

Tartu Ülikool
Sotsiaalteaduste valdkond
Psühholoogia instituut

Daniela Glikman

5-HTTLPR JA TPH2 G-703T POLÜMORFISMIDE NING KESKKONNATEGURITE
SEOSED NEUROOTILISUSE, IMPULSIIVSUSE JA BULIIMIA SÜMPTOMITEGA

Magistritöö

Juhendaja: Kirsti Akkermann, PhD

Tartu 2021

5-HTTLPR ja TPH2 G-703T polümorfismide ning keskkonnategurite seosed neurootilisuse, impulsiivsuse ja buliimia sümptomitega

Kokkuvõte

Buliimia sümptomite kogemine ning häirunud söömiskäitumise riskitegurid impulsiivsus ja neurootilisus võivad olla seotud eripäradega serotonergilises süsteemis. Buliimiat ning kõrgemat impulsiivsust ja neurootilisust võib ennustada ka stressirohkete elusündmuste kogemine, samas kui toetav pereskkond võib olla nende eest kaitsev faktor. TPH2 G-703T polümorfismi T-alleeli ning 5-HTTLPR polümorfismi s-alleeli on seostatud serotonergilise süsteemi häirumisega, mis võib suurendada nende alleelide kandjate vastuvõtlikkust keskkonnamõjude suhtes ja seeläbi ennustada stressirohkes keskkonnas kõrgemat neurootilisust ja impulsiivsust. Käesolevas töös uuriti Eesti laste isiksuse, käitumise ja tervise uuringu (ELIKTU) mõlema sünnikohordi naissoost osalejate andmetel 5-HTTLPR s-alleeli ja TPH2 G-703T T-alleeli koosmõjusid stressitekitavate elusündmustega neurootilisusele ja impulsiivsusele ning nende rolli buliimia sümptomite ennustamisel 18. eluaastal. Samuti uuriti töös, kas pereskkonna soojus kaitseb genotüüpide ja stressitekitavate elusündmuste mõju eest, võttes arvesse liigsöömistüüpi söömishäire riskitegureid. Tulemustest selgus, et 5-HTTLPR s/l genotüüp ennustas koosmõjus stressitekitavate elusündmustega buliimia sümptomite kogemist 18. eluaastal. 5-HTTLPR genotüüpidel ning TPH2 T-alleelil puudusid aga peamõjud ning koosmõjud omavahel ning keskkonnateguritega impulsiivsuse ja neurootilisuse ennustamisel. Töö panustab söömishäirete geneetiliste ning keskkondlike riskifaktorite koosmõjude mõistmisesse.

Märksõnad: 5-HTTLPR, TPH2 G-703T, stressitekitavad elusündmused, pereskkonna soojus, neurootilisus, impulsiivsus, buliimia.

Associations of 5-HTTLPR and TPH2 G-703T polymorphisms and environmental factors with neuroticism, impulsivity and bulimia symptoms

Abstract

Bulimia symptoms, as well as neuroticism and impulsivity, which are risk factors for the development of eating disorders, may be related to abnormalities in the serotonergic system. Stressful life events may also predict eating disorders and higher neuroticism and impulsivity, while familial warmth may be a protective factor. The T-allele of the TPH2 G-703T polymorphism and the s-allele of the 5-HTTLPR polymorphism have been associated with functional impairments in the serotonergic system, which may lead to increased vulnerability to environmental factors in those who carry these alleles, predicting higher impulsivity and neuroticism among them when exposed to stressful environments. The paper at hand used data gathered from the female participants of both birth cohorts of the Estonian Children's Personality, Behaviour and Health Study (ECPBHS) to examine the interactions of the 5-HTTLPR s-allele, the TPH2 G-703T T-allele and stressful life events in predicting neuroticism and impulsivity, and the role of neuroticism and impulsivity in predicting bulimia symptoms at age 18. The paper also examined whether familial warmth protects from these effects. The results showed that the s/l genotype of the 5-HTTLPR interacted with stressful life events in predicting bulimia symptoms at age 18. However, the 5-HTTLPR genotypes and the TPH2 G-703T T-allele had no main effects or interactions with each other or the environmental factors on impulsivity and neuroticism. The work at hand contributes to understanding the interactions of genetic and environmental risk factors of eating disorders.

Keywords: 5-HTTLPR, TPH2 G-703T, stressful life events, familial warmth, neuroticism, impulsivity, bulimia.

Sissejuhatus

Bulimia nervosa

Bulimia nervosa (BN) on söömishäire, mida kirjeldab ülemäärane hõivatus oma kehakaalust ja kehakujust, liigsöömishoogude esinemine, mille jooksul süüakse ebatavaliselt suures koguses toitu ning tajutakse kontrollikadu oma söömise üle, ning ebakohaste kompensatoorsete strateegiate – sh väljutamise, lahtistite manustamise ja paastumise – kasutamine, et vältida liigsöömisest tulenevat kaalutõusu (APA, 2013; Maailma Terviseorganisatsioon, 2018). BN-le omaseid sümptomeid võib alalävisel tasemel esineda ka täpsustama söömishäirete korral, samuti esineb liigsöömishooge liigsöömishäire ning subjektiivselt tajutud kontrollikaoga söömishooge ja väljutamist väljutava *anorexia nervosa* puhul (APA, 2013).

BN sümptomaatika saab enamasti alguse hilises teismeeas või varases täiskasvanueas (Kessler jt, 2013; Volpe jt, 2016). Üheks varaseimaks ning levinuimaks mudeliks, mis BN-le omase sümptomaatika väljakujunemist kirjeldab, on piiramise mudel (*dietary restraint model*), mis põhineb tähelepanekutel, et söömise piiramisele järgnevad sageli nii inimeste kui loomade hulgas liigsöömishoosid (Polivy ja Herman, 1985). Soovi kõhnuda (Chernyak ja Lowe, 2010) ning söömise piiramist kui BN riskifaktorit on kinnitanud ka hilisemad uurimused (Stice jt, 2008). Teine sagedane selgitus BN-s esinevatele liigsöömishoogudele lähtub afekti regulatsiooni mudelist, mille järgi on söömishäirele omased käitumised viisiks, kuidas vältida ebameeldivat emotsionaalset seisundit (Heatherton ja Baumeister, 1991). Mudelit toetavad uurimused, mis näitavad negatiivse afekti seisundi eelnemist liigsöömishoogudele (Crosby jt, 2009) ning negatiivse afekti leevenemist väljutamise järgselt (Haedt-Matt ja Keel, 2011), viidates selle võimalikule funktsioonile afekti regulatsiooni strateegiana. Sarnaselt on näidatud, et positiivsed uskumused söömise rolli kohta emotsioonidega toimetulekul (“ma tunnen ennast paremini, kui süön”) ning lubavad uskumused liigsöömise kohta (“ma ei suuda oma söömist kontrollida”) ennustavad liigsöömishooge, samas kui negatiivsed uskumused söömise negatiivsete tagajärgede kohta (“ma lähen paksuks, kui süön”) ennustavad BN-s esinevate kompensatoorsete strateegiate rakendamist (Bergin ja Wade, 2012). Seega võivad BN sümptomaatika väljakujunemises rolli mängida nii kaalu alandamise soovist lähtuv toitumise piiramine kui ka raskused afekti reguleerimisel.

BN sümptomaatika puhul on leitud märkimisväärseid pärilikkuse määrasid liigsöömishoogudes kogetud tajutud kontrollikao ja hoogude sageduse osas (vastavalt 39% ja 41%) ning ebakohaste kompensatoorsete strateegiate kasutamisel (vahemikus 35-53%; Mazzeo jt, 2010). Söömishäirete etioloogia mõistmisesse panustavad kandidaatgeenide uuringud ning ülegenoomsed uuringud on aga siiani keskendunud suuremal määral *anorexia nervosa* geneetilise tagapõhja uurimisele (Himmerich jt, 2019).

BN levimus on naiste seas oluliselt kõrgem kui meeste seas ning võib elupuhuselt olla vahemikus 0,3-4,6% (Galmiche jt, 2019). Samuti võib alalävist BN elu jooksul kogeda 4,4% naistest, ning ligi kolmandikul alalävisel BN-ga inimestest areneb välja kliiniline söömishäire (Stice jt, 2013). Alalävisel BN-ga inimestel esineb sarnasel määral perfektsionismi, impulsiivsust ja meeleoluhäirete sümptomaatikat kui inimestel, kelle söömiskäitumine vastab BN diagnoosimiseks vajalikele kriteeriumitele (Le Grange jt, 2006). Söömishäirega inimestel on madalam elukvaliteet nii füüsilise kui vaimse tervise ja sotsiaalse funktsioneerimise valdkondades (Baiano jt, 2014), seda ka võrdluses inimestega, kellel on diagnoositud muu psühhopaatoloogia (Ágh jt, 2016). Söömishäiretel on vaimsetest häiretest kõrgeim suremuse määr (Smink, jt, 2012).

Impulsiivsus

Impulsiivsus viitab kalduvusele tegutseda kiirelt ning planeerimatult, silmas pidades selle tegevuse negatiivseid tagajärgi (Moeller jt, 2001). Dickmani (1990) järgi võib impulsiivsust jagada funktsionaalseks ning düsfunktsionaalseks vormiks, millest esimene viitab impulsiivsele käitumisele olukordades, kus see eelise annab, ning teine impulsiivsusele olukordades, kus see soovimatuid tagajärgi põhjustab. Impulsiivsusel on oluline pärilik komponent (Jupp jt, 2020).

Kõrgem impulsiivsus võib olla omane eelkõige liigsöömissümptomaatikaga häiretele, ning see ennustab ka erinevate söömishäire diagnooside siseselt liigsöömise ja väljutamise esinemist (Waxman, 2009). Üheks võimalikuks selgituseks sellele on impulsiivsusega kaasnev madalam tajutud suutlikkus oma toitumist reguleerida (Meule jt, 2016), sest söömise piiramist (Stice jt, 2008) ning lubavaid uskumusi söömise kohta (Bergin ja Wade, 2012) on seostatud liigsöömishoogudega. Samuti võib impulsiivsus buliimia sümptomaatikaga seotud olla, sest võib suurendada ebakohaste toimetulekustrateegiate rakendamist emotsionaalse seisundi mõjutamiseks (Lee-Winn jt, 2016). Liigsöömishooge (Crosby jt, 2009) ja väljutamist (Haedt-Matt ja Keel, 2011) võib seostada ebakohaste katsetega negatiivset afekti reguleerida.

Neurootilisus

Neurootilisus on Suure Viisiku üheks isiksuseomaduseks, mis kirjeldab individuaalseid erinevusi negatiivsete emotsioonide kogemisel vastusena ohule, frustratsioonile või kaotusele, ning mida mõõdetakse muuhulgas läbi kalduvuse kogeda ärrituvust, viha, kurbust ja ärevust (Costa ja McCrae, 1992). Neurootilisus on olulisel määral pärilik (Boomsma jt, 2018) ning selle geneetiline tagapõhi võib sarnaneda impulsiivsusega (Bratko jt, 2013). Neurootilisus on oluliseks üldiseks riskifaktoriks psühhopaatoloogia väljakujunemisele (Kotov jt, 2010) ning võib vahendada seost elu jooksul kogetud stressi ja meeleoluhäirete sümptomaatika vahel (Uliaszek jt, 2010).

Söömishäirega inimeste hulgas on raporteeritud kõrgemat neurootilisust (Levallius jt, 2015). Söömishäirete kontekstis võib neurootilisus olla oluline, sest see võib olla seotud suuremal määral negatiivsete emotsioonide kogemise ning vähesema suutlikkusega emotsioone reguleerida (Yang jt, 2020). Neurootilisus võib suurendada ebakohaste toimetulekuvõimete kasutamist, ning tema mõju söömiskäitumisele võib sõltuda impulsiivsuse tasemest, mis suurenedes muudab kõrgema neurootilisusega inimesed oma emotsioonide suhtes reaktiivsemateks (Lee-Winn jt, 2016). Samuti võib neurootilisuse ennustamisel olla oluline elu jooksul kogetud stress (Uliaszek jt, 2010).

Stressitekitavad elusündmused

Stressitekitavate või traumeerivate elusündmuste kogemine on seotud nii äärmuslikele kaalu kontrollimisele suunatud käitumistega kui ka liigsöömisega (Loth jt, 2008) ning võib ennustada söömishäire sümptomaatika tõsidust (Guillaume jt, 2016). Söömishäirega inimesed on võrreldes tervete indiviididega kogenud suuremal hulgal traumeerivad sündmused ning seos on eriti tugev varase elu ja korduvate sündmuste puhul (Lejonclou jt, 2013). BN ja liigsöömishäire võivad võrreldes piirava *anorexia nervosaga* olla tugevamalt seotud lapsea emotsionaalse ning seksuaalse väärkohtlemisega (Caslini jt, 2016). Stressitekitavate elusündmuste kogemine ei ole aga spetsiifiliseks söömishäirete riskifaktoriks, vaid see suurendab üldist riski psühhopaatoloogia avaldumiseks (Smith ja Pollak, 2020).

Stressitekitavate elusündmuste kogemine on seotud afekti regulatsiooni raskuste (McLaughlin ja Hatzenbuehler, 2009), impulsiivsuse (Kattimani jt, 2015) ning negatiivse afektiivsusega (Low jt, 2012), mis võivad omakorda mõjutada söömishäirete väljakujunemist (Brockmeyer jt, 2014; Svaldi jt, 2012). Impulsiivsusega võib esineda ka kahesuunaline seos, kus kõrgem impulsiivsus

võib ühtlasi teha tõenäolisemaks teatud negatiivsete elusündmuste kogemise (Liu ja Kleiman, 2012).

