

Tartu Ülikool
Sotsiaalteaduste valdkond
Psühholoogia instituut

Marcella Laura Polverino

**Kontrollimatu söömise fenotüübi seostamine ajuprofiiliga geneetiliste
korrelatsioonide kaudu**

Uurimistöö

Juhendajad: Uku Vainik, PhD

Karolina Anja, MA

Jooksev pealkiri: Kontrollimatu söömise fenotüübi seostamine ajuprofiiliga

Tartu 2024

Kontrollimatu söömise fenotüübi seostamine ajuprofiiliga

Kontrollimatu söömise fenotüübi seostamine ajuprofiiliga geneetiliste korrelatsioonide kaudu

Lühikokkuvõte

Kontrollimatu söömise (UE) ja sellest tuleneva võimaliku kehamassiindeksi (BMI) tõusu põhjuste mõistmiseks on vaja uurida UE neurobioloogilist alust ning seost geneetikaga. UE geneetilise profiili uurimiseks kasutati Anja ja kolleegide poolt läbi viidud faktoranalüüsi ning sellel põhinevat ülegenoomset assotsiatsiooniuuringut, kus osales 198733 geenidonorit Eesti Geenivaramust, kes olid osalenud vähemalt ühes kolmest andmekogumislainest, kus küsiti küsimusi söömiskäitumise kohta. Käesolevas töös arvutati UE, BMI ja UE-BMI fenotüüpide ning suuraju isotroopilise ruumala fraktsiooni (ISOVF) ning suuraju, vaheaju ja väikeaju ruumala (VOL) ning väikeaju valgeaine traktide terviklikkuse vahel geneetilised korrelatsioonid, misjärel ennustati saadud geneetilisi korrelatsioone Neuromapsi kuue komponendiga. Andmeanalüüsi tulemusel selgus, et BMI ning suuraju ruumala ja väikeaju inferioorse valgeaine trakti vahel esineb statistiliselt oluline negatiivne geneetiline korrelatsioon. Dopamiini sünaptiline tihedus ennustas statistiliselt oluliselt UE ja ISOVF, UE-BMI ja ISOVF ning UE ja VOL ning UE-BMI ja VOL vahelist seost. Uuringu tulemustest järeldub, et UE, BMI ja UE-BMI on seotud muutustega ajustruktuurides ja/või ajuruumalas.

Märksõnad: kontrollimatu söömine, kehamassiindeks, suuraju, väikeaju, vaheaju, väikeaju valgeaine traktid, ajuruumala, ajustruktuur

Associating uncontrolled eating phenotype with brain profile through genetic correlates

Abstract

To understand the causes of uncontrolled eating (UE) and the resulting possible increase in body mass index (BMI), it is necessary to study the neurobiological basis of UE and its relationship with genetics. The factor analysis conducted by Anja and colleagues and the genome-wide association study based on its factor analysis were used to study the genetic profile of UE, in which 198,733 gene donors from the Estonian BioBank participated in at least one of the three data collection waves, where questions about eating behavior were asked. In this study, genetic correlations were calculated between UE, BMI and UE-BMI phenotypes and isotropic volume fraction (ISOVF) of cerebrum and volume (VOL) of cerebrum, diencephalon and cerebellum and integrity of cerebellar white matter tracts, after which the obtained genetic correlations were predicted with the six components of Neuromaps. As a result of the data analysis, it was revealed that there is a statistically significant negative genetic correlation between BMI and the volume of the cerebrum and inferior white matter tract of the cerebellum. Dopamine synaptic density statistically significantly predicted the relationship between UE and ISOVF, UE-BMI and ISOVF and UE and VOL, and UE-BMI and VOL. The results of the study suggest that UE, BMI and UE-BMI are associated with changes in brain structures and/or brain volume.

Key words: uncontrolled eating, body mass index, cerebrum, cerebellum, diencephalon, cerebellar white matter tracts, brain volume, brain structure

Sissejuhatus

Ülekaalulisus on kujunenud laiaulatuslikuks probleemiks kogu maailmas. Ülekaalu põhjustab energiarikaste toitude liigne tarbimine ja seda iseloomustab liigse rasvkoe kogunemine kehas (Kuk & Ardern, 2009). Ülekaaluliste hulk on 2021. aasta seisuga aastast 1975 kolmekordistunud, mille fundamentaalseks põhjuseks loetakse tasakaalustamatut tarbitud energia ja kulutatud energia omavahelist suhet (World Health Organisation, 2021). Ülekaal soodustab erinevate terviseprobleemide tekkeriski, milleks tüüpilisemateks on II tüüpi diabeet, südame-veresoonkonna haigused ja samuti vaimse tervisega seonduvad düsfunktsioonid (Flegal *et al.*, 2007). Üldisemalt põhjustavad ülekaalu erinevad heterogeensed faktorid - pärilikud bioloogilised tunnused, psühhosotsiaalsed, käitumuslikud ja keskkonnast tulenevad tegurid, mis mõjutavad inimese käitumist (Morris *et al.*, 2015). Põhilised ülekaalu tekkimise käitumismustrid on ülesöömine ning vähene füüsiline aktiivsus. Ülekaalu tekkimine ja selle mõju on kompleksne ning aastatega pidevalt kasvav probleem.

Kontrollimatu söömine kui vahefenotüüp geenide ja ülekaalu vahel

Liigne toidu tarbimine ja ülekaal esinevad enamasti koos. Liigset kalorete tarbimist võivad seletada söömisega seonduvad psühholoogilised konstruktid, nagu toidusõltuvus, emotsionaalne söömine, ülesöömine ja veel mitmed toidu tarbimisega seonduvad söömiskäitumised, mis kirjeldavad kontrolli kaotamist tarbitava toidukoguse üle (Vainik *et al.*, 2019). Need konstruktid iseloomustavad ühte osa ühest laiemast fenotüübist - kontrollimatust söömisest. Kontrollimatu söömine (*uncontrolled eating*, UE) on päritav omadus, mida iseloomustab hedooniline nälg, ülesöömine ning toidu pidev ahvatlev tõmme (Avena & Bocarsly, 2012). UE on tihedalt põimunud kehamassiindeksi (*body mass index*, BMI) ja toidu tarbitava kogusega (Vainik *et al.*, 2019). Kontrollimatu söömise ilming on omakorda seotud kognitiivsete protsesside ja seeläbi käitumusliku olemusega, mis peegeldab tundlikkust tasule ning enesekontrolli (Vainik *et al.*, 2019).

Kontrollimatu söömise fenotüübi seostamine ajuprofiiliga

Aju kui võimalus söömiskäitumist lähemalt mõista

Ajustruktuuride ja erinevate ajuosade ruumala uurimine on andnud võimaluse kaardistada piirkondi aju, mis on iseloomulikud mingitele kindlatele käitumistele. Samamoodi on inimese söömiskäitumine reguleeritud ajuteede kaudu, mis mõjutavad toidu tarbimist kognitiivse kontrolli, tasule tundlikkuse ja motivatsiooni kaudu ning seeläbi võib söömiskäitumine mõjutada muutusi aju ruumalas ja struktuuris või vastupidi (Vainik *et al.*, 2019). Ajukuva uuringud söömiskäitumiste kohta on võimaldanud luua uue perspektiivi, mis võib pakkuda seletust, miks söömise üle kontroll kaotatakse.

Aju iseloomustamiseks on loodud mitmesuguseid meetodeid. Üheks võimaluseks on aju iseloomustada struktuuralse ja funktsionaalse ajukuva kaudu. Struktuuriline ajukuva keskendub hallaine ja valgeaine struktuurile. Hallaine moodustab suurema osa aju väliskihist (Mercadante & Tadi, 2020) ja valgeainet leidub peamiselt aju keskmises osas sügavamas ajukoos, väikeajus ning ka seljaajus (Leitner *et al.*, 2015). Valgeaine ühendab aju erinevaid osi, võimaldades seeläbi erinevatel ajupiirkondadel omavahel aksonite kaudu suhelda (Guy-Evans, 2023). Funktsionaalse ajukuva, elektroentsefalograafia (EE) ja funktsionaalse magnetresonatstomatograafia (fMRI) (Gui *et al.*, 2010) uuringud keskenduvad peamiselt konkreetse ülesande või konteksti raames ajuosade aktiivsuse muutuste kaardistamisele ja psühhopatoloogiate uurimisele (Mann & Yin, 2015). Lisaks struktuuralsele ja funktsionaalsele ajukuvale saab aju iseloomustada ka erinevate neurotransmitterite retseptorite, sünaptilise tiheduse, metabolismi, valgeaine traktide terviklikkuse ja väikeaju kaudu - kõik need aju iseloomustavad meetodid annavad tulemuseks erineva pildi.

Söömisharjumustega seotud ajukuva uuringutes keskendutakse ajuaktiivsuse muutusele toiduga seotud ülesannete ajal. Varasematest uuringutest (Blechert *et al.*, 2016; Burger & Stice, 2011; Coletta *et al.*, 2009; Demos *et al.*, 2011; Wagner *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2016) on selgunud, et võrreldes mõõduka tarbitava toidu kogusega esineb kontrollimatu söömise puhul tugevam neuroloogiline aktivatsioon tasuga seotud ajupiirkondades, milleks on näiteks insula ja orbitofrontaalne ajukoor (*orbitofrontal cortex*, OFC) ja dorsolateraalne prefrontaalkorteks (*dorsolateralprefrontal cortex*, DLPFC) ning väiksem aktivatsioon kognitiivse kontrolli ja inhibeerimisega seotud piirkondades, nagu eesmine vöökäär (*anterior cingulate cortex*, ACC). Kuna kontrollimatu söömine viib sageli ka ülekaaluni, saab vaadelda ka ülekaalus, rasvunuid ja tavakaalus inimesi võrdlevaid aju uuringuid.

Kontrollimatu söömise fenotüübi seostamine ajuprofiiliga

Martin *et al.* (2010) uuringus võrreldi normaalkaalus ja ülekaalus olevat katsegruppi ning uuring näitas, et ülekaaluliste grupi tulemuste puhul esines toidupilte vaadates tugevam aktivatsioon mediaalses prefrontaalkorteksis (*medial prefrontal cortex*, mPFC), käävikujulises käärus (*fusiform gyrus*) ning negatiivne korrelatsioon leiti ACC aktivatsiooniga kontrollimatu söömise ajal.

Lisaks ajuaktiivsuse muutustele kirjeldavad aju ka ajutervise markerid, mis on seotud ülesöömise ja kehvema toiduvalikuga. Halvenenud ajutervist peegeldavad vähenenud hallaine maht frontaal-, temporaal- ja parietaalkorteksis ning halvenenud valgeaine terviklikkus (Bolton *et al.*, 2023). Mõõdukat ja tervislikku toidu tarbimist on seostatud suurema kortikaalse paksusega (Gu *et al.*, 2015) ja tervema valgeaine mikrostruktuuriga (Pelletier *et al.*, 2015). Uuringud on näidanud (Pannacciulli *et al.*, 2006; Yokum *et al.*, 2012), et rasvunud ja ülekaalulistel inimestel esineb teatud ajupiirkondades normaalkaalulistega võrreldes väiksem maht, mis on seotud käitumise enesekontrolli ja tundlikkusega tasule. Taolised uuringu tulemused viitavad sellele, et kontrollimatu söömise ja ülekaalu puhul esineb tundlikkus kõrge kalorsusega toitulede tasuga seotud ajupiirkondades ning madalam aktivatsioon ja ruumala vähenemine enesekontrolliga seotud ajupiirkondades.

Varasemalt on uuritud kontrollimatu söömise ning hallaine mahu ja valgeaine traktide terviklikkuse seost ka väikeajus (*cerebellum*), mille mahu muutusi on seostatud kontrollimatu söömise (Song *et al.*, 2019). Muutused väikeaju mahus võivad olla ebatervisliku toitumise eelsoodumuse näitajad (Song *et al.*, 2019). *Anorexia nervosa* ja väikeaju hallaine uuringutes on täheldatud hallaine mahu vähenemist, kuna väikeaju on nälgimisele tundlik, mistõttu võib pikaajaline nälgimine viia väikeaju mahu vähenemiseni (Seitz *et al.*, 2015). Uuringute tulemuste kohaselt võib eeldada, et väikeaju ja enesekontrolliga seotud ajupiirkondade hallaine mahu vähenemine võib olla seotud tarbitava toidu kogusega. Lisaks tarbitavale toidukogusele on seostatud omavahel ka väikeaju ruumala mahtu ning BMI-d, mille uuringu tulemused on näidanud nii väikeaju ruumala suurenemist kui ka vähenemist (Hidese *et al.*, 2022; Ou *et al.*, 2015). Uuringute tulemused viitavad, et väikeaju ja enesekontrolliga seotud ajupiirkondade hallaine mahu muutused võivad olla seotud tarbitava toidu kogusega ning kehamassiindeksiga.

