

Tartu Ülikool
Sotsiaalteaduste valdkond
Psühholoogia instituut

Karoliina Huul

AKTIIVSUS- JA TÄHELEPANUHÄIRE GENEETILISE EELSOODUMUSE JA
STRESSIROHKETE LAPSEPÕLVESÜNDMUSTE SEOSD ATH RISKIGA
TÄISKASVANUEAS

Magistritöö

Juhendajad: Kadri Kõiv, PhD

Elis Haan, PhD

Tartu 2025

Aktiivsus- ja tähelepanuhäire geneetilise eelsoodumuse ja stressirohkete lapsepõlvesündmuste seosed ATH riskiga täiskasvanueas

Kokkuvõte

Aktiivsus- ja tähelepanuhäire (ATH) on üks kõrgeima päritavusega psüühikahäireid. Lisaks geneetikale võivad ka keskkonnategurid mõjutada ATH kujunemist. Üks võimalikke tegureid, mis ATH riski panustab, on lapsepõlves kogetud stressisündmused. Seega oli käesoleva töö eesmärgiks uurida seoseid ATH polügeense riskiskoori (PRS-i), stressirohkete lapsepõlvesündmuste (SLS) ning ATH riski vahel täiskasvanueas. Samuti uurida soolisi erinevusi ATH PRS-i, SLS-i ja ATH riski seoste osas. Antud magistritöös kasutati Eesti geenivaramu andmeid Heaolu ja vaimne tervis uuringust (N = 63 205). Seoste esinemist, sealhulgas ka sugude lõikes, testiti regressioonimudelitega. Kõige kõrgema ATH PRS-iga kvintiilis oli 25% suurem šanss (OR = 1,25, 95% CI [1,13-1,37]) kõrgeks ATH riskiks. Koos SLS-idega mudelis oli keskmisesse SLS gruppi (1-3) kuuludes 68% suurem šanss (RRR = 1,68, 95% CI [1,56-1,82]) ning kõrgesse SLS gruppi (4+) kuuludes lausa 3,52 korda suurem ATH riski šanss (RRR = 3,52, 95% CI [3,23-3,83]). PRS-i seos ATH riskiga oli keskmisesse SLS gruppi (1-3) kuuluvatel inimestel nõrgem (interaktsiooni OR = 0,91; 95% CI [0,85, 0,99]). Naistel ilmnas 10% kõrgem ATH risk, kuid see seos kadus, kui SLS-d lisati ATH riski ennustamise mudelisse. ATH PRS ja SLS-id mõjutavad täiskasvanueas populatsioonipõhiselt ATH riski nii eraldiseisvalt kui ka väikeses koosmõjus.

Märksõnad: *aktiivsus- ja tähelepanuhäire, polügeensed riskiskoorid, stressirohked lapsepõlvesündmused, ATH risk, sugudevahelised erinevused*

Associations between genetic liability for attention-deficit/hyperactivity disorder, adverse childhood events and ADHD risk in adults

Abstract

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most heritable psychiatric conditions, yet environmental influences may also shape its development. Adverse childhood events (ACE) have been suggested as one such factor. Using data from the Estonian Biobank Mental Health Online Survey (N = 63 205), it was examined how ADHD polygenic risk score (PRS) and ACE relate to adult ADHD risk, and whether these associations differ by sex. Logistic and multinomial regression models (including gender-stratified analyses) were fitted. Individuals in the highest ADHD PRS quintile had a 25% greater likelihood of belonging to the high-risk ADHD group (OR = 1,25, 95% CI 1,13–1,37). Compared with participants reporting no ACEs, belonging in the moderate ACE category (1–3 events) was associated with a 68% higher ADHD risk (RRR = 1,68, 95% CI 1,56–1,82), whereas ≥ 4 ACEs conferred a 3,5-fold increase (RRR = 3,52, 95% CI 3,23–3,83). The PRS effect on ADHD risk was slightly attenuated among individuals with 1–3 ACEs (interaction OR = 0,91, 95% CI 0,85–0,99). Women initially showed a 10% higher ADHD risk, but this difference disappeared after controlling for ACEs. In sum, genetic liability and early-life stress both independently—and to a small extent interactively—contribute to population-level ADHD risk in adulthood.

Keywords: attention-deficit/hyperactivity disorder, polygenic risk scores, adverse childhood events, ADHD risk, sex differences

Sissejuhatus

Aktiivsuse- ja tähelepanuhäire (ATH) on neurobioloogiline häire, mille levimus lastel on metaanalüüside põhjal umbes 5% ja täiskasvanutel umbes 2.5% (Posner et al., 2020). ATH-le on iseloomulikud ülemäärased keskendumisraskused, hüperaktiivsus ja/või impulsiivsus (Maailma Tervishoiuorganisatsioon, 1995).

ATH diagnostilised kriteeriumid

Aktiivsuse- ja tähelepanuhäire diagnoosimine põhineb enamasti kahel rahvusvaheliselt tunnustatud süsteemil: Ameerika Psühhiaatrite Assotsiatsiooni välja töötatud *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*; Regier et al., 2013) ning Maailma Terviseorganisatsiooni Rahvusvaheline Haiguste Klassifikatsioon (RHK, rahvusvaheliselt *ICD*). DSM-5 kohaselt peavad ATH diagnoosimiseks lastel esinema vähemalt kuus tähelepanupuudulikkuse ja/või kuus hüperaktiivsuse/impulsiivsuse sümptomit vähemalt kuue kuu vältel, sümptomite algusega enne 12. eluaastat ning funktsioneerimist häirival määral mitmes eluvaldkonnas (nt kodus ja koolis). Täiskasvanute puhul on diagnoosimiseks nõutav vähemalt viie sümptomi esinemine kummaski kategoorias.

Tähelepanupuudulikkuse klasteri alla kuuluvad järgnevad raskused: (1) ei pööra üksikasjadele tähelepanu, teeb hooletusvigu; (2) raske püsida ülesande tegemise juures või mängus; (3) ei näi kuulavat, kui temaga räägitakse; (4) ei järgi juhiseid, ei lõpeta kooli-/töökohustusi; (5) on raskustes oma tegevuse iseseisva planeerimisega; (6) vaimne pingutus on raske ja vastumeelne; (7) kaotab olulisi esemeid; (8) tähelepanu hajub kergesti kõrvaliste stiimulite tõttu; (9) unustab igapäevatoiminguid (Regier et al., 2013).

Hüperaktiivsuse-impulsiivsuse klasteri alla kuuluvad järgnevad raskused: (1) raskused paigal püsimisega, kipub nihelema; (2) lahkub istumist nõudvas situatsioonis oma kohalt; (3) liigne ringijooksmine (täiskasvanutel "sisemine rahutus"); (4) ei suuda rahulikult mängida või puhata; (5) on pidevalt kiirustamas; (6) ülemäärane jutukus; (7) vastab enne esitatud küsimuse lõppu; (8) raske oodata oma korda järjekorras; (9) segab teistele vahele (Regier et al., 2013).

Eestis on hetkel veel diagnostiliselt kasutusel RHK-10, mille alusel kuulub ATH käitumishäirete alla ja on kirjeldatud kui hüperkineetiline häire, millega kaasnevad puudulik tähelepanuvõime ja üliaktiivsus rohkem kui ühes olukorras (Maailma Tervishoiuorganisatsioon, 1995). Uus RHK-11 süsteem on viidud rohkem kooskõlla DSM-5 põhimõtetega: ATH on liigitatud neuroarenguliste häirete alla ning sümptomaatika käsitlus hõlmab nii tähelepanupuudulikkuse kui ka hüperaktiivsuse-impulsiivsuse sümptome (Regier et al., 2013). Samas erineb RHK-11 DSM-5-st selles osas, et RHK-11 ei määra konkreetset sümptomite arvu ega vanusepiiri sümptomite alguseks (Posner et al., 2020). Lisaks ametlikele klassifikatsioonidele on üha enam levinud käsitlus, mille kohaselt ATH ei ole pelgalt kategoriaalselt eristuv häire, vaid pigem populatsioonis jaotuvate käitumuslike ja neuropsühholoogiliste tunnuste äärmuslik vorm (Franke et al., 2012; Hoogman et al., 2012). Selline lähenemine aitab paremini mõista ka juhtumeid, kus sümptomid jäävad allapoole diagnostilist lävendit, kuid mõjutavad siiski oluliselt inimese toimetulekut.

ATH levimus, diagnostilised väljakutsed

Kuigi levinud on arusaam, et ATH diagnooside arv on viimastel aastakümnetel järsult kasvanud, on suuremahulised meta-analüüsid näidanud, et levimus on ajas püsinud üsna stabiilsena (Y. Li et al., 2023; Polanczyk et al., 2014). ATH sümptomid (eriti tähelepanupuudulikkus) on sageli ajas püsivad, kuid selle sümptomaatika võib elu jooksul muutuda. Umbes 15% ATH diagnoosiga lastest vastab ka täiskasvanueas täielikult ATH diagnostilistele kriteeriumitele, samas kui alalävised 50–70% kogevad jätkuvalt häirivaid sümptomeid, mis mõjutavad nende igapäevast toimetulekut (Caye et al., 2016; Faraone et al., 2006). On leitud, et ATH hüperaktiivsuse ja impulsiivsuse sümptomite esinemine väheneb vanuse kasvades, mis aitab selgitada, miks ATH levimus täiskasvanute seas on madalam, ulatudes hinnanguliselt umbes 2,5%-ni (Simon et al., 2009). Samas on oluline märkida, et see levimus võib olla tegelikkuses alahinnatud, kuna mitmed ATH sümptomid, nagu tähelepanupuudulikkus või sisemine rahutus/ärevus, ei torka väliselt silma (Ginsberg et al., 2014). Samuti võib ATH sümptomaatika olla komorbiidsuste tõttu raskemini eristatav (Uekermann et al., 2010). ATH täiskasvanutel esineb sageli koos teiste psüühikahäiretega, eriti meeolu- ja ärevushäiretega (Choi et al., 2022). Uuringud viitavad, et selline koosinemine on sagedasem ATH tähelepanupuudulikkuse klasteri korral võrreldes hüperaktiivsuse-

impulsiivsusega (Friedrichs et al., 2012). Seega erinevad diagnostilised väljakutsed, kuid ka vähene teadlikkus täiskasvanuea ATH kohta võivad viia selleni, et märkimisväärne osa juhtudest võib jääda diagnoosimata (Asherson & Agnew-Blais, 2019; Franke et al., 2018). ATH diagnostikas kasutatakse enamasti kliinilist intervjuud (Regier et al., 2013), ent esmatasandi meditsiiniabis ja suurtes rahvastiku-uuringutes kasutatakse sõelteste, et eristada kõrge ja madala ATH riskiga isikuid (nt ASRS-v1.1, Kessler et al., 2005).

ATH soolised erinevused

ATH-d diagnoositakse lapse- ja noorukieas poistel oluliselt sagedamini kui tüdrukutel – suhe võib ulatuda ~2:1-ni (Ayano, Demelash, et al., 2023; Willcutt, 2012). Täiskasvanueaks kahaneb suhe veidi (1,5-2:1), püüdes siiski meestel oluliselt sagedasem (Ayano, Tsegay, et al., 2023; Fayyad et al., 2017). Samas ei tähenda see tingimata, et ATH oleks naiste seas haruldasem, pigem võib see viidata erinevale sümptomite avaldumisele ja aladiagnoosimisele naiste hulgas (Young et al., 2020). Näiteks Martin et al. (2018) uuringus leiti, et meeste ja naiste ATH geneetiline riskiskoor ei erinenud üksteisest oluliselt. ATH-d diagnoositakse tüdrukutel keskmiselt hilisemas vanuses kui poistel ning see toob kaasa ka ravi alustamise hilinemise – tüdrukutele ja noortele naistele määratakse ATH raviks kasutatavaid stimulante harvemini või hiljem kui poistele, kuigi täiskasvanuea ravis need soolised erinevused mõnevõrra vähenevad (Dalsgaard et al., 2014; Kok et al., 2020). Üheks põhjuseks võib olla ATH sümptomite kattuvus või peitumine teiste häirete (ärevus, depressioon) alla, mida diagnoositakse naistel ajaliselt varem, sagedamini ning sageli juba enne ATH märkamist (Quinn & Madhoo, 2014; Young et al., 2020).

Tüdrukutel ja naistel võib avalduda ATH sümptomaatika sageli teisiti – tähelepanupuudulikkuse ja hajameelsusena, mitte niivõrd hüperaktiivsuse ja impulsiivsuse (Gershon & Gershon, 2002). Samas võib ka naiste hüperaktiivsus väljenduda verbaalse üliaktiivsuse näol, meestel aga füüsilise üliaktiivsuse näol (Young et al., 2020). ATH-ga naised (eriti valdavalt tähelepanupuudulikkuse sümptomite esinemisel) võivad raskuseid kompenseerida toimetulekustrateegiatega ja maskeerimisega, jäädes suurema tõenäosusega seeläbi raskuste osas märkamata (Mowlem et al., 2019). Kliiniliselt olulisteks tagajärgedeks on tüdrukute ja naiste kõrgem risk lähisuhete probleemideks, enesevigastamiseks ja teistest häiretest (nt depressioon) tingitud toimetulekuraskusteks (Hinshaw et al., 2022).

