

Tartu Ülikool
Psühholoogia instituut

Pärtel Reppo

GEENI *FKBP5* C/T POLÜMORFISM JA AGRESSIIVSUSEGA SEOTUD OMADUSED
KAHEL ELIKTU SÜNNIKOHORDIL

Uurimistöo

Juhendaja: Kariina Laas, PhD

Läbiv pealkiri: *FKBP5* C/T polümorfism, agressiivsus

Tartu 2022

Geeni FKBP5 C/T polümorfism ja agressiivsusega seotud omadused kahel ELIKTU sünnikohordil

Kokkuvõte

Aru saamaks agressiivsuse pärilikkuse ja keskkondlike tegurite omavahelistest koostoimetest on antud töös uuritud agressiivse käitumise seoseid geeni *FKBP5* C/T polümorfismi (rs1360780) ja stressirohkete elusündmustega. Kasutatud on Eesti laste isiksuse ja käitumise longituuduuringu noorema ja vanema kohordi andmeid vanustes 25 (n=441) ja 15 (n=483) ning vanem kohort vanustes 33 (n=504) ja 15 (n=593). Agressiivne käitumine kajastub Buss-Perry agressiivsuse küsimustiku skaalal nii eneseraportites kui ka poolstruktureeritud intervjuudes *Life History of Aggression* (LHA). Sünnikohordid olid agressiivsusest sarnased, vaid enese vastu suunatud agressiivsust oli nooremal kohordil rohkem. Genotüübi peamõju oli esines vaid kohortidel koos, BP füüsiline agressiivsus ja LHA agressiivne käitumine oli T-alleelil kõrgem. 15-aastaselt rohkem stressi kogenud isikutel oli kõrgem agressiivsus mõlemal kohordil. Stressi ja genotüübi koosmõju tuli esile üksnes nooremal kohordil. Nimelt oli rohkem stressi kogenud T-alleeliga isikutel kõrgem BP füüsiline agressiivsus ja efekt pärines meestelt.

Associations of the *FKBP5* gene C/T polymorphism with aggression on two ELIKTU birth cohorts**Abstract**

In order to understand the interaction between the heredity of aggression and environmental factors, the relationship between aggressive behavior and the *FKBP5* C/T polymorphism (rs1360780) and stressful life events have been studied. Data from a younger and older cohort of 25 year old (n = 441) and 15 year old (n = 483) and an older cohort of 33 year old (n = 504) and 15 year old (n = 593) from the Estonian Children's Personality and Behavior Longitudinal Survey have been used. Aggressive behavior is reflected on the scale of the Buss-Perry Aggression Questionnaire in both self-reports and semi-structured interviews in Life History of Aggression (LHA). Birth cohorts were similar in aggression, but the younger cohort had more self-aggression. The main effects of genotype were present only in the cohorts together, BP's physical aggression and LHA's aggressive behavior were higher in the T-allele. Individuals who experienced more stress at age 15 had higher aggression in both cohorts. The combined effect of stress and genotype occurred only in the younger cohort. Namely, individuals with a more stressed T-allele had higher BP physical aggression and the effect was from males.

1. Sissejuhatus

1.1. Agressiivsus

Agressiivsus on heterogeenne mõiste, mida võib defineerida kui vaenulik või hävitav käitumine, mis on suunatud iseenda või teiste vastu (Bevilacqua et al., 2012). Teatud kontekstis on agressiivne käitumine mõistetav ning mingi piirini talutav, kuid muul juhul kaldub see patoloogiasse. Agressiivsus võib väljenduda nii vaimses kui füüsilises vormis. See võib olla osa erinevatest psühholoogilisest häiretest: antisotsiaalne käitumine, antisotsiaalne isiksusehäire, piirialane isiksusehäire, vahelduv plahvatushäire või suitsiidne käitumine ja vägivaldne kuritegevus (Bevilacqua et al., 2012). Nende häirete ja käitumiste levimus võib jääda mõne protsendi juurde, kuid sellest tingitud kahju mõjutab ka üldpopulatsiooni. Agressiivsus on veel tavapärane sümptom paljudel psühhiaatrilistel haigustel nagu nt aktiivsus- ja tähelepanuhäire (ATH), meeleoluhäired jms (Turgay, 2004). Kuid see pole ainult osa erinevatest määratletud patoloogiatest täiskasvanutel, vaid ka lastel ehk seda saab täheldada igas vanuses. Väikelaste agressiivset käitumist peetakse normaalseks arengu osaks, sest nad ei pruugi osata end teisiti väljendada, küll aga ei peeta vanuse kasvades mitmesugust ja kahjulikumat agressiivset käitumist enam tavapäraseks (Liu et al., 2013a).

Selliste häirete ja käitumise esinemine erineb sugude ja vanuse lõikes, kuid nende kõigi ühine osa on lapseas kogetud stressirohked sündmused ning pärilikkus. Paljudel inimestel esineb vihastumist või agressiivseid episoodide, kuid valdavalt ei häiri see märgatavalt enda ega teiste elukvaliteeti. Peale geenide ja keskkonna on agressiivse käitumise juures veel osakaal aju ehituse iseärasustel, mitmel neuromediaatoril, hormoonidel ja erinevatel mõjuainetel (Soreff et al., 2022). Agressiivsetel inimestel võib tekkida oma käitumise tõttu probleeme seaduse järgimisega. Agressiivne käitumine võib põhjustada tõsisid tervislikke ja psühholoogilisi tagajärgi nii agressorile, ohvrile kui kõrvalseisjale, kus kahju kahele esimesele on otseselt tuntavam ning kõrvalseisjale tekitatud kahju mitte nii vahetult ilmnev või täheldatav (Liu et al., 2013b).

1.2. Agressiivsuse soolised erinevused

FBI *Unifrom Crime Reporting* (FBI, 2014) ja *Crime Survey for England and Wales* (Office for National Statistics, 2021) andmetel on enamik vägivaldsete kuritegude sooritajatest mehed ning teatud kuritegude lõikes on see ca 90%. ÜRO Uimastite ja Kuritegevuse Büroo (UNODC, 2014, lk 94) raporti järgi on 95% süüdi mõistetud tapjatest mehed. Samuti teevad

mehed 2,3 korda rohkem enesetappe võrreldes naistega (World Health Organization, 2021, lk 6).