Kontrollimatu söömise fenotüübi seostamine ajuprofiiliga

Valgeaine mikrostruktuur

Aju funktsioon on sõltuv aju kortikaalsest ja subkrotikaalsest keskustest (Bullmore & Sporns, 2009). Erinevate ajuosade funktsiooni mõjutavad nende ühendused teiste ajuosadega, mille tagavad valgeaine traktid. Nende ühenduste uurimine on oluline, et täielikult mõista aju mitmeid funktsioone - käitumise neurobioloogiat ning muutusi kognitsioonis (Bullock *et al.*, 2022). Valgeaine traktidel võib olla tähenduslik omaduste kombinatsioon nende ruumala ja omavahelise ühenduste kaudu, mis võivad seletada mingi käitumise, häire või haiguse protsessi (Bullock *et al.*, 2022).

Väikeaju koordineerib peamiselt motoorseid ja ka mittemotoorseid ülesandeid, nagu tähelepanu juhtimine ja sõltuvuskäitumine (Strick *et al.*, 2009). Suhtlemine teiste väikeajust väljapool asuvate ajupiirkondadega on vahendatud peamiselt kolme valgeaine trakti – superioorse (*superior cerebellar peduncle*, SCP), keskmise (*middle cerebellar peduncle*, MCP) ja inferioorse (*inferior cerebellar peduncle*, ICP) kaudu (Sathyanesan *et al.*, 2019). Nendes traktides esinevaid mikrostruktuuri anomaaliaid seostatakse mitmete levinud ajuhäiretega, näiteks osade neurodegeneratiivsete haigustega (Haghshomar *et al.*, 2022; Ng *et al.*, 2021). Väikeaju mikrostruktuuri muutused võivad mõjutada ka motoorseid funktsioone, muutusi kognitsioonis ning ka afektiivseid protsesse, mis on fundamentaalsed inimese käitumisele (Elliott *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2023).

Valgeaine mikrostruktuuri muutuste tuvastamiseks ja muutuste kaardistamiseks kasutatakse isotroopilist ruumala fraktsiooni (*isotropic volume fraction*, ISOVF), mis mõõdab aju valgeaine ekstratsellulaarse vaba vee taset (Zhang *et al.*, 2012), fraktsionaalset anisotroopia indeksit (*fractional anisotropy index*, FA) ja vee keskmist difusiooni (*mean diffusivity*, MD) (Persyn *et al.*, 2020). Isotroopilise ruumala fraktsiooni suurenemine ajus on iseloomulik närvipõletike ja anomaaliate korral, mille esinemist on kirjeldatud erinevates psühhopatoloogiates, nagu autism ja Parkinsoni tõbi (Kamagata *et al.*, 2017). Närvipõletike teket on seostatud ka kõrge rasvasisalduse ning kaloririkka toidu tarbimisega, mis mõjutab aju funktsioneerimist ja muutusi ISOVF-is (Schmitt & Gaspar, 2023). FA iseloomustab aksoni diameetrit ja valgeaine müeliniseeritust anisotroopse liikumise kaudu, mis näitab veemolekulide suunatud liikumist aksonis (González-Reimers *et al.*, 2019; Gu *et al.*, 2016). MD kirjeldab üldise vee difusiooni ulatust. Uuringud (Daoust *et al.*, 2021; Gu *et al.*, 2016; Verstyinen *et al.*, 2012) on näidanud, et MD kasvu võib mõjutada BMI ja

Kontrollimatu söömise fenotüübi seostamine ajuprofiiliga

söömiskäitumine, mis võib põhjustada ajus põletikku. MD kasvuga langeb FA difusiooni suuna häirumise tõttu, mis võib mõjutada kognitiivseid funktsioone laiemalt (Wu *et al.*, 2023).

Ülekaalu ja kontrollimatu söömise seosed dopamiiniga

Tasu tundlikkuse protsessi reguleerib mesokortikaalne dopamiinisüsteem, mille juheteed motiveerivad ja reguleerivad söömiskäitumist (Ikemoto & Panksepp, 1999). Dopamiinikeskused asuvad nii keskaju tuumas ventraalses tegmentaalses alas (*ventral tegmental area*, VTA), mustolluse kompaktoosas (*substantia nigra*, SNc) ja retrorubraalses alas (*retrochiasmatic field*, RRF), mis avaldavad mõju suurele osale ajust ning osalevad söömise motivatsioonis ja tasu tundlikkuse protsessis (Menegas *et al.*, 2015). Motivatsiooni ja ootust tarbida toitu on seostatud ka aju metabolismiga- aju verevoolu kiiruse tõusu on täheldatud insulas buliimiahaigete ülesöömise faasis (Charroud *et al.*, 2020). Tasusüsteemi suurem aktivatsioon võib soodustada kontrolli kaotamist toidu tarbimise üle (Vainik *et al.*, 2019).

Dopamiini signaliseerimist on seostatud nii kontrollimatu söömise kui ka ülekaaluga. Dopamiin osaleb protsessides, mis reguleerivad söögiisu, täidesaatvaid funktsioone ja otsuse tegemist toiduvalikute üle ning need protsessid osalevad ülesöömise tekkimises (Yu *et al.*, 2022). Dopamiini ja ülesöömise uurimiseks on läbi viidud mitmeid uuringuid, mis on avastanud muutusi dopaminergilises süsteemis, kuid tulemused on olnud varieeruvad. Dopamiinisüsteemi uuringud on keskendunud peamiselt dopamiini retseptorite ning transporterite uurimisele. Mõned uuringud (Frieling *et al.*, 2010; Majuri *et al.*, 2017) on kirjeldanud liigset dopamiinitaset ülesöömise esinemisel, kuid samas on ka leitud, et ülesöömisega korreleerub madal dopamiinitase (Wise & Robble, 2020). Vastuolulised tulemused võivad sõltuda osaliselt uuringu ülesehituse, meetodi ning uuritud konstrukti varieeruvusest. Seega võib mõjutada nii vähene kui ka rohke dopamiinitase ajus söömiskäitumist erineval viisil.

Aju, kontrollimatu söömise ja ülekaalu seosed geneetikaga

Aju koguruumala ning aju erinevate osade ruumala mõjutavaid tegureid on uuritud ka geneetilisel tasandil. Mitmed ülegenoomsed assotsiatsiooniuringud (*genome-wide association study*, GWAS) on edukalt näidanud, et inimajude struktuuri ja funktsionaalsete omaduste varieerumine ehk fenotüübiline varieeruvus on seotud spetsiifiliste

Kontrollimatu söömise fenotüübi seostamine ajuprofiiliga

ühenukleotiidsete polümorfismidega (*single nucleotide polymorphism*, SNP) (Elliott *et al.*, 2018; Hibar *et al.*, 2015; Stein *et al.*, 2012; Shen & Thompson, 2019). Mai *et al.*, (2022) GWAS andmetel teostatud uuringus leiti 10 erinevat geeni, mis võivad omada rolli aju mahulistes mõõtmetes ning samuti on seostatud ka arvukates geenilookustes paiknevaid SNP-sid väikeaju mahu muutustega (Chambers *et al.*, 2022; Tissink *et al.*, 2021). Siiski ei ole päris selge, kuidas fenotüübiliste muutusteni viivad geneetilised variatsioonid piirkondlikke geeniekspressiooni tasemeid mõjutavad (Mai *et al.*, 2022).

Kontrollimatu söömise uuringutes on leitud, et kontrolli kaotamine söömise üle on päritav käitumine ning sel on seos mitme ülegenoomse lookusega. Anja *et al.*, (2023) kontrollimatu söömise GWAS uuringu tulemusena leiti, et kontrollimatu söömine on seotud üheksa lookusega genoomis. Mitut piirkonda, nagu insula ning hall- ja valgeaine ruumala *putamen* 'is seostatakse mitmete rasvumisega seotud SNP variantidega (Pan *et al.*, 2022). Ülekaaluga seotud SNP-d on seotud ajuregioonidega, mis osalevad tasu tundlikkuses ja kognitiivses kontrollis. Mitmeid ülekaalule iseloomulikke SNP-sid on seostatud ka madalama hallaine mahuga väikeajus ning hallaine mahuga primaarses motoorses korteksis (Pan *et al.*, 2022).

Geneetilised korrelatsioonid

Kuna nii aju, kontrollimatut söömist kui ka ülekaalu on seostatud SNP-dega, siis saab vaadata nende nähtuste vahelisi seoseid, kasutades geneetilist korrelatsiooni. Geneetiline korrelatsioon näitab kahe tunnuse vahelist geneetilist sarnasust (Zhang *et al.*, 2021). Nii võib kasutada geneetilisi korrelatsioone, et uurida UE ja aju vahelisi seoseid ilma selleks otseselt andmeid kogumata.

Huvipakkuvate nähtuste geneetiliste korrelatsioonide leidmiseks on loodud aheldustasakaalutuse skoori regressioon (*Linkage Disequilibrium Score Regression*, LDSC), mis on geneetiliste korrelatsioonide hindamise tööriist, mis võimaldab uurida kahe ülegenoomse profiili kattuvust. Samuti võimaldab LDSC hinnata fenotüübi päritavust, mis näitab, kuidas pärilik geneetiline varieeruvus inimeste vahel põhjustab erinevusi nende omadustes ehk hindab fenotüübilist tunnuse variatsiooni (Hill, 2013). LDSC jaoks on vaja GWAS-i kokkuvõtvaid statistikuid ja aheldustasakaalutuse (*linkage disequilibrium*, LD) skoori SNP kohta (Ohi *et al.*, 2020). Geneetilised korrelatsioonid arvutatakse hii-ruut testi baasil (Duncan *et al.*, 2018).

Kontrollimatu söömise fenotüübi seostamine ajuprofiiliga

SNP-d võivad genoomis eksisteerida nii üksikult kui ka LD blokkides ehk aheldatuna ühes kromosoomis. Kui põhjuslik SNP asub LD blokis, siis viib see paljude blokis asuvate SNP-de assotsieerumiseni ning koos pärandumiseni. Seetõttu on vaja arvesse võtta LD skoori, mis näitab alleelide mittejuhuslikku seost seotud lookustes (Mu & Zhang, 2013). Kui aga põhjuslik SNP ei asu blokis, siis on see SNP ise see, mis näitab põhjuslikku seost. SNP, millel on kõrgem LD skoor, viitab tõenäolisemalt põhjuslikule variandile ning sellel on ka tõenäolisemalt tugevam efekt ja ühtlasi on tõenäolisemalt seotud uuritava fenotüübiga võrreldes madala LD SNP-dega.

Varasem Pan ja kolleegide uuring (Pan *et al.*, 2022) näitas statistiliselt olulisi geneetilisi korrelatsioone 17 ülekaaluga seonduva SNP-i ja 51 ajupiirkonna ruumala vahel. Rasvumise variante seostati ajumahu muutustega dopaminergilises süsteemides, sensorimotoorses süsteemis ja ka emotsiooni regulatsiooniga seotud närvivõrkudes. See näitab, et ülekaal võib tihedalt olla seotud erinevate ajupiirkondadega ning mõjutada nende aktiivsust ja ruumala või vastupidi.

Neuromaps kui ajuprofiilide atlas

Huvipakkuva fenotüübi ajuprofiilide võrdlemiseks teiste ajuprofiilidega on loodud ajuprofiilide kogum, mis võimaldab ligipääsetavust ajukaartide andmetele ühes koordinaatsüsteemis. Selline ajuprofiilide atlas on Neuromaps - aju mustrite kogumi avatud andmebaas, mis võimaldab võrrelda ja analüüsida strukturealseid ja funktsionaalseid ajukuva andmeid, nagu hallaine morfomeetria (kuju, suurus), müeliniseeritus, geeniekspressioon, metabolism, neurotransmitterite retseptorid ja transporterid jm, mis võimaldab seeläbi võrrelda ka mingi kindla käitumise fenotüübi seost mitmete erinevate ajustruktuuri ja -funktsiooni ajuprofiilidega (Markello *et al.*, 2022).