ATH geneetiline taust

ATH on üks kõrgeima päritavusega psüühikahäireid. Kaksikute uuringute andmetel ulatub ATH päritavuse määr umbes 74%-ni, mis viitab tugevale geneetilisele mõjule (Faraone & Larsson, 2019). Kaksikute uuringutes on leitud tugev geneetiline seos diagnostilise lävendi alla ja diagnostilist lävendit ületavate ATH sümptomite vahel üldpopulatsioonis (Larsson et al., 2012). See viitab ATH kontiinumi mudelile, mille kohaselt asub diagnostilistele kriteeriumitele vastav ATH üldpopulatsioonis esinevate hüperaktiivsuse ja tähelepanupuudulikkuse sümptomite kontiinumi äärmuslikus otsas (Larsson et al., 2012).

Geneetiliste mõjurite kaardistamiseks on värskemates uuringutes kasutatud ülegenoomseid assotsiatsiooniuringuid (*genome-wide association studies, GWAS*). GWAS-id võimaldavad otsida konkreetseid geenivariante, mis võiksid olla seotud erinevate häirete, sealhulgas ATH, avaldumisega (Wray et al., 2014). GWAS-id tegelevad sadade tuhandete geenivariantide uurimisega, täpsemalt üksiknukleotiidsete polümorfismidega (*single nucleotide polymorphism* ehk *SNP*), mis esinevad erinevates geenipiirkondades üle inimese genoomi (Wray et al., 2014). SNP-d, mis esinevad märgatavalt sagedamini haiguse/häire all kannatavatel inimestel, võivad olla seotud uuritava haiguse ja/või häirega (Syvänen, 2001).

Värskemaid GWAS analüüsid on ATH puhul näidanud, et ligikaudu 14-22% selle häire päritavusest on seletatav SNP-de varieeruvusega (Demontis et al., 2019, 2023). GWAS-ist leitud oluliste geenivariantide põhjal saab arvutada igale inimesele polügeense riskiskoori (PRS), mis näitab geneetilist riski haiguse/häire või muu tunnuse esinemiseks (Murray et al., 2021). PRS ei ole individuaalne diagnostiline vahend, kuid selle abil saab uurida seoseid geneetilise riski, käitumuslike sümptomite ja keskkonnategurite vahel populatsioonitasandil, sh potentsiaalseid interaktsioone geenide ja keskkonna vahel. Näiteks J. J. Li (2021) leidis longituuduuringu andmetel, et inimesed, kelle ATH PRS kuulus madalaima 20% hulka, olid väiksema tõenäosusega ATH diagnoosiga ja lisaks oli neil kõrgem IQ, parem haridustase ning madalam risk teiste vaimse ja füüsilise tervise probleemide tekkimiseks, võrreldes indiviididega, kelle PRS kuulus keskmisesse või kõrgeimasse vahemikku. Need tulemused viitavad, et madal ATH geneetiline risk võib teatud juhtudel olla isegi kaitsev faktor mitmete negatiivsete

psühhosotsiaalsete ja tervisetulemuste tekkimisel. Selline leid avab olulise uurimissuuna seoses geenide ja keskkonna koosmõjuga.

Keskkondlikud riskitegurid

Lisaks geneetilistele teguritele mängivad ATH tekkes olulist rolli ka keskkondlikud tegurid (Nigg et al., 2010). Uuringud on seostanud ATHga mitmeid võimalikke riskitegureid, sealhulgas pre- ja perinataalseid tegureid, kokkupuudet keskkondlike saasteainetega, toitumisalaseid tegureid ning psühhosotsiaalseid raskusi (Faraone et al., 2021). Siiski jääb ebaselgeks, kas need seosed on põhjuslikud või kuivõrd võivad need olla mõjutatud geneetiliste tegurite sekkuvast mõjust (Brikell et al., 2021).

Üheks oluliseks keskkondlikuks teguriks, mida on seostatud ATH sümptomite avaldumise, raskusastme ja püsivusega, on stressirohked elusündmused (*stressful life events*, SLE) (Biederman, 2005; Sugaya et al., 2012). Nende hulgas paistavad eriti silma stressirohked lapsepõlvesündmused (*childhood adversity*), mis ennustavad ATH esinemist. Väärkohtlemine (hooletusse jätmine, füüsiline, emotsionaalne ja seksuaalne väärkohtlemine) on osutunud üheks enim ATH kujunemisega seotud olevaks stressirohke lapsepõlvesündmuse vormiks, seda nii lastel kui täiskasvanutel (Briscoe-Smith & Hinshaw, 2006; González et al., 2019). Seost on järjepidevalt täheldatud, sõltumata väärkohtlemise tüübist, soost või kasutatud andmekogumise meetodist (Clayton et al., 2018; Stern et al., 2018). Björkenstam et al. (2018) läbiviidud suuremahulises kohortuuringus leiti, et kõik uuritavad stressirohked lapsepõlvesündmused (sealhulgas vanema surm, perevägivald ja sotsiaalmajanduslikud raskused) suurendasid ATH riski noorukieas ja varases täiskasvanueas, kusjuures kumulatiivne mõju oli eriti tugev – nelja või enama lapsepõlvesündmuse puhul tõusis ATH risk märgatavalt. Samuti on uuringud näidanud, et ATH võib omakorda suurendada stressirohkete sündmuste kogemise tõenäosust (T. Li et al., 2021). ATH-ga lapsed on võrreldes nende eakaaslastega tõenäolisemalt kogenud stressirohkeid lapsepõlvesündmuseid (Humphreys & Zeanah, 2015) ning ATH-ga täiskasvanud seisavad sagedamini silmitsi tööalaste, rahaliste ja perekondlike probleemidega (Faraone et al., 2015; Franke et al., 2018). Samas on ka siin märgata sugudevahelisi erinevusi. Näiteks Rucklidge et al. (2006) leidsid, et ATH-ga naistel oli lapsepõlves kogetud traumade, eriti seksuaalse väärkohtlemise, esinemine oluliselt sagedasem kui meestel. Seetõttu on oluline

uurida, kas geneetiline risk ja stressirohked lapsepõlvesündmused mõjutavad naisi ja mehi erinevalt.

ATH PRSi seos ATH riski ja stressirohkete lapsepõlvesündmustega

Senine teaduskirjandus on küll andnud tugevaid tõendeid ATH geneetilise päritavuse ja keskkonnamõjude kohta eraldiseisvalt, kuid nende koostoimet mõistetakse veel suhteliselt vähe. Näiteks T. Li et al. (2021) leidsid, et elu jooksul kogetud stressirohked sündmused vahendavad osa seosest ATH PRSi ja hüperaktiivsuse-impulsiivsuse sümptomite vahel; samuti ka ATH sümptomid vahendavad osaliselt ATH PRSi seost stressirohkete elusündmustega. He & Li (2021) uurisid, kas lapsepõlves kogetud väärkohtlemine vahendab ATH PRSi mõju lapseas kogetud ATH sümptomitele. Nad leidsid ATH PRSi ja väärkohtlemise sõltumatud mõjud ATH sümptomitele, ent ei ilmnenud nende kahe teguri koosmõju ATH sümptomitele (He & Li, 2021). Seega puudub selge teadmine selle kohta, kuidas ATH PRS ja stressirohked lapsepõlvesündmused ühiselt ennustavad ATH riski ning kas need seosed erinevad meeste ja naiste vahel.

Käesolev töö

Käesoleva magistritöö peamine eesmärk on välja selgitada seoseid ATH PRSi, stressirohkete lapsepõlvesündmuste ning ATH riski vahel täiskasvanueas. Samuti uurida soolisi erinevusi ATH PRSi ja stressirohkete lapsepõlvesündmuste esinemise osas. Tulenevalt senistest teadmistest teaduskirjandusest ja seatud eesmärkidest püstitan järgmised hüpoteesid:

1. Kõrgem ATH PRS on seotud kõrgema ATH riskiga.
2. Kõrgem ATH PRS on seotud enamate stressirohkete sündmustega lapsepõlves.
3. Kõrgema ATH PRS-iga naised on kogenud rohkem stressirohkeid sündmuseid lapsepõlves kui mehed.
4. Lisaks ATH PRS-ile panustab ATH riski ka stressirohkete lapsepõlvesündmuste kogemine.

Meetod

Valim

Käesolevas töös kasutati Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu poolt varasemalt kogutud geeniandmeid ning Heaolu ja vaimne tervis (HEVT) uuringu andmeid, mis viidi läbi geenidonorite hulgas 2021. aasta kevadel ja suvel (Ojalo et al., 2024). Küsimustik saadeti 184 861 inimesele, kellel oli Eesti geenivaramu andmebaasis kehtiv e-posti aadress. Kokku vastas küsitlusele 86 244 inimest, mis andis üldiseks vastamismääraks 46,7%.

Eetilised aspektid

Uuring on saanud kooskõlastuse Eesti bioetika ja inimuuringute nõukogult (nr 1.1-12/2860). Geenidonoriks saamisel annab geenidonor allkirjastatud nõusoleku, millega lubab endaga tulevaste uuringute raames uuesti kontakteeruda, enda kohta kogutud andmeid siduda teiste andmebaasidega ning kasutada neid erinevates teadusuuringutes. Heaolu ja vaimne tervis uuring oli vabatahtlik ning enne osalemist pidi allkirjastama informeeritud nõusoleku vormi. Osalejate andmed on Geenivaramu serverites pseudonümiseeritud kujul. Andmetele pääseb ligi vaid läbi turvalise serverikeskkonna, konfidentsiaalsuslepingu allkirjastanud ning eetikakomiteelt nõusoleku saanud isikud (antud töö loa nr 1.1-12/212, heaks kiidetud 25.01.2024).

ATH risk

ATH riski mõõdeti kuuest väitest koosneva sõelküsimustikuga *ASRS (Adult ADHD Self-Report Scale-V1.1)*, kus paluti skaalal 0 (mitte kunagi) kuni 4 (väga sageli) hinnata tähelepanu ja hüperaktiivsusega seotud raskuseid viimase 6 kuu vältel (Kessler et al., 2005). Küsimustiku koguskoor sai olla vahemikus 0-24. Kõrge ATH risk arvutati vastavalt küsimustiku loojate valiidsusuuringule, kus skooride summa ≥ 14 näitab kõrget ATH riski (Kessler et al., 2007). Küsimustiku väited on leitavad Lisast 1.

Stressirohked lapsepõlvesündmused (SLS)

Stressirohkete lapsepõlvesündmuste (*adverse childhood experiences, ACE*) kohta uuriti kümnest väitest koosneva küsimustikuga (Felitti et al., 1998). Küsimustik sisaldas küsimusi lapsepõlves kogatud majanduslike raskuste, emotsionaalse või füüsilise vägivalla kogemise või

tunnistamise ning vanema kaotuse kohta. Küsimustiku koguskoor sai olla vahemikus 0-10. Kuna koguskoor ei jagunenud histogrammi, Q-Q joonise ja Kolmogorov-Smirnovi testi alusel normaaljaotuslikult, kasutati andmeanalüüsidest läbivalt SLSi kategooriaalse tunnusega. Selleks jagati kogetud stressirohkete lapsepõlvesündmuste arv kolme gruppi: 0, 1-3 ja 4-10. Jagunemine tuleneb küsimustiku originaaluuringust kus leiti, et nelja või enam stressirohket lapsepõlvesündmust kogunud indiviidid on kõrgema riskiga erinevate füüsilise ja vaimse tervise probleemide suhtes (Felitti et al., 1998).

Polügeensed riskiskoorid

Analüüsidest kasutati TÜ Eesti geenivaramus välja arvatud ATH polügeenseid riskiskoores, milleks kasutati *PRS-CS* tarkvara (Ge et al., 2019). PRS-ide arvutamiseks vajalikud andmed pärinesid värskemast ja suurimast avaldatud ATH ülegenoomsest assotsiatsiooniuuringust (*GWAS*), mis võimaldasid keskenduda konkreetsetele geenivariantidele, mis võiksid olla seotud ATH diagnoosiga (Demontis et al., 2023).

Kovariaadid

Andmeanalüüsi mudelites võeti kovariaatidena arvesse ka vastajate vanus (pidevtunnusena) ja sugu ning 10 geneetilist peakomponenti. Geneetilised peakomponendid olid Eesti geenivaramu poolt eelnevalt välja arvatud, kasutades peakomponentide analüüsi. Nende suhtes kontrollimine võimaldab geeniuuringutes kontrolli alla võtta gruppide erinevast geneetilisest päritolust tulenevad süstemaatilised erinevused, mis pole seotud vaadeldava haiguse esinemisega, seeläbi vähendades valepositiivsete seoste leidmise tõenäosust (Price et al., 2006).

Andmeanalüüs

Andmeanalüüs viidi läbi statistika tarkvaraga *RStudio* (versioon 4.3.2). Olulisuse nivooks võeti $\alpha = 0,05$.

Võrdlemaks meeste ja naiste keskmiseid tulemusi omavahel, viidi läbi kaheksa hii-ruut testi kategooriaalsetele/dihhotoomsetele tunnustele ja kolm Mann-Whitney U-testi pidevatele tunnustele.

