

Tartu Ülikool  
Psühholoogia instituut

Liina Reinart

**GEENI *FKBP5* C/T POLÜMORFISMI NING STRESSIKOGEMUSTE SEOSED  
AKTIIVSUS- JA TÄHELEPANUHÄIRE SÜMPTOMITE JA  
AGRESSIIVSUSEGA 9-, 15- JA 18-AASTASELT**

Uurimistöö

Juhendaja: Kariina Laas, PhD

Läbiv pealkiri: *FKBP5* C/T polümorfism, stress, ATH ja agressiivsus

Tartu 2016

## **Geeni *FKBP5* C/T polümorfismi ning stressikogemuste seosed aktiivsus- ja tähelepanuhäire sümptomitega ja agressiivsusega 9-, 15- ja 18 aastasel**

### **Kokkuvõte**

Aktiivsus- ja tähelepanuhäire (ATH) sümptomaatika ja agressiivsuse geneetiliste ning keskkondlike aluste paremaks mõistmiseks on käesolevas töös uuritud ATH sümptomite ja agressiivsuse seoseid geeni *FKBP5* C/T polümorfismi (rs1360780) ja stressikogemustega. Kasutatud on Eesti laste isiksuse ja käitumise longituuduuringu noorema kohordi andmeid vanustes 9 (n=583), 15 (n=483) ja 18 (n=457) eluaastat. ATH sümptomid on mõõdetud af Klintebergi skaalal ning stressikogemused enesekohaste raportitega. Tulemustest selgus, et koolikiusamise all kannatanud T-alleeliga 9-aastastel tüdrukutel ilmnes rohkem ATH sümptomeid, eelkõige keskendumisraskusi, võrreldes mitte-kiusatud ja CC genotüübiga tüdrukutega. Hilisemas vanuses eelmainitud seos enam ei ilmnenud. Poistel ei ilmnenud sarnast seost üheski uuritud vanuseastmetes. Tulemustest järeldub, et *FKBP5* C/T polümorfismi seos ATH sümptomitega sõltub stressitasemest, soost ja vanusest.

*Märksõnad:* *FKBP5* C/T polümorfism, stress, ATH sümptomid, agressiivsus

**Associations of the *FKBP5* gene C/T polymorphism and stressful life experiences with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and aggressiveness in ages 9, 15 and 18**

**Abstract**

The thesis at hand analysed the associations of the *FKBP5* gene C/T polymorphism and stressful life experiences with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and aggressiveness. The aim of the study was to better understand the underlying genetic and environmental factors of ADHD and aggressiveness. Data is from the Estonian Children Personality, Behaviour and Health Study's younger cohort, measured in ages 9 ( $n=583$ ), 15 ( $n=483$ ) and 18 ( $n=457$ ). Aggressiveness and ADHD were both measured on the af Klinteberg scale and data for stressful life experiences was self-reported. Results showed that girls at the age of 9 who had a T-allele in their genotype and had also been bullied in school scored higher on the attention deficit scale compared to girls who were not bullied or who had a CC genotype. The same associations did not become evident in the ages of 15 and 18. Boys also showed no such associations. These results indicate that the associations of *FKBP5* C/T polymorphism with symptoms of ADHD are mediated by stress, gender and age.

*Keywords:* *FKBP5* C/T polymorphism, stress, symptoms of ADHD, aggressiveness

## 1. Sissejuhatus

### 1.1. Aktiivsus- ja tähelepanuhäire

Aktiivsus- ja tähelepanuhäire (ATH) esinemissageduseks erinevate allikate põhjal on lastel 5-12% (*American Psychiatric Association* [APA], 2013; Polanczyk, de Lima, Horta, Biederman ja Rohde, 2007) ja täiskasvanutel ~4% (Fayyad jt, 2007; Kessler jt, 2006). Nende andmete põhjal on ATH üks enamlevinud psüühikahäireid maailmas. ATH-le on iseloomulik tähelepanuvõime puudulikkus, püsimatus ja impulsiivsus (APA, 2013). Kuigi ATH sümptomeid võib iga inimene enda juures täheldada, ei valmista kergemal kujul üksikud sümptomid enamasti toimetulekuraskusi. Rohkem avalduvad ATH sümptomid võivad aga olulisel määral mõjutada negatiivselt elukvaliteeti, põhjustades näiteks akadeemilist mahajäämist ja ametialaseid probleeme (Biederman jt, 2004), probleeme suhtlemisel (Staikova, Gomes, Tartter, McCabe ja Halperin, 2013) ning suurendades tõenäosust depressiooni, sõltuvus-, isiksus- ja ärevushäirete tekkeks (Enoch, 2011; Mann ja Currier, 2010).

Ameerika Psühhiaatria Assotsiatsiooni „Diagnostilise ja statistilise käsiraamatu“ viienda versiooni (DSM-5; 2013) kohaselt on ATH-l sümptomitest sõltuvalt kolm alatüüpi: ühel juhul domineerib tähelepanematus, teisel juhul on ülekaalus hüperaktiivsus/impulsiivsus ning kolmandal juhul on tegemist kombineeritud tüübiga. ATH sümptomite seoseid uurides on seega mõistlik tähelepanematus ja hüperaktiivsuse sümptomeid nii koos kui ka eraldi vaadelda, et erinevused alatüüpide sümptomite osas märkamata ei jääks. On leitud, et kombineeritud ja hüperaktiivse/impulsiivse alatüübi puhul on erinevad täidesaavad funktsioonid rohkem häiritud kui keskendumisraskuste alatüübi puhul (Saydam, Ayaşık ja Alyanak, 2015).

ATH on kõrge komorbiidsusega. Lastel kaasuvad ATH-ga sageli ärevushäired, depressioon ning tunnetustegevuse, õpivilumuste või käitumishäireid (Joelsson jt, 2015). Teismeliste ja täiskasvanute puhul esineb ATH-le lisaks eelkõige depressiooni ja ärevushäirete sümptomeid ning bipolaarse häire tunnuseid (Michielsen jt, 2012). Kõrge komorbiidsuse tõttu on probleemiks nii ATH ala- kui ka väardiagnoosimine. Sageli määratakse diagnoosiks ATH, kui tegelikult on tegemist bipolaarse häire, depressiooni (Chilakamarri, Filkowski ja Ghaemi, 2011) või hoopis mõne muu probleemiga. Aladiagnoosimise puhul juhtub vastupidine ning ATH jääb diagnoosimata, kui on näiteks ärevuse või depressiooni sümptomite üheks põhjustajaks. Segaduste vähendamiseks ATH sümptomite tuvastamisel, ravimisel ja ennetamisel on teema mitmekülgne uurimine oluline.

## 1.2. Agressiivsus ja ATH sümptomid

Sageli ilmneb ATH sümptomitega koos ka agressiivset käitumist (Harty, Galanopoulos, Newcorn ja Halperin, 2013; Van Eck, Flory ja Malone, 2013). Laste puhul võib seda selgitada ATH ja käitumishäirete kõrge komorbiidsus: enam kui 50% ATH-ga lastel esineb ka käitumishäire (Joelsson jt, 2015) ning käitumishäirete üheks oluliseks tunnuseks on agressiivne käitumisviis. Agressiivsus väljendub sagedamini kombineeritud ning hüperaktiivse/impulsiivse ATH alatüübi puhul (Martel, 2016). Kõrge impulsiivsus on ilmselt suurel määral hüperaktiivsuse ja agressiivsuse ühiseks aluseks. Lastel, kellel ATH-ga kaasneb ka agressiivne käitumisviis, on suhete loomisel ja säilitamisel rohkem probleeme ning nad langevad sagedamini kiusamise ohvriks, võrreldes mitte-agressiivsete ATH-ga lastega (Evans jt, 2015). Agressiivsuse ja ATH sagedase koosinemise tõttu võib nende geneetiliste ja keskkondlike aluste paralleelne uurimine olla informatiivsem ning võimaldada täpsemat tulemuste tõlgendamist.

## 1.3. ATH sümptomite ja agressiivsuse erinevused sugude lõikes

On teada, et sugude lõikes võivad ATH sümptomite ja agressiivsuse avaldumine olla mõnevõrra erinevad (Williamson ja Johnston, 2015), mistõttu on käesolevas töös sugusid eraldi uuritud. On leitud, et meessoost isikutel diagnoositakse ATH-d oluliselt sagedamini kui tüdrukutel ja naistel (Gómez-Benito, Van de Vijver, Balluerka ja Caterino, 2015). Eestis psühhiaatri vastuvõtule pöördunute andmete kohaselt käib vastuvõtul 3 korda rohkem poisse kui tüdrukuid (Roomeldi, Haldre, Metsis ja Kõrgessaar, 2003). Selle üheks põhjuseks võib olla ATH avaldumine naistel rohkem keskendumisprobleemide kaudu, mis võivad pigem jääda märkamata võrreldes motoorse rahutuse tunnustega (Gómez-Benito, Van de Vijver, Balluerka ja Caterino, 2015).

## 1.4. FKBP5 C/T polümorfismi, stressi ja ATH seosed

Uuringud kinnitavad, et ATH on suurel määral pärilik ning viimasel ajal on tuvastatud mitmeid geene, mis mängivad rolli ATH sümptomite kujunemisel (Faraone ja Mick, 2010; Thapar, Langley, Owen ja O'Donovan, 2007). *FKBP5*<sup>1</sup> on hüpotaalamuse-hüpofüüsi-neerupealsete (HPA) telje töö reguleerimises osalev geen. On teada, et *FKBP5* kodeerimisvalk *FKBP5* vähendab glükokortikoidi retseptorite (GR) tundlikkust, mõjutades seeläbi HPA telje funktsiooni. Vähenenud GR tundlikkus pikendab stressisituatsioonis

---

<sup>1</sup> "FKBP5" tähistab valku, "FKPB5" (kursiivis) tähistab valku kodeerivat geeni. See on rahvusvaheline kokkulepe, kinnitatud *HUGO Gene Nomenclature Committee* poolt (Wain jt, 2002).

kortisooli vallandumist (Ising jt, 2008; Luijk jt, 2010). Mitmete uuringute tulemustest paistab, et sellisel viisil hälbinud stressireaktsioon soodustab eri häirete teket ning arvatavasti võib sarnane mehhanism mängida rolli ka ATH sümptomite kujunemisel (Menke jt, 2013; Fortier jt, 2014).

