

Tartu Ülikool  
Sotsiaalteaduste valdkond  
Psühholoogia instituut

Janne Hunt

**Adrenergilise  $\alpha$ -2A retseptori geeni promootorpiirkonna C-1291G polümorfismi,  
peresuhete ja koolisuhete seos noorukite aktiivsus- ja tähelepanuhäiretega**

Uurimistöö

Juhendaja: Triin Kurrikoff, *PhD*

Läbiv pealkiri: ADRA2A, peresuhete, koolisuhete ja ATH seosed

Tartu, 2022

## **Adrenergilise $\alpha$ -2A retseptori geeni promootorpiirkonna C-1291G polümorfismi, peresuhete ja koolisuhete seos noorukite aktiivsus- ja tähelepanuhäiretega**

### **Kokkuvõte**

Käesoleva uurimistöö eesmärgiks oli uurida adrenergilise  $\alpha$ -2A retseptori geeni promootorpiirkonna C-1291G polümorfismi, peresuhete ja koolisuhete seost noorte aktiivsus- ja tähelepanuhäiretega. Uuringu andmed pärinevad Eesti Laste Isiksuse, Käitumise ja Terviseuuringust (ELIKTU), millest kasutati vanema kohordi 15-aastaste laste andmeid (n=593) kogutud af Klintebergi, Tartu Peresuhete ning koolisuhete kohta. Andmeanalüüsi tulemusel leiti, et aktiivsus- ja tähelepanuhäirete (ATH) ja genotüübi (ADRA2A) vahel ei esinenud olulisi erinevusi, kuid CG genotüübiga tüdrukutel esines tendents kõrgema agressiivsuse skoori poole võrreldes CC genotüübiga tüdrukutel. ATH ja peresuhete vahel esines positiivne korrelatsioon kõikidel ATH alaskaaladel kõikide uuritavatega. Poistel oli kõige olulisem positiivne korrelatsioon motoorse rahutusega ning tüdrukutel keskendumisraskustega. ATH ja koolisuhetega vahel ei esinenud olulisi seoseid. ADRA2A genotüübi ning keskkonna (pere-ja koolisuhetel) interaktsioonanalüüsi läbi viies kõigi kolme genotüübiga ei ilmnenu ühtegi olulist interaktsiooni. Jättes G-alleeliga inimesed ühte gruppi, ilmnnes nõrk koosmõju peresuhetega ATH alaskaalal agressiivsus, kus tuvastati, et CC genotüübiga vähem alavääristatud uuritavad olid vähem agressiivsemad, kui CC genotüübiga ja G-alleeli ning rohkem alavääristatud uuritavad. Tüdrukutel ilmnnes koosmõju ADRA2A ja peresuhete vahel, kus tuvastati, et CC genotüübiga vähem alavääristatud tüdrukud olid vähem agressiivsemad, kui CC genotüübiga ja G-alleeliga ning rohkem alavääristatud tüdrukud. Koolisuhete interaktsioonil ADRA2A-ga leiti, et CC genotüübiga ning rohkem kiusamist tajunud tüdrukud olid vähem agressiivsemad, kui G-alleeliga rohkem kiusamist tajunud uuritavad. Poistel ei ilmnenu koosmõju ADRA2A ja keskkonna vahel.

*Märksõnad:* aktiivsus- ja tähelepanuhäire, adrenergiline  $\alpha$ -2A retseptori geen, C-1291G polümorfism, peresuhetel, koolisuhetel, ELIKTU

**Association of the adrenergic  $\alpha$ -2A receptor gene promoter region C-1291G polymorphism, family relationships and school relationships with activity and attention disorders in adolescents.**

**Abstract**

The aim of the present study was to investigate the association of the adrenergic  $\alpha$ -2A receptor gene promoter region C-1291G, family relationships and school relationships with activity and attention disorders in adolescents. The data for this study were derived from the Estonian Children Personality Behaviour and Health study (ECPBHS) using data from an older cohort of 15-year-old children (n=593) collected using the af Klinteberg and Tartu Family Relationships Scales and items about bullying. The data analysis found no significant differences between ATH and genotype (ADRA2A), but girls with the CG genotype tended to have higher aggression scores compared to girls with the CC genotype. There was a positive correlation between all ATH subscales and family relationships for all subjects. The most significant positive correlations were with motor agitation in boys and with concentration difficulties in girls. There were no significant associations between ATH and school relations. No significant interactions were found between the ADRA2A genotype and the environment (family and school relationships) in interaction analyses with all three genotypes. Leaving the G-allele individuals in one group, a weak interaction with family relationships was found on the ATH subscale of aggression, where it was found that subjects with the CC genotype who were less misprized were less aggressive than subjects with the CC genotype and the G-allele who were more misprized. In girls, there was an interaction between ADRA2A and family relationships, where it was found that less misprized girls with the CC genotype were less aggressive than girls with CC genotype and G-allele who were more misprized. The interaction of school relationships with ADRA2A found that girls with the CC genotype and more perceived bullying were less aggressive than those with the G-allele and more perceived bullying. In boys, there was no interaction between ADRA2A and environment.

Keywords: activity and attention disorder, adrenergic  $\alpha$ -2A receptor gene, C-1291G polymorphism, family relations, school relations, ELIKTU

## Sissejuhatus

Aktiivsus- ja tähelepanuhäire on krooniline tervises seisund, mida peetakse kõige levinumaks neuroarenguhäireks, mida 3-7% kooliealistest lastest kogevad ning mis väljendub tähelepanematuses, hüperaktiivsuses ja impulsiivsuses ning ka nende kombineeritud kujul (American Academy of Pediatrics, 2000). Tähelepanematus, hüperaktiivsuse ja impulsiivsuse põhijooned on tavaliselt tekkinud juba 7. eluaastaks, mis võivad hakata põhjustama puudujääke kodus keskkonnas (Smith *et al.*, 2011), mistõttu on aktiivsus- ja tähelepanuhäire ehk ATH juba tihedalt seotud perekonnasisese stressiga. Koguni 65% ATH juhtudest võib avalduda agressiivset käitumist või tõrges-trotslikku kalduvust (Loney & Milich, 1982) ning madal enesehinnang, ärevus, depressioon ja muud emotsionaalsed komplikatsioonid ei ole samuti võõrad nähud (Margalit & Arieli, 1984). Agressiivsus, hüperaktiivsus ja tähelepanematus võivad pärineda geenidest, kuid tõenäoliselt neid tunnuseid mõjutavad nii geenid kui ka geenide ja keskkonna interaktsioon ehk koosmõju (Kiive *et al.*, 2010). Tänu keerulistele isiksuseomadustele ja käitumismustritele tekib ATH diagnoosiga lastel mõistagi probleeme ja arusaamatusi eakaaslastega ning probleemid ei jäta ka perekonnasiseseid konflikte, arusaamatusi ja omavahelisi suhteid puutumata.

Vanemate ja laste interaktsioonide mõistmine aktiivsus- ja tähelepanuhäiretega laste peredes on oluline kahel põhjusel: (1) perekonna toimimise potentsiaalne roll ATH diagnoosiga laste pikaajalises prognoosis (Tripp *et al.*, 2006; Ingram *et al.*, 1999); ja (2) lapse negatiivse käitumise ja vanema suhtlemise seos vanemate kohanemisega (Tripp *et al.* 2006; Johnston & Mash, 2001). Perekonna omavaheline suhtlus, üksteise mõistmine ning läbisaamine on oluline laste paremaks arenguks ning sotsiaalseks käitumiseks. Lapsed, kellel on diagnoositud aktiivsus- ja tähelepanuhäire, on üldiselt rohkem mõjutatud perekonna suhtlusest ning vanemate kasvatusviisist, kui lapsed ilma ATH diagnoosita (Peñuelas-Calvo *et al.*, 2020), mis omakorda mõjutab ka perekonna ühtsust, suurendades pere koormust ja vähendades pereliikmete toimimist ja elukvaliteeti (Peñuelas-Calvo *et al.*, 2020; Andrade *et al.*, 2016). ATH diagnoosiga inimeste puhul peetakse perekonda, vaimset tervist, kroonilist valu, depressiivseid sümptomeid (jmt psühholoogilisi kaalutlusi) teguriteks, mis süvendavad või säilitavad sümptomite kõrget taset ja võivad kaasa aidata sekundaarsetele raskustele, sealhulgas ka kaasnevatele haigustele (Barkley, 2005). Varasemalt on leitud, et lapse ATH avaldab väga tugevalt mõju vanemlikule stressile, mistõttu võivad ka vanemad käituda lapsega, kui probleemiga, keskendudes rohkem psühholoogilistele probleemidele või

terviseraskustega toimetulekuks, ignoreerides lapse saavutusi; hakkama saamisi ja positiivseid külgi (Anastopoulos *et al.*, 1992). Stressis vanemad võivad tahtmatult reageerida ainult lapse negatiivsetele külgedele, mis tekitab lapses arusaamatusi ja suurendades tõenäosust, et laste käitumisprobleemid süvenevad ning samuti suureneb sellest ka vanemlik stress (Anastopoulos *et al.*, 1992). Sellest tulenevalt võime öelda, et perekeskkond jääb häire arengus, avaldumises ja tulemusel oluliseks osaliseks, olenemata tugevast bioloogilisest eelsoodumusest ATH-le (Johnston & Mash, 2001).

On võimalik, et lapsed kellel on diagnoositud aktiivsus- ja tähelepanuhäire, kogevad juba iseenesest rohkem stressi varajases elus, kui näiteks nende eakaaslased, kellel ei ole diagnoositud antud häiret. Stressi tekitavate sündmuste hulgas on lapsepõlves kogetud või läbi elatud raskused tugevalt seotud ATH tekkega (Bjorkenstam *et al.*, 2018), kuid teiselt poolt näib ATH olevat ka eelsoodumus stressirohketele elusündmustele (Li *et al.*, 2020). On leitud, et stressi tekitavatest sündmustest on väga suurelt seotud lapsepõlvetrauma (emotsionaalne ja füüsiline pingeline) ATH sümptomite suurenemise riskiga (Capusan *et al.*, 2016). Holmberg & Hjern (2008) leidsid enda läbiviidud uuringus, et väike osa lastest, kellel ei olnud diagnoositud ATH, hindasid enesehinnanguküsitluses kiusamist pigem sagedaseks juhtumiks erinevalt lastest, kellel oli ATH diagnoositud ning kelle hinnangul toimus kiusamine tihedalt. Holmberg & Hjern (2008) uuringus lastel, kellel oli diagnoositud ATH, süvenesid haiguse sümptomid peale kogetud kiusamist, millest tekkis ebakindlustunne ja hirm. Sarnaselt on Murray *et al.* (2020) leidnud mõningaid tõendeid selle kohta, et kiusamise kogemine mõjutab ATH sümptomeid 13-15- aastaste seas, mida täheldati ainult enesehinnanguliste küsimustike puhul. Õpetajate poolt teatatud ATH sümptomite hinnangud näitasid, et kiusamine mõjutas pigem ATH tähelepanematuse sümptomit, kui hüperaktiivset/impulsiivset sümptomit (Murray *et al.*, 2020).

