

Tartu Ülikool
Sotsiaalteaduste valdkond
Psühholoogia instituut

Hetty London
**Soolestiku mikroobioomi mitmekesisuse seosed antibiootikumide tarbimise ja
isiksuseomadustega Eesti Geenivaramu andmetel**
Uurimistöö

Juhendaja: professor Uku Vainik

Läbiv pealkiri: Isiksuse ja mikroobioomi seos

Tartu 2025

**Soolestiku mikrobioomi mitmekesisuse seosed antibiootikumide tarbimise ja
isiksuseomadustega Eesti Geenivaramu andmetel
Kokkuvõte**

Käesoleva töö eesmärgiks oli uurida seoseid inimese soolestiku mikrobioomi koosluse ja isiksuse vahel. Eesti Geenivaramu 2021-2022 aasta geenitoonorite isiksuse andmete, ravimiajaloo ning varasema mikrobioomi biomarkerite vahel teostatud analüüside abil leidsime nõrku, kuid statistiliselt olulisi seoseid. *Prevotella-Bacteroides* arvukuse suhet mõjutab antibiootikumide tarbimine ning neurootilisemad ja ekstravertsemad inimesed kasutavad rohkem antibiootikume.

Märksõnad: Suur Viisik, soolestiku mikrobioom, antibiootikumid, Eesti Geenivaramu

**Associations Between Gut Microbiome Diversity, Antibiotic Use, and Personality Traits
Based on the Estonian Biobank Data**

Abstract

The aim of this study was to explore the associations between the composition of the human gut microbiome and personality traits. Using data from the Estonian Biobank's 2021–2022 gene donors, including personality assessments, medical history, and previous microbiome biomarkers, we identified weak but statistically significant associations. The *Prevotella-Bacteroides* abundance ratio is influenced by antibiotic use, and individuals with higher neuroticism and extraversion tend to use antibiotics more frequently.

Keywords: Big Five, gut microbiome, antibiotics, Estonian Biobank

Sissejuhatus

Isiksus

Isiksus viitab suhteliselt püsivatele ja sotsiaalselt ja/või personaalselt olulistele käitumise, mõtlemise ja psühholoogiliste seisundite mustritele, mis on iseloomulikud konkreetsetele indiviididele. Levinud meetodid isiksuse kirjeldamiseks (enesearuanded, kaaslaste aruanded, tähendusliku käitumise kirjeldused) on sotsiaalse tajumise tulemus. Isiksuse mõõtmine on sageli subjektiivne ja hinnanguline ning hõlmab suuremat abstraktsiooni astet, sõltudes tõenäoliselt rohkem enesekontseptsioonist ja olles vähem muutlik. (Konstabel, 2019)

Inimesed erinevad isiksuse poolest lõputul hulgal viisidel ning need erinevused koondatakse tavaliselt mõne üldise omaduse alla, millest igaüks hõlmab mitmeid spetsiifilisemaid jooni (Vaht jt, 2024). Suur Viisik sisaldab viit olulist faktoranalüüsi abil määratud isiksusejoonte mõõdet, mille põhjal saab kirjeldada kõiki isiksusi (Gleitman jt, 2011). Nendeks on ekstravertsus, neurootilisus, sotsiaalsus, meelekindlus ja avatus kogemusele (Gleitman jt, 2011).

Isiksuse mõõtmiseks on kasutuses ka HEXACO mudel, mis sisaldab lisaks eelmainitule ausus-alandlikkus faktorit. Samuti on loodud *100 Nuance of Personality* (100NP) alt-üles struktuuriga küsimustik, mille 198 väidet on esitatud minavormis. Isiksuseomadusi hinnatakse peamiselt enesehindamiste kaudu, mille abil on lihtne koguda andmeid suuremalt valimilt. Enesehindamine ei ole otsene omaduste hindamine – see on spetsiifiline käitumisviis, mis sisaldab küsimuste lugemist, info meelde tuletamist ja selle võrdlemist, et teha lõplik otsus. (Vaht jt, 2024)

Isiksuse bioloogiline alus on keha, sealhulgas aju, kuid aju pole ainus kehaosa, mis on seotud isiksusega (Konstabel, 2019). Näiteks soole mikrobiota ehk teatud kogukonna kõikide mikroorganismide kogum (Koort, 2017) mõjutab ja on mõjutatav autonoomsest närvisüsteemist, mis omakorda võib põhjustada näiteks emotsionaalse käitumise erinevusi (Mayer jt, 2015). Konstabel (2019) toob oma isiksusetooria metanalüüsis välja, et parasiitnakkuseid on aeg-ajalt seostatud isiksuseomadustega, kuid tõdeb, et samas leidub palju mittespetsiifilisi mõjutegureid isiksusele. Näiteks allostaatiline koormus, tervisekäitumised, sotsiaalmajanduslik staatus ja haigused (Konstabel, 2019).

Mikrobiom – terve ja ebaterve

Inimese mikrobiota ja kesknärvisüsteemi seoseid on vähe uuritud, mis võib tuleneda inimese mikrobiota uurimise keerukusest. Mõjutajateks on suured erinevused dieedis, keskkond, soolised ja geneetilised erinevused, kesknärvisüsteemi funktsionaalsed ja

võimalikud struktuurilised muutused ning raskus mõõta väikeseid muutusi inimese emotsionaalses ja kognitiivses funktsioonis. (Mayer jt, 2015) Soolestiku mikrobioom ehk kõikide soolestiku mikroorganismide genoomide kogum (Koort, 2017) erineb indiviiditi tugevalt, kuid meie arusaam mikrobioomi koostise varieerumisega seotud teguritest on paranenud suurte populatsioonipõhiste kohortuuringute läbiviimisega (Aasmets jt, 2022). Indiviidide vahelised mikrobioomi erinevused on peamiselt seotud keskkonna, mitte geneetikaga (Gacesa jt, 2022). Mikrobioomi pärilikkus on piiratud ulatusega – koos elavate pereliikmete ja lemmikloomade mikrobioomides esineb jagatud mustreid, samas kui identsete kaksikute lahku kolimisega kaasneb ka nende soolestiku mikroobide lahknemine (Gacesa jt, 2022).

Mikrobioomi, tervise ja mitmete haiguste seoste võrdlemisel on tuvastatud üldine düsbioos ning järeldatud, et soole mikrobioomi tasakaalutus on seotud paljude erinevate haigustega (Gacesa jt, 2022). See näitab, et soole mikrobioom on üldise tervise biomarker (Gacesa jt, 2022). Kuigi mikrobioomi ja ravimite koostoimeid on põhjalikumalt uuritud laborikatsetes antibiootikumide, prootonpumba inhibiitorite ning diabeediravimite puhul, näitavad Gacesa jt (2022) tulemused, et üldine mikrobioomi düsbioos tekib ravimite ja haiguste mõju kombinatsioonist. See tähendab, et paljud praegu vähe uuritud ravimid, nagu selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, võivad samuti kahjustada soolestiku mikrobioomi (Gacesa jt, 2022).