Eelnevalt on leitud, et geeni *FKBP5* C/T polümorfismi (rs1360780) T-alleeli olemasolu genotüübis (ehk CT või TT genotüübi omamine) muudab isiku stressi suhtes tundlikumaks võrreldes CC genotüübiga (Wilker jt, 2014). Kuna see teave on uudne, on oluline kontrollida stressirohkete kogemuste koosmõju vaadeldava polümorfismiga ka olemasoleva valimi puhul. Vähemalt ühes uuringus on konkreetselt geeni *FKBP5* kodeerimisvalgu FKBP5 ning ATH vahelisi seoseid kinnitatud (Isaksson, Allen, Nilsson ja Lindbladi, 2015). Edasiarendusena pakkusid eelmainitud töö autorid välja uurida *FKBP5* erinevate polümorfismide seoseid suuremal valimil, võttes seejuures arvesse ka genotüüpide stressitundlikkust. Käesoleva töö planeerimisel on neid soovitusi arvesse võetud. Mitmed uuringud on kinnitanud ATH sümptomite ja agressiivsuse seoseid stressiga (nt Hirvikoski, Lindholm, Nordenstrom, Nordstrom ja Lajic, 2009; Lackschewitz, Huther ja Kroner-Herwig, 2008).

### **1.5. Uurimistöö eesmärk, olulisus ja uurimisküsimused**

Eelneva info põhjal on alust arvata, et stressirohkes keskkonnas *FKBP5* C/T polümorfismi T-alleeli omamine võib olla üheks potentsiaalseks teguriks ATH sümptomite ja ka agressiivsuse ilmnemise taga. Oluline on rõhutada, et *FKBP5* C/T polümorfismi ei peeta määravaks ATH kujunemisel, kuid arvatakse, et see võib olla häire tekkemehhanismi üks komponent. Käesolev töö on oluline selleks, et paremini mõista ATH sümptomaatika ning agressiivsuse geeni ja keskkonna seoseid, mis on omakorda oluline sobilikumate ennetamis-, diagnoosimis- ning ravimeetodite välja töötamiseks. Uurimistöö eesmärk on välja selgitada, kuidas *FKBP5* C/T polümorfism ning stressirohked elusündmused on seotud ATH sümptomite ja agressiivsuse ilmnemisega ning kuidas need seosed erinevad sugude lõikes vanustes 9, 15 ja 18 eluaastat. *FKBP5* C/T polümorfismi ja stressikogemuste interaktsiooni seoseid ATH sümptomite ja agressiivsusega pole varem uuritud, kuid teaduskirjanduse põhjal on alust arvata, et need seosed võivad olla olulised.

Töös kasutatavad andmed on kogutud Eesti laste isiksuse ja käitumise longituuduuringu raames. Novembris 2014 oli töö autoril võimalus näha, kuidas toimus neljanda uuringulaine andmete kogumise protsess. Töö autori panus käesolevas uurimistöös

oli põhjalikult uurida probleemi tausta, püstitada konkreetsed uurimisküsimused, teostada andmeanalüüs sobivate meetoditega ja tõlgendada ning mõtestada tulemused.

### **Uurimisküsimused:**

1. Kuidas avalduvad *FKBP5* C/T polümorfismi seosed ATH sümptomite ja agressiivsusega eri vanustes, võttes arvesse ka võimelikke soolisi erinevusi?
2. Kas rohkem stressi kogunud *FKBP5* C/T polümorfismi T-alleeliga isikutel esineb rohkem ATH sümptomeid ja agressiivsust kui CC genotüübiga isikutel ning kas see seos erineb sugude lõikes?

Kuna vaatlusaluseid seoseid ei ole varem uuritud, on eelnenud arutelu põhjal alust püstitada vaid üks suunatud hüpotees, milleks on, et rohkem stressi kogunud *FKBP5* C/T polümorfismi T-alleeliga isikutel esineb rohkem ATH sümptomeid ja agressiivsust kui CC genotüübiga isikutel. Esimesele uurimisküsimusele on lähenetud avastuslikult.

## **2. Meetod**

### **2.1. Valim**

Töös on kasutatud Eesti laste isiksuse ja käitumise longituuduuringu (ELIKTU, Harro jt, 2001) noorema kohordi andmeid vanustes 9 (n=583), 15 (n=483) ja 18 (n=457). Käsitletavad andmed on kogutud vastavalt aastatel 1998/99, 2004 ning 2007. ELIKTU uuringud on heaks kiidetud Tartu Ülikooli Inimuuringute Eetika Komitee poolt.

ELIKTU-ks moodustati valim, mis on esinduslik piirkonna demograafiliste näitajate suhtes, kaasates nii linna kui ka maa-piirkondade lapsi. ELIKTU noorema sünnikohordi osalised leiti Tartu linna ja maakonna koolide 3. klasside õpilaste hulgast klastervalimi põhimõttel. Juhuslikustatud oli kooli sattumine valimisse. Valim moodustus 25 kooli õpilastest, koolidest kutsuti lapsi osalema klassi kaupa. 3. klasside õpilastest (~9-aastased) alustati uurimist selle mõttega, et lapsed oleks veel puberteedieelses eas. Samade laste peal viidi läbi kordusuuringud 15-aastaselt, mil noored olid hilises puberteedi staadiumis, ning täiskasvanueas 18- ja 25-aastastelt. Viimase uuringulaine (25-aastaste) andmeid pole käesolevas uurimustöös kasutatud, kuna nende ATH sümptomid on hinnatud teistsuguse ning enesekohase küsimustikuga. Pikemalt on valimi koostamise kirjeldused ja uurimisprotseduurid ära toodud mujal (Harro, Kiive, Orav, & Veidebaum, 2015, lk 9-16; Harro jt, 2001).

## 2.2. Mõõdikud

### *ATH sümptomid ja agressiivsus*

Laste ja noorukite agressiivsuse, motoorse rahutuse ja keskendumisraskuste hindamisel kasutati seitsmepallist Likerti-tüüpi skaalat (af Klinteberg, 1988), mille täitsid õpetajad. Instruktsioon oli hinnata lapse käitumist võrdluses teiste klassi õpilastega. Hindamise eelduseks oli, et küsimustikke täitvad õpetajad pidid hinnatavaid lapsi tundma vähemalt kolm aastat. Ühe küsimustiku raames hinnati eraldi agressiivsuse, motoorse rahutuse ning keskendumisraskuste tunnuseid. ATH sümptomite koguskoor leiti motoorse rahutuse ja keskendumisraskuste tulemuste liitmisel. Af Klintebergi skaala otspunktid on sõnaliselt kirjeldatud lisas 1. Minimaalne punktisumma on 1 ja maksimaalne 7 punkti iga alaskaala kohta. ATH sümptomite all pean edaspidi silmas motoorse rahutuse ja keskendumisraskuste tunnuseid, ATH (sümptomite) koguskooriks nimetan nende summat.

### *Stressikogemused*

Küsimustiku stressirohkete elusündmuste kohta täitsid katseisikud 15- ja 18-aastaselt. Kasutati eneseraporteid, kus uuritavale anti nimekiri, milles oli sõltuvalt mõõtmiskorrast esitatud 10-17 kõige enam stressi tekitavat olukorda. Enim stressi tekitavate elusündmuste alla kuulusid näiteks vanemate lahusus või surm, lastekodus elamine, vanema töötus või töövõimetus, alkohoolikust vanem, vaesus, kehvad elamistingimused, lapse enda halb tervis, õnnetused ja traumad, füüsiline, seksuaalne või emotsionaalne kuritarvitamine, koolikiusamine, kodust ärajooksmine, lapse või perekonnaliikme enesetapukatsed. Saadud tulemuste skaala, millel iga kogetud elusündmus andis ühe punkti, jaotati mediaani alusel kaheks: vähem ja rohkem stressirikkaid elusündmusi (Reif jt, 2011).

Kuna 9-aastaselt ei täidetud stressirohkete elusündmuste küsimustikku, kasutasin 9-aastaste analüüsis selle asemel üksikküsimust koolikiusamise kohta. Originaalväide kõlas: „Klassikaaslased kiusavad mind“, millele sai vastata „Täiesti nõus“, „Pigem nõus“, „Pigem ei ole nõus“ ja „Ei ole nõus“. Koolikiusamise vastused on analüüsis jaotatud kahte kategooriasse: (1) kiusati („Täiesti nõus“ ja „Pigem nõus“) ja (2) ei kiusatud („Pigem ei ole nõus“ ja „Ei ole nõus“). Loomulikult ei saa eeldada, et koolikiusamine kajastab kogu stressi, mida 9-aastane laps elus kogenud on, kuid kahtlemata on kiusamine koolis lapse jaoks oluliseks stressiallikaks. Usutavasti sobivad koolikiusamise andmed analüüsi vaatamata sellele, et tulemused pole päris samaväärsed stressirohkete elusündmuste küsimustiku tulemustega. Edaspidi on nimetatud nii 9-aastaste koolikiusamist kui ka 15- ja 18-aastaste stressirohkete elusündmusteid üldiselt stressikogemusteks.



### 2.3. Genotüpiseerimine

Uuritavate genotüübi alleelid on määratud veeniverest eraldatud DNA kaudu. Vereproovid võeti uuritavatelt hommikul enne sööki ning see oli alati kõige esimene uuringuprotseduur. Enne katsutite tsentrifuugimist seerumi ja vereliistakuterikka plasma eraldamiseks eraldati osa täisverest DNA isoleerimiseks ja genotüpiseerimiseks. *FKBP5* rs1360780 C/T polümorfism määrati ELIKTU koostööpartneri laboris Würzburgi Ülikoolis tavapärase DNA polümeraasi ahelreaktsiooni abil. *FKBP5* alleelide jaotumine valimis vastab Hardy-Weinbergi tasakaaluseadusele.

### 2.4. Andmeanalüüs

Tulemuste statistiliseks kirjeldamiseks ja andmete töötlemiseks kasutasin programmi *IBM SPSS Statistics 22*. Uurisin andmete kirjeldavaid statistikuid ning hindasin andmete sobivust dispersioonanalüüsi (ANOVA/MANOVA) läbiviimiseks, misjärel viisin läbi korrelatsioonanalüüsi ja dispersioonanalüüsid.