Geenidel ja keskkonnal on mõlemal oma roll, kuidas nende koosmõjuna on mõjutatud ning tekkinud inimese käitumine ning potentsiaalsed häired. Keskkondumiskeskkused, tähelepanupuudulikkus, motoorne rahutus ja impulsiivsus on omadused, milles võib täheldada suuri individuaalseid erinevusi inimeste vahel (Kiive *et al.*, 2015). Kindlasti on nende käitumisväljenduste ilmsikstulekul ja püsimisel oma osa keskkondlikel teguritel (Kiive *et al.*, 2015). Uuringud, milles osalesid ATH diagnoosiga inimesed, perekonnad, kaksikud, õed-vennad ja lapsendatud lapsed, on kirjeldanud ATH-d väga pärilikuna, mis viitab tugevale geneetilisele mõjule (Faraone *et al.*, 2005). Oluline on aga see, et käitumusliku geneetika

uuringud näitavad ka seda, et ATH sümptomitele on märkimisväärne keskkonnamõju (Biederman *et al.*, 2002; Braun *et al.*, 2006; Linnet *et al.*, 2003; Nikolas & Burt 2010; Thapar *et al.*, 2003; Humphreys *et al.*, 2019). Teadlased on tuvastanud mitmeid aktiivsuse- ja tähelepanuhäire riskifaktoreid, mille hulgas on näiteks ema suitsetamine, madal sünnikaal, toitumistegurid, vanemate psühhopatoloogia (Biederman *et al.*, 2002; Braun *et al.*, 2006; Linnet *et al.*, 2003; Nikolas & Burt 2010; Thapar *et al.*, 2003; Humphreys *et al.*, 2019) ning kasvukeskkond (Humphreys *et al.*, 2019). Sellised leiud vaidlustavad seisukohta, et ATH-l on ainult geneetiline etioloogiline rada, ja viitavad sellele, et on võimalusi tuvastada inimesi, kellel on ATH risk konkreetsete keskkonnategurite tõttu (Humphreys *et al.*, 2019).

Seoses aktiivsuse- ja tähelepanuhäire molekulaargeneetilise lähenemisviisiga, on kõige ilmsem siht olnud katehoolamiini ehk kehas toodetava neurotransmitteri rada osaliselt selle tõttu, et see on ATH raviks kasutatavate psühhostimulaatorite toimimiskiirkond (Greenhill, 2001; Park *et al.*, 2004). Selle tulemusena arvatakse, et ATH patofüsioloogia kujundamisel mängivad rolli nii dopaminergilised (DA) kui ka noradrenergilised (NE) süsteemid, mis moduleerivad üksteist (Park *et al.*, 2004). NE süsteemiga seotud geenid avalduvad prefrontaalses ajukoos ja muudes ATH arenguks olulistest ajupiirkondades (Park *et al.*, 2004) ning on nüüdseks suhteliselt hästi tõestatud, et NE on oluline prefrontaalse ajukoore funktsioonide jaoks, mis on seotud ATH põhipuudujääkidega, sealhulgas töömälu, keskendumine tähelepanu ja reageerimise kontroll (Arnsten, 2001). ADRA2A retseptor ekspresseerub paljudes ajupiirkondades, kuid on prefrontaalses ajukoos kõige levinum NE retseptori tüüp (Park *et al.*, 2004) ning sobib kasutamiseks ka antud uurimistöös. Adrenergilised  $\alpha_{2A}$  retseptorid vahendavad mitmeid füsioloogilisi stressireaktsioone, sealhulgas muutusi kognitsioonis, kardiovaskulaarses töös ja ainevahetuses (Lafontan & Berlan, 1993). Seega ADRA2A genotüübi mõju käitumisele võib sõltuda stressist tingitud keskkonnateguritest näiteks hooletussejätmisest või väärkohtlemise kogemisest perekonnas (Kiive *et al.*, 2010).

Noradrenergiline aktivatsioon mõjutab teadaolevalt sügavalt erutuse säilitamist ja võimet säilitada tähelepanu ärritusele (Solanto, 1998) ning  $\alpha$ -2A-adrenoretseptorid on strateegiliselt paigas selle tegevuse kontrollimiseks (Kiive *et al.*, 2010). Mitmed autorid on rõhutanud noradrenaliini rolli inimese tähelepanematuses ja hüperaktiivses käitumises (Kiive *et al.*, 2010; Halperin *et al.*, 1997; Biederman & Spencer, 1999), sest täidesaatev funktsioon ja noradrenergiline aktiveerimine mõjutavad sügavalt tähelepanu jõudlust ning võimet säilitada

tähelepanu subjektile (eriti igal subjektile) (Biederman & Spencer, 1999). Roman *et al.* (2003) on leidnud enda uurimuses, et nende kogutud andmed, mis olid kooskõlas ATH noradrenergiliste teooriaga, mis viitavad  $\alpha$ -2A adrenergiliste retseptorite rollile häires, viitasid ADRA2A geeni väikesele mõjule ATH-le. Funktsionaalne polümorfismi C-1291G noradrenergilise  $\alpha$ -2A retseptori geen (ADRA2A) kujutab endast, kas siis vastuvõtlikkuse geeni või ATH raskusastme modulaatorit (Roman *et al.*, 2003). Roman *et al.* (2003) uurimuses oli ATH kõrgema skooriga seotud m-alleeli homosügootid ehk tunnuse suhtes ühesugused alleelid. Kuna nende uurimus sisaldas mõõdukalt väikest valimi suurust ja väheste mm genotüübiga isikute olemasolu, ei saanud nad rohkem kinnitavaid andmeid. Eelnevale uuringule võib võrdluseks tuua Wang *et al.* (2006) uuringu, kus ei leitud tõendeid ADRA2A MspI polümorfismi seosest ATH diagnoosiga ning M-alleelil oli trend kõrgemateks ATH kombineeritud sümptomite skoori poole erinevalt Roman *et al.* (2003) uuringus Kaukaasia populatsioonides. Kui täheldatud seostumise suundumus peegeldab tõelist geneetilist efekti, võivad alleelide sageduste rassilised erinevused selgitada erinevusi erinevate populatsioonide uuringus (Wang *et al.*, 2006).

Eelnevates teaduslikes töodes on seostatud funktsionaalset polümorfismi C-1291G noradrenergilise  $\alpha$ -2A retseptori geeni (ADRA2A) promootorpiirkonnas hüperaktiivsus- ja tähelepanuhäire sümptomite raskusastmega (Kiive *et al.*, 2015). Eelnevalt käsitletud Roman *et al.* (2003) uuringus m-alleel vastab Kiive *et al.* (2015) uuringus G-alleelile. Kiive *et al.* (2015) on uurinud selle geneetilise polümorfismi ja lapse kasvukeskkonna seost püsimatuse ja keskendumisraskuste esinemisega 15-aastaste kooliõpilaste noorema kohordi seas ning on leidnud sellega halbade peresuhete ja ADRA2A C-1291G polümorfismi olulise koosmõju hüperaktiivse käitumise väljendustele. Antud uuringus selgus, et lapse väärkohtlemine suurendas oluliselt tähelepanuhäire sümptomite esinemist CC genotüübiga poistel võrreldes G-alleeli kandjatega, kelle tähelepanuhäirete skoorile kehvem kodune suhteskkond mõju ei avaldanud (Kiive *et al.*, 2015). Väärkoheldud 15-aastased GG genotüübiga tüdrukud ilmutasid aga oluliselt vähem tähelepanuhäire sümptomeid kui halbade peresuhetega CC genotüübiga tüdrukud ja GG genotüübiga tüdrukud, kes hindasid oma suhteid vanematega heaks (Kiive *et al.*, 2015). Tänu selle uurimise tulemustele saame öelda, et tähelepanuhäired ja hüperaktiivne käitumine kujunevad peresuhete ja noradrenergilise  $\alpha$ -2A retseptori genotüübiga koosmõjus (Kiive *et al.*, 2015) ning ebasoodne kasvukeskkond mõjutab probleemset käitumist ühe, kuid mitte teise ADRA2A genotüübi esinemisel (Kiive *et al.*, 2015). Poiste käitumisele näib ebasoodsa kasvukeskkonna mõju vähendavat G-alleeli ja

tüdrukutel GG genotüübi (ehk kahe G alleeli) esinemine, millisel juhul väärkohtlemine keskendumisraskuste ja motoorse rahutuse esinemissagedust ei tõstnud (Kiive *et al.*, 2015).

Käesoleva uurimistöö eesmärgiks on uurida adrenergilise  $\alpha$ -2A retseptori geeni promootorpiirkonna C-1291G polümorfismi, peresuhete ja koolisuhete mõju vanema kohordi 15-aastaste noorukite aktiivsuse- ja tähelepanuhäiretega. Antud eesmärgist ning varasematest uuringutest lähtuvalt on püstitatud järgmised hüpoteesid ning uurimisküsimused:

- 1) Halvad koolisuhted on positiivses korrelatsioonis tähelepanuhäire sümptomite esinemisega nii poisel, kui ka tüdrukutel.
- 2) Halvad peresuhted on positiivses korrelatsioonis tähelepanuhäire sümptomite esinemisega nii poisel, kui ka tüdrukutel.
- 3) Halbade peresuhetega CC genotüübiga uuritavatel on rohkem tähelepanuhäire sümptomeid, kui halbade peresuhetega G-alleeliga uuritavatel.
- 4) Millised on ADRA2A ja ATH seosed?
- 5) Millised on ADRA2A ja keskkonna koosmõjud ATH-le?