Hüpoteeside kinnitamiseks kasutati binomiaalseid ja multinomiaalseid logistilisi regressioonianalüüse. Uurimaks, kas kõrgem ATH PRS on seotud kõrgema ATH riskiga (1. hüpotees) ja enamate stressirohkete sündmustega lapsepõlves (2. hüpotees), jagati valim ATH PRSide alusel kvintiilideks (viieks võrdse suurusega grupiks) ning viibi läbi vastavalt binomiaalne ja multinomiaalne logistiline regressioon. Prediktorina kaasati ATH PRS-i kvintiilid ning ennustati vastavalt ATH riski või stressirohkeid lapsepõlvesündmuseid. Kovariaatidena lisati mudelisse 10 geneetilist peakomponenti, sugu ja vanus.

Sugude vaheliste erinevuste uurimiseks (3. hüpotees) viidi läbi multinomiaalsed logistilised regressioonid vastavalt ainult naistest ja ainult meestest koosnevatel valimitel. Prediktorina kaasati ATH PRS ning ennustati stressirohkeid lapsepõlvesündmuseid. Kovariaatidena lisati mudelisse 10 geneetilist peakomponenti ja vanus.

Kontrollimaks, kas lisaks ATH PRS-ile panustab ATH riski ka stressirohkete lapsepõlvesündmuste kogemine (4. hüpotees), viidi läbi binomiaalne logistiline regressioon. Mudelisse kaasati prediktoritena ATH PRS ja stressirohked lapsepõlvesündmused ning nendevaheline interaktsioon, kovariaatideks peakomponendid, sugu ja vanus. Ennustati ATH riski.

Kõigi regressioonimudelite puhul arvutati seletusprotsendi leidmiseks välja ka McFaddeni R^2 statistik. Leidmaks, kui suure osa vastavate mudelite variatiivsusest seletab ära ainult ATH PRS, koostati igale regressioonimudelile lisaks veel üks regressioonimudel, kuhu kaasati prediktoritena ainult geneetilised peakomponendid, sugu ja vanus. Seejärel lahutati ATH PRS-iga mudeli seletusprotsendist ainult kovariaatidega mudeli seletusprotsent.

Autori panus

Magistritöö autori panus seisnes kirjanduse läbitöötamises, hüpoteeside püstitamises, nendest lähtuvalt analüüsiplaani koostamises, andmeanalüüsi läbiviimises ja tulemuste interpreteerimises. Selleks oli esimene samm andmekoguga tutvumine, suurandmete puhastamine ja ümberkodeerimine, vajalike tunnuste alusel erinevate andmefailide koostamine ja sinna uute tunnuste loomine, seejärel PRS-i standardiseerimine ja kirjeldava statistika loomine. Analüüsiplaani õpiti iseseisvalt läbi viima RStudio tarkvaras, seejuures koostades erinevaid regressioonimudeleid ning neid illustreerivaid jooniseid.

Tulemused

Ülevaade valimist

Valimis oli kokku 63 205 inimest peale seda, kui vähemalt ühe puuduva andmeveeruga inimesed sealt eemaldati, neist naised 44 360 (70,18%) (vt Tabel 1). Vastanute keskmine vanus oli 47,71 ($SD = 14,59$). 0,6%-l valimist oli diagnoositud ATH, naistest vastavalt 0,5%-l ja meestest 0,8%-l. Samas oli kõrge ATH risk (vastavalt ATH küsimustiku koguskooori äralõikepunktile) 7,4%-l naistest ja 6,6%-l meestest, mis oli hii-ruut testi alusel naistel oluliselt enamatel ($\chi^2[1] = 12,42, p < 0,001$).

Tabel 1. Valimi kirjeldus meeste ja naiste lõikes

	Kogu valim (N = 63 205)	Mehed (n = 18 845)	Naised (n = 44 360)	p
Vanus	47,71 ($SD = 14,59$)	48,12 ($SD = 14,57$)	47,53 ($SD = 14,59$)	< 0,001 ^b
Haridus:				
põhiharidus	2038 (3,2%)	846 (4,5%)	1192 (2,7%)	< 0,001 ^a
keskharidus	24 094 (38,3%)	8087 (43,1%)	16 007 (36,2%)	< 0,001 ^a
kõrgharidus	36 842 (58,5%)	9845 (52,4%)	26 997 (61,1%)	< 0,001 ^a
ATH diagnoos	400 (0,6%)	160 (0,8%)	240 (0,5%)	< 0,001 ^a
ATH küsimustiku koguskoor	7,48 ($SD = 3,91$)	7,38 ($SD = 3,83$)	7,53 ($SD = 3,94$)	< 0,001 ^b
Kõrge ATH risk	4514 (7,1%)	1241 (6,6%)	3273 (7,4%)	< 0,001 ^a
Raporteeritud SLS arv:				
0	25 287 (40%)	8594 (45,6%)	16 693 (37,6%)	< 0,001 ^a
1-3	27 759 (43,9%)	8173 (43,4%)	19 586 (44,2%)	0,07 ^a
4+	10 159 (16,1%)	2078 (11%)	8081 (18,2%)	< 0,001 ^a
SLS küsimustiku koguskoor	1,59 ($SD = 1,93$)	1,26 ($SD = 1,68$)	1,72 ($SD = 2,01$)	< 0,001 ^b

Märkused. ATH küsimustiku koguskooori vahemik on 0-24. Kõrge ATH risk arvutati vastavalt küsimustiku loojate valiidsuuringule, kus küsimuste skooride kogusumma ≥ 14 näitab ATH riski. SLS – stressirohkete lapsepõlvesündmused. SLS küsimustiku koguskooori vahemik on 0-10. Meeste ja naiste % = osakaal koguvalimi meestest ja naistest (vastavalt). p-väärtus peegeldab erinevust sugude vahel. ^a χ^2 -test, ^b Mann-Whitney U-test

Samuti oli naiste seas oluliselt kõrgem nii ATH küsimustiku ($W = 410294298, p < 0,001$) kui ka stressirohkete lapsepõlvesündmuste küsimustiku koguskoor ($W = 365813064, p < 0,001$)

Mann-Whitney U-testi alusel. Raporteeritud stressirohkete lapsepõlvesündmuste arvu osas olid samuti hii-ruut testi alusel olulised erinevused meeste ja naiste vahel. Meeste seas oli oluliselt enam neid, kes ei raporteerinud ühtegi stressirohket lapsepõlvesündmust ($\chi^2[1] = 349,96$, $p < 0,001$); samuti olid naised oluliselt rohkem kogenud 4 või enam stressirohket lapsepõlvesündmust ($\chi^2[1] = 506,34$, $p < 0,001$). Täpsem stressirohkete lapsepõlvesündmuste jagunemine meestel ja naistel on leitav Lisast 2.

ATH PRS-i valideerimine

Enne ATH PRSiga seotud analüüside läbiviimist valideeriti, kas PRS ka käesoleval eesti valimil töötab, et seda edasistes analüüsides kasutada. Selleks uuriti kõigi geenidonorite andmete põhjal, kas ATH PRS ja ATH diagnoos on omavahel seotud, mille jaoks viidi läbi kaks logistilist regressiooni. 1. mudelisse lisati prediktoritena sugu, sünniaasta ja 10 geneetilist peakomponenti ning 2. mudelisse kaasati ka ATH PRS. Mõlemal mudelil ennustati ATH diagnoosi kõikidel elus geenidonoritel ($N = 200\ 084$). Seletusjõu leidmiseks arvutati mõlemal mudelil Nagelkerke R^2 statistik ning lahutati ATH PRS-iga mudeli seletusprotsendist (R^2) ainult kovariaatidega mudeli seletusprotsent. Leiti, et ATH PRS-i suurenemine ühe standardhälbe võrra tõstis ATH diagnoosi olemasolu šanssi 36% ($OR = 1,36$, 95% CI [1,29-1,42], $p < 0,001$), seletades sealjuures ära 0,79% (Nagelkerke $R^2 = 0,00787$) ATH diagnoosi variatiivsusest. Seejuures oli naistel ATH diagnoosi olemasolu šanss madalam ($OR = 0,51$, 95% CI [0,46-0,57], $p < 0,001$). Seejärel standardiseeriti ATH PRS uuesti vaid Heaolu ja vaimne tervis uuringus osalejatele ning kasutati seda valimit ka edaspidi kirjeldatud analüüsides.

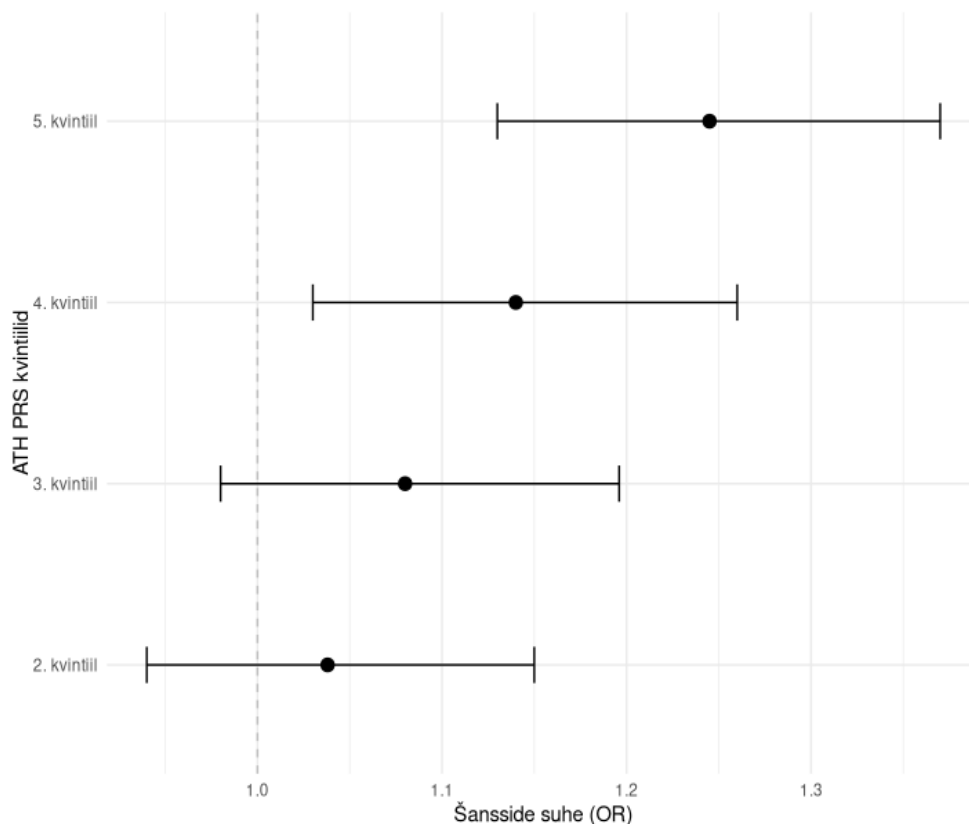
ATH PRS-i seos ATH riskiga

Logistiline regressioon viidi läbi, et hinnata, kas kõrgem ATH PRS ennustab kõrgemat ATH riski, võttes arvesse ka soo, vanuse ja geneetiliste peakomponentide mõju (1. hüpotees). Selleks loodi kaks mudelit, millest esimeses oli ATH PRS käsitletud pideva tunnusena, et võimaldada võrdlust ATH diagnoosi ennustamise mudeliga (eelmine lõik). Mudel osutus statistiliselt oluliseks, $\chi^2(13) = 1185,2$, $p < 0,001$. ATH PRS-i suurenemine ühe standardhälbe võrra tõstis kõrge ATH riski šanssi 10% ($OR = 1,10$, 95% CI [1,07-1,13], $p < 0,001$). Ainult ATH PRS-i seletusjõud ATH riski varieeruvusest oli 0,14% (Nagelkerke $R^2 = 0,0014$).

Teises mudelis oli ATH PRS jagatud kvintilideks, et võimaldada seoste leidmist kõrgema PRS-i grupi ja ATH riski vahel. Mudel osutus statistiliselt oluliseks, $\chi^2(17) = 1173,1$, $p < 0,001$. Mudelis osutusid ka kõrge ATH PRS (4. ja 5. kvintil) oluliseks prediktoriks (vastavalt $p < 0,01$ ja $p < 0,001$). Ilmnes üldine tendents, et ATH PRSi suurenemisega kasvab ka šanss, et inimesel on kõrge ATH risk (vt Joonis 1). Kõige kõrgema (5. kvintil) ATH PRSiga isikutel oli 25% suurem šanss (OR = 1,245, 95% CI [1,13-1,37]) kõrgeks ATH riskiks, võrreldes kõige madalama ATH PRSiga indiviididega. ATH PRS koos kovariaatidega seletasid ära 3,6% (McFaddeni $R^2 = 0,036$) ATH riski varieeruvusest. Ainult ATH PRSi seletusjõud ATH riski varieeruvusest oli 0,07% (McFaddeni $R^2 = 0,0007$).

Ka vanus ($p < 0,001$) ja sugu ($p < 0,01$) osutusid statistiliselt olulisteks prediktoriteks. Sealjuures oli naistel ATH riski šanss 10% kõrgem (OR = 1,099, 95% CI [1,03-1,18]) ning vanuse puhul langetas iga lisanduv eluaasta ATH riski šanssi (OR = 0,96, 95% CI [0,962-0,966]).

