

Tartu Ülikool
Sotsiaalteaduste valdkond
Psühholoogia instituut

Marilis Lauk

**Soolised erinevused aktiivsus-tähelepanuhäire diagnoosimisel, haridustasemes ning
geneetilises eelsoodumuses**

Uurimistöö

Juhendaja: Elis Haan

Kaasjuhendaja: Kelli Lehto

Jooksev pealkiri: ATH diagnoosiga meeste ja naiste erinevused

Tartu 2023

Soolised erinevused aktiivsus-tähelepanuhäire diagnoosimisel, haridustasemes ning geneetilises eelsoodumuses

Lühikokkuvõte

Aktiivsus-tähelepanuhäiret (ATH) seostatakse sageli lapsea ning meessooga, vähem on uuritud ATH esinemist naistel ja täiskasvanutel. Kuna ATH on tugevalt aladiagnoositud mõlemal juhul ning varasemates sooliste erinevuste uuringutes on tulemused vastuolulised, oli käesoleva töö eesmärgiks uurida Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu valimil (N=198 820) sugude-vahelisi erinevusi ATH diagnoosimisel, diagnoosi saamise vanuses, haridustasemes ning geneetilises eelsoodumuses. Gruppide vahelised võrdlused viidi läbi t-testi, Mann-Whitney U testi ja hii-ruut testiga. ATH diagnoosi ja ATH polügeense riskiskoori (PRS) vahelise seose leidmiseks kasutati logistilist regressioonanalüüsi. Uuringu tulemustest leiti, et meestel diagnoositakse ATH-d varem ja sagedamini nii lapse-kui ka täiskasvanueas, kuid meeste osakaal on väiksem kõrgharidust omandavate isikute seas. Lisaks leiti, et soolisi erinevusi geneetilises eelsoodumuses ei ole ning ATH PRS ennustab ATH-d meestel ja naistel sarnaselt. Kontrollgrupi naiste seas oli ATH geneetiline risk kõrgem. Tulemused viitavad sellele, et kontrollgrupi naiste hulgas võib olla diagnoosimata ATH juhte.

Märksõnad: aktiivsus-tähelepanuhäire (ATH), soolised erinevused, haridustase, geneetiline eelsoodumus, polügeenne riskiskoor (PRS)

Gender differences in the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder, level of education and genetic predisposition

Abstract

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is often associated with childhood and male gender, there are less studies on the occurrence of ADHD in women and adults. Since ADHD is strongly underdiagnosed in both cases, and the results of previous studies of gender differences are inconsistent, the objective of this Paper was to examine gender differences in ADHD diagnosis, age of diagnosis, level of education and genetic predisposition in the sample of the University of Tartu Estonian Biobank (N=198,820). Comparisons between groups were performed using the t-test, Mann-Whitney U test, and chi-squared test. Logistic regression analysis was used to ascertain the link between ADHD diagnosis and ADHD polygenic risk score (PRS). The results of the study found that men are diagnosed with ADHD earlier and more often both in childhood and in adulthood, but the proportion of men is lower among people completing higher education. Moreover, it was found that there are no gender differences in genetic predisposition, and ADHD PRS predicts ADHD similarly both in men and women. Among women in the control group, the genetic risk of ADHD was higher. The results suggest that there may be undiagnosed ADHD cases among women in the control group.

Keywords: attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), gender differences, level of education, genetic predisposition, polygenic risk score (PRS)

Sissejuhatus

Aktiivsus-tähelepanuhäire (ATH) on peamiselt lapseeas algav neurobioloogiline häire, millele on iseloomulikud tähelepanupuudulikkuse ja hüperaktiivsuse/impulsiivsuse sümptomid (American Psychiatric Association, 2013). ATH levimus on umbes 5% lastest ja 2.5% täiskasvanutest üle maailma (Fayyad et al., 2017; Polanczyk et al., 2007; Song et al., 2021). ATH'l saab eristada kahte peamist alatüüpi: tähelepanupuudulikkus ja hüperaktiivsus/impulsiivsus. Tähelepanupuudulikkuse alatüübile on iseloomulik organiseerimatus, keskendumisraskused, asjade pidev kaotamine ning hajevil olek. Hüperaktiivsuse/impulsiivsuse alatüübile on iseloomulik üliaktiivsus, püsivus ning teistele inimestele pidev vahele segamine (American Psychiatric Association, 2013). Sageli esineb inimestel mõlema alatüübi sümptomeid ning ka segatüüpi ATH vormi, kus on esindatud mõlemad tähelepanupuudulikkus ja hüperaktiivsus/impulsiivsuse sümptomid (American Psychiatric Association, 2013). Kuigi ATH saab enamasti alguse lapseeas, on sümptomid märgatavad ka täiskasvanueas (Faraone et al., 2006), mõjutades inimese sotsiaalset, akadeemilist ning tööalast hakkama saamist (American Psychiatric Association, 2013; World Health Organization, 2019).