## Meetod

### *Valim*

Antud uurimistöös kasutati Eesti Laste Isiksuse, Käitumise ja Terviseuuringust (ELIKTU) saadud andmeid. ELIKTU uuringus valiti ühe kohordi vanuseks 9 aastat (noorem kohort) ja teise vanuseks 15 aastat (vanem kohort). Antud uuringusse kaasati nii Tartumaa maa-kui ka linnakoolide õpilasi, kellele korraldati uuring esmakordselt aastatel 1998/1999. Uuringus osalemiseks nõustus 56 kooli seast 54 kooli ning sellest 25 osalevat kooli valis välja arvuti tarkvara nii, et valimisse sattumise tõenäosus sõltus kooli kolmanda või üheksanda klassi laste arvust (Harro *et al.*, 2001). Esimese aasta uuringutes osales kokku 1176 last, kellest 583 (keskmine vanus = 9,5, SD = 0,5) kuulus noorema kohordi alla ning 593 vanema kohordi (keskmine vanus = 15,4, SD = 0,6) alla. Antud uuringu valim moodustus vanema kohordi 15-aastastest lastest. Uuringus osalenud 593-st osalejast moodustusid 333 tüdrukud ja 260 poisid, genotüübiga CC, CG, GG (Tabel 1).

Tabel 1. ADRA2A genotüübid uuringus osalejatel.

ADRA2A genotüüp (N) %	CC	CG	GG
Poisid (260) 44%	57% (148)	38% (99)	5% (12)
Tüdrukud (333) 56%	57% (191)	40% (132)	3% (9)

### **Mõõtevahendid**

Agressiivsuse, motoorse rahutuse ja keskendumisraskuste hinnangud saadi klassijuhatajatelt, kes tundsid last vähemalt kolm aastat, kasutades af Klintebergi (1988) 7-punktilist hüperaktiivsuse skaalat. Õpetajad pidid andma enda hinnangu skaalal 1-7 vastavalt lapse agressiivsuse, motoorse rahutuse ja keskendumisraskuste kohta, milles näiteks motoorse rahutuse skaalal hinnang “1” oli, et “Lapsele ei valmista mingeid raskusi olla pikka aega vaikselt ja rahulikult” ning hinnang 7 oli, et “Lapsel on väga raske tunni ajal vaikselt istuda, ta niheleb rahutult oma toolil või soovib klassiruumis ringi liikuda isegi tundide ajal. Samuti on ta jutukas ja lärmakas.” Sarnaselt pidi hindama agressiivsust ja keskendumisraskust, kus hinnang “1” tähendab suurepärasest käitumisest ja keskendumisest ning hinnang “7” vastupidiselt väga agressiivset käitumist või väga halba keskendumist. Õpetajaid juhendati kasutama enda klassi poisse ja tüdrukuid võrdlusrühmadena. Hüperaktiivsuse skoor arvutati af Klintebergi & Orlandi (1995) eeskujul, summeerides motoorse rahutuse ja keskendumisraskuste hinded. Aktiivsus- ja tähelepanuhäiret sai hinnata 506-l osalejal, kellest 225 moodustusid mehed ning 281 naised.

Suhteid perekonnas mõõdeti Tartu Peresuhete Skaala alavääristamise (*Misprize*) alaskaalal, kus alavääristamise kohta esitati 10 väidet ning laps pidi hindama kuivõrd tema ja tema pere kohta kehtivad väited järgmisel kujul: “*Jah, kehtib*”, “*Pigem jah kui ei*”, “*Pigem ei kui jah*”, “*Ei kehti*”. Väidete hulka kuulusid näiteks: “*Ma ei tunne ennast kodus hästi*”, “*Mind alavääristatakse kodus*”, “*Vanemad ei ole minuga kunagi rahul*” (Paaver et al., 2008). Peresuhteid sai hinnata 580-l osalejal, kellest 251 moodustusid mehed ning 329 naised.

Koolisuhete mõõtmiseks kasutati ELIKTU küsimustikku, mis sisaldas ühteist küsimust tajutava kooliõhkkonna kohta millest moodustus faktoranalüüsi põhjal kolme alaskaalat, mis peegeldasid suhteid õpetajatega, suhteid koolikaaslastega ja kiusamist/tõrjumist. Antud

uurimistöös kasutati ainult kiusamise/tõrjumise alaskaalat, sest kiusamise on antud alaskaaladest koolisuhete üks negatiivsemaid aspekte, millega on hea hinnata mõju ATH-le. Tulemus kiusamise/tõrjumise eest saadi kolme järgmise küsimuse tulemuste liitmisel: “Klassikaaslased kiusavad mind”, “Tunnen end koolis üksikuna”, “Ma kardan kooli minna”. Valikvastuseid esitati 4-pallisel Likerti skaalal. Koolisuhete sai hinnata 589-l osalejal, kellest 258 moodustusid mehed ning 331 naised (Vaht *et al.*, 2016).

### ***Andmeanalüüs***

Antud uurimistöös andmeanalüüs viidi läbi andmetöötlusprogrammi JASP (*Jeffrey's Amazing Statistics Program*) abil. Andmete analüüsimiseks kasutati esmalt aktiivsus- ja tähelepanuhäire (agressiivsus, motoorne rahutus, keskendumisraskused) ning genotüübi vahelise seose uurimiseks mitteparameetrilisi meetmeid ehk Kruskal Wallis ning Dunn'i *post-hoc* testi, kuna ATH alaskaalad ei vastanud normaaljaotusele. Samal põhjusel kasutati ka Spearman'i korrelatsioonikordajat.

Uurides keskkonna ja genotüüpide koosmõju aktiivsus-ja tähelepanuhäirele moodustati nii peresuhete, kui ka koolisuhete skooridest kaks rühma: madalamad skoorid (1), kui hinnati alavääristamist ja kiusamist vähesemaks; kõrgemad skoorid (2), kui hinnati alavääristamist ja kiusamist kõrgemaks. Grupid jaotusid enam-vähem pooleks (50%-50%).

Kahefaktorilise ANOVA-ga uuriti genotüübi ja keskkonna interaktsiooni kõikidele ATH alaskaaladele ning hiljem moodustades CC genotüübist grupp 1 ning CG ja GG genotüübist grupp 2.

### ***Genotüpiseerimine***

Käesolevas uuringus oli biomarkerite uurimiseks kasutada veenivere proov, milles määrati alfa2A-adrenoretseptori geeni (ADRA2A) promootorpolümorfism C-1291G. Genotüpiseerimine toimus meetoditega, mis on erialases kirjanduses üksikasjalikult kirjeldatud (Kiive *et al.*, 2010).

### ***Uuringu eetilise külg***

Uuringud olid osalejatele vabatahtlikud. Uuringud on olnud heaks kiidetud Tartu Ülikooli inimuuringu eetika komitee poolt. Kooli teavitati uuringu kõikidest protseduuridest, nii et koolil oli olemas täielik ülevaade, mis lapsega uuringu ajal toimub (Harro *et al.*, 2001). Kõik uuringus osalenud alaealised ning nende vanemad on andnud kirjaliku nõusoleku.

### *Autori panus*

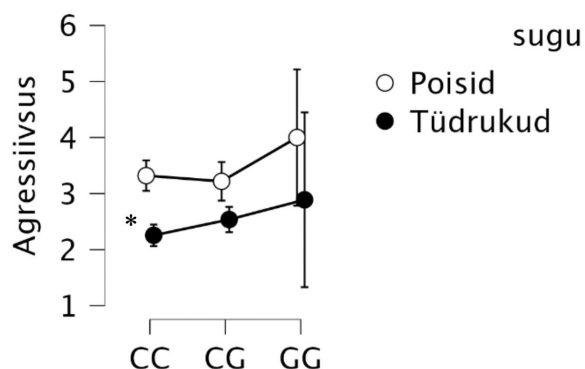
Autori panus käesolevasse uurimistöösse oli andmeanalüüsi läbiviimine juba olemasolevate andmete peal ning selle põhjal uurimistöö koostamine.

### **Tulemused**

#### *Aktiivsus-ja tähelepanuhäire ja ADRA2A*

Agressiivsuse ( $p=0.147$ ), motoorse rahutuse ( $p=0.366$ ) ja keskendumisraskuste ( $p=0.777$ ) skoorid olid erinevate genotüüpidega inimeste gruppides sarnased.

Erinevate genotüüpidega tüdrukute keskmiste agressiivsuse skooride erinevus oli väga lähedal statistilisele olulisusele ( $p=0.060$ ) ning oluliselt erinesid omavahel CC ja CG genotüüpide tüdrukute grupid ( $p=0.011$ ). Muid erinevusi genotüüpide lõikes ATH alaskaalade puhul tüdrukutel ja poistel eraldi analüüsid ei esinenud (Joonis 1).



Joonis 1. Agressiivsuse ja genotüübi seos sugude lõikes 95% usalduspiiridega. \* $p<0.05$ , CC vs CG genotüüpide tüdrukute grupid.

***Aktiivsus-ja tähelepanuhäire ja koolisuhted***

ATH ja koolisuhete vahel ei esinenud statistiliselt olulisi positiivseid ega negatiivseid seoseid (Tabel 2).

***Aktiivsus-ja tähelepanuhäire ja peresuhted***

Peresuhete ja agressiivsuse, motoorse rahutuse ning keskendumisraskuste alaskaalade vahel esines positiivne korrelatsioon. Poistel esines motoorse rahutuse ja keskendumisraskuste alaskaalade ja peresuhete vahel positiivne korrelatsioon. Tüdrukutel esines keskendumisraskuste alaskaala ja peresuhete vahel positiivne korrelatsioon (Tabel 2).