Peresuhted

Kasvukeskkonda ja peresuhteid on seostatud söömishäirete väljakujunemisega. Söömishäiretega naised kirjeldavad lapsepõlves sagedamini madalamat vanemlikku hoolivust ja kõrgemat kontrolli (Tetley jt, 2014). Madal vanemlik soojus võib olla oluliseks ennustajaks just BN sümptomaatika kogemisele, võrreldes *anorexia nervosa*ga (Krug jt, 2016). Samuti võib tajutud mitteaktsepteerimine vanemate poolt ennustada madalat enesehinnangut ning kehaga rahulolematust (Kerbs ja El-Alayli, 2016).

Vanemlik soojus võib olla seotud lapse kõrgema emotsiooni regulatsiooni (Morris jt, 2017), eneseregulatsiooni suutlikkuse (Eisenberg jt, 2005; Etkin jt, 2014) ning vaimse heaoluga (Moran jt, 2018). Samuti võib vanemlik soojus ennustada positiivsemat toimetulekut peale stressitekitavate elusündmuste kogemist (Miller-Graff jt, 2016). Ka hilises teismeeas ja varases täiskasvanueas ennustab peresektskonna soojus läbilõikeliselt kõrgemat enesehinnangut, rohkema positiivse afekti kogemist (Alegre ja Benson, 2019) ning paremat toimetulekut ja vähesemat riskikäitumist (Ju jt, 2020).

Serotonergiline süsteem

Serotonergiline aktiivsus mõjutab mitmeid olulisi funktsioone, sh meeleolu, söögiisu ja une regulatsiooni ning kognitiivseid, motoorseid ja emotsionaalseid protsesse (Canli ja Lesch, 2007). Häirunud serotoniinifunktsiooni on seostatud meeleoluhäirete, afekti regulatsiooni häirete ning vähenenud impulsikontrolli ja eneseregulatsiooni võimega (Carver jt, 2008).

Kõrgenenud serotoniiniülekanne on loomade ja inimeste hulgas seostatud alanenud söömise, samas kui alanenud serotoniiniülekanne võib viia kompulsivse söömise või liigsöömiseni (Blundell, 1986). Seevastu on nii aktiivse AN kui BN-ga inimeste hulgas võrreldes tervete kontrollisikutega leitud alanenud serotoniiniülekanne (Bailer ja Kaye, 2011). Osalt võib selline tulemus olla seotud häiretes esineva söömise piiramisega, mis võib alandada serotoniini sünteesimiseks vajaliku trüptofaani taset vereplasmas (Anderson jt, 1990). BN-st tervenendud inimeste hulgas on leitud võrreldes tervete kontrollisikutega nii kõrgenenud kui alanenud serotoniinifunktsiooni (Steiger, 2004). Seega ei ole ilmne, kuidas esindavad serotoniinisüsteemi

eripärad söömishäiretes seesmist haavatavust häire väljakujunemiseks ning kuivõrd on tegemist häire enda tagajärgega.

Serotoniinil on oluline roll hüpotalamuse-hüpofüüsi-neerupealise (HPA) telje funktsioonis, mis vahendab organismi vastust stressile (Chaouloff jt, 1999). Meeleoluhäiretega inimeste hulgas on leitud HPA-telje üliaktiivsust stressi korral, mida on seostatud serotonergilise süsteemi düsfunktsiooniga (Pompili jt, 2010). Stress on söömishäirete (Loth jt, 2008) ning üldise psühhopaatoloogia väljakujunemise (Lupien jt, 2009) riskifaktoriks. Seega võib serotonergiline süsteem modereerida inimese mõjutatust stressist. Serotoniin on seotud ka käitumusliku ja neuronaaalse plastilisusega (Popova ja Naumenko, 2019), mistõttu võib serotonergilise süsteemi funktsioneerimine mõjutada ka vastust keskkonnamõjudele üldiselt.

5-HTTLPR

Serotoniini transporter (5-HTT) on serotoniinisüsteemi oluliseks reguleerijaks, eemaldades sünaptilisse pilusse vabastatud serotoniini, et mõju lõpetada ning serotoniini taaskasutada (Canli ja Lesch, 2007). 5-HTT valku kodeerib SLC6A4 geen, mille ekspressiooni mõjutavad funktsionaalsed variandid, sh polümorfne regioon 5-HTTLPR, millel eristatakse kahte peamist alleeli, pikka ehk l-alleeli ning lühikest ehk s-alleeli, mis erinevad aluspaaride järjestuse korduste arvu poolest (Heils jt, 1996). 5-HTTLPR s-alleeli on seostatud 5-HTT geeni promootori alanenud transkriptsioonilise efektiivsusega, mistõttu võib selle tagajärjeks olla madalam serotoniini transporter ekspressioon (Lesch jt, 1996).

5-HTTLPR s-alleeli kandlust on seostatud tähelepanukaldega negatiivsetele stiimulitele (Beevers jt, 2011) ja kõrgema amügdala aktivatsiooniga vastusena neile (Hariri jt, 2005), ning koosmõjus stressitekitavate elusündmustega ka depressiivsusega (Caspit jt, 2003). Seevastu on mõned uurimused leidnud polümorfismi koosmõju stressitekitavate elusündmustega depressiivsusele ainult s-alleeli suhtes homosügootsete inimeste seas (Juhász jt, 2015; Miller jt, 2013) ning s/s genotüübiga inimeste seas on leitud ka üldist kõrgemat emotsionaalset reaktiivsust (Gyurak jt, 2013). Negatiivne emotsionaalsus võib olla oluline söömishäirete väljakujunemise riskitegur (Espeset jt, 2012; Svaldi jt, 2012).

S-alleeli ning negatiivse emotsionaalsuse seos võib sõltuda keskkonnateguritest, kus s-alleel ennustab vähese stressiga keskkonna või toetava keskkonna korral madalamat depressiivsust ning

stressirohke keskkonna korral selle kõrgemat taset (Kurrikoff jt, 2013; Way ja Taylor, 2010). Seega võib s-alleel modereerida üldist tundlikkust keskkonnamõjudele (Way ja Taylor, 2010), käitudes positiivse keskkonna korral kaitsefaktorina ning negatiivse keskkonna korral riskialleelina.

S-alleeli kandjate hulgas on leitud koosmõjus stressiga ka kõrgenenud impulsiivsust (Van der Meer jt, 2014), mis on samuti söömishäirete ilmnemise riskifaktoriks (Brockmeyer jt, 2014). Polümorfismi s-alleeli on ka seostatud häirunud söömiskäitumisega otse. Meta-analüüsides on ilmnunud seos s-alleeli ning *anorexia nervosa* vahel (Calati jt, 2011) ning, koosmõjus stressirohkete elusündmuste kogemisega, seos s-alleeli ning *bulimia nervosa* vahel (Rozenblat jt, 2017).

TPH2 G-703T

Trüptofaan hüdroksülaas 2 (TPH2) on ensüüm, mis katalüseerib serotoniini sünteesi kiirust piirava staadiumi, mistõttu võivad polümorfismid ensüümi kodeerivas TPH2-geenis serotonergilise süsteemi toimimist ulatuslikult mõjutada (Gutknecht jt, 2009). Üheks selliseks polümorfismiks on TPH2 G-703T, mille T-alleeli on seostatud alanenud serotoniinisünteesiga (Chen jt, 2008), kuid ka kõrgema serotoniini sünteesi võimekusega amügdalas ja eesmisel vöökäarus (Furmark jt, 2016).

T-alleeli kandlus suurendab meeleoluhäirete ja emotsiooni regulatsiooniga seonduvate häirete esinemise riski (Gao jt, 2012; Gutknecht jt, 2007) ning ennustab suuremat amügdala aktiivsust (Brown jt, 2005), mida on seostatud ka ärevushäirete ning afekti regulatsiooni raskustega (Furmark jt, 2016). T-alleel võib olla seotud ka vigade tegemisega kognitiivses töötluses (Strobel jt, 2007) ning samuti on TPH2 G-703T T/T homosügootide hulgas leitud alanenud kognitiivse kontrolli suutlikkust (Osinsky jt, 2009; Reuter jt, 2007). Seevastu on leitud ka G-alleeli kõrgemat esinemissagedust mitmete vaimse tervise häirete korral (Ottenhof jt, 2018) ning T/T homosügootide seas madalamat impulsiivsust, ärevushäirete esinemist ja meeste hulgas madalamat agressiivsust (Laas jt, 2017). Seega on leitud ka vastukäivaid tulemusi uurimustele, mis T-alleeli psühhopatoloogia riskialleelina esile toovad.

Vastavalt eelnevalt kirjeldatule on alust arvata, et TPH2 G-703T polümorfism võib olla seotud afekti regulatsiooni häiretega (nt Gao jt, 2012) ning potentsiaalselt madalama kognitiivse kontrolliga (Reuter jt, 2007; Strobel jt, 2007), mis võivad olla seotud söömishäirete suurema riskiga (Levallius jt, 2015; Waxman jt, 2009). TPH2 G-703T polümorfismi puhul on leitud ka T-

alleeli kandjate (Forssmann jt, 2014) ning T/T homosügootide (Liu jt, 2020; Mandelli jt, 2012) hulgas koosmõjusid stressitekitavate keskkonnateguritega meeleoluhäiretele, mistõttu võib genotüübi mõju väljendumisel olla oluline ka koosmõju keskkonnaga. Samuti võivad TPH2 G-703T genotüübi ja 5-HTTLPR genotüübi vahel ilmnedu koosmõjud, kus TPH2 G-703T T-alleeli ning 5-HTTLPR s-alleeli kandjatel ilmneb enam ajuaktiivsust vastusena emotsionaalsetele stiimulitele (Canli jt, 2008; Herrmann jt, 2007), mis võib olla olulisem negatiivse valentsiga stiimulite puhul (Canli jt, 2008). Varasemalt on TPH2 G-703T T-alleeli ja 5-HTTLPR s-alleeli koosmõjusid impulsiivsusele ja söömishäire sümptomitele uurinud Thaler jt (2013), kes leidsid koosmõju kõrgemale elamustejanule, kuid mitte söömishäire sümptomitele otse.

Töö eesmärgid ja hüpoteesid

Eelnevast lähtuvalt on magistritöö eesmärgiks uurida 5-HTTLPR ja TPH2 G-703T polümorfismide ning stressitekitavate elusündmuste koosmõju BN sümptomite kogemisele vahendatuna neurootilisuse ja impulsiivsuse poolt koosmõjus kõhnuseihalusega, ning hinnata, kas soe ja toetav pereskkond kaitseb nende riski suurendavate mõjude eest. Kirjanduse põhjal on hüpoteesid järgnevad:

- (1) TPH2 G-703T T-alleel koosmõjus 15. eluaastaks kogetud stressitekitavate elusündmustega ennustab kõrgemat neurootilisust ja impulsiivsust 18. eluaastal;
- (2) 5-HTTLPR s-alleel koosmõjus 15. eluaastaks kogetud stressitekitavate elusündmustega ennustab kõrgemat neurootilisust ja impulsiivsust 18. eluaastal;
- (3) TPH2 G-703T T-alleel ja 5-HTTLPR s-alleel koosmõjus 15. eluaastaks kogetud stressitekitavate elusündmustega ennustavad kõrgemat neurootilisust ja impulsiivsust 18. eluaastal, kui kumbki alleel üksi elusündmustega koosmõjus;
- (4) TPH2 G-703T T-alleeli ning 5-HTTLPR s-alleeli koosmõjud 15. eluaastaks kogetud stressitekitavate elusündmustega neurootilisusele ja impulsiivsusele on olulised vähesema pereskkonna soojuse juures;
- (5) Neurootilisus ja impulsiivsus koosmõjus kõhnuseihalusega vahendavad genotüüpide ja keskkonnategurite koosmõjusid buliimia sümptomitele 18. eluaastal.

Meetod

Valim

Valim koosneb Eesti laste isiksuse, käitumise ja tervise longituuduuringu (ELIKTU) noorema ($n = 309$) ning vanema kohordi ($n = 364$) naissoost osalejatest (kogu $n = 673$). Töös kasutatakse andmeid mõlema kohordi kahelt andmekogumislainelt, kui osalejad olid ligikaudu 15 ning 18 aastat vanad. Vanemas kohordis toimusid andmekogumised aastatel 1998 ning 2001, nooremas kohordis aastatel 2004 ja 2007. Valimit ning selle moodustamist on täpsemalt kirjeldanud Harro jt (2015).

Varasemalt on ELIKTU valimil raporteeritud 5-HTTLPR s-alleeli ja stressitekitavate elusündmuste koosmõju buliimia sümptomitele (Akkermann jt, 2012), kuid töös kasutati ainult noorema kohordi andmeid ning ei uuritud perekeskonna soojuse kaitsvat mõju võttes arvesse isiksuslikke riskitegureid. Samuti on ELIKTU valimil varasemalt uuritud 5-HTTLPR ning TPH2 G-703T koosmõju isiksusejoonte (Lehto jt, 2015), kuid mitte koosmõjus elusündmustega. TPH2 G-703T polümorfismi seosed impulsiivsuse ja meeleoluhäirete riskiga on varasemalt ELIKTU valimil uurinud Laas jt (2017), kuid nad ei uurinud koosmõjusid keskkonnateguritega.

Mõõtevahendid

Genotüpiseerimine

5-HTTLPR ning TPH2 G-703T genotüübid määrati osalejate veenivere proovidest.

Genotüpiseerimine viidi läbi Tartu Ülikooli neurofarmakoloogia osakonna laboris. 5-HTTLPR ja TPH2 G-703T polümorfismide genotüpiseerimist on täpsemalt kirjeldatud Lehto (2015) doktoritöös.

