

TARTU ÜLIKOOL  
LOODUS- JA TÄPPISTEADUSTE VALDKOND  
MATEMAATIKA JA STATISTIKA INSTITUUT

Hannabeth Hansen

**Aktiivsus- ja tähelepanuhäire geneetilise  
eelsoodumuse seosed diagnooside kasvu ja  
sotsiaal-demograafiliste tunnustega**

Matemaatiline statistika

Bakalaureusetöö (9 EAP)

Juhendajad: PhD Katri Pärna

PhD Kelli Lehto

MSc Anastassia Kolde

TARTU 2026

# AKTIIVSUS- JA TÄHELEPANUHÄIRE GENEETILISE EELSOODUMUSE SEOSD DIAGNOOSIDE KASVU JA SOTSIAAL-DEMOGRAAFILISTE TUNNUSTEGA

Bakalaureusetöö

Hannabeth Hansen

## Lühikokkuvõte

Aktiivsus- ja tähelepanuhäire (ATH) diagnooside arv on Eestis alates 2021. aastast märgatavalt kasvanud, eriti täiskasvanute ja naiste seas. Käesoleva bakalaureusetöö eesmärk on uurida, kas ATH geneetiline eelsoodumus, väljendatuna standardiseeritud polügeense riskiskoorina (sPRS), erineb diagnoosiaasta, diagnoosiaegse vanuse, soo ja haridustaseme lõikes. Töö põhineb Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu andmestikul, kuhu kuulub 3138 ATH diagnoosiga geenidoonorit.

Diagnoositud isikute seas hinnatakse mitmese lineaarse regressioonimudeliga sPRS-i seoseid diagnoosiaasta, diagnoosiaegse vanuse, soo ja haridustasemega. Analüüsi käigus ilmnis, et kuna andmestikus puudub info pärast 2021. aastat alaealisena diagnoosi saanute kohta, siis tuleb nad mudelitest välja jätta.

Analüüs näitas, et pärast 2021. aastat kasvas täiskasvanuna diagnoosi saanud isikute seas naiste ja kõrgharidusega inimeste osakaal. Regressioonimudelites ei olnud diagnoosiaasta ega diagnoosiaegne vanus statistiliselt olulises seoses sPRS-iga. Küll aga oli madalam haridustase seotud kõrgema sPRS-iga ning naistel oli keskmiselt kõrgem sPRS kui meestel.

Kirjeldavas analüüsis võrreldakse alaealisena diagnoosi saanud täiskasvanuna diagnoosi saanutega enne 2021. aastat, kui andmestikus alaealisena diagnoosi saanud esines. Analüüs näitas, et alaealisena diagnoosi saanutel on

keskmiselt kõrgem sPRS kui täiskasvanuna diagnoosi saanutel.

Tulemused viitasid sellele, et diagnooside arvu kasv ei peegeldu käesolevas andmestikus selge sõltumatu ajatrendina ATH sPRS-is. Pigem võib diagnooside kasv olla seotud sellega, et viimastel aastatel jõuavad diagnoosini varasemast erineva sotsiaal-demograafilise profiiliga inimesed nagu näiteks naised, kellel jäi diagnoos alaealisena saamata, kuna naiste puhul on ATH sümptomeid raskem märgata.

Töö arutleb erinevate piirangute üle nagu näiteks, et geenivaramu ei ole kogu Eesti rahvastiku juhuvalim ja sPRS ei ole kliiniline diagnoosivahend, mistõttu tuleb tulemusi tõlgendada ettevaatlikult.

Töö toetab vajadust uurida lähemalt ATH diagnooside arvu kasvu tegelikke põhjuseid.

**CERCS teaduseriala:** P160 Statistika, operatsioonianalüüs, programmeerimine, finants- ja kindlustusmatemaatika.

**Märksõnad:** aktiivsus- ja tähelepanuhäire, polügeenne riskiskoor, geenivaramu

**ASSOCIATIONS OF GENETIC PREDISPOSITION TO  
ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER WITH  
THE GROWTH IN DIAGNOSES AND  
SOCIO-DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS**

Bachelor thesis

Hannabeth Hansen

**Abstract**

The number of diagnoses of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) has increased in Estonia since 2021, particularly among adults and women.

The aim of this bachelor thesis is to examine whether genetic liability to ADHD, measured using a standardized polygenic risk score (sPRS), varies by year of diagnosis, age at diagnosis, sex and level of education. The study is based on data from the University of Tartu Estonian Biobank, which includes 3138 gene donors diagnosed with ADHD.

Among diagnosed individuals, associations between sPRS and year of diagnosis, age at diagnosis, sex, and education level are assessed using a multiple linear regression model. During the analysis, it became apparent that the dataset lacks information on individuals diagnosed as minors after 2021. Therefore, those diagnosed as minors were excluded from the models.

The analysis showed that after 2021, the proportion of women and individuals with higher education increased among those diagnosed in adulthood. In the regression models, neither year of diagnosis nor age at diagnosis were statistically significantly associated with sPRS. However, lower education level was associated with higher sPRS, and women had, on average, higher sPRS than men.

Descriptive analysis indicated that before 2021, individuals diagnosed as minors had, on average, higher sPRS than those diagnosed in adulthood.

The results suggest that the increase in diagnoses is not reflected in this dataset as a clear independent time trend in the ADHD polygenic risk score. Rather, the rise in diagnoses may be related to the fact that in recent years, individuals with different socio-demographic profiles, such as women who were not diagnosed in childhood, because their symptoms are harder to detect, are increasingly receiving diagnoses.

The thesis also discusses several limitations, such as the fact that the biobank is not a random sample of the entire Estonian population and that sPRS is

not a clinical diagnostic tool. Therefore, the results should be interpreted with caution.

The study supports the need for further research into the underlying causes of the increase in ADHD diagnoses.

**CERCS research specialisation:** P160 Statistics, operations research, programming, financial and actuarial mathematics.

**Key Words:** ADHD, GWAS, polygenic risk score, Estonian Biobank

# Sisukord

<b>Sissejuhatus</b>	<b>8</b>
<b>1 Metoodika</b>	<b>11</b>
1.1 Lineaarse regressioonimudeli kuju . . . . .	11
1.2 Lineaarse regressioonimudeli eeldused . . . . .	12
1.3 Multikollineaarsus ja variatsioon-inflatsiooni faktor . . . . .	13
1.4 Seoste hindamine lineaarse regressioonimudeli korral . . . . .	15
<b>2 Eesti geenivaramu</b>	<b>17</b>
<b>3 Aktiivsus- ja tähelepanuhäire</b>	<b>18</b>
<b>4 Genoomiülene seoseuuring</b>	<b>22</b>
4.1 Polügeenne riskiskoor . . . . .	22
4.2 Standardiseeritud polügeenne riskiskoor . . . . .	23
4.3 Peakomponendid (PC1-PC3) . . . . .	23
<b>5 Kirjeldav statistika</b>	<b>25</b>
5.1 sPRS hariduse, soo, vanuse- ning diagnoosi aastagruppide (enne/pärast 2021. aastat) lõikes EGV andmetel . . . . .	27
5.2 ATH diagnooside trend diagnoosiaasta ja diagnoosiaegse vanuse lõikes EGV-s . . . . .	29
5.3 Võrdlev ATH diagnooside trend EGV-s ja kogu Eesti populatsioonis . . . . .	30

<b>6 Analüüs</b>	<b>35</b>
6.1 Multikollineaarsus vanuse ja aasta vahel . . . . .	38
6.2 Koosmõjud . . . . .	39
6.3 Lineaarse regressiooni mudeli eelduste kontroll ja sobivus and- metega . . . . .	41
<b>Kokkuvõte</b>	<b>42</b>
<b>Kasutatud allikad</b>	<b>45</b>
<b>Lisa 1. Mudelite jääkide kontrolli joonised</b>	<b>50</b>
<b>Lisa 2. Mudelite headuse näitajad</b>	<b>53</b>

