

TARTU ÜLIKOOL
LOODUS- JA TÄPPISTEADUSTE VALDKOND
MATEMAATIKA JA STATISTIKA INSTITUUT

Kadi-Liis Kivi
**Kronotüübi ja erinevate haiguste põdemise
seoste uurimine TÜ Eesti geenivaramu
andmetel**

Matemaatiline statistika
Bakalaureusetöö (9 EAP)

Juhendajad: PhD Erik Abner,
MSc Anastassia Kolde

TARTU 2023

KRONOTÜÜBI JA ERINEVATE HAIGUSTE PÕDEMISE SEOSTE UURIMINE TÕ EESTI GEENIVARAMU ANDMETEL

Bakalaureusetöö

Kadi-Liis Kivi

Lühikokkuvõte

Terminit kronotüüp kasutatakse uneharjumuste kirjeldamise vahendina, mis näitab, millal inimene magab. Bakalaureusetöö eesmärk on logistilise regressiooni mudeli abil uurida kronotüübi seost erinevate haiguste põdemisega, valideerida varasemalt näidatud seost hilise kronotüübi ja lühi- ja kaugelenägevuse vahel ning analüüsida uinumise kellaaega alternatiivse kronotüübina. Lühinägevuse puhul näidati hilise kronotüübi ja haiguse põdemise positiivset seost, ent kaugelenägevuse puhul statistiliselt olulist seost ei avaldunud. Uinumise kellaaeg osutus heaks potentsiaalseks kronotüübi definitsiooni alternatiiviks.

CERCS teaduseriala: P160 Statistika, operatsioonianalüüs, programmeerimine, finants- ja kindlustusmatemaatika.

Märksõnad: Kronotüüp, regressioonanalüüs, geenidonorid, lühinägevus, kaugelenägevus.

**ASSOCIATIONS BETWEEN CHRONOTYPE AND DISEASE
BASED ON DATA FROM THE UT ESTONIAN BIOBANK**

Bachelor thesis

Kadi-Liis Kivi

Abstract

The term chronotype is used as a tool for characterizing sleep habits, indicating the timing of an individual's sleep. The objective of this bachelor's thesis is to investigate the association between chronotype and various diseases through the implementation of a logistic regression model, validate the previously established link between late chronotype and myopia as well as farsightedness, and analyze the time of sleep onset as an alternative definition of chronotype. The findings suggest a significant positive association between late chronotype and myopia, but no significant relationship was observed for farsightedness. Sleep onset was identified as a promising alternative chronotype.

CERCS research specialisation:: P160 Statistics, operations research, programming, financial and actuarial mathematics

Key Words: Chronotype, regression analysis, gene donors, myopia, farsightedness.

Sisukord

Sissejuhatus	5
1 Kronotüüp	6
1.1 Kronotüübi määramine	6
1.2 Kronotüübi seos tervisega	9
2 Statistiline metoodika	10
2.1 Logistiline regressioon	10
2.2 Bonferroni korrektsioon	12
2.3 Cook'i D	12
2.4 Peakomponentide analüüs	13
3 Andmeanalüüs	14
3.1 Ülevaade andmetest	14
3.1.1 MCTQ uneküsimustik	17
3.2 Kirjeldav analüüs	19
3.3 Uinumise kellaeg kui kronotüüp	21
3.4 Kronotüübi seose esmane analüüs eri haiguste põdemise šansiga . .	22
3.5 Kronotüübi seos müoopia ja hüpermetroopia põdemise šansiga . . .	27
3.5.1 Varasemad tulemused	28
3.5.2 Varasemate tulemuste valideerimine	29
3.5.3 Mudeli edasiarendus	30
3.5.4 Mudel uinumise kellaajaga	32
Kokkuvõte	34

Kasutatud allikad	36
Lisa 1. MCTQ uneküsimustiku eestikeelne versioon	40
Lisa 2. RHK-10 peatükid	42
Lisa 3. Mudeli eelduste täidetud	43
Lisa 4. Müoopia põdemise mudelid	45

Sissejuhatus

Inimese ööpäevarütm on mõjutatud keskkonnast, geneetikast ja sotsiaalsetest kohustustest. Sellest tulenevalt on ka iga isiku uneharjumused individuaalsed. Isikupärase tsükli kirjeldamiseks kasutatakse terminit kronotüüp, mis näitab, millal inimene magab.

Uni ja une kvaliteet on kahtlemata olulised faktorid inimese üldise tervise seisundi kujunemisel, kuid ka see, millal magatakse, on seotud erinevate haiguste esinemisega. Palumaa *et al.*, 2022 uuringus näidati, et hilise kronotüübiga inimestel on suurem šanss põdeda lühi- ja kaugelenägevust.

Lisaks on mitmed uuringud näidanud, et haridustasemel ja müopia diagnoosi esinemisel on samasuunaline seos (Nickels *et al.*, 2019; Mountjoy *et al.*, 2018) ja müopia põdemine on seotud pärilikkusega - müopiaiga vanemate laps on suurema tõenäosusega samuti müopiat põdev (Yap *et al.*, 1993).

Nende refraktsioonihäirete uurimiseks oli Tartu Ülikooli Eesti geenivaramus ligipääs üle 135 000 inimese infole tesviseisundite, geneetika, haridustaseme ja unekarakteristikute kohta. Geenivaramu info põhjal oli kronotüübi määramiseks võimalik arvutada kronotüübina üldtunnustatud une keskpunkt puhkepäevadel (*MSF-mid-sleep on free days*). Kasutatud definitsiooni miinuseks on võrdlemisi suur andmekadu, sest sellist kronotüüpi ei saa igasuguse uneharjumusega inimesele määrata.

Töö eesmärk on uurida kronotüübi seost erinevate haiguste põdemisega, valideerida varem avalikustatud tulemusi kahe refraktsioonihäire seosest hilise kronotüübiga ja paralleelselt võrrelda tulemusi alternatiivselt defineeritud kronotüübiga, hindamaks selle sobivust edasisteks analüüsideks.

Esimeses peatükis tutvustatakse lähemalt kronotüübi olemust, arvutamisloogikaid ja varem avalikustatud tulemusi kronotüübi seosest erinevate haigustega. Teises peatükis on toodud ülevaade kasutatavast statistilisest meetodikast. Kolmandas peatükis on täpsustatud geenivaramu eripärasid ja esitatud analüüsi tulemused.

1 Kronotüüp

Roenneberg *et al.*, 2019 põhjal koosneb inimeste elurütm 24 tunnistest tsüklitest, mida mõjutab mitu faktorit. Päikese liikumine ehk *päikese kell* sätestab ööpäeva baasi ning ajatsooni kellaaeg ehk *sotsiaalne kell* fikseerib iga piirkonna ametliku ja funktsionaalse elurütmi. Keskkonnamõjudega kohanemiseks on igal elusolendil olemas *bioloogiline kell*, mis reageerib keskkonna tsüklilistele signaalidele. Peamiseks selliseks signaaliks on valgus, nii päikese- kui ka tehislisk.

Individuaalselt võib aega kohandumine olla erinev, millest tulenevalt algab mõne inimese päev naturaalselt varem kui teisel. Sellist individuaalset ööpäeva erinevust näitab kronotüüp. Võrdlemisi varajase ööpäevarütmiga inimene on varajase kronotüübiga ning hilise ööpäevarütmiga inimene on hilise kronotüübiga.

1.1 Kronotüübi määramine

Täpsete mõõdikutena saab kronotüübi määramiseks kasutada bioloogilisi näitajaid nagu melatoniin või keha sisetemperatuur, ent nende mõõtmine on suurte andme- mahtude korral kulukas. Seetõttu arvutatakse sageli kronotüübi hinnang spetsiaalsete küsimustike vastuste põhjal. (Roenneberg, 2012)

Selliseid uneküsimustikke on disainitud mitmeid. Kuldstandardina on laialdaselt kasutusel MEQ - hommikuse või õhtuse aktiivsuse küsimustik (*Morningness-Eveningness Questionnaire*) (Di Milia *et al.*, 2013). MEQ sisaldab 19 küsimust tunnetuslikest teemadest, nagu väsimus, söögiisu, füüsiline ja vaimne aktiivsus. Iga vastus annab punkte ning kogusumma järgi jaotatakse vastajad viieks kronotüübi rühmaks. (Horne ja Östberg, 1976)

Teist tüüpi kasutusel olev uuema aja küsimustik on Müncheni kronotüübi küsimustik (MCTQ - *Munich Chronotype Questionnaire*). MCTQ on loomult lihtsakoelisem, esitades 17 lakoonilist küsimust kellaaegade kohta, mis kirjeldavad 1) voodisse minekut, 2) voodis veedetud aega, 3) uinumiseks vajalikku aega, 4) ärka-

mist ja 5) voodist tõusmiseks kuluvat aega. Küsimused on koostatud nii, et oleks selgelt eristatav uneaeg ja voodis veedetud aeg ning seda eraldi töö- ja puhkepäevade jaoks. Eriarusaamade ennetamiseks on algselt küsimustiku juurde käinud ka joonised. (Roenneberg *et al.*, 2019)

MCTQ küsimustiku olemus võimaldab efektiivselt arvutada une keskpunkti puhkepäeval (*MSF* - *mid-sleep on free days*) ja selle edasiarendust - unevõla korrektiooniga une keskpunkti puhkepäevadel (*MSF_{sc}* - *MSF corrected for the sleep-debt accumulated during the workweek*), mida tihti kasutatakse kronotüüpi defineeriva suurusena (Zavada *et al.*, 2005). Indikaatorit *MSF_{sc}* kasutatakse vaid nende isikute kronotüübi arvutamiseks, kes magavad puhkepäevadel ajaliselt kauem kui tööpäevadel. Korrektioon on sellistel juhtudel vajalik, kuna tööädala jooksul kogunenud unevõlg magatakse vabadel päevadel tagasi ja seetõttu on puhkepäevade unemustrite põhjal arvatud *MSF* tegelikkusega nihkes (Roenneberg *et al.*, 2007).

Une keskpunkti järgi määratud kronotüüp avaldub Roenneberg *et al.* (2019) põhjal

$$MSF_{sc} = MSF = U_{vaba} + \frac{K_{vaba}}{2}, \quad \text{kui } K_{vaba} \leq K_{too}$$

ja

$$MSF_{sc} = MSF - \frac{K_{vaba} - K_{keskmine}}{2}, \quad \text{kui } K_{vaba} > K_{too},$$

kus U_{vaba} on uinumise kellaeg vabadel päevadel, K_{vaba} ja K_{too} on unekestus vastavalt vabadel päevadel ja tööpäevadel ning $K_{keskmine}$ on nädala keskmine unekestus. Kui täpsustavat infot pole, siis tehakse keskmise unekestuse arvutamisel eeldus, et nädalas on 5 tööpäeva ja 2 puhkepäeva ehk

$$K_{keskmine} = \frac{5 \cdot K_{too} + 2 \cdot K_{vaba}}{7}.$$

MSF ja MSF_{sc} tüüpi kronotüübi saab arvutada vaid sellistele inimestele, kes ärkavad vabadel päevadel äratuskellata, sest siis on inimese unerütm sotsiaalsetest või töökohustustest vähem mõjutatud (Roenneberg *et al.*, 2019).