Buliimia sümptomid ja kõhnuseihalus

Buliimia sümptomaatika mõõdeti EDI-2 küsimustiku eestikeelse versiooni (Podar jt, 1999) buliimia (*bulimia*) alaskaalaga, mis mõõdab tajutud kontrollikadu söömisel, hõivatust liigsöömisest ning väljutamistungi. Kõhnuseihalust mõõdeti sama küsimustiku kõhnuseihaluse alaskaalaga, mis hindab hõivatust dieedipidamisest, kaalust ja hirmu kaalutõusu ees.

Neurootilisus

Neurootilisuse mõõtmiseks 18. eluaastal kasutati nooremas kohordis NEO-PI-R isiksuse küsimustiku (eesti keelne versioon Pulver jt, 1995) neurootilisuse alaskaalat. Vanemas kohordis kasutati neurootilisuse mõõtmiseks S5 (*Short Five*) küsimustiku eesti keelse versiooni neurootilisuse alaskaalat (Konstabel ja Virkus, 2006), mis on NEO-PI-R neurootilisuse alaskaalaga kõrges korrelatsioonis ($r = 0,86$; Konstabel jt, 2012). Et lubada võrdlust erinevate küsimustikega mõõdetud neurootilisuse skooride vahel, kasutati skooore standardiseeritud kujul.

Impulsiivsus

Impulsiivsuse mõõtmiseks 18. eluaastal kasutati adaptiivse ja mitteadaptiivse impulsiivsuse küsimustiku (AMIS) mitteadaptiivse impulsiivsuse alaskaalat, mille loomisel on aluseks võetud Dickmani (1990) düsfunktsionaalse impulsiivsuse väited (Paaver jt, 2006).

Stressitekitavad elusündmused

Stressitekitavate elusündmuste esinemist mõõdeti 15. eluaastal loeteluga 18-st sündmusest, mille esinemist või mitteesinemist osaleja kinnitas. Kogetud üksiksündmuste arvu liitmisel moodustus koondskoor.

Perekeskkonna soojus

Perekeskkonna soojuse hindamiseks 18. eluaastal kasutati Tartu peresuhete skaalat (Paaver jt, 2008), mis võimaldab mõõta peresuhteid neljal alaskaalal: lähedus, toetus, alavääristamine ja vägivald. Analüüsides kasutati läheduse ja toetuse alaskaaladest moodustunud soojuse faktori skoori.

Andmeanalüüs

Andmeanalüüs teostati rakendustarkvara R versiooniga 4.0.2 (R Core Team, 2020). Hüpoteeside kontrollimiseks viidi läbi mitmesed regressioonanalüüsid tavalisel vähimruutude meetodil. Regressioonanalüüsid viidi läbi kohordisiseselt standardiseeritud tunnustega, et väljendada andmepunkti paiknevust kohordi tulemuste kontekstis. Analüüside puhul kontrolliti jääkide normaaljaotuslikkuse eeldust graafilisel kujutamisel kvantiil-kvantiil graafikul, mis näitas kõigi regressioonanalüüside puhul normaaljaotuslikkusele lähedast jaotust, ning püsijuvuse eeldust Breusch-Pagani testiga paketist lmtest (versioon 0.9-38; Zeileis ja Hothorn, 2002), mis näitas mitme analüüsi puhul eelduse rikutust ($p < 0,05$). Lähtuvalt püsijuvuse eelduse rikutusest

kasutati regressioonide läbiviimisel ka *bootstrap* protseduuri ($n = 10\ 000$) paketiga *lmboot* (versioon 0.0.1; Heyman, 2019), et võimaldada suuremat robustsust eelduste rikutuse suhtes ning ühtlasi regressioonikoefitsiendi usalduspiiride määramist. Ühegi regressioonimudeli puhul ei esinenud kõrget multikollineaarsust (VIF skoorid kõigi mudelite puhul ≤ 5). Eelanalüüsid viidi läbi mitteparameetriliste testidega, sest tunnused ei olnud jaotunud normaaljaotusele vastavalt.

5-HTTLPR genotüübid kodeeriti *dummy coding* põhimõttel dihhotoomsete muutujatena kui s/s homosügootid ($n = 89$), s/l heterosügootid ($n = 298$) ning l/l homosügootid ($n = 283$) kasutati võrdluses lähtejoonena.

TPH2 G-703T genotüübid kodeeriti T/T homosügootide vähesuse tõttu ($n = 28$) dihhotoomselt kui T-alleeli kandjad (kombineeritult T/T ja G/T genotüübid, $n = 284$) ning mittekanjad ($n = 387$).

Lähtuvalt mitmiktestimisest kasutati töös olulisuse hindamisel Bonferroni korrigeerimisega usaldustaset 0,998 ($p = 0,002$).

Tulemused

Eelanalüüsid

Kokku oli genotüüp määratud 671 naissoost osalejalt. TPH2 G-703T T-alleeli kandjate hulgas oli 124 5-HTTLPR l/l genotüübiga, 120 s/l genotüübiga ning 40 s/s genotüübiga inimest. T-alleeli mittekanjate hulgas oli 159 5-HTTLPR l/l genotüübiga, 179 s/l genotüübiga ning 49 s/s genotüübiga inimest. 5-HTTLPR genotüüpide ja TPH2 G-703T T-alleeli kandluse esinemine oli üksteisest sõltumatu ($\chi^2(2) = 1,10; p = 0,578$).

Kruskall-Wallis H-testi järgi ei erinenud stressitekitavate elusündmuste koondskoor oluliselt 5-HTTLPR genotüüpide [$H(2) = 1,85, p = 0,397$], TPH2 G-703T T-alleeli kandjate ja mittekanjate [$H(1) = 0,77, p = 0,380$] ega 5-HTTLPR ja TPH2 G-703T genotüüpide kombinatsioonide vahel [$H(5) = 3,07, p = 0,670$]. Perekeskkonna soojuse tase ei erinenud oluliselt 5-HTTLPR genotüüpide [$H(2) = 2,41; p = 0,301$], TPH2 T-alleeli kandjate ja mittekanjate [$H(1) = 0,91; p = 0,339$] ega polümorfismide genotüüpide kombinatsioonide vahel [$H(5) = 3,99; p = 0,551$].

Tabelis 1 on esitatud Spearmani korrelatsioonikoefitsiendid analüüsides kasutatud pidevutnuste vahel ($n = 357$).

Tabel 1

Spearmani korrelatsioonikoefitsientide maatriks pidevtunnuste vahel

	Buliimia	Kõhnuseihalus	Neurootilisus	Impulsiivsus	SLE	Soojus
Buliimia	1					
Kõhnuseihalus	0,69	1				
Neurootilisus	0,26	0,14	1			
Impulsiivsus	0,21	0,13	0,30	1		
SLE	0,16	0,17	0,22	0,16	1	
Soojus	-0,19	-0,10	-0,18	-0,17	-0,33	1

Märkus. SLE – stressitekitavad elusündmused. Kõik korrelatsioonid on olulised tasemel $p < 0,001$.

TPH2 G-703T T-alleel ja stressitekitavad elusündmused

Tabelis 2 on esitatud mitmeste regressioonanalüüside tulemused TPH2 T-alleeli ning stressitekitavate elusündmuste peamõjudest ja koosmõjudest neurootilisuse, impulsiivsuse ja buliimia ennustamisel. T-alleelil puudus peamõju neurootilisuse ja buliimia skooride ennustamisel, ent ilmnes peamõju impulsiivsusele, mis Bonferroni korrigeerimise järgselt ei olnud statistiliselt oluline. Stressitekitavatel elusündmustel ilmnid peamõjud neurootilisusele, impulsiivsusele ja buliimiale, kuid korrigeerimise järgselt oli mõju oluline vaid neurootilisuse ennustamisel. T-alleeli ning elusündmuste koosmõju ei ilmnud olulistena üheski mudelis.

Tabel 2

TPH2 G-703T T-alleel, stressitekitavad elusündmused (SLE) ning nende koosmõjud neurootilisuse, impulsiivsuse ja buliimia skooride ennustamisel

	β	SE	t	p	99,8% CI
Neurootilisuse ennustamisel					
T-alleel	0,06	0,09	0,69	0,492	[-0,21; 0,34]
SLE	0,31	0,06	5,56	<0,001	[0,11; 0,48]
T-alleel x SLE	-0,10	0,09	-1,07	0,284	[-0,40; 0,21]
Impulsiivsuse ennustamisel					
T-alleel	-0,26	0,10	-2,65	0,008	[-0,54; 0,03]
SLE	0,12	0,06	1,98	0,048	[-0,06; 0,31]
T-alleel x SLE	0,09	0,10	0,94	0,346	[-0,19; 0,37]
Buliimia ennustamisel					
T-alleel	0,07	0,10	0,77	0,444	[-0,20; 0,37]
SLE	0,16	0,06	2,72	0,007	[-0,03; 0,43]
T-alleel x SLE	0,02	0,10	0,16	0,875	[-0,32; 0,35]

Neurootilisuse ennustamisel kirjeldas mudel $R^2_{adj} = 7,45\%$ neurootilisuse variatiivsusest [$F(3, 450), 13,15; p < 0,001; n = 454$] ning impulsiivsuse ennustamisel $R^2_{adj} = 3,70\%$ impulsiivsuse variatiivsusest [$F(3, 419) = 6,40; p < 0,001; n = 423$]. Buliimia ennustamisel selgitas mudel $R^2_{adj} = 2,28\%$ buliimia variatiivsusest, ent ei olnud pärast korrektsiooni statistiliselt oluline [$F(3, 425) = 4,33; p = 0,005; n = 429$].

Perekeskkonna soojus TPH2 T-alleeli ja stressitekitavate elusündmuste mõjude moderaatorina

Tabelis 3 on esitatud mitmeste regressioonanalüüside tulemused TPH2 T-alleeli, elusündmuste ja perekeskkonna soojuse pea- ja koosmõjudest neurootilisusele, impulsiivsusele ja buliimiale.

Tabel 3

TPH2 G-703T T-alleel, stressitekitavad elusündmused (SLE), perekeskkonna soojus (soojus) ning nende koosmõjud neurootilisuse, impulsiivsuse ja buliimia skooride ennustamisel

	β	SE	t	p	99,8% CI
Neurootilisuse ennustamisel					
T-alleel	0,06	0,10	0,56	0,578	[-0,24; 0,37]
Soojus	-0,43	0,07	-6,41	<0,001	[-0,64; -0,20]
SLE	0,20	0,06	3,29	0,001	[0,01; 0,40]
T-alleel x SLE	-0,07	0,10	-0,71	0,477	[-0,41; 0,30]
T-alleel x soojus	0,20	0,11	1,92	0,056	[-0,14; 0,52]
SLE x soojus	-0,01	0,04	-0,13	0,896	[-0,19; 0,19]
T-alleel x SLE x soojus	-0,07	0,10	-0,66	0,509	[-0,40; 0,29]
Impulsiivsuse ennustamisel					
T-alleel	-0,27	0,11	-2,49	0,013	[-0,61; 0,06]
SLE	0,09	0,07	1,29	0,197	[-0,11; 0,29]
Soojus	-0,17	0,07	-2,26	0,025	[-0,38; 0,04]
T-alleel x SLE	0,11	0,11	0,98	0,327	[-0,23; 0,47]
T-alleel x soojus	0,06	0,12	0,55	0,584	[-0,28; 0,40]
SLE x soojus	0,05	0,07	0,74	0,458	[-0,15; 0,25]
T-alleel x SLE x soojus	-0,09	0,12	-0,77	0,443	[-0,43; 0,25]
Buliimia ennustamisel					
T-alleel	0,14	0,11	1,34	0,182	[-0,19; 0,51]
SLE	0,07	0,06	1,15	0,252	[-0,11; 0,33]
Soojus	-0,13	0,07	-1,79	0,073	[-0,37; 0,05]
T-alleel x stress	0,14	0,11	1,25	0,212	[-0,23; 0,54]
T-alleel x soojus	0,06	0,11	0,51	0,610	[-0,29; 0,41]
SLE x soojus	-0,05	0,05	-1,07	0,283	[-0,29; 0,17]
T-alleel x SLE x soojus	0,28	0,11	2,61	0,009	[-0,08; 0,64]

T-alleelil ei ilmnunud peamõju neurootilisusele ega buliimiale, kuid ilmnes peamõju madalama impulsiivsuse ennustamisel, mis ei olnud korrektsiooni järgselt statistiliselt oluline. Stressitekitavatel elusündmustel ilmnes peamõju neurootilisusele, kuid mitte impulsiivsusele ja buliimiale. Perekeskkonna soojus ilmnes madalama neurootilisuse ja impulsiivsuse ennustajana, ent korrektsioonile järgnevalt ei olnud see impulsiivsuse ennustamisel oluline. T-alleeli ja stressitekitavate elusündmuste koosmõjud ei olnud olulised üheski mudelis. T-alleeli, stressitekitavate elusündmuste ja soojuse kolmepoolsed koosmõjud ei ennustanud neurootilisust ega impulsiivsust, kuid buliimia ennustamisel ilmnes kolmepoolne koosmõju, kus stressitekitavad elusündmused ennustasid T-alleeli kandjate seas kõrgemat buliimia skoori kõrge peresoojuse tingimuses. Kolmepoolne koosmõju buliimia skoori ennustamisel ei olnud aga peale korrektsiooni statistiliselt oluline.