Joonis 1. Aktiivsuse- ja tähelepanuhäire (ATH) riski šansside suhted (OR) koos 95% usalduspiiridega ATH PRS-i kvintilide lõikes, võrdlusgrupiks 1. kvintil



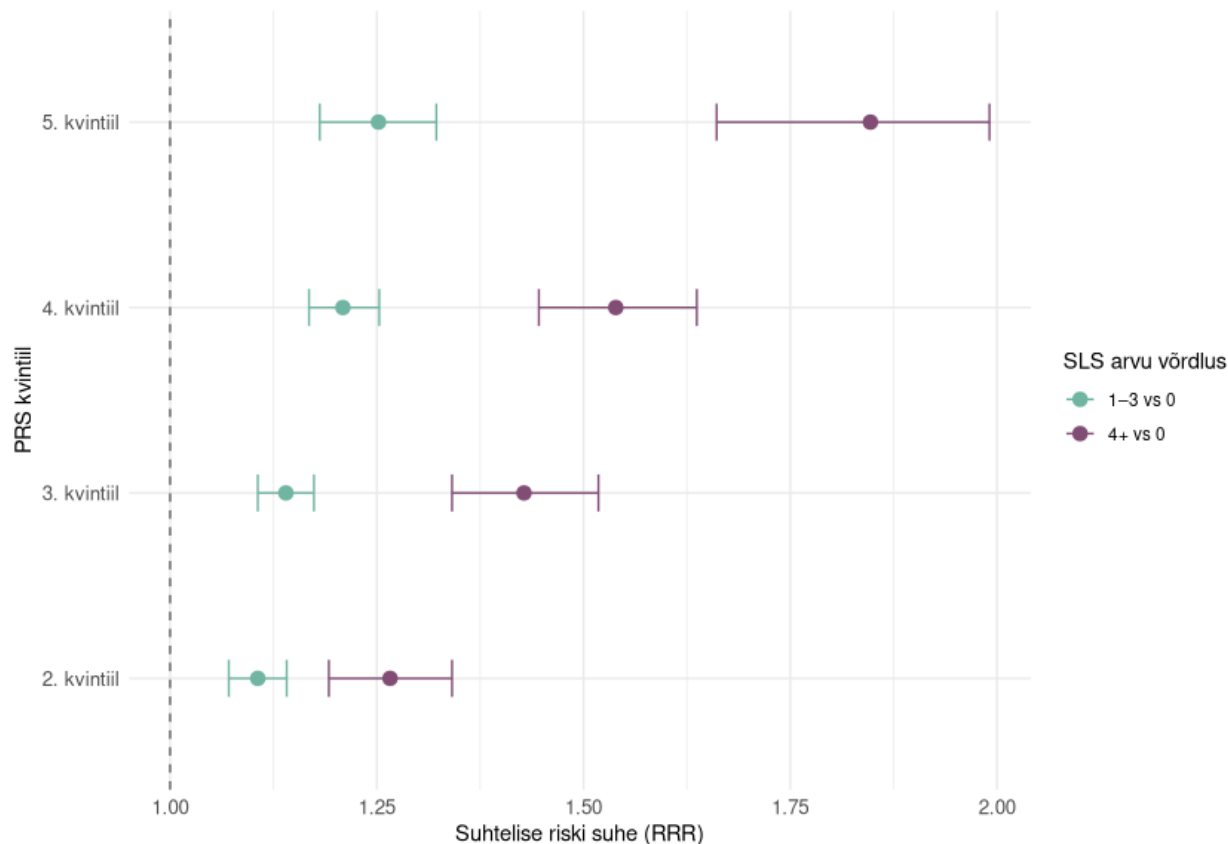
ATH PRSi seos stressirohkete lapsepõlvesündmustega

Multinomiaalne logistiline regressioon viidi läbi, et hinnata, kas kõrgem ATH PRS on seotud enamate stressirohkete sündmustega lapsepõlves, võttes arvesse ka soo, vanuse ja geneetiliste peakomponentide mõju (2. hüpotees). Kogetud stressirohkete lapsepõlvesündmuste arv jagati kolme gruppi: 0, 1-3 (1) ja 4-10 (2). Mudel osutus statistiliselt oluliseks, $\chi^2(32) = 2120,7, p < 0,001$. Mudelis osutusid ka kõik ATH PRS-i kvintilid oluliseks prediktoriks ($p < 0,001$). Ilmnes üldine tendents, et ATH PRS-i suurenemisega kasvab ka šanss, et inimene on kogenud rohkem stressirohkeid lapsepõlvesündmusi (vt Joonis 2). ATH PRS koos kovariaatidega seletasid ära 1,6% (McFaddeni $R^2 = 0,016$) SLS-i varieeruvusest. Ainult ATH PRS-i seletusjõud SLS kogemise variatiivsusest oli 0,2% (McFaddeni $R^2 = 0,002$).

Multinomiaalne logistiline regressioon mudeldab ühe kategooria tõenäosust võrreldes baasgrupiga, mistõttu annab see tulemuseks suhtelised riskisuhteid ehk *Relative Risk Ratios* (RRR). Võrreldes grupiga, kes ei olnud stressirohkeid lapsepõlvesündmusi kogunud (0), oli kõrgeima ATH PRSiga (5. kvintil) isikutel šanss kuuluda 1–3 SLS gruppi 25% kõrgem (RRR = 1,25, 95% CI [1,19, 1,32], $p < 0,001$) ja 4+ SLS gruppi kuulumise šanss oli koguni 85% kõrgem (RRR = 1,85, 95% CI [1,71, 1,99], $p < 0,001$).

Naissugu oli samuti seotud suurema tõenäosusega kogeda rohkem SLS-sid võrreldes meestega: naistel oli 23% suurem šanss kuuluda nii 1–3 SLS (RRR = 1,23, 95% CI [1,18, 1,27], $p < 0,001$) kui ka peaaegu 2 korda suurem šanss kuuluda 4+ SLS gruppi (RRR = 1,96, 95% CI [1,85, 2,07], $p < 0,001$). Vanem eluiga oli seotud väiksema tõenäosusega kuuluda mõlemasse SLS gruppi võrreldes 0 SLS grupiga: iga lisanduv eluaasta vähendas šanssi kuuluda 1–3 SLS gruppi 0,9% võrra (RRR = 0,991, 95% CI [0,989, 0,992], $p < 0,001$) ja 4+ SLS gruppi 2,2% võrra (RRR = 0,978, 95% CI [0,976, 0,979], $p < 0,001$).

Joonis 2. Stressirohkete lapsepõlvesündmuste (SLS) arvu suhtelise riski suhe (RRR) koos 95% usalduspiiridega ATH PRS-i kvintilide lõikes, võrdlusgrupiks 1. kvintiiil



Märkus: Stressirohkete lapsepõlvesündmuste arv jagati võrdluseks kolme gruppi: 0, 1-3 ja 4+

ATH PRSi ja stressirohkete lapsepõlvesündmuste seosed sugude lõikes

Kuna 2. hüpoteesis ilmnemiseid sugudevahelised erinevused stressirohkete lapsepõlvesündmuste kogemise sageduse puhul, viidi meeste ($n = 18\,845$) ja naiste ($n = 44\,360$) valimi peal eraldi läbi multinomiaalne logistiline regressioonianalüüs, võttes arvesse ka vanuse ja geneetiliste peakomponentide mõju (3. hüpotees).

Mehed

Meeste multinomiaalse logistilise regressiooni mudel osutus statistiliselt oluliseks, $\chi^2(26) = 394,5$, $p < 0,001$. ATH PRS koos kovariaatidega seletasid ära 1,1% (McFaddeni $R^2 = 0,011$) SLSi varieeruvusest. Ainult ATH PRS-i seletusjõud stressirohkete lapsesündmuste kogemise variatiivsusest meestel oli 0,17% (McFaddeni $R^2 = 0,0017$).

Võrreldes grupiga, kes ei olnud stressirohkeid lapsepõlvesündmuseid kogenud (0), oli keskmisesse SLS gruppi (1) kuulumise tõenäosus oluliselt seotud ATH PRS-i ja vanusega ($p < 0,001$). ATH PRS-i suurenemine ühe standardhälbe võrra oli seotud 6% suurema šansiga kuuluda keskmisesse SLS gruppi (RRR = 1,06, 95% CI [1,03, 1,09]). Vanuse suurenemine aga oli seotud väiksema šansiga kuuluda keskmisesse SLSi gruppi (RRR = 0,992, 95% CI [0,990, 0,995]).

Võrreldes grupiga, kes ei olnud stressirohkeid lapsepõlvesündmuseid kogenud (0), oli kõrgesse SLS gruppi (2) kuulumise šans samuti seotud ATH PRS-i ja vanusega ($p < 0,001$). ATH PRS-i suurenemine ühe standardhälbe võrra oli seotud 20% suurema šansiga kuuluda kõrge SLS tasemega gruppi (RRR = 1,20, 95% CI [1,15, 1,26]), samas kui vanuse suurenemine vähendas sellesse gruppi kuulumise šanssi (RRR = 0,974, 95% CI [0,971, 0,978]).

Naised

Naiste multinomiaalse logistilise regressiooni mudel osutus statistiliselt oluliseks, $\chi^2(26) = 1137,07$, $p < 0,001$. ATH PRS koos kovariaatidega seletasid ära 1,2% (McFaddeni $R^2 = 0,012$) SLSi varieeruvusest. Ainult ATH PRS-i seletusjõud SLS kogemise variatiivsusest naistel oli 0,26% (McFaddeni $R^2 = 0,0026$).

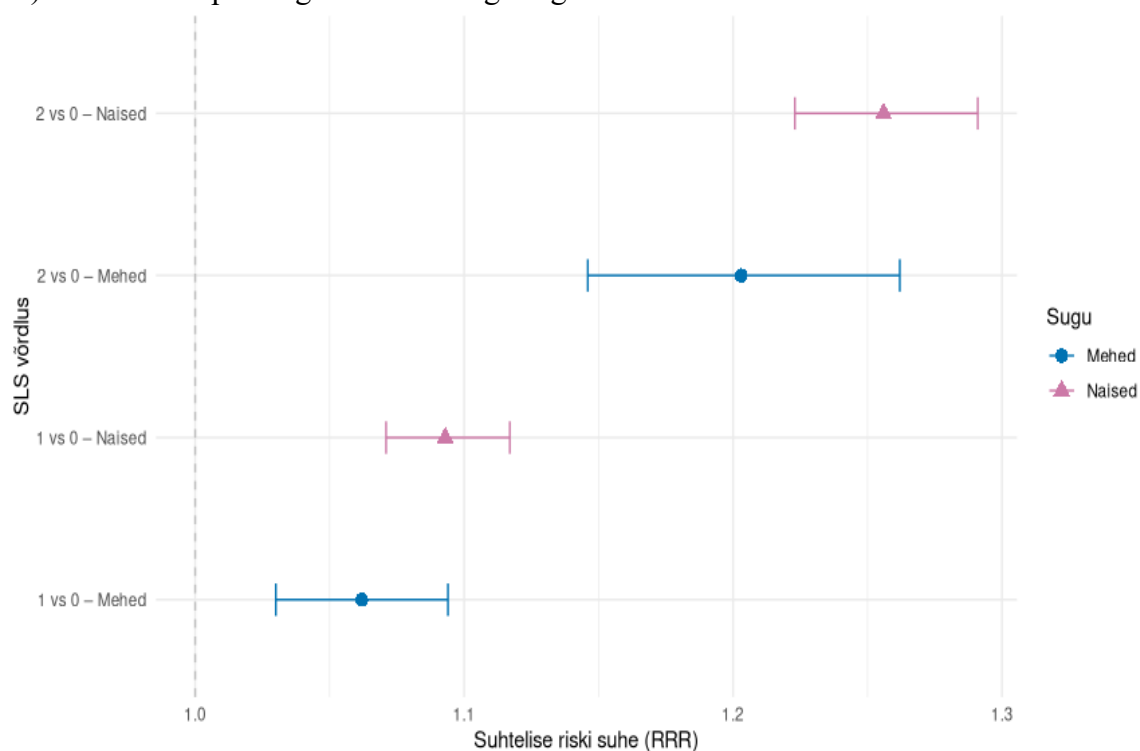
Võrreldes grupiga, kes ei olnud stressirohkeid lapsepõlvesündmuseid kogenud (0), oli keskmisesse SLS gruppi (1) kuulumise šans oluliselt seotud nii ATH PRS-i kui ka vanusega ($p < 0,001$). ATH PRS-i tõus ühe standardhälbe võrra oli seotud 9% suurema šansiga (RRR = 1,09, 95% CI [1,07, 1,12]), samas kui vanuse suurenemine oli seotud väiksema (RRR = 0,990, 95% CI [0,989, 0,991]) tõenäosusega kuuluda keskmisesse SLSi gruppi.

Võrreldes grupiga, kes ei olnud stressirohkeid lapsepõlvesündmuseid kogenud (0), oli kõrgesse SLS gruppi (2) kuulumise šans samuti seotud ATH PRS-i ja vanusega ($p < 0,001$). ATH PRS-i suurenemine ühe standardhälbe võrra oli seotud 26% suurema šansiga kuuluda kõrgesse SLS gruppi (RRR = 1,26, 95% CI [1,22, 1,29]), samas kui vanuse suurenemine oli seotud väiksema šansiga kuuluda sellesse gruppi (RRR = 0,978, 95% CI [0,976, 0,980]).