Kui MEQ küsimustiku põhjal määratav kronotüüp on selgelt kategoriseeritav viieks rühmaks, siis MCTQ küsimustiku korral on kronotüübiks pideval skaalal olev kella-aeg, mille jaotust gruppideks pole üheselt määratud (Fárková *et al.*, 2020). Kühnle, 2006 on pakkunud ekstreemselt varajase kronotüübi ülempiiriks 2,17 ja ekstreemselt hilise kronotüübi alampiiriks 7,25 ning ülejäänud vahepealsed väärtused ei viita kummalegi kronotüübile. Sellised tõkked pole aga universaalselt kasutatavad, kuna kultuurilised ja demograafilised erinevused ei võimalda üheste piiride defineerimist (Roenneberg, 2012).

On näidatud, et kronotüüp on mõjutatud inimese vanusest (Roenneberg, Wirz-Justice ja Mellow, 2003) ja soost (Roenneberg *et al.*, 2004). Lapseeas on inimese kronotüüp pigem varajasem ning täiskasvanuks sirgudes see muutub järjest hilisemaks. Kõige hilisema kronotüübiga on noored täiskasvanud (20 eluaasta ümbruses) ning vanuse edasisel suurenemisel muutub kronotüüp jällegi varasemaks. Naised saavutavad hilisema kronotüübi meestest varem ja seetõttu on suurema osa täiskasvanueast naiste kronotüüp varasem kui meestel. Sooline erinevus väheneb 50. eluaastastes ning sellest aina suurema vanusega kaasneb suurem hajuvus. (Roenneberg *et al.*, 2004)

1.2 Kronotüübi seos tervisega

Aina enam teadvustatakse ööpäevarütmi seost tervislike seisunditega. Hommikus vahetuses töötavatel hilise kronotüübiga inimestel kaasneb sotsiaalset ajavööndi vahetuse väsimust (*social jet lag*), rohkem unehäireid ja unekestuse vähenemist ning seda ka analoogselt öövahetustes töötavate varajaste kronotüüpide jaoks (Juda, Vetter ja Roenneberg, 2013). Pikemas perspektiivis suurendab see krooniliste haiguste tekkeriski (Buxton *et al.*, 2012).

Hilise kronotüübiga on seotud suurem šans põdeda haiguseid, nagu depressioon, ärevus, südame- ja veresoonkonna haigused, seljaaju haigused, rasvumine (Lucassen *et al.*, 2013; Merikanto *et al.*, 2013; Merikanto *et al.*, 2014; Merikanto *et al.*, 2015).

Varasemad analüüsid geenivaramu andmetel on viidanud seosele kronotüübi ja refraktsioonihäirete vahel (Palumaa *et al.*, 2022). Täpsemalt uuriti müopia (lühinägevus) ja hüpermetroopia (kaugelenägevus) seost Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu andmetel, kasutades logistilise regressiooni mudelit ja kohandades seda vanusele, soole ja päevavalguses veedetud ajale. Tulemused viitasid positiivsele seosele hilise kronotüübi ja mõlema eelmainitud refraktsioonihäire vahel.

2 Statistiline metoodika

Näitamaks kronotüübi seost eri haiguste põdemise šansiga kasutati logistilist regressiooni ja Bonferroni korrektsiooniga olulisuse nivood. Lisaks kasutati peakomponentanalüüsi, et kohandada logistilise regressiooni mudel ka indiviidide geneetilisele infole. Eelduste kontrollis mõjusate vaatluste tuvastamiseks kasutati Cook'i D statistikut.

2.1 Logistiline regressioon

Üldistatud lineaarsete mudelite klassi kuuluvat logistilise regressiooni mudelit kasutati kronotüübi seose näitamiseks eri haiguste põdemise šansiga.

Logistilise regressiooni tutvustus on kirjutatud Gareth *et al.*, 2013 põhjal, kui ei ole öeldud teisiti.

Logistilist regressiooni kasutatakse binaarse kvalitatiivse uuritava tunnuse Y ja teiste sõltumatute muutujate seose uurimiseks. Huvipakkuv suurus on sündmuse Y toimumise tõenäosuse sõltuvus argumenttunnustest $\{X_1, X_2, \dots, X_k\}$.

Olgu Y defineeritud järgmiselt:

$$Y = \begin{cases} 1, & \text{kui inimene on haigust põdenud,} \\ 0, & \text{kui inimene pole haigust põdenud.} \end{cases}$$

Olgu tõenäosus, et inimene on haigust põdenud, $P(\{Y = 1\}) = \pi$ ning vastand-tõenäosus $P(\{Y = 0\}) = 1 - \pi$. Siis on uuritav tunnus Bernoulli jaotusega $Y \sim Be(\pi)$. Hinnatav tõenäosus avaldub $P(Y = 1|X_1 = x_1, X_2 = x_2, \dots, X_k = x_k)$.

Tõenäosuse mudeldamisel lineaarse regressiooni mudeli abil võib juhtuda, et tulemus jääb välja lõigust $[0, 1]$, mis on vastuolus tunnuse tõenäosusliku olemusega. Selle välistamiseks kasutatakse seosefunktsioonina logit linkfunktsiooni

$$\text{logit}(p) = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right).$$

Logistilise regressiooni mudeli kuju on

$$\text{logit}(\pi) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k,$$

kus β_0 tähistab vabaliiget ja β_i , $i \in 1, 2, \dots, k$ tähistavad argumenttunnuste kordajaid.

Uuritava sündmuse Y toimumise tõenäosus $\pi(X)$, teades argumenttunnuste $X = \{X_1, X_2, \dots, X_k\}$ väärtusi, avaldub

$$\pi(X) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k}}.$$

Uuritava sündmuse toimumise ja mittetoimumise suhte ehk sündmuse šansi

$$\Pi = \frac{\pi}{1 - \pi}$$

abil on mudeli interpreteerimiseks defineeritud kahe eri tüüpi indiviidi i ja j šansside suhe (*odds ratio*)

$$OR = \frac{\Pi_i}{\Pi_j}.$$

Eeldustena peavad kehtima

- jääkide ja vaatluste sõltumatus,
- pidevate argumenttunnuste ja uuritava tunnuse lineaarne seos,
- multikollineaarsuse mitteesinemine,
- mõjusate vaatluste mitteesinemine. (Tabachnick, Fidell ja Ullman, 2013)

2.2 Bonferroni korrektsioon

Olulisuse nivoo α näitab I liiki vea tegemise tõenäosust ehk

$$P(\text{I liiki vea tegemine ühe testiga}) = \alpha.$$

Mitmesel testimisel ehk mitme hüpoteesipaari testimisel suureneb I liiki vea tõenäosus iga lisatud paariga (Hsu, 1996). Kontrollides k hüpoteesipaari, avaldub I liiki vea tegemise tõenäosus

$$P(\text{I liiki vea tegemine } k \text{ testiga}) = 1 - (1 - \alpha)^k.$$

Kui aga tahta, et I liiki vea tegemise tõenäosus k testi peale kokku poleks suurem kui α , siis kasutatakse Bonferroni meetodina igal üksikul testil olulisuse nivoo $\frac{\alpha}{k}$.

2.3 Cook'i D

Cook'i statistiku kirjeldus on kirjutatud Käärrik, 2013 põhjal.

Sellist vaatlust, mis mõjutab regressiooni kordajat, nimetatakse mõjusaks vaatluseks. Vaatluse i mõju hindamiseks regressioonikordajale b kasutatakse suurust

$$D_i = \frac{(b - b_{(i)})^2}{s_b^2},$$

kus $b_{(i)}$ on regressioonikordaja, mis on leitud kasutamata i -ndat vaatlust.

Mõjusana defineeritakse vaatlused, mille korral D_i on suurem või võrdne F -jaotuse $F_{p, n-p}$ 50 protsendipunktist, kus n on vaatluste arv ja p on argumenttunnuste arv mudelis.

2.4 Peakomponentide analüüs

Edasine kirjeldus on kirjutatud Jolliffe ja Cadima, 2016 põhjal.

Peakomponentide analüüs on statistiline tehnika, mis on loodud suuremahuliste andmehulkade efektiivseks interpreteerimiseks, mille korral infokadu oleks minimaalne.

Meetodina kasutatakse lineaarsete funktsioonide abil uute muutujate defineerimist selliselt, et hajuvus maksimeeritakse, kuid tunnuste omavaheline korreleeruvus eemaldatakse. Selliseid uusi muutujaid nimetatakse peakomponentideks (PC - *principal components*).

Olgu andmestikuks maatriks X , mis sisaldab endas p tunnusevektorit X_1, \dots, X_p . Esimene peakomponent moodustub

$$PC_1 = a_1 X_1 + \dots + a_p X_p,$$

kus $A_1 = a_1, \dots, a_p$ on konstantide vektor, mis defineeritakse nii, et peakomponendi hajuvus oleks suurim. Järgmiste peakomponentide kordajate vektor defineeritakse eelmistest ortogonaalsetena, et kindlustada mittekorreleeruvus, ja suurima osaga allesjäänud hajuvusest.

Peakomponent analüüsi (PCA - *principal component analysis*) kasutatakse pigem kirjeldava meetmena kui järelduste tegemiseks. PCA on mugav vahend, kuna see ei nõua jaotust hõlmavate eelduste täidetust ja seda saab kasutada mitmesuguste numbriliste andmetüüpide analüüsimiseks.

3 Andmeanalüüs

Analüüsi eesmärk on uurida kronotüübi seost erinevate haigustega ja paralleelselt hinnata alternatiivse kronotüübi definitsiooni sobivust, võrreldes seda üldtunnustatud kronotüübiga MSF_{sc} . Esmase analüüsi kõrval analüüsitakse spetsiifiliselt kahte refraktsioonihäiret: müopia ja hüpermetroopia ning valideeritakse varasemaid väiksema võimsusega valimi tulemusi.

3.1 Ülevaade andmetest

Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu on riiklik biopank, mis sisaldab üle 200 000 eestlase andmeid. Nende kogumist alustati 2002. aastal, kuid suurem osa (150 000 eestlast) liitus aastatel 2018-2019. Geenivaramu muudab eriti väärtuslikuks asjaolu, et sinna on ka kogutud geenidonorite terviseandmed. (Geenivaramu, 2023)

Tartu Ülikooli Eesti geenivaramusse on kogutud infot Tervisekassa raviarvetest, surmaregistrist, vähiregistrist, UT kliinikumist, PERHist, E-tervisest ja geenidonorite enda raporteeritud haigustest, et siduda inimese geene tal esinevate haigustega. Analüüsis kasutatud terviseinfo on 2021. aastalõpu seisuga.

Koondandmestik sisaldab iga isiku korral teavet põetud haiguste kohta, millel on vähemalt 10 erinevat põdejat. Esindatud on 10 872 eri haigusdiagnoosi, mis on kodeeritud kujul, kus on üks täht ja kolm numbrit. Haigused on rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10. versiooni (RHK-10) meetodikal jaotatud 1 834 haigusgruppi (Sotsiaalministeerium, *RHK-10*), millena selle töö raames käsitletakse koode kujul, kus on üks täht ja kaks numbrit. Iga haiguse ja haigusgrupi korral on andmed viidud sellisele kujule, et tegu oleks binaarse tunnusega, mis haiguse korral näitab, kas isik on vastavat haigust põdenud ja haigusgrupi korral näitab, kas isik on mõnda haigusgruppi kuuluvat haigust põdenud.