Neurootilisuse ennustamisel kirjeldas mudel $R^2_{adj} = 19,02\%$ neurootilisuse variatiivsusest [$F(7, 373) = 13,75; p < 0,001; n = 381$], impulsiivsuse ennustamisel $R^2_{adj} = 4,72\%$ impulsiivsuse variatiivsusest [$F(7, 354) = 3,56; p = 0,001; n = 362$] ning buliimia ennustamisel $R^2_{adj} = 4,18\%$, buliimia variatiivsusest [$F(7, 370) = 3,35; p = 0,002; n = 378$].

5-HTTLPR genotüüp ja stressitekitavad elusündmused

Tabelis 4 on esitatud mitmeste regressioonanalüüside tulemused 5-HTTLPR genotüüpide ning stressitekitavate elusündmuste peamõjudest ja koosmõjudest neurootilisuse ennustamisel. 5-HTTLPR s/s genotüübil ei ilmnunud peamõjusid ega koosmõju stressitekitavate elusündmustega üheski mudelis. 5-HTTLPR s/l genotüüp ei ennustanud impulsiivsust ega neurootilisust, kuid sellel ilmnes peamõju ning koosmõju stressitekitavate elusündmustega buliimiale, mis aga korrektsiooni järgselt ei olnud statistiliselt olulised. 5-HTTLPR s/l genotüübi ja elusündmuste koosmõjud impulsiivsusele ja neurootilisusele ei olnud olulised. Mudelistest ilmnes ka stressitekitavate elusündmuste peamõju neurootilisusele, mis samuti ei olnud peale korrektsiooni oluline.

Neurootilisuse ennustamisel kirjeldas mudel $R^2_{adj} = 7,80\%$ neurootilisuse variatiivsusest [$F(5, 448) = 8,66; p < 0,001; n = 454$] ning impulsiivsuse ennustamisel $R^2_{adj} = 2,12\%$ impulsiivsuse variatiivsusest, ent ei olnud pärast korrektsiooni statistiliselt oluline [$F(5, 417) = 2,82; p = 0,016; n = 423$]. Buliimia ennustamisel kirjeldas mudel $R^2_{adj} = 4,58\%$ buliimia variatiivsusest [$F(5, 423) = 5,11; p < 0,001, n = 429$].

Tabel 4

5-HTTLPR genotüüp ja stressitekitavad elusündmused (SLE) ning nende koosmõjud neurootilisuse, impulsiivsuse ja buliimia sümptomite ennustajatena

	β	SE	t	p	99,8% CI
Neurootilisuse ennustamisel					
s/s genotüüp	0,10	0,14	0,68	0,497	[-0,31; 0,49]
s/l genotüüp	0,08	0,10	0,83	0,408	[-0,23; 0,38]
SLE	0,17	0,07	2,52	0,012	[-0,07; 0,45]
s/s x SLE	0,23	0,13	1,75	0,080	[-0,30; 0,61]
s/l x SLE	0,17	0,10	1,74	0,082	[-0,20; 0,50]
Impulsiivsuse ennustamisel					
s/s genotüüp	0,06	0,15	0,39	0,670	[-0,37; 0,48]
s/l genotüüp	0,14	0,10	1,30	0,193	[-0,19; 0,47]
SLE	0,08	0,08	1,10	0,270	[-0,14; 0,31]
s/s x SLE	0,12	0,14	0,85	0,394	[-0,28; 0,46]
s/l x SLE	0,14	0,11	1,27	0,205	[-0,17; 0,46]
Buliimia ennustamisel					
s/s genotüüp	-0,02	0,15	-0,16	0,874	[-0,39; 0,53]
s/l genotüüp	0,23	0,10	2,30	0,022	[-0,07; 0,54]
SLE	0,07	0,07	0,98	0,326	[-0,12; 0,32]
s/s x SLE	0,01	0,13	0,07	0,942	[-0,42; 0,62]
s/l x SLE	0,25	0,10	2,48	0,014	[-0,13; 0,62]

Perekeskkonna soojus 5-HTTLPR genotüübi ja stressitekitavate elusündmuste mõjude moderaatorina

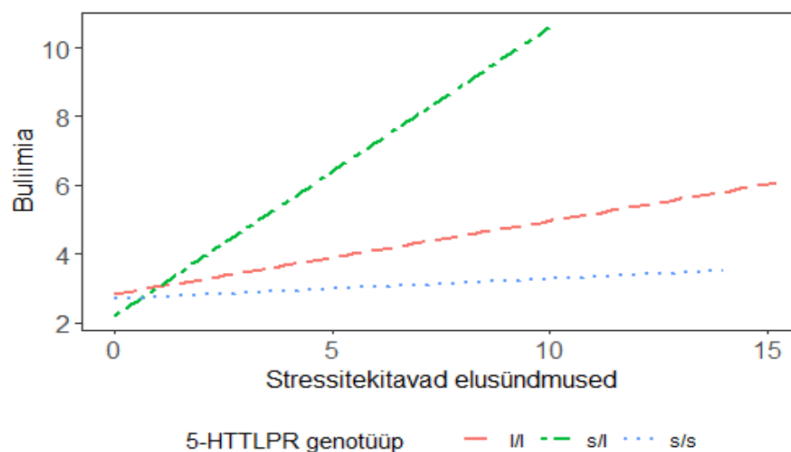
Tabelis 5 on esitatud mitmese regressioonanalüüsi tulemused 5-HTTLPR genotüübi, stressitekitavate elusündmuste ja perekeskkonna soojuse pea- ja koosmõjudest neurootilisusele, impulsiivsusele ja buliimia sümptomaatikale. 5-HTTLPR genotüüpidel ei ilmnenu olulisi peamõjusid neurootilisusele ega impulsiivsusele skooridele, kuid ilmnes s/l genotüübi peamõju buliimia skoorile, mis vastavalt töös kasutatud korrigeeritud olulisustasemele ei olnud siiski oluline. Stressitekitavatel elusündmustel ei ilmnenu peamõjusid üheski mudelis. Perekeskkonna soojusel ilmnenu peamõjud neurootilisusele ja buliimiale, millest korrigeerimise järgselt jäi statistiliselt oluliseks vaid esimene. 5-HTTLPR s/l genotüübi ja stressitekitavate elusündmuste koosmõju ei olnud oluline neurootilisuse ja impulsiivsuse ennustamisel, kuid oli oluline buliimia skoori ennustamisel. Nõlvade analüüs *simple slopes* meetodil paketiiga jtools (versioon 2.1.3; Long, 2020) näitas, et s/l genotüübiga uuritavatel ennustas stressitekitavate elusündmuste

kogemine oluliselt kõrgemat buliimia sümptomite kogemist ($\beta = 0,36$, $SE = 0,09$; $t = 4,19$, $p < 0,001$), teiste genotüüpide puhul ei olnud seos oluline ($p = 0,670$) (joonis 1). Samuti ilmnes 5-HTTLPR s/l genotüübil koosmõju soojusega buliimiale, mille puhul s/l genotüübiga inimeste seas ei ennustanud peresoojus erinevalt teistest genotüüpidest madalamat buliimiat. 5-HTTLPR genotüüpide, stressitekitavate elusündmuste ning soojuse kolmepoolsed koosmõjud ei olnud üheski mudelis olulised.

Neurootilisuse ennustamisel kirjeldas mudel $R^2_{adj} = 18,53\%$ neurootilisuse variatiivsusest [$F(11, 369) = 8,86$; $p < 0,001$; $n = 381$] ning impulsiivsuse ennustamisel $R^2_{adj} = 2,78\%$ impulsiivsuse variatiivsusest, ent ei olnud pärast korrigeerimist statistiliselt oluline [$F(11, 350) = 1,94$; $p = 0,034$; $n = 362$]. Buliimia ennustamisel kirjeldas mudel $R^2_{adj} = 5,82\%$ buliimia variatiivsusest [$F(11, 366) = 3,12$; $p < 0,001$; $n = 378$].

Joonis 1

Stressitekitavad elusündmused buliimia skoori ennustamisel vastavalt 5-HTTLPR genotüübile



TPH2 G-703T ja 5-HTTLPR genotüüpide koosmõju stressitekitavate elusündmustega

Tabelis 6 on esitatud mitmese regressioonanalüüsi tulemused TPH2 G-703T ja 5-HTTLPR polümorfismide koosmõjudest omavahel ning stressitekitavate elusündmuste ja peresektsiooni soojusega neurootilisuse, impulsiivsuse ja buliimia sümptomaatika ennustamisel. Mudelitest ei ilmnenud TPH2 G-703T mõjusid neurootilisusele, impulsiivsusele ega buliimiale. 5-HTTLPR

genotüüpidel puudusid peamõjud neurootilisusele ja buliimiale, kuid s/l genotüüp ilmnis impulsiivsuse ennustajana. Mõju ei olnud aga korrektsiooni järgselt oluline. Samuti ei ilmnenu TPH2 G-703T ning 5-HTTLPR genotüüpide koosmõjusid neurootilisusele, impulsiivsusele ega buliimiale. Ilmnis aga stressitekitavate elusündmuste peamõju neurootilisusele, mida 99,8% usalduspiirid ei kinnitanud. 5-HTTLPR s/l genotüübi ja stressitekitavate elusündmuste koosmõju ei ennustanud neurootilisust ega impulsiivsust, kuid ennustas kõrgemat buliimia skoori. Korrigeeritud p-väärtusele vastavalt ei olnud aga ka koosmõju buliimia ennustamisel oluline. Teised genotüübid ja genotüüpide ning keskkonafaktorite koosmõjud ei ilmnenu üheski mudelis olulistena.

Neurootilisuse ennustamisel kirjeldas mudel $R^2_{adj} = 7,86\%$ neurootilisuse variatiivsusest [$F(11, 442) = 4,51; p < 0,001; n = 454$]. Impulsiivsuse ennustamisel kirjeldas mudel $R^2_{adj} = 3,46\%$ impulsiivsuse variatiivsusest, ent ei olnud pärast korrektsiooni statistiliselt oluline [$F(11, 350) = 2,38; p = 0,007; n = 362$]. Buliimia skoori ennustamisel kirjeldas mudel $R^2_{adj} = 4,03\%$ variatiivsusest, kuid ei olnud korrektsiooni järgselt statistiliselt oluline [$F(11, 417) = 2,63; p = 0,003; n = 429$].

Perekeskkonna soojus genotüüpide ja stressitekitavate elusündmuste mõjude moderaatorina neurootilisuse, impulsiivsuse ja buliimia ennustamisel

Tabelis 7 on esitatud mitmese regressioonanalüüsi tulemused TPH2 G-703T ja 5-HTTLPR polümorfismide, stressitekitavate elusündmuste ja perekeskkonna soojuse pea- ja koosmõjudest neurootilisuse, impulsiivsuse ja buliimia ennustamisel. Mudelitest ilmnis soojuse peamõju madalama neurootilisuse ja impulsiivsuse ennustamisel, millest korrektsiooni järgselt oli oluline vaid esimene. Samuti ilmnis 5-HTTLPR s/l genotüübi mõju kõrgema impulsiivsuse ennustamisel ning s/l genotüübi koosmõju stressitekitavate elusündmustega buliimia ennustamisel, ent need mõjud ei olnud korrektsiooni järgselt statistiliselt olulised. Teiste genotüüpide peamõjud, genotüüpide omavahelised koosmõjud ja koosmõjud keskkonnateguritena ei ilmnenu olulistena.

Neurootilisuse ennustamisel kirjeldas mudel $R^2_{adj} = 18,88\%$ neurootilisuse variatiivsusest [$F(23, 357) = 4,85; p < 0,001; n = 381$] ning impulsiivsuse ennustamisel $R^2_{adj} = 3,44\%$ impulsiivsuse variatiivsusest, ent ei olnud statistiliselt oluline [$F(23, 338) = 1,56; p = 0,051; n = 362$]. Buliimia sümptomite ennustamisel kirjeldas mudel $R^2_{adj} = 6,59\%$ buliimia sümptomite variatiivsusest [$F(23, 354) = 2,16; p = 0,002; n = 378$].