Tabel 2. ATH PRS-i ja stressirohkete lapsepõlvesündmuste seosed sugude lõikes

SLS võrdlus-grupid	Prediktorid	Naised					Mehed				
		β	<i>SE</i>	<i>z</i>	<i>p</i>	<i>RRR</i> (95% <i>CI</i>)	β	<i>SE</i>	<i>z</i>	<i>p</i>	<i>RRR</i> (95% <i>CI</i>)
1 vs 0	ATH PRS	0,090	0,011	8,42	< 0,001	1,09 (1,07, 1,12)	0,060	0,015	3,88	< 0,001	1,06 (1,03, 1,09)
	vanus	-0,010	0,001	-13,73	< 0,001	0,990 (0,989, 0,991)	-0,007	0,001	-6,78	< 0,001	0,992 (0,990, 0,995)
2 vs 0	ATH PRS	0,228	0,014	16,48	< 0,001	1,26 (1,22, 1,29)	0,185	0,025	7,48	< 0,001	1,20 (1,15, 1,26)
	vanus	-0,022	0,001	-22,87	< 0,001	0,978 (0,976, 0,980)	-0,026	0,002	-14,67	< 0,001	0,974 (0,971, 0,978)

Märkused: Stressirohkete lapsepõlvesündmuste (SLS) arv jagati võrdluseks kolme gruppi: 0, 1-3 (1) ja 4+ (2). ATH PRS – aktiivsus- ja tähelepanuhäire polügeenne riskiskoor.

Joonis 3. Stressirohkete lapsepõlvesündmuste (SLS) gruppi kuulumise suhtelise riski suhe (RRR) 95% usalduspiiridega ATH PRS-iga sugude lõikes

Märkus: Stressirohkete lapsepõlvesündmuste arv jagati võrdluseks kolme gruppi: 0, 1-3 ja 4+

ATH PRSi ja stressirohkete lapsepõlvesündmuste seos ATH riskiga

Uurimaks ATH PRS-i ja stressirohkete lapsepõlvesündmuste (SLS) omavahelist interaktsiooni ATH riski ennustamisel, võttes arvesse ka soo, vanuse ja geneetiliste peakomponentide mõju, viidi läbi logistiline regressioonianalüüs koos interaktsiooniga (4. hüpotees). Kogetud stressirohkete lapsepõlvesündmuste arv oli jällegi jagatud kolme gruppi: 0, 1-3 ja 4-10. Mudel osutus statistiliselt oluliseks, $\chi^2(17) = 2062,4$, $p < 0,001$, mis viitab sellele, et prediktorid eristasid ATH kõrge ja madala riskiga isikuid. ATH PRS ja stressirohkete lapsepõlvesündmused koos kovariaatidega seletasid ära 6,4% (McFaddeni $R^2 = 0,064$) ATH riski varieeruvusest.

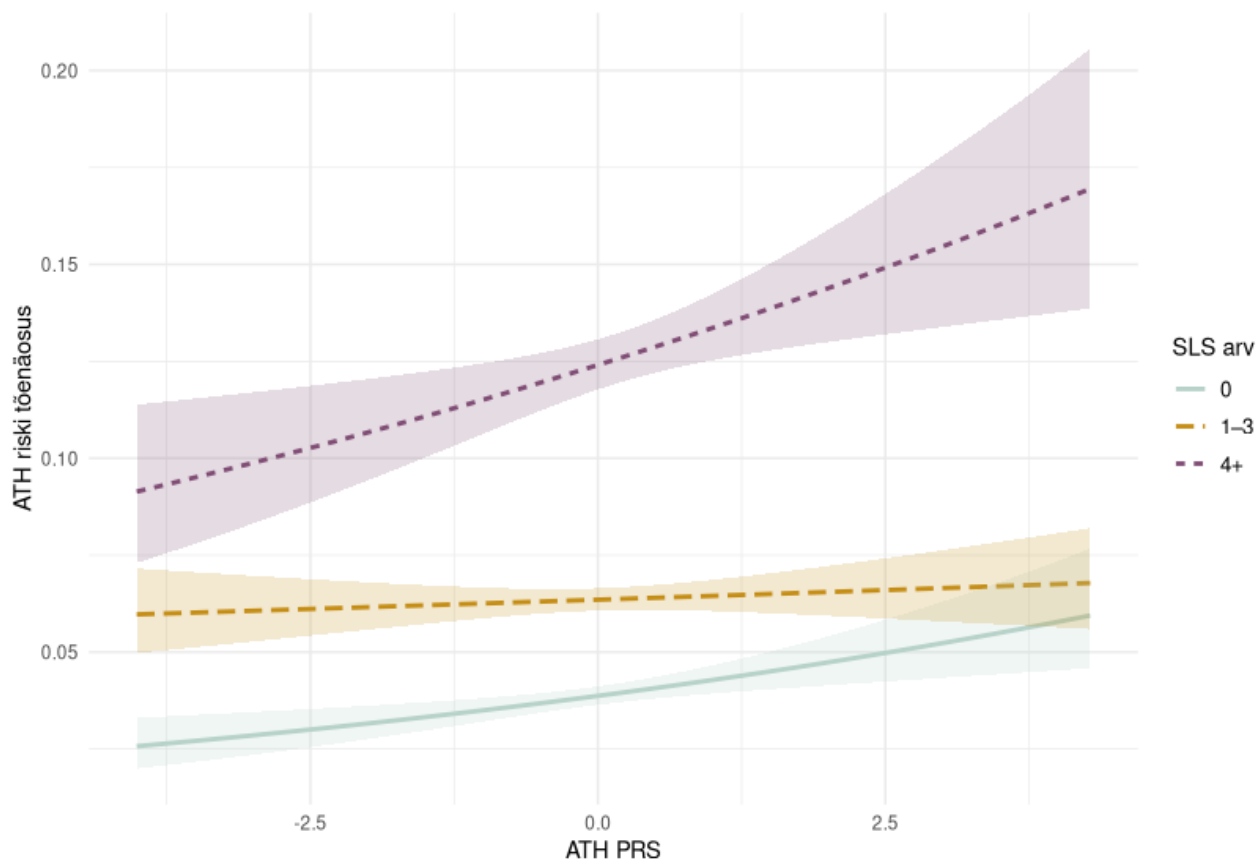
Mudelis osutus ATH PRS oluliseks prediktoriks ($p < 0,001$). ATH PRSi suurenemine 1 standardhälbe võrra tõstis kõrge ATH riski šanssi 11% (OR = 1,11, 95% CI [1,04-1,18]). Samuti olid kogetud stressirohkete lapsepõlvesündmused mudelis oluliseks ennustajaks. Võrreldes grupiga, kes ei olnud stressirohkeid lapsepõlvesündmuseid kogunud (0), oli keskmisesse SLS gruppi (1) kuuludes ($p < 0,001$) 68% suurem šanss kõrgeks ATH riskiks (OR = 1,68, 95% CI [1,56-1,82]). Samamoodi oli kõrgesse SLS gruppi kuulujatel ($p < 0,001$) ATH riski šanss lausa 3,52 korda suurem (OR = 3,52, 95% CI [3,23-3,83]). Ka vanus ($p < 0,001$) osutus statistiliselt oluliseks prediktoriks. Kõrgem eluiga langetas ATH riski šanssi (OR = 0,97; 95% CI [0,96-0,97]). Sugu ei osutunud mudelis ATH riski ennustamisel oluliseks prediktoriks.

Lisaks eraldiseisvatele prediktoritele uuriti mudelis ka interaktsiooni ATH PRS-i ja kogetud SLS arvu vahel. Uurimaks kas ATH PRS-i seos ATH riskiga sõltub ka kogetud SLS arvust, viidi läbi interaktsioon nende vahel. Mudelisse interaktsiooni lisamine parandas mudeli sobivust võrreldes mudeliga, kus interaktsiooni ei olnud, $\chi^2(2) = 30462$, $p = 0,045$. Võrreldes isikutega, kes polnud stressirohkeid lapsepõlvesündmusi kogunud (võrdlusgrupp), oli PRS-i seos ATH riskiga keskmisesse SLS gruppi (1) kuuluvatel inimestel oluliselt nõrgem (interaktsiooni OR = 0,91; 95% CI [0,85, 0,99]). See tähendab, et ATH geneetilise riskiskoori seos ATH riskiga oli selles grupis väiksem võrreldes võrdlusgrupiga. Kõrgesse SLS gruppi (2) kuuluvatel inimestel PRS-i seose erinevus võrreldes võrdlusgrupiga statistiliselt oluline ei olnud.

Kokkuvõttes viitavad tulemused sellele, et nii ATH PRS kui ka SLS arv mõjutavad ATH riski sõltumatult, kuid PRSi seos sõltub ka SLS-i tasemest. Samas ei ole efekt kõrge SLS grupis

oluliselt erinev ning mõõduka SLS grupis asub olulisuse piiril, mistõttu tuleb interaktsiooniefekti tõlgendada ettevaatusega.

Joonis 4. ATH PRS-i ja stressirohkete lapsepõlvesündmuste (SLS) omavaheline seos ATH riski ennustamisel



Märkus: Stressirohkete lapsepõlvesündmuste arv jagati võrdluseks kolme gruppi: 0, 1-3 ja 4+

Arutelu

Käesoleva magistritöö eesmärgiks oli välja selgitada seoseid aktiivsus- ja tähelepanuhäire (ATH) polügeense riskiskoori (PRS), stressirohkete lapsepõlvesündmuste (SLS) ning ATH riski vahel. Samuti uurida soolisi erinevusi eelmainitu osas. Analüüside tulemusena selgus, et kõrgem ATH PRS oli seotud nii täiskasvanueas oluliselt kõrgema ATH riskiga kui ka suurema tõenäosusega kogeda mitut stressirohket lapsepõlvesündmust. Samuti panustasid ATH PRS kui

ka SLS ATH kõrgesse riski eraldiseisvalt ühes mudelis ning mudeli seletusvõime kasvas veidi, kui mudelisse lisati ka nende kahe interaktsioon.

ATH PRSi seos ATH riski ja stressirohkete lapsepõlvesündmustega

Hüpotees, et kõrgem ATH polügeenne riskiskoor (PRS) on seotud suurema tõenäosusega kuuluda täiskasvanueas kõrge ATH riski rühma, sai kinnitust. See on kooskõlas ka (Høberg et al., 2024) hiljutise täiskasvanute seas läbiviidud uuringuga, kus leiti et ATH PRS on oluliselt seotud (ka antud töös kasutatud) ASRS-i sõelküsimumustiku sümptomite skooriga. ATH PRS-i standardiseerides leiti, et ATH PRS-i suurenemine ühe standardhälbe võrra tõstis ATH diagnoosi olemasolu šanssi 36%, seletades sealjuures ära 0,79% ATH diagnoosi variatiivsusest. Võrreldes seda mudeliga, kus ATH PRS ennustas ATH riski, tõstis ATH PRS-i suurenemine ühe standardhälbe võrra kõrge ATH riski šanssi 10%, mis on 26% madalam võrreldes diagnoosi ennustamisega. Samuti oli ATH PRS-i seletusjõud ATH riski varieeruvusel madalam võrreldes diagnoosi varieeruvusega (0,14%). Käesolevas töös leitud šansside suhe ATH riski ennustamisel on veidi tagasihoidlikum, mis on ootuspärane, arvestades et kasutati sõelküsimumustikust tuletatud ATH riski, mitte kliinilist diagnoosi. ATH PRS on tuletatud kliinilise diagnoosi ennustamisega seotud geenivariantidest, mistõttu on oodatav, et see ennustab diagnoosi paremini.

Võrreldes käesoleval valimil ATH diagnoosi ennustamist Green et al. (2022) metaanalüüsiga, siis on tulemus väga sarnane ka nende laste-noorukite valimil, milles leiti, et ühe standardhälbe võrra kõrgem ATH PRS suurendab ATH diagnoosi tõenäosust ligikaudu 37% ($OR = 1,37; p < 0,001$). Sarnased tulemused erinevates vanusegruppides näitavad, et PRS avaldab sarnast mõju läbi elukaare, hoolimata sellest, et sümptomite profiil, kompensatoorsed mehhanismid ja funktsionaalne kohanemine võivad vanusega muutuda. Seega kinnitab käesolev tulemus varasemaid leide eri vanuserühmades ning rõhutab, et PRS-i efekt püsib ka suurtes rahvastikupõhistes valimites.

Hüpotees, et kõrgem ATH PRS on seotud enamate stressirohkete sündmustega lapsepõlves, sai samuti kinnitust. Need leiud on kooskõlas ka Crouse et al. (2024) uuringuga, kus leiti, et kõrgem ATH PRS oli seotud stressirohkete lapsepõlvesündmustega. Sarnast seost on raporteerinud ka T. Li et al. (2021), kes leidsid täiskasvanute seas, et ATH PRS oli seotud lapseea traumaatiliste kogemuste koguarvuga; ainuüksi PRS selgitas lapseea trauma

variatiivsusest 0,40%. Käesolevas töös oli seletusjõud sarnane (0,20%), mis viitab tulemuste reprodutseeritavusele. Kuigi seletusjõud on tagasihoidlik, kinnitab see, et ATH PRS mõjutab keskkonnariskide kogemist ka populatsiooni tasandil. Selle põhjuseks võivad olla erinevad geeni-keskkonna interaktsiooni viisid. Ühest küljest kuna ATH-l on väga suur pärilik komponent, võib lapse kõrge geneetiline eelsoodumus olla markeriks ka tema vanema kõrgele geneetilisele eelsoodumusele ja seeläbi ka potentsiaalselt stressirohkema koduse keskkonna loomisele (D’Onofrio et al., 2013). Teisalt võivad geneetilisel mõjul välja kujunenud ATH sümptomid (nt impulsiivsus, hüperaktiivsus) lapsel provotseerida kodustelt negatiivset tagasisidet – näiteks karmimat kohtlemist või konfliktsust –, mis omakorda suurendab lapse stressirohkete kogemusi (Jaffee & Price, 2007).