Haigusgrupid on omakorda jaotatud 22 RHK-10 peatükiks (Lisa 2. RHK-10 peatükid). Käesolevast tööst on välja jäetud RHK-10 peatükid, mis on soospetsiifilised, unerütme mõjutavad või pole kronotüübiga seotud uuringu korral päevakohased. Nendeks on näiteks perinataal- e sünniperioodis tekkivad teatavad seisundid (koodidega P00 - P99), kus hilisemas eluperioodis väljakujunev kronotüüp ei ole huvipakkuv tunnus. RHK-10 peatükid ja nende haigusgruppide arv, mida analüüsis kasutati, on toodud tabelis 1.

Tabel 1: Haigusgruppide jaotumine RHK-10 peatükkidesse

Peatükk	Nimetus	Haigusgruppide arv
C00-D48	Kasvajad	134
D50-D89	Vere- ja vereloomeelundite haigused ning teatavad immuunmehhanismidega seotud haigusseisundid	33
E00-E90	Sisesekretsiooni-, toitumis- ja ainevahetus-haigused	69
F00-F99	Psüühika- ja käitumishäired	77
G00-G99	Närvisüsteemihaigused	64
H00-H59	Silma- ja silmamanuste haigused	47
H60-H95	Kõrva- ja nibujätkehaigused	24
I00-I99	Vereringeelundite haigused	77
J00-J99	Hingamiselundite haigused	60
K00-K93	Seedeelundite haigused	71
L00-L99	Naha- ja nahaaluskoe haigused	70
M00-M99	Lihaskonna ja sidekoehaigused	79
N00-N99	Kuse-suguelundite haigused	82

kokku 887

Kindlasti leidub geenivaramuga liitunud inimeste hulgas neid, kes on omavahel suguluses. Teatavasti on logistilise regressioonimudeli üheks eelduseks vaatluste sõltumatus. Kui kaks isikut on lähisugulased, siis jagavad nad mingit osa oma geneetilisest koodist ning võimalik, et ka päevarutiini. Mõlemad eelnimetatud omadused mõjutavad kronotüüpi ning järelikult pole lähisugulaste vaatlused sõltumatud.

Geenivaramu info põhjal on võimalik teatud sugulusastmega inimesed analüüsist välja jätta. Sugulusaste on sugulaste omavahel jagatud genoomi osakaal kogu genoomist. Sugulusastme arvutus ei põhine tervel genoomil, seega pole selle arvutus ülima täpsusega, kuid 20 protsendine sugulusaste on defineeritud kui teise ja kolmanda astme sugulaste erinevus. Vaatluste sõltuvuse saavutamiseks lühi- ja kaugnägelikkuse uurimisel eemaldati üks paariline sugulaste paarist, kelle sugulusaste ületas 20 protsenti.

Geenivaramuga liitudes täidab iga inimene küsimustiku, kus küsitakse ka omandatava ja omandatud hariduse kohta. Omandatud haridustase jaotati kolmeks kategooriaks:

- põhiharidus - inimesed, kes on alghariduseta, algharidusega või põhiharidusega;
- keskharidus - inimesed, kes on keskharidusega või keskeriharidusega;
- kõrgharidus - inimesed, kes on kõrgharidusega, rakenduskõrgharidusega või teaduskraadiga.

3.1.1 MCTQ uneküsimustik

Muude küsimustike kõrval täidab iga liituja iseseisvalt ka Müncheni kronotüübi küsimustiku (MCTQ), mis sisaldab 15 küsimust une kohta (Lisa 1. MCTQ uneküsimustiku eestikeelne versioon).

Uneküsitluse raames kogutud vastustest kasutati kronotüübi arvutamiseks järgmiseid tunnuseid:

- voodisse mineku kellaaeg (V),
- uinumiseks valmistumise kellaaeg ($U_{valmistumine}$),
- uinumiseks vajalike minutite arv (U_{min}),
- ärkamise kellaaeg,
- äratuskella kasutamist näitav binaarne tunnus.

Kõik näitajad olid eraldi olemas nii tööpäevade kui puhkepäevade kohta. Kõik kellaajad olid toodud minuti täpsusega.

Voodisse mineku kellaaeg ja uinumiseks valmistumise kellaaeg on toodud eraldi, et arvestada inimestega, kes ei lähe voodisse ainult magama, vaid näiteks lugema. Paraku on küsimuste tõlge eesti keelde olnud ebatäpne ning segaduse vältimiseks pole eestikeelse versiooni juurde lisatud ka jooniseid. Seetõttu on 26 526 isiku voodisse mineku kellaaeg hilisem kui uinumiseks valmistumise kellaaeg, mis viitab sellele, et arvesse on võetud ka uinumiseks valmistumise tegevusi, mis ei leia aset voodis. Seega, kui küsimustik oli täidetud korrektselt ehk uinumiseks valmistumise kellaaeg on pärast voodisse mineku kellaaega, siis võeti uinumise kellaaajaks suurus $U = U_{valmistumine} + U_{min}$ ning $U = V + U_{min}$, kui voodisse minnakse pärast uinumiseks valmistumist.

Unekestuse (K) arvutamiseks kasutati defineeritud tunnust U ja ärkamise kellaaega, leides nende kahe kellaaaja vahele jääva ajavahemiku pikkus.

Uneharjumuste küsimustikule oli vastused andnud 135 926 isikut. Esines 6 459 isikut, kes on küsimustikku täitnud rohkem kui ühel korral. Sellistel juhtudel jäeti alles hiliseim vastuste komplekt, kus oli vastatud kõigile vajalikele küsimustele. Teguvuusi on põhjendatud, kuna kronotüüp on inimese eaga muutuv suurus ja hiliseim vastus on tõenäoliselt parim kättesaadav lähend tegelikule kronotüübile. Lisaks eemaldati 1 395 puudulike andmetega vaatlust.

MSF_{sc} kronotüübi saab arvutada vaid neile, kes ärkavad vabadel päevadel äratuskellata ja edasisest analüüsist eemaldati 38 880 isikut, kelle vastused polnud selle tingimusega kooskõlas. Kuna MSF_{sc} on suurel määral mõjutatud unekestusest, siis eemaldati 7480 indiviidi kelle unekestus jäi välja 95% usaldusvahemikust, mis tööpäevadel oli 5,17 - 10,83 ja puhkepäevadel 5,75 - 11,67. MSF_{sc} kronotüüp arvutati 88 171 isikule.

Alternatiivselt defineeriti uinumise kellaaaja põhjal universaalsem kronotüüp, et uurida selle usaldusväärssust võrreldes hästi tunnustatud une keskpunktiga.

Alternatiivse kronotüübina defineeriti suurus U_{vaba} ehk uinumise kellaaeg vabadel päevadel. Sellise kronotüübi saab omistada ka neile, kes puhkepäevadel äratuskellaga ärkavad ning tänu sellele on alternatiivne vaadeldav andmekogu 38 880 vaatluse võrra suurem eelpool defineeritust.

Analüüsist jäeti välja vaatlused, mille korral uinumise kellaaeg jäi vahemikku 08:00:00 - 16:00:00, kuna arvatavasti on tegu andmevigadega või öövahetuses töötavate inimestega, kelle naturaalne unerütm on sotsiaalsete kohustuste tõttu moonutatud.

Uinumise kellaaaja kronotüüp arvutati 132 196 isikule.

Lisaks ülaltoodud unega seotud küsimustele, sisaldab MCTQ küsimustik ka küsimust vabas õhus päiksevalguse käes viibimise aja kohta nii töö- kui puhkepäevadel. Refraktsioonihäirete mudelites kasutati päiksevalguses viibitud aega kaalutud keskmise kujul, kus jällegi tehti eeldus, et nädalas on 5 tööpäeva ja 2 puhkepäeva.

3.2 Kirjeldav analüüs

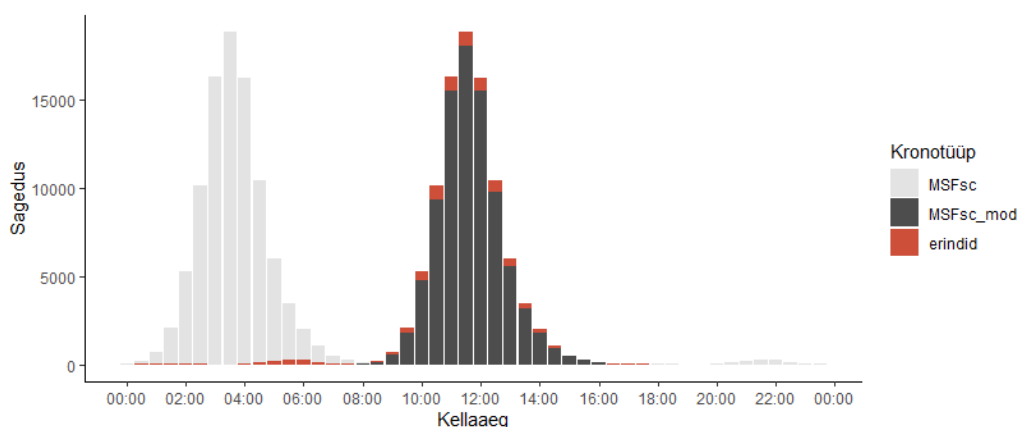
MSF_{sc} kronotüüp arvutati 88 171 isikule ning selle keskväärtus oli 03:38:30 ning standardhälve 01:07:26. Eranditena jäeti välja veel 210 vaatlust, mille korral jäi kronotüüp keskväärtusest kaugemale kui 4 standardhälvet.

Suuruse MSF_{sc} järgi defineeritud kronotüüp on andmetüübilt kellaaeg ning edaspidistes analüüsides kasutamiseks sooritati lineaarne teisendus

$$MSF_{sc_{mod}} = MSF_{sc} + 08 : 00 : 00$$

ehk nihutati kronotüüp kesköö ümbrusest keskpäeva ümbrusesse, liites suurusele MSF_{sc} juurde 8 tundi. Teisendus kindlustab kronotüübi korrektse arvestuse edaspidistes analüüsides, kus kellaaega käsitletakse pideva suurusena lõigus [00:00:00, 23:59:59].

Inimesed, kes kategoriseeriti erinditeks (unekestuse ja kronotüübi äärmuslikud väärtused), on märgitud joonisel 1 punasega. Samuti on joonisel kajastatud nihke mõju kronotüübi jaotusele. Edasistes analüüsides kasutati 87 961 isiku andmeid.



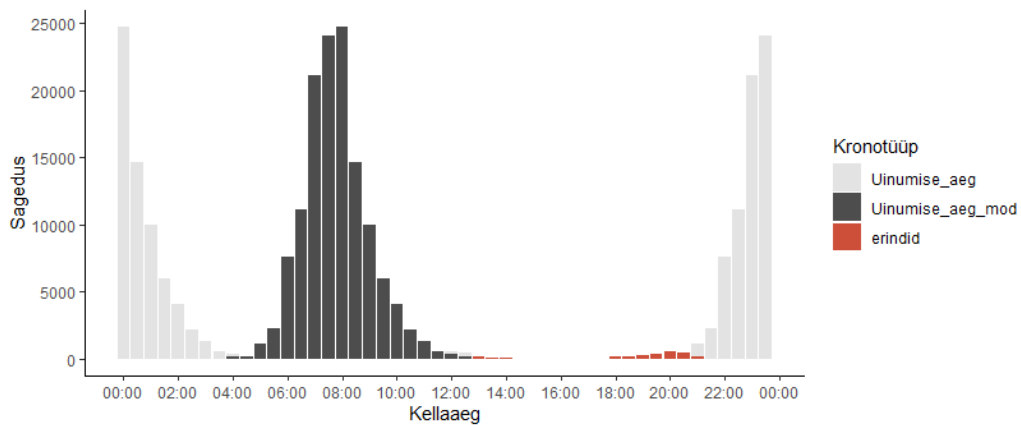
Joonis 1: Kronotüübi jaotus enne ja pärast lineaarset teisendust ning erindite eemaldamist.