Tabel 5

5-HTTLPR genotüüp, stressitekitavad elusündmused (SLE), perekeskonna soojus (soojus) ning nende koosmõjud neurootilisuse, impulsiivsuse ja buliimia skooride ennustajatena

	Neurootilisuse ennustamisel					Impulsiivsuse ennustamisel					Buliimia ennustamisel				
	β	SE	t	p	99,8% CI	β	SE	t	p	99,8% CI	β	SE	t	p	99,8% CI
s/s genotüüp	0,04	0,15	0,30	0,765	[-0,36; 0,48]	0,01	0,16	0,06	0,952	[-0,49; 0,47]	-0,02	0,16	-0,10	0,924	[-0,44; 0,75]
s/l genotüüp	0,14	0,11	1,30	0,196	[-0,20; 0,49]	0,16	0,12	1,34	0,181	[-0,21; 0,51]	0,22	0,11	2,00	0,046	[-0,10; 0,58]
SLE	0,07	0,07	0,897	0,370	[-0,16; 0,32]	0,08	0,08	1,01	0,316	[-0,14; 0,34]	-0,05	0,08	0,31	0,529	[-0,25; 0,18]
Soojus	-0,34	0,07	-4,67	<0,001	[-0,57; -0,08]	-0,14	0,08	-1,72	0,087	[-0,40; 0,12]	-0,21	0,08	-2,72	0,007	[-0,47; 0,01]
Soojus x SLE	-0,06	0,05	1,22	0,223	[-0,28; 0,17]	0,08	0,08	0,96	0,338	[-0,21; 0,33]	-0,04	0,05	-0,89	0,851	[-0,16; 0,23]
s/s x SLE	0,19	0,15	1,28	0,201	[-0,38; 0,59]	0,03	0,16	0,20	0,841	[-0,47; 0,52]	0,15	0,15	0,99	0,325	[-0,27; 0,92]
s/s x soojus	0,03	0,17	0,16	0,875	[-0,56; 0,42]	0,10	0,18	0,52	0,604	[-0,41; 0,56]	-0,03	0,17	-0,19	0,851	[-0,74; 0,47]
s/l x SLE	0,16	0,11	1,44	0,151	[-0,21; 0,52]	0,10	0,12	0,84	0,402	[-0,21; 0,33]	0,39	0,11	3,42	0,001	[0,02; 0,77]
s/l x soojus	-0,03	0,11	-0,22	0,823	[-0,37; 0,32]	-0,01	0,12	-0,09	0,930	[-0,39; 0,34]	0,24	0,12	2,05	0,041	[-0,12; 0,59]
s/s x soojus x SLE	-0,16	0,15	-1,11	0,268	[-0,75; 0,39]	-0,16	0,17	-0,91	0,366	[-0,71; 0,50]	0,15	0,15	1,00	0,320	[-0,44; 0,74]
s/l x soojus x SLE	0,11	0,09	1,16	0,248	[-0,22; 0,43]	-0,08	0,12	-0,67	0,503	[-0,42; 0,29]	0,12	0,10	1,22	0,225	[-0,35; 0,54]

Tabel 6

TPH2 G-703T ja 5-HTTLPR genotüübid, stressitekitavad elusündmused (SLE) ning nende koosmõjud neurootilisuse, impulsiivsuse ja buliimia skooride ennustamisel

	Neurootilisuse ennustamisel					Impulsiivsuse ennustamisel					Buliimia ennustamisel				
	β	SE	t	p	99,8% CI	β	SE	t	p	99,8% CI	β	SE	t	p	99,8% CI
TPH2 T-alleel	0,01	0,14	0,07	0,948	[-0,41; 0,42]	-0,06	0,15	-0,42	0,672	[-0,52; 0,40]	0,045	0,15	0,33	0,743	[-0,34; 0,45]
5-HTTLPR s/s	-0,08	0,19	-0,40	0,691	[-0,58; 0,41]	0,12	0,20	0,60	0,551	[-0,45; 0,73]	-0,20	0,20	-1,01	0,313	[-0,61; 0,37]
5-HTTLPR s/l	0,11	0,13	0,82	0,412	[-0,30; 0,50]	0,29	0,14	2,12	0,035	[-0,17; 0,73]	0,26	0,13	1,94	0,054	[-0,16; 0,68]
SLE	0,25	0,08	3,03	0,002	[-0,07; 0,57]	0,02	0,09	0,22	0,823	[-0,29; 0,34]	0,06	0,08	0,79	0,428	[-0,20; 0,36]
T-alleel x s/s	0,43	0,29	0,149	0,137	[-0,30; 1,22]	-0,15	0,31	-0,49	0,625	[-1,06; 0,73]	0,39	0,30	1,28	0,201	[-0,39; 1,56]
T-alleel x s/l	-0,03	0,20	-0,16	0,876	[-0,62; 0,58]	-0,38	0,21	-1,84	0,067	[-1,01; 0,27]	-0,07	0,20	-0,32	0,748	[-0,67; 0,57]
T-alleel x SLE	-0,25	0,15	-1,67	0,096	[-0,71; 0,25]	0,18	0,16	1,10	0,272	[-0,29; 0,62]	0,05	0,15	0,31	0,758	[-0,45; 0,47]
s/s x SLE	0,17	0,17	0,99	0,322	[-0,53; 0,66]	0,15	0,21	0,83	0,406	[-0,45; 0,65]	0,13	0,18	0,74	0,458	[-0,37; 1,20]
s/l x SLE	0,13	0,12	1,08	0,280	[-0,30; 0,55]	0,21	0,14	1,56	0,121	[-0,22; 0,64]	0,27	0,13	2,12	0,035	[-0,23; 0,81]
T-alleel x s/s x SLE	0,25	0,27	0,92	0,359	[-0,64; 1,11]	-0,12	0,28	-0,43	0,664	[-1,24; 0,90]	-0,26	0,28	-0,95	0,341	[-1,52; 0,72]
T-alleel x s/l x SLE	0,15	0,21	0,74	0,459	[-0,54; 0,85]	-0,18	0,22	-0,82	0,410	[-0,83; 0,51]	-0,06	0,21	-0,29	0,772	[-0,79; 0,72]

Tabel 7

TPH2 G-703T ja 5-HTTLPR genotüübid, stressitekitavad elusündmused (SLE), perekeskonna soojus (soojus) ning nende koosmõjud neurootilisuse, impulsiivsuse ja buliimia skooride ennustamisel

	Neurootilisuse ennustamisel					Impulsiivsuse ennustamisel					Buliimia ennustamisel				
	β	SE	t	p	99,8% CI	β	SE	t	p	99,8% CI	β	SE	t	p	99,8% CI
T	-0,09	0,16	-0,53	0,595	[-0,50; 0,36]	-0,04	0,18	-0,20	0,839	[-0,63; 0,46]	-0,02	0,17	-0,12	0,904	[-0,47; 0,51]
s/s	-0,16	0,19	-0,86	0,393	[-0,69; 0,44]	0,10	0,22	0,46	0,646	[-0,53; 0,79]	-0,23	0,20	-1,13	0,258	[-0,69; 0,37]
s/l	0,15	0,14	1,07	0,286	[-0,33; 0,65]	0,34	0,16	2,12	0,035	[-0,16; 0,82]	-0,16	0,15	-1,07	0,285	[-0,28; 0,65]
SLE	0,14	0,09	1,62	0,106	[-0,18; 0,46]	0,01	0,10	0,05	0,960	[-0,33; 0,28]	-0,05	0,09	-0,56	0,577	[-0,17; 0,44]
Soojus	-0,43	0,10	-4,35	<0,001	[-0,75; -0,03]	-0,25	0,11	-2,16	0,031	[-0,64; 0,13]	-0,17	0,10	-1,62	0,105	[-0,61; 0,13]
T x s/s	0,61	0,32	1,92	0,055	[-0,35; 2,05]	-0,28	0,35	-0,79	0,432	[-1,54; 1,21]	0,60	0,33	1,82	0,070	[-0,35; 2,05]
T x s/l	0,05	0,22	0,22	0,286	[-0,63; 0,79]	-0,45	0,24	1,86	0,064	[-1,10; 0,31]	0,11	0,23	0,48	0,629	[-0,63; 0,79]
T x SLE	-0,26	0,17	1,52	0,130	[-0,69; 0,23]	0,28	0,19	1,49	0,138	[-0,24; 0,76]	-0,01	0,18	-0,01	0,995	[-0,69; 0,23]
T x soojus	0,14	0,16	0,86	0,390	[-0,39; 0,58]	0,26	0,18	1,49	0,138	[-0,30; 0,84]	-0,03	0,17	-0,18	0,857	[-0,39; 0,58]
s/s x SLE	0,20	0,18	1,13	0,259	[-0,61; 0,78]	0,07	0,19	0,34	0,734	[-0,48; 0,98]	0,25	0,18	1,37	0,173	[-0,61; 0,78]
s/s x soojus	-0,09	0,23	-0,40	0,687	[-0,92; 0,71]	0,22	0,26	0,88	0,380	[-0,87; 0,99]	0,19	0,24	0,79	0,432	[-0,92; 0,71]
s/l x SLE	0,11	0,14	0,77	0,444	[-0,33; 0,60]	0,22	0,15	1,42	0,155	[-0,26; 0,67]	0,28	0,15	1,95	0,042	[-0,33; 0,60]
s/l x soojus	-0,02	0,15	-0,10	0,920	[-0,52; 0,44]	0,11	0,16	0,66	0,511	[-0,37; 0,60]	0,08	0,15	0,52	0,601	[-0,52; 0,44]
SLE x soojus	-0,01	0,05	-0,24	0,814	[-0,32; 0,24]	0,12	0,10	1,26	0,210	[-0,26; 0,43]	-0,07	0,05	-1,22	0,223	[-0,32; 0,24]
T x s/s x SLE	0,28	0,35	0,52	0,421	[-1,11; 1,43]	-0,20	0,38	-0,53	0,598	[-1,65; 1,76]	-0,25	0,36	-0,68	0,495	[-1,11; 1,43]
T x s/s x soojus	0,18	0,35	0,52	0,605	[-1,45; 1,21]	-0,26	0,38	-0,68	0,498	[-1,52; 1,44]	-0,68	0,36	-1,88	0,062	[-1,45; 1,21]
T x s/l x SLE	0,19	0,23	0,83	0,410	[-0,58; 0,43]	-0,33	0,26	-1,29	0,199	[-0,97; 0,38]	0,21	0,25	0,86	0,394	[-0,58; 0,43]
T x s/l x soojus	0,09	0,23	0,37	0,712	[-0,62; 0,83]	-0,35	0,26	-1,38	0,170	[-1,10; 0,42]	0,33	0,25	1,36	0,176	[-0,62; 0,83]
T x SLE x soojus	-0,11	0,16	-0,70	0,484	[-0,57; 0,43]	-0,01	0,19	-0,08	0,940	[-0,53; 0,58]	0,18	0,17	1,07	0,286	[-0,57; 0,43]
s/s x SLE x soojus	-0,37	0,21	-1,74	0,082	[-1,17; 0,90]	-0,25	0,24	-1,04	0,301	[-1,36; 0,81]	0,12	0,22	0,53	0,594	[-1,17; 0,90]
s/l x SLE x soojus	0,11	0,11	0,99	0,323	[-0,27; 0,52]	-0,33	0,26	-0,06	0,953	[-0,41; 0,41]	0,08	0,12	0,71	0,481	[-0,27; 0,52]
T x s/s x SLE x soojus	0,52	0,37	1,43	0,153	[-1,68; 1,64]	0,06	0,40	0,14	0,892	[-1,59; 2,50]	0,02	0,38	0,05	0,957	[-1,68; 1,64]
T x s/l x SLE x soojus	0,01	0,24	0,06	0,956	[-0,68; 0,74]	-0,26	0,27	-0,97	0,332	[-0,95; 0,56]	0,01	0,15	0,04	0,969	[-0,68; 0,74]

Märkus. T – TPH2 G-703T T-alleeli kandlus; s/s – 5-HTTLPR s/s genotüüp; s/l – 5-HTTLPR s/l genotüüp.

Neurootilisus, impulsiivsus ja kõhnuseihalus buliimia sümptomite ennustajatena

Tabelis 8 on esitatud mitmese regressioonanalüüsi tulemused neurootilisuse, impulsiivsuse ja kõhnuseihaluse peamõjudest ja koosmõjudest buliimia sümptomaatikale.

Tabel 8

Neurootilisus, impulsiivsus ja kõhnuseihalus buliimia skoori ennustamisel

	β	SE	t	p	99,8% CI
Neurootilisus	0,15	0,04	3,90	<0,001	[0,03; 0,27]
Impulsiivsus	0,07	0,04	1,78	0,0763	[-0,03; 0,18]
Kõhnuseihalus	0,61	0,04	15,75	<0,001	[0,46; 0,76]
Neurootilisus x impulsiivsus	-0,03	0,04	-0,87	0,384	[-0,13; 0,06]
Neurootilisus x kõhnuseihalus	0,06	0,04	1,44	0,149	[-0,12; 0,21]
Kõhnuseihalus x neurootilisus	0,02	0,04	0,61	0,543	[-0,13; 0,18]
Neurootilisus x impulsiivsus x kõhnuseihalus	-0,03	0,03	-0,97	0,331	[-0,18; 0,10]

Mudel kirjeldas $R^2_{adj} = 45,66\%$ buliimia sümptomaatika variatiivsusest ning oli statistiliselt oluline [$F(7, 435) = 54,06; p < 0,001; n = 443$]. Oluliste prediktoritena ilmesid neurootilisuse ja kõhnuseihaluse peamõjud, mis ennustasid kõrgemat buliimia sümptomaatikat. Impulsiivsuse peamõju ning muutujate koosmõjud ei olnud statistiliselt olulised buliimia sümptomaatika ennustamisel.

Arutelu

Töö eesmärgiks oli uurida TPH2 G-703T T-alleeli, 5-HTTLPR s-alleeli ning stressitekitavate elusündmuste koosmõju impulsiivsusele ja neurootilisusele kui söömishäire riskiteguritele ning omakorda nende mõju buliimia sümptomaatikale, võttes arvesse kõhnuseihalust kui võimalikku moderaatorit. Samuti oli eesmärgiks uurida, kuidas need seosed muutuvad vastavalt perekeskonna soojusele, mida peetakse kaitsefaktoriks stressitekitavate sündmuste negatiivse mõju eest (Miller-Graff jt, 2016) ning seostatakse kõrgema vaimse heaoluga (Moran jt, 2018).

Esimeseks hüpoteesiks oli, et TPH2 G-703T T-alleel ennustab koosmõjus stressitekitavate elusündmustega kõrgemat neurootilisust ja impulsiivsust 18. eluaastal. Analüüsides ilmnes, et T-alleelil ei ilmnenu selles valimis Bonferroni korrigeerimisega olulisi peamõjusid ega koosmõjusid stressitekitavate elusündmustega impulsiivsusele, neurootilisusele ega ka otsemõjusid buliimia

sümptomitele. Impulsiivsuse ennustamisel ilmnes seos, kus T-alleeli kandmine ennustas madalamat impulsiivsust, mis sarnaneb varasemalt raporteeritud Laas jt (2017) tulemustele, ent korrektsiooniga ei olnud mõju oluline. Seega ei saanud esimene hüpotees kinnitust. Stressitekitavatel elusündmustel ilmnes aga mitmes mudelis peamõju neurootilisusele, mis ühtib varasemate leidudega (Uliaszek jt, 2010). Varasemad uurimused on leidnud T-alleeli ja stressitekitavate elusündmuste koosmõjusid meeleoluhäiretele (Liu jt, 2020; Mandelli jt, 2012), mis on olulisel määral seotud neurootilisusega (Kotov jt, 2010) ning samuti on leitud T-alleeli puhul kognitiivse kontrolli alanemist (Reuter jt, 2007; Strobel jt, 2007), mida võib seostada impulsiivsusega kui konstruktiga, mis kirjeldab suutmatust impulsse pidurdada (Moeller jt, 2001). Leitud on ka T-alleeli peamõjusid meeleoluhäirete sümptomaatikale (Gao jt, 2012). Seega lähevad antud töö tulemused vastuollu mitmete varasemate leidudega.