Naistel diagnoositake piirialast isiksusehäiret kolm korda enam kui meestel (APA & DSM-V, 2013, lk 666). See põhineb DSM-IV-TR (4th Edition, Text Revision) 2003 andmetel, kuid Bridget F. Granti jt (2008) tehtud uuring ütleb, et sisulist erinevust häire esinemuses pole. See võib tuleneda valimi kallutatusest, kus varasemalt on naistele pandud põhjendamatu diagnoos (Skodol & Bender, 2003). Siiski on häire väljendumine sugude lõikes selline, kus haiglasse ravile satuvad oma sümptomite tõttu 80% ulatuses naised (Paris, 2005).

Soolised erinevused agressiivse käitumise juures on täheldatavad. Mitmed allikad toovad just välja füüsilise agressiivsuse osakaalu noorte meeste seas. Poisid ja tüdrukud on verbaalselt agressiivsed peaaegu samas ulatuses, kuid tüdrukute kaudse agressiivsuse osakaal on suurem (Björkqvist, 2018). Kaudne agressiivsus tähendab kellelegi liiga tegemist, kas teda taga rääkides või muul moel mitte vahetult isiku suhtes liiga tegemist. Tuginedes allikatele saab väita, et agressiivsuse sooline erinevus on olemas. Üldiselt on meeste füüsiline agressiivsus kõrgem kui naistel, kuid tuleb arvestada ka vanuselisi erinevusi.

1.3. FKBP5 C/T polümorfismi, stressi ja agressiivsuse seosed

Agressiivsus omaette pole diagnoos, vaid ta on mingi käitumise osa või häire sümptom. Valdav osa psühhiaatrilisi häireid on päritavad. FKBP5 geen kodeerib FKBP5 valku, mis reguleerib glükokortikoidi retseptorite (GR) tundlikkust ning seeläbi hüpotalamuse-hüpofüüsi-neerupealsete (HPA) telje tööd. HPA telje ebaregulaarne toimimine vallandab liigselt kortisooli, mis mõjutab meie võitle-või-põgene stressireaktsiooni ning selline kahjustunud negatiivse tagasiside regulatsioon võib negatiivselt mõjutada stressiga seotud psühhopatoloogiaid (Cristóbal-Narváez et al., 2016). Selline vigane stressireaktsioon on seotud mitmete vaimsete probleemidega seal hulgas depressiooni, suitsiidse käitumise, piirialase isiksusehäire ja ATH-ga.

On teada, et geeni FKBP5 C/T polümorfismi (rs136780) T-alleel muudab selle kandjad post-traumaatilise stressihäire suhtes haavatumaks (Fujii et al., 2014). FKBP5 valk reguleerib GR tundlikkust ja FKBP5 geen on omakorda mõjutatud keskkondlikest stressoritest (Flasbeck & Brüne, 2021). Seetõttu on kohane uurida stressirohkete kogemuste koosmõju FKBP5 C/T polümorfismiga ka antud valimi puhul.

1.4. Sünnikohordi seos agressiivsusega

On mitmeid uuringuid sünnikohortide seostest inimese käitumisega. Vahemikus 2003-2017 Hiina kõrgkoolide õpilastega tehtud uuring leidis, et agressiivsuse skoorid vähenesid nii meestel kui naistel (Lei et al., 2019). Antud uuringutes kasutati Buss-Perry agressiivsuse küsimustikku. Võimalike põhjustena agressiivsuse languses toodi välja elutingimuste paranemine, prosotsiaalne käitumine ning ühe lapse poliitika, mistõttu lastel oli vähem konkurentsi ja see tagas eeldused mõjumaks kõrgkooli õpilaste agressiivsusele maandavalt.

Kohordi erinevused ilmsesid esmases alkoholi tarbimises ja alkoholi tarbimise tiheduses. Progressiivselt on langenud esmase tarbimise iga, mis omakorda võib viia alkoholi kuritarvitamiseni ja sõltuvuseni (Vaht et al., 2014). Alkoholi kuritarvitamist on seostatud mitmete psühholoogiliste häirete võimendumisega.

1.5. Uurimistöö eesmärk, olulisus ja uurimisküsimused

Stressirohkete elusündmuste kogemine ja *FKBP5* C/T polümorfismi olemasolu puhul on tõenäoline, et see soodustab agressiivset käitumist. Endiselt tuleb ära märkida, et agressiivsus on osa mingist käitumisest või häirest. Antud polümorfismi peaks ennekõike käsitlema kui komponenti, mis on aineks erinevate patoloogiate kujunemisel ja mille üheks sümptomiks on agressiivsus. Antud töö aitaks paremini mõista agressiivsusega seotud geeni ja keskkonna seoseid, mis soodustaks omakorda erinevate tervist edendavate teenuste arendust. Eesmärk on uurida, kuidas *FKBP5* C/T polümorfism ning stressirohked elusündmused on seotud agressiivsusega ja kuidas need seosed erinevad vanuse ning sugude lõikes. Kuna on teada agressiivsust mõjutab sünnikohort, mis võib luua eeldused teatavale riskikäitumisele ning kindlat genotüüpi omavatel inimestel on suurem risk seetõttu erinevate käitumuslike patoloogiate avaldumiseks, kus ohuteguriks võib olla sugu ja/või stress, siis on antud töös asjakohane uurida etteantud valimit.

Andmed pärinevad Eesti laste isiksuse ja käitumise longituuduuringust. Töös kasutatakse andmeid kahest vanuskohordist.

Uurimisküsimused:

1. Kas ja kuidas mõjutab *FKBP5* C/T polümorfism agressiivset käitumist kohortide lõikes?
2. Kas ja milline on *FKBP5* C/T polümorfismi T-alleeli kandjate käitumine võrreldes CC genotüübiga, võttes arvesse ka varasemaid stressirohkeid elusündmusi? Kas on kohordi ja soolisi erinevusi?

Hüpoteesina saab püstitada, et rohkem stressi kogenud *FKBP5* polümorfismi T-alleeliga isikutel esineb rohkem agressiivsust ja üldiselt stressist tingitud käitumist kui CC genotüübiga isikutel.