Eestis kasutatakse haiguste diagnoosimiseks Rahvusvahelist haiguste klassifikatsiooni süsteemi (RHK-10), mille viies peatükk käsitleb psüühika- ja käitumishäireid. Teiseks levinud psüühika- ja käitumishäirete klassifikatsioonisüsteemiks on peamiselt USA-s kasutusel olev DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition*). Viimane on oma mahult ulatuslikum kui RHK-10. Lisaks DSM-5-le on välja töötatud ka RHK-11, mis täna ei ole veel Eestis kasutusel, kuid millele minnakse mõne aasta jooksul üle. Praegu Eestis kasutusel olev RHK-10 kirjeldab põgusalt ATH diagnostilisi kriteeriume. Olulisemad tunnused ATH diagnoosimisel on üliaktiivsus ja puudulik tähelepanuvõime, mis peavad avalduma enam kui ühes keskkonnas (kodus, koolis, tööl). RHK-10-s käsitletakse ATH-d hüperkineetilise häirena, mis avaldub varajases lapseeas, kuid puuduvad konkreetset diagnostilised kriteeriumid ATH diagnoosimiseks täiskasvanueas. DSM-5 ja RHK-11 käsitlevad ATH-d neurobioloogilise arenguhäirena (World Health Organization, 2019), kus on eraldi välja toodud tähelepanupuudulikkuse ja hüperaktiivsuse/impulsiivsuse sümptomid (9). Diagnostilisteks kriteeriumiteks on kuue või enama sümptomi avaldumine vähemalt kuue kuu jooksul, mis ei ole kooskõlas lapse ealise arenguga ning kahjustab sotsiaalset ja akadeemilist/tööalast hakkama saamist. Noorukitel alates 17. eluaastast ja täiskasvanutel kasutatakse diagnoosimiseks samu sümptome, kuid erinevuseks on vähemalt viie sümptomi

avaldumine (American Psychiatric Association, 2013). Nii DSM-5 kui ka RHK-11 juhistes on vanusepiiri tõstetud, sümptomid avalduvad kuuenda eluaasta asemel enne kaheteistkümnendat eluaastat. Lisaks peavad sümptomid esinema vähemalt kahes keskkonnas (American Psychiatric Association, 2013; World Health Organization, 2022). Mõlemas klassifikatsioonisüsteemis on märgitud sümptomite negatiivne mõju sotsiaalsele, akadeemilisele ja tööalasele hakkama saamisele (American Psychiatric Association, 2013; World Health Organization, 2019).

Lapseeas on poiste ja tüdrukute vaheline ATH diagnoosimise suhe 2:1, täiskasvanud meeste ja naiste puhul 1,6:1 (American Psychiatric Association, 2013; Fayyad et al., 2017). Kuigi hetkel ei ole täpselt teada, miks ATH'd esineb poistel sagedamini, on üks võimalik seletus see, et nende sümptomid avalduvad rohkem väljapoole suunatud käitumises ja seetõttu on sümptomid lihtsamini märgatavad. Tüdrukutel esineb sagedamini tähelepanupuudulikkust ja hajeval olekut, mis võivad jääda õpetaja või lapsevanema poolt märkamata. See võib olla üheks põhjuseks, miks on ATH tüdrukutel rohkem aladiagnoositud (Fayyad et al., 2017; Li et al., 2019). Kuna tähelepanupuudulikkuse sümptomid on kattuvad depressiooni sümptomitega, siis võivad tüdrukud ekslikult saada hoopis depressiooni ja/või ärevuse diagnoosi (Quinn & Madhoo, 2014). Tähelepanupuudulikkuse sümptomid on püsivad ka täiskasvanueas, aga hüperaktiivsuse ja impulsiivsuse sümptomid taanduvad sagedamini vanuse kasvades (Biederman et al., 2004; Fredriksen et al., 2014; Kessler et al., 2006).

Lawrence et al. (2021) uurisid ATH diagnoosiga ja ATH diagnoosita laste ning noorukite õppeedukust. Tulemustest selgus, et madalamas kooliastmes olid ATH-ga lapsed ühe aasta võrra maas ATH-ta eakaaslastest. Erinevused esinesid nii lugemises kui ka matemaatikas. Noorukite puhul leiti, et ATH-ga õpilased olid võrreldes oma ATH-ta eakaaslastest keskmiselt kaks ja pool aastat maas lugemises ja kolm aastat maas matemaatikas. Sellest saab järeldada, et raskused õppimisel ja madalam õppeedukus lapse- ja noorukieas võivad avaldada mõju ka edasistes õpingutes täiskasvanueas.

Suur osa ATH-ga täisealistest kogeb raskusi akadeemilises elus (Sedgwick-Müller et al., 2022), mõjutades negatiivselt pikaajalisi akadeemilisi tulemusi (Arnold et al., 2020). Henning et al. (2022) uurisid kõrgharidust omandavaid ATH-ga tudengeid. Tulemustes selgus, et oluliseks teguriks akadeemiliste tulemuste ja koolist väljalangevuse puhul oli nii meestel kui naistel kõrge tähelepanupuudulikkuse sümptomaatika, samas kui hüperaktiivsuse/impulsiivsuse sümptomites soolisi erinevusi akadeemilistes tulemustes ei esinenud. Väljalangenute seas oli tähelepanupuudulikkuse sümptomite osakaal eriti kõrge.

Samuti märgati, et ATH-ga tudengid kasutasid oma eakaaslastest vähem õpistrateegiaid, mis toetavad paremat õppeedukust. Sarnase tulemuse said ka DuPaul et al. (2018) ja DuPaul et al. (2021), kes uurisid samuti kõrgharidust omandavaid ATH-ga tudengeid. Nende tulemustest selgus, et tudengitel, kellel oli ATH, oli püsivalt madalam keskmine hinne, kasutati vähem erinevaid õpistrateegiaid ning esines suurem tõenäosus koolist välja langeda. Antud uurimustes soolisi erinevusi ATH-ga tudengite seas ei leitud. ATH seost madala haridustasemega leidsid aga Fayyad et al. (2017). Nende uurimusest ilmnes, et seos madala haridustasemega oli suurem täiskasvanud meeste seas.

Kaksikute uuringud on näidanud ATH kõrget perekondlikku päritavust. Kaksikute uuringute põhjal, mis lähtuvad sellest, et ühemunakaksikud ehk identsed kaksikud jagavad 100% geenidest ja kahemunakaksikud jagavad umbes 50% geenidest (Faraone et al., 2005), on leitud, et ATH keskmine päritavuse näitaja on 76%. Seega on ATH üks suurema päritavusega psühhiaatrilisi häireid (Faraone et al., 2005; Faraone & Larsson, 2019), võrreldes näiteks depressiooni ja ärevusega, mille päritavuse näitaja jääb 30-50% vahele (Gottschalk & Domschke, 2017; Kendall et al., 2021). ATH päritavus on sarnane nii meestel kui naistel, samuti tähelepanupuudulikkuse ja hüperaktiivsus-impulsiivsuse sümptomite puhul, mille päritavus näitaja jääb 60-70% vahele (Franke et al., 2012).