Liu jt (2020) ning Mandelli jt (2012) uurimused, mis leidsid TPH2 G-703T polümorfismi ja elu jooksul kogetud stressi koosmõju meeleoluhäiretele vahel, leidsid olulise interaktsiooni T/T genotüübiga inimeste seas. Samuti leidsid Osinsky jt (2009) kognitiivse töötuse eripärasid T/T homosügootide seas. Antud uurimuses aga kombineeriti G/T ja T/T genotüübid T/T genotüübiga inimeste vähese arvu tõttu valimis üldiseks T-alleeli kandjate kategooriaks, mis võis T/T genotüübiga esinevaid pea- ja koosmõjusid maskeerida. Siiski on varasemalt leitud ka T-alleeli kandjate seas seoseid negatiivse emotsionaalsuse (Gao jt, 2012) ning kognitiivse töötuse häirimisega (Strobel jt, 2007). Võimalikuks põhjuseks, miks käesolevas töös mõjusid ei leitud, võib olla töö suhteliselt väike valim ning võimsus kandidaatgeenide mõjude uurimiseks, mistõttu ei pruugi läbiviidud analüüsid võimaldada väikeste efektide leidmist. Seega võiks aidata tulemuste usaldusväärsust tõsta mõjude kontrollimine suuremal valimil.

Teine hüpotees, et 5-HTTLPR s-alleel koosmõjus stressitekitavate elusündmustega ennustab kõrgemat neurootilisust ja impulsiivsust 18. eluaastal, ei saanud samuti kinnitust. 5-HTTLPR s/s ega s/l genotüüpidel ei ilmnenu antud töös kasutatud korrektsiooniga olulisi peamõjusid ega koosmõjusid stressitekitavate elusündmustega impulsiivsusele ega neurootilisusele. Varasemalt on leitud nii 5-HTTLPR s-alleeli kandluse peamõjusid emotsionaalsele reaktiivsusele ja tähelepanukaldele negatiivsetele stiimulitele (Beevers jt, 2011; Gyurak jt, 2013; Hariri jt, 2005), kui ka koosmõjusid stressitekitavate elusündmustega depressiivsusele (Caspi jt, 2003; Juhasz jt, 2015), mida võib seostada neurootilisusega kui kalduvusega negatiivsesse emotsionaalsesse

seisundisse sattumiseks (Costa ja McCrae, 1992). Juhasz jt (2015) leidsid aga uurimuses s/s genotüübi koosmõju depressiivsusele hiljuti kogetud elusündmustega, kuid mitte lapsepõlves kogetud sündmustega. Ka Caspi jt (2003) uurimuses ilmnis s-alleeli kandluse interaktsioon hiljuti kogetud sündmustega. Käesolevas uurimuses kasutati stressitekitavate elusündmuste mõõtmiseks kumulatiivselt kogetud sündmusi kuni 15. eluaastani, sest varasemalt kogetud sündmused võivad mõjutada arengut suuremal määral (Leconjou jt, 2013; Smith ja Pollak, 2020), kuid see võib olla üheks võimalikuks põhjuseks, miks käesolevas uurimuses s-alleeli kandvate genotüüpide ja stressitekitavate sündmuste interaktsiooni ei ilmnenu. Samuti kasutati stressitekitavatest elusündmustest koondskoori, samas kui on võimalik, et erinevat tüüpi sündmused võivad olla erinevate väljundite seisukohast spetsiifilise olulisusega (nt Caslini jt, 2016; Rozenblat jt, 2017). Samuti võis efektide leidmist takistada juba varasemalt mainitud madal võimsus.

Mudelid, mis sisaldasid 5-HTTLPR s-alleeli kandvaid genotüüpe, stressitekitavaid elusündmuseid, perekeskonna soojust ning muutujate iga taseme koosmõjusid, ilmnis aga oluline interaktsioon 5-HTTLPR s/l genotüübi ja stressitekitavate elusündmuste vahel buliimia sümptomite otsesel ennustamisel. Mudelites ilma TPH2 G-703T genotüüpideta ilmnisid ka s/l genotüübi peamõjud buliimiale, ent korrektsiooniga ei olnud need statistiliselt olulised. 5-HTTLPR s-alleeli seost buliimia sümptomitega koosmõjus stressitekitavate elusündmustega on varasemalt järjepidevalt näidatud (Rozenblat jt, 2017). Mudelites, mis ei sisaldanud soojust või mis sisaldasid lisaks mõlemale keskkonnategurile ka TPH2 T-alleeli, ei olnud koosmõju oluline lähtudes töös kasutatud olulisustasemest. Tulemuste erinevust mudelite vahel võib selgitada erinevate prediktorite mõjude kontrollitus vastavalt mudelile. Samuti ei ilmnenu käesolevas töös s/s genotüübi ja stressitekitavate elusündmuste koosmõju buliimiale. Varasemalt on uurimused, mis on s/s ja s/l genotüüpe eristanud, leidnud koosmõjusid s/s genotüübi ja stressitekitavate elusündmuste vahel ka juhul, kui s/l genotüüp ning elusündmused ei interakteeru (Juhasz jt, 2015; Miller jt, 2013). 5-HTTLPR s/s genotüübi ja stressitekitavate elusündmuste mõju puudumist antud valimil võib selgitada s/s genotüübiga inimeste suhteliselt väiksem hulk valimis.

Kolmas hüpotees, et TPH2 G-703T T-alleeli ning 5-HTTLPR s-alleeli kandvate genotüüpide vahel esineb kolmepoolne koosmõju stressitekitavate elusündmustega, mis ennustab kõrgemat impulsiivsust ja neurootilisust, kui kumbki alleel üksi stressitekitavate elusündmustega

koosmõjus, ei saanud samuti kinnitust. TPH2 G-703T T-alleel ning 5-HTTLPR genotüüpide vahel ei ilmnenud koosmõju omavahel ega kolmepoolset koosmõju elusündmustega üheski mudelis.

Varasemalt on näidatud TPH2 T-alleeli ja 5-HTTLPR s-alleeli kandjate hulgas ulatuslikumaid reaktsioone emotsionaalsetele stiimulitele (Canli jt, 2007; Herrmann jt, 2007), mistõttu eeldati koosmõju stressitekitavate elusündmustega neurootilisusele ja impulsiivsusele. Canli jt (2007) ja Herrmanni jt (2007) uurimused keskendusid aga vaid emotsionaalse töötluse neuraalsetele korrelaatidele ning ei kaasanud püsivate omaduste ega käitumusliku väljenduse mõõtmeid. Samuti uurisid nad reaktiivsust laboratoorses keskkonnas emotsionaalse sisuga stiimulitele ning mitte elukogemustele, seega ei pruugi käsitletud protsessid olla omavahel võrreldavad.

Neljas hüpotees, mille järgi TPH2 G-703T T-alleeli ning 5-HTTLPR s-alleeli kandvate genotüüpide kahe- ja kolmepoolsed koosmõjud stressitekitavate elusündmustega on olulised vaid vähese peresoojuse juures, ei saanud samuti kinnitust. Genotüüpidel ei ilmnenud käesolevas töös kasutatud korrektsiooniga olulisi koosmõjusid omavahel, stressitekitavate elusündmustega ega soojusega, samuti ei ilmnenud stressitekitavate elusündmuste ja peresoojuse interaktsioone. Ühest mudelist ilmnes TPH2 G-703T T-alleeli koosmõju stressitekitavate elusündmuste ja soojusega buliimia sümptomite ennustamisel, kuid korrektsiooni järgselt ei olnud mõju oluline. Soojusel ilmnes aga läbivalt oluline peamõju madalama neurootilisuse ennustamisel, mis on kooskõlas varasemate leidudega perekeskonna soojuse seostest kõrgema emotsionaalse heaoluga (Alegre jt, 2019; Ju jt, 2020).

Ainsas mudelis, kus ilmnes genotüübi ja stressitekitavate elusündmuste interaktsioon, mis oli antud töös kasutatud korrektsiooniga oluline – 5-HTTLPR s/l genotüübi ning elusündmuste interaktsioon buliimia sümptomite ennustamisel – ei ilmnenud koosmõju peresoojusega. Varasemalt on näidatud 5-HTTLPR s-alleeli erinevat mõju meeleoluhäirete riskile vastavalt keskkonna soojusele, kus toetava keskkonna korral käitub s-alleel meeleoluhäirete riski suhtes kaitsealleelina ning stressirohke keskkonna korral riskialleelina, ent uurimuses käsitleti varase kasvukeskkonna soojust (Way ja Taylor, 2010). Ka Krug jt (2016), kes leidsid, et perekeskonna madal soojus on oluline buliimia riskitegur, käsitlesid perekeskonda 13-14 eluaastal, ning Miller-Graff jt (2016), kes leidsid perekeskonna soojuse kaitsva mõju traumasündmuste kogemisele, hindasid perekeskonda retrospektiivselt lapsepõlvele tagasivaadates. Antud uurimuses hinnati perekeskonda 18. eluaastal. Kuna varasem keskkond võib arengu kujundamisel suuremat rolli

mängida (Smith ja Pollak, 2020), võib see selgitada perekeskkonna soojuse mõju puudumist genotüüpide ja söömishäire ning selle riskifaktorite vahelisele suhtele käesolevas töös. Samuti on võimalik, et soojuse kaitsva mõju avaldumiseks traumakogemuste puhul on oluline soojus traumakogemuse vahetus ajalises läheduses, ning noorukite tajuga oma perekeskkonna soojusest muutub vanusega oluliselt (De Goede jt, 2009), mistõttu ei pruugi 18. eluaastal mõõdetud perekeskkond peegeldada nooruki tajuga perekeskkonnast varasemalt.

Viiendaks hüpoteesiks oli, et genotüüpide ja keskkonnategurite koosmõjusid buliimia sümptomaatikale vahendavad neurootilisus ja impulsiivsus koosmõjus kõhnuseihalusega. Kuna ei ilmnenu genotüüpide ja keskkonnafaktorite koosmõjusid impulsiivsusele ja neurootilisusele, vahendust ei testitud. Siiski regressioonmudel, mis sisaldas nimetatud muutujaid ja nende koosmõjusid, ilmnenu oluliste buliimia sümptomaatika ennustajatena vaid kõhnuseihaluse ning neurootilisuse peamõjud ning muutujate vahel koosmõjusid ei ilmnenu. Impulsiivsust on varasemalt välja toodud kui olulist BN sümptomaatika mõjutajat (Waxman jt, 2009). Impulsiivsuse mõõtmiseks kasutati antud töös düsfunktsionaalset impulsiivsust, mis kirjeldab eelkõige mõtlematust ja planeerimatust, mis toob kaasa negatiivseid tagajärgi (Dickman, 1990). Samas võivad söömishäirete seisukohast olla impulsiivsuse tahkudest olulised muuhulgas negatiivne tungivus ja elamustejanu (Lavender ja Mitchell, 2015), mistõttu on võimalik, et mõni teine impulsiivsuse tahk, mida käesolevas töös ei käsitletud, võiks olla BN sümptomaatika seisukohast olulisem. Samuti on Stice jt (2011) varasemalt näidanud negatiivse afektiivsuse ja kõhnuseihaluse koosmõju söömishäire sümptomaatikale, ehkki selles uurimuses oli oluline kolmepoolne koosmõju kehaga rahulolematusega, mida käesolevas töös ei käsitletud. Oluline on ka välja tuua, et käesolevas uurimuses kasutati neurootilisuse, impulsiivsuse ja kõhnuseihaluse ning buliimia sümptomaatika vaheliste seoste uurimiseks läbilõikelist disaini, mis ei võimalda määrata seoste suundasid, ning kuna kõhnuseihalus on oluliseks buliimia sümptomaatika osaks (APA, 2013), võib selle tugev seos buliimia sümptomaatikaga väljendada lihtsalt seda laadi häirunud söömiskäitumisele omaseid hoiakuid.

Käesolev töö panustab buliimia sümptomaatika geneetilise tagapõhja ning keskkonnafaktorite vaheliste koosmõjude mõistmisesse söömishäire riskiteguritele ja häirunud söömiskäitumisele. Uurimuse tugevuseks on ka kaitsefaktorite kaasamine perekeskkonna soojuse näol. Uurimisel on aga mitmeid olulisi piiranguid, lisaks varasemalt välja toodud madalale võimsusele, läbilõikelisele

disainile ning keskkonnafaktorite mõõtmise ajastusele, kasutati töös konservatiivset korrigeerimist, et madaldada mitmiktestimisest lähtuvat võimalust valepositiivseks leiuks, kuid mis võib aga omakorda veelgi II tüüpi vea tõenäosust suurendada (nt Narum, 2006). Siiski võib harv korrigeerimine mitmiktestimise suhtes olla üheks põhjuseks kandidaatgeenide uuringute madalale replitseeritavusele (Okbay ja Rietveld, 2015). Samuti kasutati töös piiratud muutujate komplekti, mis ei pruugi anda head ülevaadet buliimia sümptomaatika kui kompleksse ning mitmete riskitegurite koosmõjust lähtuva sündroomi väljakujunemisest. Edasised uurimused võiksid käsitleda TPH2 G-703T ning 5-HTTLPR polümorfismide koosmõjusid spetsiifilist tüüpi elusündmustega ning uurida koosmõjusid nii varasema elu sündmuste ja perekeskonnaga kui ka vahetult kogetud keskkonnateguritega. Samuti võiks genotüüpide koosmõju, kus on kirjeldatud tugevamat emotsionaalset reaktiivsust (Canli jt, 2007; Herrmann jt, 2007), uurida mõne teise afektiivse töötlusega seotud konstruktiga, näiteks afekti intensiivsusega.