Alternatiivse uinumise kellaaja põhjal arvatatud kronotüübi keskvärtus oli 23:47:52 ja standardhälve 01:14:12 ning selline kronotüüp arvutati 132 196 isikule. Erinditena defineeriti 341 kronotüüpi, mis jäid keskvärtuses kaugemale kui 4 standardhälvet.

Analoogselt teostati ka selle kronotüübi korral edasiste arvutuste tarbeks lineaarne nihe

$$U_{vaba_{mod}} = U_{vaba} + 08 : 00 : 00.$$

Nihke mõju ja defineeritud erandid on kajastatud joonisel 2. Edasises võrdlevas analüüsis kasutati 131 855 isiku andmeid.



Joonis 2: Alternatiivse kronotüübi jaotus enne ja pärast lineaarset teisendust ning erindite eemaldamist.

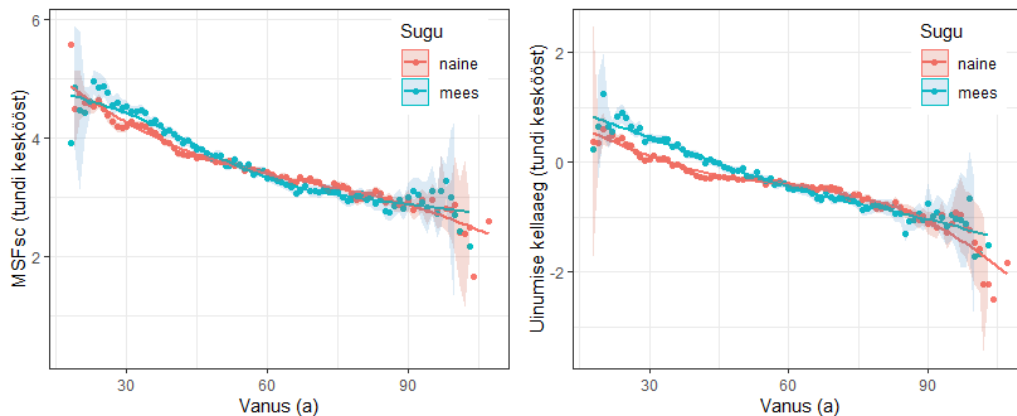
Analüüsitavatest inimestest 67,4% olid naised, keskmine vanus oli 50,1 aastat ja vanuse standardhälve 16,1 aastat. Haridustaseme poolest kuulus põhihariduse kategooriasse 8,2%, keskkhariduse kategooriasse 48,1% ja kõrghariduse kategooriasse 43,7% inimest.

3.3 Uinumise kellaeg kui kronotüüp

MSF ja MSF_{sc} on laialdaselt kasutatud mõõdikud kronotüübi määramise jaoks, ent korrektse meetodika korral tuleb välja jätta isikud, kes ärkavad puhkepäevadel äratuskellaga. See põhjustas uuritava geenivaramu andmestiku vähenemise ligi 28,6 protsendi võrra (38 880 inimest).

Statistilise võimekuse suurendamiseks defineeriti alternatiivse kronotüübina uinumise kellaeg. Kronotüüpide MSF_{sc} ja Uinumise kellaaja vahel esines tugev korrelatsioon (Pearsoni $r = 0,925$).

Varem kirjeldatud seaduspärasused kronotüübi, soo ja vanuse vahel avalduvad ka geenivaramu andmete põhjal nii standardse MSF_{sc} kronotüübi defitsiooni kui ka alternatiivse uinumise aja abil defineeritud kronotüübi korral. Joonisel 3 on toodud mõlema kronotüübi kohta graafikud, kus on vanuse ja soo kaupa kronotüübi keskväärtus ja 95% usaldusintervall.



Joonis 3: Eri defintsiooniga kronotüüpide jaotus soo ja vanuse järgi.

Eri mõõdikute abil määratud kronotüübid asuvad küll erinevates ajavahemikes, kuid kronotüübile omaseid trende kajastavad mõlemad korrektselt. Olemata sellest, et uinumise kellaaja kronotüüp ei arvesta kuidagi magatud aega või töö- ja puhkepäevade eripärasid, võib see olla hea ja andmekadu vähendav lähend tunnustatud kronotüübile MSF_{sc} .

3.4 Kronotüübi seose esmane analüüs eri haiguste põdemise šansiga

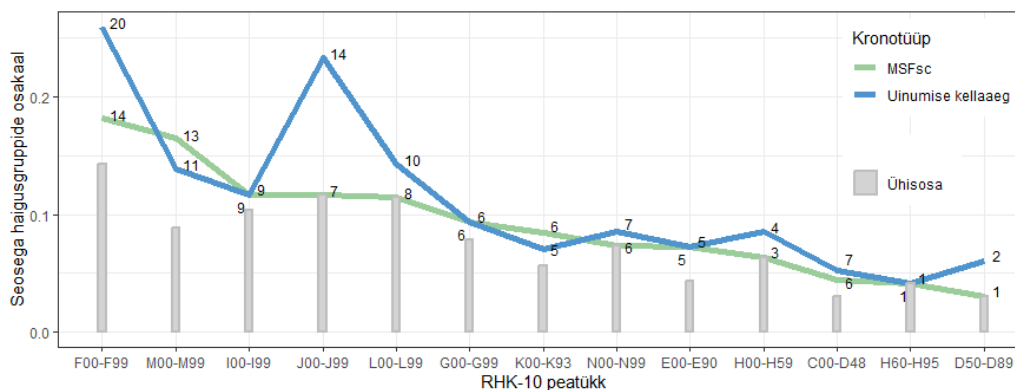
Hüpoteeside kontrollimiseks kasutati olulisuse nivood $\alpha = 0,05$.

Hindamaks kronotüübi seost erinevate haiguste põdemisega, kasutati logistilist regressiooni. Mitmesel testimisel saadud valepositiivsete tulemuste ennetamiseks kasutati Bonferroni korrektsiooni ehk 887 haigusgrupi haiguste korral tunnustati kronotüüp logistilise regressiooni mudelis oluliseks tunnuseks vaid siis, kui tunnuse p-väärtus oli väiksem kui $0,05/887 \approx 5,6 \cdot 10^{-5}$.

Analüüs kohandati vanusele ja soole. Vanusena käsitletakse siinkohal inimese vanust 2021. aasta lõpus. Mudelisse lisati argumenttunnusena ka vanuse ruutliige, et arvestada ka mittelineaarsete vanuse ja haiguse seosete puhul vanust parema efektiivsusega.

Kasutades kronotüübina suurust MSF_{sc} , osutus kronotüüp logistilise regressiooni mudelis oluliseks tunnuseks 85 haigusgrupi korral, uinumise kellaja kronotüüp 101 haigusgrupi korral. MSF_{sc} kronotüübi konservatiivsemale olemusele see ilmingimata ei viita, sest andmemahud olid erinevate kronotüübi definitsioonide puhul erinevad ja sellest tingituna oli erinev ka statistiline võimsus.

Joonisel 4 on näidatud nende haigusgruppide sagedus RHK-10 peatükkide kaupa ja kui palju nendest on mõlema kronotüübi puhul esindatud (ühisosa). RHK-10 peatükid on erinevate suurustega, seetõttu on need graafikul järjestatud kõnealuste haigusgruppide osakaaluga kogu RHK-10 peatüki haigusgruppidest, mida analüüsiti.



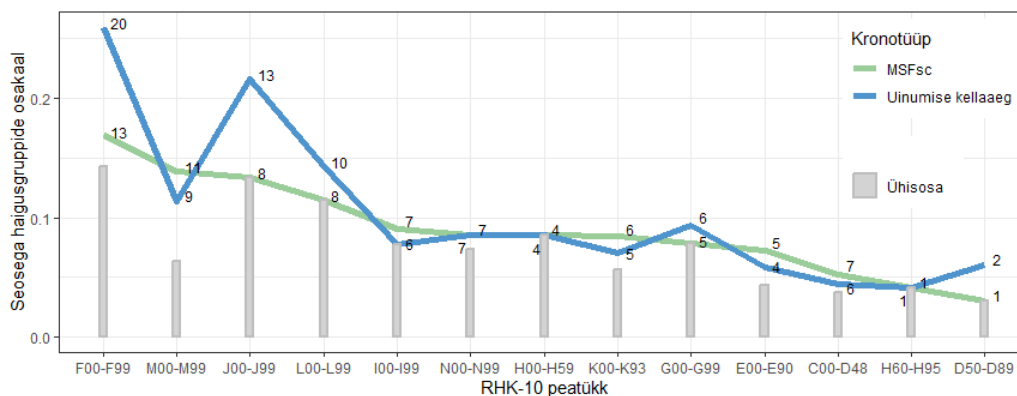
Joonis 4: Haigusgruppide arv, kus kronotüübi seos on statistiliselt oluline eri definitsiooniga kronotüüpide ja RHK-10 peatükkide kaupa.

Üldised trendid on kahe kronotüübi definitsiooni puhul sarnased. Hüppelised erinevused avalduvad vaid kahes RHK-10 peatükis: F00-F99 (psüühika- ja käitumishäired) ja J00-J99 (hingamiselundite haigused). Problemaatiline on ka ühisosa väheus M00-M99 (lihaskonna ja sidekoehaigused) peatüki osas. Kattuvaid haigusgrupe, mille puhul kronotüüp osutus mudelis oluliseks tunnuseks, on siiski igas RHK-10 peatükis vähemalt pooles osas.

Enim on kronotüüp oluliseks tunnuseks osutunud psüühika- ja käitumishäirete (RHK-10 F-koodid), lihaskonna ja sidekoehaiguste (RHK-10 M-koodid), vereringeelundite haiguste (RHK-10 I-koodid), hingamiselundite haiguste (RHK-10 J-koodid) ning naha- ja nahaaluskoe haiguste (L00-L99) mudeldamisel.

Lisades mudelisse ka 10 esimest peakomponenti, et kaasata mudelisse pärilikkuse info, kahanes selliste haigusgruppide arv, kus kronotüüp on mudelis oluline tunnus MSF_{sc} korral 83-ni (2 võrra) ja uinumise kellaaega korral 93-ni (8 võrra).

Erilist muutust RHK-10 peatükkide järjestusse peakomponentide lisamine kaasa ei toonud (joonis 5). Suurimad lahkkelid on ka peakomponentidega mudelite korral RHK-10 peatükkides F00-F99 ja J00-J99.