#### *Muutujad*

Käesoleva töö sõltumatuteks muutujateks on sugu, geeni *FKBP5* C/T polümorfism ning stressikogemused. Sõltuvateks muutujateks on af Klintebergi skaalal mõõdetud agressiivsuse ja ATH skoorid vanustes 9, 15 ja 18.

#### *Korrelatsioonanalüüs*

Korrelatsioonanalüüsiga uurisin agressiivsuse ja ATH sümptomite seoseid nii ühe vanuse lõikes kui ka eri vanuste vahel, lisaks jälgisin ka soolisi erinevusi seostes. Samuti hindasin seeläbi sõltuvate muutujate seoste vastavust MANOVA pidevate tunnuste mõõduka seotuse eeldusele. Seoste kirjeldamisel on kasutatud Pearsoni korrelatsioonikordajat.

#### *Dispersioonanalüüs*

Käesoleva töö hüpoteeside kontrollimiseks kasutasin mitmemuutujaga dispersioonanalüüsi (MANOVA) ning oluliste seoste selgitamiseks lisaks ka ANOVA-t. MANOVA kasutamine on antud töös põhjendatud, kuna analüüsimiseks oli mitu erinevat omavahel seotud sõltuvat muutujat. MANOVA esimest tüüpi vea tegemise tõenäosus on väiksem võrreldes korduvalt läbiviidud ANOVA-tega, mis on oluline argument MANOVA kasutamiseks käesolevas töös.

Käesoleva valimi puhul oli täidetud suurem osa dispersioonanalüüside (ANOVA ja MANOVA) eeldustest, kuid mõnel juhul oli probleeme normaaljaotuste, dispersioonide homogeensuse ning kovariatsioonidega. Lisas 2 on avatud nende probleemide tagamaid ning

arutletud, miks nende eelduste suhtes mõõnduste tegemine oli konkreetsete andmete puhul õigustatud. Kuna mõningate dispersioonanalüüsi eelduste rikkumine tekitas kõhklusi, kas oleks õigem kasutada mitteparameetrilist testi, võrdlesin dispersioonanalüüsi tulemusi ka mitteparameetrilise Mann-Whitney U testiga, mille tulemused olid sisuliselt samad. Seega, otsustasin dispersioonanalüüsi kasuks, kuna see on käesolevas töös uuritavate seoste uurimiseks informatiivsem ning selle kasutamine on põhjendatud, kuna analüüs on rikutud eelduste suhtes vähetundlik (Lisa 2). MANOVA tulemused on raporteeritud *Pillai's Trace* testi kohaselt, kuna see on teiste MANOVA testidega võrreldes eelduste rikkumise suhtes vähem tundlik. *Post hoc* analüüsi tulemused on esitatud Bonferroni korrektsooni alusel.

### 3. Tulemused

#### 3.1. Korrelatiivsed seosed ATH sümptomite, agressiivsuse, stressi ja FKBP5 C/T polümorfismi vahel

Tabelist 1 on näha, et üldpildis olid igas vanuses ATH sümptomid ja agressiivsus soost sõltumatult omavahel tugevalt või väga tugevalt positiivselt seotud. 9-aastaselt ATH sümptomite ja agressiivsuse ilmumine oli mõõdukalt seotud 15- ja 18-aastaselt vastavate näitajatega. Ülevaatlikkuse eesmärgil on Tabelis 1 esitatud ATH sümptomite ja agressiivsuse seosed ka dihhotoomsete muutujatega, demonstreerimaks seoste suunda. Üldiselt olid stressikogemused nõrgalt seotud ATH sümptomite ja agressiivsusega ning seda pigem nooremas vanuses. Seejuures on 15-aastaste agressiivsus ja motoorne rahutus tugevamalt (kuid siiski nõrgalt) seotud 18-aastaste stressikogemustega kui 15-aastaste stressikogemustega.

Poiste ja tüdrukute korrelatsioonid ATH sümptomite ja agressiivsuse skooride vahel ei olnud 9-, 15- ja 18-aastastel märkimisväärselt erinevad, seega kajastab Tabel 1 kokkuvõtvalt infot mõlema soo kohta. Olulisemad erinevused poiste ja tüdrukute vahel on siinkohal esitatud: ATH sümptomite ja agressiivsuse seostes oli 18-aastaselt tüdrukutel ( $n=136$ ) agressiivsus rohkem seotud motoorse rahutuse ( $r=0,63$ ,  $p<0,01$ ) ja keskendumisraskustega ( $r=0,67$ ,  $p<0,01$ ) ning seeläbi ka ATH koguskooriga ( $r=0,64$ ,  $p<0,01$ ), võrreldes poistega ( $n=91$ ), kellel jäid kõik vastavad seosed vahemikku 0,40-45 ( $p<0,01$ ). Nooremates vanustes sellist soolist erinevust ei ilmnenud. Lisaks oli genotüübiga vähesel määral ( $r\sim 0,14$ ,  $p<0,05$ ) seotud 9-aastaste tüdrukute ( $n=257$ ) agressiivsus, keskendumisraskused ja ATH koguskoor, kuid poiste ( $n=222$ ) näitajatel olulisi seoseid genotüübiga ei olnud.

Tabel 1. Seosed ATH sümptomite, agressiivsuse, stressi ja FKBP5 C/T polümorfismi ning soo vahel vanustes 9, 15 ja 18

	A9	M9	K9	ATH9	A15	M15	K15	ATH15	A18	M18	K18	ATH18	S9	S15	S18	C/T
<b>9 aastased, n=493</b>																
Agr. (A9)	—															
Mot. rah. (M9)	0,72**	—														
Kesk. rask. (K9)	0,65**	0,72**	—													
ATH sum (ATH9)	0,74**	0,93**	0,93**	—												
<b>15 aastased, n=401</b>																
Agr. (A15)	0,28**	0,36**	0,34**	0,37**	—											
Mot. rah. (M15)	0,21**	0,32**	0,25**	0,31**	0,72**	—										
Kesk. rask. (K15)	0,23**	0,26**	0,29**	0,30**	0,67**	0,69**	—									
ATH sum (ATH15)	0,24**	0,31**	0,26**	0,33**	0,76**	0,92**	0,92**	—								
<b>18 aastased, n=227</b>																
Agr. (A18)	0,24**	0,28**	0,28**	0,31**	0,28**	0,17*	0,14	0,16*	—							
Mot. rah. (M18)	0,14	0,22**	0,16*	0,20**	0,22**	0,29**	0,19**	0,26**	0,56**	—						
Kesk. rask. (K18)	0,13	0,19**	0,19**	0,20**	0,19*	0,24**	0,23**	0,25**	0,56**	0,71**	—					
ATH sum (ATH18)	0,14	0,22**	0,19**	0,22**	0,22**	0,28**	0,23**	0,28**	0,61**	0,92**	0,94**	—				
<b>Dihhotoomised<sup>1</sup></b>																
Stress 9a (S9)	0,18**	0,17**	0,20**	0,20**	0,14**	0,02	0,12*	0,08	0,05	0,01	0,10	0,06	—			
Stress 15a (S15)	0,09	0,17**	0,11*	0,15**	0,13**	0,16**	0,11**	0,14**	0,19	0,13	0,06	0,11	0,00	—		
Stress 18a (S18)	0,14**	0,16**	0,11*	0,15**	0,24**	0,21**	0,15**	0,19**	0,08	0,13	0,08	0,11	0,09	0,43**	—	
C/T polüm. (C/T) <sup>2</sup>	0,11*	0,09*	0,05	0,08	0,07	0,03	0,12**	0,08	-0,05	0,09	0,01	0,04	0,02	0,05	0,05	—
Sugu (SU) <sup>3</sup>	-0,24**	-0,32**	-0,25**	-0,31**	-0,26**	-0,30**	-0,25**	-0,30**	-0,09	-0,13*	-0,10	-0,13*	0,05	-0,01	-0,06	-0,06

Märkus: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ <sup>1</sup> Point biserial korrelatsioonid ehk arvutuslikult lihtsustatud Pearsoni  $r$ .<sup>2</sup> Kodeeritud: CC genotüüp - 1; T-alleel - 2<sup>3</sup> Kodeeritud: poisid - 1; tüdrukud - 2

### 3.2. FKBP5 C/T polümorfismi seosed ATH sümptomite ja agressiivsusega

Esmalt soovisin välja selgitada, millised on FKBP5 C/T polümorfism seosed ATH sümptomite ja agressiivsusega eri vanustes, võttes arvesse ka võimalikke soolisi erinevusi. Selleks uurisin dispersioonanalüüsiga ATH sümptomite ja agressiivsuse seoseid genotüübiga. MANOVA mudel ei osutunud sugusid koos ega eraldi vaadates statistiliselt oluliseks ( $p>0,05$ ). ANOVA-te tulemuste kohaselt ilmselt siiski statistiliselt olulisi ( $p<0,05$ ) erinevusi keskmistes skoorides (tabel 2), kuid tegemist oli üsnagi väikeste erinevustega. Sugusid koos vaadates oli genotüüp oluliselt seotud agressiivsuse ja motoorse rahutusega, seejuures T-alleeliga isikutel olid veidi kõrgemad skoorid. Sugusid eraldi vaadates selgus, et 9-aastaste poiste puhul ei olnud genotüüp oluliselt seotud ei ATH sümptomite ega agressiivsuse väljendumisega. Erinevused pärinesid tüdrukutelt: 9-aastaste tüdrukute puhul oli genotüüp oluliselt seotud nii agressiivsuse, keskendumisraskuste kui ka ATH koguskooriga. Nendel skaaladel olid T-alleeliga tüdrukute skoorid oluliselt kõrgemad võrreldes CC genotüübiga tüdrukutega. Bonferroni korrektsiooni rakendades ei olnud need ANOVA-te tulemused statistiliselt olulised ( $p>0,0125$ ).