Viited

- Alegre, A., & Benson, M. J. (2010). Parental behaviors and adolescent adjustment: Mediation via adolescent trait emotional intelligence. *Individual Differences Research*, 8(2), 83–96.
- American Psychiatric Association (APA). (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed)*. Arlington, VA: APA.
- Ágh, T., Kovács, G., Supina, D., Pawaskar, M., Herman, B.K., Vokó, Z., & Sheehan, D.V. (2016). *Eating and Weight Disorders*, 21(3), 353-364.
- Akkermann, K., Kaasik, K., Kiive, E., Nordquist, N., Orelund, L., & Harro, J. (2012). The impact of adverse life events and the serotonin transporter gene promoter polymorphism on the development of eating disorder symptoms. *Journal of psychiatric research*, 46(1), 38–43.
- Anderson, I.M., Parry-Billings, M., Newsholme, E.A., Fairburn, C.G., & Cowen, P.J. (1990). Dieting reduces plasma tryptophan and alters brain 5-HT function in women. *Psychological Medicine*, 20, 785–91.
- Baiano, M., Salvo, P., Righetti, P., Cereser, L., Baldissera, E., Camponogara, I., & Balestrieri, M. (2014). Exploring health-related quality of life in eating disorders by a cross-sectional study and a comprehensive review. *BMC psychiatry*, 14, 165.
- Bailer, U. F., & Kaye, W. H. (2011). Serotonin: imaging findings in eating disorders. *Current topics in behavioral neurosciences*, 6, 59–79.
- Beevers, C.G., Marti, C.N., Lee, H.-J., Stote, D.L., Ferrell, R.E., Hariri, A.R., & Telch, M.J. (2011). Associations between serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism and gaze bias for emotional information. *Journal of Abnormal Psychology*, 120(1), 187–197.
- Bergin, J.L. & Wade, T.D. (2012), A cross-sectional analysis of the cognitive model of bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 45, 776-786.
- Blundell, J.E. (1986). Serotonin manipulations and the structure of feeding behaviour. *Appetite*, 7(S), 39-56.

- Boomsma, D. I., Helmer, Q., Nieuwboer, H. A., Hottenga, J. J., de Moor, M. H., van den Berg, S. M., Davies, G. E., Vink, J. M., Schouten, M. J., Dolan, C. V., Willemsen, G., Bartels, M., van Beijsterveldt, T., Ligthart, L., & de Geus, E. J. (2018). An Extended Twin-Pedigree Study of Neuroticism in the Netherlands Twin Register. *Behavior genetics*, *48*(1), 1–11.
- Bratko, D., Butković, A., & Bosnjak, M. (2013). Twin Study of Impulsive Buying and its Overlap with Personality. *Journal of Individual Differences*, *34*(1), 8.
- Brockmeyer, T., Skunde, M., Wu, M., Bresslein, E., Rudofsky, G., Herzog, W., & Friedrich, H.C. (2014). Difficulties in emotion regulation across the spectrum of eating disorders. *Comprehensive psychiatry*, *55*(3), 565-571.
- Brown, S. M., Peet, E., Manuck, S. B., Williamson, D. E., Dahl, R. E., Ferrell, R. E., & Hariri, A. R. (2005). A regulatory variant of the human tryptophan hydroxylase-2 gene biases amygdala reactivity. *Molecular Psychiatry*, *10*(9), 805-805.
- Calati, R., De Ronchi, D., Bellini, M., & Serretti, A. (2011). The 5-HTTLPR polymorphism and eating disorders: a meta-analysis. *The International journal of eating disorders*, *44*(3), 191–199.
- Canli, T., Congdon, E., Todd Constable, R., & Lesch, K. P. (2008). Additive effects of serotonin transporter and tryptophan hydroxylase-2 gene variation on neural correlates of affective processing. *Biological psychology*, *79*(1), 118–125.
- Canli, T., & Lesch, K.-P. (2007). Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nature Neuroscience*, *10*(9), 1103–1109.
- Carver, C. S., Johnson, S. L., & Joormann, J. (2008). Serotonergic function, two-mode models of self-regulation, and vulnerability to depression: what depression has in common with impulsive aggression. *Psychological bulletin*, *134*(6), 912–943. doi: 10.1037/a0013740
- Caslini, M., Bartoli, F., Crocamo, C., Dakanalis, A., Clerici, M., & Carrà, G. (2016). Disentangling the Association Between Child Abuse and Eating Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosomatic medicine*, *78*(1), 79–90.

- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, *301*, 386–389.
- Chaouloff, F., Berton, O., & Mormède, P. (1999). Serotonin and stress. *Neuropsychopharmacology*, *21*(2S), 28S–32S.
- Chen G.- L., Vallender, E.J., & Miller, G.M. (2008). Functional characterization of the human TPH2 5' regulatory region: untranslated region and polymorphisms modulate gene expression in vitro. *Human genetics*, *122*, 645–657.
- Chernyak, Y., & Lowe, M. R. (2010). Motivations for dieting: Drive for thinness is different from drive for objective thinness. *Journal of Abnormal Psychology*, *119*(2), 276–281.
- Costa, P. T., & McCrae, R. R. (1992). *Revised NEO Personality Inventory (NEO PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI) professional manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Crosby, R. D., Wonderlich, S. A., Engel, S. G., Simonich, H., Smyth, J., & Mitchell, J. E. (2009). Daily mood patterns and bulimic behaviors in the natural environment. *Behaviour research and therapy*, *47*(3), 181–188.
- De Goede, I. H., Branje, S. J., & Meeus, W. H. (2009). Developmental changes in adolescents' perceptions of relationships with their parents. *Journal of youth and adolescence*, *38*(1), 75–88.
- Dickman, S. (1990). Functional and dysfunctional impulsivity: personality and cognitive correlates. *Journal of Personality and Social Psychology*, *58*, 95–102
- Eisenberg, N., Zhou, Q., Spinrad, T. L., Valiente, C., Fabes, R. A., & Liew, J. (2005). Relations among positive parenting, children's effortful control, and externalizing problems: a three-wave longitudinal study. *Child development*, *76*(5), 1055–1071.
- Espeset, E., Gulliksen, K., Nordbø, R., Skårderud, F., & Holte, A. (2012). The Link Between Negative Emotions and Eating Disorder Behaviour in Patients with Anorexia Nervosa. *European Eating Disorders Review*, *20*(6), 451-460.

- Etkin, R. G., Koss, K. J., Cummings, E. M., & Davies, P. T. (2014). The differential impact of parental warmth on externalizing problems among triangulated adolescents. *The Journal of genetic psychology, 175*(1-2), 118–133.
- Forssman, L., Peltola, M. J., Yrttiaho, S., Puura, K., Mononen, N., Lehtimäki, T., & Leppänen, J. M. (2014). Regulatory variant of the TPH2 gene and early life stress are associated with heightened attention to social signals of fear in infants. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines, 55*(7), 793–801. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12181>
- Furmark, T., Marteinsdottir, I., Frick, A., Heurling, K., Tillfors, M., Appel, L., ... & Fredrikson, M. (2016). Serotonin synthesis rate and the tryptophan hydroxylase-2: G-703T polymorphism in social anxiety disorder. *Journal of Psychopharmacology, 30*(10), 1028–1035.
- Galmiche, M., Déchelotte, P., Lambert, G., & Tavolacci, M. P. (2019). Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review. *The American journal of clinical nutrition, 109*(5), 1402–1413.
- Gao, J., Pan, Z., Jiao, Z., Li, F., Zhao, G., Wei, Q., . . . & Evangelou, E. (2012). TPH2 Gene Polymorphisms and Major Depression – A Meta-Analysis. *PLoS ONE, 7*(5).
- Guillaume, S., Jaussent, I., Maimoun, L., Ryst, A., Seneque, M., Villain, L., Harmoun, D., Lefebvre, P., Renard, E., & Courtet, P. (2016). Associations between adverse childhood experiences and clinical characteristics of eating disorders. *Scientific Reports, 6*, 35761.
- Gutknecht, L., Jacob, C., Strobel, A., Kriegebaum, C., Müller, J., Zeng, Y., Markert, C., Escher, A., Wendland, J., Reif, A., Mössner, R., Gross, C., Brocke, B., & Lesch, K. P. (2007). Tryptophan hydroxylase-2 gene variation influences personality traits and disorders related to emotional dysregulation. *The international journal of neuropsychopharmacology, 10*(3), 309–320.
- Gutknecht, L., Kriegebaum, C., Waider, J., Schmitt, A., & Lesch, K.- P. (2009). Spatio-temporal expression of tryptophan hydroxylase isoforms in murine and human brain: convergent data from Tph2 knockout mice. *European Neuropsychopharmacology, 19*, 266–282.

- Gyurak, A., Haase, C. M., Sze, J., Goodkind, M. S., Coppola, G., Lane, J., Miller, B. L., & Levenson, R. W. (2013). The effect of the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) on empathic and self-conscious emotional reactivity. *Emotion (Washington, D.C.)*, *13*(1), 25–35.
- Haedt-Matt, A. A., & Keel, P. K. (2011). Revisiting the affect regulation model of binge eating: A meta-analysis of studies using ecological momentary assessment. *Psychological Bulletin*, *137*(4), 660–681.
- Harro, J., Kiiive, E., Orav, P., & Veidebaum, T. (2015). *Lapsest täiskasvanuks, Eestis. ELIKTU 1998–2015*. Tartu: Eesti Ülikoolide kirjastus.
- Hariri, A.R., Drabant, E.M., Munoz, K.E., Kolachana, B.S., Mattay, V.S., Egan, M.F., & Weinberger, D.R. (2005). A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Archives of General Psychiatry*, *62*(2), 146–152.
- Heatherton, T. F., & Baumeister, R. F. (1991). Binge eating as escape from self-awareness. *Psychological bulletin*, *110*(1), 86–108.
- Heils, A., Teufel, A., Petri, S., Stöber, G., Riederer, P., Bengel, D., & Lesch, K. P. (1996). Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *Journal of neurochemistry*, *66*(6), 2621–2624.
- Herrmann, M. J., Huter, T., Muller, F., Muhlberger, A., Pauli, P., Reif, A., ... & Lesch, K.-P. (2006). Additive Effects of Serotonin Transporter and Tryptophan Hydroxylase-2 Gene Variation on Emotional Processing. *Cerebral Cortex*, *17*(5), 1160–1163.
- Heyman, M. (2019). *lmboot: Bootstrap in Linear Models*. <https://CRAN.R-project.org/package=lmboot>
- Himmerich, H., Bentley, J., Kan, C., & Treasure, J. (2019). Genetic risk factors for eating disorders: an update and insights into pathophysiology. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, *9*, 2045125318814734.
- Juhász, G., Gonda, X., Hullam, G., Eszlari, N., Kovacs, D., Lazary, J., . . . & Bagdy, G. (2015). Variability in the Effect of 5-HTTLPR on Depression in a Large European Population: The Role of Age, Symptom Profile, Type and Intensity of Life Stressors. *Plos One*, *10*(3).