Hüpotees, et lisaks ATH PRS-ile panustab ATH riski ka stressirohkete lapsepõlvesündmuste kogemine, sai samuti kinnitust. ATH PRS kui ka SLS panustasid ATH kõrgesse riski eraldiseisvalt ühes mudelis ning mudeli seletusvõime kasvas veidi, kui mudelisse lisati ka nende kahe teguri interaktsioon. Tulemused on sarnased T. Li et al. (2021) uuringuga, kus leiti, et elu jooksul kogetud stressirohkete sündmused vahendavad osa seosest ATH PRS-i ja hüperaktiivsuse-impulsiivsuse sümptomite vahel ning samuti ka ATH sümptomid vahendavad osaliselt ATH PRS-i seost stressirohkete elusündmustega, kuid interaktsiooni nad ei testinud. He & Li (2021) uurisid, kas lapsepõlve väärkohtlemine modereerib ATH PRS-i mõju ATH sümptomitele. Nagu ka käesolevas töös, leidsid nad kummalegi tegurile sõltumatu põhiefekti, ent nende töös ei ilmnunud geenide ja keskkonnariski koosmõju. See võib viidata ka sellele, et interaktsiooni tuvastamine võib sõltuda keskkondliku muutuja operatsionaliseerimisest - käesolev analüüs eristas kogetud stressirohkete lapsepõlvesündmuste arvu gruppe ja leidis väikese, kuid statistiliselt olulise koosmõju; samas kui He & Li (2021) keskendusid väärkohtlemise faktoriskoorile.

Soolised erinevused

Esimese kahe hüpoteesi puhul tulid välja ka olulised soolised erinevused. Esiteks oli naistel võrreldes meestega 10% kõrgem risk kuuluda kõrge ATH riski rühma (1. hüpotees). See tulemus oli üllatav, võttes arvesse et täiskasvanute ATH levimuses on meeste osakaal naistest veidi suurem (Ayano, Tsegay, et al., 2023; Fayyad et al., 2017). Käesolevas töös leitud tulemust võib ühest küljest selgitada valimis esineva soolise ebavõrdsusega (naisi 44 360 vs mehi 18 845),

kus naistel on rohkem statistilist kaalu. Teisalt võivad naised raporteerida ATH-ga seonduvaid raskuseid avatumalt, samas kui mehed võivad sümptomeid rohkem alaraporteerida või normaliseerida (Addis & Mahalik, 2003). Samas hajub see soospetsiifiline erinevus keerukamas mudelis, kus ATH riski ennustamisel võetakse arvesse nii ATH PRS kui ka SLS (4. hüpotees). Naistel oli ka oluliselt suurem risk kogeda stressirohkeid lapsepõlvesündmuseid (pea kahekordne risk rohkem kui 4 SLS-i korral; 2. hüpotees).

Kuna 2. hüpoteesis ilmnesevad sugudevahelised erinevused stressirohkete lapsepõlvesündmuste kogemise puhul, viidi meeste ja naiste valimite peal läbi ka eraldi analüüsid, ennustades et kõrgema ATH PRS-iga naised on kogenud rohkem stressirohkeid sündmuseid lapsepõlves kui mehed (3. hüpotees). See hüpotees ei saanud kinnitust - kuigi esines mõningane erinevus PRS-i RRR väärtustes meeste ja naiste vahel (0 vs 1 ja 0 vs 2 võrdlused), siis statistiliselt need erinevused ei ole piisavalt tugevad et väita, et need on soospetsiifilised. Võimalik, et naiste esialgne kõrgem ATH risk (1. hüpotees) tuleneb just enamatest kogetud stressirohketest lapsepõlvesündmustest (2. hüpotees), mis omakorda suurendavad ATH riski täiskasvanueas. Seda toetab leid, et kui ATH PRS, ATH risk ja SLS ühte mudelisse panna, kaob sugudevaheline erinevus (4. hüpotees). Sellest saab järeldada, et ATH PRS-i ja SLS-i seos ATH-riskiga on meestel ja naistel sarnane.

Tugevused ja piirangud

Käesolev magistr töö toetub esinduslikule ja suurele genotüüpiseeritud täiskasvanute valimile ($N \approx 63\,000$), mis võimaldas tuvastada ka väikeseid geneetilisi ja keskkonnaga seotud efektisuurusi, mida väiksemates valimites on raskem saavutada. Teiseks tugevuseks on lai kumulatiivne SLS-mõõdik: kümnest eraldi elusündmuse klastrist koostatud skaala (0, 1–3, ≥ 4 sündmust) võimaldab kõrget ja madalat taset võrrelda ja sisult haarab nii väärkohtlemise, perekondliku düsfunktsiooni kui ka sotsiaalse stressi. Selline lähenemine tõstab mudelite seletusjõudu ja võimaldab siduda tulemusi varasemate meta-analüütiliste leidudega (näiteks N. Zhang et al. (2022) tulemus, kus ≥ 3 SLS kogemine suurendab ATH diagnoosi esinemise riski, eriti naistel).

Samas piiravad järelduste üldistatavust mitmed metodoloogilised tegurid. Esiteks võivad eneseraporteeritud retrospektiivne SLS skaala ja ASRS-põhine ATH-risk soodustada

meenutamisspetsiifilist raporteerimise kallutatust, millest võivad tekkida ka soolised erinevused (N. Zhang et al., 2022). Samuti ei mõõtnud SLS-skaala stressorite subjektiivset raskusastet ega kestust, mistõttu võis osa keskkonnamõjust jääda arvesse võtmata. Lisaks, kuigi töös kasutati värskeima *GWAS*-i põhjal arvutatud PRS-e, jäi PRS-i seletusvõime väikeseks. See on küll hetkel iseloomulik polügeensetele mudelitele psühhiaatria ja psühholoogia valdkonnas (X. Zhang & Belsky, 2022), kuid tähendab, et tegelik geneetiline mõju võib olla alahinnatud, kuna PRS peegeldab vaid sagedaste geenivariantide koondmõju. Tulemustesse võivad ka panustada mitmed komorbiidsed polügeensed riskid (näiteks depressiooni, bipolaarse häire, autismispektri häire või neurootilisuse PRS-id), kuna ATH jagab nendega kõrget geneetilist korrelatsiooni (Du Rietz et al., 2018; Ratanatharathorn et al., 2021). Seega ei saa välistada seda, et üks geneetiline variant mõjutab mitut tunnust korraga (pleiotroopia). Viimaseks on antud töö valim naiste poole kaldu (70%) ning potentsiaalselt “hästi funktsioneeriv” võrreldes üldpopulatsiooniga – tõsiasi, mida peegeldab ka osalejate haridustase (58,5% kõrgharidusega), mis võis olla üks sekkuv või medieeriv muutuja. Populatsiooni- ja biopankade uuringutes on korduvalt leitud, et osalejad on tõenäolisemalt naised, kes on lisaks ka parema haridustaseme ja tervisenäitajatega (Fry et al., 2017). Käesoleva töö kontekstis võib see tähendada ühest küljest seoste tugevuse võimalikku alahindamist. Kõrgharidusega töövõimelised inimesed kompenseerivad ATH sümptomitest tulenevaid raskusi paremini ning kipuvad raporteerima vähem negatiivseid mõjusid oma igapäevasele funktsioneerimisele (Biederman et al., 2012), mistõttu võib ATH PRS-i, ATH riski ja SLS-i suhe üldpopulatsioonis olla tugevam kui käesolevas valimis. See tähendab, et tulemuste üldistamisel meestele ja madalama sotsiaalmajandusliku tasemega (SES) inimestele peab olema ettevaatlik.

Need piirangud osutavad samas ka mitmele tulevikusuunale. Esiteks tuleks kasutada longitudinaalseid andmeid, et hinnata stressisündmuste ajaliskulgu ning vähendada retrospektiivset ja raporteerimise kallutatust. Teiseks võiks masinõppemudelid, kuhu integreeritakse PRS-id, SLS-profiilid ja komorbiidsete häirete kovariaadid, parandada individuaalset ATH riski ennustamist. Tasub keskenduda ka kaitseteguritele – miks osadel kõrge ATH PRS + rohkete SLS-idega indiviididel ei arene välja ATH sümptomid - et nihutada fookust ainuüksi riskilt ka resilentsusele. Samuti kaardistada uuringus lapsepõlve SES, et võtta arvesse ka selle võimalikku mõju SLS kogemisele ja ATH riskile. Sooliste erinevuste puhul oleks oluline uurida ATH sümptomeid eraldi domeenides (tähelepanupuudulikkus ja hüperaktiivsus-

impulsiivus), kuna varasemad uuringud on näidanud, et naistel esineb rohkem ATH tähelepanupuudulikkuse sümptomeid, mis on ka ajas püsivamad (Gershon & Gershon, 2002). Seetõttu võiks tulevikus uurida ATH PRS-i, SLS-i ja ATH sümptomite püsimist täiskasvanueas just ATH sümptomite domeenide lõikes (nt T. Li et al., 2021).

Kokkuvõte

Käesolevas töös leiti, et aktiivsus- ja tähelepanuhäire geneetiline risk (ATH PRS) ja stressirohked lapsepõlvesündmused (SLS) ATH riski sõltumatult ning ka koosmõjus. Kokkuvõtlikult toetavad tulemused arusaama, et nii geneetilised tegurid kui ka varajased keskkonnamõjud on täiskasvanu aktiivsus- ja tähelepanuhäire riskiga oluliselt seotud. Kui ATH riski ennustamismudelisse kaasati nii geneetiline eelsoodumus kui ka lapsepõlves kogetud stressirohked elusündmused, ei olnud sugu riski selgitamisel statistiliselt oluline tegur. Töö laiendab varasemaid meta-analüütilisi leide, pakkudes esmakordselt Eesti täiskasvanute populatsioonil teadmisi ATH PRS-i ja SLS-i eraldiseisva ja koosmõju kohta ATH riskile. Praktikarõhutab see vajadust uurida stressirohkete lapsepõlvesündmuste kogemise kohta ATH kliinilisel hindamisel, seejuures pidades silmas, et naised võivad olla kogunud SLS-e enam. PRS-i praktiliseks kasutamiseks indiviidi tasandil jääb selle ennustusvõime hetkel liiga madalaks.

Kasutatud kirjandus

- Addis, M. E., & Mahalik, J. R. (2003). Men, masculinity, and the contexts of help seeking. *American Psychologist*, *58*(1), 5–14. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.58.1.5>
- Asherson, P., & Agnew-Blais, J. (2019). Annual Research Review: Does late-onset attention-deficit/hyperactivity disorder exist? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *60*(4), 333–352. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13020>
- Ayano, G., Demelash, S., Gizachew, Y., Tsegay, L., & Alati, R. (2023). The global prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: An umbrella review of meta-analyses. *Journal of Affective Disorders*, *339*, 860–866. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.07.071>

- Ayano, G., Tsegay, L., Gizachew, Y., Necho, M., Yohannes, K., Abraha, M., Demelash, S., Anbesaw, T., & Alati, R. (2023). Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in adults: Umbrella review of evidence generated across the globe. *Psychiatry Research*, 328, 115449. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115449>
- Biederman, J. (2005). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Selective Overview. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1215–1220. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.10.020>
- Biederman, J., Petty, C. R., Woodworth, K. Y., Lomedico, A., Hyder, L. L., & Faraone, S. V. (2012). Adult Outcome of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Controlled 16-Year Follow-Up Study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(7), 941–950. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07529>
- Björkenstam, E., Björkenstam, 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>
- Brikell, I., Burton, C., Mota, N. R., & Martin, J. (2021). Insights into attention-deficit/hyperactivity disorder from recent genetic studies. *Psychological Medicine*, 51(13), 2274–2286. <https://doi.org/10.1017/S0033291721000982>
- Briscoe-Smith, A. M., & Hinshaw, S. P. (2006). Linkages between child abuse and attention-deficit/hyperactivity disorder in girls: Behavioral and social correlates. *Child Abuse & Neglect*, 30(11), 1239–1255. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2006.04.008>
- Caye, A., Swanson, J., Thapar, A., Sibley, M., Arseneault, L., Hechtman, L., Arnold, L. E., Niclasen, J., Moffitt, T., & Rohde, L. A. (2016). Life Span Studies of ADHD—Conceptual Challenges and Predictors of Persistence and Outcome. *Current Psychiatry Reports*, 18(12), 111. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0750-x>
- Choi, W.-S., Woo, Y. S., Wang, S.-M., Lim, H. K., & Bahk, W.-M. (2022). The prevalence of psychiatric comorbidities in adult ADHD compared with non-ADHD populations: A systematic literature review. *PLOS ONE*, 17(11), e0277175. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277175>
- Clayton, K., Lee, J. B., Cheung, K., Theule, J., & Henrikson, B. (2018). Quantifying the Relationship between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Experiences of Child

