P., Carvalho, A. F., ...Favaro, A. (2017). Catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphism and eating disorders: Data from a new biobank and meta-analysis of previously published studies. *European Eating Disorders Review*, 25(6), 524-532. doi:10.1002/erv.2555
- Costa, P. T., & McCrae, R. R. (1985). *The NEO Personality Inventory Manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources. doi:10.1016/j.eurpsy.2007.05.005
- Costa, P. T., & McCrae R. R. (1992). *Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI): Professional Manual*. Psychological Assessment Resources: Odessa, FL.
- de Fries, C. M., Annerbrink, K., Westberg, L., Eriksson, E., Adolfsson, R. & Nilsson, L. G. (2005). Catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with cognitive performance in nondemented adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17(7), 1018–1025. doi:10.1162/0898929054475136
- Domschke, K., Baune, B. T., Havlik, L., Stuhmann, A., Suslow T, Kugel, H ... Dannlowski, U. (2012). Catechol-O-methyltransferase gene variation: impact on amygdala response to aversive stimuli. *Neuroimage*, 60, 2222–2229. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.02.039
- Donofry, S. D., Roecklein, K. A., Wildes, J. E., Miller, M. A., Flory, J. D., & Manuck, S. B. (2014). COMT met allele differentially predicts risk versus severity of aberrant eating in a large community sample. *Psychiatry Research*, 220(1-2), 513-518. doi:10.1016/j.psychres.2014.08.037
- Eley, T. C., Tahir, E., Angleitner, A., Harriss, K., McClay, J, Plomin R., ...Craig, I. (2003). Association analysis of MAOA and COMT with neuroticism assessed by peers. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 120, 90–96. doi:10.1002/ajmg.b.20046
- ELIKTU kodulehekülg. (i.a). Kasutatud 14.01.2019, <http://www.ecpbhs.ee/>
- Frieling, H., Romer, K. D., Wilhelm, J., Hillemacher, T., Kornhuber, J., de Zwaan, M., ...Bleich, S. (2006). Association of catecholamine-O-methyltransferase and 5-HTTLPR genotype with eating disorder-related behavior and attitudes in females with

- eating disorders. *Psychiatric Genetics*, 16, 205–208. doi:10.1097/01.ypg.0000218620.50386.fl
- Frisch, A., Laufer, N., Danziger, Y., Michaelovsky, E., Leor, S., Carel, C., ...Weizman, A. (2001). Association of anorexia nervosa with the high activity allele of the COMT gene: A family-based study in Israeli patients. *Molecular Psychiatry*, 6(2), 243-245. doi:10.1038/sj.mp.4000830
- Gabrovsek, M., Breclj-Anderluh, M., Bellodi, L., Cellini, E., Di Bella, D., Estivill, X., ...Collier, D. A. (2004). Combined family trio and case-control analysis of the COMT Val158Met polymorphism in European patients with anorexia nervosa. *American Journal Of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 124(1), 68-72. doi:10.1002/ajmg.b.20085
- Garner, D. M. (1991). *EDI-2. Eating disorder inventory-2*. Professional manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Garner, D. M., Olmstead, M.P. & Polivy, J. (1983). Development and validation of multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia. *International Journal of Eating Disorders*, 2, 15-34. doi:10.1002/1098-108X(198321)2:2<15::AID-EAT2260020203>3.0.CO;2-6
- Ghaderi, A., & Scott, B. (2000). The big five and eating disorders: A prospective study in the general population. *European Journal of Personality*, 14, 311–323. doi: 10.1002/1099-0984(200007/08)14:4<311::AID-PER378>3.0.CO;2-8
- Gual, P., Perez-Gaspar, M., Martinez-Gonzalez, M. A., Lahortiga, F., de Irala-Estevez, J., & Cervera-Enguiz, S. (2002). Self-esteem, personality, and eating disorders: Baseline assessment of a prospective population-based cohort. *International Journal of Eating Disorders*, 31, 261–273. doi:10.1002/eat.10040
- Henderson, A. S., Korten, A. E., Jorm, A.F., Jacomb, P. A., Christensen, H., Rodgers, B., ... Easteal, S. (2000). COMT and DRD3 polymorphisms, environmental exposures, and personality traits related to common mental disorders. *American Journal of Medical Genetetics*, 96, 102–107. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(20000207)96:1<102::AID-AJMG20>3.0.CO;2-3
- Hayaki, J., Friedman, M. A., Whisman, M. A., Delinsky, S. S., Brownell, K. D. (2003). Sociotropy and bulimic symptoms in clinical and nonclinical samples. *International Journal of Eating Disorders*, 34(1), 172-176. doi:10.1002/eat.10172
- Herzog, D. B., & Delinsky, S. S. (2001). Classification of eating disorders. In R. H. Striegel-Moore & L. Smolak (toim), *Eating disorders: Innovative directions in research and*