## Töös kasutatud lühendid

GWAS	genoomiülene assotsiatsiooniuring (ingl. k. genome-wide association study)
PRS	polügeenne riskiskoor (ingl. k. polygenic risk score)
sPRS	standardiseeritud PRS (ingl. k. standardized polygenic risk score)
SNP	ühenukleotiidne polümorfism (ingl. k. single nucleotide polymorphism)
TÜ EGV	Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu (ingl. k. Estonian Biobank)
TAI	Tervise Arengu Instituut (ingl. k. National Institute for Health Development)
ERR	Eesti Rahvusringhääling (ingl. k. Estonian Public Broadcasting)
TSS	koguhajuvus (ingl. k. Total Sum of Squares)
RSS	jääkhajuvus (ingl. k. Residual Sum of Squares)
ESS	seletatud hajuvus (ingl. k. Explained Sum of Squares)
PCA	peakomponentide analüüs (ingl. k. principal component analysis)
PC1	esimene peakomponent (ingl. k. first principal component)
PC2	teine peakomponent (ingl. k. second principal component)
PC3	kolmas peakomponent (ingl. k. third principal component)

## Sissejuhatus

Aktiivsus- ja tähelepanuhäire F90.0 (edaspidi ATH) on hüperkineetiline häire, mis tekib alati lapse varasel arenguperioodil. Selle sümptomid esinevad tavaliselt varajases lapseas, korduvalt, erinevates situatsioonides ja keskkondades. Olulisemateks sümptomiteks on üliaktiivsus-impulsiivsus ja/või puudulik tähelepanuvõime. Igapäevaelus võib ATH avalduda näiteks hajameelsuse, unustamise, raskustega organiseerimisel, ettevaatamatuse, kannatamatuse, nihelemise, vahele rääkimise või tugeva emotsionaalse reageerimisena. [1]

Tervise Arengu Instituudi andmetel on Eestis alates 2021. aastast ATH (F90) diagnooside arv märgatavalt kasvanud. [2] ATH diagnooside tõusutrendi on nähtud ka mujal maailmas. Sel võib olla mitmeid põhjuseid, näiteks inimeste teadlikkuse kasv, diagnoosikriteeriumite laienemine või keskkonnategurite suurenenud mõju. Kindel põhjus sellele veel puudub. [3]

Tänu meediale oskab üha enam inimesi oma toimetulekuraskusi seostada ATH-ga. Paljud, kellel jäi ATH lapsepõlves diagnoosimata, lähevad diagnoosima nüüd hiljem, täiskasvanueas. Nii lasteaia- kui ka kooliõpetajad oskavad paremini märgata ATH-ga õpilasi ja neid eriarstile suunata. Erilist tähelepanu saavad viimasel ajal just naised, kelle sümptom on enamasti tähelepanematus, mida on raskem märgata. [3]

Piirid ATH ja teiste psüühika- ning käitumishäirete vahel on hägused. Seda eriti täiskasvanueas, kus võib rohkem kaasuvaid komorbiidsusi olla kui noorukieas. Näiteks võivad esineda tähelepanematus ja hüperaktiivsus ka meeleoluhäirete puhul nagu depressioon või ärevushäire. [1] Lisaks võivad ATH sümptomid esineda igal inimesel, aga see ei võrdu kohe ATH diagnoosiga. Kui diagnoosimisel alaealisena võidakse võtta ühendust koolitöötajatega,

küsitleda pereliikmeid, siis täiskasvanueas lähtutakse põhiliselt inimese enda ütlustest, mis ei ole alati usaldusväärsed. [4] On tõendeid sellest, et diagnoosimise lävendid on nõrgenenud. Üha enam antakse diagnoose kergema ATH vormiga inimestele ehk inimestele, kelle geneetiline eelsoodumus pole nii suur. [5] See võib ka tähendada, et antakse valediagnoose. Probleem on nii ATH valediagnoos kui ka ATH diagnoosimata jätmine, sest seda on teistest vaimsetest häiretest raske eristada.

Tänapäevane keskkond on ülestimuleeriv. Meie kaaslaseks igal sammul on nutitelefon. Eredad ekraanid valguvad nii linnatänavatel kui ka inimeste kodudes. Selle virrvarri sees seab ühiskond inimestele kõrged ootused nii haridustee käimisel kui ka isiklike huvidega tegelemisel. Peale geneetilise eelsoodumuse on ka keskkonnal oluline roll vaimsete eripärade esilekutsumisel, mis võib nende esinemissagedust tõsta. Kuid samas võib keskkond tekitada olukordi, kus ka ilma ATH-ta inimene käitub justkui tal oleks ATH. [6]

Kaksiku- ja perekonnauuringute põhjal hinnatakse ATH pärilikkuseks ligikaudu 74%. See tähendab, et 74% ATH varieeruvusest populatsioonis seletavad geneetilised erinevused. 26% erinevusest võivad olla tingitud muudest teguritest, näiteks keskkonnast, arengulistest teguritest, juhusest või geenikeskkonna koosmõjudest. Kuna ATH-ga on seotud paljud geenivariandid, mil kõigil on väike mõju, siis selleks, et nende mõju summeerida, on välja töötatud polügeenne riskiskoor (PRS). PRS näitab indiviidi suhtelist geneetilist eelsoodumust võrreldes teiste sama populatsiooni inimestega. [7] Siiski ei ole ATH PRS kliiniline diagnoosivahend. Kõrge PRS ei kinnita diagnoosi ja madal PRS ei välista seda.

Samal ajal kui diagnooside arv kasvab, PRS-id langevad. Hiljutine uuring Taanis näitas, et hilisemate diagnooside korral on ATH standardiseeritud PRS (sPRS) madalam ( $\beta \approx -0,06$  standardhälvet 10 aasta kohta), mis

viitab diagnoosikriteeriumite laienemisele. [5] See leid rõhutab vajadust uu-rida sPRS-i seoseid erinevate sotsiaal-demograafiliste tunnustega.

Antud bakalaureusetöö peamine eesmärk on analüüsida ATH sPRS-i seo-seid diagnoosiaegse vanuse, diagnoosiaasta, haridustaseme ja sooga TÜ Ees-ti geenivaramu (edaspidi EGV) andmetel. Täpsemad alaeesmärgid: 1) välja selgitada, kas aktiivsus- ja tähelepanuhäire sPRS erineb sõltuvalt soost ja haridustasemest; 2) välja selgitada, kas diagnoosiaastal ja diagnoosiaegsel vanusel on ATH sPRS-iga seos. Töö arutleb ka, kuidas tulemused suhestu-vad rahvusvaheliste uuringutega ja diagnooside kasvu võimalike põhjustega. Diagnoosisaajate sPRS-i muutus ajas viitab diagnoosikriteeriumite laiene-misele ja sPRS-i samaks jäämine teadlikkuse kasvule ning ATH diagnoosi-mise teenuse paremale kättesaadavusele.

Töö esimeses osas kirjeldatakse kasutatud metoodikat, seejärel tuuakse tausta-infot EGV, ATH ja genoomiülese seoseuuringu (GWAS-i) kohta. Edasi kirjel-datakse andmeid ja trende, tuuakse EGV andmete võrdlus Tervise Arengu Insituudi (TAI) avalikult kättesaadavate andmetega. Seejärel modelleeri-takse seoseid sPRS-i ja sotsiaal-demograafiliste tunnuste vahel ning arutle-takse tulemuste üle. Viimaks esitatakse kokkuvõte.