- Maltreatment: A Meta-Analysis. *Child Abuse Review*, 27(5), 361–377.
<https://doi.org/10.1002/car.2530>
- Crouse, J. J., Park, S. H., Byrne, E. M., Mitchell, B. L., Scott, J., Medland, S. E., Lin, T., Wray, N. R., Martin, N. G., & Hickie, I. B. (2024). Patterns of stressful life events and polygenic scores for five mental disorders and neuroticism among adults with depression. *Molecular Psychiatry*, 29(9), 2765–2773. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02492-x>
- Dalsgaard, S., Leckman, J. F., Nielsen, H. S., & Simonsen, M. (2014). Gender and Injuries Predict Stimulant Medication Use. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 24(5), 253–259. <https://doi.org/10.1089/cap.2013.0101>
- Demontis, D., Walters, G. B., Athanasiadis, G., Walters, R., Therrien, K., Nielsen, T. T., Farajzadeh, L., Voloudakis, G., Bendl, J., Zeng, B., Zhang, W., Grove, J., Als, T. D., Duan, J., Satterstrom, F. K., Bybjerg-Grauholm, J., Bækved-Hansen, M., Gudmundsson, O. O., Magnusson, S. H., ... Børglum, A. D. (2023). Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains. *Nature Genetics*, 55(2), 198–208. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01285-8>
- Demontis, D., Walters, R. K., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T. D., Agerbo, E., Baldursson, G., Belliveau, R., Bybjerg-Grauholm, J., Bækvad-Hansen, M., Cerrato, F., Chambert, K., Churchhouse, C., Dumont, A., Eriksson, N., Gandal, M., Goldstein, J. I., Grasby, K. L., Grove, J., ... Neale, B. M. (2019). Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature Genetics*, 51(1), 63–75.
<https://doi.org/10.1038/s41588-018-0269-7>
- D’Onofrio, B. M., Lahey, B. B., Turkheimer, E., & Lichtenstein, P. (2013). Critical Need for Family-Based, Quasi-Experimental Designs in Integrating Genetic and Social Science Research. *American Journal of Public Health*, 103(S1), S46–S55.
<https://doi.org/10.2105/AJPH.2013.301252>
- Du Rietz, E., Coleman, J., Glanville, K., Choi, S. W., O’Reilly, P. F., & Kuntsi, J. (2018). Association of Polygenic Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder With Co-occurring Traits and Disorders. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(7), 635–643. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.11.013>
- Faraone, S. V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J. K., Ramos-Quiroga, J. A., Rohde, L. A., Sonuga-Barke, E. J. S., Tannock, R., & Franke, B. (2015). Attention-

- deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, *1*(1), 1–23.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.20>
- Faraone, S. V., Banaschewski, T., Coghill, D., Zheng, Y., Biederman, J., Bellgrove, M. A., Newcorn, J. H., Gignac, M., Al Saud, N. M., Manor, I., Rohde, L. A., Yang, L., Cortese, S., Almagor, D., Stein, M. A., Albatti, T. H., Aljoudi, H. F., Alqahtani, M. M. J., Asherson, P., ... Wang, Y. (2021). The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *128*, 789–818. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.022>
- Faraone, S. V., Biederman, J., & Mick, E. (2006). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine*, *36*(2), 159–165. <https://doi.org/10.1017/S003329170500471X>
- Faraone, S. V., & Larsson, H. (2019). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, *24*(4), 562–575. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0070-0>
- Fayyad, J., Sampson, N. A., Hwang, I., Adamowski, T., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Andrade, L. H. S. G., Borges, G., de Girolamo, G., Florescu, S., Gureje, O., Haro, J. M., Hu, C., Karam, E. G., Lee, S., Navarro-Mateu, F., O'Neill, S., Pennell, B.-E., Piazza, M., ... on behalf of the WHO World Mental Health Survey Collaborators. (2017). The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, *9*(1), 47–65. <https://doi.org/10.1007/s12402-016-0208-3>
- Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D., Williamson, D. F., Spitz, A. M., Edwards, V., Koss, M. P., & Marks, J. S. (1998). Relationship of Childhood Abuse and Household Dysfunction to Many of the Leading Causes of Death in Adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *American Journal of Preventive Medicine*, *14*(4), 245–258. [https://doi.org/10.1016/S0749-3797\(98\)00017-8](https://doi.org/10.1016/S0749-3797(98)00017-8)
- Franke, B., Faraone, S. V., Asherson, P., Buitelaar, J., Bau, C. H. D., Ramos-Quiroga, J. A., Mick, E., Grevet, E. H., Johansson, S., Haavik, J., Lesch, K.-P., Cormand, B., & Reif, A. (2012). The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. *Molecular Psychiatry*, *17*(10), 960–987. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.138>
- Franke, B., Michelini, G., Asherson, P., Banaschewski, T., Bilbow, A., Buitelaar, J. K., Cormand, B., Faraone, S. V., Ginsberg, Y., Haavik, J., Kuntsi, J., Larsson, H., Lesch, K.-

- P., Ramos-Quiroga, J. A., Réthelyi, J. M., Ribases, M., & Reif, A. (2018). Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *European Neuropsychopharmacology*, 28(10), 1059–1088.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.08.001>
- Friedrichs, B., Igl, W., Larsson, H., & Larsson, J.-O. (2012). Coexisting Psychiatric Problems and Stressful Life Events in Adults With Symptoms of ADHD—A Large Swedish Population-Based Study of Twins. *Journal of Attention Disorders*, 16(1), 13–22.
<https://doi.org/10.1177/1087054710376909>
- Fry, A., Littlejohns, T. J., Sudlow, C., Doherty, N., Adamska, L., Sprosen, T., Collins, R., & Allen, N. E. (2017). Comparison of Sociodemographic and Health-Related Characteristics of UK Biobank Participants With Those of the General Population. *American Journal of Epidemiology*, 186(9), 1026–1034.
<https://doi.org/10.1093/aje/kwx246>
- Ge, T., Chen, C.-Y., Ni, Y., Feng, Y.-C. A., & Smoller, J. W. (2019). Polygenic prediction via Bayesian regression and continuous shrinkage priors. *Nature Communications*, 10(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09718-5>
- Gershon, J., & Gershon, J. (2002). A Meta-Analytic Review of Gender Differences in ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 5(3), 143–154.
<https://doi.org/10.1177/108705470200500302>
- Ginsberg, Y., Quintero, J., Anand, E., Casillas, M., & Upadhyaya, H. P. (2014). Underdiagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adult Patients: A Review of the Literature. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, 16(3).
<https://doi.org/doi:10.4088/PCC.13r01600>
- González, R. A., Vélez-Pastrana, M. C., McCrory, E., Kallis, C., Aguila, J., Canino, G., & Bird, H. (2019). Evidence of concurrent and prospective associations between early maltreatment and ADHD through childhood and adolescence. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 54(6), 671–682. <https://doi.org/10.1007/s00127-019-01659-0>
- Green, A., Baroud, E., DiSalvo, M., Faraone, S. V., & Biederman, J. (2022). Examining the impact of ADHD polygenic risk scores on ADHD and associated outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 155, 49–67.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.07.032>

- He, Q., & Li, J. (2021). A Gene-Environment Interaction Study of Polygenic Scores and Maltreatment on Childhood ADHD. *Research on child and adolescent psychopathology*, 50. <https://doi.org/10.1007/s10802-021-00873-2>
- Hinshaw, S. P., Nguyen, P. T., O'Grady, S. M., & Rosenthal, E. A. (2022). Annual Research Review: Attention-deficit/hyperactivity disorder in girls and women: underrepresentation, longitudinal processes, and key directions. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 63(4), 484–496. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13480>
- Høberg, A., Solberg, B. S., Hegvik, T.-A., & Haavik, J. (2024). Using polygenic scores in combination with symptom rating scales to identify attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMC Psychiatry*, 24(1), 471. <https://doi.org/10.1186/s12888-024-05925-7>
- Hoogman, M., Rijpkema, M., Janss, L., Brunner, H., Fernandez, G., Buitelaar, J., Franke, B., & Arias-Vásquez, A. (2012). Current Self-Reported Symptoms of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Are Associated with Total Brain Volume in Healthy Adults. *PLOS ONE*, 7(2), e31273. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031273>
- Humphreys, K. L., & Zeanah, C. H. (2015). Deviations from the Expectable Environment in Early Childhood and Emerging Psychopathology. *Neuropsychopharmacology*, 40(1), 154–170. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.165>
- Jaffee, S. R., & Price, T. S. (2007). Gene–environment correlations: A review of the evidence and implications for prevention of mental illness. *Molecular Psychiatry*, 12(5), 432–442. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001950>
- Kessler, R. C., Adler, L. A., Gruber, M. J., Sarawate, C. A., Spencer, T., & Van Brunt, D. L. (2007). Validity of the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) Screener in a representative sample of health plan members. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 16(2), 52–65. <https://doi.org/10.1002/mpr.208>
- Kessler, R. C., Adler, L., Ames, M., Demler, O., Faraone, S., Hiripi, E., Howes, M. J., Jin, R., Secnik, K., Spencer, T., Ustun, T. B., & Walters, E. E. (2005). The World Health Organization adult ADHD self-report scale (ASRS): A short screening scale for use in the general population. *Psychological Medicine*, 35(2), 245–256. <https://doi.org/10.1017/S0033291704002892>

- Kok, F. M., Groen, Y., Fuermaier, A. B. M., & Tucha, O. (2020). The female side of pharmacotherapy for ADHD—A systematic literature review. *PLOS ONE*, *15*(9), e0239257. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239257>
- Larsson, H., Anckarsater, H., Råstam, M., Chang, Z., & Lichtenstein, P. (2012). Childhood attention-deficit hyperactivity disorder as an extreme of a continuous trait: A quantitative genetic study of 8,500 twin pairs. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *53*(1), 73–80. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2011.02467.x>
- Li, J. J. (2021). The positive end of the polygenic score distribution for ADHD: A low risk or a protective factor? *Psychological Medicine*, *51*(1), 102–111. <https://doi.org/10.1017/S0033291719003039>
- Li, T., Franke, B., AriasVasquez, A., & Mota, N. R. (2021). Mapping relationships between ADHD genetic liability, stressful life events, and ADHD symptoms in healthy adults. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *186*(4), 242–250. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32828>
- Li, Y., Yan, X., Li, Q., Li, Q., Xu, G., Lu, J., & Yang, W. (2023). Prevalence and Trends in Diagnosed ADHD Among US Children and Adolescents, 2017-2022. *JAMA Network Open*, *6*(10), e2336872. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.36872>
- Maailma Tervishoiuorganisatsioon. (1995). F90-F98 tavaliselt lapseas alanud käitumis- ja tundeeluhäired. *Veiko Vasar (toim), RHK-10: Psüühika- ja käitumishäirete klassifikatsioon* (lk 255–285). Tartu Ülikooli kirjastus.
- Martin, J., Walters, R. K., Demontis, D., Mattheisen, M., Lee, S. H., Robinson, E., Brikell, I., Ghirardi, L., Larsson, H., Lichtenstein, P., Eriksson, N., Agee, M., Alipanahi, B., Auton, A., Bell, R. K., Bryc, K., Elson, S. L., Fontanillas, P., Furlotte, N. A., ... Neale, B. M. (2018). A Genetic Investigation of Sex Bias in the Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, *83*(12), 1044–1053. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.11.026>
- Mowlem, F., Agnew-Blais, J., Taylor, E., & Asherson, P. (2019). Do different factors influence whether girls versus boys meet ADHD diagnostic criteria? Sex differences among children with high ADHD symptoms. *Psychiatry Research*, *272*, 765–773. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.128>

- Murray, G. K., Lin, T., Austin, J., McGrath, J. J., Hickie, I. B., & Wray, N. R. (2021). Could Polygenic Risk Scores Be Useful in Psychiatry?: A Review. *JAMA Psychiatry*, *78*(2), 210–219. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3042>
- Nigg, J., Nikolas, M., & Burt, S. A. (2010). Measured Gene-by-Environment Interaction in Relation to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *49*(9), 863–873. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.01.025>
- Ojalo, T., Haan, E., Kõiv, K., Kariis, H. M., Krebs, K., Uusberg, H., Sedman, T., Võsa, U., Puusepp, M., Lind, S., Hallik, I., Alavere, H., Estonian Biobank Research Team, Milani, L., & Lehto, K. (2024). Cohort Profile Update: Mental Health Online Survey in the Estonian Biobank (EstBB MHoS). *International Journal of Epidemiology*, *53*(2), dyae017. <https://doi.org/10.1093/ije/dyae017>
- Polanczyk, G. V., Willcutt, E. G., Salum, G. A., Kieling, C., & Rohde, L. A. (2014). ADHD prevalence estimates across three decades: An updated systematic review and meta-regression analysis. *International Journal of Epidemiology*, *43*(2), 434–442. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt261>
- Posner, J., Polanczyk, G. V., & Sonuga-Barke, E. (2020). Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet (London, England)*, *395*(10222), 450–462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33004-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33004-1)
- Price, A. L., Patterson, N. J., Plenge, R. M., Weinblatt, M. E., Shadick, N. A., & Reich, D. (2006). Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. *Nature Genetics*, *38*(8), Article 8. <https://doi.org/10.1038/ng1847>
- Quinn, P. O., & Madhoo, M. (2014). A Review of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Women and Girls: Uncovering This Hidden Diagnosis. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, *16*(3). <https://doi.org/10.4088/PCC.13r01596>
- Ratanatharathorn, A., Koenen, K. C., Chibnik, L. B., Weisskopf, M. G., Rich-Edwards, J. W., & Roberts, A. L. (2021). Polygenic risk for autism, attention-deficit hyperactivity disorder, schizophrenia, major depressive disorder, and neuroticism is associated with the experience of childhood abuse. *Molecular Psychiatry*, *26*(5), 1696–1705. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00996-w>