- practice* (lk 31–50). Washington, DC, USA: American Psychological Association. doi:10.1037/10403-002
- Hoth, K.F., Paul, R.H., Williams, L.M., Dobson-Stone, C., Todd, E., Schofield, P. R., ... Gordon, E. (2006). Associations between the COMT Val/Met polymorphism, early life stress, and personality among healthy adults. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2, 219–225. doi: 10.2147/nedt.2006.2.2.219
- Hurley, J.B., Palmer, R.L. & Stretch, D. (1990). The specificity of the Eating Disorder Inventory: A reappraisal. *International Journal of Eating Disorders*, 9, 419–424. doi:10.1002/1098-108X(199007)9:4<419::AID-EAT2260090408>3.0.CO;2-O
- Ikemoto, S., & Panksepp, J. (1999). The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: A unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Research Reviews*, 31(1), 6–41. doi:10.1016/S0165-0173(99)00023-5
- Ishii, G., Suzuki, A., Oshino, S., Shiraishi, H., Matsumoto, Y., Otani, K., Goto, K. (2007). Association study of catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism with personality traits in Japanese healthy volunteers. *European Psychiatry*, 22, 462–5.
- Järv, A., Pennar, M. & Akkermann, K. (2010). *Söömishäirete diagnostika ja ravi*. Leitud https://www.kliinikum.ee/psyhhaatrikliinik/pildid/KOLLEEGILE/ravijuhised/soomish_diagn_ja_ravi_8_03.pdf
- Kallasmaa T., Allik J., Realo A., & McCrae R.R. (2000). The Estonian version of the NEO-PI-R: An examination of universal and culture-specific aspects of the five-factor model. *European Journal of Personality*, 14, 265-278. doi:10.1002/1099-0984(200005/06)14:3<265::AID-PER376>3.0.CO;2-B
- Kang, J. I., Song, D. H., Namkoong, K. & Kim, S.J. (2010) Interaction effects between COMT and BDNF polymorphisms on boredom susceptibility of sensation seeking traits. *Psychiatry Research*, 178, 132–136. doi:10.1016/j.psychres.2010.04.001
- Kaye, W. (2008). Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiological Behaviour*, 94, 121–135. doi:10.1016/j.physbeh.2007.11.037
- Klump, K. L., Miller, K. B., Keel, P. K., McGue, M. & Iacono, W. G. (2001). Genetic and environmental influences on anorexia nervosa syndromes in a population-based twin sample. *Psychological Medicine*, 31(4), 737–740. doi:10.1017/S0033291701003725
- Kortegaard, L. S., Hoerder, K., Joergensen, J., Gillberg, C., Kyvik, K. O. (2001). A preliminary population-based twin study of self-reported eating disorder. *Psychological Medicine*, 31(2), 361–365. doi:10.1017/S0033291701003087
- Kotyuk, E., Duchek, J., Head, D., Szekely, A., Goate, A. M., & Balota, D. A. (2015). A genetic variant (COMT) coding dopaminergic activity predicts personality traits in healthy