- Ju, C., Wu, R., Zhang, B., You, X., & Luo, Y. (2020). Parenting style, coping efficacy and risk-taking behavior in Chinese young adults. *Journal of Pacific Rim Psychology, 14*, E3.
- Jupp, B., Pitzoi, S., Petretto, E., Mar, A. C., Oliver, Y. P., Jordan, E. R., ... & Dalley, J. W. (2020). Impulsivity is a heritable trait in rodents and associated with a novel quantitative trait locus on chromosome 1. *Scientific Reports, 10*(1).
- Kattimani, S., Sarkar, S., Rajkumar, R. P., & Menon, V. (2015). Stressful life events, hopelessness, and coping strategies among impulsive suicide attempters. *Journal of neurosciences in rural practice, 6*(2), 171-176.
- Kerbs, A.F., & El-Alayli, A. (2016). Parenting dynamics in childhood as they relate to body dissatisfaction in adult women: an exploration of parental attachment, acceptance, teasing and body-related comments. *Journal of Integrated Social Sciences, 6*(1), 75-103.
- Kessler, R. C., Berglund, P. A., Chiu, W. T., Deitz, A. C., Hudson, J. I., Shahly, V., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Angermeyer, M. C., Benjet, C., Bruffaerts, R., de Girolamo, G., de Graaf, R., Maria Haro, J., Kovess-Masfety, V., O'Neill, S., Posada-Villa, J., Sasu, C., Scott, K., Viana, M. C., ... & Xavier, M. (2013). The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biological psychiatry, 73*(9), 904–914.
- Kimber, M., McTavish, J. R., Couturier, J., Boven, A., Gill, S., Dimitropoulos, G., & MacMillan, H. L. (2017). Consequences of child emotional abuse, emotional neglect and exposure to intimate partner violence for eating disorders: a systematic critical review. *BMC psychology, 5*(1), 33.
- Konstabel, K., Lönnqvist, J. E., Walkowitz, G., Konstabel, K., & Verkasalo, M. (2012). The 'Short Five' (S5): Measuring Personality Traits Using Comprehensive Single Items. *European Journal of Personality, 26*(1), 13–29.
- Konstabel, K., & Virkus, A. (2006). How similar are the conceptual and empirical structures of personality traits? *European Journal of Personality, 20*, 337–353

- Kotov, R., Gamez, W., Schmidt, F., & Watson, D. (2010). Linking “big” personality traits to anxiety, depressive, and substance use disorders: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, *136*(5), 768–821.
- Krug, I., King, R. M., Youssef, G. J., Sorabji, A., Wertheim, E. H., Le Grange, D., Hughes, E. K., Letcher, P., & Olsson, C. A. (2016). The effect of low parental warmth and low monitoring on disordered eating in mid-adolescence: Findings from the Australian Temperament Project. *Appetite*, *105*, 232–241.
- Kurrikoff, T., Hiio, K., Täht, K., Harro, J., & Veidebaum, T. (2013). The 5-HTTLPR genotype and depressiveness link: Contribution of aspects of environment and gender. *Psychiatry Research*, *209*(1), 126–127.
- Laas, K., Kiive, E., Mäestu, J., Vaht, M., Veidebaum, T., & Harro, J. (2017). Nice guys: Homozygosity for the TPH2 -703G/T (rs4570625) minor allele promotes low aggressiveness and low anxiety. *Journal of Affective Disorders*, *215*, 230-236.
- Lavender, J.M., & Mitchell, J.E. (2015). Eating Disorders and Their Relationship to Impulsivity. *Current Treatment Options in Psychiatry*, *2*(4), 394-401
- Le Grange, D., Binford, R. B., Peterson, C. B., Crow, S. J., Crosby, R. D., Klein, M. H., Bardone-Cone, A. M., Joiner, T. E., Mitchell, J. E., & Wonderlich, S. A. (2006). DSM-IV threshold versus subthreshold bulimia nervosa. *The International journal of eating disorders*, *39*(6), 462–467.
- Lejonclou, A., Nilsson, D., & Holmqvist, R. (2014). Variants of potentially traumatizing life events in eating disorder patients. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*, *6*(6), 661–667.
- Lee-Winn, A.E., Townsend, L., Reinblatt, S.P., Mendelson, T. (2016). Associations of Neuroticism-Impulsivity and Coping with Binge Eating in a Nationally Representative Sample of Adolescents in the United States. *Eating Behaviors*, *22*, 133-140.
- Lehto, K. (2015). *Depression- and anxiety-related gene variants: effects on personality traits and health-related behaviour*. Doktoritöö. Tartu Ülikool, psühholoogia instituut.

- Lehto, K., Vaht, M., Mäestu, J., Veidebaum, T., & Harro, J. (2015). Effect of tryptophan hydroxylase-2 gene polymorphism G-703T on personality in a population representative sample. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 57, 31–35.
- Lesch, K., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., . . . & Murphy, D. L. (1996). Association of Anxiety-Related Traits with a Polymorphism in the Serotonin Transporter Gene Regulatory Region. *Science*, 274(5292), 1527-1531.
- Levallius, J., Clinton, D., Bäckström, M., & Norring, C. (2015). Who do you think you are? - Personality in eating disordered patients. *Journal of eating disorders*, 3, 3.
- Liu, R. T., & Kleiman, E. M. (2012). Impulsivity and the generation of negative life events: The role of negative urgency. *Personality and Individual Differences*, 53(5), 609-612.
- Liu, C., Xu, L., Li, J., Zhou, F., Yang, X., Zheng, X., Fu, M., Li, K., Sindermann, C., Montag, C., Ma, Y., Scheele, D., Ebstein, R.P., Yao, S., Kendrick, K.M., & Becker, B. (2020). Serotonin and early life stress interact to shape brain architecture and anxious avoidant behavior – a TPH2 imaging genetics approach. bioRxiv, 685099.
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 434–445.
- Long, J.A. (2020). *jtools: Analysis and Presentation of Social Scientific Data*. <https://cran.r-project.org/package=jtools>.
- Loth, K., van den Berg, P., Eisenberg, M. E., Neumark-Sztainer, D. (2008). Stressful life events and disordered eating behaviors: findings from project EAT. *Journal of Adolescent Health*, 43, 514-516.
- Low, N.C., Dugas, E., O’Loughlin, E., Rodriguez, D., Contreras, G., Chaiton, M., O’Loughlin, J. (2012). Common stressful life events and difficulties are associated with mental health symptoms and substance use in young adolescents. *BMC Psychiatry*, 12, 116.
- Maaailma Terviseorganisatsioon (2018). *International classification of diseases for mortality and morbidity statistics* (11th Revision). Kasutatud 05.05.2021, <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>

- Mandelli, L., Antypa, N., Nearchou, F. A., Vaiopoulos, C., Stefanis, C. N., Serretti, A., & Stefanis, N. C. (2012). The role of serotonergic genes and environmental stress on the development of depressive symptoms and neuroticism. *Journal of Affective Disorders, 142*(1-3), 82–89.
- Mazzeo, S. E., Mitchell, K. S., Bulik, C. M., Aggen, S. H., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2010). A twin study of specific bulimia nervosa symptoms. *Psychological medicine, 40*(7), 1203–1213.
- McLaughlin, K. A., & Hatzenbuehler, M. L. (2009). Mechanisms linking stressful life events and mental health problems in a prospective, community-based sample of adolescents. *The Journal of adolescent health, 44*(2), 153–160.
- Meule, A., Richard, A., Schnepper, R., Reichenberger, J., Georgii, C., Naab, S., ... & Blechert, J. (2019). Emotion regulation and emotional eating in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Eating Disorders, 1*–17.
- Miller, R., Wankerl, M., Stalder, T., Kirschbaum, C., & Alexander, N. (2013). The serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) and cortisol stress reactivity: a meta-analysis. *Molecular psychiatry, 18*(9), 1018–1024.
- Miller-Graff, L.E., Cater, Å.K., Howell, K.H., & Graham-Bermann, SA. (2016). Parent-child warmth as a potential mediator of childhood exposure to intimate partner violence and positive adulthood functioning. *Anxiety, Stress, and Coping, 29*(3), 259–273.
- Moeller, F.G., Barratt, E.S., Dougherty, D.M., Schmitz, J.M., & Swann, A.C. (2001). Psychiatric aspects of impulsivity. *American Journal of Psychiatry, 158*(11), 1783-1793.
- Moran, K. M., Turiano, N. A., & Gentzler, A. L. (2018). Parental warmth during childhood predicts coping and well-being in adulthood. *Journal of family psychology, 32*(5), 610–621.
- Narum, S.R. (2006). Beyond Bonferroni: less conservative analyses for conservation genetics. *Conservation Genetics, 7*, 783–787.
- Okbay, A., & Rietveld, C. A. (2015). On improving the credibility of candidate gene studies: A review of candidate gene studies published in Emotion. *Emotion, 15*(4), 531–537.

- Osinsky, R., Schmitz, A., Alexander, N., Kuepper, Y., Kozyra, E., & Hennig, J. (2009). TPH2 gene variation and conflict processing in a cognitive and an emotional Stroop task. *Behavioural brain research, 198*(2), 404–410.
- Ottenhof, K. W., Sild, M., Lévesque, M. L., Ruhé, H. G., & Booij, L. (2018). TPH2 polymorphisms across the spectrum of psychiatric morbidity: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 92*, 29–42.
- Paaver, M., Eensoo, D., Pulver, A., & Harro, J. (2006). Adaptive and maladaptive impulsivity, platelet monoamine oxidase (MAO) activity and risk-admitting in different types of risky drivers. *Psychopharmacology, 186*(1), 32–40.
- Paaver, M., Kurrikoff, T., Nordquist, N., Orelund, L., Harro, J. (2008). The effect of 5-HTT gene promoter polymorphism on impulsivity depends on family relations in girls. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 32*(5), 1263–1268.
- Podar, I., Hannus, A., & Allik, J. (1999). Personality and affectivity characteristics associated with eating disorders: A comparison of eating disordered, weight-preoccupied, and normal samples. *Journal of Personality Assessment, 73*(1), 133-147.
- Polivy, J., & Herman, C. P. (1985). Dieting and bingeing. A causal analysis. *The American psychologist, 40*(2), 193–201.
- Pompili, M., Serafini, G., Innamorati, M., Möller-Leimkühler, A. M., Giupponi, G., Girardi, P., Tatarelli, R., & Lester, D. (2010). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and serotonin abnormalities: a selective overview for the implications of suicide prevention. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 260*(8), 583–600.
- Popova, N.K., & Naumenko, V.S. (2019) Neuronal and behavioral plasticity: the role of serotonin and BDNF systems tandem. *Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2*(3), 227-239.
- Pulver, A., Allik, J., Pulkkinen, L., Hämäläinen, M. (1995). A big five personality inventory in two non-Indo-European languages. *European Journal of Personality, 9*, 109-124.
- R Core Team (2020). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing.

- Reuter, M., Ott, U., Vaitl, D., & Hennig, J. (2007). Impaired Executive Control Is Associated with a Variation in the Promoter Region of the Tryptophan Hydroxylase 2 Gene. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*(3), 401–408.
- Rozenblat, V., Ong, D., Fuller-Tyszkiewicz, M., Akkermann, K., Collier, D., Engels, R., ... Krug, I. (2017). A systematic review and secondary data analysis of the interactions between the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and environmental and psychological factors in eating disorders. *Journal of Psychiatric Research*, *84*, 62–72.
- Smink, F.E., van Hoeken, D., & Hoek, H.W. (2012). Epidemiology of eating disorders: Incidence, prevalence and mortality rates. *Current Psychiatry Reports*, *14*(4), 406-414.
- Smith, K.E., & Pollak, S.D. (2020). Early life stress and development: potential mechanisms for adverse outcomes. *J Neurodevelop Disord*, *12*, 34.
- Steiger, H. (2004). Eating disorders and the serotonin connection: state, trait and developmental effects. *Journal of Psychiatric Neuroscience*, *29*, 20–29.
- Stice, E., Davis, K., Miller, N. P., & Marti, C. N. (2008). Fasting increases risk for onset of binge eating and bulimic pathology: a 5-year prospective study. *Journal of abnormal psychology*, *117*(4), 941–946.
- Stice, E., Marti, C. N., & Durant, S. (2011). Risk factors for onset of eating disorders: evidence of multiple risk pathways from an 8-year prospective study. *Behaviour research and therapy*, *49*(10), 622–627.
- Stice, E., Marti, C. N., & Rohde, P. (2013). Prevalence, incidence, impairment, and course of the proposed DSM-5 eating disorder diagnoses in an 8-year prospective community study of young women. *Journal of abnormal psychology*, *122*(2), 445–457.
- Strobel, A., Dreisbach, G., Müller, J., Goschke, T., Brocke, B., Lesch, K.P. (2007). Genetic variation of serotonin function and cognitive control. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*(12), 1923-1931.
- Svaldi, J., Griepenstroh, J., Tuschen-Caffier, B., Ehring, T. (2012). Emotion regulation deficits in eating disorders: a marker of eating pathology or general psychopathology? *Psychiatry research*, *197*(1-2), 103-111.

- Thaler, L., Groleau, P., Jooper, R., Bruce, K. R., Israel, M., Badawi, G., ... Steiger, H. (2013). Epistatic interaction between 5HTTLPR and TPH2 polymorphisms predicts novelty seeking in women with bulimia nervosa spectrum disorders. *Psychiatry Research*, *208(1)*, 101–103.
- Tetley, A., Moghaddam, N. G., Dawson, D. L., & Rennoldson, M. (2014). Parental bonding and eating disorders: a systematic review. *Eating behaviors*, *15(1)*, 49–59.
- Uliaszek, A. A., Zinbarg, R. E., Mineka, S., Craske, M. G., Sutton, J. M., Griffith, J. W., Rose, R., Waters, A., & Hammen, C. (2010). The role of neuroticism and extraversion in the stress-anxiety and stress-depression relationships. *Anxiety, stress, and coping*, *23(4)*, 363–381.
- van der Meer, D., Hartman, C. A., Richards, J., Bralten, J. B., Franke, B., Oosterlaan, J., Heslenfeld, D. J., Faraone, S. V., Buitelaar, J. K., & Hoekstra, P. J. (2014). The serotonin transporter gene polymorphism 5-HTTLPR moderates the effects of stress on attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *55(12)*, 1363–1371.
- Volpe, U., Tortorella, A., Manchia, M., Monteleone, A. M., Albert, U., & Monteleone, P. (2016). Eating disorders: What age at onset? *Psychiatry Research*, *238*, 225–227.
- Waxman, S. E. (2009). A systematic review of impulsivity in eating disorders. *European Eating Disorders Review*, *17(6)*, 408–425.
- Way, B. M., & Taylor, S. E. (2010). Social Influences on Health: Is Serotonin a Critical Mediator?. *Psychosomatic Medicine*, *72(2)*, 107–112.
- Yang, J., Mao, Y., Niu, Y., Wei, D., Wang, X., & Qiu, J. (2020). Individual differences in neuroticism personality trait in emotion regulation. *Journal of affective disorders*, *265*, 468–474.
- Zeileis, A. & Hothorn, T. (2002). Diagnostic Checking in Regression Relationships. *R News*, *2(3)*, 7-10.

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, **Daniela Glikman**

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose
“5-HTTLPR ja TPH2 G-703T polümorfismide ning keskkonnategurite seosed neurootilisuse, impulsiivsuse ja buliimia sümptomitega”,

mille juhendaja on **Kirsti Akkermann**,

reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.

2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.

3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Daniela Glikman

24.05.2021