**Tabel 2.** FKBP5 C/T polümorfismi seosed ATH sümptomite ja agressiivsusega 9-aastaselt

9-aastased	CC	T-alleel	df	F	$\eta^2$	p
	M(SD)	M(SD)				
<b>Agressiivsus</b>						
Poisid	2,81(1,50)	3,06(1,74)	1	1,338	0,006	0,249
Tüdrukud	2,08(1,13)	2,42(1,39)	1	<b>4,768</b>	<b>0,018</b>	<b>0,030</b>
Koos	2,41(1,36)	2,73(1,60)	1	<b>5,627</b>	<b>0,012</b>	<b>0,018</b>
<b>Mot. rahutus</b>						
Poisid	3,29(1,82)	3,50(1,86)	1	0,661	0,003	0,417
Tüdrukud	2,12(1,38)	2,48(1,61)	1	3,825	0,015	0,052
Koos	2,65(1,69)	2,97(1,80)	1	<b>3,987</b>	<b>0,008</b>	<b>0,046</b>
<b>Kesk. raskus</b>						
Poisid	3,53(1,79)	3,40(1,91)	1	0,280	0,001	0,497
Tüdrukud	2,39(1,43)	2,79(1,59)	1	<b>4,678</b>	<b>0,018</b>	<b>0,031</b>
Koos	2,90(1,70)	3,08(1,77)	1	1,314	0,003	0,252
<b>ATH sümpt.</b>						
Poisid	6,82(3,26)	6,89(3,56)	1	0,023	0,000	0,879
Tüdrukud	4,50(2,55)	5,28(2,97)	1	<b>5,033</b>	<b>0,019</b>	<b>0,026</b>
Koos	5,55(3,11)	6,05(3,36)	1	2,873	0,006	0,091

Märkus: Koos:  $n=479$ ,  $n(\text{CC})=264$ ,  $n(\text{T-alleel})=215$

Poisid:  $n(\text{CC})=119$ ,  $n(\text{T-alleel})=103$ ;

Tüdrukud:  $n(\text{CC})=145$ ,  $n(\text{T-alleel})=112$

Samuti ei olnud 15- ega 18-aastaste puhul MANOVA mudel statistiliselt oluline ( $p > 0,05$ ). Genotüübi seos ilmnes vaid 15-aastaste keskendumisraskustega sugusid koos analüüsid ( $F(1,389)=5,20$ ;  $p=0,023$ ;  $\eta^2=0,013$ ). Ka sellel juhul oli keskendumisraskuste skoor veidi kõrgem T-alleeliga isikutel ( $M[SD]=3,09[1,72]$ ) võrreldes CC genotüübiga isikute skooriga ( $M[SD]=2,71[1,61]$ ), kuid taaskord olid erinevused väga väikesed. Genotüübi seoseid 18-aastaste ATH sümptomite ega agressiivsusega statistiliselt olulisel määral ei ilmnunud ( $p > 0,05$ ). Vaid 18-aastaste poiste motoorse rahutuse skoori osas ilmnes seose tendents ( $F(1,83)=3,82$ ;  $p=0,054$ ;  $\eta^2=0,043$ ). Ka selle tendentsi puhul oli T-alleeliga isikutel kõrgem skoor ( $M[SD]=2,41[1,50]$ ) võrreldes CC genotüübiga ( $M[SD]=1,86[1,11]$ ). *Post hoc* Bonferroni korrektsiooni arvesse võttes ei ole 15- ja 18-aastaste genotüübi seoste tulemused statistiliselt olulised ( $p > 0,0125$ ).

### 3.3. Stressikogemuste seosed ATH sümptomite ja agressiivsusega

Koolikiusamise seoste osas olid MANOVA mudelid statistiliselt olulised nii sugusid koos ( $F(3,487)=7,367$ ;  $p < 0,001$ ; *Pillai's Trace*=0,043;  $\eta^2=0,043$ ) kui poisse eraldi ( $F(3,225)=4,372$ ;  $p=0,005$ ; *Pillai's Trace*=0,055;  $\eta^2=0,055$ ) vaadates. Tabelist 3 selgub, et koolikiusamine oli seotud 9-aastaste agressiivsuse ja kõikide ATH tunnustega nii poiste ja tüdrukute puhul koos kui ka eraldi. Koolikiusamise all kannatanud laste keskmised skoorid olid kõrgemad kõikidel skaaladel. Bonferroni korrektsiooni rakendades jäävad mudelist välja tüdrukute agressiivsuse ning motoorse rahutuse näitajad. Ülejäänud tunnused olid ka Bonferroni korrektsiooni arvesse võttes statistiliselt olulised ( $p < 0,0125$ ).

15-aastaselt sarnanesid stressirohkete elusündmuste seosed 9-aastaste koolikiusamiste tulemustega. Ka 15-aastaste puhul oli MANOVA tulemus oluline sugusid koos ( $F(3,393)=3,377$ ;  $p=0,018$ ; *Pillai's Trace*=0,025;  $\eta^2=0,025$ ) ja poisse eraldi ( $F(3,182)=4,278$ ;  $p=0,006$ ; *Pillai's Trace*=0,066;  $\eta^2=0,066$ ) vaadates. ANOVA tulemustest selgus, et rohkem stressi kogenute keskmised skoorid olid statistiliselt oluliselt kõrgemad poiste puhul ning sugusid koos vaadates (tabel 4). Bonferroni korrektsiooni rakendades jäi mudelist välja vaid poiste keskendumisraskuste skoori seos ( $p > 0,0125$ ).

18-aastaste puhul ei olnud MANOVA mudelid olulised ei sugusid koos ega eraldi vaadates. Stressikogemustega seoses ilmnes vaid 18-aastaste poiste motoorse rahutuse skoorides erinevus ( $F(1,85)=5,169$ ;  $p=0,025$ ;  $\eta^2=0,056$ ). Ka sellel juhul oli rohkem stressi kogenute skoor kõrgem ( $M[SD]=2,31[1,35]$ ) võrreldes vähem stressi kogenutega

(M[SD]=1,78[0,88]). Paraku polnud see seos Bonferroni korrigeerimise kohaselt statistiliselt oluline ( $p > 0,0125$ ).

**Tabel 3.** Koolikiusamise seosed ATH sümptomite ja agressiivsusega 9-aastaselt

9-aastased	Ei kiusatud	On kiusatud	df	F	$\eta^2$	p
	M(SD)	M(SD)				
<b>Agressiivsus</b>						
Poisid	2,71(1,54)	3,35(1,69)	1	<b>8,173</b>	<b>0,035</b>	<b>0,005</b>
Tüdrukud	2,10(1,27)	2,51(1,21)	1	<b>5,713</b>	<b>0,021</b>	<b>0,018</b>
Koos	2,37(1,43)	2,94(1,53)	1	<b>15,409</b>	<b>0,031</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Mot. rahutus</b>						
Poisid	3,14(1,74)	3,82(1,93)	1	<b>7,197</b>	<b>0,031</b>	<b>0,008</b>
Tüdrukud	2,13(1,38)	2,58(1,63)	1	<b>5,151</b>	<b>0,019</b>	<b>0,024</b>
Koos	2,58(1,63)	3,21(1,89)	1	<b>13,908</b>	<b>0,028</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kesk. raskus</b>						
Poisid	3,14(1,74)	4,04(1,93)	1	<b>12,411</b>	<b>0,052</b>	<b>0,001</b>
Tüdrukud	2,41(1,41)	2,93(1,71)	1	<b>6,431</b>	<b>0,024</b>	<b>0,012</b>
Koos	2,74(1,61)	3,49(1,90)	1	<b>20,333</b>	<b>0,040</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>ATH sümpt.</b>						
Poisid	6,28(3,20)	7,86(3,56)	1	<b>11,376</b>	<b>0,048</b>	<b>0,001</b>
Tüdrukud	4,53(2,54)	5,51(3,12)	1	<b>6,868</b>	<b>0,026</b>	<b>0,009</b>
Koos	5,32(2,98)	6,71(3,54)	1	<b>19,809</b>	<b>0,039</b>	<b>&lt;0,001</b>

Koos:  $n=491$ ,  $n(\text{ei kiusatud}) = 345$ ,  $n(\text{on kiusatud})=146$ ;

Poisid:  $n(\text{ei kiusatud})=155$ ,  $n(\text{on kiusatud})=74$ ;

Tüdrukud:  $n(\text{ei kiusatud})=190$ ,  $n(\text{on kiusatud})=72$ .

**Tabel 4.** Stressirohkete elusündmuste seosed ATH sümptomite ja agressiivsusega 15-aastaselt

15-aastased	Vähe stressi	Palju stressi	df	F	$\eta^2$	p
	M(SD)	M(SD)				
<b>Agressiivsus</b>						
Poisid	2,71(1,36)	3,20(1,61)	1	<b>5,072</b>	<b>0,027</b>	<b>0,026</b>
Tüdrukud	2,09(1,33)	2,33(1,23)	1	1,927	0,009	0,167
Koos	2,38(1,38)	2,75(1,48)	1	<b>6,795</b>	<b>0,017</b>	<b>0,009</b>
<b>Mot. rahutus</b>						
Poisid	2,62(1,56)	3,52(1,86)	1	<b>12,877</b>	<b>0,065</b>	<b>&lt;0,001</b>
Tüdrukud	1,97(1,46)	2,11(1,35)	1	0,584	0,003	0,446
Koos	2,27(1,54)	2,79(1,76)	1	<b>9,885</b>	<b>0,024</b>	<b>0,002</b>
<b>Kesk. raskus</b>						
Poisid	3,07(1,69)	3,64(1,73)	1	<b>5,053</b>	<b>0,027</b>	<b>0,026</b>
Tüdrukud	2,43(1,60)	2,59(1,46)	1	0,560	0,003	0,455
Koos	2,73(1,67)	3,09(1,67)	1	<b>4,699</b>	<b>0,012</b>	<b>0,031</b>
<b>ATH sümpt.</b>						
Poisid	5,69(2,92)	7,16(3,32)	1	<b>10,229</b>	<b>0,053</b>	<b>0,002</b>
Tüdrukud	4,40(2,85)	4,71(2,48)	1	0,689	0,003	0,408
Koos	5,00(2,95)	5,88(3,16)	1	<b>8,337</b>	<b>0,021</b>	<b>0,004</b>

Märkus: Koos:  $n=497$ ,  $n(\text{vähe stressi}) = 213$ ,  $n(\text{palju stressi})=184$ ;

Poisid:  $n(\text{vähe stressi})=98$ ,  $n(\text{palju stressi})=88$ ;

Tüdrukud:  $n(\text{vähe stressi})=115$ ,  $n(\text{palju stressi})=96$ .