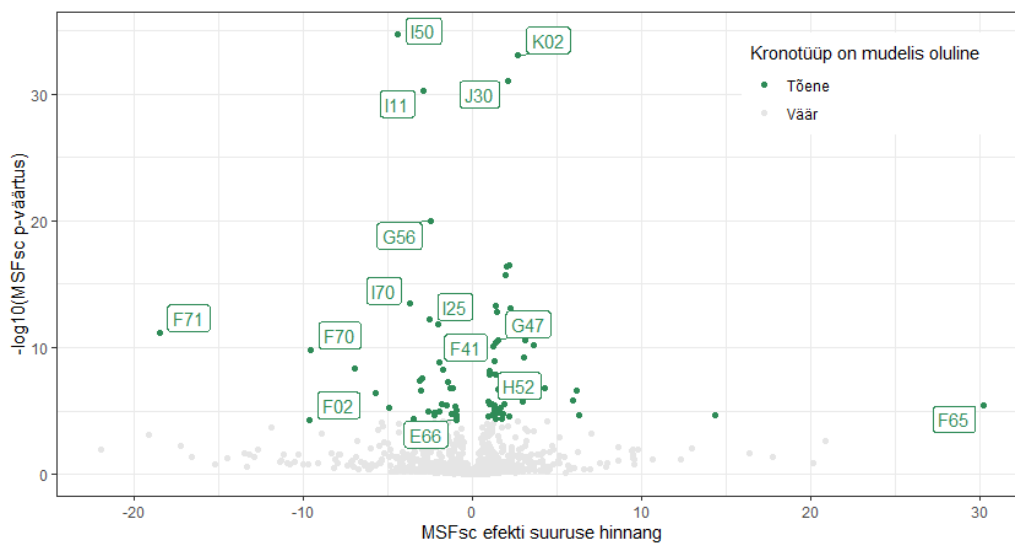


Joonis 5: Haigusgruppide arv, kus kronotüübi seos on statistiliselt oluline eri definitsiooniga kronotüüpide ja RHK-10 peatükkide kaupa, kui mudel on kohandatud peakomponentidele.

Selliste haigusgruppide arv, kus kronotüüp on oluline, vähenes kõige rohkem vereringeelundite haiguste (RHK-10 I-koodid) puhul, kus MSF_{sc} kronotüübi korral vähenes kahe ja uinumise kellaaja kronotüübi korral kolme haigusgrupi võrra.

Esmase võrdleva analüüsi põhjal näib, et uinumise kellaeg ideaalselt MSF_{sc} kronotüüpi ei asendaks, kuid lähendina käitub ta sarnaselt. Vähem usaldusväärsem on ta just nende RHK-10 peatükkide osas, kus kronotüüp tihti statistiliselt olulist seost haigusgruppidega omab. Silma- ja silmamanuste haiguste ehk H00-H59 RHK-10 peatüki analüüsimiseks võib uinumise kellaeg kui kronotüüp hästi sobida, kuna kattuvus on siinkohal sajaprotsendiline.

Igat haigusgrupp eraldi vaadates (joonis 6) tulevad viimati kirjeldatud mudeldatud haigusgruppide seast esile suurte efekti suuruste hinnangutega psüühika- ja käitumishäired (RHK-10 F-koodid). Näiteks F65 - seksuaalsuunitlusehäirete esinemine 1 tunni hilisema MSF_{sc} korral on hinnanguliselt 3,52 korda suurema šansiga (95% usaldusintervall 2,04 - 6,00, $p = 3,3 \cdot 10^{-6}$) või F71 - mõõdukas vaimne alaarengu esinemine on 1 tunni hilisema MSF_{sc} korral 0,46 korda väiksema šansiga (95% usaldusintervall 0,37 - 0,58, $p = 6,9 \cdot 10^{-12}$).



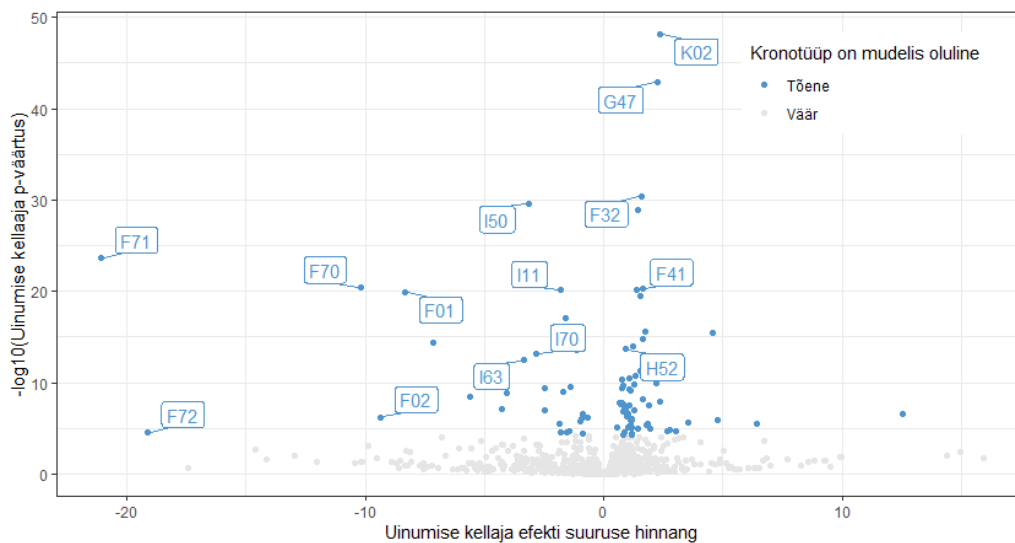
Joonis 6: MSF_{sc} seos haigustega (peakomponentidega)

Hilise kronotüübiga seostuvad näiteks H52 - refraktsiooni ja akommodatsioonihäired, G47 - unehäired, J30 - vasomotoorne ja allergiline riniit ning K02 - hamba-kaaries.

Esmase analüüsi põhjal paistab, et vareringeelundkonna haigused, nagu I50 - südame puudulikkus, I11 - südamekahjustusega hüpertooniatõbi ja I70 - ateroskleroos, seostuvad pigem varasema kronotüübiga.

Varajase kronotüübiga seostuvad lisaks vereringeelunditehaigustele ka näiteks G56 - ülajäseme mononeuropaatiad ja E66 - rasvumine. Varasemalt on näidatud, et hilise kronotüüp ja rasvumine on omavahel positiivses seoses (Lucassen *et al.*, 2013), ent siin paistab teistpidine seos ($OR = 0,96$ (0,94 - 0,98)). Tegu on siinkohal siiski pealiskaudse analüüsiga ja sügavamaid järeldusi teha ei saa.

Joonisel 7 on visualiseeritud mudelite tulemusi, kus kronotüübina kasutati uinumise kellaega ning vaadatud on uinumise kellaaja efekti haigusgruppide haiguste põdemise šansi hinnangule.



Joonis 7: Uinumise kellaaja seos haigustega (peakomponentidega)

Enim eraldunud on enamasti need haigused, mis ka MSF_{sc} kronotüübi korral silmapaistvamad olid. Suurima efekti hinnangu ja varajase kronotüübi seosega on jällegi psüühika- ja käitumishäired (RHK-10 F-koodid). Vereringeelundkonna haigused on uinumise kellaaja puhul samuti seotud varasema kronotüübiga.

Uinumise aja puhul on kinnitust saanud depressiooni (F32) ja ärevushäirete (F41) seos hilise kronotüübiga. Samuti on säilinud refraktsioonihäirete (H52), unehäirete (G47) ja hambakaariese (K02) positiivne seos.

Analüüsi tulemusena saab kinnitada mõningasi seaduspärasuste kattuvusi, kuid esineb ka märkimisväärseid lahkkelisid. Enne uinumise kellaaja kasutusele võttu kui kronotüüp, tuleb seda veelgi lähemalt ja ehkki ka haiguspõhiselt uurida. Sellegipoolest on uinumise kellaaja puhul potentsiaali rakendada rohkem vaatluseid vähema eelnõutava tööga, et saada sarnaseid hinnanguid kui üldtunnustatud kronotüübiga MSF_{sc} .

3.5 Kronotüübi seos müoopia ja hüpermetroopia põdemise šansiga

Esmases analüüsis osutus haigusgrupi H52 (refraktsiooni- ja akommodatsioonihäired) haiguste põdemise ja kronotüübi seos oluliseks nii mudelite korral, kus kasutati kronotüübina suurust MSF_{sc} kui ka uinumise kellaaega kasutades. Une keskpunkti korral on 1 tunni võrra hilisema kronotüübiga hinnanguliselt 1,04 (95% UI 1,02 - 1,05; $p = 2,75 \cdot 10^{-7}$) korda suurem šanss põdeda mõnda refraktsiooni- ja akommodatsiooni häiret. Uinumise kellaaajaga mudeli puhul on šanss samuti 1,04 (95% UI 1,03 - 1,05; $p = 9,7 \cdot 10^{-13}$) korda suurem.

Edasi uuriti H52 haigusgrupi kahte spetsiifilist haigust koodidega H52.0 ja H52.1, mis on vastavalt hüpermetroopia ehk kaugelenägevus ja müoopia ehk lühinägevus, et valideerida kronotüübi seos nende diagnooside esinemisega. Lisaks analüüsiti uinumise kellaaaja kui kronotüübi seost nende haigustega ja võrreldi tulemusi standardse kronotüübiga MSF_{sc} .

Olulisuse nivoona kasutati logistilise regressiooni mudelis $\alpha = 0,05 = 5 \cdot 10^{-2}$. Väikeste p -väärtuste märkimiseks kasutati edaspidiselt eksponentsiaalset kirjaviisi, mille korral α oleks esitatud kujul 5e-2.

Kahe erineva kronotüübiga andmestikud on küll märkimisväärselt erineva suurusega, kuid refraktsioonihäirete põdemise (vähemalt ühe diagnoosiga) sagedus on sarnases suurusjärgus (tabel 2).

Tabel 2: Refraktsioonihäirete esinemise sagedused inimeste seas, kes kaasati MSF_{sc} kronotüübi analüüsi ja uinumise kellaaaja kronotüübi analüüsi

Haigus	Kronotüüp			
	MSF_{sc}		Uinumise kellaaeg	
	arv	osakaal	arv	osakaal
Hüpermetroopia	8 196	11,5%	11 940	10,8%
Müoopia	18 513	26,1%	29 465	26,5%
Mõlemad	1 495	2,1%	2 216	2,0%
Mitte kumbki	42 412	60,3%	67 422	60,7%

3.5.1 Varasemad tulemused

Eelnevalt avalikustatud tulemused on kirjeldatud Palumaa *et al.*, 2022 põhjal.

Retrospektiivse uuringu korral uuriti müopia ja hüpermetroopia seost inimese unerütmiga. Kronotüüp defineeriti MSF_{sc} abil. Uuringus kasutati 23 112 inimese geenivaramu andmeid, kellest 4 951 inimesel oli vähemalt kahel korral diagnoositud müopia (RHK-10 kood H52.1) ja 2 865 inimesel hüpermetroopia (RHK-10 kood H52.0).

Uuringust olid välja jäetud inimesed, kel on diagnoositud mõlemad haigused ja üle 70 aastased inimesed. Kui inimene oli MCTQ küsimustikule vastanud rohkem kui ühel korral, siis kasutati kõige varasemat vastust.