Ülegenoomne assotsiatsiooniuuring (GWAS-*genome wide association study*) on laialdaselt kasutusel olev meetod haigustega seotud geenivariantide tuvastamiseks üle terve genoomi. Ülegenoomses assotsiatsiooniuuringus leitakse ühenukleotiidsed polümorfismid (SNP- *single nucleotide polymorphism*), mis esinevad sagedasti, vähemalt 1% populatsioonist ning nende põhjal on võimalik arvutada geneetilist riski haiguste tekkeks (Tak & Farnham, 2015). Seega on GWAS'i eesmärk leida seoseid geneetiliste variantide ja fenotüüpide (näiteks haigused, käitumuslikud jooned jm tunnused) vahel (Uffelmann et al., 2021). Hiljuti avaldatud ATH GWAS'i andmetel leiti 27 geenipiirkonda, mis on seotud ATH diagnoosiga (Demontis et al., 2023). ATH puhul on tegemist polügeense arenguhäirega, mis tähendab, et häire avaldumist mõjutavad paljud geenivariandid üle genoomi (Faraone & Larsson, 2019).

Polügeenne riskiskoor (PRS) arvutatakse GWAS's leitud SNP'de põhjal, kus PRS näitab geneetilist eelsoodumust erinevate haiguste tekkeks ja haiguste komorbiidsust (Lewis & Vassos, 2020). Suurbritannia Biopanga andmetel tehtud uuringus selgus, et ATH PRS on tugevalt korreleeritud erinevate elustiili näitajatega, sealhulgas hariduse tunnusega, kus ATH PRS oli seotud madalama haridustasemega (Leppert et al., 2020).

Varasemalt on uuritud ATH-ga naiste ja meeste geneetilise riski erinevusi. Mitmed perekonna uurimused on näidanud, et ATH-ga naiste lähisugulastel on suurem risk ATH

kujunemiseks, kui ATH-ga meeste lähisugulastel, mis viitab, et ATH-ga naistel on kõrgem geneetiline risk (Rhee & Waldman, 2004). Molekulaargeneetilistes uuringutes on samuti leitud, et ATH-ga naistel on geneetiline risk suurem, kui ATH-ga meestel (Hamshire et al., 2013; Martin et al., 2014). Samas leidsid Martin et al. (2018) oma uurimuses, et soolisi erinevusi ATH geneetilise riski osas ATH-ga meestel ja naistel ei esine. Lisaks vaadeldi ka ATH PRS'i meestel ja naistel, kellel oli diagnoositud depressioon või ärevushäire. Nende tulemustest selgus, et naistel oli ATH PRS kõrgem kui meestel, millest saab järeldada, et naistel võidakse sagedamini ATH asemel diagnoosida depressioon ja/või ärevushäire.

Kokkuvõttes saab öelda, et ATH sooliste erinevuste uuringutes on tulemused vastuolulised ja sellest lähtuvalt on töö eesmärgiks uurida, kas ATH diagnoosiga meeste ja naiste vahel esineb erinevusi. Antud töös uuritakse, kas on sugude vahelisi erinevusi ATH diagnoosis, diagnoosi saamise vanuses, haridustasemes ja geneetilises eelsoodumuses.

Autori panus antud töös oli andmeanalüüs olemasoleva andmestiku põhjal ning käesoleva töö kirjutamine.

Uurimisküsimused

1. Kas ATH diagnoosides esineb sooline erinevus?
2. Kas on erinevus ATH esmase diagnoosi saamise vanusel meeste ja naiste vahel?
3. Kas on erinevus haridustasemes ATH diagnoosiga meeste ja naiste vahel?
4. Kas ATH PRS keskmine näitaja on meestel ja naistel erinev?
5. Kas ja kui tugev on seos ATH PRS'i ja ATH diagnoosiga täisealistel meestel?
6. Kas ja kui tugev on seos ATH PRS'i ja ATH diagnoosiga täisealistel naistel?

Meetod

Valim

TÜ Eesti Geenivaramu valimi suurus on umbes 210,000 täiskasvanud isikut, kellest 34% moodustavad mehed ja 66% naised. Esimene andmete kogumise laine oli aastatel 2002-2011 ja Geenivaramuga liitus siis 52,000 isikut. Andmed koguti perearstikeskustest, erapraksistest ja haiglatest (Leitsalu et al., 2015). Teine suurem andmete kogumise laine algas 2018-2019 aastal, kus Geenivaramuga liitus veel umbes 150,000 isikut. Andmete kogumiseks tehti meediakampaaniaid ning Geenivaramuga oli võimalik liituda kampaania korras

erinevates liitumispunktides nii kaubamajades, apteekides perearstikeskustes kui haiglates. Liitunud isikud allkirjastasid informeeritud nõusolekuvormi ning nende kohta koguti lisaks ka baasinfot haridustaseme ja elustiili kohta. Kogutud andmed on lingitud Tervisekassa andmebaasiga. Andmete kogumine ja uute inimeste liitumine Geenivaramuga toimub järjepidevalt igal aastal.

Mõõdikud

ATH diagnoos

ATH on defineeritud RHK-10 järgi järgnevate diagnoosikoodide alusel: F90-hüperkineetilised häired, F90.0 aktiivsus- ja tähelepanuhäire, F90.1 hüperkineetiline käitumishäire, F90.8 muud täpsustatud hüperkineetilised häired, F90.9 täpsustamata hüperkineetiline häire. Info diagnooside kohta on kogutud Tervisekassa andmebaasist. ATH diagnoos on analüüsis kodeeritud binaarse tunnuseks (1= ATH juht, 0= ATH kontroll).