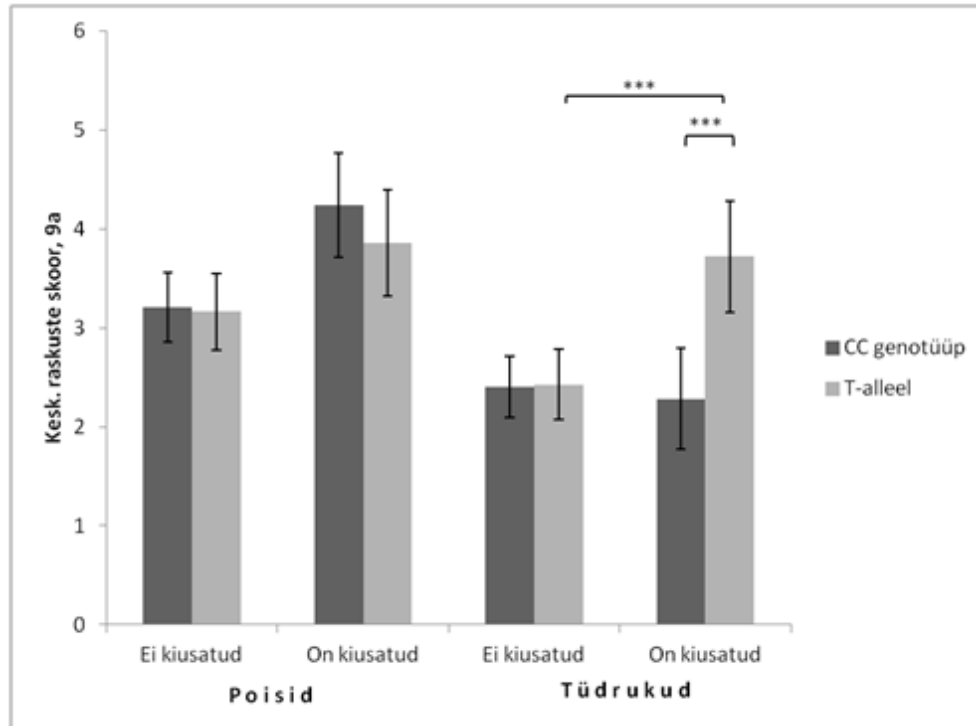
### 3.4. FKBP5 C/T polümorfismi ja stressikogemuste interaktsioon

Järgmiseks uurisin stressikogemuste interaktsiooni genotüübiga sugude lõikes. MANOVA tulemus osutus oluliseks 9-aastaste tüdrukute genotüübi ja koolikiusamise interaktsiooni puhul,  $F(3,249)=4,523$ ;  $p=0,004$ ; *Pillai's Trace*=0,052;  $\eta^2=0,052$ . Edasisest ANOVA tulemusest selgus, et vaadeldavas interaktsioonis olid eelkõige olulised erinevused keskendumisraskuste skooride ja ATH koguskooride osas (tabel 5). Mõlemad tulemused olid ka Bonferroni korrektsiooni arvesse võttes olulised ( $p<0,0125$ ). *Post hoc* analüüsist selgus, et koolikiusamise all kannatanud T-alleeli omavate tüdrukute keskendumisraskuste skoorid olid statistiliselt oluliselt kõrgemad kui kiusamise all kannatanud CC genotüübiga tüdrukutel (joonis 1). Samuti on joonisel 1 näha, et kiusatud T-alleeliga tüdrukutel keskendumisraskuste skoorid olid oluliselt kõrgemad võrreldes mitte-kiusatud T-alleeliga tüdrukute skooridega. Joonisel 2 on näha sarnased seosed 9-aastaste ATH koguskooride osas. Hilisemates vanustes enam genotüübi ja stressikogemuste interaktsioonis statistiliselt olulisi seoseid ei ilmnenud. Poiste puhul ei olnud genotüübi ja stressikogemuse interaktsioon oluliselt seotud ATH sümptomite ega agressiivsusega ei 9-, 15- ega 18-aastaselt.

**Tabel 5.** Sugude lõikes FKBP5 C/T polümorfismi ja stressikogemuse\* interaktsiooni seosed ATH sümptomite ja agressiivsusega 9-, 15- ja 18-aastaselt

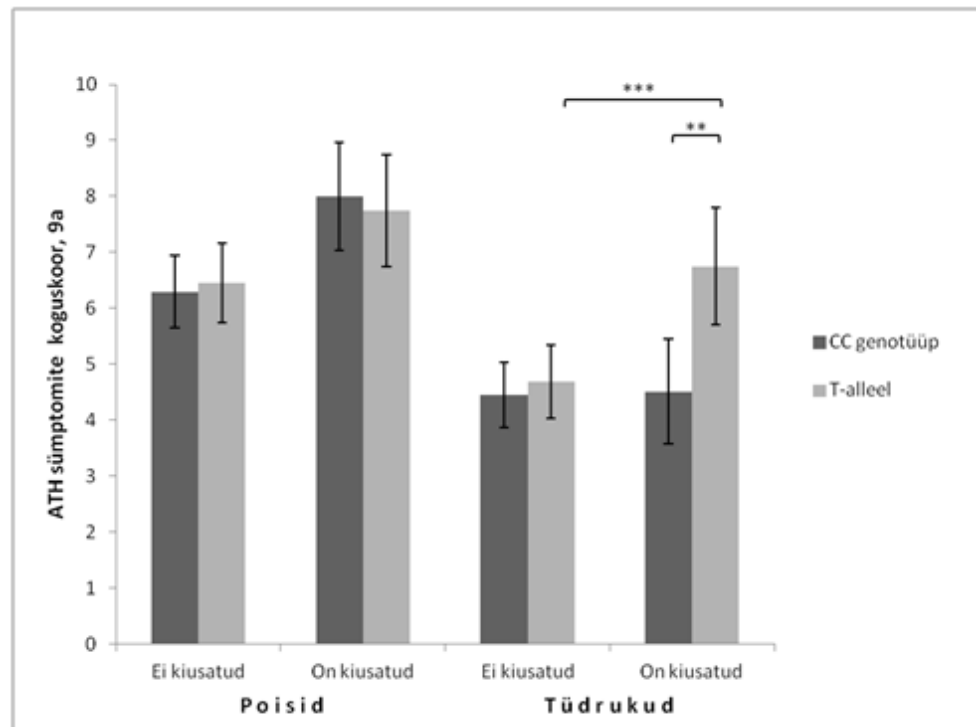
	Genotüüp x Stress					
	9-aastaselt		15-aastaselt		18-aastaselt	
	Poisid	Tüdrukud	Poisid	Tüdrukud	Poisid	Tüdrukud
	F(1, 216)	F(1, 249)	F(1, 175)	F(1, 202)	F(1, 79)	F(1, 126)
<b>Agressiivsus</b>	F=0,945, p=0,332, $\eta^2=0,004$	F=1,952, p=0,164, $\eta^2=0,008$	F=0,197, p=0,658, $\eta^2=0,001$	F=0,382, p=0,537, $\eta^2=0,002$	F=1,953, p=0,166, $\eta^2=0,024$	F=1,865, p=0,174, $\eta^2=0,014$
<b>Motoorne rahunus</b>	F=0,023, p=0,879, $\eta^2=0,000$	F=2,058, p=0,153, $\eta^2=0,008$	F=0,045, p=0,837, $\eta^2=0,000$	F=0,540, p=0,463, $\eta^2=0,003$	F=1,047, p=0,309, $\eta^2=0,013$	F=1,153, p=0,285, $\eta^2=0,009$
<b>Keskendumisraskused</b>	F=0,432, p=0,512, $\eta^2=0,002$	<b>F=12,035,</b> <b>p=0,001,</b> <b><math>\eta^2=0,046</math></b>	F=1,165, p=0,282, $\eta^2=0,484$	F=0,570, p=0,451, $\eta^2=0,003$	F=0,440, p=0,509, $\eta^2=0,005$	F=1,500, p=0,223, $\eta^2=0,012$
<b>ATH sümpt. koguskoor</b>	F=0,192, p=0,662, $\eta^2=0,001$	<b>F=7,180,</b> <b>p=0,008,</b> <b><math>\eta^2=0,028</math></b>	F=0,492, p=0,484, $\eta^2=0,003$	F=0,669, p=0,414, $\eta^2=0,003$	F=0,836, p=0,363, $\eta^2=0,010$	F=1,511, p=0,221, $\eta^2=0,012$

\* *Stressikogemus* 9-aastaste puhul on koolikiusamine, 15- ja 18-aastastel erinevate stressirohkete elusündmuste kogemine



Joonis 1. Genotüübi ja koolikiusamise interaktsiooni seosed 9-aastaste poiste ja tüdrukute keskendumisraskuste skooridega. Märkus: Veapiirid tähistavad 95% usaldusvahemikku.

\*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  (erinevused on joonisel märgitud gruppide vahel).



Joonis 2. Genotüübi ja koolikiusamise interaktsiooni seosed 9-aastaste poiste ja tüdrukute ATH sümptomite koguskooridega. Märkus: Veapiirid tähistavad 95% usaldusvahemikku.

\*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  (erinevused on joonisel märgitud gruppide vahel).



### **3.5. Nooremas vanuses raporteeritud stressi seosed ATH sümptomite ja agressiivsusega hilisemas vanuses**

Lisaks uurisin ka nooremas vanuses kogetud stressikogemuste seoseid ATH sümptomite ja agressiivsusega hilisemas vanuses. Tulemustest selgus, et 9-aastaselt kiusamine on seotud 15-aastaste tüdrukute agressiivsuse ( $F(1,208)=5,901$ ;  $p=0,017$ ;  $\eta^2=0,027$ ) ja keskendumisraskuste ( $F(1,208)=6,755$ ;  $p=0,010$ ;  $\eta^2=0,031$ ) skooridega. 18-aastastelt neid seoseid enam ei ilmnenud. 15-aastaste poiste stressikogemuste seos ilmnis 18-aastaste poiste agressiivsuse ( $F(1,85)=5,023$ ;  $p=0,023$ ;  $\eta^2=0,058$ ) tulemustega. *Post hoc* Bonferroni testi järgi oli oluline vaid 9-aastaste koolikiuamise seos 15-aastaselt keskendumisraskuste sümptomite ilmnemisega.