2. Meetod

2.1. Valim

Töös on kasutatud Eesti laste isiksuse ja käitumise longituuduuringu (ELIKTU, Harro et al., 2001) noorema ja vanema kohordi andmeid. Noorem kohort vanustes 25 (n=441) ja 15 (n=483) ning vanem kohort vanustes 33 (n=504) ja 15 (n=593). Andmed on kogutud nooremal kohordil aastatel 2004 ja 2014 ning vanemal kohordil aastatel 1998/99 ja 2016. ELIKTU uuringud on heaks kiidetud Tartu Ülikooli Inimuuringute Eetika Komitee poolt.

ELIKTU valim moodustus nii linna kui ka maa-piirkondade lastest ja seetõttu annab ulatusliku ülevaate eri piirkondadest. Uuringu valimi moodustamise ühikuks oli kool ning valiku tegi 54 Tartumaa kooli seast arvutitarkvara. Valmisse sai kokku 25 kooli õpilasi. Nooremasse kohordisse valiti 9-aastased ja vanemasse 15-aastased. Noorema kohordi peal tehti kordusuuringud 15-aastaselt, 18-aastaselt ja 25-aastaselt. Vanemal 18-, 25-, ja 33-aastaselt. Ealiste iseärasuste tõttu valiti nooremasse kohordisse 9-aastased, kes veel puberteedieelses eas, ja vanemasse 15-aastased hilises murdeeas noored. Antud uurimistöös pole kasutatud noorema kohordi 9-aastaste ja 18-aastaste andmeid ning vanema kohordi 18-aastaste ja 25-aastaste andmeid. Täpsemalt on valimi moodustamine ja uuringute läbiviimine toodud välja longituuduuringus (Harro et al., s.a., lk 9–16).

2.2. Mõõdikud

Agressiivsus

Katseisikute agressiivsuse hindamiseks kasutati nii eneseraporteid kui ka intervjuusid psühhiaatriga. Eneseraport moodustus Buss-Perry agressiivsuse küsimustiku alusel, poolstruktureeritud intervjuu *Life History of Aggression* (LHA) abil hinnati agressiivset käitumist teise nurga alt. Buss-Perry küsimustik hindas füüsilist ja verbaalset agressiivust, viha ning vaenulikkust, kus kasutati viiepallist Likerti-tüüpi skaalat. LHA intervjuud viisid läbi kliinilised psühholoogid nooremal kohordil 25-aastaselt ja vanemal 33-aastaselt. LHA koosnes kolmest suuremast alaskaalast ning nende (Coccaro et al., 1997). Esimeseks agressiivsuse alaskaala, milleks oli: otseselt agressiivne käitumine nagu kaklemine, asjade lõhkumine ning raevuhood ja sõnasõjad. Teiseks enese vastu suunatud agressiivsus (enesetapukatsed ja enese

vigastamine) ja kolmandaks antisotsiaalne käitumine (kokkupuuted politseiga kui ka mitte antisotsiaalsed nagu käskkirjad koolis, varastamine, valetamine, õigusrikkumised). Siin kasutati samuti viiepallist Likerti-tüüpi skaalat. Kummagi hindamise puhul saadi koguskoorid liites alamskoorid. Eneseraportite puhul Likerti skaala 1=mitte iseloomulik ja 5=iseloomulik ja LHA puhul 0=juhtumeid ei esinenud ning 5=juhtumeid rohkem, kui kokku lugeda saab.

Stressikogemused

Küsimustiku stressirohkete elusündmuste kohta täitsid katseisikud 15-aastaselt. Tegemist oli eneseraportitega, kus osalistele anti list 15 ebasoodsa kogemusega, mis tekitavad enim stressi. Selliste elusündmuste alla kuulusid nt vanemate surm või lahutus, vanema töötus, vanema alkoholism, vaesus, halvad elutingimused, halb tervis, õnnetused ja traumad, füüsiline või emotsionaalne kuritarvitamine, lapse või pereliikme enesetapukatsed, kodust põgenemine, lähisugulase depressioon. Iga kogetud sündmus andis ühe punkti ja tulemused jaotati mediaani alusel kaheks: vähem ja rohkem stressirikkaid elusündmusi (Reif et al., 2011).

2.3. Genotüüpiseerimine

Genotüübi alleelid määrati veeniverest eraldatud DNA abil. Proovid võeti uuritavatel enne hommikusööki ning see oli alati esimene uuringuprotseduur. Esimesel uuringuetapil kasutati tuimestavat salvi vere võtmisel, hilisemates enam mitte. Enne seerumi ja vereliistakute eraldamist eraldati osa täisverest DNA isoleerimiseks ja genotüüpiseerimiseks. *FKBP5* rs1360780 C/T polümorfism määrati ELIKTU koostööpartneri laboris Würzburgi Ülikoolis PCR (*polymerase chain reaction*) abil.

2.4. Andmeanalüüs

Andmete töötlemiseks ja kirjeldamiseks kasutasin tarkvara *JASP*. Uurisin kirjeldavaid statistikuid, ühe valimi t-teste ja teostas dispersioonianalüüsid (ANOVA/MANOVA) ja korrelatsioonianalüüsi.

Muutujad

Antud töö sõltumatuteks muutujateks on sugu, geeni *FKBP5* C/T polümorfism ja stressikogemused. Sõltuvateks muutujateks on eneseraporteeritud agressiivsuse Buss-Perry küsimustiku ja intervjuerimise teel saadud Life History of Aggression tulemused nooremal kohordil vanuses 25 ja vanemal 33.

Korrelatsioonianalüüs

Korrelatsioonianalüüsiga uurisin agressiivsuse seoseid stressi ja genotüübiga. Võrdlesin Buss-Perry ja LHA tulemuste seoseid dihhotoomsete muutujatega, mille puhul kasutatud Pearsoni korrelatsioonikordajat.

Dispersioonianalüüs

Antud töös kasutasin uurimisküsimustele vastuse leidmiseks mitmemõõtmelist dispersioonianalüüsi (MANOVA) ja relevantsemate seoste selgitamiseks ANOVA-t. MANOVA kasutamine on asjakohane, kuna uurimiseks oli mitu erinevat omavahel seotud sõltuvat muutujat.