Tabel 2. Peresuhete ja koolisuhete korrelatsiooni tulemused

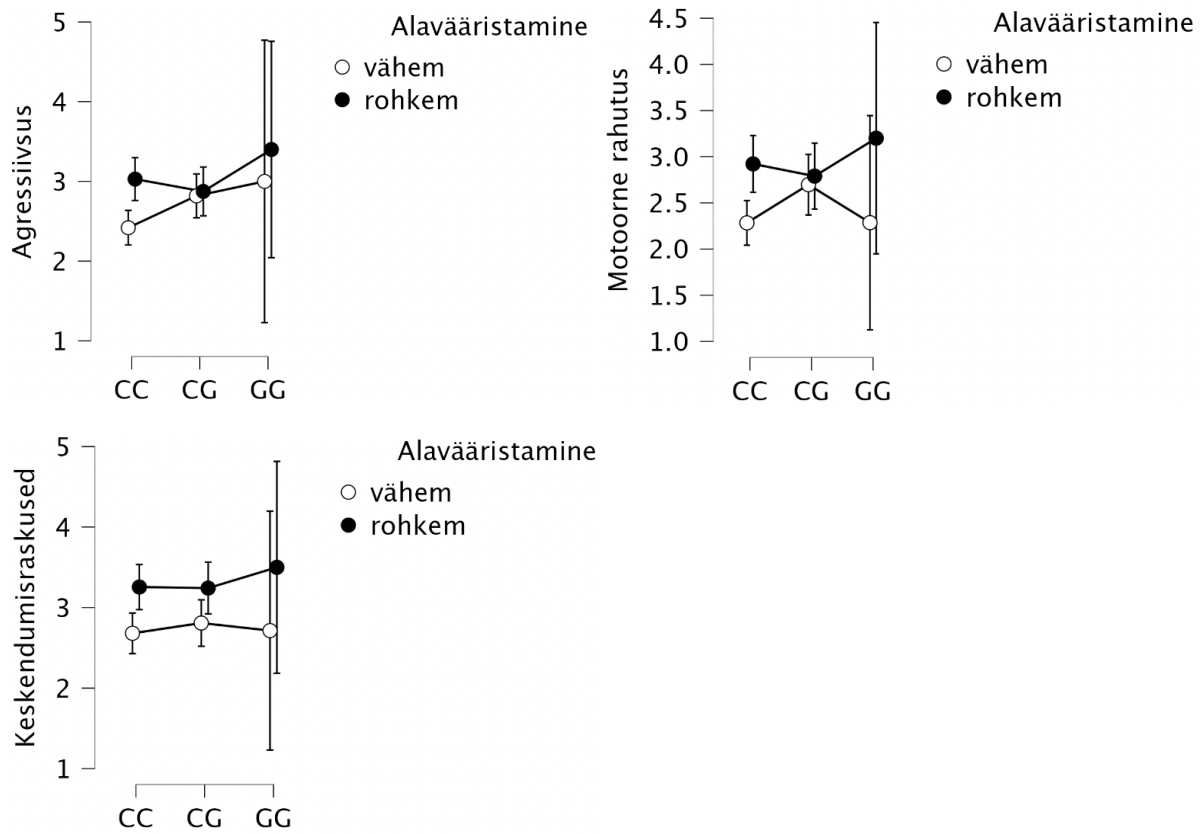
	<b>Agressiivsus</b>	<b>Motoorne rahutus</b>	<b>Keskendumisraskused</b>
<b>Peresuhted (kõik uuritavad)</b>	<b>.105*</b>	<b>.095*</b>	<b>.177*</b>
<b>Peresuhted (poisid)</b>	.119	<b>.216**</b>	<b>.164*</b>
<b>Peresuhted (tüdrukud)</b>	.109	.023	<b>.20***</b>
<b>Koolisuhted (kõik uuritavad)</b>	-.084	-.066	.037
<b>Koolisuhted (poisid)</b>	-.059	-.030	.008
<b>Koolisuhted (tüdrukud)</b>	-.091	-.080	.058

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

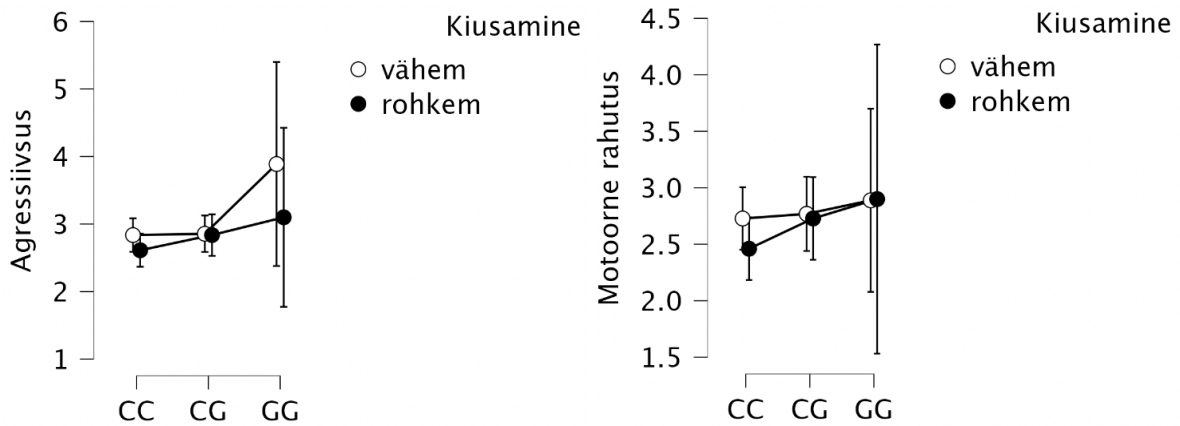
***ADRA2A ja keskkonna interaktsioon***

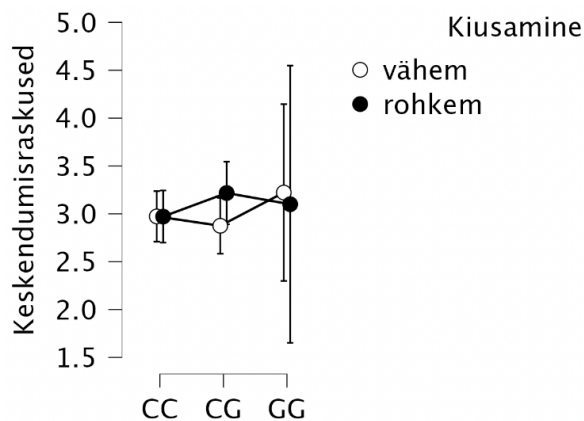
ADRA2A genotüübi (CC,CG,GG) ja peresuhete (vt Lisa) (Joonis 2), kui ka ADRA2A ja koolisuhete koosmõju ATH alaskaaladele ei ilmnenud (Joonis 3) (vt Lisa 1).

Kuna GG genotüübi grupi suurused olid väga väikesed (12 poissi, 9 tüdrukut), ei tehtud eraldi sugude interaktsioonianalüüsi.



Joonis 2. ADRA2A ja alavääristamise interaktsioonid ATH alaskaaladele usalduspiiridega 95%.





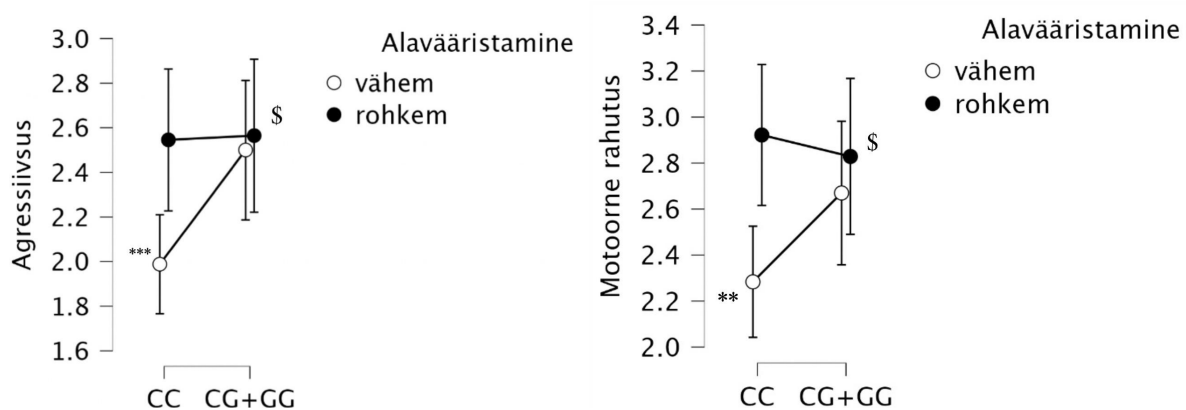
Joonis 3. ADRA2A ja kiusamise interaktsioonid ATH alaskaaladele usalduspiiridega 95%

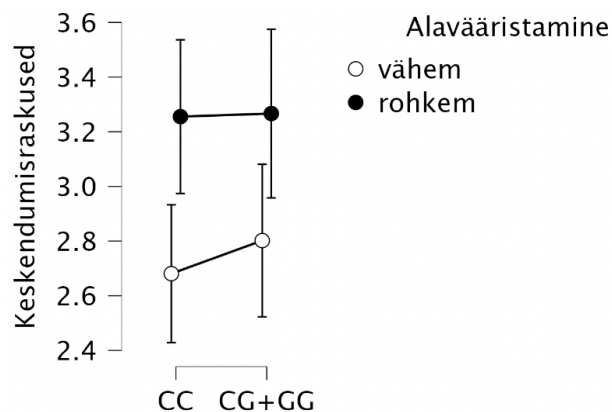
Kuna GG genotüübiga inimesi oli valimis vähe (4 %), panin edasiseks analüüsiks G-alleeliga uuritavad ühte gruppi.

Oluline koosmõju ilmnes ADRA2A genotüübi (CC, CG+GG) ja peresuhete vahel alaskaalal agressiivsus ( $F(1)=3.723$ ,  $p=0.054$ ). Tendents ilmnes ADRA2A ja peresuhete vahel alaskaalal motoorne rahutus ( $F(1)=2.489$ ,  $p=0.115$ )(Joonis 4).