Keskkond kujundab mikrobioomi kogu elu vältel – kokkupuude patogeenide ja keskkonnas leiduvate kommensaalidega mängib olulist rolli tervisliku soole ökosüsteemi kujunemisel, mõjutades tervislike või ebatervislike mikrobioomi mustrite teket. Näiteks ilmnevad endistel suitsetajatel mikrobioomi seosed, mis on sarnased praeguste suitsetajate omadega, kuigi need on nõrgemate mõjudega. (Gacesa jt, 2022)

Antibiootikumid

Antibiootikumid on mõeldud bakterite hävitamiseks või nende kasvu pidurdamiseks ning on tavaliselt otseselt või kaudselt efektiivsed mitmete mikroobikoosluse liikmete vastu – seetõttu võimaldab antibiootikumide pikaajaline kasutamine hinnata häiritud mikroobikoosluse osa põhjuslikku mõju. On näidatud, et antibiootikumide kasutamine mõjutab mikrobioomi pikas perspektiivis kumulatiivselt, kusjuures suurem arv varem välja kirjutatud antibiootikume põhjustab mikrobioomi koostise häirumist. See tähendab, et mikrobioomis on järjepidevad erinevused nende isikute vahel, kes kasutavad pikemaajaliselt keskmiselt rohkem või vähem antibiootikume. Oluline on, et pikaajalise kasutamise mõju

ilmneb juba siis, kui viimase 10 aasta jooksul enne proovide võtmist on tarbitud ainult 3-5 antibiootikumi kuuri. (Taba jt, 2023)

Mikrobioomi ja antibiootikumide seos – pikaajalisel tarbimisel on tugev mõju

Tuginedes pikaajalise antibiootikumide kasutamise mõjule mikrobioomi koostisele, analüüsisid Aasmets jt (2022) seoseid mikroobiliikide ja haiguste vahel, võttes muutujana arvesse antibiootikumide kasutamist viimase 10 aasta jooksul. Antibiootikumide pikaajalise kasutamisega kohandamine vähendas märkimisväärselt tuvastatud seoste arvu – kadus suurem osa varasemalt tuvastatud seostest seedetraktihaiguste (IBS, GERD) ja muude ärevushäiretega. Samuti muutus oluliselt erinevate haiguste kattuvus antibiootikumidega mittekohanevate liikide arvu osas, vähenedes märgatavalt (kolme haiguse puhul 109-lt 41-le). Seega võib antibiootikumide varasema kasutamise arvesse võtmine suurel määral mõjutada analüüsi tulemusi isegi selliste haiguste korral nagu ärevushäire ja hüpertensioon, mille puhul antibiootikume ei kasutata esmase ravina. (Aasmets jt, 2022)

Aasmets jt (2022) uurisid antibiootikumide ja antidepressantide pikaajalise (10-aastase) kasutamise mõju soolestiku mikrobioomile ning märkasid olulisi muutusi mikrobioomi koostises juba pärast 3-4 antibiootikumikuuri. Mikroobikoosluse muutuste ilmumine nii väheste ravikuuride järel on oluline, sest pooled uuringus osalejatest läbisid rohkem kui neli kuuri. Kuna eestlased kasutavad võrreldes teiste Euroopa riikidega antibiootikume suhteliselt vähe võib eeldada isegi tugevamat toimet teistes populatsioonides. Uuringud antibiootikumide liigtarbimise mõju kohta normaalsele mikroobikooslusele ja tervisele on näidanud, et pärast antibiootikumravi ei taastu mõned mikroobide kooslused enam ravieelsele tasemele ning võivad soolestikust määramata ajaks kaduda. (Aasmets jt, 2022)

Soolestiku mikrobioomi tasakaal on organismi tervise säilitamisel keskse tähtsusega ning selle tasakaalust väljas olek võib kaasa tuua mitmeid kahjulikke tagajärgi, kuna gramnegatiivsete bakterite poolt põhjustatud infektsioone on keeruline ravida (Muñoz jt, 2024). Gramnegatiivsetele bakteritele spetsiifiliselt mõjuvatel antibiootikumidel nagu lolamütsiin, mis on suunatud lipoproteiini transportsüsteemile, on kriitiline roll soolestiku mikrobioomi kõrvalmõjude minimeerimisel, olles mikrobioomi säästva toimega (Muñoz jt, 2024).

Mikrobioomi ja isiksuse võimalikud seosed

Soolestiku mikrobioota ja vaimse tervise, sealhulgas inimeste käitumise vahelise seose kohta, on tehtud vähe uuringuid, kuid siiski on leitud tõendeid, et seedetrakti ärrituse sümptomid on seotud psühholoogilise stressiga nagu ärevus, depressioon ja neurootilisus.

Isiksus kui peaaegu muutumatu omadus, pakub huvi erinevete haiguste korral esineva valu kestuse, tugevuse ja funktsionaalsete häirete mõjutajana. (Kim jt, 2018)

Varasemates uuringutes on leitud vaimse tervise ja isiksuse vahel geneetilisi ning bioloogilisi seoseid – näiteks on isiksusega seotud SNP-d (üksiku nukleotiidi polümorfismid) ja bioloogilised rajad, mida on eelnevalt tuvastatud erinevate neuropsühhiaatriliste häirete puhul – viidates sellele, et psühhiaatriliste häirete ja isiksuseomaduste vahel võivad olla ühised geneetilised mõjutused (Kim jt, 2013, 2015, 2018). Bakterite mitmekesisust on seostatud avatuse ja koostöövalmidusega, mis võib näidata suuremat kalduvust uurivaks käitumiseks (uute toitude proovimine) ja sotsiaalseteks kontaktideks (Sumich jt, 2022).

Aastal 2021 Spichak jt poolt avaldatud metaanalüüsis käsitleti 278-t inimese mikrobiota-soolestik-aju teljega seotud teadustööd ning jõuti järeldusele, et need uuringud ei sisalda piisavalt üksikasjalikke andmeid ega suuda eristada mikroobide tüvesid vajaliku täpsusega, raskendades konkreetsete mikroobide ja isiksuseomaduste omavahelist seostamist. Varasemad teadusuuringud ei ole kokkuvõttes suutnud piisava veenvusega näidata, kuidas ja millises ulatuses on täiskasvanu isiksuseomadused seotud mikrobioomi koostisega (Spichak jt, 2021). Siiski, Kim jt (2018) leidsid oma Korea valimil läbi viidud uuringus, et isiksuseomadused on seotud soolestiku mikrobiota koostisega, tuues välja, et *Gammaproteobacteria* klass (mis kuulub suurde gramnegatiivsete bakterite hõimu, *Proteobacteria*, alla) oli positiivses korrelatsioonis neurootilisusega, samas kui *Proteobacteria* hõim oli kõrge madala kohusetundlikkusega isikutel (Kim jt, 2018).