Bakalaureusetöö praktiline osa on läbi viidud statistikatarkvara R versioo-ni 4.3.2 abil. Töö on vormistatud tekstitöötlusprogrammiga L<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X. Töös on kasutatud EGV andmeid, mille seast oli neuropsühhiaatrilise genoomika töö-rühma poolt välja selekteeritud inividid, kel on diagnoositud ATH. Andmed on kogutud nelja andmeallika põhjal (Tervise infosüsteem, Tervisekassa, Tar-tu Ülikooli Kliinikum, Põhja-Eesti Regionaalhaigla). EGV andmed on saadud Eesti bioetika ja inimuuringute nõukogu otsusega nr 1.1-12/2526.

# 1 Metoodika

Metoodika peatükk põhineb raamatul „Applied Linear Statistical Models“.

[8] Analüüsi keskmes on mitme seletava tunnusega lineaarne regressioonimudel, mis võimaldab hinnata pideva arvulise sõltuva tunnuse seost omavahel sõltumatute seletavate tunnustega. Seletavad tunnused võivad olla nii arvulised kui ka kategoorilised. Kategooriliste seletavate tunnuste puhul kasutatakse dummy-muutujaid ehk binaarseid või ühe kategooria võrdlusmuutujate kujul esitatavaid muutujaid. Mitme seletava tunnusega lineaarne regressioonimudel on võimeline ka modelleerima seletavate tunnuste koosmõjusid. Koosmõjude lisamine mudelisse aitab mõista keerulisemaid sõltuvussuhteid.

## 1.1 Lineaarse regressioonimudeli kuju

Klassikalise mitme seletava tunnusega lineaarse regressiooni korral kirjutatakse mudel kujul

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_p x_{pi} + \varepsilon_i, \quad (1)$$

kus  $\beta_0$  on vabaliige,  $\beta_1, \dots, \beta_p$  on seletavate tunnuste kordajad ning  $\varepsilon_i$  on juhuslik viga. Kui mudelisse võetakse ka kõik (võib võtta ka osad) paaris-koosmõjud, on mudeli kuju kompaktselt

$$y_i = \beta_0 + \sum_{j=1}^p \beta_j x_{ji} + \sum_{j=1}^{p-1} \sum_{k=j+1}^p \beta_{jk} (x_{ji} \times x_{ki}) + \varepsilon_i. \quad (2)$$

Sama mudeli saab lahti kirjutada järgmiselt:

$$\begin{aligned} y_i = & \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \cdots + \beta_p x_{pi} \\ & + \beta_{12} (x_{1i} \times x_{2i}) + \beta_{13} (x_{1i} \times x_{3i}) + \cdots + \beta_{1p} (x_{1i} \times x_{pi}) \\ & + \beta_{23} (x_{2i} \times x_{3i}) + \cdots + \beta_{2p} (x_{2i} \times x_{pi}) \\ & + \cdots + \beta_{(p-1)p} (x_{(p-1)i} \times x_{pi}) + \varepsilon_i. \end{aligned} \tag{3}$$

Paariskoosmõjudega mudelisse lisandusid täiendavad seletavad tunnused, mis esindavad kahe sõltumatu seletava tunnuse korrutisi. Koosmõjutunnus  $x_{ji} \times x_{ki}$  tähistab kahe seletava tunnuse  $x_j$  ja  $x_k$  korrutist vaatluse  $i$  korral ning kordaja  $\beta_{jk}$  näitab, kuidas ühe seletava tunnuse mõju sõltuvale tunnusele sõltub teise seletava tunnuse tasemest. Sarnaselt on võimalik vaadata koosmõjusid ka rohkem kui kahe seletava tunnuse vahel.

Parameetrid  $\beta$  hinnatakse vähimruutude meetodiga. Vähimruutude meetodi korral leitakse mudeli sellised parameetrid, et vaadeldud ja mudeli poolt ennustatud väärtuste erinevuste ruutude summa oleks minimaalne.

## 1.2 Lineaarse regressioonimudeli eeldused

Lineaarse regressioonimudeli peamised eeldused on seose lineaarsus, jääkide keskväertus null, vaatluste sõltumatus, jääkide ühtlane hajuvus (homoskedastilisus), jääkide ligikaudne normaaljaotus ning seletavate tunnuste vahel ei tohi esineda multikollineaarsust. Multikollineaarsuse korral ei ole regressioonikordajaid võimalik üheselt hinnata. Tugev korrelatsioon seletavate tunnuste vahel ei muuda mudelit tingimata kehtetuks, kuid võib muuta kordajate hinnangud ebastabiilseks ja raskendada nende tõlgendamist.

Mudelite eeldusi saab hinnata jääkide graafikute abil. Graafiku põhjal hin-

natakse peamiselt nelja aspekti:

- Lineaarsus - jäägid peaksid paiknema juhuslikult nulli ümber. Kui punktid moodustavad kõvera mustri, võib see viidata sellele, et seos ei ole lineaarne.
- Homoskedastilisus - jääkide hajuvus peaks olema kogu telje ulatuses ligikaudu ühesugune. Kui hajuvus suureneb või väheneb, võib tegemist olla heteroskedastilisusega.
- Erindid - üksikud punktid, mis erinevad teistest selgelt, võivad viidata erinditele.
- Normaaljaotus - jääkide ligikaudset normaaljaotust hinnatakse Q-Q-graafiku abil. Kui punktid paiknevad ligikaudu sirgjoonel, võib eeldada, et jääkide jaotus on normaaljaotusele lähedane.

Erindid on olulised, sest need võivad mõjutada regressioonimudeli parameetrite hinnanguid, standardvigu ja statistilisi järeldusi ebaproportsionaalselt palju. Lisaks võivad erindid viidata nii andmevigadele kui ka sisuliselt olulistele erijuhtudele.

### **1.3 Multikollineaarsus ja variatsioon-inflatsiooni faktor**

Mitme seletava tunnusega regressiooni puhul võib seletavate tunnuste vaheline tugev korrelatsioon põhjustada parameetrite ebastabiilsust ja standardvigade suurenemist. Seda nähtust nimetatakse multikollineaarsuseks. Selle tuvastamiseks kasutatakse variatsioon-inflatsiooni faktorit (VIF). VIF arvutatakse iga seletava tunnuse  $x_j$  jaoks eraldi, modelleerides seda ülejäänud

seletavate tunnuste abil kujul

$$x_j = \beta_0 + \sum_{i \neq j} \beta_i x_i + \varepsilon_j \quad (4)$$

ja kasutades saadud determinatsioonikordajat  $R_j^2$ , mis näitab, kui suure osa sõltuva tunnuse varieeruvusest seletab modelleeritud regressioonimudel. Determinatsioonikordaja valem on

$$R_j^2 = 1 - \frac{\text{RSS}}{\text{TSS}} = \frac{\text{ESS}}{\text{TSS}}, \quad (5)$$

kus TSS on sõltuva tunnuse hälvete ruutude summa (varieeruvuse mõõt) andmetes, ESS on mudeliga saadud väärtuse hälvete ruutude summa, RSS on mudeliga saadud ja tegeliku väärtuse vahe ruutude summa. Vastavad valemid lineaarse regressioonimudeli korral, kui  $y$  on sõltuv tunnus,  $\bar{y}$  selle keskmine,  $\hat{y}$  mudeliga saadud hinnang ja  $i$  tähistab vaatlust on kujul

$$TSS = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2, \quad ESS = \sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - \bar{y})^2, \quad RSS = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2.$$

VIF valem on:

$$\text{VIF}_j = \frac{1}{1 - R_j^2}. \quad (6)$$

Kui  $R_j^2$  on suur (näiteks  $R_j^2 = 0.9$ ), siis  $\text{VIF}_j$  on suur ja näitab, et seletav tunnus  $x_j$  on teiste seletavate tunnuste lineaarne kombinatsioon. Üldise rusikareeglina peetakse  $\text{VIF} \geq 10$  piiri problemaatiliseks. Problemaatiline väärtus viitab sellele, et esineb multikollineaarsus, mis võib vähimruutude meetodi hinnanguid liigselt mõjutada. Seega võib vastav tunnus olla üleliigne ning tuleks kaaluda selle eemaldamist.