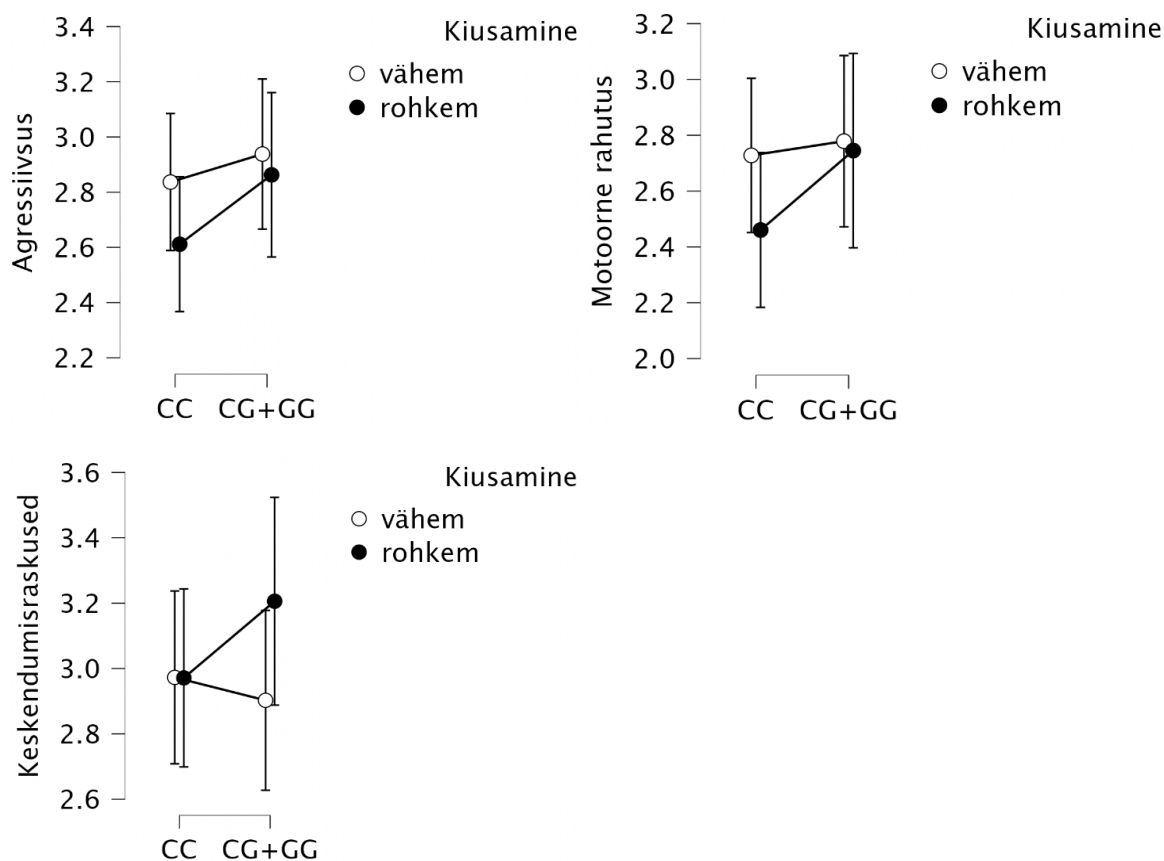
CC genotüübiga vähem alavääristatud uuritavaid hinnati vähem agressiivsemaks, kui CC genotüübiga rohkem alavääristatud ( $p=0.003$ ) uuritavaid. Samuti hinnati CC genotüübi vähem alavääristatud noori vähem motoorselt rahutuks, kui CC genotüübiga rohkem alavääristatud ( $p=0.008$ ) noori. Samuti hinnati CC genotüübi vähem alavääristatud noori vähem motoorselt rahutuks, kui G-alleeliga rohkem alavääristatud ( $p=0.055$ ) noori.

ADRA2A genotüübi ja koolisuhete vahel ei ilmnenu koosmõju ühelgi alaskaalal (Joonis 5) (vt Lisa 2).





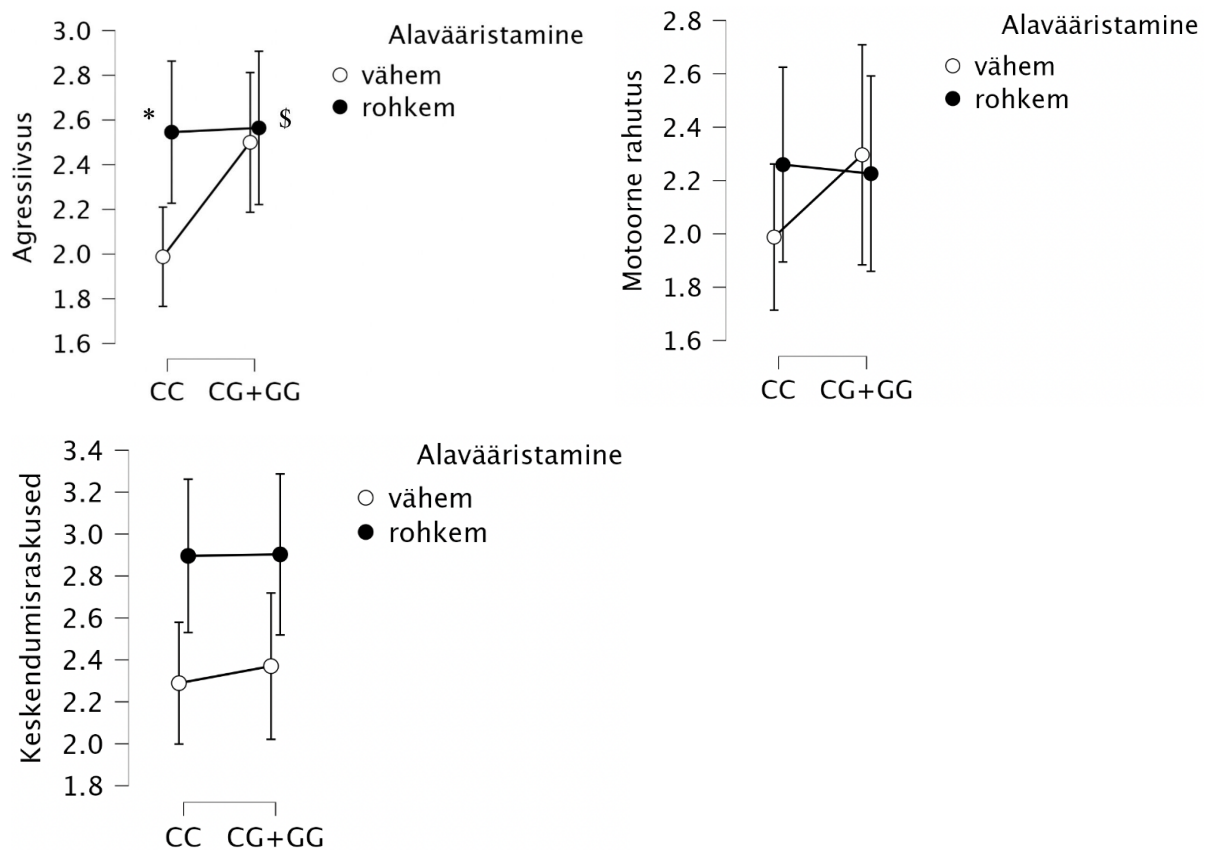
Joonis 4. ADRA2A ja alavääristamise interaktsioonid ATH alaskaaladele usalduspiiridega 95%. \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.005$  CC vähem alavääristamist vs CC rohkem alavääristamist; \$ $p < 0.05$ , CC vähem alavääristamist vs G-alleel rohkem alavääristamist.



Joonis 5. ADRA2A ja kiusamise interaktsioonid ATH alaskaaladele usalduspiiridega 95%.

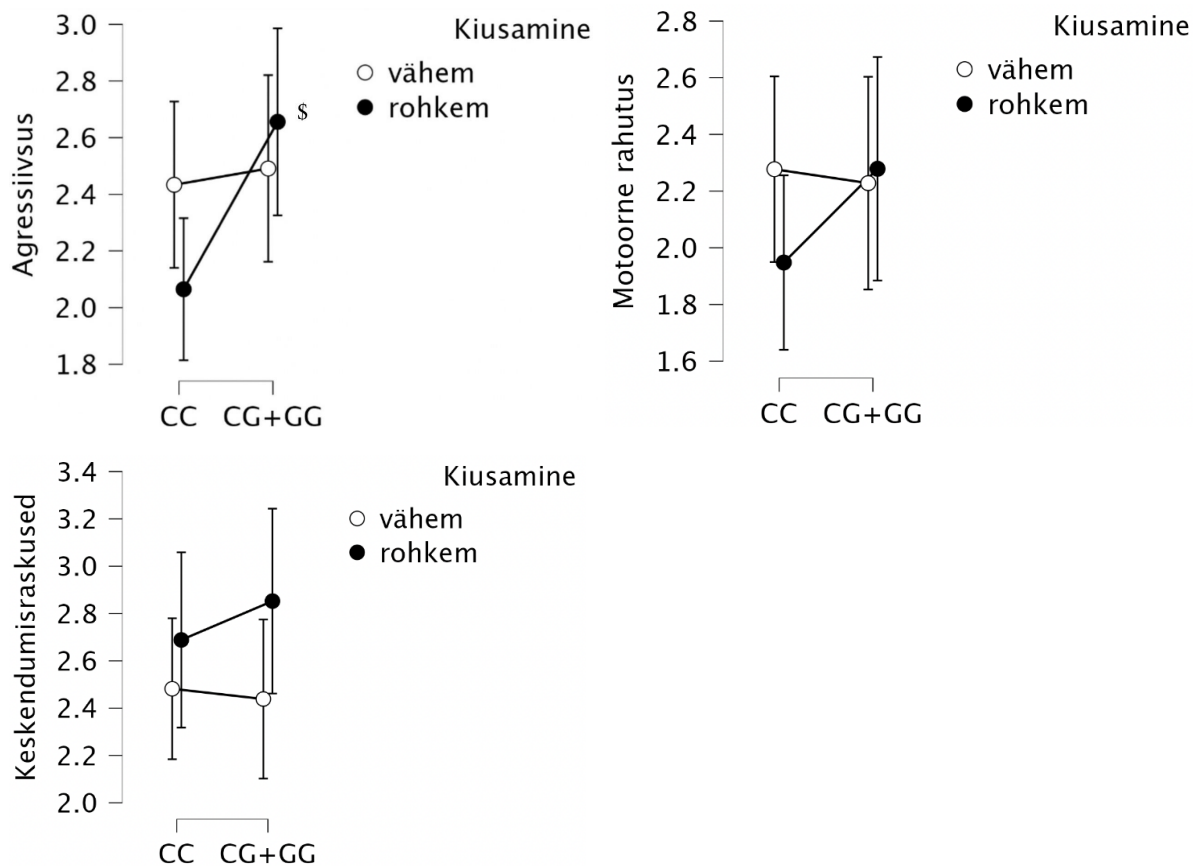
Tüdrukutel ilmnes nõrk ADRA2A genotüübi ja peresuhete koosmõju agressiivsuse alaskaalale ( $F(1)=2.670$ ,  $p=0.103$ ). CC genotüübi vähem alavääristatud tüdrukud hinnati vähem agressiivseks, kui CC genotüübi rohkem alavääristatud ( $p=0.024$ ). Erinevus tuli ka

välja, kus CC genotüübi vähem alavääristatud hinnati vähem agressiivseks, kui G-alleeli rohkem alavääristatud ( $p=0.029$ ) (Joonis 6)(vt Lisa 3).