Mudelina kasutati mitmese logistilise regressiooni mudelit, kus argumenttunnusteks olid vanus, sugu, päikesevalguse käes veedetud aeg ja MSF_{sc} tüüpi kronotüüp.

Mõlema haiguse analüüsimiseks kasutati kontrollvaatlustena inimesi, kel ei esinenud kumbagi refraktsioonihäiret.

Müopiaga inimeste MSF_{sc} mediaan oli 3,9 tundi keskööst ja hüpermetroopiaga 3,3 tundi keskööst (tabel 3). Vanusele, soole ja päikesevalguses viibitud minutitele kohandatud mudeli põhjal järeldati, et ühe tunni võrra suurema MSF_{sc} korral on 1,16 korda suurem šanss põdeda Müopiat ja 1,07 korda suurem šanss põdeda hüpermetroopiat.

Tabel 3: Varasema uuringu logistilise regressiooni mudeli hinnangud

Haigus	MSF_{sc} mediaan (h)	IQR	OR (MSF_{sc})	95% UI	p -väärus
Müopia	3,9	(3,2 - 4,7)	1,16	(1,12 - 1,19)	1,53e-18
Hüpermetroopia	3,3	(2,6 - 3,9)	1,07	(1,02 - 1,12)	0,004
Kumbki	3,7	(3,0 - 4,4)			

3.5.2 Varasemate tulemuste valideerimine

Esmalt analüüsiti uuenenud geenivaramu andmestiku andmeid täpselt samadel eelkirjeldatud tingimustel ja kitsendustel, et tagada parem võrreldavus juba avalikustatud tulemustega. Andmete kvaliteediparandust vastuste korrigeerimise näol ei sooritatud ehk kui inimene oli küsimustele valesti vastanud nagu seda on kirjeldatud peatükis MCTQ uneküsimustik, siis neid ei korrigeeritud.

Sobilike vaatluste arv käesolevas analüüsis oli 75 803, sealhulgas 14 106 müoopia diagnoosiga ja 5 737 hüpermetroopia diagnoosiga inimest.

Müoopia diagnoosiga inimeste MSF_{sc} mediaan langes punkti võrra 3,8 peale. Suurema andmestiku baasil arvutatud mudel kinnitab hilise kronotüübi ja müoopia positiivset seost - ühe tunni võrra hilisema kronotüübiga on 1,13 korda suurem šanss põdeda lühinägevust (tabel 4).

Hüpermetroopia puhul oli inimeste MSF_{sc} mediaan punkti võrra kõrgem ehk 3,4, kuid kronotüübi seos pole suurenenud andmemahu korral mudelis oluline.

Tabel 4: Uuenenud andmestiku baasil loodud logistilise regressiooni mudeli hinnangud

Haigus	MSF_{sc} mediaan (h)	IQR	OR (MSF_{sc})	95% UI	p -väärtus
Müoopia	3,8	(3,1 - 4,5)	1,13	(1,11 - 1,15)	1,19e-41
Hüpermetroopia	3,4	(2,8 - 4,0)	1,01	(0,98 - 1,04)	0,53
Kumbki	3,6	(3,0 - 4,3)			

3.5.3 Mudeli edasiarendus

Esimesena sooritati edasiarendusena geenivaramu andmestikul kolm korrektsiooni. Teostati peatükis MCTQ uneküsimustik defineeritud korrektsioon 26 526 inimese vastustel, kes olid küsimustest ekslikult aru saanud. Lisaks võeti inimeste korral, kes olid korduvalt küsimustikku täitnud, arvesse hiliseim täielikult täidetud vastus. Viimaks eemaldati kahe diagnoosi nõue, sest refraktsioonihäirete - lühinägevus ja kaugelenägevus jaoks pole ilmtingimata tarvis silmaarsti poole pöörduda. Prillid või läätsed võib abimeetmetena määrata ka näiteks prillipoe optometrist, ent siis ei teki geenivaramusse sellest mingit märki. Seega võib tegelik refraktsioonihäiretega inimeste osakaal arvatavasti olla suuremgi geenivaramu põhjal kujunenud pildist.

Korrektsioonid mediaanidesse erilist muutust ei toonud ning ka kronotüübi seos mõlema haigusega säilitas oma olemuse (tabel 5). Müoopia põdemise šansside suhe ühe tunni hilisema kronotüübi korral langes 1,13 pealt 1,09 peale.

Tabel 5: Korrigeeritud andmete põhjal loodud logistilise regressiooni mudeli hinnangud

Haigus	MSF_{sc} mediaan (h)	IQR	OR (MSF_{sc})	95% UI	p -väärtus
Müoopia	3,8	(3,2 - 4,5)	1,09	(1,07 - 1,11)	6,63e-25
Hüpermetroopia	3,4	(2,8 - 4,1)	1,00	(0,98 - 1,03)	0,68
Kumbki	3,7	(3,1 - 4,3)			

Teisena täiustati mudelit geneetilist infot sisaldavate kümne peakomponendi ja kolme kategooriasse jaotatud haridustasemega.

Suuri muutusi kronotüübi seosele see aga ei avaldanud (tabel 6).

Tabel 6: Logistilise regressiooni mudeli hinnangud, kui argumenttunnustena olid kaasatud ka peakomponendid ja haridustase

Haigus	OR (MSF_{sc})	95% UI	p -väärtus
Müoopia	1,09	(1,07 - 1,11)	1,70e-22
Hüpermetroopia	1,00	(0,97 - 1,02)	0,60

Kolmandaks tagati logistilise mudeli eelduste kehtimine kronotüübi olulisuse säilitanud müopia mudelis.

Mudeli andmestiku vaatlused peavad olema sõltumatud, kuid sugulased pole müopia pärilikkuse tõttu sõltumatud vaatlused. Seetõttu võeti geenivaramu andmestikust 50 509 vaatlusest koosnev valim, mis ei sisalda inimesi, kelle genoomi järjestus on 20% ulatuses kattuvuses. Müopia diagnoosiga inimesi oli 12 884 ning kontrollvaatlustena oli kaasatud 31 055 refraktsioonihäireta inimest.

Kontrolliti ka teiste eelduste kehtimist. Pidevate tunnuste vanus, päiksevalguses viibitud aeg, kronotüüp ja peakomponentide korral kehtib lineaarse seose nõue (Lisa 3. Mudeli eelduste täidetus, joonis 8). Multikollineaarsuse hindamisel kasutati varieeruvusindeksit VIF (*Variance Inflation Factor*). Iga argumenttunnuse korral kehtis kriteerium $VIF < 10$ ehk multikollineaarsust ei tuvastatud (Lisa 3. Mudeli eelduste täidetus, tabel 11). Mõjusaid vaatluseid andmestikus ei esinenud ning seda kontrolliti Cook'i D abil (Lisa 3. Mudeli eelduste täidetus, joonis 9).

Sellise lähedaste sugulasteta ehk sõltumatute vaatlustega andmestiku põhjal loodud mudeli hinnangul on šansside suhe säilinud analoogsena ning kronotüübi seos müopia põdemisega on statistiliselt oluline ka mudeli eelduste kehtivuse tagamisel (tabel 7). Ühe tunni võrra hilisema MSF_{sc} kronotüübi korral on hinnanguliselt 1,1 korda suurem šanss olla müopia diagnoosiga (95% usaldusvahemik 1,08-1,12). Mudeli hinnangud teiste argumentide seosest müopia põdemisega on toodud peatüki Lisa 4. Müopia põdemise mudelid 12. tabelis. Suurem šanss põdeda müopiat on naistel ja inimestel, kel on kõrgem haridustase. Suureneva vanusega ja päiksevalguses veedetud ajaga šanss väheneb.

Tabel 7: Sõltumatute vaatluste põhjal loodud logistilise regressiooni mudeli hinnangud

Haigus	OR (MSF_{sc})	95% UI	p -väärtus
Müopia	1,10	(1,08 - 1,12)	5,44e-19

3.5.4 Mudel uinumise kellaajaga

Uinumise kellaaja kui kronotüübi valideerimiseks loodi mõlema refraktsioonihäire mudelid, et neid võrrelda kronotüübiga MSF_{sc} arvutatud mudelitega.

Mudeldamisel kasutati 111 043 isiku andmeid, kellest 29 465 olid müoopia diagnoosiga ja 11 940 hüpermetroopia diagnoosiga. Kasutati eelpool kirjeldatud loogikal korrigeeritud vastuseid ja andmeid. Mudelisse kaasati ka pärilikku infot kandvad peakomponendid ja haridustase.

Uinumise aja (U_{vaba}) kronotüübi mediaanväärtused (tabel 8) pealtnäha järgivad samu trende, mis MSF_{sc} kronotüüp ehk müoopiat põdevate inimeste kronotüüp on hilisem kui hüpermetroopiat põdevate inimeste kronotüüp ning refraktsioonihäireta inimesed jäävad kuskile nende kahe vahele. Kvartiilide vahe (IQR - *interquartile range*) ehk 50% usaldusvahemik on see-eest kolme grupi vahel peamiselt kattuv.

Tabel 8: Korrigeeritud andmete põhjal loodud logistilise regressiooni mudeli hinnangud, kui kronotüübina defineeriti uinumise kellaag

Haigus	U_{vaba} mediaan (h)	IQR	OR (U_{vaba})	95% UI	p -väärtus
Müoopia	23,9	(23,2 - 24,6)	1,07	(1,06 - 1,08)	2,12e-30
Hüpermetroopia	23.6	(23,1 - 24,6)	1,02	(1,00 - 1,04)	0,04
Kumbki	23.8	(23,1 - 24,5)			

Uinumise kellaaja kronotüübi seose hinnang müoopia põdemisega on 1,07 ja MSF_{sc} kronotüübiga (OR = 1,09, $p = 1,73e-22$) samasuunaline, ent veidi madalama efekti suurusega.

Erinevalt MSF_{sc} analüüsist osutus uinumise kellaaja kronotüüp oluliseks ka hüpermetroopia seose hindamisel (OR = 1,02, $p = 0,04$), mis MSF_{sc} puhul üheski analüüsietapis ei juhtunud.

Korrektsete mudelite arvutamiseks välistati vaatluste sõltuvus ka alternatiivse kronotüübi korral sugulaste eemaldamise teel. Lähedaste sugulasteta andmestikus oli 19 066 müoopia diagnoosiga, 7 677 hüpermetroopia diagnoosiga ja 45 651 refraktsioonihäireta inimese andmed.

Müoopia mudelis säilitas uinumise kellaeg olulisuse (tabel 9) ja hindab kronotüübi ja müoopia vahelise šansside suhteks 1,07 (1,06 - 1,08). MSF_{sc} kronotüübi korral oli lõplik hinnang 1,10 95% usaldusvahemikuga 1,08 - 1,12, kuhu praegune leitud hinnang napilt ei mahu. Lõpliku mudeli hinnangud on peatüki Lisa 4. Müoopia põdemise mudelid 12. tabelis.

Hüpermetroopia mudeldamisel sugulasteta andmestiku põhjal ei osutunud uinumise kellaeg oluliseks (OR = 1,02, $p = 0,21$).