### **3.6. Nooremas vanuses raporteeritud stressi ja FKBP5 interaktsiooni seosed ATH sümptomite ja agressiivsusega hilisemas vanuses**

Veel uurisin 9-aastaselt kiusamise ja genotüübi interaktsiooni seoseid 15- ja 18-aastaste ATH sümptomitele ja agressiivsusele. Selgus, et see seos hilisemas vanuses enam statistiliselt olulisel määral ei avaldunud. 15-aastaste stressikogemuste ja genotüübi interaktsiooni seos ilmnis 18-aastaste tüdrukute motoorse rahutuse skooride ( $F(1,122)=4,478$ ;  $p=0,036$ ;  $\eta^2=0,035$ ) ja ATH koguskooridega ( $F(1,122)=3,960$ ;  $p=0,049$ ;  $\eta^2=0,031$ ), seejuures T-alleeliga tüdrukute skoorid olid oluliselt kõrgemad. *Post hoc* Bonferroni korrektsiooni kohaselt ei olnud need seosed statistiliselt olulised.

## **4. Arutelu ja järeldused**

Käesoleva töö eesmärk oli uurida, kuidas FKBP5 C/T polümorfism ning stressikogemused on seotud ATH sümptomite ja agressiivsuse ilmnemisega ning kuidas need seosed erinevad sugude lõikes vanustes 9, 15 ja 18 eluaastat. Tulemuste üle on arutletud lähtudes algselt esitatud uurimisküsimustest.

### **4.1. FKBP5 C/T polümorfismi seosed ATH sümptomite ja agressiivsusega**

Esmalt uurisin esimesest uurimisküsimusest lähtudes, kuidas avalduvad FKBP5 C/T polümorfismi seosed ATH sümptomite ja agressiivsusega eri vanustes, jälgides ka võimalikke soolisi ja vanuselisi erinevusi. MANOVA tulemusi ja Bonferroni korrektsiooni arvesse võttes ei ilmnenud selgelt olulisi seoseid, kuid mõningad mainimisväärased tendentsid paistsid

*FKBP5* genotüübiga siiski ilmnevat. Eri vanuste ja sugude lõikes oli selgelt näha T-alleeli tendents seostuda suuremate skooridega eri skaaladel ja ka eri vanustes. 9-aastaste tüdrukute puhul oli T-alleel seotud suuremate skooridega agressiivsuse, keskendumisraskuste ja ATH koguskoori osas. Sugusid koos vaadates oli 9-aastaselt T-alleel seotud suuremate skooridega agressiivsuse ja motoorse rahutuse osas, kuid 15- ja 18-aastaste puhul sugusid koos vaadates see seos enam ei ilmnenud. Seda võib seletada asjaolu, et tõenäoliselt on 15- ja 18-aastased omandanud efektiivsemad eneseregulatsioonioskused agressiivse ja rahutu käitumisega toime tulemiseks. Põhimõtteliselt on ka võimalik, et aju arenguga seoses on hilisemas vanuses üldise vähenenud agressiivne ja impulsiivne käitumine. Kõikidel mainitud juhtudel kirjeldas efekti suurus ( $\eta^2$ ) 1-4% tulemuste variatiivsusest, mille kohaselt võib arvata, et T-alleelil oli väike mõju erinevate alaskaalade skooridele.

Kuna sugude ja vanuste vahel ilmnunud erinevused olid väga väikesed ja rangete kriteeriumite järgi statistiliselt ebaolulised, ei saa nende tulemuste põhjal kindlalt väita, et genotüübi mõju avalduks sugude lõikes kuigivõrd erinevalt. Kuigi lastel (9-aastaselt) oli T-alleel seotud rohkemate skaaladega kui hilisemates vanustes, olid erinevused siiski liiga väikesed, et kindlalt väita, et need seosed on vanusest sõltuvad. Nende tulemuste põhjal tasub edasiste uuringute puhul silmas pidada, et *FKBP5* C/T polümorfismi puhul paistavad CT ja TT genotüüp olevat rohkem seotud ATH sümptomite ja agressiivsuse ilmnemisega kui CC genotüüp. Seejuures võib *FKBP5* genotüübi seos sõltuda vähesel määral soost ja vanusest.

#### **4.2. Stressikogemused ja ATH sümptomid ning agressiivsus**

Teise uurimisküsimuse tarvis uurisin kõigepealt stressikogemuste seoseid ATH sümptomite ja agressiivsusega. Tulemused kinnitasid eelnevate uuringute tulemusi, mille kohaselt laste stressikogemused olid tugevalt seotud ATH sümptomite ja agressiivsuse ilmnemisega (nt Hirvikoski, Lindholm, Nordenstrom, Nordstrom, ja Lajic, 2009; Lackschewitz, Huther ja Kroner-Herwig 2008). Huvitaval kombel 15-aastaste puhul ilmnesisid seosed poistel, kuid mitte tüdrukutel. Sellest erinevusest jääb mulje, nagu oleks tüdrukute ATH sümptomite ja agressiivsuse ilmnemisel stress vähem oluline faktor kui poiste puhul. Lisaks ei ilmnunud stressi seos ATH sümptomite ja agressiivsusega enam 18-aastaste puhul praktiliselt üldse. See viitab potentsiaalselt ATH sümptomite sõltuvusele aju arengutasemest. Seda enam, et tüdrukute puhul kadus stressi seos varem (15-aastaselt) ning teadaolevalt on teismeeas poiste areng tüdrukute omast veidi erinev.

### 4.3. Stressikogemuste ja *FKBP5* C/T polümorfismi seosed ATH sümptomite ja agressiivsusega

Teisest uurimisküsimusest lähtudes uurisin, kas rohkem stressi kogenud *FKBP5* CT ja TT genotüübiga (ehk T-alleeliga) isikutel esineb rohkem ATH sümptomeid ja agressiivsust kui CC genotüübiga isikutel ning kas see seos erineb sugude lõikes. Selgelt eristus T-alleeli ja kiusamise interaktsiooni seos 9-aastaste tüdrukute suuremate skooridega keskendumisraskuste skaalal ning ka ATH koguskoori puhul. See tulemus kinnitab osaliselt teise uurimisküsimuse põhjal püstitatud hüpoteesi, et rohkem stressi kogenud *FKBP5* C/T polümorfismi T-alleeliga isikutel esineb rohkem ATH sümptomeid (kuid mitte agressiivsust) kui CC genotüübiga isikutel. Hüpotees leidis kinnitust keskendumisraskuste ja ATH koguskoori osas ning vaid lapseas tüdrukute puhul. See tulemus kinnitab osaliselt ka Wilker jt (2014) uuringu tulemust, mille kohaselt T-alleeli on CC genotüübist stressitundlikum.

ATH koguskoori seos 9-aastastel tüdrukutel oli ilmselt tingitud valdavalt keskendumisraskuste osakaalust selles tulemuses. Kuna motoorse rahutuse skoorile oli interaktsiooni mõju väga väike (0,8%), pean eelkõige informatiivseks tulemust seoses keskendumisraskustega. Kui üldiselt oli 9-aastastel tüdrukutel poistega võrreldes oluliselt vähem keskendumisraskuste sümptomeid, siis T-alleeliga tüdrukutel on samaväärselt keskendumisraskuste sümptomeid kui kiusatud poistel (sõltumata genotüübist). Interaktsiooni mõju 9-aastaste tüdrukute keskendumisraskuste skoorile efekti suurusest lähtudes oli 4,6%. Seejuures on oluline juhtida tähelepanu sellele, et stressikogemused omaette omasid 9-aastaste tüdrukute keskendumisraskustele väikest, kuid olulist mõju (2,4%). Genotüübi ja stressi interaktsiooni ligi kaks korda suurem mõju kirjeldab selgelt interaktsiooniefekti. See tulemus kinnitab suuremal valimil ning stressikogemuste kaasamisega Isaksson, Allen, Nilsson ja Lindbladi (2015) uuringu tulemust osaliselt (vaid lapseas tüdrukute puhul), milles seostati *FKBP5* ATH sümptomite ilmumisega.

Saadud tulemuse tõlgendamise puhul on paraku probleem stressi seose suuna määratlemisega. Ühest küljest võib olla, et *FKBP5* T-alleeli omavad tüdrukud on stressile vastuvõtlikumad ning koolikiusamisest põhjustatud stressi tõttu ilmneb neil rohkem keskendumisraskusi. Samas pole ka välistatud, et T-alleelilist tingituna on neil tüdrukutel rohkem keskendumisraskusi, mistõttu langevad nad sagedamini koolikiusamise ohvriks. Seose suunda võivad aidata selgitada tulemused selle kohta, kuidas nooremas vanuses kogitud stress (nii 9- kui ka 15-aastaste puhul) olid mõnedel juhtudel seotud vanemas vanuses erinevate sümptomite esinemisega. Nende seoste mõjud jäid vahemikku 2,7-5,8%. Suurim

mõju (5,8%) oli 15-aastaste poiste stressikogemustel 18-aastaste poiste agressiivsuse näitajatele. Need seosed viitavad asjaolule, et stressikogemused pigem tingivad ATH sümptomeid ja agressiivsust kui *vice versa*. Kuid liiga suuri järeldusi sellest teha ei tasu, kuna need seosed ilmsid vaid mõnedel juhtudel ning efektid olid siiski väiksed. Tõenäolisem seletus on, et ATH sümptomid ja stress on omavahel pidevas vastastikmõjus. ATH sümptomid sageli suurendavad stressikogemuste määra, näiteks põhjustades koolist välja langemist, millega võivad omakorda kaasneda raskused tööturul jne. Tõenäoliselt moodustub kompleksne tsükkel: suurem stress süvendab ATH sümptomitest tulenevaid probleeme, ning pidevalt töötab efekt ka vastupidi ja süvenevate sümptomitega hakkab kaasnema üha enam probleeme ning stressi. Kuid selge on see, T-alleeli ja stressikogemuste mõju keskendumisraskuste ilmnemisele oli kokkuvõttes suurem, kui stressi ja genotüübi seoseid eraldi vaadates.

Põhjus, miks interaktsiooni mõju 9-aastastel tüdrukutel ei ilmnenu motoorse rahutuse ja agressiivsuse skaaladel, võib seisneda sellest, et tüdrukutel ilmneb üldiselt vähem nende alaskaaladele omaste sümptomite väljendumist. Esiolgu on nende tulemuste põhjal alust arvata, et *FKBP5 C/T* polümorfismi mõju ATH sümptomitele on stressist, soost ja vanusest sõltuv. Käesoleva töö tulemuste põhjal vajaks edasist uurimist, millest võiks olla tingitud soolised ja vanuselised erinevused *FKBP5* ja stressi interaktsioonis.