Antud töös moodustasid valimi nii ATH diagnoosiga kui ka ilma diagnoosita täisealised mehed ja naised. Antud töös vaadeldi 201 083 isiku andmeid, kellest 1193-l oli diagnoositud ATH. Kogu valimist jäeti välja 2263 isikut (N= 198 820), kuna nende andmed ei olnud täielikud- puudus teave haridustaseme kohta või oli märgitud, et "haridus puudub". Puhastatud andmestiku järgi on ATH diagnoos 1182-l isikul, kellest 677 on mehed ja 505 naised.

Vanus esmasel ATH diagnoosimisel

Isiku vanus ATH esmasel diagnoosimisel saadi Tervisekassa andmebaasist. Töös vaadeldi üldist keskmist vanust esmase diagnoosi saamisel, kui ka eraldi lapse- ja täiskasvanueas esmase diagnoosi saamise keskmist vanust. Nooremad kui 18-aastased defineeriti kui lapseiga ning 18-aastased ja vanemad kui täiskasvanuiga.

Haridustase

Baasinfona koguti andmeid ka isikute haridustaseme kohta. Küsimustiku järgi kategoriseeriti haridustase järgmiselt: ei soovi vastata; alghariduseta; algharidus; põhiharidus; keskkharidus; rakenduslik kõrgharidus; kõrgharidus ja doktorikraad. Haridustasemed grupeeriti järgmiselt: põhiharidus- algharidus ja põhiharidus; kesk-/kutseharidus- kutseharidus põhiõppe baasilt, keskeriharidus, kutseõppe keskkhariduse baasilt; kõrgharidus- bakalaureus või sellega võrdsustatud haridus, magister või sellega võrdsustatud haridus ja

doktor või sellega võrdsustatud haridus. Analüüsist jäeti välja isikud kellel puudusid haridusandmed või oli alghariduseta.

ATH poliigeensed riskiskoorid

Polügeense riskiskoori arvutamisel tugineti ATH ülegenoomsele assotsiatsiooniuuringu andmetele (Demontis et al., 2019). ATH PRS on eelnevalt Eesti geenivaramu andmetel arvutatud (Haan et al., 2022), kasutades algoritmi PRS-CS (Ge et al., 2019). PRS oli standardiseeritud kujul ning selle arvutamisel kasutati z-skoori, kus 0 on keskmine ja 1 on standardhälve.

Andmeanalüüs

Andmeanalüüs koostati JASP 0.16.4 statistikaprogrammiga. Analüüsimiseks kasutati kirjeldavaid statistikuid, gruppide vaheliseks võrdluseks kasutati t-testi (andmed vastasid normaaljaotusele), Mann-Whitney U testi (andmeid ei vastanud normaaljaotusele) ja kategoorilise tunnuse puhul hii-ruut testi. Seose uurimiseks kasutati logistilist regressioonanalüüsi, kus vaadati, missugune seos on ATH PRS'i ja ATH diagnoosi vahel. Kovariaatidena lisati geneetilised peakomponendid, tänu millele on võimalik kontrollida erinevusi geneetilises päritolus (Price et al., 2006) ning sünniaasta. Töös vaadeldi valimi soolist jaotust kogu valimil ja ATH juhtudel, võrreldi meeste ja naiste keskmist vanust esmase ATH diagnoosi saamisel ning toodi protsentuaalselt välja haridustaseme erinevus ATH juhu ja kontrollgrupi meeste ja naiste vahel. Antud töös võrreldi ka ATH PRS'i keskmise erinevust nii ATH juhu ja kontrollgrupi meestel ja naistel.

Uuring on Eesti bioetika ja inimuuringute nõukogu poolt heaks kiidetud ning töö koostaja on allkirjastanud konfidentsiaalsuslepingu. Uurimuse kõik osad dokumenteeritakse ning andmeid hoiustatakse Ülikooli serverites lähtudes Ülikooli eeskirjast ning Inimgeeniuringu seadusest.

Tulemused

Kas ATH diagnooside sageduses esineb sooline erinevus?

Kogu valmi moodustasid täisealised mehed ja naised (N=198 820). ATH juhuga mehi oli valimis 677 ja naisi 505 (N=1182). Kogu valimis oli naiste osakaal 65.6% ning meeste

osakaal 34.4%. ATH diagnoosiga isikute seas oli aga meeste osakaal suurem, vastavalt mehi 57.3% ja naisi 42.7% (Tabel 1). Erinevus oli statistiliselt oluline ($p < 0.001$).

Tabel 1*Valimi sooline jaotus*

	Sugu					
	Mees		Naine		Kokku	
	N	Osakaal	N	Osakaal	N	Osakaal
Kogu valim	68 663	34.4%	130 157	65.6%	197 638	100%
ATH juhud	677	57.3%	505	42.7%	1182	100%

Märkus: N-valimi suurus, ATH- aktiivsus-tähelepanuhäire

Kas on erinevus ATH esmase diagnoosi saamise vanusel meeste ja naiste vahel?

Antud töös võrreldi ATH-ga meeste ja naiste vanust esmase diagnoosi saamisel. Tulemustest selgus (Tabel 2), et meeste keskmine vanus ATH diagnoosi saamisel oli madalam ($M = 15.9$, $SD = 10.1$, $min = 2$, $max = 64$) kui naiste keskmine vanus ATH diagnoosi saamisel ($M = 23.2$, $SD = 14.3$, $min = 3$, $max = 85$). Meeste ja naiste vaheline vanuseline erinevus ATH diagnoosimisel oli statistiliselt oluline ($p = 0.001$).