Tabel 9: Sõltumatute vaatluste põhjal loodud logistilise regressiooni mudeli hinnangud, kui kronotüübina defineeriti uinumise kellaeg

Haigus	OR (U_{vaba})	95% UI	p-väärus
Müoopia	1,07	(1,06 - 1,08)	7,27e-18
Hüpermetroopia	1,02	(1,00 - 1,04)	0,21

Nende spetsiifiliste refraktsioonihäirete näitel on uinumise kellaaja kasutamine kronotüübi alternatiivina justkui põhjendatud, eriti juhul kui ligipääsu spetsiifilisematele andmetele pole, mille baasil keerulisemaid kronotüüpe arvutada saaks.

Kokkuvõte

Bakalaureusetöö eesmärk oli valideerida varem avalikustatud tulemusi müopia ja hüpermetroopia seosest hilisema kronotüübiga, uurida üldisemalt kronotüübi seost muude haigustega ja analüüsida uinumise kellaaega kui alternatiivset kronotüübi definitsiooni.

Ligikaudu kolm korda suurema vaatluste arvu korral oli müopia puhul näha sama suunaga seost - tunni võrra hilisem kronotüüp tähendas 1,13 korda suuremat šanssi põdeda müopiat. Kronotüübi seos jäi sarnaseks ka siis, kui teostati vigaste küsimustiku vastuste peal korrekture, lisati mudelisse müopiaga seostuvaid lisatunnuseid ja tagati eelduste täidetud, eemaldades valimist lähedased sugulased. Lõplik hinnang šansside suhtele ühe tunni hilisema kronotüübi korral oli 1,10 (95% usaldusvahemik 1,08-1,12; $p = 5,44e-19$).

Müopia seos kronotüübiga ilmnis ka alternatiivse definitsiooni korral, kus kronotüüp määrati kui uinumise kellaaeg puhkepäevadel. Lõplik hinnang šansside suhtele ühe tunni võrra hilisema kronotüübi korral oli 1,07 (95% usaldusvahemik 1,06-1,08; $p = 7,27e-18$).

Hüpermetroopia korral varem leitud samasuunaline seos avaldus vaid alternatiivse kronotüübi korral, kuid ka siis kadus pärast korrektsioonide elluviimist.

Teisi haigusgruppe analüüsid tuvastati seos kronotüübiga 83 haigusgrupil, kui kasutati une keskpunkti, ja 93 haigusgrupil, kui kasutati uinumise kellaaega. Mõlema kronotüübi korral osutus enim kronotüüp oluliseks psüühika- ja käitumishäirete haigusgruppide seas, mille seoste olemasolu on ka varem uuritud ja näidatud.

Vaatamata sellele, et uinumise kellaaega põhjal defineeritud kronotüüp ei sisalda endas mingit infot unekestuse või uneharjumuste erinevusele töö- ja puhkepäevade vahel, toimib see üldtunnustatud kronotüübiga sarnaselt ja vastab kronotüübile omastele soost ja vanusest tulenevatele eripärasustele.

Edaspidistes analüüsidest võiks kaaluda valimi laiendamist inimestele vanusest 18 kuni 75. aastasteni, kuna geenidonorite arv on hinnangute arvutamiseks ka selles vanusklassis piisav. Hilisemas elueas hakkab kaasnema suurem hulk faktoreid, mis võivad kronotüübianalüüsi usaldusväärsust langetada, näiteks varajane suremus, ravimite tarvitamine ja muud tervisenäitajaid mõjutavad asjaolud.

Käesolevasse analüüsi kaasati haigused, mille diagnoos on vähemalt 10 inimesel, kuid usaldusväärsemate tulemuste tarbeks võiks seda kriteeriumit tõsta näiteks 100 peale.

Haiguseid, mis esinevad peamiselt teatud vanusgrupi inimestel, võiks analüüsida vanuseklassidena eraldiseisvalt, et välistada kronotüübi ealisuste eripärade mõju mudeli hinnangutele. Huvipakkuv oleks analüüsida kronotüübi seost haigusega sõltuvalt diagnoosi saamise hetkest. Ehk vanus ja kronotüübi hinnang oleksid diagnoosimishetkega võimalikult samal ajal fikseeritud.

Alternatiivse kronotüübi edasiseks valideerimiseks võiks võrrelda korrigeeritud une keskpunkti ja uinumise kellaja korral geenivariante, mis hilise või varajase kronotüübiga seostuvad. Selline lähenemine aitaks nende kahe mõõdiku sarnasusi ja erinevusi ka geneetilisel tasandil paremini hinnata.

Kasutatud allikad

- Buxton, O. M., Cain, S. W., O'Connor, S. P., Porter, J. H., Duffy, J. F., Wang, W., Czeisler, C. A. ja Shea, S. A. (2012). „Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption“. *Science translational medicine* 4.129, 129ra43–129ra43. URL: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003200>.
- Di Milia, L., Adan, A., Natale, V. ja Randler, C. (2013). „Reviewing the psychometric properties of contemporary circadian typology measures“. *Chronobiology international* 30.10, lk. 1261–1271. URL: <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.817415>.
- Fárková, E., Novák, J. M., Manková, D. ja Kopřivová, J. (2020). „Comparison of Munich chronotype questionnaire (MCTQ) and morningness-eveningness questionnaire (MEQ) Czech version“. *Chronobiology International* 37.11, lk. 1591–1598. URL: <https://doi.org/10.1080/07420528.2020.1787426>.
- Gareth, J., Daniela, W., Trevor, H. ja Robert, T. (2013). *An introduction to statistical learning: with applications in R*. Springer.
- Geenivaramu, Eesti (2023). *Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu*. URL: <https://geenidoonor.ee/geenivaramu> (vaadatud 25.03.2023).
- Horne, J. A. ja Östberg, O. (1976). „A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms.“ *International journal of chronobiology*.
- Hsu, J. (1996). *Multiple comparisons: theory and methods*. CRC Press.
- Jolliffe, I. T. ja Cadima, J. (2016). „Principal component analysis: a review and recent developments“. *Philosophical transactions of the royal society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 374.2065, lk. 20150202. URL: <https://doi.org/10.1098/rsta.2015.0202>.

- Juda, M., Vetter, C. ja Roenneberg, T. (2013). „Chronotype modulates sleep duration, sleep quality, and social jet lag in shift-workers“. *Journal of biological rhythms* 28.2, lk. 141–151. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0748730412475042>.
- Kühnle, T. (2006). „Quantitative analysis of human chronotypes“. Doktori-töö. Imu. URL: <https://doi.org/10.5282/edoc.5168>.
- Käärrik, E. (2013). *Andmeanalüüs II. Loengukonspekt*. Tartu: Tartu Ülikool, matemaatika ja statistika instituut. URL: <http://dspace.ut.ee/bitstream/handle/10062/35401/AndmeanalüüsII.pdf> (vaadatud 07.05.2023).
- Lucassen, E. A., Zhao, X., Rother, K. I., Mattingly, M. S., Courville, A. B., De Jonge, L., Csako, G., Cizza, G. ja Group, Sleep Extension Study (2013). „Evening chronotype is associated with changes in eating behavior, more sleep apnea, and increased stress hormones in short sleeping obese individuals“. *PloS one* 8.3, e56519. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056519>.
- Merikanto, I., Kronholm, E., Peltonen, M., Laatikainen, T., Vartiainen, E. ja Partonen, T. (2015). „Circadian preference links to depression in general adult population“. *Journal of Affective Disorders* 188, lk. 143–148. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.08.061>.
- Merikanto, I., Lahti, T., Puolijoki, H., Vanhala, M., Peltonen, M., Laatikainen, T., Vartiainen, E., Salomaa, V., Kronholm, E. ja Partonen, T. (2013). „Associations of chronotype and sleep with cardiovascular diseases and type 2 diabetes“. *Chronobiology international* 30.4, lk. 470–477. URL: <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.741171>.
- Merikanto, I., Lahti, T., Seitsalo, S., Kronholm, E., Laatikainen, T., Peltonen, M., Vartiainen, E. ja Partonen, T. (2014). „Behavioral trait of morningness-eveningness in association with articular and spinal diseases in a popula-

- tion“. *PloS one* 9.12, e114635. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114635>.
- Mountjoy, E., Davies, N. M., Plotnikov, D., Smith, G. D., Rodriguez, S., Williams, C. E., Guggenheim, J. A. ja Atan, D. (2018). „Education and myopia: assessing the direction of causality by mendelian randomisation“. *bmj* 361. URL: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2022>.
- Nickels, S., Hopf, S., Pfeiffer, N. ja Schuster, A. K. (2019). „Myopia is associated with education: results from NHANES 1999-2008“. *PLoS One* 14.1, e0211196. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211196>.
- Palumaa, T., Abner, E., Taba, N., Teder-Laving, M. ja Esko, T. (2022). „Late chronotype is positively associated with myopia and hyperopia“. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 63.7, 4329–A0034.
- Roenneberg, T. (2012). „What is chronotype?“ *Sleep and biological rhythms* 10, lk. 75–76. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1479-8425.2012.00541.x>.
- Roenneberg, T., Kuehnle, T., Juda, M., Kantermann, T., Allebrandt, K., Gordijn, M. ja M., Merrow (2007). „Epidemiology of the human circadian clock“. *Sleep Medicine Reviews* 11, lk. 433. URL: <https://doi.org/10.1016/j.smr.2007.07.005>.
- Roenneberg, T., Kuehnle, T., Pramstaller, P. P., Ricken, J., Havel, M., Guth, A. ja Merrow, M. (2004). „A marker for the end of adolescence“. *Current biology* 14.24, R1038–R1039. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.11.039>.
- Roenneberg, T., Pilz, L. K., Zerbini, G. ja Winnebeck, E. C. (2019). „Chronotype and Social Jetlag: A (Self-) Critical Review“. *Biology* 8.3, lk. 3. URL: <https://doi.org/10.3390/biology8030054>.

- Roenneberg, T., Wirz-Justice, A. ja Merrow, M. (2003). „Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes“. *Journal of biological rhythms* 18.1, lk. 80–90. URL: <https://doi.org/10.1177/0748730402239679>.
- Sotsiaalministeerium (kuupäev puudub). *RHK-10*. URL: <https://rhk.sm.ee/> (vaadatud 02.05.2023).
- Tabachnick, B. G., Fidell, L. S. ja Ullman, J. B. (2013). *Using multivariate statistics*. Kõide 6. pearson Boston, MA.
- Yap, M., Wu, M., Liu, Z. M., Lee, F. L. ja Wang, S. H. (1993). „Role of heredity in the genesis of myopia“. *Ophthalmic and Physiological Optics* 13.3, lk. 316–319. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.1993.tb00479.x>.
- Zavada, A., Gordijn, M. C. M., Beersma, D. G. M., Daan, S. ja Roenneberg, T. (2005). „Comparison of the Munich Chronotype Questionnaire with the Horne-Östberg’s Morningness-Eveningness score“. *The Journal of Biological and Medical Rhythm Research* 22.2, lk. 267–278. URL: <https://doi.org/10.1081/CBI-200053536>.