3. Tulemused

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

Tabelist 1 nähtub, et üldiselt on agressiivse käitumise erinevad vormid positiivselt seotud, kuid nõrgalt. Tugevad seosed on Buss-Perry alaskooride ja koguskooride vahel, mis on ootuspärane. Buss-Perry agressiivsuse ja LHA koguskoori vahelist seost ($r=0,504$, $p<0,001$) saab pidada tugevaks, kuid muud Buss-Perry seosed LHA koguskooriga on nõrgemad. LHA alaskooride ja koguskooride vahel on agressiivne käitumine väga tugevalt seotud ($r=0,927$, $p<0,001$) koguskooriga. Saamaks aimu agressiivsuse seotusest genotüübi ja stressikogemusetega, kajastub Tabelis 1 dihhotoomsete muutujatena ka see informatsioon. Rohkem stressi seostub nõrgalt, kuid oluliselt kõrgemate agressiivsuse skooridega. Genotüübil on korrelatiivse uuringu alusel nõrk, kuid usaldusväärne seos nii BP füüsilise agressiivsuse ja ka LHA agressiivsuse vahel, T-alleeli kandjatel on kõrgemad skoorid.

Erinevused vanema ja noorema kohordi korrelatsioonides agressiivsus skooride vahel ei olnud märkimisväärsed ja seega on Tabelis 1 välja toodud kokkuvõtlik info mõlema kohta. Olulised erinevused noorema ja vanema kohordi vahel puuduvad.

Tabel 1. Korrelatiivsed seosed agressiivse käitumise, stressi ja FKBP5 C/T polümorfismi vahel

	PHYS	VERB	ANGER	HOST	TOTAL	AG	SELF	ANTI	TOTAL	SLE_15
BP_PhysAggr_VKNC	—									
BP_VerbAggr_VKNC	0,415***	—								
BP_Anger_VKNC	0,460***	0,473***	—							
BP_Hostility_VKNC	0,406***	0,378***	0,581***	—						
BP_total_VKNC	0,739***	0,688***	0,823***	0,784***	—					
LHA_Aggression	0,474***	0,313***	0,364***	0,273***	0,466***	—				
LHA_Selfdirected	0,075*	0,016	0,140***	0,124***	0,123***	0,139***	—			
LHA_Antisocial	0,393***	0,241***	0,135***	0,150***	0,297***	0,438***	0,065*	—		
LHA_total	0,504***	0,318***	0,335***	0,280***	0,471***	0,927***	0,231***	0,688***	—	
Dihhotoomsed¹										
SLE_15y_med	0,145***	0,100***	0,060	0,122***	0,140***	0,156***	0,120***	0,143***	0,184***	—
FKBP5_CCvsTall ²	0,071*	0,041	0,032	0,024	0,055	0,072*	<0,001	0,054	0,071*	0,033

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ ¹ Pearsoni r ² Kodeeritud: CC genotüüp – 1; T-alleel – 2

3.2. FKBP5 C/T polümorfismi seosed agressiivsusega

Tahtsin teada saada FKBP5 C/T polümorfismi seoste kohta agressiivsuse eri vormides ning arvestades ka kohordi erinevusi. Dispersioonianalüüsi abil uurisin agressiivse käitumise seoseid genotüübiga. MANOVA mudel polnud kohorte koos ega eraldi vaadates statistiliselt oluline ($p > 0,05$). ANOVA puhul saab välja tuua ühe märkimisväärse tulemuse Buss-Perry füüsilise agressiivsuse (Tabel 3) skooris ($p < 0,05$), kus kohorte koos vaadates oli meeste füüsiline agressiivsus seotud genotüübiga. Üldpildis olid T-alleeliga isikutel veidi kõrgemad skoorid. Pärast Bonferroni korrektsiooni kasutamist ei saa seost enam usaldusväärseks pidada. Kohordi mõju (tabel 2) polnud statistiliselt oluline, kuid noorema kohordi skoorid olid kõrgemad. LHA puhul oli enese vastu agressiivsuse puhul natuke kõrgem skoor nooremal kohordil.

Tabel 2. Kohordi mõjud agressiivsusele BS ja LHA

Kohordi mõju	Noorem	Vanem	df	F	p	η^2
BS						
Füüsiline	16,64(5,94)	16,58(6,10)	1	0,020	0,887	<0,001
Viha	15,47(5,07)	15,59(5,27)	1	0,122	0,727	<0,001
Verbaalne	13,62(3,82)	13,39(3,94)	1	0,774	0,379	<0,001
Vaenulikkus	17,89(5,32)	17,51(5,74)	1	1,076	0,300	<0,001
LHA						
Agressiivsus	6,09(4,57)	5,93(4,06)	1	0,332	0,565	<0,001
Enese vastu	0,29(1,02)	0,17(0,79)	1	4,050	0,044	0,004
Antisotsiaalne	2,10(2,82)	1,75(2,81)	1	3,394	0,066	0,004

Tabel 3. FKBP5 C/T polümorfismi seosed eneseraporteeritud agressiivsusega (Buss-Perry Aggression Questionnaire)

25 ja 33 eluaastat	CC	T-alleel	df	F	p	η^2
	M(SD)	M(SD)				
Füüsiline						
Vanem	16,31(5,64)	17,14(6,66)	1	1,975	0,161	0,005
Noorem	16,27(5,74)	17,18(6,18)	1	2,385	0,123	0,006
Koos	16,29(5,69)	17,16(6,44)	1	4,366	0,037	0,005
Viha						
Vanem	15,36(5,47)	15,98(5,19)	1	1,481	0,224	0,003
Noorem	15,50(5,21)	15,50(4,94)	1	<0,001	0,985	<0,001
Koos	15,43(5,33)	15,76(5,07)	1	0,879	0,349	0,001
Verbaalne						
Vanem	13,41(4,10)	13,51(3,89)	1	0,073	0,787	<0,001
Noorem	13,38(3,86)	13,96(3,81)	1	2,309	1,129	0,006
Koos	13,40(3,97)	13,71(3,86)	1	1,411	0,235	0,002
Vaenulikkus						
Vanem	17,34(5,70)	17,67(5,87)	1	0,348	0,555	<0,001
Noorem	17,80(5,32)	18,07(5,12)	1	0,270	0,603	<0,001
Koos	17,58(5,50)	17,85(5,54)	1	0,508	0,476	<0,001

Märkus: Koos: $n=856$, $n(\text{CC}) = 464$, $n(\text{T-alleel})=392$

Vanem: $n(\text{CC})=223$, $n(\text{T-alleel})=215$;

Noorem: $n(\text{CC})=241$, $n(\text{T-alleel})=177$

Samuti polnud LHA (Tabel 4) puhul MANOVA statistiliselt oluline ($p>0,05$). ANOVA puhul saab jällegi välja tuua ühe skoori ($p<0,05$), kus kohorte koos vaadates oli genotüübil mõju agressiivsusele soost sõltumata. Bonferroni korrektsiooni rakendusel polnud tulemused enam statistiliselt olulised.