Lisaks vaadeldi eraldi esmase ATH diagnoosi saamise vanust lapse- ja täiskasvanueas. Keskmine vanus lapseas diagnoosi saamisel oli 10.7 ($SD = 3.5$; $min = 2$; $max = 17$) ning täiskasvanueas 31.1 ($SD = 11$; $min = 18$; $max = 85$). Eraldi vaadati ka soolist erinevust lapse- ja täiskasvanueas ATH esmase diagnoosi saamisel ning tulemustest selgus, et meeste keskmine vanus lapseas oli 10.4 ($SD = 3.3$) ja täiskasvanueas 29.2 ($SD = 8.5$), naiste keskmine vanus lapseas oli 11.2 ($SD = 3.9$) ja täiskasvanueas 32.5 ($SD = 12.3$). Lapseas saadud ATH diagnoosi vanuseline erinevus oli statistiliselt oluline ($p = 0.01$) ja samuti ka täiskasvanueas saadud ATH diagnoosi vanuseline erinevus oli statistiliselt oluline ($p = 0.03$).

Tabel 2*Vanuse erinevus ATH-ga meestel ja naistel esmase diagnoosi saamisel*

		N	M	SD	Miimum	Maksimum
Kokku	Mees	677	15.9	10.1	2	64
	Naine	505	23.2	14.3	3	85
Lapseeas	Mees	481	10.4	3.3	2	17
	Naine	220	11.2	3.9	3	17
	Kokku	701	10.7	3.5	2	17
Täiskasvanueas	Mees	196	29.2	8.5	18	64
	Naine	285	32.5	12.3	18	85
	Kokku	481	31.1	11	18	85

*Märkus: N- valimi suurus, M- keskmine, SD-standardhälve***Kas on erinevus haridustasemes ATH diagnoosiga meeste ja naiste vahel?**

ATH juhtude ja kontrollgrupi soolised erinevused haridustaseme osas on välja toodud tabelis (Tabel 3). Võrreldes omavahel ATH juhtude ja kontrollgrupi isikute tulemusi selgus, et ATH-ga meeste ja naiste osakaal nii põhihariduse kui ka kesk- ja kutsehariduse omandanute seas oli kõrgem kontrollgrupi meestest ja naistest. Kõrghariduse omandanute seas oli suurem osakaal kontrollgrupi meestel ja naistel. Meeste osakaal oli nii ATH juhtude kui kontrollgrupi puhul suurem põhihariduse ning kesk- ja kutsehariduse omandanute seas. Viimase puhul olid ATH juhu ja kontrollgrupi meeste omavahelised ning ATH juhu ja kontrollgrupi naiste omavahelised osakaalud sarnased. Võrreldes kõrgharidust omandanud isikuid selgus, et naiste osakaal oli mõlemas grupis meestest suurem. Kõige madalam oli osakaal ATH diagnoosiga meeste seas. Kontrollgrupi meeste ja ATH diagnoosiga naiste osakaal oli sarnane. Kõige enam oli kõrgharidust omandanud kontrollgrupi naiste seas. Soolised erinevused haridusgruppides ATH juhtude ja kontrollgrupi vahel olid statistiliselt olulised ($p < 0.001$).

Tabel 3*Haridustasemete erinevused ATH diagnoosi ja kontrollgrupi meeste ja naiste vahel*

	Mehed				Naised			
	ATH juht		Kontrollgrupp		ATH juht		Kontrollgrupp	
Haridus	N	%	N	%	N	%	N	%
Põhiharidus	182	26.9	6198	9.1	75	14.9	7521	5.8
Kesk-/kutseharidus	376	55.5	35563	52.3	239	47.3	60081	46.3
Kõrgharidus	119	17.6	26225	38.6	191	37.8	62050	47.9

*Märkus: N- valim, %- osakaal, ATH- aktiivsus-tähelepanuhäire***Kas ATH PRS'i keskmine näitaja on meestel ja naistel erinev?**

Tabelis 4 on välja toodud soolised erinevused ATH PRS-i keskmistes tulemustes kontrollgrupil ning ATH diagnoosiga meestel ja naistel. Kontrollgrupi ATH PRS'i keskmine näitaja oli meestel madalam ($M = -0.03$; $SD = 1.0$) kui naistel ($M = 0.014$; $SD = 0.999$) ning erinevus on statistiliselt oluline ($p < 0.001$). ATH PRS'i keskmine näitaja oli ATH diagnoosiga meestel ($M = 0.25$; $SD = 0.986$) ja naistel ($M = 0.27$; $SD = 1.03$) sarnane ning ei ole statistiliselt oluline ($p = 0.7$). Võrreldes omavahel ATH juhu ja kontrollgrupi tulemusi ATH PRS keskmiste vahel on näha, et ATH diagnoosiga isikute keskmised on kõrgemad, kui kontrollgrupil, mis viitab, et diagnoosiga isikutel on kõrgem geneetiline risk võrreldes kontrollgrupiga.

Tabel 4*ATH PRS'i keskmine näitaja meestel ja naistel*

	Sugu	N	ATH PRS M	ATH PRS SD
Kontrollgrupp	Mees	67 986	-0.03	1.0
	Naine	129 652	0.014	0.999
ATH juht	Mees	677	0.25	0.986
	Naine	505	0.27	1.026

Märkus: N- valimi suurus, ATH PRS M- aktiivsus-tähelepanuhäire PRS keskmine, ATH PRS SD- aktiivsus-tähelepanuhäire PRS standardhälve.

Kas ja kui tugev on seos ATH PRS'i ja ATH diagnoosiga täisealistel meestel ja naistel?