## 1.4 Seoste hindamine lineaarse regressioonimudeli korral

Sõltuva tunnuse ja seletavate tunnuste vaheliste seoste statistilist olulisust hinnatakse hüpoteeside testimise teel. Iga seletava tunnuse regressioonikordaja  $\beta_j$  jaoks püstitatakse nullhüpotees ja alternatiivne hüpotees kujul:

$$H_0 : \beta_j = 0 \quad \text{vs.} \quad H_1 : \beta_j \neq 0.$$

Nullhüpotees  $H_0$  eeldab, et vastava seletava tunnuse ja sõltuva tunnuse vahel puudub statistiliselt oluline lineaarne seos, mistõttu on tunnuse regressioonikordaja mudelis null. Otsuse langetamisel tuginetakse etteantud olulisusnivoole  $\alpha$ , mis määrab maksimaalse lubatud I liiki vea tõenäosuse. Teisisõnu on  $\alpha$  tõenäosus lükata ümber nullhüpotees ja võtta vastu alternatiivne hüpotees (seos eksisteerib), kuigi tegelikult nullhüpotees kehtib (seost ei eksisteeri). Praktikas on tavapärase valida olulisusnivooks  $\alpha = 0,05$ . Hüpoteeside testimiseks kasutatavad statistilised meetodid sõltuvad seletava tunnuse tüübist. Pidevate tunnuste korral rakendatakse t-testi, mille abil arvutatakse iga regressioonikordaja jaoks vastav p-väärtus. Kui p-väärtus on olulisusnivoost väiksem ( $p < \alpha$ ), lükatakse nullhüpotees ümber ja võetakse vastu alternatiivne hüpotees, et seletava ja sõltuva tunnuse vahel on statistiliselt oluline seos. Kategooriliste tunnuste mudelisse kaasamisel valitakse üks tunnuse tasemetest baastasemeks ning t-testiga hinnatakse iga ülejäänud taseme erinevust valitud baastasemest. Kogu mudeli olulisust või kategoorilise tunnuse üldist olulisust (kas tunnus tervikuna on mudelis oluline) kontrollitakse grupiüleste testidega, näiteks F-testiga. See testib nullhüpoteesi, et kõik antud tunnusega seotud regressioonikordajad on nullid. Alternatiivseks hüpoteesiks on, et vähemalt üks regressioonikordaja erineb nullist. Seoste statistilise olulisuse

hindamine võimaldab tuvastada, millised tunnused on relevantset ja millised mitte. Ebaoluliste tunnuste väljajätmine aitab mudelit lihtsustada, parandades seeläbi selle interpreteeritavust ja mudeli stabiilsust uutel andmetel. Siiski ei ole statistiliselt ebaoluliste tunnuste eemaldamine alati põhjendatud. Mõnikord võivad need tunnused sisaldada täiendavat lisainfot või aidata leevendada müra mõju. Seda eriti andmete puhul, mida iseloomustab suurem varieeruvus või erindite esinemine. Teadusliku taustaga mudelites on metodoloogiliselt oluline hoida mudelis ka neid muutujaid, mille uurimiseks esialgne hüpotees püstitati, sõltumata sellest, kas valimi andmete põhjal saavutati statistiline olulisus. See kehtib eriti juhul, kui varasemate uuringute põhjal on teada, et seos tegelikult eksisteerib, ning valimipõhine ebaolulisus võib olla tingitud juhuslikkusest või liiga väikesest valimimahust. Lisaks toetab muutujate säilitamist vajadus tagada tulemuste võrreldavus teiste uuringutega. Seetõttu on otstarbekas kasutada samu kontrolltunnuseid ka siis, kui need konkreetses valimis statistiliselt oluliseks ei osutu.

## 2 Eesti geenivaramu

EGV on asutatud 1999. aastal ja kuulub maailma suurimate biopankade hulka. EGV eesmärk on koguda ja rakendada Eesti elanike terviseandmeid teaduslikuks uurimistööks ning meditsiini edendamiseks.

Tänaseks on geenivaramuga liitunud üle 200 000 inimese ehk pea 20% Eesti täiskasvanud elanikkonnast. Geenivaramuga saavad liituda ainult täiskasvanud, kuid nende terviseandmed lingitakse riiklike terviseregistritega, mis võimaldavad näha tervise ajalugu ja andmeid pidevalt värskendada. Osalejad annavad vereproovi ning allkirjastavad nõusoleku andmete jagamiseks oma elustiili, hariduse, haigus- ja raviloo kohta. Analüüsid näitavad, et osalejad on keskmisest haritumad ja naised on veidi rohkem, mis viitab võimalikule kallutatusele.

Esimesel liitumislainel toimus geenidoonorite värbamine peamiselt perearstide ja värbamispunktide kaudu. 2015. aastaks oli EGV-ga liitunud 52 000. Teisel liitumislainel aastatel 2018 ja 2019 toimusid laiaulatuslikud meediakampaaniad. Värbamine oli lihtsam tänu Eesti digilahendustele (digiallkirjad ja veebiküsitlused) ning vereproove sai anda endale lähimas tervishoiuasutuses või apteegis. Meediakampaaniate tulemusena värvati 150 000 uut geenidoonorit. Osalejatele on tehtud lisaküsitlusi ja võetud täiendavaid proove.

[9]

### 3 Aktiivsus- ja tähelepanuhäire

ATH-le iseloomulikud vaimsed funktsioonid on seotud otsmikusagara ehk prefrontaalse korteksiga. Prefrontaalne korteks osaleb tähelepanu juhtimises, töömälu kasutamises, planeerimises ja enesekontrollis. Seetõttu võib ATH-ga inimesel olla keskmisest raskem keskenduda olukorras, kus ümbruses on palju kõrvalisi ärritajaid, näiteks müra, sosistamist või muud tegevust. Uuringud viitavad sellele, et ATH korral on prefrontaalse korteksi töö passiivsem tavapärasest, mis aitab seletada nii tähelepanu hajumist kui ka impulsiivset käitumist. [10, 11]

ATH on tugevalt pärilik. Kaksiku- ja perekonnauuringute põhjal on selle pärilikkus hinnanguliselt umbes 60 – 70%. Samas ei põhjusta ATH-d üks kindel geen, vaid tegemist on polügeense häirega, mille kujunemisse panustavad väga paljud väikese mõjuga geenivariandid. Uuringud viitavad sellele, et ATH geneetiline taust hõlmab nii tavalisi kui ka haruldasi variante. Suured GWAS-uuringud on tuvastanud mitmeid geneetilisi riskilookusi, kuid üht universaalset ja kõigis populatsioonides ühtmoodi mõjuvat ATH-geeni ei ole leitud. Seetõttu võib öelda, et ATH geneetiline taust on keerukas, polügeenne ja populatsiooniti osaliselt erinev. [12, 13, 14]

ATH mõju ei piirdu ainult tähelepanu või rahutusega, vaid võib mõjutada kogu elukäiku. Diagnoosimata või ravimata ATH-ga võib kaasneda rohkem raskusi õpingutes, tööelus, suhetes ja igapäevases toimetulekus. Inimesel võib olla keeruline tähtaegadest kinni pidada, tegevusi lõpule viia või oma käitumise tagajärgi piisavalt varakult läbi mõelda. Seetõttu seostatakse ATH-d ka suurema õnnetusriski, halvema tervisekäitumise ja kehvema üldise toimetulekuga. Uuemad uuringud on näidanud, et ATH diagnoosiga täiskasvanutel on keskmiselt lühem eeldatav eluiga, mis viitab sellele, et tegemist ei ole pelgalt

kooliraskusega, vaid terviktoimetulekut mõjutava seisundiga. [15, 14]