Kohordi mõju oli statistiliselt oluline üksnes enese vastu suunatu agressiivsuse puhul, kuid Bonferroni testi järel kadus usaldusväarsus. Skoorid jällegi kõrgemad nooremal kohordil.

Tabel 4. FKBP5 C/T polümorfismi seosed intervjueritud agressiivsusega (*Life History of Aggression*)

25 ja 33 eluaastat	CC	T-alleel	df	F	p	η^2
	M(SD)	M(SD)				
Agressiivsus						
Vanem	5,69(3,64)	6,27(4,38)	1	2,334	0,127	0,005
Noorem	5,81(4,56)	6,49(4,64)	1	2,242	0,135	0,005
Koos	5,75(4,12)	6,37(4,45)	1	4,425	0,036	0,005
Enese vastu						
Vanem	0,18(0,92)	0,15(0,68)	1	0,120	0,730	<0,001
Noorem	0,27(0,95)	0,31(1,11)	1	0,199	0,656	<0,001
Koos	0,23(0,93)	0,23(0,91)	1	<0,001	0,995	<0,001
Antisotsiaalne						
Vanem	1,61(2,43)	2,01(3,31)	1	2,104	0,148	0,005
Noorem	1,99(2,84)	2,24(2,79)	1	0,786	0,376	0,002
Koos	1,80(2,66)	2,16(3,08)	1	2,455	0,118	0,003

Märkus: Koos: $n=853$, $n(\text{CC}) = 460$, $n(\text{T-alleel})=393$

Vanem: $n(\text{CC})=221$, $n(\text{T-alleel})=214$;

Noorem: $n(\text{CC})=239$, $n(\text{T-alleel})=179$

3.3. Stressirohkete elusündmuste seosed agressiivsusega

Stressi puhul oli MANOVA mudel kohorte koos ja eraldi vaadates statistiliselt oluline ($p < 0,05$). Sugude puhul oli oluline vanema kohordi naiste skoor ($F(1,265)=3,907$; Pillasi's $Trace=0,056$; $\eta^2=0,020$) ning ülejäänud kombinatsioonidel puudus statistiline märkimisväärsus ($p > 0,05$). ANOVA puhul sai täheldada mitmeid statistiliselt olulisi erinevusi Buss-Perry skoorides. Tabel 5 näitab stressi seost füüsilise agressiivsusega mõlemal kohordil eraldi kui ka koos ja seda mõlema soo lõikes. Erandiks oli vaid noorema kohordi naiste skoor ($p > 0,05$), kus puudus statistiline olulisus. Bonferroni korrektsiooni puhul jäid oluliste tulemustena alles vanema kohordi mehed, vanema kohordi sood koos ning kohordid ja sood koos ($p < 0,0125$). Viha skooris ilmnis statistiline olulisus üksnes vanemal kohordil sugusid koos vaadates.

Verbaalse agressiivsuse tulemustes oli sugusid koos vaadates kõrgemad skoorid vanemal kohordil ja kohortidel koos. Eraldi saab välja tuua vanema kohordi naised ($p < 0,05$), kus ka Bonferroni korrektsooni puhul säilib usaldusväärsus. Sama kehtib ka kohorte ja sugusid koos vaadates. Saab veel ära märkida mõlema kohordi mehed koos, kuid Bonferroni testi rakendamine kaotas olulise.

Vaenulikkuse puhul olid olulised skoorid kahel kohordil koos vaadates nii naisi eraldi kui sugusid koos. Vanema kohordi puhul ilmnis statistiline olulisus sugusid koos kui ka eraldi

analüüsid. Bonferroni rakendusel jäi olulisus alles kohorte ja sugusid koos vaadates ning naisi eraldi vaadates. Vanema kohordi puhul niisamuti.

LHA juures (Tabel 6) MANOVA mudelit rakendades olid skoorid olulised, välja arvatud vanema kohorti naiste ja noorema kohorti meeste puhul. ANOVA tulemused andsid ülevaate, kus agressiivsuse puhul polnud ainsana oluline vanema kohordi meesete skoor ($p > 0,05$). Bonferroni korrektsiooni rakendades jäi statistiline olulisus alles mõlemal kohordil koos nii mõlema soo lõikes kui eraldi, noorema kohordi sugudel koos ja naistel ning vanema kohordi sugudel koos.

Enese vastu suunatud agressiivsuse puhul olid olulised kohortidel koos olevate naiste skoor ja nooremal kohordil eraldi ning Bonferroni korrektsooni järel jäi see ka alles. Antisotsiaalse käitumise tulemustes olid märkimisväärsed kõik skoorid. Bonferroni korrektsiooni rakendusel jäi alles mõlemal kohordil koos kumbki sugu koos ja eraldi analüüsid, vanemal kohordil sood koos ja mehed eraldi ning nooremal sood koos.