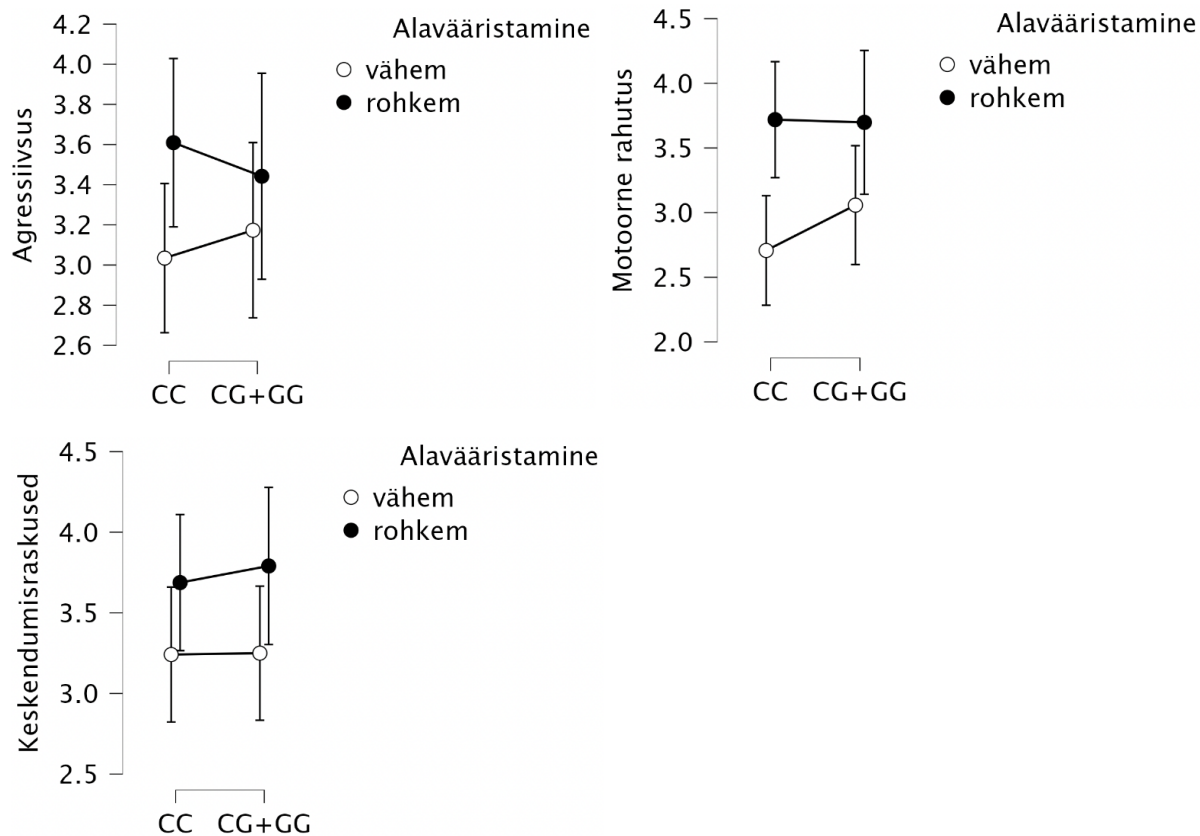
Joonis 6. Tüdrukute ADRA2A ja alavääristamise interaktsioonid ATH alaskaaladele usalduspiiridega 95%. \* $p<0.05$ , CC vähem alavääristamist vs CC vähem alavääristamist; \$ $p<0.05$ , CC vähem alavääristamist vs G-alleel rohkem alavääristamist.

Tüdrukutel ilmnes ADRA2A genotüübi ja koolisuhete interaktsioon agressiivsuse alaskaalale ( $F(1)=3.094$ ,  $p=0.08$ ). CC genotüübiga rohkem kiusamist tajunud tüdrukud hinnati vähem agressiivsemaks, kui G-alleeliga rohkem kiusamist tajunud tüdrukud ( $p=0.031$ ) (Joonis 7)(vt Lisa 3).

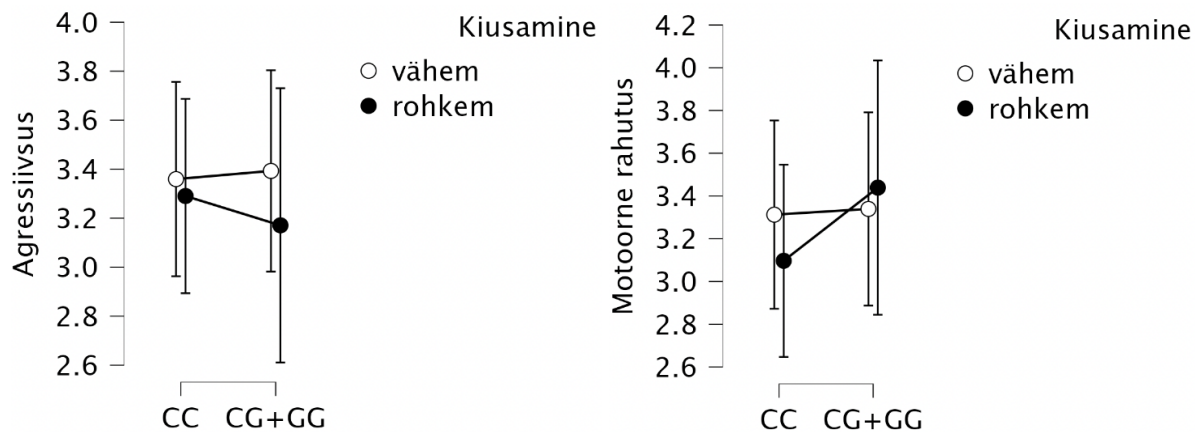


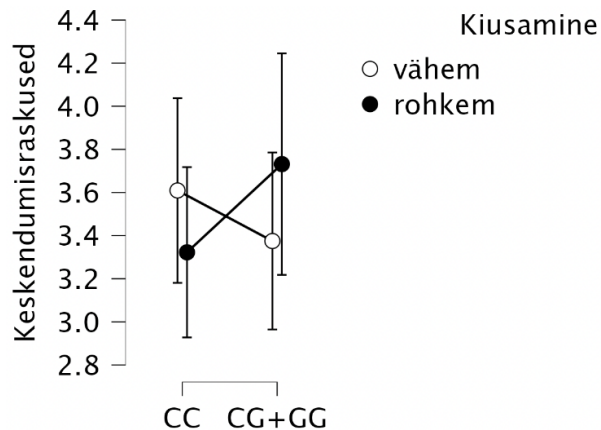
Joonis 7. Tüdrukute ADRA2A ja kiusamise interaktsioonid ATH alaskaaladele usalduspiiridega 95%. \$ $p < 0.05$ , CC rohkem kiusamine vs G-alleeli rohkem kiusamine.

Poistel ei ilmnenu koosmõju ADRA2A genotüübil ja peresuhetel ühelgi alaskaalal (Joonis 8)(vt Lisa 4). ADRA2A genotüübi ja koolisuhetel ei esinenud samuti koosmõju ühelgi alaskaalal (Joonis 9) (vt Lisa 4).



Joonis 8. Poiste ADRA2A ja alavääristamise interaktsioonid ATH alaskaaladele usalduspiiridega 95%.





Joonis 9. Poiste ADRA2A ja kiusamise interaktsioonid ATH alaskaaladele usalduspiiridega 95%.

## Arutelu

Käesoleva uurimistöö eesmärgiks oli uurida adrenergilise  $\alpha$ -2A retseptori geeni promootorpiirkonna C-1219G polümorfismi, peresuhete ja koolisuhete seost ELIKTU vanema kohordi 15-aastaste noorukite aktiivsuse- ja tähelepanuhäiretega. Sellest tulenevalt, püstitati esimene hüpotees, mille järgi halvad koolisuhted on positiivses korrelatsioonis tähelepanuhäire sümptomite esinemisega mõlema soo puhul. Saadud tulemused näitavad, et ATH ja koolisuhete vahel ei esinenud statistiliselt olulisi seoseid nii kõikide uuritavate, kui ka poiste ja tüdrukutega eraldi. Püstitatud hüpotees, millega eeldati positiivset seost ATH ja koolisuhete vahel, ei leidnud kinnitust. Koolisuhete hindamiseks kasutatud kiusamise alaskaalaga ei esinenud seost ega ka tendentsi mitte ühegi ATH alaskaalaga. Saadud tulemused erinevad varasematest uuringutest, kus leiti koolikiusamise ja ATH vahel seos nii nendel, kellel varasemalt ei olnud diagnoositud ATH, kui ka nendel, kellel oli diagnoositud ATH (Holmberg & Hjern, 2008; Murray *et al.*, 2020). Eelnevalt mainitud uuringud viidi läbi sarnaselt käesolevale uurimistööle ehk kasutati enesehinnanguküsitlusi kiusamise kohta ning õpetajate hinnangut ATH esinemisele. Sellegipoolest võib seletada tulemustes tulenevat erinevust ATH hindamisviisiga, milleks kasutati Holmberg & Hjern (2008) uuringu puhul kliinilist hindamist. Murray *et al.* (2020) kasutasid uuringus ATH hindamiseks õpilase enda, kui ka õpetaja hinnangut. Antud uurimistöös saadud tulemused võisid olla mõjutatud kasutatud ATH hindamisskaalast eneseküsitluste erinevusest, mis ei pruukinud olla niivõrd täpne, hindamaks käsitletud vaimse tervise seisundit. Samuti võib tulemuste erinevust

seletada see, et eelnevalt nimetatud uuringud kasutasid 11-15-aastaste laste andmeid ning enesehinnagud antud vanuste vahel võivad üpris palju kõikuda.

Teine püstitatud hüpotees eeldas, et peresuhetel on mõju ATH-le, olenemata soost. Hüpotees leidis kinnitust kõikide uuritavatega, kus täheldati positiivset korrelatsiooni kõikide ATH alaskaalade vahel, mis võib tähendada, sugu mitte arvestades, et halbade peresuhete kogemine ehk alavääristamine võib esile kutsuda agressiivsust, motoorset rahutust ja keskendumisraskuseid. Hüpotees leidis osaliselt kinnitust poistel, kellel võivad esile kutsuda halvad peresuhted pigem motoorset rahutust ja keskendumisraskusi, kuid mitte agressiivsust. Samuti leidis hüpotees osaliselt kinnitust tüdrukutel, kellel võivad esile kutsuda halvad peresuhted ainult keskendumisraskusi antud uurimistöös käsitletud ATH sümptomitest. Kuna ATH diagnoosiga lastel on iseenesest keerulisemad suhted perega (Barkley *et al.*, 1992), siis ei saa antud tulemustega kindlalt väita, et halvad peresuhted mõjutavad ATH sümptomite süvenemist. ATH diagnoosiga lapsed võivad olla probleemide algatajad (Anastopoulos *et al.*, 1992) ehk ise tekitada enda suhtlemisprobleemide või agressiivsusega peresisesid pingeid (Barkley *et al.*, 1992), mistõttu võivad nad hinnata peresuhteid negatiivseks ilma enda süüd nähes. Selleks, et saada täpsemaid tulemusi oleks parem viis võrrelda näiteks ATH diagnoositud lapsi lastega, kellel ei ole diagnoositud ATH.