- elderly. *Personality and Individual Differences*, 82, 61–66. doi:10.1016/j.paid.2015.03.012
- Kurrikoff, T., Kaarma, K., Tooding, L.-M., Vaht, M., Tulviste, T., Veidebaum, T., & Harro, J. (2018). Association of the COMT Val108/158Met genotype with professional career and education: The Val-allele is more frequent in managers and in enterprising occupations. *Personality and Individual Differences*, 121, 213–217. doi:10.1016/j.paid.2017.05.002
- Lang, U. E., Bajbouj, M., Sander, T. & Gallinat, J. (2007). Gender-dependent association of the functional catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype with sensation seeking personality trait. *Neuropsychopharmacology*, 32, 1950–1955. doi:10.1038/sj.npp.1301335
- Lehto, K., Akkermann, K., Parik, J., Veidebaum, T. ja Harro, J. (2013). Effect of COMT Val158Met polymorphism on personality traits and educational attainment in a longitudinal population-representative study. *European Psychiatry*, 28, 492–498. doi:10.1016/j.eurpsy.2013.06.008
- Light, K.J., Joyce, P. R., Luty, S.E., Mulder, R.T., Carter, J.D, Frampton, C. M. A. ... Kennedy, M. A. (2007). An association study of DRD2 and COMT polymorphisms with novelty seeking and harm avoidance scores, in two independent samples of depressed patients. *Behavioral and Brain Functions*, 3(3), 1–6. doi:10.1186/1744-9081-3-3
- Lilenfeld L.R, Kaye, W. H., Greeno, C.G., Merikangas K. R., Plotnicov, K, Pollice, C., ... Nagy, L. (1998). A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: psychiatric disorders in first-degree relatives and effects of proband comorbidity. *Archives of General Psychiatry*, 55(7), 603–610. Leitud <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9672050>
- Lotta, T., Vidgren, J., Tilgmann, C., Ulmanen, I., Melen, K., Julkunen, I. & Taskinen, J. (1995). Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry*, 34, 4202–4210. doi:10.1021/bi00013a008
- Mailma Terviseorganisatsioon (1992). *Rahvusvaheline haiguste klassifikatsioon*. Genf: Mailma Tervise Organisatsioon.
- Michaelovsky, E., Frisch, A., Leor, S., Stein, D., Danziger, Y., Carel, C., ... Weizman, A. (2005). Haplotype analysis of the COMT-ARVCF gene region in Israeli anorexia nervosa family trios. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 139, 45–50. doi:10.1002/ajmg.b.30230

- Mikolajczyk, E., Grzywacz, A., & Samochowiec, J. (2010). The association of catechol-O-methyltransferase genotype with the phenotype of women with eating disorders. *Brain Research, 1307*, 142-148. doi:10.1016/j.brainres.2009.10.035
- Möttus R., Pullmann H., & Allik J. (2006). Toward more readable Big Five personality inventories. *European Journal of Psychological Assessment, 22*, 149–57. doi:10.1027/1015-5759.22.3.149
- Pełka-Wysiecka, J., Ziętek, J., Grzywacz, A., Kucharska-Mazur, J., Bienkowski, P., & Samochowiec, J. (2012). Association of genetic polymorphisms with personality profile in individuals without psychiatric disorders. *Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 39*(1), 40-46. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.04.009
- Perroud, N., Jaussent, I., Guillaume, S., Bellivier, F., Baud, P., Jollant, F., ... Courtet, P. (2009). COMT but not serotonin-related genes modulates the influence of childhood abuse on anger traits. *Genes, Brain, and Behavior, 9*(2), 193-202. doi:10.1111/j.1601-183X.2009.00547.x
- Podar, I., Hannus, A., & Allik, J. (1999). Personality and affectivity characteristics associated with eating disorders: A comparison of eating disordered, weight preoccupied, and normal samples. *Journal of Personality Assessment, 73*, 133 – 147. doi:10.1207/S15327752JPA730109
- Podar, I., Jaanisk, M., Allik, J., Harro, J. (2007). Psychological traits and platelet monoamine oxidase activity in eating disorder patients: Their relationship and stability. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 31*, 248-253. doi:10.1016/j.pnpbp.2006.06.025
- Pomeroy, C. (2004). Assessment of Medical Status and Physical Factors. J. K Thomson (toim), *Handbook of Eating Disorders and Obesity* (lk 88-111), NJ: John Wiley and Sons.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., ...Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry, 59*(20), 22–33. Leitud <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9881538>
- Small, D. M., Jones-Gotman, M. & Daghera, A. (2003). Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *NeuroImage, 19* (4), 1709–1715. doi:10.1016/S1053-8119(03)00253-2