ATH esineb sageli koos teiste vaimse tervise häirete või arenguliste eripäradega. Sagedased kaasuvad probleemid on ärevus, depressioon, käitumisraskused, õpiraskused, unehäired ning autismispektri tunnused. Kaasuvate häirete olemasolu võib muuta ATH avaldumise mitmekesisemaks ja diagnoosimise keerulisemaks. Seetõttu ei hinnata diagnoosimisel ainult üksikuid sümptomeid, vaid inimese laiemat toimetulekut ja tervikpilti. [14, 12]

ATH diagnoosimine on põhjalik kliiniline protsess. Diagnoosi aluseks ei ole üks test, vaid sümptomite püsivuse, ulatuse ja mõju hindamine. Sümptomid peavad olema alanud lapsepõlves, avalduma rohkem kui ühes keskkonnas, näiteks kodus ja koolis või tööl, ning häirima igapäevast toimetulekut. ATH võib avalduda peamiselt tähelepanematuse, hüperaktiivsuse-impulsiivsuse või kombineeritud sümptomipildina. Kuna ATH-ga inimeste sümptomid ja sümptomite tugevus varieerub, siis ei näe see häire kõigil ühesugune välja. Sageli sõltub toimetulek ka sellest, kui huvipakkuv või motiveeriv tegevus inimese jaoks on. [14]

Õige diagnoos on väga tähtis. See aitab inimesel oma toimetulekuraskusi paremini mõista. Pikka aega diagnoosita elanud inimene võib pidada oma raskusi laiskuseks, lohakuseks või rumaluseks, kuigi tegelikult tulenevad need neuroloogilisest eripärast. Nad elavad tihti suures kahetsuses, mis võib kahjustada enesehinnangut ja suurendada läbikukkumistunnet. Sobiva toe, muutuste ja vajadusel raviga on aga võimalik ATH-ga väga hästi toime tulla. Diagnoosi saanud inimestel aidatakse leida toimivaid õpi- ja töövõtteid, kujundada sobivamat keskkonda ning vähendada nende raskuste mõju igapäevaelule. [16, 14]

Kuigi ATH-ga kaasnevad sageli raskused, ei tähenda see, et tegemist oleks

ainult puudustega. Paljudel ATH-ga inimestel võib olla tugev loovus, kiire mõtlemine, hea ideede genereerimise oskus ja võime märgata seoseid, mis teistele kohe silma ei paista. Mõndadel indiviididel avaldub ka suur energia, spontaansus, uudishimu ja julgus proovida uusi lahendusi. Kui tegevus pakub tõelist huvi, võivad ATH-ga inimesed mõnikord keskenduda sellele väga sügavuti. Samas ei esine need tugevused kõigil ühtemoodi ning need ei kasta ATH-ga seotud raskusi. Kõige paremini tulevad need omadused esile siis, kui inimene saab tegutseda talle sobivas keskkonnas ja kasutada sobivaid toimetulekustrateegiaid.

Varem peeti ATH-d peamiselt rahutute poiste häireks, kuid tänapäeval teatakse, et see võib avalduda erinevalt ning jääda tüdrukutel kergemini märkamata. Tüdrukutel on sagedamini vähem silmatorkavaid sümptomeid, kus esiplaanil on tähelepanematus, sisemine rahutus või kompenseerivad toimetulekustrateegiad, mitte tingimata nähtav hüperaktiivsus. Seetõttu võivad nad saada diagnoosi hiljem või jääda üldse diagnoosimata. [14]

Kuna ATH võib mõjutada inimese toimetulekut ja ka teisi tema ümber, on oluline, et diagnoosimine ja diagnoosijärgne ravi oleks kättesaadav. Eestis saab vaimse tervise abi otsimist alustada perearstikeskusest. Vajaduse korral kaasatakse vaimse tervise õde, kliiniline psühholoog või psühhiaater. ATH diagnoosi saab kinnitada psühhiaater sõltumata asutuse omandivormist. Alates 1. oktoobrist 2021 algas Haigekassal uus viieaastane eriarstiabi lepinguperiood 89 erakliinikuga, mille tulemusena sai erasektoris osutada Tervisekassa rahastusel rohkem eriarstiabi teenuseid kui varem. [17]

Tervisekassa hüvitab soodusravimite loetellu kantud ravimeid vastavalt kehivatele soodusmääradele ning ATH ravimite kättesaadavus on viimastel aastatel paranenud. Eesti Rahvusringhäälingu (ERR) andmetel tekkis täiskasvanutel võimalus ATH ravimeid soodustusega osta alates 2023. aastast ning

2024. aastal kasutas seda soodustust juba 17 236 patsienti. See näitab, et ATH diagnoosimise ja ravi rahastamine on oluline nii ravi kättesaadavuse kui ka patsientide igapäevase toimetuleku toetamise seisukohalt. [18, 19, 20] See peaks hoidma ära suuremad kulud tulevikus, mis on kaudselt ATH-ga inimeste ravimata jätmisega seotud.

## 4 Genoomiülene seoseuuring

Genoomiülene seoseuuring ehk GWAS (ingl *genome-wide association study*) on meetod, millega testitakse suure hulga ühenukleotiidsete polümorfismide (SNP-ide) statistilist seost kindla tunnuse või haigusega kogu genoomi ulatuses. GWAS-i peamine eesmärk on tuvastada genoomi piirkonnad, mis on uuritava tunnusega seotud, ning seeläbi kirjeldada tunnuse geneetilist tausta. Lisaks võimaldavad GWAS-i tulemused hinnata uuritava tunnuse pärilikkust, uurida geneetilisi korrelatsioone teiste tunnustega, ehk mil määral kahe tunnuse või häire geneetilised mõjurid kattuvad, ning luua geneetilise riskiennustuse mudeleid. [21, 22]

GWAS-i tulemused on olulised ka personaalmeditsiini seisukohalt, sest neid saab kasutada polügeensete riskiskooride koostamiseks. GWAS-i abil tuvastatud SNP-d summeritakse ühte geneetilist eelsoodumust näitavasse mõõdikusse PRS.

### 4.1 Polügeenne riskiskoor

PRS on hinnang indiviidi geneetilisele eelsoodumusele mingi tunnuse või haiguse suhtes. See arvutatakse indiviidi genotüübi ja GWAS-i koondstatistikute põhjal, summeerides paljude geneetiliste variantide panused üheks skooriks. Iga variandi panus kaalutakse selle variandi efektisuurusega, mis on hinnatud GWAS-iga. [22, 23]

Valemina saab PRS-i esitada kujul

$$\text{PRS}_i = \sum_{j=1}^m w_j g_{ij}, \quad (7)$$

kus  $g_{ij} \in \{0, 1, 2\}$  tähistab riskialleeli koopiade arvu indiviidi  $i$  variandil  $j$  ning  $w_j$  on variandi kaal ehk baasandmestikust hinnatud efektiivsus. Seega ei kirjelda PRS üksikut geneetilist muutust, vaid paljude väikese mõjuga variantide koondmõju. [22, 23]

Vaimse tervise kontekstis tuleb PRS-i tõlgendamisel olla eriti ettevaatlik. Eraldiseisvalt ei võimalda PRS panna diagnoosi ega lõplikult ennustada, kas häire kujuneb välja, sest geneetilised tegurid moodustavad vaid osa riskist ning ka PRS kajastab ainult osa geneetilisest panusest. Küll aga võib PRS koos teiste kliiniliste, keskkondlike ja elustiili riskiteguritega tulevikus toetada riskihindamist ja aidata suunata ennetus- või jälgimisotsuseid. [22, 24]

## 4.2 Standardiseeritud polügeenne riskiskoor

Polügeenne riskiskoor on tavaliselt standardiseeritud, et muuta selle tõlgendamine ja võrreldavus lihtsamaks; standardiseeritud skoor arvutatakse valemiga

$$y_i = \frac{\text{PRS}_i - \overline{\text{PRS}}}{s_{\text{PRS}}}, \quad (8)$$

kus  $\overline{\text{PRS}}$  on valimi keskmine ja  $s_{\text{PRS}}$  standardhälve. Standardiseeritud väärtus näitab, mitu standardhälvet indiviidi geneetiline risk erineb keskmisest. Positiivne väärtus tähendab kõrgemat geneetilist riski kui populatsiooni keskmine, negatiivne väärtus aga madalamat riski.