Tabel 5. Stressirohkete elusündmuste seosed eneseraporteeritud agressiivsusega (Buss-Perry Aggression Questionnaire)

25 ja 33 eluaastat	Rohkem stressi	Vähem stressi	df	F	p	η^2
	M(SD)	M(SD)				
Füüsiline						
Vanem	18,15(6,81)	16,08(5,77)	1	10,876	0,001	0,024
Noorem	17,37(6,18)	15,69(5,13)	1	8,388	0,004	0,022
Koos	17,71(6,46)	15,92(5,53)	1	17,787	<0,001	0,021
Viha						
Vanem	16,56(5,35)	15,36(5,29)	1	4,815	0,029	0,011
Noorem	15,53(4,97)	15,30(5,22)	1	0,206	0,650	<0,001
Koos	15,98(5,16)	15,33(5,25)	1	2,97	0,085	0,004
Verbaalne						
Vanem	14,17(4,26)	13,12(3,80)	1	6,641	0,010	0,015
Noorem	13,87(3,83)	13,32(3,77)	1	1,979	0,160	0,005
Koos	14,00(4,02)	13,20(3,78)	1	8,264	0,004	0,010
Vaenulikkus						
Vanem	19,11(6,04)	16,87(5,49)	1	14,808	<0,001	0,032
Noorem	18,03(5,73)	17,51(4,58)	1	0,98	0,323	0,003
Koos	18,50(5,88)	17,12(5,16)	1	12,514	<0,001	0,015

Märkus: Koos: $n=826$, $n(\text{Rohkem stressi}) = 310$, $n(\text{Vähem stressi})=516$

Vanem: $n(\text{Rohkem stressi})=135$, $n(\text{Vähem stressi})=313$;

Noorem: $n(\text{Rohkem stressi})=175$, $n(\text{Vähem stressi})=203$

Tabel 6. Stressirohkete elusündmuste seosed intervjueritud agressiivsusega (Life History of Aggression)

25 ja 33 eluaastat	Rohkem stressi	Vähem stressi	df	F	p	η^2
	M(SD)	M(SD)				
Agressiivsus						
Vanem	6,81(4,11)	5,65(3,94)	1	7,908	0,005	0,018
Noorem	6,85(4,66)	5,16(4,26)	1	13,423	<0,001	0,035
Koos	6,83(4,42)	5,46(4,08)	1	20,545	<0,001	0,024
Enese vastu						
Vanem	0,22(0,85)	0,15(0,79)	1	0,713	0,399	0,002
Noorem	0,46(1,34)	0,10(0,50)	1	12,217	<0,001	0,032
Koos	0,36(1,16)	0,13(0,69)	1	12,029	<0,001	0,014
Antisotsiaalne						
Vanem	2,42(3,39)	1,53(2,59)	1	9,060	0,003	0,020
Noorem	2,39(2,97)	1,62(2,56)	1	7,223	0,008	0,019
Koos	2,34(3,15)	1,57(2,57)	1	17,045	<0,001	0,020

Märkus: Koos: $n=822$, $n(\text{Rohkem stressi})=311$, $n(\text{Vähem stressi})=511$

Vanem: $n(\text{Rohkem stressi})=135$, $n(\text{Vähem stressi})=310$;

Noorem: $n(\text{Rohkem stressi})=176$, $n(\text{vähem stressi})=201$

3.4. FKBP5 C/T polümorfismi ja stressikogemuste kooskmõju agressiivsusele

Järgnevalt uurisin stressikogemuste koosmõju genotüübiga sugude lõikes. MANOVA skoor osutus statistiliselt oluliseks noorema kohordi mehi vaadates, $F(1,156)=3,843$; Pillai's Trace=0,091; $p=0,005$; $\eta^2=0,048$. ANOVA tulemustest oli uuritavas koosmõjus oluline tulemus füüsilise agressiivsuse skoorides (Tabel 7). Tulemus oli oluline ka Bonferroni korrektsiooni arvestades ($p<0,0125$). Analüüsist tuli välja, et rohkem stressi kogenud noorema kohordi T-alleeli omavatel meestel oli füüsilise agressiivsuse skoor kõrgem kui CC genotüübiga meestel. Huvitav on aga asjaolu, et nooremal kohordil vähem stressi kogenud CC genotüübiga meeste skoor oli kõrgem T-alleeliga meeste omast.

LHA puhul üldiselt usaldusväärsed vastavad efektid puudusid, kui antisotsiaalses käitumises ($F=3,833$; $p=0,051$; $\eta^2=0,010$) oli nooremal kohordil piiripealne Buss-Perry füüsilise agressiivsusega sarnane tulemus. Teisi LHA tulemusi pole välja toodud.

Tabel 7. Sugude lõikes FKBP5 C/T polümorfismi ja stressikogemuse koosmõju seosed eneseraporteeritud agressiivsusega (Buss-Perry Aggression Questionnaire)

	Genotüüp x Stress					
	Vanem kohort		VKMF ¹	NKMF ²	Noorem kohort	
	M ³	F ⁴			M ³	F ⁴
Füüsiline	F=0,803 p=0,37 η ² =0,004	F=0,424 p=0,515 η ² =0,002	F=0,928 p=0,336 η ² =0,002	F=8,327 p=0,004 η²=0,021	F=8,173 p=0,005 η²=0,048	F=0,177 p=0,674 η ² <0,001
Viha	F=0,123 p=0,727 η ² <0,001	F=0,300 p=0,584 η ² =0,001	F=0,377 p=0,539 η ² <0,001	F=0,116 p=0,734 η ² <0,001	F=0,016 p=0,900 η ² <0,001	F=0,459 p=0,499 η ² =0,002
Verbaalne	F=0,268 p=0,605 η ² =0,001	F=0,015 p=0,903 η ² <0,001	F=0,139 p=0,710 η ² <0,001	F=2,206 p=0,138 η ² =0,006	F=3,754 p=0,055 η ² =0,023	F=0,003 p=0,954 η ² <0,001
Vaenulikkus	F=0,001 p=0,970 η ² <0,001	F=0,179 p=0,673 η ² <0,001	F=0,121 p=0,728 η ² <0,001	F=3,571 p=0,060 η ² =0,010	F=1,009 p=0,317 η ² =0,006	F=2,746 p=0,099 η ² =0,013

VKMF¹ - vanem kohort mehed ja naised koosNKMF² - noorem kohort mehed ja naised koosM³ – mehed, N⁴ - naised

3.5. Nooremal vanuskohordil raporteeritud stressi ja T-alleeli seosed agressiivsusega

Uurisid veel nooremal vanuskohordil raporteeritud stressirohkete elusündmuste seoseid füüsilise ja verbaalse agressiivsusega (Buss-Perry) meeste seas. Füüsilise agressiivsuse skoor oli statistiliselt oluline CC genotüüpi ja T-alleeli kandjaid koos vaadates, kuid eraldi vaadates oli T-alleeli tulemus ($F(1,74)=9,097$; $p=0,004$; $\eta^2=0,109$) ainsana oluline ning märkimisväärselt kõrgem. Genotüübi mõju oli suurem nooremal vanuskohordil. Bonferroni testi alusel oli tulemus usaldusväärne. Verbaalse agressiivsuse skooris saab samuti ära märkida üksnes T-alleeli omavate noorema kohordi meeste skoorid. Usaldusväärsus säilis ka Bonferroni korrigeerimise järel.