#### **4.4. Uuringu piirangud ja tugevused**

Tulemusi võis mõjutada asjaolu, et valim pärines kooliõpilaste seast. Uuritavad, kellel oli probleeme ATH sümptomitega, ei pruukinud selle tõttu jõuda enam järgmisesse uuringulainesse, kuna ATH-ga õpilaste seas on suurem tõenäosus koolist välja langemiseks. Seega on võimalik, et tulemused on kallutataud, kuna kõrgemate ATH skooridega isikud jäid lihtsalt uuringust hilisemates vanustes välja (Laas jt, 2014).

Õpetajate hinnatud ATH sümptomid ja agressiivsus võisid olla nii töö nõrkuseks kui ka tugevuseks. Erinevate skaaladega on leitud kohati vastuolulisi tulemusi selles osas, kui usaldusväärsed on õpetajate ja vanemate hinnangud ATH sümptomitele (nt Gomez, Vance ja Gomez, 2011; Makransky ja Bilenberg, 2014). Ühest küljest on leitud, et õpetajate vastused kalduvad poiste puhul sümptomeid üle võimendama (DuPaul jt, 2016). Teisest küljest võiks õpetajate hinnangud olla vähem subjektiivsed kui vanemate hinnangud, kuna õpetajatel on selge võrdlusmoment teiste lastega. Vanemate ja õpetajate vastused ATH küsimustikele ei ole sageli kooskõlas (nt Sollie, Larsson ja Mørch, 2013; Vaya, Efrosini, Vaios ja Panos, 2008).

Ka on leitud, et vanemate (eelkõige emade) antud hinnangud lapse ATH sümptomitele kipuvad olema rohkem varieeruvad, mõnedel juhtudel võimendades probleemi üle, teistel juhtudel jättes probleemi tähelepanuta (DuPaul jt, 2016). Ei ole kindlat alust väitmaks, et õpetajate hinnangud oleks usaldusväärsemad kui vanemate hinnangud. Kuid õpetajate hinnanguid võiks toetada asjaolu, et õpetajatel on koolikontekstis selge võrdlusmoment eakaaslastega ning pikemalt (vähemalt 3 aastat) last tundud õpetajatel võiks olla ka üsna hea ülevaade sellest, milline konkreetne laps üldiselt on.

15- ja 18-aastaste stressikogemuste küsimustiku puhul võib tulemuste üldistatavust kahandada asjaolu, et küsimustik ei mõõda, kui stressitekitavalt indiviid ise oma kogemust hindab. Näiteks võib vanema töötus olla võimalustega kooskõlaline valik ehk sugugi mitte negatiivne kogemus või vanemate lahutus olla üsnagi valutut ja kokkuvõttes positiivne kogemus, kui lapsel säilivad head suhted eraldi õnnelikelt elavate vanematega. 9-aastaste koolikiusamise mõõdik jällegi on ebatäpne selles osas, millist tüüpi kiusamise all õpilane kannatanud on. Lisaks võis olla 9-aastaste koolikiusamise tulemuste üldistamine „stressikogemuseks“ liialt meelevaldne.

Uuringu tugevusteks oli võrdlemisi suur valim ning longituudsete andmete olemasolu lapseast täiskasvanuks saamiseni, mis võimaldas väga mitmekülgset lähenemist probleemile. Samuti on töö tugevuseks andmeanalüüsis nii MANOVA kui ka Bonferroni korrektsiooni rakendamine, kuna need meetmed täiendasid teineteist I tüüpi viga tõenäosuse vähendamisel.

### Kasutatud kirjandus

- af Klinteberg, B. (1988). *Studies on sex-related psychological and biological indicators of psychosocial vulnerability: a developmental perspective*. Department of Psychology, University of Stockholm.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Washington, D.C: American Psychiatric Association
- Biederman, J., Monuteaux, M. C., Doyle, A. E., Seidman, L. J., Wilens, T. E., Ferrero, F., & ... Faraone, S. V. (2004). Impact of Executive Function Deficits and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) on Academic Outcomes in Children. *Journal Of Consulting And Clinical Psychology*, 72(5), 757-766. doi:10.1037/0022-006X.72.5.757
- Chilakamarri, J. K., Filkowski, M. M., & Ghaemi, S. N. (2011). Misdiagnosis of bipolar disorder in children and adolescents: A comparison with ADHD and major depressive disorder. *Annals Of Clinical Psychiatry*, 23(1), 25-29..
- DuPaul, G. J., Reid, R., Anastopoulos, A. D., Lambert, M. C., Watkins, M. W., & Power, T. J. (2016). Parent and teacher ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms: Factor structure and normative data. *Psychological Assessment*, 28(2), 214-225. doi:10.1037/pas0000166
- Enoch, M. (2011). The role of early life stress as a predictor for alcohol and drug dependence. *Psychopharmacology*, 214(1), 17-31. doi:10.1007/s00213-010-1916-6
- Evans, S. C., Fite, P. J., Hendrickson, M. L., Rubens, S. L., & Mages, A. K. (2015). The Role of Reactive Aggression in the Link Between Hyperactive-Impulsive Behaviors and Peer Rejection in Adolescents. *Child Psychiatry And Human Development*, 46(6), 903-912. doi:10.1007/s10578-014-0530-y
- Faraone, S.V., & Mick, E. (2010). Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 33, 159–180.
- Fayyad, J., De Graaf, R., Kessler, R., Alonso, J., Angermeyer, M., Demyttenaere, K., & ... Jin, R. (2007). Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit

- hyperactivity disorder. *The British Journal Of Psychiatry: The Journal Of Mental Science*, 190402-409.
- Fortier, M., Sengupta, S. M., Grizenko, N., Choudhry, Z., Thakur, G., & Joober, R. (2013). Genetic evidence for the association of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis with ADHD and methylphenidate treatment response. *Neuromolecular Medicine*, 15(1), 122-132. doi:10.1007/s12017-012-8202-1
- Gómez-Benito, J., Van de Vijver, F. R., Balluerka, N., & Caterino, L. (2015). Cross-Cultural and Gender Differences in ADHD Among Young Adults. *Journal Of Attention Disorders*.
- Gomez, R., Vance, A., & Gomez, A. (2011). Item Response Theory Analyses of Parent and Teacher Ratings of the ADHD Symptoms for Recoded Dichotomous Scores. *Journal Of Attention Disorders*, 15(4), 269-285.
- Harro, M., Eensoo, D., Kiive, E., Merenäkk, L., Alep, J., Oreland, L. and Harro, J. (2001). Platelet monoamine oxidase in healthy 9- and 15-years old children: the effect of gender, smoking and puberty. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 25:1497–1511.
- Harro, J., Kiive, E., Orav, P., & Veidepaum, T. (Toim.). (2015). *Lapsest täiskasvanuks, Eestis. ELIKTU 1998-2015* (lk 9-16). Tartumaa, Tartu: Eesti Ülikoolide Kirjastus.
- Harty, S. C., Galanopoulos, S., Newcorn, J. H., & Halperin, J. M. (2013). Delinquency, aggression, and attention-related problem behaviors differentially predict adolescent substance use in individuals diagnosed with ADHD. *The American Journal On Addictions / American Academy Of Psychiatrists In Alcoholism And Addictions*, 22(6), 543-550. doi:10.1111/j.1521-0391.2013.12015.x
- Hirvikoski, T., Lindholm, T., Nordenstrom, A., Nordstrom, A., & Lajic, S. (2009). High self-perceived stress and man stressors, but normal diurnal cortisol rhythm, in adults with ADHD (attention-deficit/hyperactivity disorder). *Hormones and Behaviors*, 55, 418-424. doi:10.1016/j.yhbeh.2008.12.004
- Howell, D. C. (2010). *Statistical methods for psychology*. Belmont, CA: Thompson Wadsworth.

- Isaksson, J., Lindblad, F., Allen, M., & Nilsson, K. (2015). Polymorphisms in the FK506 binding protein 5 gene are associated with attention deficit hyperactivity disorder and diurnal cortisol levels. *Acta Paediatrica, International Journal Of Paediatrics*, 104(9), 910-915. doi:10.1111/apa.13056
- Ising, M., Depping, A., Siebertz, A., Lucae, S., Unschuld, P., Kloiber, S., & ... Holsboer, F. (2008). Polymorphisms in the FKBP5 gene region modulate recovery from psychosocial stress in healthy controls. *European Journal Of Neuroscience*, 28(2), 389-398. doi:10.1111/j.1460-9568.2008.06332.x
- Joelsson, P., Chudal, R., Gyllenberg, D., Kesti, A., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Virtanen, J., & ... Parkkola, K. (2015). Demographic Characteristics and Psychiatric Comorbidity of Children and Adolescents Diagnosed with ADHD in Specialized Healthcare. *Child Psychiatry And Human Development*, 9p.. doi:10.1007/s10578-015-0591-6
- Kessler, R.C., Adler, L., Barkley, R., Biederman, J., Conners, C.K., Demler, O., *et al.* (2006). The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 163:716 –723.
- Käärik, E. (2013) *Andmeanalüüs II. Loengukonspekt*. Tartu: Tartu Ülikool, matemaatilise statistika instituut.
- Laas K, Reif A, Kiive E, Domschke K, Lesch K-P, Veidebaum T, Harro J (2014). A functional NPSR1 gene variant and environment shape personality and impulsive action: A longitudinal study. *J Psychopharmacol* 28(3): 227-236.
- Lackschewitz, H., Huther, G., & Kroner-Herwig, B. (2008). Physiological and psychological stress responses in adults with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Psychoneuroendocrinology*, 33, 612-624. doi:10.1016/j.psyneuen. 2008.01.016
- Luijk, M.P., Velders, F.P., Tharner, A., van Ijzendoorn, M.H., Bakermans-Kranenburg, M.J., Jaddoe, V.W., Hofman, A., Verhulst, F.C. & Tiemeier, H. (2010). FKBP5 and resistant attachment predict cortisol reactivity in infants: gene-environment interaction. *Psychoneuroendocrinology* 35, 1454–1461.