Kolmas püstitatud hüpotees eeldas, et halbade peresuhetega CC genotüübiga uuritavatel on rohkem tähelepanuhäire sümptomeid, kui halbade peresuhetega G-alleeliga uuritavatel. Käesolevas uuringus leidis hüpotees osaliselt kinnitust. Nimelt leiti, et tüdrukutel, kellel oli CC genotüüp ja suurem hinnatud alavääristamise skoor, esines märkimisväärselt rohkem agressiivsust kui tüdrukutel, kellel oli CC genotüüp ja kes ei tajunud väärkohtlemist. Erinevalt Kiive *et al.* (2015) tulemustest, kui leiti, et ebasoodsatel perekeskkonnasuhetel esines mõju CC genotüübiga poistele, ei leitud käesolevas uuringus kinnitust, et CC genotüübi või G-alleeliga poistel oleksid ebasoodsad peresuhted mõjutanud ATH-d. On võimalik, et tulemused erinesid tänu sellele, et 15-aastastel on juba tekkinud väga palju erinevaid väljavaateid ning samuti võis mõjutada neid sotsiaalne aktsepteeritavus.

Uurides genotüübi ja keskkonna interaktsiooni kõikide genotüüpidega eraldi, ei esinenud ühtegi olulist tulemust, mis võis tuleneda GG genotüübiga inimeste väga väikesest rühmast. Oluline koosmõju esines alles peale G-alleeliga uuritavate ühte gruppi moodustamist ADRA2A ja peresuhete vahel agressiivsuse alaskaalal kogu uuritavate grupis. Tulemused

kogu uuritavate grupis viitavad sellele, et CC genotüübiga uuritavad, keda on vähem alavääristatud, on hinnatud vähem agressiivsemaks ning vastupidiselt CC genotüübiga uuritavad, keda on rohkem alavääristatud, on hinnatud rohkem agressiivsemaks. Tulemused näitavad, et tüdrukutel mängib agressiivsuse avaldumises rolli genotüübi ja kiusamise koosmõju ehk G-alleeliga rohkem kiusamist kogenud tüdrukud on hinnatud õpetaja poolt rohkem agressiivsemaks, kui CC genotüübiga rohkem kiusamist kogenud tüdrukud. Antud tulemus on väga põnev, sest eelnevate analüüsidega ei tuvastatud kordagi, et rohkem kiusamist kogedes, võib agressiivsus olla madalam. Võib järeldada, et CC genotüübiga tüdrukud ei pruugi olla kiusamisele nii tundlikud, et võiks süveneda agressiivsus ehk ATH sümptom. Koolisuhetes ei andnud aga sama olulisi tulemusi poiste seas, mis võib jällegi tuleneda sellest, et teatud genotüübiga tüdrukutel avaldab keskkond rohkem mõju ning tüdrukud võivad olla rohkem sotsiaalselt mõjutatavad, kui poisid ning võivad mingil moel vältendada agressiivset käitumist nagu antud uuringu tulemused viitasid.

Käesolev uuring ei andnud tõendeid selle kohta, et ATH on mõjutatud ADRA2A geenist. Tulemustes kajastus kõigest väga lähedal statistilisele olulisusele tüdrukute keskmiste agressiivsuse skooride erinevus, mida oli näha CC ja CG genotüüpide vahel. Kuna tulemused ei olnud siiki tugevad, on võimalik käesoleva uuringu andmete kohta öelda, et ADRA2A genotüübil ei pruugi olla seost ATH süvenemise või tekkega antud uuringugrupi suurusel. Antud tulemused ei ole kooskõlas varasemate uuringutega ning põhjuseks võib olla, et selliste väikeste geneetiliste mõjude tuvastamisel võib olla tõhusam kasutada erinevaid lähenemisviise, näiteks juhtumikontrolli uuringud või dimensionaalanalüüsi kasutamine (Pritchard *et al.*, 2000). Samuti ei saa välistada teiste polümorfismide mõju promootorpiirkonnas või teistes ADRA2A geenipiirkondades (Roman *et al.*, 2003).

Antud uurimistööl esines ka mõningaid puudusi, mida tuleks arvestada sarnaste uuringute läbiviimisel. Kõige suuremaks puuduseks on tavapopulatsioonist koosnenud valim, mis tähendab seda, et eelnevalt ATH diagnoositud lapsi võis uuringus olla liiga vähe, et hinnata realselt ilmnenuid ATH-d. Teise suure puudusena saab välja tuua peresuhete, koolisuhete ja ATH hindamisviisid. Kiusamise ja alavääristamiseks kasutatud enesekohaste skaalade hinnangud võivad olla pigem sotsiaalselt vastuvõetavamad, kui tõesed. Nagu ka eelnevalt välja uuringust, kus kasutati kliinilist hindamist (Holmberg & Hjern, 2008) ATH mõõtmiseks, võis antud uurimistööl puuduseks olla ainult af Klintbergi skaala kasutamine õpetajate seisukohast, mis võis olla mõjutatud vastaja subjektiivsest hinnangust. Paratamatuks

puuduseks võib ka arvestada väikest valmit (4%) GG genotüübiga uuritavatest. Puudustest hoolimata oli antud uurimistöö olulisemaks tugevuseks suur valim, mis tagas uuringu usaldusväärsust ning statistilist valiidsust.

Kuna aktiivsus- ja tähelepanuhäire on meditsiiniline seisund, mis ei olene inimesest endast, on väga oluline uurida, kuidas keskkond ja geenid võivad mõjutavad ATH-d ning selle teket. Käesolevas uuringus käsitletud keskkonna tegurid - peresuhted ja koolisuhted, võivad olla enamus laste igapäevaeludes ühed kõige olulisemad keskkonnad. Eelnevalt öeldule, on sarnaste uuringutega võimalik kindlaks teha, kas geenid, kiusamine koolis ning alavääristamine peres on seotud ATH-ga, et tõsta inimeste teadlikkust antud haiguse kohapealt. Teadustöö kohapealt, on antud teema uurimine väga heaks järjeks Kiive *et al.* (2015) uuringule, kus uuriti samamoodi ADRA2A genotüübi ja väärkohtlemise mõju, kuid erinevalt käesolevast uurimistööst, noorema kohordi 15- aastastele. Antud uurimistöö uuris eelnevalt korraldatud uuringule lisaks ka koolisuhteid, mis andis olulise väärtuse teema mõistes. Edaspidistes uuringutes tasuks ATH hindamisskaalat läbi viia kliinilisest vaatenurgast ning kaasata võrdluseks ATH diagnoositud inimesed.

**Kasutatud kirjandus**

- American Academy of Pediatrics (2000). Committee on Bioethics and Committee on Hospital Care. Palliative care for children. *Pediatrics*, 106(2 Pt 1), 351–357.
- Anastopoulos, A.D., Guevremont, D.C., Shelton, T.L. *et al.* (1992). *Parenting stress among families of children with attention deficit hyperactivity disorder*. *J Abnorm Child Psychol* 20, 503–52. <https://doi.org/10.1007/BF00916812>.
- Andrade, E. M., Geha, L. M., Duran, P., Suwvan, R., Machado, F., & do Rosário, M. C. (2016). *Quality of Life in Caregivers of ADHD Children and Diabetes Patients*. *Frontiers in Psychiatry*, 7. doi:10.3389/fpsy.2016.00127.
- Arnsten, A. F. T. (2001). *Dopaminergic and noradrenergic influences on cognitive functions mediated by prefrontal cortex*. In M. V. Solanto, A. F. T. Arnsten, & F. X. Castellanos (Eds.), *Stimulant drugs and ADHD: Basic and clinical neuroscience* (p. 185–208). Oxford University Press.
- af Klinteberg, B. (1988). *Studies on sex-related psychological and biological indicators of psychosocial vulnerability: a developmental perspective*. Department of Psychology, University of Stockholm.
- af Klinteberg, B., Orelund, L. (1995). *Hyperactive and aggressive behaviors in childhood as related to low platelet monoamine oxidase (MAO) activity at adult age: a longitudinal study of male subjects*. *Pers Individ Differ*;19:373–83.
- Barkley, R. A. (2005). *ADHD and the nature of self-control*. New York: Guilford.
- Barkley, R. A., Anastopoulos, A.D., Guevremont, D. C., Fletcher, K. E. (1992). *Adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: Mother-adolescent interactions, family beliefs and conflicts, and maternal psychopathology*. , 20(3), 263–288. doi:10.1007/bf00916692

- Biederman, J., Mick, E., Faraone, S. V., Braaten, E., Doyle, A., Spencer, T., Johnson, M. A. *et al* (2002). *Influence of Gender on Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children Referred to a Psychiatric Clinic. American Journal of Psychiatry, 159(1), 36–42.* doi:10.1176/appi.ajp.159.1.36.
- Biederman, J., Spencer, T. (1999). *Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. Biol Psychiatry 46(9):1234–1242.*
- Bjorkenstam, E., Bjorkenstam, C., Jablonska, B., Kosidou, K. (2018). *Cumulative exposure to childhood adversity, and treated attention deficit/hyperactivity disorder: A cohort study of 543 650 adolescents and young adults in Sweden. Psychological Medicine, 48(3), 498– 507.* <https://doi.org/10.1017/s0033291717001933>.
- Braun, J., Kahn, R. S., Froehlich, T., Auinger, P., Lanphear, B. P. (2006). *Exposures to Environmental Toxicants and Attention Deficit Hyperactivity Disorder in US Children. Environmental Health Perspectives.* doi:10.1289/ehp.9478.
- Capusan, A. J., Halkola, R., Bendtsen, P., Viding, E., McCrory, E., Marteinsdottir, I., Larsson, H. (2016). *Childhood maltreatment and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in adults: A large twin study. Psychological Medicine, 46(12), 2637– 2646.* <https://doi.org/10.1017/S0033291716001021>.
- Faraone, S.V., Perlis, R.H., Doyle, A.E., Smoller, J.W., Goralnick, J.J., Holmgren, M.A., Sklar, P. (2005). *Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 57(11):1313–1323.*
- Greenhill, L. L., Swanson, J. M., Vitiello, B., Davies, M., Clevenger, W., Wu, M., Wigal, T. (2001). *Impairment and Dependent Responses to Different Methylphenidate Doses in Children With ADHD: The MTA Titration Trial. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 40(2), 180–187.* doi:10.1097/00004583-200102000-00012.