Uurimisprobleem

Toiduga liialdamisele annab hoogu kaloririkaste toitude lihtne kättesaadavus, millega sageli kaasneb ka ülekaal, ent mitte kõik inimesed ei ole ülekaalulised. Kontrollimatu söömine ja ülekaalu suurenemine on järjest kasvav probleem, mistõttu on selle mõistmiseks oluline uurida selle seotust ajustruktuuri ja ruumalaga ehk leida, milline on kontrollimatu söömise neuroloogiline alus. See on oluline mõistmaks, mis on ajus sellist, mis paneb inimesi rohkem sööma ning ka vastupidi – kuidas võib söömiskäitumine ajustruktuuri ja selle ruumala mõjutada.

Kontrollimatu söömise fenotüübi seostamine ajuprofiiliga

Uurimistöö eesmärk ja hüpoteesid

Antud töö eesmärgiks on uurida, kuidas UE, BMI ning UE, millest on maha lahutatud BMI efekt (UE-BMI), on seotud isotroopse ruumala fraktsiooniga suurajus ning suuraju, vaheaju ja väikeaju ruumalaga geneetiliste korrelatsioonide kaudu. Samuti on eesmärk hinnata UE ja BMI ning UE-BMI seost väikeaju valgeaine traktide terviklikkusega geneetilisel tasemel. Selleks, et saadud tulemusi sisukamalt tõlgendada, vaadeldi, kuidas Neuromapsi ajuprofiilid ennustavad geneetilist korrelatsiooni UE, BMI, UE-BMI ning ISOVF ja suuraju ruumala vahel. Varasematele uurimustele toetudes seati järgnevad hüpoteesid:

- suuraju UE, BMI ja UE-BMI ning ISOVF vahel esineb negatiivne geneetiline korrelatsioon;
- UE, BMI ja UE-BMI ning suuraju, vaheaju ja väikeaju hallaine mahu vahel esineb negatiivne geneetiline korrelatsioon;
- UE, BMI, UE-BMI ning väikeaju valgeaine traktide terviklikkuse vahel esineb negatiivne geneetiline korrelatsioon;
- dopamiini sünaptiline tihedus ennustab UE, BMI ja UE-BMI ning ISOVF-i ja suuraju ruumala vahelisi geneetilisi korrelatsioone.

Autori panus

Käesolevas töös panustas autor UE, BMI ning UE-BMI geneetiliste korrelatsioonide leidmisele suuraju, vaheaju ja väikeaju mahu ning väikeaju valgeaine traktide terviklikkuse vahel. Selleks teostas töö autor aju GWAS statistikute andmete kvaliteedikontrolli, samuti seostas saadud geneetilisi korrelatsioone Neuromapside komponentidega lineaarsete regressioonide kaudu. Autor ei teostanud UE ülegenoomset analüüsi, GSUB analüüsi ega Neuromapsidele teostatud PCA-d, vaid tõlgendas saadud andmeid ja sidus need koos teoreetilise ülevaatega üheks tervikuks.

Meetod

Valim

Kontrollimatu söömise geneetilise profiili uurimiseks lähtuti antud töös Anja *et al.*, (2023) poolt teostatud faktorialalüüsi ja selle ülegenoomsest assotsiatsiooniuringust. Faktoranalüüsi kaasati kokku 108 733 osalejat Eesti Geenivaramust, kes osalesid vähemalt ühes kolmest andmekogumislainest: esimeses ja/või teises isiksuseuringus (Vaht, 2024) ja/või osalesid heaolu ja vaimse tervise (HEVT) uuringus (Ojalo *et al.*, 2024).

Mõõdikud

Kõik osalejad olid täitnud vähemalt ühe järgmistest küsimustikest: NEO Personality Inventory-3 (NEO-PI-3), Hundred Nuances of Personality (100 NP) ja/või SCOFF. NEO-PI-3 küsimustik (McCrae *et al.*, 2005) on modifitseeritud versioon NEO PI-R küsimustikust (Costa Jr & McCrae, 2000). NEO-PI-3 koosneb 240 küsimusest, mis mõõdavad 30 isiksuse omadust. Need omadused on grupeeritud viiefaktoriliste (*Big Five*) mudelite domeenidesse, mis mõõdavad järgnevaid omadusi: neurootilisust (N) ekstravertsust (E), avatust (O), sotsiaalsust (A) ning meelegendlust (C) (Widiger & Crego, 2019). Antud analüüsis kasutati küsimustiku N5: impulsiivsuse alaskaala kahte UE-ga seotud küsimust- „mõnikord ma söön liiga palju” ja „ma kipun oma lemmiktoiduga liialdama” (Vainik *et al.*, 2015). Osalejad täitsid küsimused iseseisvalt.

100NP küsimustik (Henry & Möttus, 2023) hõlmab Suurt Viisikut, HEXACO (*Honesty, Emotionality, Extraversion, Agreeableness, Conscientiousness, Openness*) isiksuse testi (Ashton & Lee, 2009) ja lisaks teisi käitumisi. Söömiskäitumise hindamiseks lisati küsimustikule söömiskäitumisega seonduvaid elemente: kontrolli kaotamist söömise üle, toidu nautimist, dieedi pidamist, varast küllastustunnet ja söömistempot. Küsimustik sisaldas järgmisi söömiskäitumisega seonduvaid küsimusi:

1. Kui ma juba söömist alustasin, on mul väga raske lõpetada (RED scale)
2. Ma teadlikult piiran enda söömist, et vältida kaalus juurde võtmist (TFEQ-R21)
3. Mulle meeldib süüa (AEBQ-EF)
4. Mul saab kõht kergesti täis (ABEQ-SR)
5. Ma söön aeglaselt (AEBQ-SE)

Kontrollimatu söömise fenotüübi seostamine ajuprofiiliga

Heaolu ja vaimse tervise (HEVT) küsimustiku osana esitati ka SCOFF (The SCOFF Screening-Tool) küsimustik. SCOFF küsimustik koosneb viiest lühikesest küsimusest, mida kasutatakse söömishäirete, eelkõige *anorexia nervosa* ja *bulimia nervosa* riskide hindamiseks. Igale küsimusele saab vastata jah/ei vastusevariandiga. Küsimustik võib aidata identifitseerida need isikud, kelle söömiskäitumist tuleks lähemalt uurida ja hinnata. SCOFF küsimustik uurib, kui suurt rolli mängib toit ja söömine vastaja elus (Morgan *et al.*, 2000). SCOFF küsimustik sisaldab järgmisi küsimusi:

1. Kas tunnete, et toit on Teie elus domineerival kohal?
2. Kas muretsete, et olete kaotanud kontrolli selle üle, kui palju Te sööte?
3. Kas olete hiljuti kaotanud kolme kuu jooksul rohkem kui 6 kg?
4. Kas Teile tundub, et olete paks, kuigi teised ütlevad, et olete liiga peenike?
5. Kas olete kunagi tahtlikult oksendamist esile kutsunud, kuna tundsite, et Teie kõht on ebameeldivalt täis?

Kinnitav faktoranalüüs

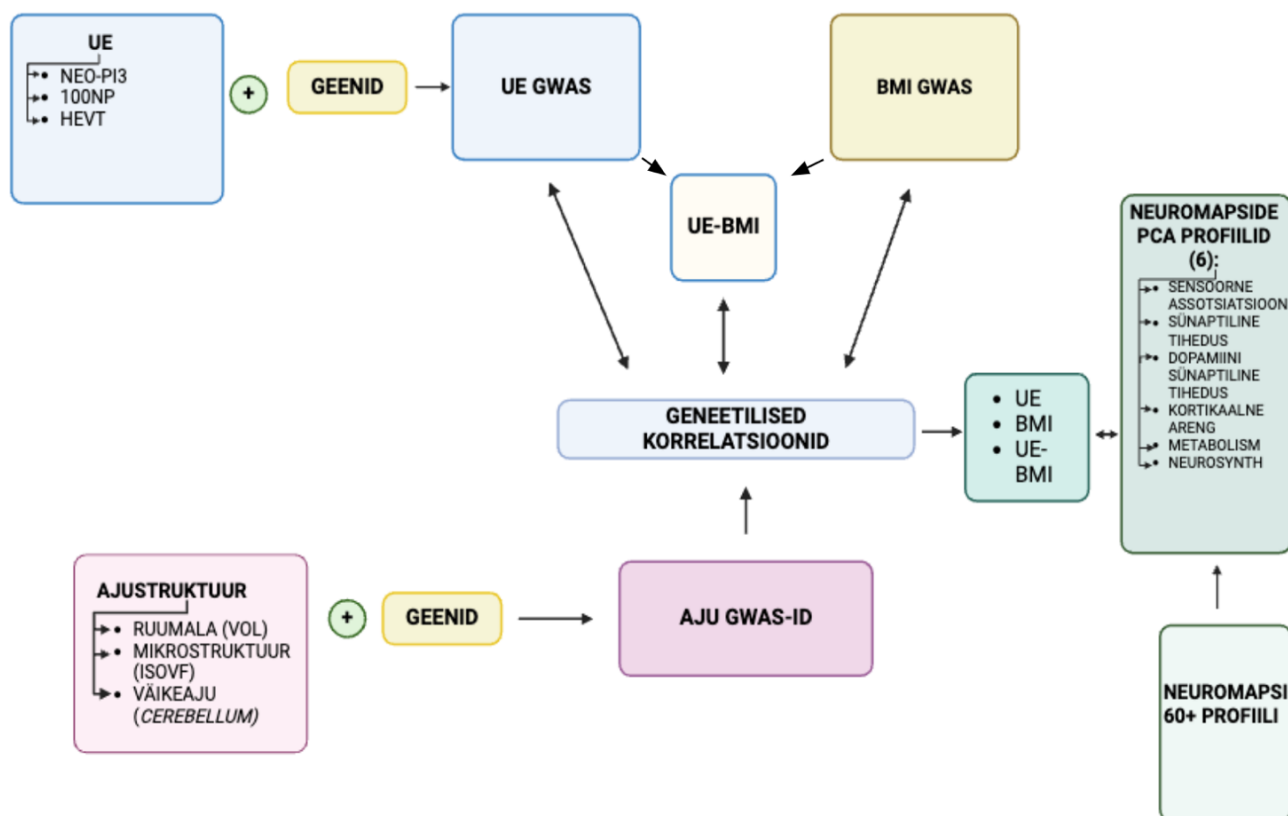
Kinnitav faktoranalüüs teostati Anja ja kolleegide poolt. Faktoranalüüs viidi läbi poolte osalejatega kogu valimist ning seejärel laiendati tulemused koguvalemile. Markerindikaatorina kasutati küsimustiku „Reward-Based Eating Drive Scale” väidet „kui ma söömist alustan, siis ma ei suuda seda enam lõpetada.” Vaadeldava ja latentse kontrollimatu söömise muutuja vaheliste seoste selgitamiseks ja sobivaima mudeli kindlaksmääramiseks võrreldi konkureerivaid mudeleid järgmiste sobivusindeksite alusel: standardiseeritud ruutkeskmine jääk (SRMR $\leq 0,08$), lähenduse ruutkeskmine viga (RMSEA $\leq 0,06$), võrdlev sobivusindeks (CFI) ja Tucker-Lewise indeks (TLI) (mõlemad $\geq 0,95$), Akaike teabekriteerium (AIC; madalaim väärtus) ning teoreetiline hinnang (Stapleton, 1997; Brown, 2015). Faktorskoorid arvutati suurima tõepära meetodi hinnangu abil.

Ülegenoorne assotsiatsiooniuuring

GWAS on uuring, mille eesmärk on leida assotsiatsioone mingite fenotüüpide vahel SNP-de kaudu, kasutades lineaarset regressiooni (Pearson & Manolio, 2008). Käesolevas töös kasutati Tissink ja kolleegide poolt teostatud väikeaju, suuraju ja vaheaju hallaine ruumala GWAS statistikuid (Tissink *et al.*, 2022) ning Wu ja kolleegide väikeaju valgeaine traktide FA ja MD mikrostruktuuri iseloomustavaid GWAS statistikuid (Wu *et a*

Kontrollimatu söömise fenotüübi seostamine ajuprofiiliga

l., 2023). Suuraju ruumala ja isotroopilise ruumala fraktsiooni GWAS statistikud saadi Warrier ja kolleegide poolt läbi viidud uuringust (Warrier *et al.*, 2023).