- Makransky, G., & Bilenberg, N. (2014). Psychometric Properties of the Parent and Teacher ADHD Rating Scale (ADHD-RS): Measurement Invariance Across Gender, Age, and Informant. *Assessment*, *21*(6), 694-705.
- Mann, J. J., & Currier, D. M. (2010). Stress, genetics and epigenetic effects on the neurobiology of suicidal behavior and depression. *European Psychiatry*, *25*(5), 268-271. doi:10.1016/j.eurpsy.2010.01.009
- Martel, M. M. (2016). Dispositional Trait Types of ADHD in Young Children. *Journal Of Attention Disorders*, *20*(1), 43-52. doi:10.1177/1087054712466915
- Menke, A., Klengel, T., Rubel, J., Brückl, T., Pfister, H., Lucae, S., ... Binder, E. B. (2013). Genetic variation in FKBP5 associated with the extent of stress hormone dysregulation in major depression. *Genes, Brain and Behavior*, *12*(3), 289–296. <http://doi.org/10.1111/gbb.12026>
- Michielsen, M., Comijs, H., Semeijn, E., Beekman, A., Deeg, D., & Sandra Kooij, J. (2012). The comorbidity of anxiety and depressive symptoms in older adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A longitudinal study. *Journal Of Affective Disorders*, doi:10.1016/j.jad.2012.11.063.
- Polanczyk, G., de Lima, M.S., Horta, B.L., Biederman, J., & Rohde, L.A. (2007) The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am. J. Psychiatry*, *164*(6), 942–948. doi: 10.1176/appi.ajp.164.6.942
- Reif, A., Kiive, E., Kurrikoff, T., Paaver, M., Herterich, S., Konstabel, K., Tulviste, T., Lesch, K-P., Harro, J. (2011). A functional NOS1 promoter polymorphism interacts with adverse environment on functional and dysfunctional impulsivity. *Psychopharmacology* *214*:239–248.
- Roomeldi, M., Haldre, L., Susi, A., Metsis, L., Kõrgessaar, R. (2003). Hüperaktiivne laps. Abiks lapsevanematele ja pedagoogidele. Tartu: Tartu Ülikooli Kirjastus.
- Saydam, R. B., Ayvaşık, H. B., & Alyanak, B. (2015). Executive functioning in subtypes of attention deficit hyperactivity disorder. *Nöropsikiyatri Arşivi / Archives Of Neuropsychiatry*, *52*(4), 386-392. doi:10.5152/npa.2015.8712

- Sollie, H., Larsson, B., & Mørch, W. (2013). Comparison of Mother, Father, and Teacher Reports of ADHD Core Symptoms in a Sample of Child Psychiatric Outpatients. *Journal Of Attention Disorders, 17*(8), 699-710.
- Staikova, E., Gomes, H., Tartter, V., McCabe, A., & Halperin, J. M. (2013). Pragmatic deficits and social impairment in children with ADHD. *Journal Of Child Psychology & Psychiatry, 54*(12), 1275-1283. doi:10.1111/jcpp.12082
- Thapar, A., Langley, K., Owen, M.J., & O'Donovan, M.C. (2007). Advances in genetic findings on attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol Med 37*:1681–1692.
- Van Eck, K., Flory, K., & Malone, P. S. (2013). A longitudinal assessment of the associations among response access, attention problems, and aggression during childhood. *Journal Of Abnormal Child Psychology, 41*(4), 613-625. doi:10.1007/s10802-012-9702-z
- Vaya, P., Efrosini, K., Vaios, D., & Panos, V. (2008). Differences in Parents' and Teachers' Ratings of ADHD Symptoms and Other Mental Health Problems. *The European Journal Of Psychiatry, (4)*, 200. doi:10.4321/s0213-61632008000400003
- Wain, H. M., Bruford, E. A., Lovering, R. C., Lush, M. J., Wright, M. W., & Povey, S. (2002). Guidelines for human gene nomenclature. *Genomics, 79*, 464–470. doi:10.1006/geno.2002.6748
- Wilker, S., Pfeiffer, A., Kolassa, S., Elbert, T., Lingenfelder, B., Ovuga, E., & ... Kolassa, I. (2014). The role of FKBP5 genotype in moderating long-term effectiveness of exposure-based psychotherapy for posttraumatic stress disorder. *Translational Psychiatry, 4e403*. doi:10.1038/tp.2014.49
- Williamson, D., & Johnston, C. (2015). Gender Differences in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Narrative Review. *Clinical Psychology Review, 40*, 15–27. <http://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.05.005>

## Lisad

### *LISA 1. Af Klintenberi skaalade äärmused.*

#### Agressiivsus

1. Lapse koostöö õpetajaga on suurepärase. Ta saab klassikaaslastega hästi läbi. Tema suhted teistega kujunevad kergesti soojadeks ja südamlikeks.
7. Laps käitub agressiivselt nii õpetaja kui ka klassikaaslastega. Ta võib olla häbematu ja jultunud ning takistada õppetööd või vastu hakata. Talle meeldib klassikaaslasi häirida ning kakelda.

#### Motoorne rahutus

1. Lapsele ei valmista mitte mingisuguseid raskusi olla isegi väga kaua aega vaikselt ja rahulikult.
7. Lapsel on väga raske tunni ajal vaikselt istuda, ta niheleb rahutult oma toolil või soovib klassiruumis ringi liikuda isegi tundide ajal. Samuti võib ta olla jutukas ja lärmakas.

#### Keskendumisraskused

1. Laps suudab suurepäraselt ülesandele keskenduda ja selle juures püsida. Ta ei lase end kunagi kõrvale kallutada, ega anna alla, kui ülesanne talle üle jõu ei käi.
7. Õpilane ei suuda oma tööle keskenduda, tegeleb teiste asjadega või uneleb niisama. Ta töötab mõne minuti, ent seejärel kaotab järje. Tavaliselt annab ta kiiresti alla ka siis, kui ülesanne on talle jõukohane.

**LISA 2. Dispersioonanalüüsi eelduste probleemid ja lahendused.**

**Normaaljaotus.** Shapiro-Wilk testi kohaselt ei olnud vaadeldava valimi paljud pidevad tunnused normaaljaotusele vastavad ( $p < 0.05$ ). Asümmeetriakordaja ja ekstsessi väärtused kinnitasid mõningat kõrvalekallet normaalsusest. Normaaljaotuse kõrvalekalde osas kahandaks MANOVA statistilist võimsust eelkõige negatiivne ekstsess (*platykurtosis*), mis vaadeldavate andmete puhul ei olnud probleemiks ühegi sõtluva muutuja puhul. Kõikide pidevate tunnuste jaotused on asümmeetriakordajate järgi positiivse kaldega. Sellisel juhul on andmete normaliseerimiseks õigustatud vaadeldavate tunnuste logaritmine alusel 10. Logaritmitult vastasid kõik pidevad tunnused Shapiro-Wilk testi kohaselt normaaljaotusele ( $p > 0.05$ ). Paraku teeb sellisel viisil andmete transformeerimine keerulisemaks tulemuste tõlgendamise, eriti arvestades asjaolu, et käesolevate andmete puhul on standardkujul andmed paremini mõistetavad ja otseselt informatiivsed.

Selgitamaks, kas logaritmine avaldab antud juhul tulemustele märkimisväärselt mõju, võrdlesin logaritmitud ning standardkujul andmete dispersioonanalüüside tulemusi. Selgus, et mõlemad tulemused on sisuliselt samad, seega otsustasin tulemuste informatiivsuse nimel analüüsida andmeid standardkujul.

**Homogeensus.** Logaritmitud andmete puhul oli nii Box's M testi kui ka Levene'i testi kohaselt täidetud andmete homogeensususe nõue ( $p > 0.05$ ), transformeerimata andmete puhul esines kõrvalekaldeid. Uurides standardkujul muutujate standardhälbeid, ei olnud ühelgi juhul suurimad hälbed rohkem kui neli korda suuremad vastavate tunnuste kõige väiksematest hälvetest, mis viitab sellele, et dispersioonanalüüs on antud juhul vähetundlik homogeensususe nõude rikkumise suhtes (Howell, 2010). Lisaks õigustas paindlikkust see, et tulemustes ka homogeensususe nõude rikkumine sisulisi erinevusi ei põhjustanud.

**Kolineaarsus.** Kuna üheks sõltumatuks muutujaks on motoorse rahutuse ja keskendumisraskuste summa (ATH sümptomite koguskoor), põhjustab summeritud muutuja kolineaarsust, mis võib teatud juhtudel dispersioonanalüüsis olla probleemiks. Kuna teised analüüsitavad sõltuvad muutujad on dispersioonanalüüsi eeldusele vastavalt mõõdukas lineaarses seoses (Tulemused, Tabel 1), ei pruugi antud juhul summeeritud muutuja analüüsis probleeme tekitada. Selle kinnitamiseks võrdlesin dispersioonanalüüsi tulemusi ilma kolineaarsust põhjustava ATH sümptomite koguskooriga ja koos ATH koguskooriga ning tulemustele see näitaja sisuliselt mõju ei avaldanud. Seega otsustasin ATH koguskoori tulemused analüüsi sisse jätta, kuna tegemist on informatiivse näitajaga.

MANOVA mudel ei ole tundlik väikeste kõrvalekallete suhtes normaaljaotuses, mis on tingitud asümmeetriast, aga on tundlik erindite suhtes (Käärik, 2013). Üksiktunnuste erindite kontrollimiseks kasutati tulemuste jaotuste võrdlust ehk karpdiagrammi (*boxplots*), kombineeritud tunnuste tarvis Mahalanobise kauguse (*Mahalanobis' distance*) väärtusi, mille kohaselt erindid puudusid. Tõenäoliselt kompenseerib erindite puudumine ning piisavalt suur valim mõningaid kõrvalekaldeid nii üksiktunnuste normaaljaotuse kui ka homogeensuse osas (Howell, 2010).

**Tänuõnad**

Olen väga tänulik oma juhendajale Kariina Laasile pühendunud ja põhjaliku juhendamise ning lõputu toetuse ja kannatlikkuse eest. Soovin tänada ka kaasvõitlejaid Silja Kuusikut, Maarja Liba ja Pätris Halapuud ning pereliikmeid, kellega sai olulistel hetkedel teemakohaseid ja ka mitteteemakohaseid mõtteid jagada ning arendada.

*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.*

*Liina Reinart*

*Mai 2016*