## 4.3 Peakomponendid (PC1-PC3)

Genotüübiandmete peakomponentide analüüs (PCA) on meetod, mida kasutatakse populatsioonistruktuuri kirjeldamiseks ja populatsioonistratifikatsiooni mõju vähendamiseks GWAS-is. Populatsioonistratifikatsioon tähendab

olukorda, kus uuritavad isikud erinevad geneetilise päritolu poolest ning need erinevused võivad mõjutada alleelisagedusi sõltumata uuritavast tunnusest. Sellisel juhul võivad seoseanalüüsis tekkida näivseosed, mis ei peegelda tegelikku bioloogilist seost.

PCA abil teisendatakse suure mõõtmelisusega genotüübiandmed väiksema mõõtmelisusega ruumi. Esimene peakomponent (PC1) kirjeldab suurimat osa andmete varieeruvusest, teine peakomponent (PC2) järgmise suurima osa ning kolmas peakomponent (PC3) järgmise sõltumatu varieeruvussuuna. Praktikas peegeldavad need komponendid sageli indiviidide geneetilise päritolu peamisi erinevusi. [25, 26]

## 5 Kirjeldav statistika

Töös kasutatavad andmed on pärit TÜ EGV andmebaasist. Kasutatavas andmestikus on 3138 ATH diagnoosi saanu andmed soo (mees või naine), sünniaasta, diagnoosiaasta, diagnoosiaegse vanuse, haridustaseme (põhi-, kesk- või kõrgharidus) ja geneetiliste peakomponentide kohta. Samuti on andmestikus iga isiku kohta sPRS. Bakalaureusetöös kasutatud sPRS-id on standardiseeritud üle kohorti (k.a. ATH diagnoosita isikute), et näeksime, kuidas ATH diagnoosiga inimesed teistega suhestuvad, oleks võimalik tabada erinevust erinevate gruppide vahel ja võrrelda tulemusi ka teiste populatsioonide peal tehtud uuringutega.

Kirjeldav statistika geenivaramu andmete kohta on tabelis 1. Kuna alates 2021. aastast pole EGV-s ühtegi lapseas (alla 18) ATH diagnoosi saanut, siis on toodud tulemused kolmes rühmas: lapseas diagnoositud, täiskasvanueas diagnoositud enne 2021. aastat ja täiskasvanueas diagnoositud pärast 2021. aastat. Kui võrrelda tulemusi ainult kahes rühmas: enne 2021. aastat diagnoositud ja pärast 2021. aastat diagnoositud, siis ei saaks kindel olla, et sPRS muutus tuleks just ajaperioodi erinevusest, mitte diagnoosiaegse vanuse erinevusest. Me ei tea, kas 2021. aastast alates lapseas diagnoositutel on erinev sPRS kui varem, sest neid meie andmestikus pole. Seega nende sissejätmine perioodi enne 2021. aastat võib tulemusi kallutada. Näiteks, kui just lapseas diagnoositud on need, kes sPRS-i ülespoole toovad. Samas just erinevust 2021. aastale järgnevate aastate ja eelnevate aastate vahel me hinnata tahame, sest sellel aastal toimus murdeline hetk.

Tabelist 1 on näha, et EGV-s on enne 2021. aastat lapseas diagnoosituid 656 ja täiskasvanueas diagnoosituid 626 ehk üsna samas mahus. Pärast 2021. aastat pole ühtegi lapseas diagnoositut, aga täiskasvanueas diagnoosituid kuni

2024. aastani 1856. Seega geenivaramu andmestikus kajastub kasv peamiselt täiskasvanueas diagnoositute arvu suurenemisena.

Lapseeas diagnoositute seas on tüdrukute osakaal 33,7% ehk väiksem kui poiste oma. Täiskasvanueas diagnoositute seas on osakaalud vastupidi. Enne 2021. aastat oli täiskasvanute seas naisi 60,4% ja pärast 2021. aastat 70,9%. Seega on viimaste aastate ATH diagnooside arvuline tõus kajastunud just naiste seas.

Lapseeas diagnoosi saanute hulgas on enamik keskharidusega (51,7%), seejärel põhiharidusega (27,9%) ja kõrgharidusega indiviide kõige vähem (20,4%). Täiskasvanueas diagnoosi saanute seas on pilt veidi erinev. Seal on rohkem indiviide jõudnud kõrghariduseni- enne 2021. aastat diagnoositutest 52,6% ja pärast 2021. aastat diagnoositutest lausa 62,7%. Keskhariduseni on samuti jõudnud märkimisväärne hulk- enne 2021. aastat diagnoositutest 40,1% ja pärast 2021. aastat diagnoositutest 32,7%. Põhiharidusega on jäänud enne 2021. aastat täiskasvanuna diagnoositutest vaid 7,3% ja pärast 2021. aastat diagnoositutest ainult 4,7%.

Kui vaadata perioodi enne 2021. aastat, siis täiskasvanuna diagnoosi saanute keskmine sPRS on madalam (0,26) kui lapseeas diagnoosi saanute oma (0,4). Pärast 2021. aastat diagnoositute sPRS on veel väiksem (0,12).

Enne 2021. aastat diagnoositute seas on lapseeas diagnoosi saanute keskmine diagnoosiaasta 2006, täiskasvanueas diagnoosi saanute oma 2018. Keskmiselt on sel perioodil täiskasvanueas diagnoositu sünniaasta 1988 ja lapseeas diagnoositu oma 1995. Pärast 2021. aastat diagnoositutel on keskmine diagnoosi-aasta 2023 ja sünniaasta 1988.

Tabel 1. Kirjeldavad statistikud ATH diagnoositute seas EGV-s

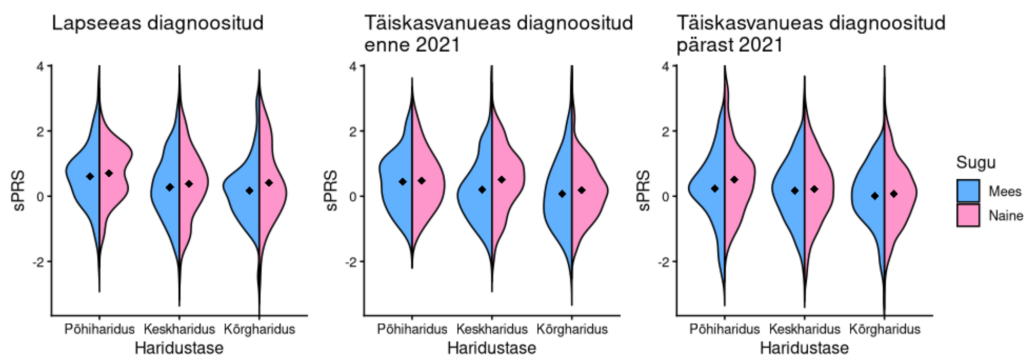
	Lapseeas	Täiskasvanueas	
	diagnoositud	diagnoositud	
		Enne 2021	Pärast 2021
	(n = 656)	(n = 626)	(n = 1856)
<b><i>Sugu</i></b>			
Naine	221 (33,7%)	378 (60,4%)	1315 (70,9%)
<b><i>Haridus</i></b>			
Kõrgharidus	134 (20,4%)	329 (52,6%)	1163 (62,7%)
Keskharidus	339 (51,7%)	251 (40,1%)	606 (32,7%)
Põhiharidus	183 (27,9%)	46 (7,3%)	87 (4,7%)
<b><i>Keskmine vanus</i></b>	11 (4)	29 (9)	35 (8)
<b><i>diagnoosimisel</i></b>			
<b><i>ATH sPRS</i></b>	0,40 (0,99)	0,26 (0,95)	0,12 (0,99)
<b><i>Keskmine diagnoosiaasta</i></b>	2006 (4)	2018 (4)	2023 (1)
<b><i>Keskmine sünniaasta</i></b>	1995 (4)	1988 (9)	1988 (8)

Märkus. Pidevad väärtused on esitatud kujul  $\bar{x}$  (s), kategoorilised n (%). Lapseeas diagnoositud isikud on kõik enne 2021. aastat diagnoositud. Koguvalim N = 3138.