Täiskasvanute isiksusega seoses on *Gammaproteobacteria*'t, kuhu kuuluvad enamasti patogeensed liigid, seostatud neurootilisusega (kooskõlas neurootilisuse põletikuliste mudelitega) (Sumich jt, 2022), samas kui meelegendlust seostatakse madalama *Proteobacteria*'ga ning kõrgema *Lachnospiraceae*'ga (Kim jt, 2018). Kovariaatide kontrollimisel vastas suurem koostöövalmidus Shannoni indeksi järgi veidi kõrgemale *alfa* mitmekesisusele ehk mikrobioomi liigirikkusele ning kõrge avatus näitas veidi suuremat mikrobioomi liigirikkust kui madala avatusega rühm – erinevusi täheldati siiski ainult liigirikkuse indeksis, mitte ühtluse või fülogeneetilise mitmekesisuse osas, mis viitab sellele, et koosluses domineerisid mõned arvukad taksonid (Kim jt, 2018). Avatuse ja koostöövalmiduse puhul oli soole mikrobiota sarnasus rühma sees väiksem kui rühmade vahel, mis võib autorite arvates tuleneda avatuse ja koostöövalmiduse omadustest – avatus võib peegeldada suuremat valmisolekut proovida uusi toite (Kim jt, 2018). Isiksuseomadused mõjutavad söömisharjumusi ja -eelistusi – eriti avatus ja koostöövalmidus ennustavad suuremat puu- ja köögiviljade tarbimist laste ja noorukite seas ning avatus ennustab seda ka

täiskasvanute puhul (Conner jt, 2017), kuid isiksuse mõju soolestiku mikrobioota mitmekesisusele on hoolimata statistilisest olulisusest siiski väga õrn (Kim jt, 2018). Kim jt (2018) kvantitatiivses analüüsis olid isiksuse ja taksonite vahelised korrelatsioonikordajad väga väikesed, kuid uurijad leiavad, et “*kuna isiksus on pigem normaalne käitumine kui tõsine haigus*”, on nende uuringus näidatud isiksuse vähene mõju soolestiku mikrobiootale mõistlik tulemus, andes võimaluse aju-soole telje aluseks olevate mehhanismide potentsiaalseks uurimiseks.

Kuigi on tuvastatud mitmeid seoseid soolestiku mikrobioomi, isiksuse ja psühhopaatoloogiate vahel kogu elua vältel, on nende suhete suund hetkel teadmata (Sumich jt, 2022). Osaliselt võivad need aga kajastada isiksuse rolli mikrobioomi mitmekesisuse ja koostise kujunemisel, mõjutades inimese arengu jooksul sotsiaalset ja keskkondlikku uurimiskäitumist (Sumich jt, 2022). Mikrobioota mõjutab peaaegu kõiki inimese füsioloogilisi funktsioone ning arvestades, et isiksusel on mõju tajutud ohule (neurootilisus), sotsiaalsetele (ekstraversus) ja keskkondlikele (avatus) interaktsioonidele, võivad sellest tulenevad füsioloogilised ja käitumuslikud muutused mõjutada soolestiku mikrobioomi (Sumich jt, 2022). See omakorda aitab osaliselt kaasa märkimisväärsetele individuaalsetele erinevustele soolestiku mikrobioomi mitmekesisuses ja koostises, mõjutades samal ajal inimese füüsilist ja psühholoogilist tervist (Spichak jt, 2021). Läbi kahesuunalise suhtluse ajuga võib soolestiku mikrobioota mõjutada ka isiksust (Johnson, 2020), seega võib soolestik ja selle mikrobioomi kooslus esindada puuduvat lüli isikuomaduste ja tervise vahel (Sumich jt, 2022).

Mikrobioom, antibiootikumid ja isiksus

Tuginedes eelnevalt välja toodud informatsioonile saaksime oletada, et organismis tegutsevate patogeensete mikroobide hävitamiseks laialdaselt kasutatavad antibiootikumid võiksid läbi mikrobioomi ründamise teha viga ka isiksusele.

Antibiootikume defineerides kasutame ravimigrupi klassifikatsioonisüsteemi koodiga ATC J01 (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification System; J Anti-infectives for systemic use*) (ATC_code_J01, n.d.), mis hõlmab süsteemseks kasutamiseks mõeldud antibakteriaalseid aineid, välja arvatud antimükobakteriaalsed ained (ATCDDD - ATC/DDD Index, n.d.). Meid huvitab, kas ja millal on inimene võtnud nimetatud koodiga ravimit ning seeläbi saaksime leida seose antibiootikumide tarvitamise ja isiksuseomaduste vahel eeldades, et antibiootikumide võtmine mõjutab mikrobioomi ning seeläbi ka isiksust. Samas peame tagama, et tulemuste tõlgendamist ei mõjuta isiksuse efekt antibiootikumide

võtmisele, kuna on arvata, et meelekindlamad ja koostöövalmimad inimesed teevad seda rohkem ning neurootilisemad inimesed vähem (Axelsson jt, 2011).

Eeldusel, et antibiootikumid mõjutavad isiksust, on võimalik vaadata potentsiaalset efekti hajumist aja jooksul – efekt võiks olla tugevam, kui ravimit on võetud paari aasta jooksul *versus* 10 aastat tagasi – seega võiksime pakkuda, et mida rohkem aega on möödunud viimasest antibiootikumi kuurist, seda nõrgemaks on muutunud ravimi mõju isiksusele kuni efekti täieliku hajumiseni. Samas, kui isiksusel on näiteks efekt tuleviku antibiootikumi võtmisele, siis võib arvata, et korrelatsioon isiksuse ja antibiootikumi vahel peegeldab pigem isiksuse mõju antibiootikumi võtmisele.

Mikrobioomi muutuste iseloomustamiseks saame analüüsida konkreetsete mikroobiliikide või -perekondade andmete kasutamise asemel markerina *Prevotella-Bacteroides* (P/B) arvukuse suhet, mis peegeldab mikrobioomi üldist seisundit (Taba jt, 2023). Rakendades kaheastmelist *proxy-phenotype* meetodit leiame esmased antibiootikum-isiksus seosed suurema, kuid ebamäärasema valimiga ning kontrollime need efektid üle väikese, kuid täpsema valimiga (Rietveld jt, 2014).