Lisa 1. MCTQ uneküsimustiku eestikeelne versioon

1. Kas Te olete viimase 3 kuu jooksul töötanud vahetustega tööl?

Tööpäeviti või tööpäevale eelneval õhtul tavaliselt

2. Mis kell Te lähete voodisse? Kellaaeg:
3. Mis kell Te valmistute uinumiseks (näit. kustutate magamistoas tuled)? Uinumiseks valmistumine on periood, kui olete juba läinud voodisse, aga veel nt loete, kuulate muusikat vms.
4. Mitu minutit Teil kulub magamajäämiseks? See on hinnanguline ajavahemik, mis kulub alates sellest, kui hakkate und ootama, kuni uinumiseni.
5. Mis kell Te ärkate? Kellaaeg:
6. Kas Te ärkate enne äratuskella helinat või äratuskella helina peale? Äratuskella helina asemel tuleb arvestada ka teisi väliseid äratajaid - nt väike laps, lemmikloom jne.

- 1-Enne äratuskella helinat
- 2-Äratuskella helina peale

7. Mitme minuti pärast Te tõusete üles? Minutit:
8. Keskmiselt kui kaua päeval Te viibite vabas õhus päevavalguse käes? Mõeldud on viibimist hoonest, ruumist või ka sõidukist väljas loomuliku päevavalguse käes.

Vabadel päevadel või vaba päeva eelsel õhtul

9. Mis kell Te lähete voodisse? Kellaaeg:
10. Mis kell Te valmistute uinumiseks (näit. kustutate magamistoas tuled)? Uinumiseks valmistumine on periood, kui olete juba läinud voodisse, aga veel nt loete, kuulate muusikat vms.

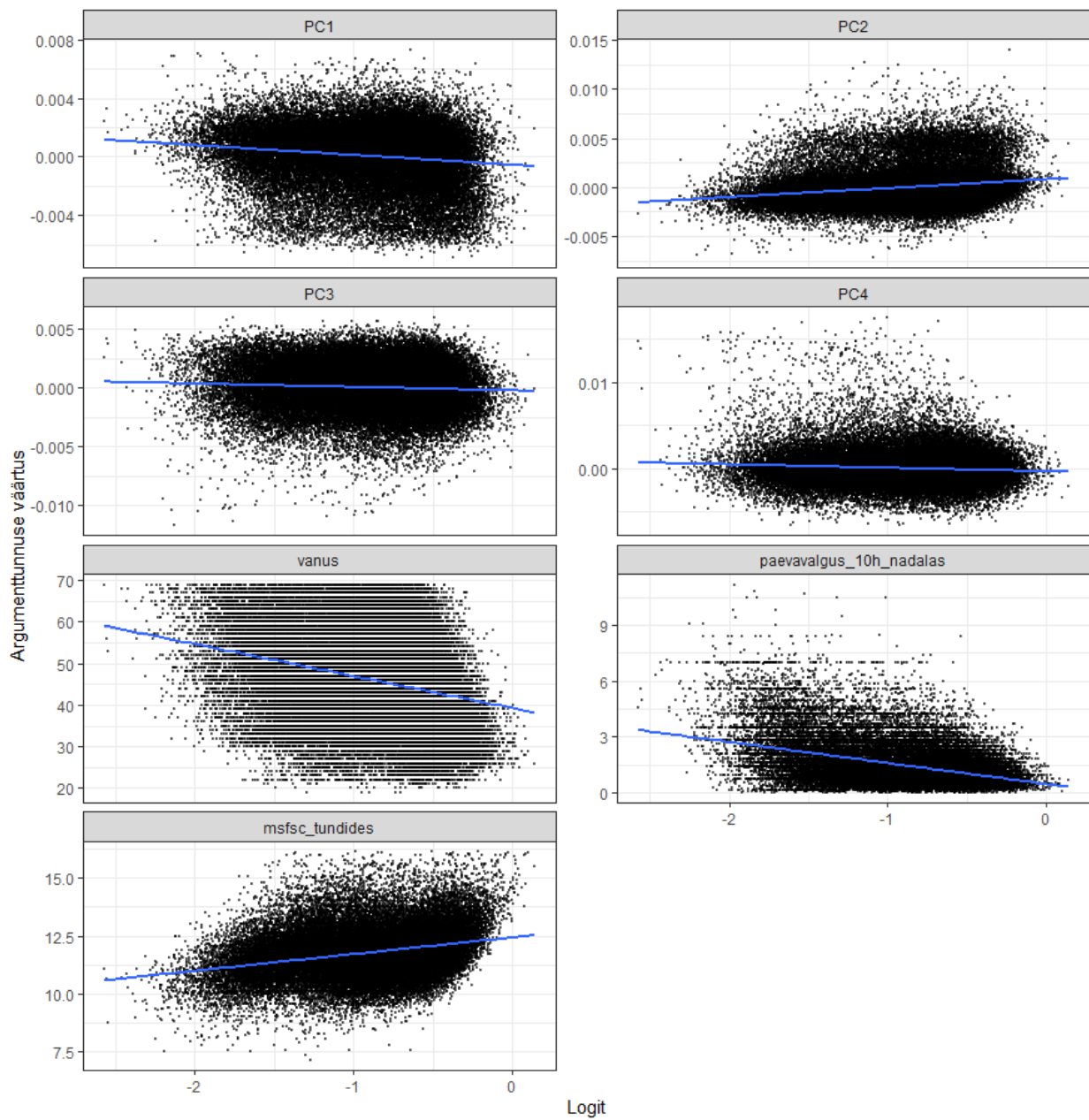
11. Mitu minutit Teil kulub magamajäämiseks? See on hinnanguline ajavahemik, mis kulub alates sellest, kui hakkate und ootama, kuni uinumiseni. Minutit:
12. Mis kell Te ärkate? Kellaaeg:
13. Kas Te ärkate enne äratuskella helinat või äratuskella helina peale? Äratuskella helina asemel tuleb arvestada ka teisi väliseid äratajaid - nt väike laps, lemmikloom jne.
- 1-Enne äratuskella helinat
 - 2-Äratuskella helina peale
14. Mitme minuti pärast Te tõusete üles? Minutit:
15. Keskmiselt kui kaua päeval Te viibite vabas õhus päevavalguse käes? Mõeldud on viibimist hoonest, ruumist või ka sõidukist väljas loomuliku päevavalguse käes.

Lisa 2. RHK-10 peatükid

Tabel 10: Haigusgruppide jaotumine RHK-10 peatükkideks

Peatükk	Nimetus
A00-B99	Teatavad nakkus- ja parasiithaigused
C00-D48	Kasvajad
D50-D89	Vere- ja vereloomeelundite haigused ning teatavad immuunmehhanismidega seotud haigusseisundid
E00-E90	Sisesekretsiooni-, toitumis- ja ainevahetushaigused
F00-F99	Psüühika- ja käitumishäired
G00-G99	Närvisüsteemihaigused
H00-H59	Silma- ja silmamanuste haigused
H60-H95	Kõrva- ja nibujätkehaigused
I00-I99	Vereringeelundite haigused
J00-J99	Hingamiselundite haigused
K00-K93	Seedeelundite haigused
L00-L99	Naha- ja nahaaluskoe haigused
M00-M99	Lihaskonna ja sidekoehaigused
N00-N99	Kuse-suguelundite haigused
O00-O99	Rasedus, sünnitus ja sünnitusjärgne periood
P00-P99	Perinataal- e sünniperioodis tekkivad teatavad seisundid
Q00-Q99	Kaasasündinud väärarendid, deformatsioonid ja kromosoomianomaaliad
R00-R99	Mujal klassifitseerimata sümptomid, tunnused ja kliiniliste ning laboratoorsete leidude hálbed
S00-T98	Vigastused, mürgistused ja teatavad muud välispõhjuste toime tagajärjed
Z00-Z99	Terviseseisundit mõjustavad tegurid ja kontaktid tervise-teenistusega
U00-U99	Koodid spetsiifiliste eesmärkide jaoks
V01-Y99	Haigestumise ja surma välispõhjused

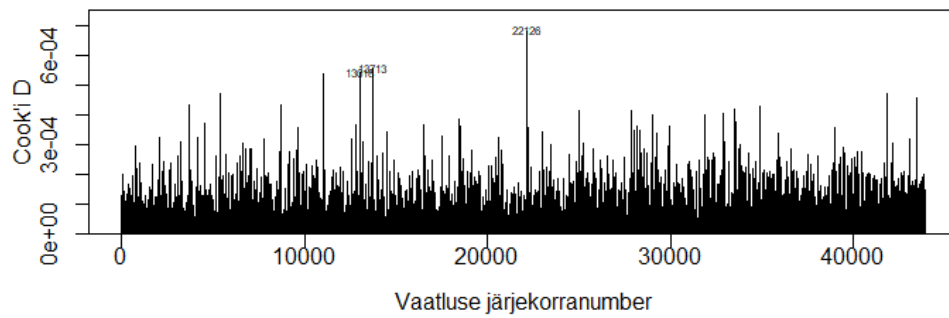
Lisa 3. Mudeli eelduste täidetus



Joonis 8: Mudeli pidevate argumenttunnuste seos uuritava tunnusega (müoopia põdemine)

Tabel 11: Mudeli argumenttunnuste multikollineaarsuse hinnangud

Agrumenttunnus	VIF
sugu	1,08
vanus	1,19
päevavalgus	1,08
haridustase	1,03
MSFsc	1,16
PC1	1,01
PC2	1,01
PC4	1,01



Joonis 9: Vaatluste mõju mudeli regressioonikordajale

Lisa 4. Müoopia põdemise mudelid

Tabel 12: Sõltumatute vaatluste põhjal loodud müoopia kirjeldavate mudelite hinnangud

Tunnus	MSF_{sc}		Uinumise kellaeg	
	OR (95% UI)	p -väärtus	OR (95% UI)	p -väärtus
Kronotüüp				
1 tund	1,10 (1,08 - 1,12)	5,44e-19	1,06 (1,05 - 1,08)	7,27e-18
Haridustase				
põhi-	baas		baas	
kesk-	1,37 (1,24 - 1,52)	3,64e-10	1,33 (1,23 - 1,44)	1,74e-12
kõrg-	1,81 (1,64 - 2,00)	1,45e-31	1,75 (1,61 - 1,89)	1,19e-18
Päevavalguses				
10 tundi/nädalas	0,95 (0,93 - 0,97)	2,15e-06	0,95 (0,93 - 0,96)	5,47e-10
Vanus				
10 aastat	0,92 (0,91 - 0,94)	3,86e-16	0,90 (0,89 - 0,91)	0,94e-41
Sugu				
mees	baas		baas	
naine	1,87 (1,78 - 1,96)	5,14e-143	1,80 (1,73 - 1,87)	1,12e-182
Peakomponendid				
PC1	0,2e-12 (0,6e-17 - 0,3e-8)	8,02e-09	0,4e-12 (0,1e-16 - 0,2e-9)	2,02e-11
PC2	7,4e+13 (3,5e+9 - 1,5e+18)	3,20e-10	1,4e+15 (4,4e+11 - 4,3e+18)	1,98e-17
PC3	0,3e-5 (0,1e-9 - 0,9e-2)	0,01	0,4e-7 (0,9e-11 - 0,2e-3)	9,9e-5
PC4	0,2e-6 (0,9e-11 - 0,5e-2)	0,003	0,1e-6 (0,3e-10 - 0,5e-3)	2,0e-4

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Kadi-Liis Kivi,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose „Kronotüübi ja erinevate haiguste põdemise seoste uurimine TÜ Eesti geenivaramu andmetel“, mille juhendajad on Erik Abner ja Anastassia Kolde, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons litsentsiga CC BY NC ND 4.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Kadi-Liis Kivi

09.05.2023