- Smink, F. R. E., van Hoeken, D. & Hoek, H. W. (2012). Epidemiology of Eating Disorders: Incidence, Prevalence and Mortality Rates. *Current Psychiatry Reports*, 14(4), 406–414. doi:10.1007/s11920-012-0282-y
- Spillane, N. S., Boerner, L. M., Anderson, K. G., & Smith, G. T. (2004). Comparability of the Eating Disorder Inventory-2 Between Women and Men. *Assessment*, 11(1), 85–93. doi:10.1177/1073191103260623
- Stein, M., Fallin, M., Schork, N. J. & Gelemtier, J. (2005). COMT polymorphisms and anxiety-related personality traits. *Neuropsychopharmacology*, 30(11), 2092–2102. doi:10.1038/sj.npp.1300787
- Strober, M., Freeman, R., Lampert, C., Diamond, J. & Kaye, W. (2000). Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *American Journal of Psychiatry*, 157(3), 393–401. doi:10.1176/appi.ajp.157.3.393
- Tasca, A. G, Demidenko, N., Krysanski, V., Bissada, H., Illing, V., Gick, M., ...Balfour, L. (2009) Personality dimensions among women with an eating disorder: Towards reconceptualizing DSM. *European Eating Disorders Review*, 17, 281-289. doi:10.1002/%28ISSN%291099-096810.1002/erv.v17:410.1002/erv.938
- Treasure, J., Claudino, A. M., & Zucker, N. Eating disorders. *The Lancet*, 375(9714), 583–593. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61748-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61748-7).
- Van den Eynde, F., Guillaume, S., Broadbent, H., Stahl, D., Campbell, I. C., Schmidt, U., et al. (2011). Neurocognition in bulimic eating disorders: A systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 124(2), 120–140. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01701.x
- Veronese, N, Solmi, M., Rizza, W., Manzato, E., Setgi, G., Santonastaso, P., ...Correll, C. U. (2015). Vitamin D status in anorexia nervosa: A meta-analysis. *International Journal of Eating Disorders*, 48(7), 803–813. doi:10.1002/eat.22370
- Wade, T., Martin, N. G., Tiggeman, M., Abraham, S., Treloar, S. A., & Heath, A. C. (2000). Genetic and environmental risk factors shared between disordered eating, psychological, and family variables. *Personality and Individual Differences*, 28, 729–740. doi: 10.1016/S0191-8869(99)00134-8
- Weinshilboum, R. M., Otterness, D. M. & Szumlanski C. L. (1999). Methylation pharmacogenetics: catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine N-methyltransferase. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 39, 19–52. doi:10.1146/annurev.pharmtox.39.1.19

- Widiger, T. A., Verheul, R. & van den Brink, W. (1999). Personality and psychopathology. L. A. Pervin ja O. P. John (toim), *Handbook of personality* (lk 347–366). New York: Guilford Press.
- Wise, R. A.(2004). Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 483–494. doi:10.1038/nrn1406
- Yilmaz, Z, Hardaway, J. A. & Bulik, C. M. (2015) Genetics and epigenetics of eating disorders. *Advances in Genomics and Genetics*, 5, 131–150. doi:10.2147/AGG.S55776.

Lisa 1. COMT Val158Met seos SH sümptomitega

Tabel 5.