Ka eelnevatel aastatel on Tartu Ülikoolis psühholoogia bakalaureuseõppes tuntud huvi inimese soolestiku mikrobioomi ja isiksuse võimalike seoste vastu. Karu (2023) vaatas oma Geenivaramu andmetel (N=1703) tehtud uurimistöös soolestiku mikrobioomi mitmekesisuse seoseid KMI ja isikuomadustega ning leidis, et soolestiku mikrobioomi mitmekesisusel on statistiliselt olulisi seoseid KMI ja isikuomadustega, kuid need seosed on kas nõrgad või väga nõrgad. Samuti leidis ta, et statistiliselt olulised seosed esinevad mitte Suure Viisiku faktorite tasemel, vaid Suure Viisiku väidete tasemel (Karu, 2023).

Eesmärgid ja uurimisküsimused

Antud töö eesmärgiks on uurida seoseid inimese soolestiku mikrobioomi ja isiksuse vahel senisest suuremal valimil. Eeldades, et antibiootikumide tarbimine mõjutab mikrobioomi, soovime uurida, kas see võib omakorda avaldada mõju isiksusele. On võimalik, et mikrobioomi häirimine antibiootikumide poolt võiks kaasa tuua muutusi ka isiksuseomadustes.

Uurimisküsimused

1. Kas Suur Viisik seostub tulevikus antibiootikumide võtmisega?
2. Kas Suur Viisik seostub minevikus antibiootikumide võtmisega?
3. Kas aeg viimasest antibiootikumi võtmisest seostub isiksusega?
4. Kas isiksuse ja antibiootikumide seosed sarnanevad isiksuse ja mikrobioomi markerite seostega?

Meetod

Valim

Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu (*Estonian Biobank, EstBB*) on loonud riikliku biopanga, millega on liitunud juba üle 211 000 inimese ehk ligi 20% Eesti täisealisest elanikkonnast; andmete kogumine algas aastal 2002 ning 2018. ja 2019. aasta jooksul lisandus 150 000 geenidoonorit (*Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu, n.d.*). Geenivaramu andmebaas peegeldab üldiselt Eesti elanikonna soolist, vanuselist ja geograafilist jaotust: 83% eestlasi, 14% venelasi, 3% muust rahvusest geenidoonoreid. (*Eesti geenivaramu, n.d.*)

Umbes 77 400 EstBB-ga liitunud inimest, mis moodustab ligikaudu 7% Eesti täisealisest elanikkonnast, on osalenud ka isiksuseuuringus. Selle uuringu käigus täitsid osalejad põhjaliku isikuomaduste testi, ning umbes 22 000 neist leidis ka ühe lähedase, kes täitis nende kohta sama testi. Põhjalikumalt on võimalik kohordi kirjeldusega tutvuda Vaht jt (2024) käsikirjas.

Aastal 2017. alustati uuringuga „Mikroobikoosluse ja tervise vaheliste seoste uurimine Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu kohordis“, mille eesmärgiks oli luua Eesti mikrobioomi (EstMB) kohort, mis võimaldaks uurida, milline on Eesti populatsioonis elavate inimeste soolestiku ning suu mikrobioomi koostus, millised faktorid mõjutavad mikrobioomi ning kuidas on mikrobioom seotud tervisega. Uuringus osales kokku 2509 geenidoonorit üle Eesti, kellest 1764 olid naised ja 745 mehed. Uuritavate vanusevahemik jäi 23-89 eluaasta vahele. Uuringus osalenud geenidoonoritelt koguti suuõõne ja soolestiku mikrobioomi proovid, vereproovid ning kõik uuringus osalejad täitsid ära uuringu küsimustiku, mis kajastas antud ajahetkel uuritavate elustiili ja tervist (*Mikrobioomi uurimine Eesti geenivaramus, n.d.*)

Andmete kogumine

Kogu tegevus Eesti Geenivaramus toimub vastavalt Eesti inimgeeniuringute seadusele (IGUS). Kõik geenidoonorid said tutvuda oma õigustega geenidoonoriks saamise infolehes ning allkirjastasid nõusoleku vormi, mis võimaldab teadlastel kasutada nende tervise- ja genoomiandmeid teadusuuringutes. Nõusoleku vorm on kooskõlastatud Eesti bioetika ja inimuuringu nõukoguga. IGUS võimaldab geenidoonoritega uuesti kontakti võtta terviseinfo täiendamiseks ja tagab selged ja läbipaistvad andmete ning proovide juurdepääsu reeglid. Eesti Geenivaramuga liitumisel täitsid kõik osalejad küsimustiku, mis sisaldas andmeid nende tervisliku seisundi, elustiili ja toitumise kohta: isiklikud andmed (sünnikoht, elukoht, rahvus jms), sugupuu (lapsed, perekondlikud haigused jms), haridustase ja tööelu, elustiiliandmed (füüsiline aktiivsus, toitumisharjumused, naiste tervis jms). Tänu

täiendavate andmete saamisele teistest tervisega seotud andmekogudest ja riiklikest registritest täieneb geenivaramu andmebaas pidevalt. (*Eesti geenivaramu*, n.d.)

Soolestiku mikrobioomi analüüs

EstMB väljaheiteproovide mikrobioomi DNA määramine tehti EstBB poolt, kasutades QIAamp DNA Stool Mini Kit testkomplekti (*QIAamp Fast DNA Stool Mini Kit*, n.d.), seejärel viidi läbi järjestamine, rakendades "*paired-end metagenomic shotgun sequencing*" meetodit Illumina Novaseq 6000 platvormil, mille tulemusena saadi keskmiselt $4,62 \pm 0,44$ Gb andmeid proovi kohta. (Aasmets jt, 2022)

Isiksuseuuring

Kasutatud on EstBB kõige värskemaid isiksuseuuringu andmeid, mis koguti ajavahemikul november 2021 - aprill 2022 (Vaht jt, 2024). Isiksuse kohta koguti info 100NP (Henry ja Möttus, 2021) küsimustiku abil, mille kohandatud versioonis on 198 väidet – 29 neist ei liigitu traditsiooniliselt Suure Viisiku alla (Lukjanov, 2023) – hõlmates Suure Viisiku ja HEXACO erinevaid aspekte ning ka kitsamalt isikuomaduste nüansse (Karu, 2023). Küsimustiku Suure Viisiku skoorid on varem kokku arvatatud Anni jt (2024) meetodil 60 väite põhjal. 100NP küsimustik on loodud põhjalikuks ja usaldusväärseks isiksuse mõõtmiseks. Isiksuseomaduste täielikuks, tõhusaks ja efektiivseks hindamiseks on valitud kõrge reliaabluse ja minimaalsete kattuvustega väited, mis on kättesaadavad Vaht jt, (2024) käsikirja lisas.