Viimasena vaadeldi eraldi täisealiste meeste ja naiste ATH PRS'i ja ATH diagnoosi vahelist seost. Tulemustest selgus, et nii meestel (OR=1.20, CI=1.14-1.27) kui naistel oli ATH PRS'i (OR=1.12, CI=1.06-1.18) ja ATH diagnoosi vaheline seos tugev ja statistiliselt oluline ($p < 0.001$). Ühe standardhälbe (SD) võrra kõrgem PRS suurendab šanssi (*Odds ratio*) ATH diagnoosi saamiseks meeste hulgas 20% ja naiste hulgas 12%. Meeste šansside suhe ja naiste šansside suhe on omavahel sarnased, seega geneetilisi erinevusi meeste ja naiste vahel ei leitud.

Arutelu

Antud töö eesmärgiks oli uurida TÜ Eesti Geenivaramu valimil, kas meeste ja naiste vahel esineb erinevusi ATH diagnoosi esinemise sageduses, diagnoosi saamise vanuses, haridustasemes ning ATH geneetilises eelsoodumuses. Senises teaduskirjanduses on ATH-ga meeste ja naiste vahelisi erinevusi uuritud, kuid tulemused on vastuolulised.

Esmalt vaadati töös valimi soolist jaotumist kogu valimis ja ATH diagnoosiga isikutel. Leiti, et ATH diagnoosiga isikute seas on rohkem mehi kui naisi. Tulemus oli ootuspärane, kuna ATH-d on laialdasemalt diagnoositud meeste seas, seega on tulemus kooskõlas varasemate uuringutega, kus leiti, et meeste ja naiste vaheline ATH diagnoosimise suhe on 1.6:1 (American Psychiatric Association, 2013; Fayyad et al., 2017).

Teiseks uuriti ATH esmase diagnoosi saamise vanust, kus vaadeldi diagnoosimise üldist keskmist vanust meestel ja naistel ning eraldi esmase ATH diagnoosi saamise vanust lapse- ja täiskasvanueas. Naiste keskmine vanus oli 1.5 korda kõrgem meeste keskmisest vanusest esmase diagnoosi saamisel, mis oli statistiliselt oluline tulemus. Nii lapse- kui täiskasvanueas diagnoosi saanud naiste keskmine vanus oli 1.1 korda kõrgem meeste keskmisest vanusest. Antud tulemused viitavad sellele, et meestel diagnoositakse ATH-d naistest varem nii lapse- kui täiskasvanueas. Tulemused on kooskõlas varasema teaduskirjandusega (Martin et al., 2018; Farone et al., 2015).

Kolmandaks uuriti ATH diagnoosiga naiste ja meeste erinevusi haridustasemes. ATH mõjutab õppeedukust nii lapse- kui ka täiskasvanueas (Lawrence et al., 2021; Sedgwick-Müller et al., 2022). Varasemates uuringutes on tulemused haridustaseme osas olnud vastuolulised. Kuigi DuPaul et al. (2018) ja DuPaul et al. (2021) oma uurimuses soolisi erinevusi ei täheldanud, siis antud uurimistöö tulemused näitavad, et ATH-ga meeste haridustase on madalam, võrreldes nii ATH diagnoosiga naistega kui ka kontrollgrupi meeste ja naistega. Sarnaselt antud tööle leidsid ka Fayyad et al. (2017) oma uurimuses, et ATH-ga meeste haridustase oli madalam ATH-ga naiste omast. Samas ei pruugi naiste kõrgem haridustase olla üldse seotud ATH-ga. Valimi jaotusest on näha, et Geenivaramuga on liitunud rohkem naised, kellel on kõrgem haridustase, mida kinnitavad nii kontrollgrupi kui ka ATH juhtude tulemused. Sellest võib järeldada, et kuna ka üldpopulatsioonis on tendents, et naised omandavad enam kõrgharidust kui mehed, siis võib ATH-ga naiste kõrgem haridustase olla seotud üldpopulatsioonist tuleneva trendiga.

Neljandaks vaadeldi ATH PRS-i keskmiste tulemuste soolisi erinevusi nii kontrollgrupil kui ka ATH diagnoosiga meestel ja naistel. Kontrollgrupi naistel oli oluliselt kõrgem ATH geneetiline risk kui kontrollgrupi meestel, mis võib viidata võimalusele, et kontrollgrupi naiste seas on diagnoosimata ATH-ga isikuid. Kõrgema ATH geneetilise riski naistel leidsid ka Martin et al. (2018), kui uurisid depressiooni ja ärevusehäire diagnoosiga mehi ja naisi, mis viitab asjaolule, et naistel võidakse ATH asemel diagnoosida hoopis ärevus või depressioon. Olulisi soolisi erinevusi ATH diagnoosiga juhtude keskmistes tulemustes meeste ja naiste vahel ei olnud, mis on kooskõlas varasema teaduskirjandusega, kus Martin et al. (2018) leidsid, et ATH diagnoosiga meeste ja naiste geneetiline risk on sarnane.

Viimasena vaadeldi täisealiste meeste ja naiste ATH PRS'i ja ATH diagnoosi vahelisi seoseid. Mõlemal juhul oli ATH PRS'i ja ATH diagnoosi vaheline seos tugev ning geneetiliselt olulisi erinevusi meeste ja naiste vahel ei leitud. See viitab samuti sellele, et

tõenäoliselt ei ole soolised erinevused ATH diagnoosimisel seotud bioloogiliste erinevustega meeste ja naiste vahel, vaid ATH on naistel aladiagnoositud.