## 5.1 sPRS hariduse, soo, vanuse- ning diagnoosi aastagruppide (enne/pärast 2021. aastat) lõikes EGV andmetel

sPRS hariduse, soo, vanuse- ning aastagruppide lõikes on toodud joonisel 1. Joonis toetab kirjeldava statistika tabelit 1.

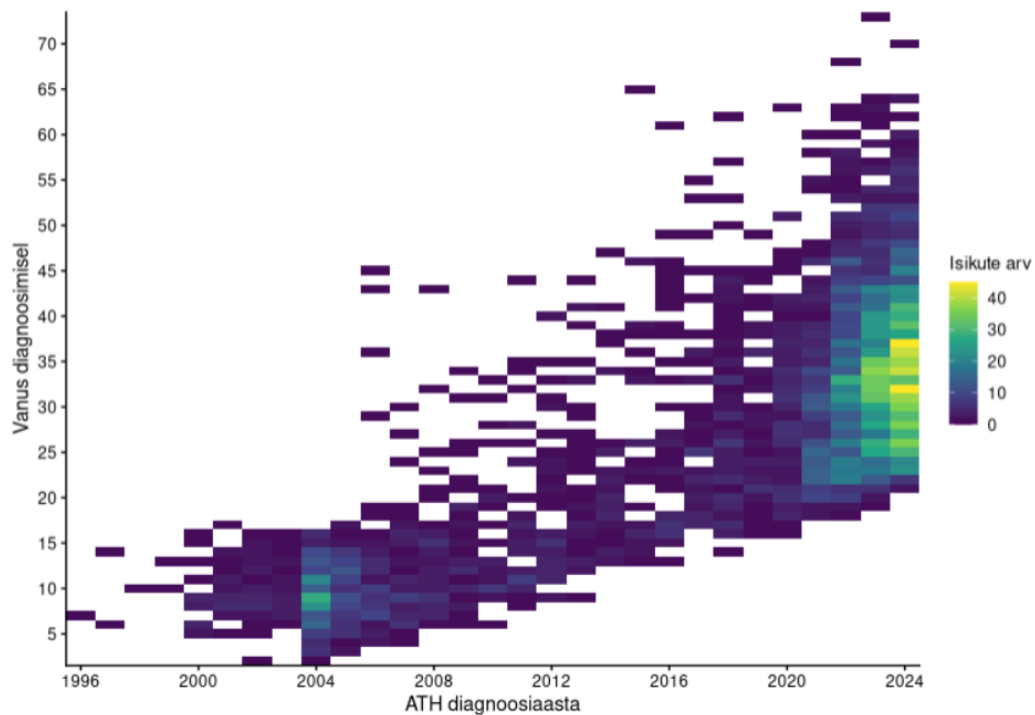
On näha, et mida madalam haridustase, seda kõrgem keskmine sPRS kõigis rühmades. Kuna EGV-s ATH diagnoosiga kõige noorem inimene on tänaseks 21-aastane, siis on kõigil olnud võimalik saavutada vähemalt keskharidus kui mitte kõrgharidus. Eeldus on, et registrites on hariduse andmed uusima seisuga ja need on korrektselt lingitud geenivaramu andmetega. Pärast 2021. aastat on sPRS-ide väärtuste vahemik suurem kui enne 2021. aastat, eriti põhiharidusega isikute seas. Seda näitab joonisel viuldiagrammi pikkus. Laius eri kõrgustel näitab, kui palju vaatlusi on vastavas väärtuste piirkonnas laiem koht tähendab, et selles väärtuste piirkonnas on rohkem vaatlusi, kitsam koht, et vähem vaatlusi. Võib öelda, et endiselt saavad diagnoosi kõrge geneetilise riskiskooriga inimesed, kuid lisaks saavad madalama riskiskooriga inimesed nüüd rohkem diagnoose, mis viitab laienenud diagnoosikriteeriumitele. Samas võib see tähendada ka valediagnoose. Näib, et naistel on keskmiselt kõrgem sPRS. Kuid see võib olla tingitud sellest, et geenivaramuga pole liitunud paljud just kõrgema ATH riskiskooriga ATH diagnoosi saanud mehed. Saame võrrelda ka alaealisena ja täisealisena diagnoosi saanute sPRS-ide erinevust hariduse ning soo lõikes. Vaadeldavad diagnoosi saamise aastad on 1996 – 2020, sest pärast seda pole EGV andmestikus ühtegi alaealisena diagnoositut. Hindame erinevust nendel aastatel, kuna siis peaksid nii alaealistel kui ka täiskasvanutel olema enam-vähem samad keskkonningimused ja diagnoosikriteeriumid või muud sarnased tegurid. Alaealisena diagnoosi saanutel on enamasti kõrgem sPRS võrreldes täiskasvanutega. Erand on keskharidusega naised, kelle puhul alaealisena diagnoosi saanutel on madalam sPRS kui täiskasvanuna diagnoosi saanutel.



Joonis 1. sPRS hariduse, soo, vanuse- ning aastagruppide lõikes

## 5.2 ATH diagnooside trend diagnoosiaasta ja diagnoosiaegse vanuse lõikes EGV-s

Jooniselt 2 on näha, et aastate 1996 kuni 2024 lõikes vanus ATH diagnoosimisel on pidevalt tõusnud. EGV-s osalejate seas on ATH diagnoos esmakordselt pandud täiskasvanule 2006. aastal. Alates aastast 2013 sai diagnoosil igal aastal rohkem täiskasvanuid kui alaealisi. Viimastel aastatel 2021 – 2024 pole ühtegi alaealisena diagnoosi saanut.