- Halperin, J.M., Newcorn, J.H., Koda, V.H., Pick, L., McKay, K.E., Knott, P. (1997). *Noradrenergic mechanisms in ADHD children with and without reading disabilities: a replication and extension*. *J Am Acad Child Adolesc Psych*; 36:1688–96.
- Harro, M., Eensoo, D., Kiive, E., Merenäkk, L., Alep, J., Oreland, L., & Harro, J. (2001). *Platelet monoamine oxidase in healthy 9- and 15-years old children: the effect of gender, smoking and puberty*. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 25(8), 1497–1511. doi:10.1016/s0278-5846(01)00212-3
- Holmberg, K., Hjern, A. (2008). *Bullying and attention-deficit– hyperactivity disorder in 10-year-olds in a Swedish community*. 50(2), 134–138.
- Humphreys, K. L., Watts, E. L., Dennis, E. L., King, L. S., Thompson, P. M., Gotlib, I. H. (2019). *Stressful Life Events, ADHD Symptoms, and Brain Structure in Early Adolescence*. *Journal of abnormal child psychology*, 47(3), 421–432. <https://doi.org/10.1007/s10802-018-0443-5>
- Ingram, S., Hechtman, L., Morgenstern, G. (1999). *Outcome issues in ADHD: Adolescent and adult long-term outcome*. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 5(3), 243–250. doi:10.1002/(sici)1098-2779(1999)5:3<243::aid-mrdd11>3.0.co;2-d
- Johnston, C., Mash, E.J. (2001). *Families of children with attention deficit/hyperactivity disorder: review and recommendations for future research*. *Clin Child Fam Psychol Rev* ;4:183–207
- Kiive, E. (2015). *Tähelepanu ja hüperaktiivsus. Lapsest täiskasvanuks, ELIKTU*. 67-78
- 3
- Kiive, E., Kurrikoff, T., Mäestu, J., Harro, J. (2010). *Effect of  $\alpha$ 2A-adrenoceptor C-1291G genotype and maltreatment on hyperactivity and inattention in adolescents*. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(1), 219–224. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.11.011

- Lafontan, M., Berlan, M. (1993). Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function. *J Lipid Res*;34:1057–92.
- Li, T., Franke, B., AriasVasquez, A., Mota, N.R.(2020). Mapping relationships between ADHD genetic liability, stressful life events, and ADHD symptoms in healthy adults. *Am J Med Genet Part B*. 1– 9. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32828>
- Linnet, K. M., Dalsgaard, S., Obel, C., Wisborg, K., Henriksen, T. B., Rodriguez, A., Jarvelin, M.-R., *et al.* (2003). *Maternal Lifestyle Factors in Pregnancy Risk of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Associated Behaviors: Review of the Current Evidence. American Journal of Psychiatry, 160(6), 1028–1040.* doi:10.1176/appi.ajp.160.6.1028
- Loney, J., Milich, R. (1982). Hyperactivity, inattention, and aggression in clinical practice. In M. Wolraich & D. Routh (Eds.), *Advances in behavioral pediatrics* (Vol. 2). Greenwich, Conn.: JAI Press, in press.
- Margalit, M., Arieli, N. (1984). *Emotional and Behavioral Aspects of Hyperactivity. Journal of Learning Disabilities, 17(6), 374–376.* doi:10.1177/002221948401700616
- McLaughlin, K. A., Sheridan, M. A., Lambert, H. K. (2014). *Childhood adversity and neural development: Deprivation and threat as distinct dimensions of early experience. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 47, 578–591.* doi:10.1016/j.neubiorev.2014.10.012
- Murray, A.L., Eisner, M., Nagin, D. *et al.* (2020). A multi-trajectory analysis of commonly co-occurring mental health issues across childhood and adolescence. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 31, 145–159 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01679-1>
- Nikolas, M. A., Burt, S. A. (2010). Genetic and environmental influences on ADHD symptom dimensions of inattention and hyperactivity: A meta-analysis. *Journal of Abnormal Psychology, 119(1), 1–17.* <https://doi.org/10.1037/a0018010>

- Paaver, M., Kurrikoff, T., Nordquist, N., Orelund, L., Harro, J. (2008). *The effect of 5-HTT gene promoter polymorphism on impulsivity depends on family relations in girls. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 32(5), 1263–1268.* doi:10.1016/j.pnpbp.2008.03.021
- Park, L., Nigg, J., Waldman, I.D., Nummy, K.A., Huang-Pollock, C., Rappley, M., *et al.* (2005). Association and linkage of  $\alpha$ -2A adrenergic receptor gene polymorphisms with childhood ADHD. *Mol Psychiatry*;10:572–80.
- Peñuelas-Calvo, I., Palomar-Ciria, N., Porrás-Segovia, A., Miguélez-Fernández, C., Baltasar-Tello, I., Pérez-Colmenero, S., Delgado-Gómez, D., Carballo, J.J., E, Baca-García. (2020). *Impact of ADHD symptoms on family functioning, family burden and parents' quality of life in a hospital area in Spain.* *The European Journal of Psychiatry.*
- Pritchard, J.K., Stephens, M., Rosenberg, N.A., Donnelly, P. (2000). Association mapping in structured populations. *Am J Hum Genet* 67:170–181.
- Roman, T., Schmitz, M., Polanczyk, G.V., Eizirik, M., Rohde, L.A., Hutz, M.H. (2003). Is the alpha-2A adrenergic receptor gene (ADRA2A) associated with attention-deficit/hyperactivity disorder? *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 120(1):116–120.
- Smith, A. L., Hoza, B., Linnea, K., McQuade, J. D., Tomb, M., Vaughn, A. J., Hook, H. (2011). *Pilot Physical Activity Intervention Reduces Severity of ADHD Symptoms in Young Children. Journal of Attention Disorders, 17(1), 70–82.* doi:10.1177/1087054711417395
- Solanto, M.V. (1998). Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behav Brain Res*;94:127–52.
- Thapar, A., Fowler, T., Rice, F., Scourfield, J., van den Bree, M., Thomas, H., Hay, D. (2003). *Maternal Smoking During Pregnancy and Attention Deficit Hyperactivity Disorder*

*Symptoms in Offspring. American Journal of Psychiatry, 160(11), 1985–1989.*  
doi:10.1176/appi.ajp.160.11.1985

Tripp, G., Schaughency, E. A., Clarke, B. M. (2006). Parent and Teacher Rating Scales in the Evaluation of Attention-deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics: 27:3,209-218.*

Vaht, M., Kurrikoff, T., Laas, K., Veidebaum, T., Harro, J. (2016). Oxytocin receptor gene variation rs53576 and alcohol abuse in a longitudinal population representative study. *Psychoneuroendocrinology. Dec;74:333-341.* doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.09.018. Epub 2016 Sep 25. PMID: 27716573.

Wang, B., Wang, Y., Zhou, R., Li, J., Qian, Q., Yang, L., et al. (2006). Possible association of the alpha-2A adrenergic receptor gene (ADRA2A) with symptoms of attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet;141:130–4.*

**Lisa 1*****ADRA2A (CC,CG,GG) ja keskkonna interaktsioon (kõik uuritavad)***

ADRA2A ja alavääristamisel ei ilmenud koosmõju agressiivsuse, motoorse rahutuse, keskendumisraskuste alaskaaladele ( $F(2)=2.041$ ,  $p=0.131$ ;  $F(2)=1.708$ ,  $p=0.181$ ;  $F(2)=0.173$ ,  $p=0.842$ ).

Samuti ei ilmnenu koostoimet ADRA2A ja kiusamisel agressiivsuse, motoorse rahutuse ja keskendumisraskuste alaskaaladele ( $F(2)=0.713$ ,  $p=0.491$ ;  $F(2)=0.288$ ,  $p=0.750$ ;  $F(2)=0.737$ ,  $p=0.479$ )

**Lisa 2*****ADRA2A (CC ja CG+GG) ja keskkonna interaktsioon (kõik uuritavad)***

ADRA2A ja alavääristamisel ei ilmenud koosmõju keskendumisraskuste alaskaalal ( $F(1)=0.147$ ,  $p=0.701$ ).

Samuti ei ilmnenu koostoimet ADRA2A ja kiusamisel agressiivsuse, motoorse rahutuse ja keskendumisraskuste alaskaaladele ( $F(1)=0.311$ ,  $p=0.578$ ;  $F(1)=0.587$ ,  $p=0.444$ ;  $F(1)=1.126$ ,  $p=0.289$ ).

**Lisa 3*****ADRA2A (CC ja CG+GG) ja keskkonna interaktsioon (tüdrukud)***

Tüdrukutel ei esinenud ADRA2A ja alavääristamise koosmõju motoorse rahutuse ja keskendumisraskuste alaskaaladel ( $F(1)=0.930$ ,  $p=0.336$ ;  $F(1)=0.044$ ,  $p=0.834$ ).

Samuti ei esinenud koosmõju ADRA2A ja kiusamisel motoorse rahutuse ja keskendumisraskuste alaskaaladel ( $F(1)=1.157$ ,  $p=0.283$ ;  $F(1)=0.342$ ,  $p=0.559$ ).

**Lisa 4*****ADRA2A (CC ja CG+GG) ja keskkonna interaktsioon (poisid)***

Poistel ei esinenud ADRA2A ja alavääristamise koosmõju agressiivsuse, motoorse rahutuse, keskendumisraskuste alaskaaladele ( $F(1)=0.497$ ,  $p=0.482$ ;  $F(1)=0.642$ ,  $p=0.431$ ;  $F(1)=0.047$ ,  $p=0.829$ ).

Samuti ei ilmnenud koostoimet ADRA2A ja kiusamisel agressiivsuse, motoorse rahutuse ja keskendumisraskuste alaskaaladele ( $F(1)=0.123$ ,  $p=0.726$ ;  $F(1)=0.429$ ,  $p=0.513$ ;  $F(1)=2.158$ ,  $p=0.143$ ).

*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.*

*Janne Hunt*