Joonis 1. Andmete liikumise skeem. Joonisel on välja toodud kasutatud andmestike liikumiste suund. Töös koondatud andmed pärinevad erinevatest uuringallikatest. UE, BMI ning UE ja BMI GWAS-ist saadud UE-BMI geneetilisi profile seostatakse geneetiliste korrelatsioonide kaudu aju GWAS-ide kokkuvõtivate statistikutega. UE GWAS-id on saadud UE-d ennustavate küsimustike (NEO-PI3, 100NP, HEVT) ja geneetilise info koosmõjul ning UE-BMI GWAS saadi UE ja BMI GWAS-ist lahutamise teel. Ajustruktuuri iseloomustavad suuraju ja vaheaju ruumala (VOL), suuraju mikrostruktuur (ISOVF) ning väikeaju ruumala ja valgeaine traktide terviklikkuse näitajad. Suuraju, vaheaju ja väikeaju ruumala ning valgeaine traktide terviklikkuse GWAS uuringutest on tulemuseks kokkuvõtavad statistikud, mis näitavad, millised SNP-d mõjutavad aju ruumala ja ajustruktuuri iseloomustavate komponentide fenotüüpi. Neuromapsi PCA profiilidega ennustati UE, BMI ja UE-BMI geneetilisi korrelatsioone ajustruktuuri- ja ruumaladega.

Neuromapsi komponendid

Analüüsis kasutati UE, BMI, UE-BMI ning suuraju isotroopilise ruumala fraktsiooni ja suuraju ruumala vaheliste geneetiliste korrelatsioonide ennustamiseks Neuromapsidele teostatud PCA skoorid. Aju Neuromapside profiilide hulka valiti kuus profiili (vt Tabel 1). Sensorne assotsiatsioon kirjeldab assotsiatsioonikorteksi funktsionaalsust, mis on seotud sisendi protsessimise ning käitumise tekkimisega. Sensorset assotsiatsiooni kirjeldatakse piirkondadega, mis asuvad üksteisest kaugemal ning nende piirkondade seotust seletab kaugusest sõltuv ajukoore tunnuste organiseerimise S-A (sensorimotoorse assotsiatsiooni) telg (Sydnor *et al.*, 2021). Teiseks komponendiks valiti sünaptiline tihedus, mis kirjeldab täiskasvanueas olemasolevate sünapside koguarvu, mille muutused täiskasvanueas on minimaalsed, v.a neurodegeneratiivsete kõrvalekallete tulemusena (Serrano *et al.*, 2022). Sünaptiline tihedus ja dopamiini sünaptiline tihedus on käesolevas töös arvestatud eraldi. Neljandaks Neuromapsi komponendiks valiti aju kortikaalne areng, mis iseloomustab inimese peaaegu pindala suuruse varieeruvust. Viies komponent hõlmas aju metabolismiprotsessi, mille all vaadeldakse aeroobset glükolüüsi, mis neuronaaalse aktiivsuse kasvades suureneb (Vaishnavi *et al.*, 2010). Viimasena vaadeldi Neurosynthi komponenti. Neurosynth on analüütiline vahend, mis näitab ajuosade aktiveerimise tõenäosust kognitiivseid ülesandeid täites. See võimaldab näha, kuidas aktiivsuse piirkondlikud kõikumised on seotud psühholoogiliste protsessidega (Hansen *et al.*, 2022).

Neuromapsi PCA komponendid ning nende mõõdetavad alakomponendid on välja toodud Personality neuromapsi tabeli (leitav siit: Annotation_info) kokkuvõttena (vt Tabel 1). Loetletud Neuromapside PCA komponendid seletavad ära 79% kogu variatiivsusest ning komponendid omavahel ei korreleeru.

Kontrollimatu söömise fenotüübi seostamine ajuprofiiliga

Tabel 1. Neuromapsi komponendid ja nende alla kuuluvad ajukaardid koos faktorlaadungite ja ajukaartide valimi suurustega.

Sensoorne assotsiatsioon	Sünaptiline tihedus	Metabolism	Dopamiini sünaptiline tihedus	Kortikaalne areng	Nerurosynth
Alakomponendid					
Aju elektromag- netilised ja hemodünaa- milised näitajad (MEG alfa, gamma, delta, teeta); SA keskmine astmetelg; PC1 geenid	PET (positrinemis- sioontomograa- fia) märgistuste seandumised retseptoritele (M1, SV2A, 5-HT4, CB1, mGluR5, 5-HT2a)	Glükoosi ja hapniku metabolism; peaaju verevool	PET märgistuse seandumine retseptoritele (DAT, 5-HTT, VACht, D1, D2, H3	Inimaju erinevuste iseloomustami- ne (fMRI); Inimajude suuruse ja kuju varieeruvus (MRI); Inimeste ja reesusmakaa- kide homoloogilised piirkonnad ajus (MRI)	Aju elektromag- netilised ja hemodünaa- milised näitajad (MEG beeta); PET märgistuse seandumine kapa opioidi retseptoriga
Korrelatsioonide vahemikud					
-0,93 kuni -0,771 ja 0,76 kuni 0,92	0,596 kuni 0,905	-0,615 ja 0,59 kuni 0,87	0,578 kuni 0,853	0,522 kuni 0,732	0,509 kuni 0,817
Valimivahemikud					
6 kuni 33	22 kuni 59	33	8 kuni 100	25 kuni 1531	22 kuni 33

Kontrollimatu söömise fenotüübi seostamine ajuprofiiliga

variatsioon on seletatav BMI ja UE fenotüübiga. BMI ja UE on regresseeritud kaheks latentseks muutujaks: BMI ja UE, mis on seejärel regresseeritud igale SNP-le. Latentsete muutujate varieeruvus on 1 ja nii latentsete kui ka vaadeldavate muutujate kovariatiivsus on 0. SNP dispersiooni väärtus on fikseeritud $2pq$ (p =referentsalleeli sagedus, q =alternatiivalleeli sagedus). Mudelist väljendub iga SNP jaoks kaks rada, mis seostuvad UE-BMI-ga - üks rada, mis on täielikult vahendatud UE poolt, kus eeldame, et UE fenotüüp põhjustab muutusi kontrollimatu söömise fenotüübis, ning rada, mis on eraldiseisev UE-st, mis mõõdab neid SNP efekte UE-BMI-st, millest on maha lahutatud BMI mõju. See peegeldab UE-BMI geneetilisi efekte, mis on täielikult sõltumatud BMI-st.

Statistiline analüüs

Käesoleva töö GWAS statistikute töötlemiseks, pärilikkuse hindamiseks ja geneetilise korrelatsioonide leidmiseks kasutati serveripõhist RStudio versiooni 2.4.1. (rstudio.psych.ut.ee) statistikaprogrammi, kasutades pakette GenomicSEM ja MungeSummarystats. Suuraju, vaheaju ning väikeaju valgeainete traktide GWAS-ide kokkuvõtvate statistikute töötlemise esimeses etapis teostati statistikute lahtipakkimine. Seejärel teostati andmete mudimine (*mungeing*), mille eesmärk on välja jätta SNP-d, millel on madal infosaldus või madal minoorsete alleelide sagedus, mille piirväärtuseks oli 0.01 (Demange *et al.*, 2020). SNP kvaliteedikontrolli jaoks kasutati MungeSumstats tarkvara (leitav: <https://github.com/neurogenomics/MungeSumstats>). Töös kasutati HapMap3 SNP-e ehk miljonit kõige levinumat SNP-i.

Geneetiliste kattuvuse hindamiseks UE, BMI ja UE-BMI ning suuraju, vaheaju, väikeaju ruumala ja väikeaju valgeaine terviklikkuse vahel viidi läbi geneetilise korrelatsiooni analüüs kasutades LD skoori regressiooni tarkvara (leitav: <https://github.com/bulik/ldsc>). LD skoori regressiooni kasutati UE, BMI, UE-BMI ja suuraju, vaheaju, väikeaju ruumala ning väikeaju valgeaine traktide päritavuse hindamiseks ning geneetilise korrelatsiooni arvutamiseks (vt Tabel 2). Vaadeldud fenotüüpide ning ajuosade ja struktuuride olulisuse nivooks määrati $p < 0.001$.

UE, BMI ja UE-BMI ning suuraju ISOVF ja ruumala geneetilise korrelatsiooni omavahelise suhte ennustamiseks Neuromapside profiilide kaudu kasutati JASP programmi versiooni 0.18.3.0, kus teostati lineaarsed regressioonid (Schneider *et al.*,

Kontrollimatu söömise fenotüübi seostamine ajuprofiiliga

2010). Ennustavateks muutujateks (*predictor*) ehk sõltumatuteks muutujateks määrati Neuromapsi kuus komponenti: sensoorne assotsiatsioon, sünaptiline tihedus, metabolism, dopamiini sünaptiline tihedus, kortikaalne areng ja Neurosynth. Neid komponente kasutati selleks, et vähendada Neuromapsis andmekogude mõõtmeid ja eemaldada ebavajalikud andmed, samal ajal säilitades olulise teabe. PCA (*principal component analysis*) ajuprofiilidele teostati juhendaja poolt (Camargo, 2022).

Sõltuvateks muutujateks ehk muutujateks, mida ennustati, määrati UE ja ISOVF, UE ja VOL, BMI ja ISOVF, BMI ja VOL ning UE-BMI ja ISOVF, UE-BMI ja VOL vahelised geneetilised korrelatsioonid. Profiilide võrdluse regressioonide olulisuse nivooks määrati $p < 0,001$, kuna JASP-i poolt pakutud p -väärtus ($p < 0,05$) on tõenäoliselt liiga optimistlik ning see väärtus ei arvesta aju topograafiaga (Alexander-Bloch *et al.*, 2018).

Tulemused

Fenotüüpide päritavus

UE päritavuseks saadi hinnanguliselt $h^2=0,09$, BMI päritavus oli hinnanguliselt $h^2=0,25$. UE ja BMI vaheline geneetiline korrelatsioon oli $r_g=0,52$. GWAS lahutamise teel saadi tulemuseks fenotüüp, mis iseloomustab UE efekti, millest on maha lahutatud BMI efekt (vt Joonis 2). UE-BMI päritavus statistiliselt adekvaatset hinnangut ei andnud, kuna GSUB tulemusena kahanes arvutatud valimi suurus liiga väikeseks.