Statistiliselt olulised COMT Val158Met peamõjud EDI-2 alaskaalade skooridele

Genotüüp	Grupp	Kehaga rahulolematus			Kõhnuseihalus			Buliimia		
		<i>M (SD)</i>	Statistik	<i>p</i>	<i>M (SD)</i>	Statistik	<i>p</i>	<i>M (SD)</i>	Statistik	<i>p</i>
Val/Val Met/Met	NK ^a (<i>N</i> = 200, <i>N</i> = 202)	6,91 (6,9) 4,93 (5,7)	<i>U</i> = 4030	0,03	3,26 (4,04) 2,62 (3,75)	<i>U</i> = 4191,5	0,04	-		
Val/Val Met-alleel	NK (<i>N</i> = 427)	6,91 (6,9) 5,3 (5,88)	<i>U</i> = 12763,5	0,03	-			-		
Val/Val Met/Met	NK: M ^b (<i>N</i> = - 186, <i>N</i> = 183)				1,5 (2,17) 1,1 (1,98)	<i>U</i> = 462,5	0,03	0,94 (1,3) 0,79 (1,42)	<i>U</i> = 450,5	0,03
Val/Val Val/Met Met/Met	VK ^c : M (<i>N</i> = 148, <i>N</i> = 144)	4,39 (5,26) 4,77 (6,06) 1,94 (2,47)	$\chi^2(2) = 10,52$	0,005	2,65 (3,56) 1,77 (2,47) 1,0 (1,7)	$\chi^2(2) = 6,07$	0,05	-		

Val/Val Met/Met	NK + VK (N = 390, N = 393, N = 391)	7,08 (7,02) 5,62 (6,37)	U = 15567	0,006	3,63 (4,47) 2,71 (3,7)	U = 16426,5	0,03	2,28 (3,66) 1,56 (2,5)	U = 16609,5	= 0,05
Val/Val Met/Met	NK + VK: M (N = 148)	4,25 (4,58) 2,22 (3,61)	U = 1862	0,002	1,62 (2,02) 0,96 (1,79)	U = 2166,5	0,01	- 4		
Val/Val Val/Met Met/Met	NK + VK (N = 800)	7,08 (7,02) 5,8 (6,3) 5,62 (6,37)	$\chi^2(2) = 7,93$	0,02	-			-		
Val/Val Val/Met Met/Met	NK + VK: M (N = 303)	4,25 (4,58) 3,53 (4,68) 2,22 (3,61)	$\chi^2(2) = 9,71$	0,008	-			-		
Val/Val Met-alleel	NK + VK (N = 800, N = 816, N = 805)	7,08 (7,02) 5,74 (6,32)	U = 45751	0,009	3,63 (4,47) 2,8 (3,89)	U = 47757,5	0,02	2,28 (3,66) 1,59 (2,52)	U = 47855	0,04
Val/Val Met-alleel	NK + VK: M (N = 303, N = 312)	4,25 (4,58) 3,04 (4,34)	U = 5715	0,04	1,62 (2,02) 1,28 (2,21)	U = 6318	0,05			

Val/Val	NK + VK: N	9,03 (7,67)	$U = 15505$	0,05	-	-
Met-alleel	($N = 454$)	7,47 (6,64)				

Märkus. NK = noorem kohort, VK = vanem kohort. Valimi suuruste esitamisel on toodud välja statistiliselt oluliste tulemuste analüüside valimi suurused vastavalt tulemuste esitamise järjekorrale.

^a Kehaga rahulolematuse alaskaalal ilmnes COMT (kolm genotüüpi peamõju, $p = 0,08$, COMT peamõju kõhnuseihaluse alaskaalale, $p = 0,08$ (Val/Val vs Met-alleel).

^b Kehaga rahulolematuse skaalale ilmnes COMT peamõju (kolm genotüüpi ja Val/Val vs Met-alleel) $p = 0,06$.