4. Arutelu ja järeldused

Antud uurimistöö eesmärk oli välja selgitada, kuidas *FKBP5* C/T polümorfism ning stressikogemused on seotud agressiivsusega ning kuidas seosed erinevad kohortide ja sugude lõikes. Arutelus on lähtunud uurimisküsimustest ja püstitatud hüpoteesist.

4.1. *FKBP5* C/T polümorfismi seosed agressiivsusega

Alustuseks uurisin, mismoodi väljenduvad *FKBP5* C/T polümorfismi seosed agressiivsusega eri kohortidel ning pidades silmas ka soolisi erinevusi. Üldiselt oli mainimist väärt tulemusi vähe. Buss-Perry füüsilise agressiivsuse skooris oli näha soolisi erinevusi, kus T-alleeli meestel olid veidi kõrgemad skoorid võrreldes CC genotüübiga. MANOVA tulemustes ja Bonferroni testi arvestades puudusid arvestatavad skoorid. Olgugi et statistiliselt olulisi seoseid oli vähe ning mitte eriti kõrgete skooridega, siis kinnitasid need siiski, et meessoos puhul saab täheldada tendentsi, kus neil on tõenäolisem kalduvus füüsilisele agressiivsusele. Seda enam kui tegemist on T-alleeli kandjatega. Kohordi erinevused polnud märkimisväärsed, kuid minimaalselt oli noorema kohordi skoor kõrgem. Üheks võimaluseks võib olla liiga väike vanuse vahe, kus antud ajaperioodi aset leidnud sündmuste mõju oli kohortidele väga sarnane.

Antud tulemusi arvesse võttes ei saa kindlalt väita, et genotüübi mõju kummagi kohordi agressiivsusele oleks kuigivõrd erinev. Meessoos ja T-alleeli kandjatel oli suurem seos füüsilise ja verbaalse agressiivsusega, kuid mitte piisavalt, et üksüheselt kinnitada selle mõju käitumisele. Selle põhjal saab edaspidistes töodes meeles pidada, et *FKBP5* C/T polümorfismi puhul tundub T-alleel olevat seotud rohkem agressiivsusega. Lisaks võib väike mõju olla sool ja kohordil.

4.2. Stressirohked elusündmused ja agressiivsus

Uurisin stressi seoseid agressiivse käitumisega. MANOVA skoores ja Bonferroni korrektsooni arvestades ilmnes olulisi seoseid. Statistiliselt olulised tulemused olid nii kohorte koos kui eraldi analüüsid. Buss-Perry skoorides oli füüsiline agressiivsus kaldu meeste poole ning kohortide puhul oli veidi kõrgem skoor vanema puhul. Varasemates uuringutes on viiteid naiste verbaalse agressiivsuse suurematele näitajatele ning ka antud tulemustes kajastub see nii. Kuid üksnes vanema kohordi naiste puhul oli see nii. Bonferroni korrektsooni järel säilis ka usaldusväärsus. Buss-Perry agressiivsuse üldskoorid genotüübiti erinesid üksnes kohorte koos vaadates. Seega saab kinnitada eeldust, et rohkem stressi kogenud inimestel on suurem tõenäosus agressiivse

käitumise ilmnemisele. Kokkuvõttes oli kalduvus vanema kohordi suunas, kus neil olid kõrgemad skoorid.

Nooremal kohordil oli LHA enese vastu suunatud agressiivsust rohkem kui vanemal kohordil ja eriti tuli see esile stressirohkete elusündmuste taustal. LHA enese vastu suunatud agressiivsuse skoorides olid olulised mõlema kohordi naiste skoorid ning noorema kohordi naiste skoor eraldi. See on kinnitus, et naised teevad rohkem enese vastu suunatud agressiooni katseid võrreldes meestega.

Võib oletada, et eneseraportites on üle hinnanud agressiivsust vanem kohort. LHA puhul olid kõrgemad skoorid nooremal kohordil ja kuna tegemist oli kliiniliste psühholoogide poolt läbi viidud intervjuudega, siis võib seda pidada teatud juhul valiidsmaks infoks.

4.3. FKBP5 C/T polümorfismi ja stressikogemuste koosmõju agressiivsusele

Lõpuks uurisin stressikogemuste ja genotüübi koosmõju. MANOVA mudeli kasutamine tõi välja statistilise olulisuse. Sain kinnitust, et rohkem stressi kogenud T-alleeliga noorema kohordi meestel on kõrgemad skoorid, kuid seda üksnes genotüübi ja stressi koosmõjul ning agressiivse käitumise puhul Buss-Perry eneseraportite skoorides.

Erinevused skooride ja sugude puhul on üsna spetsiifilised nagu nähtub antud tulemustes. See kinnitab ka varasemate materjalide adekvaatsust, kus on uuritud meeste vägivaldset käitumist. Genotüübil ja sool on nähtav negatiivne mõju inimese potentsiaalsele käitumisele selgelt olemas, kui arvestada ka stressirohkete elusündmuste kogemist varases eas. See tulemus kinnitab ka (Fujii et al., 2014) töö tulemust, kus leiti, et T-alleel muudab selle kandjad stressi suhtes haavatumaks.

Antud tulemustes tuleb pigem välja stressi mõju käitumisele, kuid kindlasti annab T-alleel suunise selle võimendumiseks. Kohordi mõju oli vastuoluline ja spetsiifiline. On võimalik spekuloida kummagi puhul sellel ajal aset leidnud sündmuste üle, kuid see ei tundu mõistlik, sest saab teha üksnes oletusi. Võib oletada, et vanem kohort nägi rohkem taasiseseisvumise alguse eluolu, sest nemad olid siis murdeas või sinna kohe jõudmas. On teada murdeea ja riskikäitumise seoste kohta, millest tingitult võis neil olla rohkem kokkupuuteid kriminaalsete sündmustega.

Samas võib seda tõlgendada ka teistpidi, kus vabas Eestis uute võimaluste ning vabaduste lummuses elavad teismeeas noored ei pannud tähele järsult tõusnud kuritegeliku elemendi vohamist.