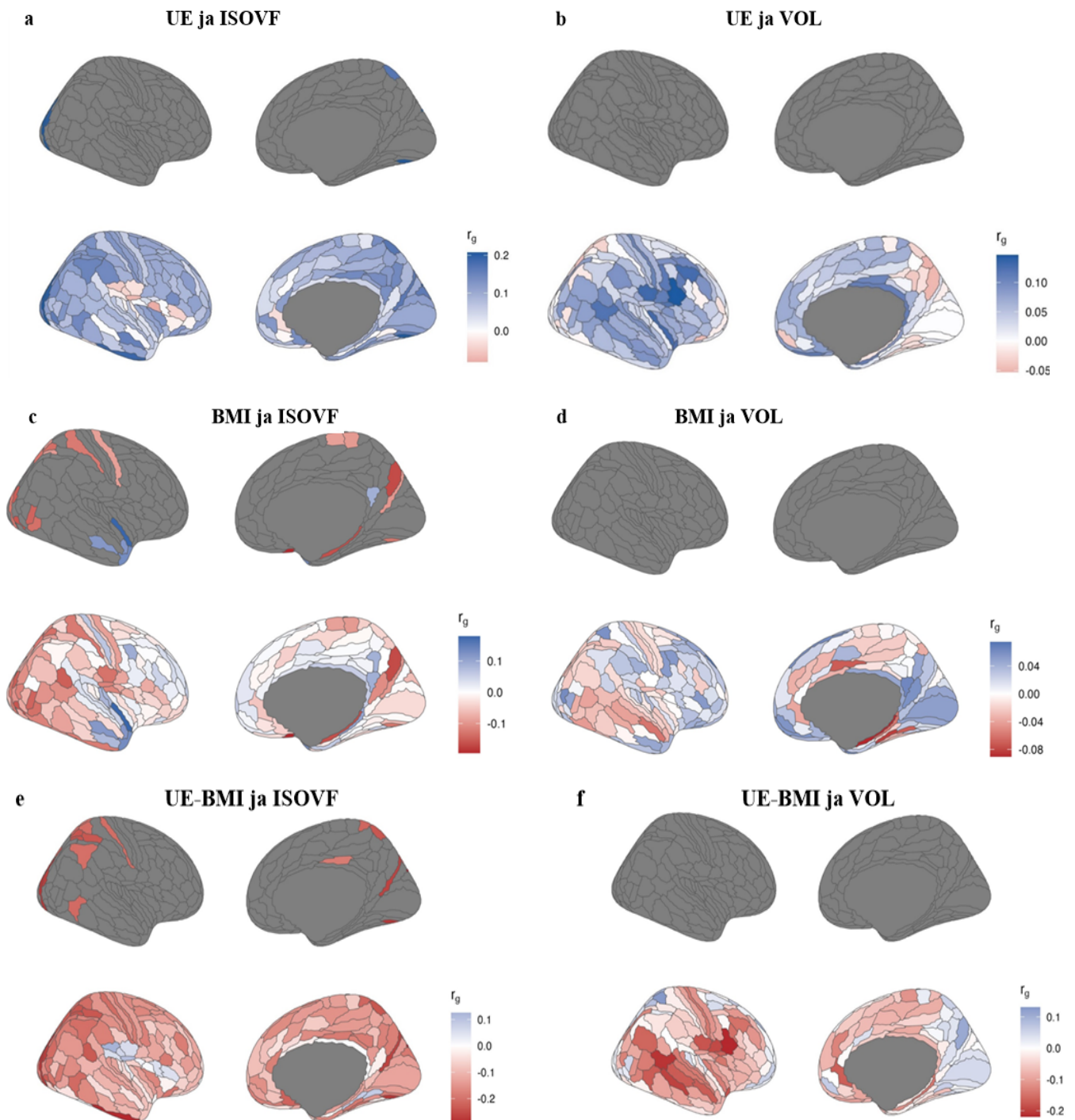
Ajuosade ruumala ja struktuuri analüüsi tulemusena selgus, et suurim ruumala päritavuskoeffitsent oli väikeajul $h^2=0,4$. Vaheaju ja suuraju päritavused olid madalamad kui väikeaju, ent kõrgemad kui väikeaju valgeainete traktide päritavused (vt Tabel 2). ISOVF päritavuseks on hinnanguliselt leitud 27% (Ou *et al.*, 2023).

Geneetilised korrelatsioonid erinevate ajupiirkondade mikrostruktuuride ja ruumaladega

Käesolevas töös korreleeriti UE, BMI ja UE-BMI fenotüüpe suuraju ISOVF-iga. Tugevaim positiivne geneetiline korrelatsioon UE ja ISOVF vahel ($r_g=0,207$) leiti kuklasagara piirkonnas (vt Joonis 3a). UE-BMI ja ISOVF vahel leiti tugev negatiivne geneetiline korrelatsioon samuti kuklasagara piirkonnas ($r_g=-0,294$) (vt Joonis 3e).

Võrreldes UE ja ISOVF vahelisi geneetilisi korrelatsioone BMI ja ISOVF vahelise geneetiliste korrelatsioonidega, leiti BMI ja ISOVF vahel rohkem negatiivseid geneetilisi korrelatsioone. Statistiliselt olulised geneetilised korrelatsioonid BMI ja ISOVF vahel leiti posterioorses orbitofrontaalses korteksis ja limbilises süsteemis ($r_g=-0,194$), kiirusagaras ning kiirusagara ja temporaalsagara piiril ($r_g=-0,149$) (vt Joonis 3c). Tugev positiivne seos leiti ka temporaalkorteksi parainsulaarses alas ($r_g=0,179$). UE ja VOL, BMI ja VOL ning UE-BMI ja VOL fenotüüpide vahel statistiliselt olulisi seoseid ei leitud.

Kontrollimatu söömise fenotüübi seostamine ajuprofiiliga



Joonis 3. UE, BMI ja UE-BMI korrelatsioonide ajukaardid suuraju ISOVF ja VOL-iga. Joonisel on välja toodud a) UE ja ISOVF b) UE ja VOL c) BMI ja ISOVF d) BMI ja VOL e) UE-BMI ja ISOVF f) UE-BMI ja VOL geneetilised korrelatsioonid (r_g)

Kontrollimatu söömise fenotüübi seostamine ajuprofiiliga

erinevates ajupiirkondades. Ülemistel ajukaartidel on värviliselt välja toodud piirkonnad, mis on statistiliselt olulised FDR (*false discovery rate*) korrektsiooniga $p < 0.05$. Alumistel ajukaartidel on välja toodud nii statistiliselt olulised kui ka mitteolulised piirkonnad.

Fenotüüpide geneetilised korrelatsioonid suuraju, vaheaju, väikeaju ruumala ja väikeaju valgeaine traktidega

UE ning suuraju ruumala, vaheaju ruumala, väikeaju ruumala ja väikeaju valgeaine traktide terviklikkuse vahel statistiliselt olulisi seoseid ei leitud. BMI ja suuraju ruumala vahel leiti statistiliselt oluline seos ($r_g = -0,117$; $p < 0,001$) ning BMI korreleerus statistiliselt oluliselt inferioorse väikeaju valgeaine trakti FA-ga ($r_g = -0,123$; $p < 0,001$) ning MD-ga ($r_g = -0,206$; $p < 0,001$). UE-BMI fenotüübi ning uuritavate ajuosade ruumala ja väikeaju valgeaine traktide terviklikkuse vahel statistiliselt olulisi seoseid ei leitud. UE-BMI ja suuraju ruumala vahel statistilist olulist seost ei leitud, kuid saadud tulemust võib käsitleda trendina ($r_g = -0,163$; $p = 0.017$)

Tabel 2. Suuraju, väikeaju, vaheaju ruumala ning väikeaju valgeaine traktide terviklikkuse näitajate päritavused ja geneetilised korrelatsioonid UE, BMI ja UE-BMI-ga.

Ajuosad ja valgeaine struktuurid										
Feno-tüüp	Suuraju ruumala	Väikeaju ruumala	Vaheaju ruumala	SCP FA	SCP MD	MCP FA	MCP MD	ICP FA	ICP MD	
h^2	0,31	0,4	0,33	0,28	0,20	0,23	0,15	0,21	0,10	
UE	r_g	0,057	-0,037	-0,044	-0,013	-0,064	0,012	-0,097	-0,066	-0,002
	SE	0,049	0,044	0,044	0,054	0,064	0,058	0,065	0,058	0,077
	p	0,247	0,147	0,325	0,809	0,285	0,835	0,132	0,257	0,977
BMI	r_g	-0,117	-0,075	-0,0048	-0,038	-0,213	0,0853	-0,162	-0,123	-0,206
	SE	0,026	0,028	0,029	0,026	0,037	0,032	0,034	0,037	0,046
	p	<0,001	0,0091	0,867	0,138	0,143	0,804	0,241	<0,001	<0,001
UE-BMI	r_g	-0,163	0,005	0,066	-0,015	-0,019	0,112	0,0038	0,027	-0,095
	SE	0,068	0,066	0,058	0,075	0,089	0,076	0,095	0,081	0,112
	p	0,017	0,940	0,940	0,832	0,824	0,143	0,968	0,733	0,394

Tabelis on välja toodud suuraju, väikeaju ja vaheaju ruumala ning kolme peamise väikeaju valgeaine traktide päritavused ja seosed UE, BMI ja UE-BMI-ga - ülemised (*superior cerebellar peduncle*, SCP), keskmised (*middle cerebellar peduncle*, MCP) ja alumised (*inferior cerebellar peduncle*, ICP) väikeaju traktid (*peduncles*), mida iseloomustavad valgeaine traktide terviklikkuse indeks (FA) ja vee keskmine difusioon (MD).

Lineaarsed regressioonid

Lineaarse regressiooni analüüsi kasutati käesolevas töös UE, BMI ja UE-BMI ning ISOVF ja VOL geneetiliste korrelatsioonide ning Neuromapsi PCA skooride omavahelise suhte hindamiseks. Antud meetod võimaldas näidata, kas UE, BMI ja UE-BMI ning suuraju mikrostruktuuri ja ruumala seose tugevust ennustavad erinevad Neuromapside faktorid. Lineaarse regressiooni tulemused on välja toodud tabelis 3.

Tabel 3. Suuraju UE, BMI ja UE-BMI aju ruumala ja mikrostruktuuri seoste lineaarse regressiooni tulemused.

Sõltuvad muutujad	Ennustajad											
	Sensoorne assotsiatsioon		Sünaptiline tihedus		Metabolism		Dopamiini sünaptiline tihedus		Kortikaalne areng		Neurosynth	
	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p
UE ja ISOVF	0,155	0,041	0,082	0,283	0,038	0,615	0,441	<0,001	0,182	0,017	0,074	0,332
UE-BMI ja ISOVF	0,171	0,024	0,124	0,102	0,057	0,457	0,384	<0,001	0,157	0,038	0,193	0,011
BMI ja ISOVF	0,397	<0,001	0,195	0,010	0,013	0,846	0,127	0,096	0,033	0,667	0,073	0,337
UE ja VOL	0,209	0,006	0,006	0,942	0,093	0,221	0,316	<0,001	0,026	0,733	0,066	0,390
UE-BMI ja VOL	0,129	0,091	0,074	0,329	0,177	0,019	0,324	<0,001	0,052	0,492	0,032	0,680
BMI ja VOL	0,273	<0,001	0,054	0,478	0,256	<0,001	0,151	0,046	0,047	0,541	0,083	0,274

Lineaarse regressiooni analüüsi tulemustena ennustasid UE ja ISOVF vahelist geneetilist korrelatsiooni statistiliselt oluliselt dopamiini sünaptiline tihedus ($\beta = 0,441$; $p < 0,001$), samuti ennustas UE-BMI ja ISOVF vahelist geneetilist korrelatsiooni statistiliselt oluliselt dopamiini sünaptiline tihedus ($\beta = 0,384$; $p < 0,001$). BMI ja ISOVF vahelise geneetilise korrelatsiooni ennustamisel leiti statistiliselt oluline seos sensoorse assotsiatsiooniga ($\beta = 0,397$; $p < 0,001$).

UE ja VOL vahelist seost ennustas statistiliselt oluliselt dopamiini sünaptiline tihedus ($\beta = 0,316$; $p < 0,001$) ning UE-BMI ja ruumala vahelist seost ennustas olulisel määral samuti dopamiini sünaptiline tihedus ($\beta = 0,324$; $p < 0,001$). BMI ja VOL seost ennustas statistiliselt oluliselt sensoorne assotsiatsioon ($\beta = 0,273$; $p < 0,001$) ning metabolism ($\beta = 0,256$; $p < 0,001$).

Arutelu

Käesoleva töö eesmärgiks on uurida, kuidas suuraju, vaheaju ja väikeaju hallaine maht on seotud UE, BMI ja UE-BMI-ga geneetilisel tasandil. Samuti on eesmärkideks uurida, kuidas seostub UE, BMI ja UE-BMI väikeaju valgeaine traktide terviklikkusega ning kuidas ennustavad Neuromapsi komponendid UE, BMI ja UE-BMI ning isotroopilise ruumala fraktsiooni ja suuraju ruumala vahelisi geneetilisi korrelatsioone. Varasema kirjanduse põhjal on püstitatud kolm hüpoteesi.

Suuraju, vaheaju ja väikeaju hallaine ruumala

Käesoleva töö raames esineb kontrollimatu söömise ja vaheaju ruumala vahel küll negatiivne korrelatsioon, kuid leitud seos on äärmiselt nõrk ning tulemus ei ole statistiliselt oluline. Kontrollimatu söömise ja suuraju ruumala seos on vastupidine – esineb nõrk positiivne korrelatsioon, kuid tulemus on statistiliselt mitteoluline ning seega ei näita usaldusväärset tulemust. UE-BMI seos suuraju ruumalaga on vastupidiselt negatiivne, mis pole küll statistiliselt oluline, kuid seda võib käsitleda trendina ning selle seotust ajuga vajaks edasist uurimist. Varasemad uuringud (*Berner et al., 2018; Westwater et al., 2018*) on leidnud, et nii ülesöömine kui ka liiga vähene toidu tarbimine mõjutavad suuraju ja vaheaju ruumala – mõlemad on seotud vähenenud ruumalaga. Seega võib toidu liiga vähesel ning liigsel tarbimisel olla aju ruumalale tagurpidi U-kujuline mõju, mis näitab, et liiga vähene ja liigne toidu tarbimine mõjutavad muutusi aju ruumalas ja mõjutavad seeläbi ka ajutervist.