^c Vanema kohordi koguvalimis esines COMT peamõju kehaga rahulolematuse skaalal, $p = 0,07$. Ka ainult meestel esines samale alaskaalale peamõju, $p = 0,07$. Tendents seose suunas ilmnes ka buliimia skaalal, $p = 0,06$. Kõigil juhtudel leiti erinevus Val-homosügootide ja Met-alleeli kandjate vahel. Vanema kohordi naistel esines COMT peamõju kehaga rahulolematusele, $p = 0,08$ (kolme genotüübi võrdlus).

Lisa 2. Vanema ja noorema kohordi liitmisel loodud valimi analüüside tulemused

Tabel 6.

Liidetud kohortidel läbi viidud analüüside koondtulemused

Analüüs	Muutujad	Statistiliselt oluline mõju	Statistikud ja olulisus
Keskmiste võrdlemise testid (ühesuunaline ANOVA, Kurskal Wallise H test, T-test / Mann-Whitney U test)	COMT (Val/Val, Val/Met, Met/Met) ja EDI-2	COMT ja kehaga rahulolematus	$\chi^2(2) = 7,93, p = 0,02$
	COMT (Val/Val, Met/Met) ja EDI-2	COMT ja buliimia	$U = 16609,5, p = 0,05, r = -0,1$
		COMT ja kehaga rahulolematus	$U = 15567, p = 0,006, r = -0,14$
	COMT (Val/Val, Met-alleel ja EDI-2	COMT ja kõhnuseihalus	$U = 16426,5, p = 0,03, r = -0,11$
		COMT ja buliimia	$U = 47855, p = 0,04, r = -0,07$
		COMT ja kehaga rahulolematus	$U = 45751, p = 0,009, r = -0,09$
	COMT (Val/Val, Val/Met, Met/Met) ja N	COMT ja kõhnuseihalus	$U = 47757,5, p = 0,02, r = -0,08$
		Mitteoluline	-
		Mitteoluline	-
		Mitteoluline	-
Mitteoluline		-	
Mitteoluline		-	
Mitteoluline		-	
Keskmiste võrdlemise testid (ühesuunaline ANOVA, Kurskal Wallise H test, T-test / Mann-Whitney U test) naistel	COMT (Val/Val, Val/Met, Met/Met) ja EDI-2	Mitteoluline	-
	COMT (Val/Val, Met/Met) ja EDI-2	Mitteoluline	-
	COMT (Val/Val, Met-alleel ja EDI-2	COMT ja kehaga rahulolematus	$U = 15505, p = 0,05, r = -0,09$

	COMT (Val/Val, Val/Met, Met/Met) ja N	Mitteoluline	-
	COMT (Val/Val, Met/Met) ja N	Mitteoluline	-
	COMT (Val/Val, Met-alleel) ja N	COMT ja N	$F(485) = 0,26, p = 0,05$
	COMT (Val/Val, Val/Met, Met/Met) ja C	Mitteoluline	-
	COMT (Val/Val, Met/Met) ja C	Mitteoluline	-
	COMT (Val/Val, Met-alleel) ja C	Mitteoluline	-
Keskmiste võrdlemise testid (ühesuunaline ANOVA, Kurskal Wallise H test, T-test / Mann-Whitney U test) meestel	COMT (Val/Val, Val/Met, Met/Met) ja EDI-2	COMT ja kehaga rahulolematus	$\chi^2(2) = 9,71, p = 0,008$
	COMT (Val/Val, Met/Met) ja EDI-2	COMT ja kehaga rahulolematus	$U = 1862, r = -0,25, p = 0,002$
		COMT ja kõhnuseihalus	$U = 2166,5, r = -0,2, p = 0,014$
	COMT (Val/Val, Met-alleel ja EDI-2	COMT ja kehaga rahulolematus	$U = 5715, p = 0,04, r = -0,12$
		COMT ja kõhnuseihalus	$U = 6318,5, p = 0,05, r = -0,11$
	COMT (Val/Val, Val/Met, Met/Met) ja N	Mitteoluline	-
	COMT (Val/Val, Met/Met) ja N	Mitteoluline	-
	COMT (Val/Val, Met-alleel) ja N	Mitteoluline	-
	COMT (Val/Val, Val/Met, Met/Met) ja C	Mitteoluline	-
	COMT (Val/Val, Met/Met) ja C	Mitteoluline	-
	COMT (Val/Val, Met-alleel) ja C	Mitteoluline	-
Koosmõjuanalüüs	COMT (Val/Val, Val/Met, Met/Met) x KMI EDI-2 skooridele	Mitteoluline	-
	COMT (Val/Val, Met/Met) x KMI EDI-2 skooridele	Mitteoluline	-
	COMT (Val/Val, Met-alleel) x KMI EDI-2 skooridele	Mitteoluline	-
	COMT (Val/Val, Val/Met, Met/Met) x N EDI-2 skooridele	Mitteoluline	-
		Mitteoluline	-