Küsimustiku täitmine oli veebipõhine ning võttis aega umbes 25-40 minutit. Lisaks geenidoonorile täitis võimalusel tema kohta sama isikuomaduste küsimustiku ka üks geenidoonori tuttav. Testi täitmise järgselt said geenidoonorid personaalselt tagasisidet oma põhiliste isiksuseomaduste kohta. (*Geenivaramu isiksuseuuring*, n.d.)

Analüüsi protsess

Andmete analüüs toimus turvalises SAPU serveris läbi veebilehitseja Jamovi statistikatarkvara abil.

Antibiootikumide kasutamine

Uurisime seoseid ravimite pikaajalise kasutamisega – spetsiifilisemalt antibiootikumide (ATC J10) pikaajalise kasutamise ja mikrobioomi koosluse vahel. Registreerisime kõik ATC J01 rühma ravimite andmeväljad, mille jagasime iga inimese puhul kaheks – enne isiksusetesti täitmist ja pärast isiksusetesti täitmist. Uurides antibiootikumide tarbimist pärast isiksusetesti täitmist, filtreerisime välja inimesed, kes olid ainult pärast isiksusetesti antibiootikume tarbinud.

Mikrobioom

Mikrobioomi muutuste iseloomustamiseks saime analüüsida konkreetsete mikroobiliikide või -perekondade asemel markerina *Prevotella-Bacteroides* arvukuse suhet, mis peegeldab mikrobioomi üldist seisundit (Taba jt, 2023). Võrdluseks panime teised mikrobioomi tööühmas sagedamini kasutatud indeksid nagu *cell count* (voolutsütomeetriapõhine rakkude loendamine; Nishijima jt, 2024) ja Shannoni indeks, mida kasutas oma mikrobioomi- ja isiksusealases uurimistöös ka Karu (2023).

Antibiootikumid ja isiksus

Rakendades kaheastmelist *proxy-phenotype* meetodit leidsime esmased antibiootikum-isiksus seosed suurema, kuid ebamäärasema valimiga ning kontrollisime need efektid üle väikese, kuid täpsema mikrobioomi valimiga (Rietveld jt, 2014). Kasutasime korrelatsiooni, osaliskorrelatsiooni ja mitmikregressiooni, usaldusväärse nivooks valsime $p < ,001$.

Antibiootikumide puhul vaatasime seost eraldi enne ja pärast isiksuse testimist, eeldades, et enne isiksuse testi antibiootikumide võtmise võiks isiksust mõjutada, aga pärast isiksuse testi tegemist ei peaks antibiootikum isiksust mõjutama. Pärast isiksuse mõõtmist antibiootikumide võtjatest keskendusime eraldi inimestele, kes enne isiksuse mõõtmist polnud antibiootikume võtnud. Niimoodi ajas ettepoole ja tahapoole vaadates on võimalik aimata, millised isiksuse-antibiootikumi efektid võiksid olla tingitud antibiootikumide võtmisest ning millised on potentsiaalselt mikrobioomist tingitud. Lisaks ravimi võtmise faktile vaatasime ka võetud antibiootikumide kuuride koguse seost isiksusega, et välja selgitada võimalikku doosi efekti.

Mikrobioom ja isiksus

Seejärel vaatasime seoseid mikrobioomi *Prevotella-Bacteroides* indikaatoriga, et näha, kas need on sarnased antibiootikumide võtmise mustriks. Lisaks vaatasime, kas antibiootikumide võtmise kaasamine seletab ära kõik mikrobioomi ja isiksuse vahelised seosed või on need antibiootikumide võtmisest eraldiseisvad. Seoseid vaatasime põhiliselt läbi Suure Viisiku, kuid kõige olulisemad analüüsid kordasime üle kõikide isiksusetesti väidetega.

Eetika

Uurimistöö on osa suuremast Eesti Geenivaramu projektist “Geneetilise varieeruvuse mõju hindamine inimese isiksusele”, mille läbiviimiseks on 13.04.2020 taotletud eetikaluba 1.1-12/626 Eesti bioeetika ja inimuuringute nõukogult. Eesti Geenivaramu tegutseb lähtudes Inimgeeniuringute seadusest, millega on paika pandud muuhulgas nii

geenidonorite õigused, kui ka andmekaitse põhimõtted (Riigi Teataja, 2019). Geenidonoriks saamisel allkirjastab geenidonor laia nõusoleku, millega lubab enda kohta kogutud andmeid siduda teiste andmebaasidega ning kasutada neid erinevates teadusuuringutes. Andmed säilitatakse Eesti Geenivaramu serverites, millele on ligipääs vaid autoriseeritud isikutel väljastusloa nr 3-10/GI/11571 alusel. Uurimistöö autoriga sõlmiti konfidentsiaalsusleping, mille järgselt võimaldati vaid uurimistöö eesmärgi saavutamiseks seotud pseudonüümiseeritud kujul andmetele ligipääs turvalises serveris. Isikuandmeid uurijatele ei väljastata ning ühtegi konkreetset isikut ei ole võimalik kasutatud andmetega seostada.

Tulemused

Kirjeldav statistika

Uurimistöö esimese etapi valimisse kuulus 77378 inimest, kelle kohta oli olemas antibiootikumide tarbimise ajalugu ning kes olid täitnud isiksuseküsimustiku. Neist 29,6% moodustasid mehed ja 70,4% naised ning vastaja keskmine vanus oli 45 eluaastat (noorim 17 ja vanim 102 aastat).

Antibiootikume oli kunagi enne isiksuse testi võtnud 38492 inimest, pärast testi 35711 inimest. 763 inimest oli võtnud antibiootikume ainult pärast ja mitte enne isiksusetesti. 34948 inimest oli võtnud antibiootikume enne ja pärast isiksusetesti. Keskmine vahe isiksusetesti ja viimase antibiootikumikuuri vahel oli 170 nädalat enne ja 26,7 nädalat pärast isiksusetesti. Antibiootikumide tarbimise keskmine kordade arv enne ja pärast isiksusetesti ning keskmine vahe isiksusetesti täitmise ja viimase ravimikuuri vahel on välja toodud tabelis 1.

Tabel 1.

Antibiootikumide tarbimine enne ja pärast isiksusetesti

Rühm	Üldse võtnud		Võtmise arv	
	N	% isiksuse valimist	M	SD
Enne isiksusetesti	38492	49,75	7,69	6,27
Pärast isiksusetesti	35711	46,15	2,04	1,65
Enne ja pärast isiksusetesti	34948	45,17	2,05	1,66
Ainult pärast isiksusetesti	763	0,99	1,51	1,10

Märkus. M = keskmine antibiootikumide tarbimise kordade arv. SD = isiksusetesti ja ravimikuuri vahe nädalates.