4.4. Uuringu piirangud ja tugevused

Tulemused võisid olla mõjutatud antud valimi tõttu. Liigset stressi kogenud 15-aastased noored ei pruukinud valimisse jõudagi.

Lisaks eneseraportite puhul võis tulemusi mõjutada inimeste enda ebaadekvaatne hindamine. Enda agressiivsust võib hinnata teatud juhul üle ning tegelikkuses agressiivsemad inimesed ei pruugi tajuda enda käitumist ja seetõttu hindavad ennast madalamat. Uuringu plussiks võib lugeda suhteliselt suurt ja laiapõhjalist valimit, mis andis võimaluse kõikvõimalike probleemide uurimiseks.

Kasutatud kirjandus

- American Psychiatric Association, & American Psychiatric Association (Toim). (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (5th ed). American Psychiatric Association.
- Bevilacqua, L., Carli, V., Sarchiapone, M., George, D. K., Goldman, D., Roy, A., & Enoch, M.-A. (2012). Interaction Between FKBP5 and Childhood Trauma and Risk of Aggressive Behavior. *Archives of General Psychiatry*, *69*(1), 62–70. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.152>
- Björkqvist, K. (2018). Gender differences in aggression. *Current Opinion in Psychology*, *19*, 39–42. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2017.03.030>
- Bryushkova, L., Zai, C., Chen, S., Pappa, I., Mileva, V., Tiemeier, H., Bakermans-Kranenburg, M., Kennedy, J. L., & Beitchman, J. H. (2016). FKBP5 interacts with maltreatment in children with extreme, pervasive, and persistent aggression. *Psychiatry Research*, *242*, 277–280. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.09.052>
- Buss, A. H., & Perry, M. (1992). The Aggression Questionnaire. *Journal of Personality and Social Psychology*, *63*(3), 452–459. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.63.3.452>
- Coccaro, E. F., Berman, M. E., & Kavoussi, R. J. (1997). Assessment of life history of aggression: Development and psychometric characteristics. *Psychiatry Research*, *73*(3), 147–157. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(97\)00119-4](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(97)00119-4)
- Cristóbal-Narváez, P., Sheinbaum, T., Rosa, A., Ballespí, S., Castro-Catala, M. de, Peña, E., Kwapil, T. R., & Barrantes-Vidal, N. (2016). The Interaction between Childhood Bullying and the FKBP5 Gene on Psychotic-Like Experiences and Stress Reactivity in Real Life. *PLOS ONE*, *11*(7), e0158809. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158809>
- FBI. (2014). *Persons Arrested*. FBI. <https://ucr.fbi.gov/crime-in-the-u.s/2014/crime-in-the-u.s.-2014/persons-arrested/main>
- Flasbeck, V., & Brüne, M. (2021). Association between childhood maltreatment, psychopathology and DNA methylation of genes involved in stress regulation: Evidence from a study in Borderline Personality Disorder. *PLOS ONE*, *16*(3), e0248514. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248514>
- Fujii, T., Ota, M., Hori, H., Hattori, K., Teraishi, T., Matsuo, J., Kinoshita, Y., Ishida, I., Nagashima, A., & Kunugi, H. (2014). The common functional FKBP5 variant rs1360780 is associated with altered cognitive function in aged individuals. *Scientific Reports*, *4*(1), 6696. <https://doi.org/10.1038/srep06696>

- Grant, B. F., Chou, S. P., Goldstein, R. B., Huang, B., Stinson, F. S., Saha, T. D., Smith, S. M., Dawson, D. A., Pulay, A. J., & Pickering, R. P. (2008). Prevalence, Correlates, Disability, and Comorbidity of DSM-IV Borderline Personality Disorder: Results From the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *69*(4), 15398.
- Harro, J., Kiive, E., Orav, P., & Veidebaum, T. (s.a.). *LAPSEST TÄISKASVANUKS, EESTIS. ELIKTU 1998–2015*. 210.
- Lei, H., Cheong, C. M., Li, S., & Lu, M. (2019). Birth Cohort Effects, Regions Differences, and Gender Differences in Chinese College Students' Aggression: A Review and Synthesis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *49*(9), 3695–3703. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04081-2>
- Liu, J., Lewis, G., & Evans, L. (2013). Understanding Aggressive Behavior Across the Life Span. *Journal of psychiatric and mental health nursing*, *20*(2), 156–168. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2850.2012.01902.x>
- Office for National Statistics. (2021, veebruar 25). *The nature of violent crime in England and Wales—Office for National Statistics*. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/crimeandjustice/articles/the-nature-of-violent-crime-in-england-and-wales/yearending-march-2020>
- Paris, J. (2005). Borderline personality disorder. *Canadian Medical Association Journal*, *172*(12), 1579–1583. <https://doi.org/10.1503/cmaj.045281>
- 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*(1), 239–248. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1915-7>
- Skodol, A. E., & Bender, D. S. (2003). Why Are Women Diagnosed Borderline More Than Men? *Psychiatric Quarterly*, *74*(4), 349–360. <https://doi.org/10.1023/A:1026087410516>
- Soreff, S. M., Gupta, V., Wadhwa, R., & Arif, H. (2022). Aggression. *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448073/>
- Turgay, A. (2004). Aggression and disruptive behavior disorders in children and adolescents. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *4*(4), 623–632. <https://doi.org/10.1586/14737175.4.4.623>
- UNODC. (2014). *GLOBAL STUDY ON HOMICIDE 2013* (lk 163).

- Vaht, M., Merenäkk, L., Mäestu, J., Veidebaum, T., & Harro, J. (2014). Serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and alcohol use in general population: Interaction effect with birth cohort. *Psychopharmacology*, 231(13), 2587–2594. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3427-8>
- World Health Organization. (2021). *Suicide worldwide in 2019*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/344252>

Tänuõnad

Olen tohutult tänulik oma juhendajale Kariina Laasile äärmiselt toetava juhendamise ja kannatlikkuse eest. Tänaaksin oma vanemaid, kes mul sellel liigagi pikal teekonnal on toeks olnud. Kindlasti lõputu tänu oma vanaema Ilsele, kes mõistis ja toetas mind rasketel aegadel.

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 dgitaalarhiivis DSpace

Pärtel Reppo

Aprill 2022