Käesoleva töö üks tulemustest näitab, et BMI ja suuraju ruumala vahel esineb statistiliselt oluline negatiivne geneetiline korrelatsioon. Leidu toetavad Masouleh *et al., (2016)* uuringu tulemused, mis näitavad kõrgema BMI puhul hallaine ruumala vähenemist suuraju kognitiivseid täidesaatvaid funktsioone täitvates alades nagu frontaal-, temporaal- ja subkortikaalsetes alades. Kõrgemat BMI-d seostatakse tehtud uuringute (*Hayes et al., 2020; Ho et al., 2011*) põhjal ka anterioorse tsingulaarkääruga ja vaheaju ruumala vähenemisega, kus asuvad mälu konsolideerumises osalevad ajustruktuurid, mille ruumala vähenemine võib viia kognitiivsete mahajäämuste ja dementsuse kiirema tekkeni. Kognitiivse seisundi halvenemine võib seletada, miks võib kontrollimatu söömine suurened, mille tulemusena võib esineda BMI tõus ja hallaine mahu vähenemine, mis

Kontrollimatu söömise fenotüübi seostamine ajuprofiiliga

omakorda võib viia kognitiivsete seisundi halvenemiseni ja see omakorda ringiga tagasi kontrollimatu söömise suurenemiseni.

Käesolevas töös UE ja BMI ning väikeaju ruumala vahel statistiliselt olulist seost ei leitud, kuid vaadeldes toiduga liialdamist ning toidu tarbimise piiramist, on uuringutest leitud väikeaju ruumala muutuste kohta erinevaid tulemusi. Song *et al.* (2019) ajustruktuuri ja söömiskäitumise geneetilise korrelatsiooni uuringus leiti kontrollimatu söömise ja hallaine mahu vahel positiivne korrelatsioon mõlemas väikeaju pooles ning paremal pool *precuneuses*, vasakul pool eesmises tsingulaarses ajukoos ja keskviikäärus (*midcingulate cortex*, MCC). Varasemas uuringus (Hidese *et al.*, 2022), mis on uurinud BMI ja väikeaju mahu seotust geneetiliste korrelatsioonide kaudu, on leitud, et BMI on negatiivselt korreleerunud bilateraalse väikeaju ruumalaga, mis võib viidata, et väikeaju ruumala on ülekaalus inimestel väiksem võrreldes normaalkaalus olevate inimeste väikeaju ruumalaga. Ou *et al.*, (2015) ajukuva uuring laste ülekaalu ja hallaine mahu kohta avaldas, et ülekaaluliste laste väikeaju hallaine maht on suurenenud võrreldes nende lastega, kellel ülekaalu ei esine. Samaaegselt on väikeaju ruumala vähenemist kinnitavaid tulemusi leitud ka vanemate inimeste seas tehtud uuringutest (Masouleh *et al.*, 2016), mis näitavad, et kõrgem BMI korreleerub vähenenud hallaine mahuga väikeajus. Uuringute leidude vastuolulisus võib viidata sellele, et laste aju on alles arenemisjärgus ning seetõttu ei pruugi anda täiskasvanutega võrreldavaid tulemusi, ent sellegipoolest tuleks väikeaju ruumala ja BMI interaktsiooni põhjalikumalt edasi uurida.

Valgeaine

Töö raames uuritakse ka UE, BMI ja UE-BMI ning valgeaine traktide terviklikkuse vahelise geneetilisi korrelatsioone. Käesoleva uuringu tulemused UE ja UE-BMI ning väikeaju valgeaine traktide terviklikkuse vahel statistiliselt olulisi tulemusi ei anna ning korrelatsioonide suund on varieeruv. Käesoleva töö tulemused võivad siiski viidata sellele, et kui kontrollimatu söömine suureneb, siis valgeaine traktide FA võib väheneda, mis võib kaasa tuua valgeaine traktide terviklikkuse vähenemise. Valgeaine trakti FA vähenemine peegeldab organiseeritud struktuuri kadu ning võib põhjustada MD tõusu (Stebbins, 2010). MD tõus võib viidata põletikulisele protsessile, mis võib viia kognitiivsete funktsioonide, nagu informatsiooni töötlemine ja valikute tegemine, häirumiseni. Varasemas uuringus (Gu *et al.*, 2016), kus on uuritud aju traktide terviklikkuse ja söömisharjumuste omavahelisi

Kontrollimatu söömise fenotüübi seostamine ajuprofiiliga

seoseid, on leitud, et valgeaine traktide terviklikkus on kõrgem neil, kellel on tervislikum toidulaud ja mõõdukas tarbitav toidu kogus. Samuti leiti Gu ja kolleegide uuringus, et kõrgema valgeaine terviklikkusega isikutel oli parem mälu ning kõrgem kognitiivne võimekus. Väikeaju valgeaine traktidele keskendunud Wu *et al.*, (2023) geneetilise korrelatsiooni uuringu tulemused näitasid, et kõrgem FA väikeaju superioorses valgeaine traktis korreleerus intelligenti ning üldise kõrgema kognitiivse funktsiooniga. Seega võib järeldada, et kõrgem valgeaine terviklikkus nii suurajus kui ka väikeajus on seotud efektiivsema otsuste tegemise ja kõrgema enesekontrolliga.

Märkimisväärsed tulemused on aga BMI statistiliselt olulised negatiivsed seosed väikeaju inferioorse valgeaine trakti FA ja inferioorse valgeaine trakti MD-ga. Valgeaine traktide terviklikkust ja BMI seose uuringud on keskendunud peamiselt suuraju osade valgeaine traktide terviklikkusele ning seetõttu väikeaju valgeaine traktide uuringuid napib. Ryan ja Walther (2014) uuring näitas, et isikutel, kelle BMI oli kõrgem, esines madalam FA väikeaju valgeaine traktis, mis toetab käesoleva töö tulemust. Tulemused võivad viidata sellele, et valgeaine traktide terviklikkuse vähenemine võib olla seotud kõrgema BMI-ga ning leidudel võib olla seos täidesaatvate funktsioonide efektiivsuse ning üldise mälu funktsioneerimisega.

Sensoorne assotsiatsioon, metabolism ja dopamiin

Uurimistöö raames ennustatakse Neuromapsi komponente kasutades UE, BMI ja UE-BMI ning isotroopilise ruumala fraktsiooni ja suuraju ruumala vahelisi geneetilisi korrelatsioone. Märkimisväärne on, et käesolevas töös ennustab sensoorne assotsiatsioon BMI ja ISOVF ning BMI ja VOL vahelisi geneetilisi korrelatsioone statistiliselt oluliselt. Sensoorse assotsiatsiooni düsfunktsiooni on tuvastatud neurodegeneratiivsete haiguste puhul, mis vähendab ajupiirkondade info protsessimise ja vahendamise võimet ning mõjutab ka käitumist (Braak *et al.*, 2003). Varasemates uuringutes (Kitzbichler *et al.*, 2023; Takeuchi & Kawashima, 2022) on leitud ISOVF tugev positiivne seos BMI-ga, mis näitab, et BMI suurenemisel kasvab ka ISOVF erinevates ajupiirkondades, sh ka väikeajus. ISOVF ja BMI vahelist positiivset seost tuvastati Kitzbichler ja kolleegide uuringus prefrontaal-temporaal-juttkeha süsteemis, mille hulka kuuluvad prefrontaalne ajukoor, superioorne temporaalne korteks, basaalganlionid ning hüpotaalamus ja taalamus (Kitzbichler *et al.*, 2023). BMI ja dopamiini seoste uuringute tulemused on olnud vasturääkivad, kuid Darcey

Kontrollimatu söömise fenotüübi seostamine ajuprofiiliga

ja kolleegide ülekaalu ja dopamiini uuringu tulemused näitavad, et kõrge BMI on positiivselt seotud suurenenud dopaminergilise aktiivsusega (Darcey *et al.*, 2023). Seega võib ISOVF suurenemine BMI suurenemise tõttu muuta ka dopaminergilist aktiivsust või vastupidi, mis võib mõjutada kontrolli tarbitava toidukoguse üle.

Käesoleva töö raames ennustas dopamiini sünaptiline tihedus statistiliselt oluliselt UE ja ISOVF, UE-BMI ja ISOVF ning UE ja VOL, UE-BMI ja VOL vahelisi seoseid, mis võib näidata seda, et suurem dopaminergiline aktiivsus tugevdab UE ja aju mikrostruktuuri ja ruumala vahelisi seoseid. Motivatsiooni ja ootust tarbida toitu on seostatud aju metabolismiga, mis võib mõjutada dopaminergilist aktiivsust (Charroud *et al.*, 2020; Yu *et al.*, 2022). Motivatsiooni tarbida kõrge kalorsusega toite ja nende liigset tarbimist võib ajendada dopamiini üleliigse vabanemine, mis tingib naudingutunde (Yu *et al.*, 2022). Need leiud võivad viidata, et liigse toidu tarbimise tagajärjel tekkinud suurenenud dopamiini vabanemine võib tingida ISOVF-i ja VOL-i suurenemise, mis viitab madalamale ajutervisele, mis omakorda võib mõjutada käitumist ja kognitiivseid funktsioone või vastupidi (Syková & Nicholson, 2008).

Uurimuse piirangud ja edasised uurimissuunad

Uuringus tuleb tulemuste tõlgendamisel arvesse võtta võimalikke puudujääke ning piiranguid, mis võivad kallutada töös saadud tulemusi. Üheks asjaoluks, mis võib teha uurimuse tulemuste tõlgendamise ebamääraseks, on seotud valitud valimi poolt vastatud küsimustikega. Sisendandmeteks võeti erinevad osalejate profiilid, st, et osalejad võisid pärineda erinevatest küsimustike vastanute grupist (NEO-PI-3, 100 NP küsitlus, HEVT uuring) ja seetõttu ei pruugi faktorskoor väga täpne olla. Samuti varieeruvad erinevatele küsimustikele vastanud osalejate arvud, kuna mõõdikuteks on võetud sisendeid mitmetest küsimustikest ning küsimustikele vastanud inimeste arv on küsimustike vahel erinev.

Uurimistulemusi kitsendab ka asjaolu, et käesolev töö keskendub mahu piirangute tõttu uurimistulemuste tõlgendamisel ja nende seostamisel varasemate andmetega vaid geneetilistele korrelatsioonidele, mis ei näita põhjuslikkust. Samuti ei arvestata antud töös, et lähestikku asuvatel ajuosadel ja Neuromapsi ajukaartide võrdlemisel on ruumiline sõltuvus ehk nad võivad mõjutada käitumist komplektina, mis võib mõjutada statistilisi järeldusi ja tulemuste tõlgendamist (Alexander-Bloch *et al.*, 2018).

Käesolevas uurimistöös esineb märkimisväärsel hulgal statistiliselt olulisi geneetilisi korrelatsioone. Huvipakkuvaid tulemusi esineb BMI ja suuraju ruumala vahel, mille kohta on ka varasemalt hulga statistilisi olulisi seoseid leitud. Dopamiini sünaptilise tiheduse ning UE ja ISOVF, UE-BMI ja ISOVF ning UE ja VOL, UE-BMI ja VOL vahel esinesid samuti statistiliselt olulised seosed. Dopamiini seost söömiskäitumisega ja söömiskäitumise mõju aju mikrostruktuurile on oluline uurida eelkõige mõistmaks, millised mitmekülgsed mõjud on dopamiinil söömiskäitumisele ja seeläbi ajutervisele mikrostruktuuri ja ruumala tasandil ning vastupidi. Sealjuures võiks tulevased uuringud keskenduda, kuidas mõjutab dopamiin BMI-st eraldisesvalt UE-d BMI-st eraldisesvalt ning kuivõrd mängib dopaminergilise aktiivsuse juures rolli aju metabolism, mis aitaksid söömiskäitumise tagamaad paremini mõista. BMI korreleerub oluliselt ka väikeaju valgeaine traktide terviklikkuse näitajatega, mistõttu võiksid edasised uurimissuunad keskenduda ka söömiskäitumiste ning BMI ja väikeaju valgeaine traktide seoste uurimisele. Lisaks tuleks järgnevates uuringutes silmas pidada tulemuste interpreteerimisel ajuosade lähestikku asumist, selgitamaks, milline on mõju suund - kas aju mõjutab käitumist või käitumine aju.