Suure Viisiku, mikrobioomi ja antibiootikumide seosed

Korrelatsioonianalüüs antibiootikumide tarbimise ja mikrobioomi markerite vahel näitas nõrka negatiivset seost *Prevotella-Bacteroides* markeri ja antibiootikumide üldse kunagi tarvitamise vahel. Samas oli *Prevotella-Bacteroides* markeri ja antibiootikumide võtmise seos mõnevõrra tugevam kui teiste mikrobioomi markerite ja antibiootikumide võtmise vaheline korrelatsioon. Sel põhjusel keskendusime edaspidi *Prevotella-Bacteroides* markeri seostele antibiootikumide ja isiksusega. Tabelis 2 on välja toodud kolme mikrobioomi markeri ja antibiootikumide tarbimise ajaloo vahelised korrelatsioonid ning statistiline olulisus.

Tabel 2.

Korrelatsioonianalüüs antibiootikumide tarbimise ja mikrobioomi markerite vahel

	<i>Prevotella-Bacteroides</i> arvukuse suhe	Voolutsütomeetria-põhine rakkude loendamine	Shannoni indeks
Voolutsütomeetriapõhine rakkude loendamine	-0,066**	–	
Shannoni indeks	-0,173***	0,245***	–
Üldse antibiootikume tarbinud	-0,064**	0,005	-0,019
Enne ja pärast testi antibiootikume tarbinud	-0,086*	0,077*	0,061
Ainult pärast testi antibiootikume tarbinud	0,086*	-0,077*	-0,061

Märkus. Kontrollitud muutujateks sugu ja vanus.

* $p < ,05$. ** $p < ,01$. *** $p < ,001$.

Osaliskorrelatsiooni analüüsi kaudu vaatasime potentsiaalseid seoseid Suure Viisiku isikuomaduste ning isiksusetesti sooritamisele eelnevalt antibiootikumide tarbimise vahel, võttes kontrollitavate muutujatena arvesse isiku soo ja testi täitmisaegse vanuse. Nõrk positiivne seos ilmnis neurootilisuse ja ekstravertsuse ning nõrk negatiivne seos koostöövalmiduse ning elu jooksul antibiootikumide tarbimisega. Samuti ilmnesisid seosed isiksusejoonte ja aja vahel – mida lähemal oli viimane antibiootikumide võtmine, seda madalam oli koostöövalmidus ning suurem neurootilisus ja ekstravertsus. Analüüsi tulemused on detailsemalt näidatud tabelis 3.

Tabel 3.*Suure Viisiku ja isiksusetesti sooritamisele eelneva antibiootikumide tarbimise seosed*

	Üldse						Aeg
	antibiootikume	N	E	O	A	C	viimasest
	tarbinud						tarbimisest
N	0,024***						
E	0,030***	-0,047***	–				
O	0,001	-0,012	-0,021***	–			
A	-0,019***	0,015***	-0,027***	0,129	–		
C	0,006	0,038***	-0,082***	0,018***	-0,026***	–	
Aeg viimasest tarbimisest	<i>NaN</i>	0,048***	0,044***	0,001	-0,034***	-0,004	–
<i>Prevotella- Bacteroides</i>	-0,083***	-0,074	0,008	-0,010	0,035	-0,013	-0,038
arvukuse suhe							

Märkus. Kontrollitud muutujateks sugu ja vanus. N = neurootilisus, E = ekstravertsus, O = avatus kogemusele, A = koostöövalmidus, C = meelekindlus.

* $p < ,05$. ** $p < ,01$. *** $p < ,001$.

Sõeludes esialgsest valimist välja isikud, kes olid andnud ka soolestiku mikrobioomi analüüsi (N=1703), oli võimalik lineaarse regressiooni kaudu leida, kas leidub seos *Prevotella-Bacteroides* markeri ning Suure Viisiku vahel. Tegime analüüsi läbi kaks korda, kasutades kovariaatidena sugu ja vanust ning teisel korral ka üldse kunagi antibiootikumide tarbimist. Esimeses mudelis ($R^2 = 0,0146$; N = 1703) leidsime, et kõrgem neurootilisus ($\beta = -0,077$; $p = 0,002$) on seotud madalama *Prevotella-Bacteroides* arvukuse suhtega. Teises mudelis, kus lisasime antibiootikumide tarvitamise ($R^2 = 0,0230$), jäi neurootilisus ($\beta = -0,072$; $p = 0,004$) statistiliselt oluliseks. Leidsime ka, et antibiootikumide tarvitamine on kõige tugevam *Prevotella-Bacteroides* arvukuse suhte mõjutaja ($\beta = -0,093$, $p < ,001$).

Uurisime, kas leidub seos Suure Viisiku ja antibiootikumide tarbimise vahel, kui manustamine toimub ainult peale isiksusetesti sooritamist. Leidsid nõrgad positiivsed seosed neurootilisuse ja ekstravertsusega ning nõrk negatiivne seos koostöövalmidusega. Need seosed (tabel 4) olid samade omadustega, samas suunas ja kergelt tugevamad kui tabelis 3 välja toodud tulemused minevikus antibiootikumide tarbimisega.

Tabel 4.*Suure Viisiku ja isiksusetesti sooritamisele järgneva antibiootikumide tarbimise seosed*

	Üldse antibiootikume tarbinud	N	E	O	A
N	0,036***				
E	0,042***	-0,047***			
O	-0,005	-0,012**	-0,021***	–	
A	-0,033***	0,015***	-0,027***	0,129***	
C	0,003	0,038***	-0,082***	0,018***	-0,026***

Märkus. Kontrollitud muutujateks sugu ja vanus. N = neurootilisus, E = ekstravertsus, O = avatus kogemusele, A = koostöövalmidus, C = meelekindlus.

* $p < ,05$. ** $p < ,01$. *** $p < ,001$.

Seejärel vaatasime, kas seosed muutuvad, kui lisada antibiootikumide tarbimise ajaline tegur – kui antibiootikumide võtmise aeg oli isiksusetesti sooritamisest kaugemal, siis esines nõrk negatiivne seos koostöövalmidusega.

Analüüsid esialgselt ainult peale isiksusetesti sooritamist tarbitud antibiootikumide seost Suure Viisikuga koos manustamise ajaga, kui esimene pärast isiksuse mõõtmist toimunud antibiootikumide võtmise aeg oli isiksusetesti sooritamisest kaugemal, leidis nõrk negatiivne seos neurootilisusega ($r=-0,022$; $p<,001$).

Lineaarne regressioon ainult peale isiksusetesti sooritamist tarbitud antibiootikumide ja Suure Viisiku vahel näitas nõrka negatiivset seost neurootilisuse ($\beta = -0,04$; $p < ,001$) ja ekstravertsusega ($\beta = -0,03$; $p < ,001$) ning nõrka positiivset seost koostöövalmidusega ($\beta = 0,02$; $p < ,001$).