Uuringu tugevuseks on kinnitatud diagnoosidega valimi kasutamine eneseraporteeritud andmete asemel, kuna eneseraporteeritud testides võivad vastused olla kallutatud. Lisaks pärinevad töös kasutatud andmed populatsioonipõhisest biopangast, tänu millele on tegemist suure valmiga, kuhu on kaasatud erinevad vanusegrupid (Leitsalu et al., 2015), mis annab uuringule suurema statistilise võimsuse. Kinnitatud diagnoosiga andmed on küll täpsemad, kuid samal ajal sisaldavad Tervisekassa andmed rohkem keerulisi juhte ning jätavad välja need isikud, kellel on kõrge ATH risk ning esinevad kergemad ATH sümptomid. Samuti ei võimalda diagnoosid hinnata, millise ATH alatüübiga on tegemist, seega on see antud töös ka üheks puuduseks. Teiseks puuduseks on see, et populatsioonipõhise valimiga uuringud võivad olla kallutatud, kuna ATH-ga juhte võib olla Geenivaramus vähem kui populatsioonis tervikuna. Põhjuseks võib olla see, et kuna Geenivaramuga liitumine nõuab püsivust (vereproovi andmine, nõusolekuvormi lugemine ja allkirjastamine, küsimustiku täitmine), siis on tõenäoline, et osa ATH juhtudest biopangaga ei liitu. Kolmandaks, populatsioonipõhise valimiga uuringud võivad olla kallutatud, kuna uuringutes osalevad pigem terviseteadlikumad ning kõrgema haridustasemega inimesed (Chien et al., 2019; Larsson, 2021).

Saadud tulemused viitavad, et kuigi meestel diagnoositakse ATH-d sagedamini, on meeste ja naiste geneetiline eelsoodumus ATH kujunemiseks sarnane. See on oluline teadmine kõigile spetsialistidele, kes puutuvad kokku ATH hindamise ja diagnoosimisega, kuna naistel on ATH sageli aladiagnoositud või seostatud sümptome mõne muu häirega. Küsimusele, miks esineb ATH diagnoosimisel soolisi erinevusi, tuleks Eesti valimi põhjal uurida ATH alatüüpide seost ATH geneetilise riski ja alatüüpide vahel, samuti uurida ka depressiooni ja/või ärevushäire diagnoosi seost ATH geneetilise riskiga.

Kokkuvõttes leiti uurimistöös, et meestel diagnoositakse ATH-d naistest nooremas vanuses ja sagedamini nii lapse-kui ka täiskasvanueas. Seejuures leiti, et ATH diagnoosiga isikute vahel ei ole soolisi erinevusi geneetilises eelsoodumuses ning ATH PRS ennustab ATH-d meestel ja naistel sarnaselt. Küll aga on geneetiline risk suurem kontrollgrupi naistel, mis viitab sellele, et nende seas võib olla diagnoosimata ATH-ga naised ning naistel on ATH tõenäoliselt aladiagnoositud. Võib oletada, et naiste ATH sümptomaatika ei ole nii väljendunud kui meestel või seostatakse avaldunud sümptome mõne muu häirega. ATH on seotud ka madalama haridustasemega nii meeste kui naiste seas, kuid meeste osakaal antud tulemuste põhjal oli suurem.

Tänuõnad

Soovin väga tänada oma juhendajaid Elis Haani ja Kelli Lehtot mõistva suhtumise ning abivalmi ja toetava juhendamise eest.

Kasutatud kirjandus

- American Psychiatric Association. (Toim). (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (5th ed). American Psychiatric Association.
- Arnold, L. E., Hodgkins, P., Kahle, J., Madhoo, M., & Kewley, G. (2020). Long-Term Outcomes of ADHD: Academic Achievement and Performance. *Journal of Attention Disorders, 24*(1), 73–85. <https://doi.org/10.1177/1087054714566076>
- Biederman, J., Faraone, S. V., Monuteaux, M. C., Bober, M., & Cadogen, E. (2004). Gender effects on Attention-Deficit/Hyperactivity disorder in adults, revisited. *Biological Psychiatry, 55*(7), 692–700. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.12.003>
- Chien, S.-Y., Chuang, M.-C., Chen, I.-P., & Yu, P. H. (2019). Primary Drivers of Willingness to Continue to Participate in Community-Based Health Screening for Chronic Diseases. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 16*(9), 1645. <https://doi.org/10.3390/ijerph16091645>
- 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), Article 2. <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), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0269-7>
- DuPaul, G. J., Franklin, M. K., Pollack, B. L., Stack, K. S., Jaffe, A. R., Gormley, M. J., Anastopoulos, A. D., & Weyandt, L. L. (2018). Predictors and Trajectories of Educational Functioning in College Students with and without Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Postsecondary Education and Disability, 31*(2), 161–178.
- DuPaul, G. J., Gormley, M. J., Anastopoulos, A. D., Weyandt, L. L., Labban, J., Sass, A. J., Busch, C. Z., Franklin, M. K., & Postler, K. B. (2021). Academic Trajectories of

- College Students with and without ADHD: Predictors of Four-Year Outcomes. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 50(6), 828–843.
<https://doi.org/10.1080/15374416.2020.1867990>
- 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), Article 4. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0070-0>
- 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. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1313–1323.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.024>
- 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., ... Kessler, R. C. (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>
- 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>
- Fredriksen, M., Dahl, A. A., Martinsen, E. W., Klungsoyr, O., Faraone, S. V., & Peleikis, D. E. (2014). Childhood and persistent ADHD symptoms associated with educational failure and long-term occupational disability in adult ADHD. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 6(2), 87–99. <https://doi.org/10.1007/s12402-014-0126-1>
- 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), 1776. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09718-5>
- Gottschalk, M. G., & Domschke, K. (2017). Genetics of generalized anxiety disorder and related traits. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 19(2), 159–168.
- Haan, E., Krebs, K., Võsa, U., Brikell, I., Larsson, H., Team, E. B. R., & Lehto, K. (2022). *Associations between attention-deficit hyperactivity disorder genetic liability and*