Kasutatud kirjandus

- Alexander-Bloch, A. F., Shou, H., Liu, S., Satterthwaite, T. D., Glahn, D. C., Shinohara, R. T., Vandekar, S. N., & Raznahan, A. (2018a). On testing for spatial correspondence between maps of human brain structure and function. *Neuroimage*, *178*, 540–551.
- Alexander-Bloch, A. F., Shou, H., Liu, S., Satterthwaite, T. D., Glahn, D. C., Shinohara, R. T., Vandekar, S. N., & Raznahan, A. (2018b). On testing for spatial correspondence between maps of human brain structure and function. *Neuroimage*, *178*, 540–551.
- Anja, K., Philips, M.-A., Võsa, U., Esko, T., Möttus, R., Vainik, U., team, E. research, & others. (2023). The genetic basis of eating behaviors. *Appetite*, *189*, 106722.
- Ashton, M. C., & Lee, K. (2009). An investigation of personality types within the HEXACO personality framework. *Journal of Individual Differences*, *30*(4), 181–187.
- Avena, N. M., & Bocarsly, M. E. (2012). Dysregulation of brain reward systems in eating disorders: Neurochemical information from animal models of binge eating, bulimia nervosa, and anorexia nervosa. *Neuropharmacology*, *63*(1), 87–96.
- Berner, L. A., Stefan, M., Lee, S., Wang, Z., Terranova, K., Attia, E., & Marsh, R. (2018). Altered cortical thickness and attentional deficits in adolescent girls and women with bulimia nervosa. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *43*(3), 151–160.
- Blechert, J., Klackl, J., Miedl, S. F., & Wilhelm, F. H. (2016). To eat or not to eat: Effects of food availability on reward system activity during food picture viewing. *Appetite*, *99*, 254–261.
- Bolton, C. J., Khan, O. A., Moore, E. E., Pechman, K. R., Davis, L. T., Liu, D., Landman, B. A., Gifford, K. A., Hohman, T. J., & Jefferson, A. L. (2023). Baseline grey matter volumes and white matter hyperintensities predict decline in functional activities in older adults over a 5-year follow-up period. *NeuroImage: Clinical*, *38*, 103393.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R. A., Steur, E. N. J., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, *24*(2), 197–211.
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(3), 186–198.
- Bullock, D. N., Hayday, E. A., Grier, M. D., Tang, W., Pestilli, F., & Heilbronner, S. R. (2022). A taxonomy of the brain's white matter: Twenty-one major tracts for the 21st century. *Cerebral Cortex*, *32*(20), 4524–4548.
- Burger, K. S., & Stice, E. (2011). Relation of dietary restraint scores to activation of reward-related brain regions in response to food intake, anticipated intake, and food pictures. *Neuroimage*, *55*(1), Article 1.
- Camargo, A. (2022). PCAtest: Testing the statistical significance of principal component analysis in R. *PeerJ*, *10*, e12967.

Kontrollimatu söömise fenotüübi seostamine ajuprofiiliga

Chambers, T., Escott-Price, V., Legge, S., Baker, E., Singh, K. D., Walters, J. T., Caseras, X., & Anney, R. J. (2022). Genetic common variants associated with cerebellar volume and their overlap with mental disorders: A study on 33,265 individuals from the UK-Biobank. *Molecular Psychiatry*, 27(4), 2282–2290.

Charroud, C., de Champfleury, N. M., Sanrey, E., Pfeuffer, J., Deverdun, J., Le Bars, E., & Coubes, P. (2020). Differential effects of hunger on cerebral blood flow in healthy adolescents. *Behavioural Brain Research*, 383, 112505.

Coletta, M., Platek, S., Mohamed, F. B., van Steenburgh, J. J., Green, D., & Lowe, M. R. (2009). Brain activation in restrained and unrestrained eaters: An fMRI study. *Journal of Abnormal Psychology*, 118(3), 598.

Costa Jr, P. T., & McCrae, R. R. (2000). *Neo Personality Inventory*. American Psychological Association.

Daoust, J., Schaffer, J., Zeighami, Y., Dagher, A., García-García, I., & Michaud, A. (2021). White matter integrity differences in obesity: A meta-analysis of diffusion tensor imaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 129, 133–141.

Darcey, V. L., Guo, J., Chi, M., Chung, S. T., Courville, A. B., Gallagher, I., Herscovitch, P., Howard, R., LaNoire, M., Milley, L., & others. (2023). Striatal dopamine tone is positively associated with body mass index in humans as determined by PET using dual dopamine type-2 receptor antagonist tracers. *medRxiv*.

Demange, P. A., Malanchini, M., Mallard, T. T., Biroli, P., Cox, S. R., Grotzinger, A. D., Tucker-Drob, E. M., Abdellaoui, A., Arseneault, L., Van Bergen, E., & others. (2021). Investigating the genetic architecture of noncognitive skills using GWAS-by-subtraction. *Nature Genetics*, 53(1), 35–44.

Demos, K. E., Kelley, W. M., & Heatherton, T. F. (2011). Dietary restraint violations influence reward responses in nucleus accumbens and amygdala. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(8), 1952–1963.

Duncan, L. E., Shen, H., Ballon, J. S., Hardy, K. V., Noordsy, D. L., & Levinson, D. F. (2018). Genetic correlation profile of schizophrenia mirrors epidemiological results and suggests link between polygenic and rare variant (22q11. 2) cases of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 44(6), 1350–1361.

Elliott, L. T., Sharp, K., Alfaro-Almagro, F., Shi, S., Miller, K. L., Douaud, G., Marchini, J., & Smith, S. M. (2018). Genome-wide association studies of brain imaging phenotypes in UK Biobank. *Nature*, 562(7726), 210–216.

Elliott, R., Zahn, R., Deakin, J., & Anderson, I. M. (2011). Affective cognition and its disruption in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 153–182.

Flegal, K. M., Graubard, B. I., Williamson, D. F., & Gail, M. H. (2007). Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *Jama*, 298(17), 2028–2037.

Frieling, H., Römer, K. D., Scholz, S., Mittelbach, F., Wilhelm, J., De Zwaan, M., Jacoby, G. E., Kornhuber, J., Hillemecher, T., & Bleich, S. (2010). Epigenetic dysregulation of dopaminergic genes in eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, 43(7), 577–583.

González-Reimers, E., Martín-González, C., Romero-Acevedo, L., Quintero-Platt, G., Gonzalez-Arnay, E., & Santolaria-Fernández, F. (2019). Effects of alcohol on the corpus callosum. In *Neuroscience of Alcohol* (pp. 143–152). Elsevier.

Gu, Y., Brickman, A. M., Stern, Y., Habeck, C. G., Razlighi, Q. R., Luchsinger, J. A., Manly, J. J., Schupf, N., Mayeux, R., & Scarmeas, N. (2015). Mediterranean diet and brain structure in a multiethnic elderly cohort. *Neurology*, 85(20), 1744–1751.

Gu, Y., Vorburger, R. S., Gazes, Y., Habeck, C. G., Stern, Y., Luchsinger, J. A., Manly, J. J., Schupf, N., Mayeux, R., & Brickman, A. M. (2016). White matter integrity as a mediator in the relationship between dietary nutrients and cognition in the elderly. *Annals of Neurology*, 79(6), 1014–1025.

Gui, X., Chuansheng, C., Zhong-Lin, L., & Qi, D. (2010). Brain imaging techniques and their applications in decision-making research. *Xin Li Xue Bao. Acta Psychologica Sinica*, 42(1), 120.

Guy-Evans, O. (2023). *What Is White Matter In The Brain*.

Haghshomar, M., Shobeiri, P., Seyedi, S. A., Abbasi-Feijani, F., Poopak, A., Sotoudeh, H., & Kamali, A. (2022). Cerebellar microstructural abnormalities in Parkinson's disease: A systematic review of diffusion tensor imaging studies. *The Cerebellum*, 1–27.

Hansen, J. Y., Shafiei, G., Markello, R. D., Smart, K., Cox, S. M., Nørgaard, M., Beliveau, V., Wu, Y., Gallezot, J.-D., Aumont, É., & others. (2022). Mapping neurotransmitter systems to the structural and functional organization of the human neocortex. *Nature Neuroscience*, 25(11), 1569–1581.

Hayes, J. P., Moody, J. N., Roca, J. G., Hayes, S. M., Initiative, A. D. N., & others. (2020). Body mass index is associated with smaller medial temporal lobe volume in those at risk for Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*, 25, 102156.

Hibar, D. P., Stein, J. L., Renteria, M. E., Arias-Vasquez, A., Desrivières, S., Jahanshad, N., Toro, R., Wittfeld, K., Abramovic, L., Andersson, M., & others. (2015). Common genetic variants influence human subcortical brain structures. *Nature*, 520(7546), 224–229.

Hidese, S., Ota, M., Matsuo, J., Ishida, I., Yokota, Y., Hattori, K., Yomogida, Y., & Kunugi, H. (2022). Association of body mass index and its classifications with gray matter volume in individuals with a wide range of body mass index group: A whole-brain magnetic resonance imaging study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 16, 926804.

Hill, W. G. (2013). Heritability. In S. Maloy & K. Hughes (Eds.), *Brenner's Encyclopedia of Genetics (Second Edition)* (Second Edition, pp. 432–434). Academic Press.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374984-0.00695-1>

Ho, A. J., Raji, C. A., Saharan, P., DeGiorgio, A., Madsen, S. K., Hibar, D. P., Stein, J. L., Becker, J. T., Lopez, O. L., Toga, A. W., & others. (2011). Hippocampal volume is related to body mass index in Alzheimer's disease. *Neuroreport*, *22*(1), 10–14.

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.

Kamagata, K., Zalesky, A., Hatano, T., Ueda, R., Di Biase, M. A., Okuzumi, A., Shimoji, K., Hori, M., Caeyenberghs, K., Pantelis, C., & others. (2017). Gray matter abnormalities in idiopathic Parkinson's disease: Evaluation by diffusional kurtosis imaging and neurite orientation dispersion and density imaging. *Human Brain Mapping*, *38*(7), 3704–3722.

Kitzbichler, M. G., Martins, D., Bethlehem, R. A., Dear, R., Romero-Garcia, R., Warriar, V., Seidlitz, J., Dipasquale, O., Turkheimer, F., Cercignani, M., & others. (2023). Two human brain systems micro-structurally associated with obesity. *Elife*, *12*, e85175.

Kuk, J. L., & Ardern, C. I. (2009). Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality? *Diabetes Care*, *32*(12), 2297–2299.

Leitner, Y., Travis, K. E., Ben-Shachar, M., Yeom, K. W., & Feldman, H. M. (2015). Tract profiles of the cerebellar white matter pathways in children and adolescents. *The Cerebellum*, *14*, 613–623.

Mai, H., Bao, J., Thompson, P. M., Kim, D., & Shen, L. (2022). Identifying genes associated with brain volumetric differences through tissue specific transcriptomic inference from GWAS summary data. *BMC Bioinformatics*, *23*(3), 1–13.

Majuri, J., Joutsa, J., Johansson, J., Voon, V., Alakurtti, K., Parkkola, R., Lahti, T., Alho, H., Hirvonen, J., Arponen, E., & others. (2017). Dopamine and opioid neurotransmission in behavioral addictions: A comparative PET study in pathological gambling and binge eating. *Neuropsychopharmacology*, *42*(5), 1169–1177.

Mann, J. J., & Yin, H. (2015). Imaging Studies of Anxiety Disorders. In A. W. Toga (Ed.), *Brain Mapping* (pp. 971–982). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00120-2>

Markello, R. D., Hansen, J. Y., Liu, Z.-Q., Bazinet, V., Shafiei, G., Suárez, L. E., Blostein, N., Seidlitz, J., Baillet, S., Satterthwaite, T. D., & others. (2022). Neuromaps: Structural and functional interpretation of brain maps. *Nature Methods*, *19*(11), 1472–1479.