Isiksusetesti väidete seosed

Isiksusetesti väidete regressioonanalüüsi puhul laiendasime usaldusväärse nivoo senise $p<,001$ juurest $p=,005$ peale. See võimaldas meil leida pärast isiksusetesti täitmist antibiootikumide tarbimisega kahekümne väite puhul nõrga seose. Neist väidetest kolm ei kuulunud Suure Viisiku alla – “Ma söön aeglaselt” ($t=-3,50$; $p<,001$) “Mulle meeldib võimalikult hea välja näha” ($t=2,82$; $p=0,005$), “Kulutan palju aega mõeldes tehtud vigadele” ($t=-3,69$; $p<,001$). Suure Viisiku väited on koos t-statistiku ja p-väärtusega välja toodud tabelis 4.

Tabel 4.

Isiksusetesti Suure Viisiku väidete regressioon antibiootikumide tarbimisega pärast isiksuse testimist

Isiksus	Väide	t-statistik	p-väärtus
N	Olen oma eluga rahul (R)	3,02	0,003
	Minu tundeid on lihtne haavata	2,90	0,004
	Muretsen oma tervise pärast	5,32	<,001
	Pean ennast oma vanuse kohta terveks (R)	-17,95	<,001
E	Olen tihti väsinud (R)	5,66	<,001
	Mul on liiga palju tegemist	2,83	0,005
O	Pean traditsioone tähtsaks (R)	3,86	<,001
	Tunnen tugevaid emotsioone	3,38	<,001
	Mulle ei meeldi endast rääkida (R)	-3,39	0,005
A	Mul on raske teistele andestada (R)	-2,92	0,003
	Usun, et olen teistest parem (R)	-2,85	0,004
C	Hakkan kohe pihta, kui on vaja midagi ära teha	2,84	0,005
	Vihkan millegi järel ootamist (R)	3,04	0,002
	Oskan paljusid asju hästi	3,18	0,001
	Unustan tihti asju ära (R)	4,57	<,001
	Usun, pere tuleb kõigest muust ettepoole seada	3,70	<,001
	Oskan raha kokku hoida	-3,65	<,001

Märkus. R = pööratud sõnastusega väited (kõrgem tulemus tähendab madalamat Suure Viisiku domeeni skoori). N = neurootilisus, E = ekstravertsus, O = avatus kogemusele, A = koostöövalmidus, C = meeleskindlus.

Regressioonanalüüs antibiootikumide tarbimist ennustavate väidete ja mikrobioomi markerite vahel näitas nõrka seost vaid väitega “Muretsen oma tervise pärast” ($t=-2,95$; $p=0,003$).

Arutelu

Käesoleva töö eesmärgiks oli uurida seoseid inimese soolestiku mikrobioomi ja isiksuse vahel. Eeldasime, et ravimite tarvitamine mõjutab mikrobioomi ning meie soov oli vaadata, kas see võiks avaldada mõju ka isiksusele. Püstitasime neli uurimisküsimust.

1. Kas Suur Viisik seostub tulevikus antibiootikumide võtmisega?

Leidusid nõrgad seosed, kusjuures analüüsi efektid olid mõnevõrra tugevamad, kui minevikus võtmise puhul. See annab meile vihje, et isiksus põhjustab antibiootikumide võtmist, mitte vastupidi.

2. Kas Suur Viisik seostub minevikus antibiootikumide võtmisega?

Seosed on, kusjuures samasuunalised kui tulevikus antibiootikumide tarbimise puhul, aga veidi nõrgemad.

3. Kas aeg viimasest antibiootikumi võtmisest seostub isiksusega?

Pikem aeg viimasest antibiootikumide tarbimisest viitab kõrgemale koostöövalmidusele ja madalamale neurootilisusele, ekstravertsusele ja avatusele kogemustele. Pärast isiksusetesti on antibiootikumide tarbimine seotud kõrgema neurootilisuse ja ekstravertsusega, samas kui koostöövalmidus väheneb. Mida lähemal on viimane antibiootikumide tarbimine, seda kõrgem on neurootilisus ja ekstravertsus, aga madalam koostöövalmidus.

4. Kas isiksuse ja antibiootikumide seosed sarnanevad isiksuse ja mikrobioomi markerite seostega?

Antibiootikumide tarbimine on seotud kergelt kõrgema neurootilisuse ja ekstravertsusega ning madalama koostöövalmidusega. Neurootilisemad ja ekstravertsemad inimesed kasutavad rohkem antibiootikume. Neurootilisematel inimestel võib olla rohkem kalduvust ka hiljem antibiootikume tarvitada, kuid seos on nõrk. Antibiootikumide tarbimine on seotud madalama mikrobioomi *Prevotella-Bacteroides* tasemega. Antibiootikumide tarvitamine vähendab tugevalt *Prevotella-Bacteroides* arvukuse suhet.

Puudujäägid

Töö on mahukas ning teema väga laiahaardeline ja põnev – ajalised puudused. Käesolevas töös jäi kasutamata ka sooliste erinevuste kirjeldamine.

Autori panus

Osaletsin uurimistöö teemavaldkonna piiritlemisel, töötasin läbi valdkonna-alast kirjandust, töö eesmärkide ja kavaga, statistiline analüüs.

Kasutatud materjalid

Aasmets, O., Krigul, K. L., Lüll, K., Metspalu, A., & Org, E. (2022). Gut metagenome associations with extensive digital health data in a volunteer-based Estonian microbiome cohort. *Nature Communications*, *13*(1), 869.

<https://doi.org/10.1038/s41467-022-28464-9>

Anni, K., Vainik, U., & Mõttus, R. (2024). Personality profiles of 263 occupations. *Journal of Applied Psychology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1037/apl0001249>

ATC_code_J01. (n.d.). Retrieved 7 June 2024, from

https://www.bionity.com/en/encyclopedia/ATC_code_J01.html

ATCDDD - ATC/DDD Index. (n.d.). Retrieved 7 June 2024, from

https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/

Axelsson, M., Brink, E., Lundgren, J., & Lötvall, J. (2011). The Influence of Personality Traits on Reported Adherence to Medication in Individuals with Chronic Disease: An Epidemiological Study in West Sweden. *PLOS ONE*, *6*(3), e18241.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018241>

Conner, T. S., Thompson, L. M., Knight, R. L., Flett, J. A. M., Richardson, A. C., & Brookie, K. L. (2017). The role of personality traits in young adult fruit and vegetable consumption. *Frontiers in Psychology*, *8*(FEB). Scopus.