- ICD-10 medical conditions in adults: Utilizing electronic health records in a Phenome-Wide Association Study* (lk 2022.11.28.22282824). medRxiv.
<https://doi.org/10.1101/2022.11.28.22282824>
- Hamshere, M. L., Langley, K., Martin, J., Agha, S. S., Stergiakouli, E., Anney, R. J. L., Buitelaar, J., Faraone, S. V., Lesch, K.-P., Neale, B. M., Franke, B., Sonuga-Barke, E., Asherson, P., Merwood, A., Kuntsi, J., Medland, S. E., Ripke, S., Steinhausen, H.-C., Freitag, C., ... Thapar, A. (2013). High Loading of Polygenic Risk for ADHD in Children With Comorbid Aggression. *The American Journal of Psychiatry*, *170*(8), 909–916. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12081129>
- Henning, C., Summerfeldt, L. J., & Parker, J. D. A. (2022). ADHD and Academic Success in University Students: The Important Role of Impaired Attention. *Journal of Attention Disorders*, *26*(6), 893–901. <https://doi.org/10.1177/10870547211036758>
- Kendall, K. M., Assche, E. V., Andlauer, T. F. M., Choi, K. W., Luykx, J. J., Schulte, E. C., & Lu, Y. (2021). The genetic basis of major depression. *Psychological Medicine*, *51*(13), 2217–2230. <https://doi.org/10.1017/S0033291721000441>
- Kessler, R. C., Adler, L., Barkley, R., Biederman, J., Conners, C. K., Demler, O., Faraone, S. V., Greenhill, L. L., Howes, M. J., Secnik, K., Spencer, T., Ustun, T. B., Walters, E. E., & Zaslavsky, A. M. (2006). The Prevalence and Correlates of Adult ADHD in the United States: Results From the National Comorbidity Survey Replication. *American Journal of Psychiatry*, *163*(4), 716–723. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.4.716>
- Larsson, H. (2021). The importance of selection bias in prospective birth cohort studies. *JCPP Advances*, *1*(3), e12043. <https://doi.org/10.1002/jcv2.12043>
- Lawrence, D., Houghton, S., Dawson, V., Sawyer, M., & Carroll, A. (2021). Trajectories of academic achievement for students with attention-deficit/hyperactivity disorder. *British Journal of Educational Psychology*, *91*(2), e12392. <https://doi.org/10.1111/bjep.12392>
- Leitsalu, L., Haller, T., Esko, T., Tammesoo, M.-L., Alavere, H., Snieder, H., Perola, M., Ng, P. C., Mägi, R., Milani, L., Fischer, K., & Metspalu, A. (2015). Cohort Profile: Estonian Biobank of the Estonian Genome Center, University of Tartu. *International Journal of Epidemiology*, *44*(4), 1137–1147. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt268>
- Leppert, B., Millard, L. A. C., Riglin, L., Davey Smith, G., Thapar, A., Tilling, K., Walton, E., & Stergiakouli, E. (2020). A cross-disorder PRS-pheWAS of 5 major psychiatric disorders in UK Biobank. *PLOS Genetics*, *16*(5), e1008185. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008185>

- Lewis, C. M., & Vassos, E. (2020). Polygenic risk scores: From research tools to clinical instruments. *Genome Medicine, 12*(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s13073-020-00742-5>
- Li, T., Mota, N. R., Galesloot, T. E., Bralten, J., Buitelaar, J. K., IntHout, J., AriasVasquez, A., & Franke, B. (2019). ADHD symptoms in the adult general population are associated with factors linked to ADHD in adult patients. *European Neuropsychopharmacology, 29*(10), 1117–1126. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.07.136>
- Martin, J., Hamshere, M. L., Stergiakouli, E., O'Donovan, M. C., & Thapar, A. (2014). Genetic Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Contributes to Neurodevelopmental Traits in the General Population. *Biological Psychiatry, 76*(8), 664–671. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.02.013>
- Martin, J., Taylor, M. J., Rydell, M., Riglin, L., Eyre, O., Lu, Y., Lundström, S., Larsson, H., Thapar, A., & Lichtenstein, P. (2018). Sex-specific manifestation of genetic risk for attention deficit hyperactivity disorder in the general population. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 59*(8), 908–916. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12874>
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *American Journal of Psychiatry, 164*(6), 942–948. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.942>
- 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), 904–909. <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), 27250. <https://doi.org/10.4088/PCC.13r01596>
- Rhee, S. H., & Waldman, I. D. (2004). Etiology of sex differences in the prevalence of ADHD: An examination of inattention and hyperactivity–impulsivity. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 127B*(1), 60–64. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20131>
- Sedgwick-Müller, J. A., Müller-Sedgwick, U., Adamou, M., Catani, M., Champ, R., Gudjónsson, G., Hank, D., Pitts, M., Young, S., & Asherson, P. (2022). University students with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A consensus statement from the UK Adult ADHD Network (UKAAN). *BMC Psychiatry, 22*(1), 292.

<https://doi.org/10.1186/s12888-022-03898-z>

Song, P., Zha, M., Yang, Q., Zhang, Y., Li, X., & Rudan, I. (2021). The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis.

Journal of Global Health, 11, 04009. <https://doi.org/10.7189/jogh.11.04009>

Tak, Y. G., & Farnham, P. J. (2015). Making sense of GWAS: Using epigenomics and genome engineering to understand the functional relevance of SNPs in non-coding regions of the human genome. *Epigenetics & Chromatin, 8*(1), 57.

<https://doi.org/10.1186/s13072-015-0050-4>

Uffelmann, E., Huang, Q. Q., Munung, N. S., de Vries, J., Okada, Y., Martin, A. R., Martin, H. C., Lappalainen, T., & Posthuma, D. (2021). Genome-wide association studies.

Nature Reviews Methods Primers, 1(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>

World Health Organization. (2019). Rahvusvaheline Haiguste Klassifikatsioon-10.

Hüperkineetilised häired.

World Health Organization. (2022). International Classification of Diseases-11. Attention

deficit hyperactivity disorder. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f821852937>

Käesolevaga kinnitan, et olen korrekselt 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.

Marilis Lauk