Koosmõjuanalüüs meestel	COMT (Val/Val, Met/Met) x N EDI-2 skooridele	Mitteoluline	-		
	COMT (Val/Val, Met-alleel) x N EDI-2 skooridele	Mitteoluline	-		
	COMT (Val/Val, Val/Met, Met/Met) x C EDI-2 skooridele	Mitteoluline	-		
	COMT (Val/Val, Met/Met) x C EDI-2 skooridele	Mitteoluline	-		
	COMT (Val/Val, Met-alleel) x C EDI-2 skooridele	Mitteoluline	-		
	COMT (Val/Val, Val/Met, Met/Met) x KMI EDI-2 skooridele	Mitteoluline	-		
	COMT (Val/Val, Met/Met) x KMI EDI-2 skooridele	Mitteoluline	-		
	COMT (Val/Val, Met-alleel) x KMI EDI-2 skooridele	Mitteoluline	-		
	COMT (Val/Val, Val/Met, Met/Met) x N EDI-2 skooridele	COMT x N rahulolematusele	kehaga	Seosetendents $p = 0,07$	
	COMT (Val/Val, Met/Met) x N EDI-2 skooridele	COMT x N rahulolematusele	kehaga	$F(2) = 3,50, p = 0,03$	
	COMT x N kõhnuseihalusele		Seosetendents $p = 0,06$		
Koosmõjuanalüüs naistel	COMT (Val/Val, Met-alleel) x N EDI-2 skooridele	Mitteoluline	-		
	COMT (Val/Val, Val/Met, Met/Met) x C EDI-2 skooridele	COMT x C rahulolematusele	kehaga	Seosetendents $p = 0,08$	
	COMT (Val/Val, Met/Met) x C EDI-2 skooridele	COMT x C rahulolematusele	kehaga	Seosetendents $p = 0,06$	
	COMT (Val/Val, Met-alleel) x C EDI-2 skooridele	Mitteoluline	-		
	COMT (Val/Val, Val/Met, Met/Met) x KMI EDI-2 skooridele	Mitteoluline	-		

COMT (Val/Val, Met/Met) x KMI EDI-2 skooridele	Mitteoluline	-
COMT (Val/Val, Met-alleel) x KMI EDI-2 skooridele	Mitteoluline	-
COMT (Val/Val, Val/Met, Met/Met) x N EDI-2 skooridele	Mitteoluline	-
COMT (Val/Val, Met/Met) x N EDI-2 skooridele	Mitteoluline	-
COMT (Val/Val, Met-alleel) x N EDI- 2 skooridele	Mitteoluline	-
COMT (Val/Val, Val/Met, Met/Met) x C EDI-2 skooridele	Mitteoluline	-
COMT (Val/Val, Met/Met) x C EDI-2 skooridele	Mitteoluline	-
COMT (Val/Val, Met-alleel) x C EDI- 2 skooridele	Mitteoluline	-

Märkus. N = neurootilisus, C = meelekindlus

Käesolevaga kinnitan, et olen korrekselt viidanud kõigile oma töös kasutatud teiste autorite poolt loodud kirjalikele töödele, lausetele, mõtetele, ideedele või andmetele.

Olen nõus oma töö avaldamisega Tartu Ülikooli digitaalarhiivis DSpace.

/Helo Liis Soodla/