- Regier, D. A., Kuhl, E. A., & Kupfer, D. J. (2013). The DSM-5: Classification and criteria changes. *World Psychiatry, 12*(2), 92–98. <https://doi.org/10.1002/wps.20050>
- Rucklidge, J. J., Brown, D. L., Crawford, S., & Kaplan, B. J. (2006). Retrospective Reports of Childhood Trauma in Adults With ADHD. *Journal of Attention Disorders, 9*(4), 631–641. <https://doi.org/10.1177/1087054705283892>
- Simon, V., Czobor, P., Bálint, S., Mészáros, Á., & Bitter, I. (2009). Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: Meta-analysis | The British Journal of Psychiatry | Cambridge Core. *British Journal of Psychiatry, 194*(3), 204–211. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.048827>
- Stern, A., Agnew-Blais, J., Danese, A., Fisher, H. L., Jaffee, S. R., Matthews, T., Polanczyk, G. V., & Arseneault, L. (2018). Associations between abuse/neglect and ADHD from childhood to young adulthood: A prospective nationally-representative twin study. *Child Abuse & Neglect, 81*, 274–285. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2018.04.025>
- Sugaya, L., Hasin, D. S., Olfson, M., Lin, K.-H., Grant, B. F., & Blanco, C. (2012). Child physical abuse and adult mental health: A national study. *Journal of Traumatic Stress, 25*(4), 384–392. <https://doi.org/10.1002/jts.21719>
- Syvänen, A.-C. (2001). Accessing genetic variation: Genotyping single nucleotide polymorphisms. *Nature Reviews Genetics, 2*(12), 930–942. <https://doi.org/10.1038/35103535>
- Zhang, N., Gao, M., Yu, J., Zhang, Q., Wang, W., Zhou, C., Liu, L., Sun, T., Liao, X., & Wang, J. (2022). Understanding the association between adverse childhood experiences and subsequent attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Brain and Behavior, 12*(10), e32748. <https://doi.org/10.1002/brb3.2748>
- Zhang, X., & Belsky, J. (2022). Three phases of Gene × Environment interaction research: Theoretical assumptions underlying gene selection. *Development and Psychopathology, 34*(1), 295–306. <https://doi.org/10.1017/S0954579420000966>
- Uekermann, J., Kraemer, M., Abdel-Hamid, M., Schimmelmann, B. G., Hebebrand, J., Daum, I., Wiltfang, J., & Kis, B. (2010). Social cognition in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 34*(5), 734–743. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.10.009>

- Willcutt, E. G. (2012). The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics*, 9(3), 490–499.
<https://doi.org/10.1007/s13311-012-0135-8>
- Wray, N. R., Lee, S. H., Mehta, D., Vinkhuyzen, A. A. E., Dudbridge, F., & Middeldorp, C. M. (2014). Research Review: Polygenic methods and their application to psychiatric traits. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 55(10), 1068–1087.
<https://doi.org/10.1111/jcpp.12295>
- Young, S., Adamo, N., Ásgeirsdóttir, B. B., Branney, P., Beckett, M., Colley, W., Cubbin, S., Deeley, Q., Farrag, E., Gudjonsson, G., Hill, P., Hollingdale, J., Kilic, O., Lloyd, T., Mason, P., Paliokosta, E., Perecherla, S., Sedgwick, J., Skirrow, C., ... Woodhouse, E. (2020). Females with ADHD: An expert consensus statement taking a lifespan approach providing guidance for the identification and treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder in girls and women. *BMC Psychiatry*, 20(1), 404.
<https://doi.org/10.1186/s12888-020-02707-9>

Lisad

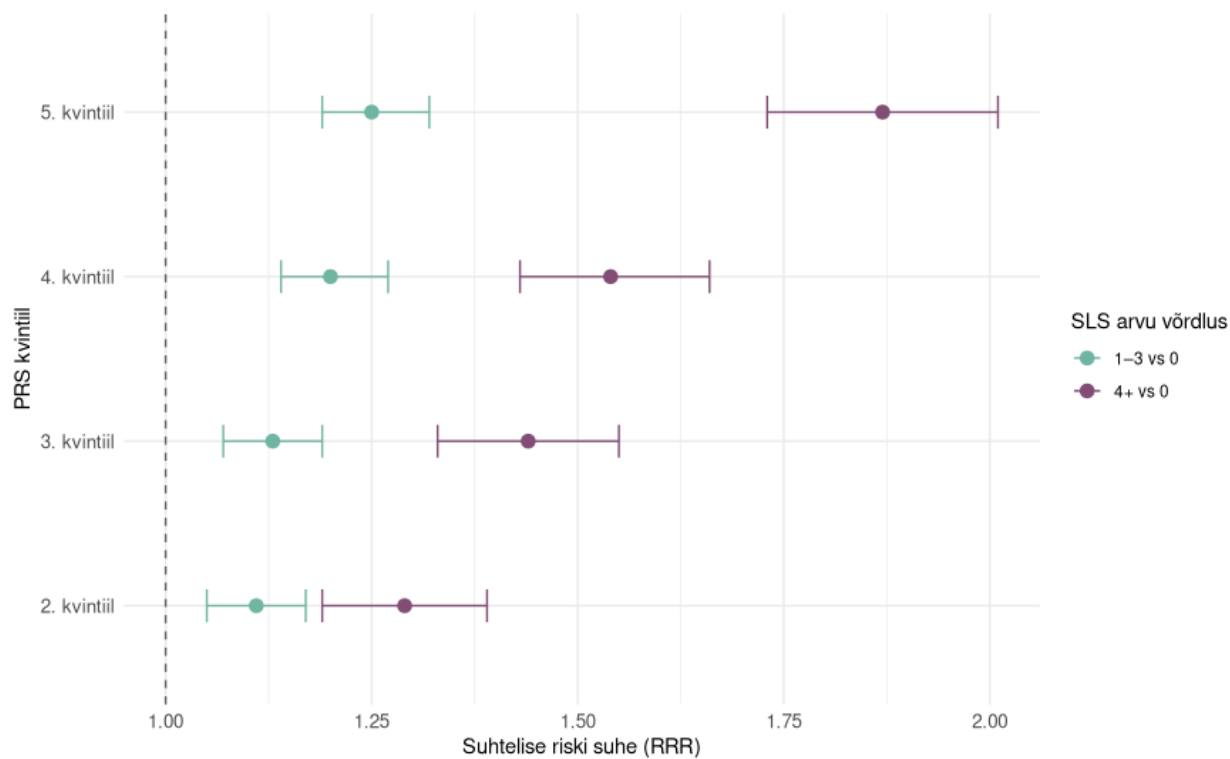
Lisa 1. ASRS-V1.1 küsimustiku väited

1. Kui sageli on Teil probleeme ülesannete viimaste osade lõpetamisega, kui keerulisemad osad sellest on tehtud?
2. Kui sageli on Teil raskusi korrastamist või organiseerimist nõudvate ülesannete täitmisega?
3. Kui sageli on Teil probleeme kohtumiste või kohustuste meeldejätmisega?
4. Kui sageli väldite või lükkate edasi tegevusi või ülesandeid, mis nõuavad palju vaimset pingutust?
5. Kui sageli hakkate nihelema või muutute rahutuks, kui peate pikka aega ühe koha peal istuma?
6. Kui tihti tunnete liigset aktiivsust ja vajadust pidevalt tegutseda, nagu oleksite “üles keeratud”?

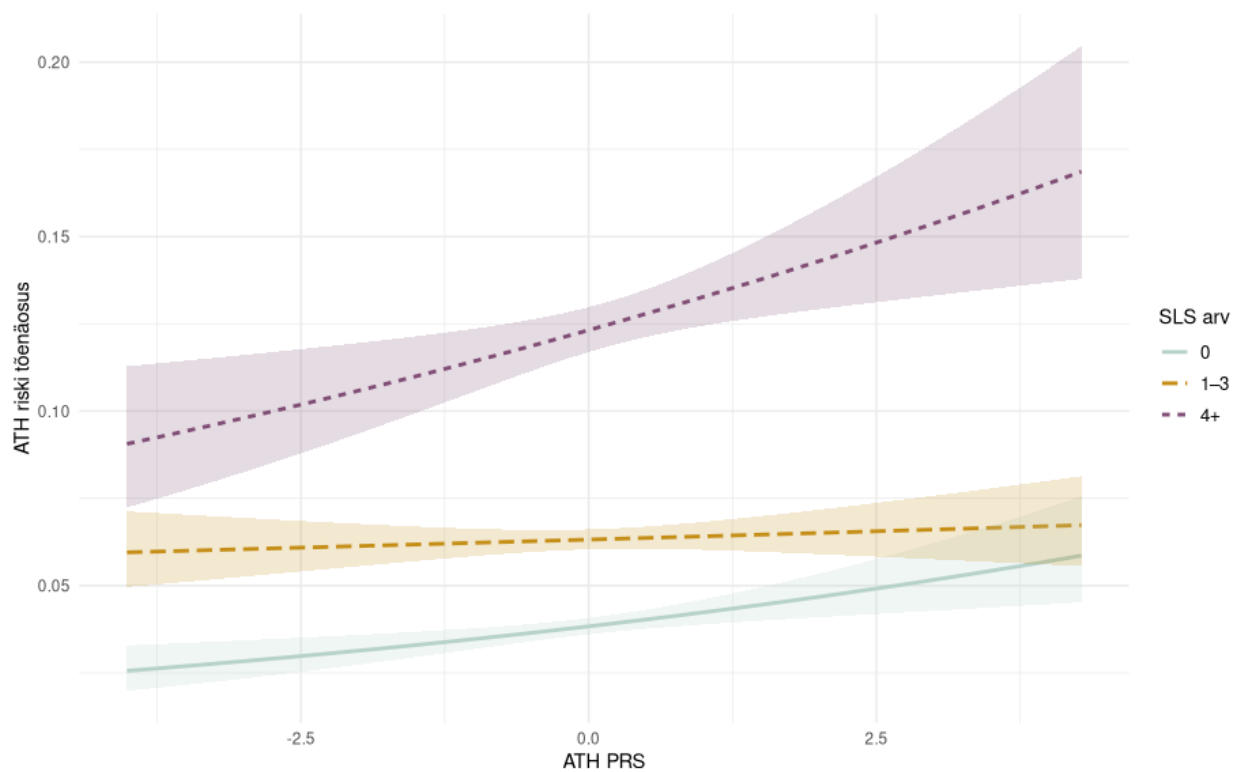
Lisa 2. Stressirohkete lapsepõlvesündmuste jagunemine sugude kaupa (%)

	Kogu valim	Mehed	Naised
1. Teil ei olnud lapsepõlves piisavalt süüa, pidite kandma määratud riideid või Teie elus polnud inimesi, kes Teid kaitseks või Teie eest hoolitseks?	8,1%	7,8%	8,2%
2. Kaotasite vanema lahutuse, hülgamise, surma või muu põhjuse tõttu	25,7%	25%	26%
3. Elasite koos kellegagi, kellel oli depressioon, mõni muu psüühiline häire või kes üritas sooritada enesetappu	10,9%	7,4%	12,4%
4. Elasite koos kellegagi, kellel oli probleeme uimastite või alkoholi liigse tarvitamisega	28,3%	22%	31%
5. Teie vanemad või mõni Teine täiskasvanu Teie kodus löid, lükkasid, peksid või ähvardasid üksteist kahjustada	22%	17,7%	23,8%
6. Elasite koos kellegagi, kes saadeti vanglasse	2,6%	2,1%	2,8%
7. Teie vanem või mõni teine täiskasvanu Teie kodus sõimas, solvas või alandas Teid	21,2%	15,8%	23,5%
8. Teie vanem või mõni teine täiskasvanu Teie kodus lõi, peksis, või tegi Teile mingil muul moel füüsiliselt haiget	17,5%	16,8%	17,7%
9. Tundsite, et keegi Teie peres ei armasta ega väärtusta Teid	17,1%	10,4%	19,9%
10. Kogesite soovimatut seksuaalset kontakti	5,3%	1,2%	7%

Lisa 3. 2. hüpoteesi joonis valimil, kus on lubatud kuni 2 puuduvat SLSi (N = 80 344)



Lisa 4. 4. hüpoteesi joonis valimil, kus on lubatud kuni 2 puuduvat SLSi (N = 80 344)



Tänuõnad

Soovin väga tänada oma juhendajaid Kadri ja Elist, kes julgustasid, toetasid ja suunasid edasi mõtlema. Soovin tänada ka kõiki uuringus osalenud geenidoonoreid, kelle panus andis võimaluse antud konstrukte uurida. Samuti tänan oma elukaaslast, kes oli mulle töö kirjutamise ajal väga suureks toeks.

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Karoliina Huul,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose, „Aktiivsus- ja tähelepanuhäire geneetilise eelsoodumuse ja stressirohkete lapsepõlvesündmuste seosed ATH riskiga täiskasvanueas“, mille juhendajateks on Kadri Kõiv (PhD) ja Elis Haan (PhD), reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni;
2. annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 4.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni;
3. olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile;
4. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Karoliina Huul

12.05.2025