<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00119>

Eesti geenivaramu. (n.d.). Retrieved 17 June 2024, from <https://genomics.ut.ee/et/eesti-geenivaramu>

Gacesa, R., Kurilshikov, A., Vich Vila, A., Sinha, T., Klaassen, M. A. Y., Bolte, L. A., Andreu-Sánchez, S., Chen, L., Collij, V., Hu, S., Dekens, J. A. M., Lenters, V. C., Björk, J. R., Swarte, J. C., Swertz, M. A., Jansen, B. H., Gelderloos-Arends, J., Jankipersadsing, S., Hofker, M., ... Weersma, R. K. (2022). Environmental factors shaping the gut

microbiome in a Dutch population. *Nature*, 604(7907), 732–739.

<https://www.nature.com/articles/s41586-022-04567-7>

Geenivaramu isiksuseuuring. (n.d.). Retrieved 17 June 2024, from

<https://geenidoonor.ee/isiksuseuuring>

Gleitman, H., Gross, J. J., & Reisberg, D. (2011). *Psychology*. W. W. Norton & Company.

<https://books.google.ee/books?id=fEFCFPgAACAAJ>

Henry, S., & Möttus, R. (2021). *The 100 Nuances of Personality: Development of a Comprehensive, Non-Redundant Personality Item Pool*.

<https://doi.org/10.17605/OSF.IO/TCFGZ>

Inimgeeniuringute seadus–Riigi Teataja. (2019). Retrieved 6 January 2025, from

<https://www.riigiteataja.ee/akt/114032014030>

Johnson, K. V.-A. (2020). Gut microbiome composition and diversity are related to human personality traits. *Human Microbiome Journal*, 15, 100069.

<https://doi.org/10.1016/j.humic.2019.100069>

Karu, K. (2023). *Soolestiku mikrobioomi mitmekesisuse seosed KMI ja isikuomadustega Eesti Geenivaramu andmete põhjal* [Tartu Ülikool]. <https://hdl.handle.net/10062/91846>

Kim, H.-N., Kim, B.-H., Cho, J., Ryu, S., Shin, H., Sung, J., Shin, C., Cho, N. H., Sung, Y.

A., Choi, B.-O., & Kim, H.-L. (2015). Pathway analysis of genome-wide association datasets of personality traits. *Genes, Brain and Behavior*, 14(4), 345–356.

<https://doi.org/10.1111/gbb.12212>

Kim, H.-N., Roh, S.-J., Sung, Y. A., Chung, H. W., Lee, J.-Y., Cho, J., Shin, H., & Kim, H.-L.

(2013). Genome-wide association study of the five-factor model of personality in young Korean women. *Journal of Human Genetics*, 58(10), 667–674.

<https://doi.org/10.1038/jhg.2013.75>

- Kim, H.-N., Yun, Y., Ryu, S., Chang, Y., Kwon, M.-J., Cho, J., Shin, H., & Kim, H.-L. (2018). Correlation between gut microbiota and personality in adults: A cross-sectional study. *Brain, Behavior, and Immunity*, *69*, 374–385.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.12.012>
- Konstabel, K. (2019). Theses for a metatheory of personality. *Personality and Individual Differences*, *147*, 261–271. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2019.05.003>
- Koort, K. (2017, November 15). *Teadlane teab: Mis on mikrobioota?* Tallinna Ülikool.
<https://www.tlu.ee/lti/meediavarav/blogid/teadlane-teab-mis-mikrobioota>
- Lukjanov, L. (2023). *Elusündmused ja 100 NP küsimustiku põhjal loodud isiksuseprofiilide seosed* [Tartu Ülikool]. <https://hdl.handle.net/10062/91854>
- Mayer, E. A., Tillisch, K., & Gupta, A. (2015). Gut/brain axis and the microbiota. *The Journal of Clinical Investigation*, *125*(3), 926–938. <https://doi.org/10.1172/JCI76304>
- Mikrobioomi uurimine Eesti geenivaramus*. (n.d.). Retrieved 17 June 2024, from
<https://geenidonor.ee/mikrobioom>
- Muñoz, K. A., Ulrich, R. J., Vasani, A. K., Sinclair, M., Wen, P.-C., Holmes, J. R., Lee, H. Y., Hung, C.-C., Fields, C. J., Tajkhorshid, E., Lau, G. W., & Hergenrother, P. J. (2024). A Gram-negative-selective antibiotic that spares the gut microbiome. *Nature*, 1–8.
<https://doi.org/10.1038/s41586-024-07502-0>
- Nishijima, S., Stankevic, E., Aasmets, O., Schmidt, T. S. B., Nagata, N., Keller, M. I., Ferretti, P., Juel, H. B., Fullam, A., Robbani, S. M., Schudoma, C., Hansen, J. K., Holm, L. A., Israelsen, M., Schierwagen, R., Torp, N., Telzerow, A., Hercog, R., Kandels, S., ... Thiele, M. (2024). Fecal microbial load is a major determinant of gut microbiome variation and a confounder for disease associations. *Cell*.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.10.022>

QIAamp Fast DNA Stool Mini Kit. (n.d.). Retrieved 17 June 2024, from

<https://www.qiagen.com/us/products/discovery-and-translational-research/dna-rna-purification/dna-purification/genomic-dna/qiaamp-fast-dna-stool-mini-kit>

Rietveld, C. A., Esko, T., Davies, G., Pers, T. H., Turley, P., Benyamin, B., Chabris, C. F., Emilsson, V., Johnson, A. D., Lee, J. J., Leeuw, C. de, Marioni, R. E., Medland, S. E., Miller, M. B., Rostapshova, O., van der Lee, S. J., Vinkhuyzen, A. A. E., Amin, N., Conley, D., ... Koellinger, P. D. (2014). Common genetic variants associated with cognitive performance identified using the proxy-phenotype method. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(38), 13790–13794.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1404623111>

Spichak, S., Bastiaanssen, T. F. S., Berding, K., Vlckova, K., Clarke, G., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2021). Mining microbes for mental health: Determining the role of microbial metabolic pathways in human brain health and disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *125*, 698–761.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.02.044>

Sumich, A., Heym, N., Lenzoni, S., & Hunter, K. (2022). Gut microbiome-brain axis and inflammation in temperament, personality and psychopathology. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *44*. APA PsycInfo. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2022.101101>

Taba, N., Fischer, K., Org, E., & Aasmets, O. (2023). A novel framework for assessing causal effect of microbiome on health: Long-term antibiotic usage as an instrument. *medRxiv*, 2023.09.20.23295831. <https://doi.org/10.1101/2023.09.20.23295831>

Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu. (n.d.). Retrieved 17 June 2024, from

<https://geenidonor.ee/geenivaramu>

Vaht, M., Arumäe, K., Realo, A., Ausmees, L., Allik, J., Henry, S., Metspalu, A., Esko, T., Mõttus, R., & Vainik, U. (2024). *Cohort Profiles: Personality Measurements at the*

Estonian Biobank of the Estonian Genome Center, University of Tartu. OSF.

<https://doi.org/10.31234/osf.io/2aey6>

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.

Hetty London