Masouleh, S. K., Arélin, K., Horstmann, A., Lampe, L., Kipping, J. A., Luck, T., Riedel-Heller, S. G., Schroeter, M. L., Stumvoll, M., Villringer, A., & others. (2016). Higher body mass index in older adults is associated with lower gray matter volume: Implications for memory performance. *Neurobiology of Aging*, *40*, 1–10.

McCrae, R. R., Costa, P. T., Jr, & Martin, T. A. (2005). The NEO-PI-3: A more readable revised NEO personality inventory. *Journal of Personality Assessment*, *84*(3), 261–270.

Kontrollimatu söömise fenotüübi seostamine ajuprofiiliga

Menegas, W., Bergan, J. F., Ogawa, S. K., Isogai, Y., Umadevi Venkataraju, K., Osten, P., Uchida, N., & Watabe-Uchida, M. (2015). Dopamine neurons projecting to the posterior striatum form an anatomically distinct subclass. *Elife*, *4*, e10032.

Mercadante, A. A., & Tadi, P. (2020). *Neuroanatomy, gray matter*.

Morgan, J. F., Reid, F., & Lacey, J. H. (2000). The SCOFF questionnaire. *The Western Journal of Medicine*, *172*(3), 164.

Morris, M. J., Beilharz, J. E., Maniam, J., Reichelt, A. C., & Westbrook, R. F. (2015). Why is obesity such a problem in the 21st century? The intersection of palatable food, cues and reward pathways, stress, and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *58*, 36–45.

Mu, W., & Zhang, W. (2013). Chapter 8—Molecular Approaches, Models, and Techniques in Pharmacogenomic Research and Development. In Y.-W. F. Lam & L. H. Cavallari (Eds.), *Pharmacogenomics* (pp. 273–294). Academic Press.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-391918-2.00008-1>

Ng, S., Moritz-Gasser, S., Lemaitre, A.-L., Duffau, H., & Herbet, G. (2021). White matter disconnectivity fingerprints causally linked to dissociated forms of alexia. *Communications Biology*, *4*(1), 1413.

Ohi, K., Shimada, T., Kataoka, Y., Yasuyama, T., Kawasaki, Y., Shioiri, T., & Thompson, P. M. (2020). Genetic correlations between subcortical brain volumes and psychiatric disorders. *The British Journal of Psychiatry*, *216*(5), 280–283.

Ojalo, T., Haan, E., Kõiv, K., Kariis, H. M., Krebs, K., Uusberg, H., Sedman, T., Võsa, U., Puusepp, M., Lind, S., & others. (2024). Cohort Profile Update: Mental Health Online Survey in the Estonian Biobank (EstBB MHoS). *International Journal of Epidemiology*, *53*(2), dyae017.

Ou, X., Andres, A., Pivik, R., Cleves, M. A., & Badger, T. M. (2015a). Brain gray and white matter differences in healthy normal weight and obese children. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *42*(5), Article 5.

Ou, X., Andres, A., Pivik, R., Cleves, M. A., & Badger, T. M. (2015b). Brain gray and white matter differences in healthy normal weight and obese children. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *42*(5), 1205–1213.

Ou, Y.-N., Ge, Y.-J., Wu, B.-S., Zhang, Y., Jiang, Y.-C., Kuo, K., Yang, L., Tan, L., Feng, J.-F., Cheng, W., & others. (2023). The genetic architecture of fornix white matter microstructure and their involvement in neuropsychiatric disorders. *Translational Psychiatry*, *13*(1), Article 1.

Pan, X., Zhang, M., Tian, A., Chen, L., Sun, Z., Wang, L., & Chen, P. (2022). Exploring the genetic correlation between obesity-related traits and regional brain volumes: Evidence from UK biobank cohort. *NeuroImage: Clinical*, *33*, 102870.

Pannacciulli, N., Del Parigi, A., Chen, K., Le, D. S. N., Reiman, E. M., & Tataranni, P. A. (2006). Brain abnormalities in human obesity: A voxel-based morphometric study. *Neuroimage*, *31*(4), 1419–1425.

Pearson, T. A., & Manolio, T. A. (2008). How to interpret a genome-wide association study. *Jama*, *299*(11), 1335–1344.

Pelletier, A., Barul, C., Féart, C., Helmer, C., Bernard, C., Periot, O., Dilharreguy, B., Dartigues, J.-F., Allard, M., Barberger-Gateau, P., & others. (2015). Mediterranean diet and preserved brain structural connectivity in older subjects. *Alzheimer's & Dementia*, *11*(9), 1023–1031.

Persyn, E., Hanscombe, K. B., Howson, J. M., Lewis, C. M., Traylor, M., & Markus, H. S. (2020). Genome-wide association study of MRI markers of cerebral small vessel disease in 42,310 participants. *Nature Communications*, *11*(1), 2175.

Ryan, L., & Walther, K. (2014). White matter integrity in older females is altered by increased body fat. *Obesity*, *22*(9), 2039–2046.

Sathyanesan, A., Zhou, J., Scafidi, J., Heck, D. H., Sillitoe, R. V., & Gallo, V. (2019). Emerging connections between cerebellar development, behaviour and complex brain disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, *20*(5), 298–313.

Schmitt, L. O., & Gaspar, J. M. (2023). Obesity-induced brain neuroinflammatory and mitochondrial changes. *Metabolites*, *13*(1), 86.

Schneider, A., Hommel, G., & Blettner, M. (2010). Linear regression analysis: Part 14 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt International*, *107*(44), 776.

Seitz, J., Walter, M., Mainz, V., Herpertz-Dahlmann, B., Konrad, K., & von Polier, G. (2015). Brain volume reduction predicts weight development in adolescent patients with anorexia nervosa. *Journal of Psychiatric Research*, *68*, 228–237.

Serrano, M. E., Kim, E., Petrinovic, M. M., Turkheimer, F., & Cash, D. (2022). Imaging synaptic density: The next holy grail of neuroscience? *Frontiers in Neuroscience*, *16*, 796129.

Shen, L., & Thompson, P. M. (2019). Brain imaging genomics: Integrated analysis and machine learning. *Proceedings of the IEEE*, *108*(1), 125–162.

Song, S., Zhang, Y., Qiu, J., Li, X., Ma, K., Chen, S., & Chen, H. (2019). Brain structures associated with eating behaviors in normal-weight young females. *Neuropsychologia*, *133*, 107171.

Stebbins, G. T. (2010). Diffusion Tensor Imaging in Parkinson's Disease. In K. Kompoliti & L. V. Metman (Eds.), *Encyclopedia of Movement Disorders* (pp. 308–310). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374105-9.00020-4>

Stein, J. L., Medland, S. E., Vasquez, A. A., Hibar, D. P., Senstad, R. E., Winkler, A. M., Toro, R., Appel, K., Bartecek, R., Bergmann, Ø., & others. (2012). Identification of

Kontrollimatu söömise fenotüübi seostamine ajuprofiiliga

common variants associated with human hippocampal and intracranial volumes. *Nature Genetics*, 44(5), 552–561.

Strick, P. L., Dum, R. P., & Fiez, J. A. (2009). Cerebellum and nonmotor function. *Annual Review of Neuroscience*, 32, 413–434.

Sydnor, V. J., Larsen, B., Bassett, D. S., Alexander-Bloch, A., Fair, D. A., Liston, C., Mackey, A. P., Milham, M. P., Pines, A., Roalf, D. R., & others. (2021). Neurodevelopment of the association cortices: Patterns, mechanisms, and implications for psychopathology. *Neuron*, 109(18), 2820–2846.

Syková, E., & Nicholson, C. (2008). Diffusion in brain extracellular space. *Physiological Reviews*, 88(4), 1277–1340.

Takeuchi, H., & Kawashima, R. (2022). Effects of Body Mass Index on Brain Structures in the Elderly: Longitudinal Analyses. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 824661.

Tissink, E., de Lange, S. C., Savage, J. E., Wightman, D. P., de Leeuw, C. A., Kelly, K. M., Nagel, M., van den Heuvel, M. P., & Posthuma, D. (2022). Genome-wide association study of cerebellar volume provides insights into heritable mechanisms underlying brain development and mental health. *Communications Biology*, 5(1), 710.

Tissink, E., de Lange, S., Savage, J., Wightman, D., Kelly, K., Nagel, M., van den Heuvel, M., & Posthuma, D. (2021). Genome-wide association study of cerebellar volume. *bioRxiv*, 2021–11.

Vainik, U., García-García, I., & Dagher, A. (2019). Uncontrolled eating: A unifying heritable trait linked with obesity, overeating, personality and the brain. *European Journal of Neuroscience*, 50(3), 2430–2445.

Vainik, U., Möttus, R., Allik, J., Esko, T., & Realo, A. (2015). Are trait–outcome associations caused by scales or particular items? Example analysis of personality facets and BMI. *European Journal of Personality*, 29(6), 622–634.

Vaishnavi, S. N., Vlassenko, A. G., Rundle, M. M., Snyder, A. Z., Mintun, M. A., & Raichle, M. E. (2010). Regional aerobic glycolysis in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(41), 17757–17762.

Verstynen, T. D., Weinstein, A. M., Schneider, W. W., Jakicic, J. M., Rofey, D. L., & Erickson, K. I. (2012). Increased body mass index is associated with a global and distributed decrease in white matter microstructural integrity. *Psychosomatic Medicine*, 74(7), 682–690.

Wagner, D. D., Altman, M., Boswell, R. G., Kelley, W. M., & Heatherton, T. F. (2013). Self-regulatory depletion enhances neural responses to rewards and impairs top-down control. *Psychological Science*, 24(11), 2262–2271.

Wang, Y., Dong, D., Todd, J., Du, J., Yang, Z., Lu, H., & Chen, H. (2016). Neural correlates of restrained eaters' high susceptibility to food cues: An fMRI study. *Neuroscience Letters*, 631, 56–62.

- Warrier, V., Stauffer, E.-M., Huang, Q. Q., Wigdor, E. M., Slob, E. A., Seidlitz, J., Ronan, L., Valk, S. L., Mallard, T. T., Grotzinger, A. D., & others. (2023). Genetic insights into human cortical organization and development through genome-wide analyses of 2,347 neuroimaging phenotypes. *Nature Genetics*, *55*(9), 1483–1493.
- Westwater, M. L., Seidlitz, J., Diederer, K. M., Fischer, S., & Thompson, J. C. (2018). Associations between cortical thickness, structural connectivity and severity of dimensional bulimia nervosa symptomatology. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *271*, 118–125.
- Widiger, T. A., & Crego, C. (2019). The Five Factor Model of personality structure: An update. *World Psychiatry*, *18*(3), 271.
- Wise, R. A., & Robble, M. A. (2020). Dopamine and addiction. *Annual Review of Psychology*, *71*, 79–106.
- Wu, B.-S., Ge, Y.-J., Zhang, W., Chen, S.-D., Xiang, S.-T., Zhang, Y.-R., Ou, Y.-N., Jiang, Y.-C., Tan, L., Cheng, W., & others. (2023). Genome-wide association study of cerebellar white matter microstructure and genetic overlap with common brain disorders. *NeuroImage*, *269*, 119928.
- Yokum, S., Ng, J., & Stice, E. (2012). Relation of regional gray and white matter volumes to current BMI and future increases in BMI: a prospective MRI study. *International Journal of Obesity*, *36*(5), 656–664.
- Yu, Y., Miller, R., & Groth, S. W. (2022). A literature review of dopamine in binge eating. *Journal of Eating Disorders*, *10*(1), Article 1.
- Zhang, H., Schneider, T., Wheeler-Kingshott, C. A., & Alexander, D. C. (2012). NODDI: practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *Neuroimage*, *61*(4), 1000–1016.
- Zhang, Y., Cheng, Y., Jiang, W., Ye, Y., Lu, Q., & Zhao, H. (2021). Comparison of methods for estimating genetic correlation between complex traits using GWAS summary statistics. *Briefings in Bioinformatics*, *22*(5), bbaa442.

Kontrollimatu söömise fenotüübi seostamine ajuprofiiliga

*Käesolevaga kinnitan, et olen korrektselt viidanud kõigile oma töös kasutatud teiste autorite poolt loodud kirjalikele töödele, lausetele, mõtetele, ideedele või andmetele. Olen nõus oma töö avaldamisega Tartu Ülikooli digitaalarhiivis DSpace.
/Marcella Laura Polverino/*