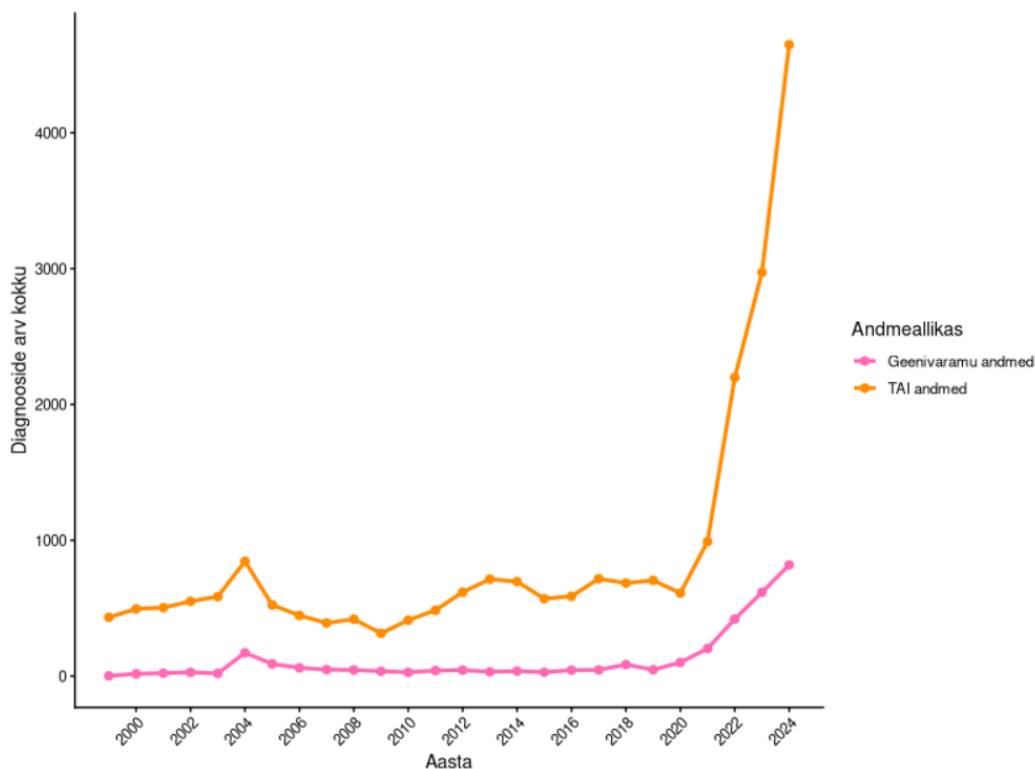


Joonis 2. ATH diagnooside arv diagnoosiaegsete vanusegrupi ja aasta lõikes

### 5.3 Võrdlev ATH diagnooside trend EGV-s ja kogu Eesti populatsioonis

Viimaste aastate järsku ATH diagnooside tõusu illustreerib joonis 3. Kuna on teada kogu Eesti ATH diagnooside arvud aastatel 1999 – 2024, siis on huvitav näha, kui hästi EGV andmed kogu Eesti trendi seletavad. Seletavad üsna hästi. On näha, et esimene suurem hüpe oli aastal 2004. ATH diagnooside tõus võib tuleneda sellest, et rohkem inimesi jõuab psühhiaatrini, teenu-seid osutatakse rohkem, need on kättesaadavamad või diagnoose pannakse kergekäelisemalt. Samas on teada, et osade, kes said tegelikult juba varem diagnoosi, diagnoosiaeg läks kirja kui 2004. aastal, sest sellel aastal lisati nad andmebaasi. Alates 2021. aastast algab väga järsk tõus. Seda tõusu võib se-

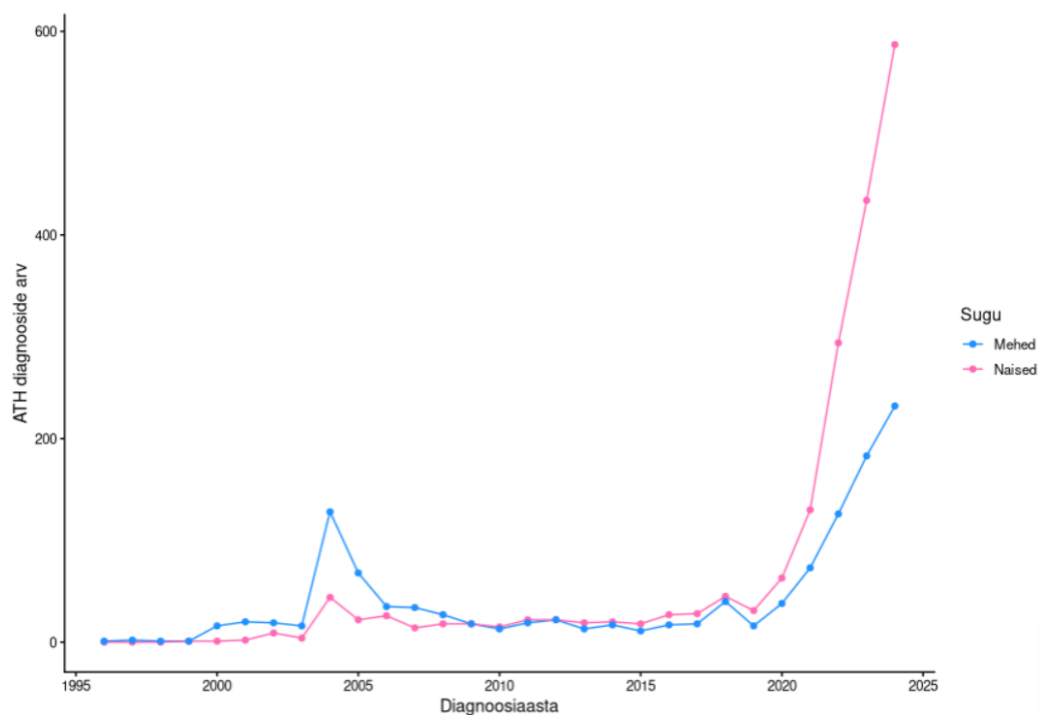
letada osalt teadlikkuse kasvu, stigma vähenemise ja julgema abiotsimisega. Samas ka süsteemide efektiivsemaks muutumise ja piisava arvu spetsialistide olemasoluga.



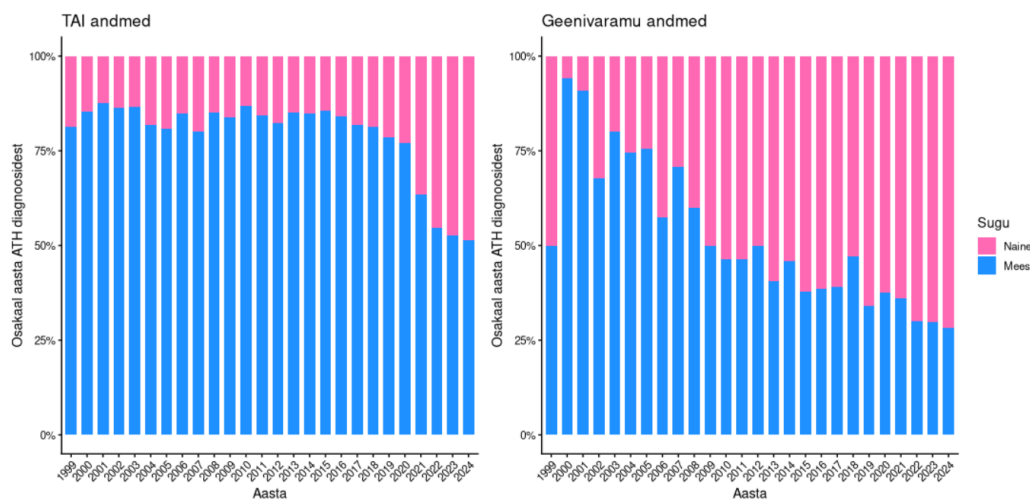
Joonis 3. ATH diagnooside kasvu trend geenivaramus osalejate ja kogu Eesti lõikes

Üldine trend viimastel aastatel on, et naised on hakatud üha rohkem diagnoosima, kuid endiselt pannakse diagnoose Eestis arvuviselt rohkem meestele kui naistele. TAI andmetel said kuni 2021. aastani täisealisena diagnoositute seas rohkem diagnoose mehed, aga hiljem just naised. Lapseeas diagnoositute seas saavad endiselt rohkem diagnoose poisid kui tüdrukud. Geenivaramu pilt on veidi teine. EGV-s on ATH diagnoositute seas naiste arv juba alates diagnoosiaastast 2010 igal aastal meestest suurem olnud. Seda on näha joonisel 4. Erinevus võib tulla sellest, et naised on rohkem tervisest huvita-

tud ning liituvad EGV-ga meelsamini. Seepärast on EGV-s naiste osakaal ka üldiselt veidi teine kui kogu Eestis. Naiste osakaalu erinevus EGV-s osalejate seas kandub edasi ka ATH diagnoosi saanute hulka. Täpsemalt on meeste ja naiste osakaalude erinevust diagnoosiaastate jooksul kujutatud joonisel 5.

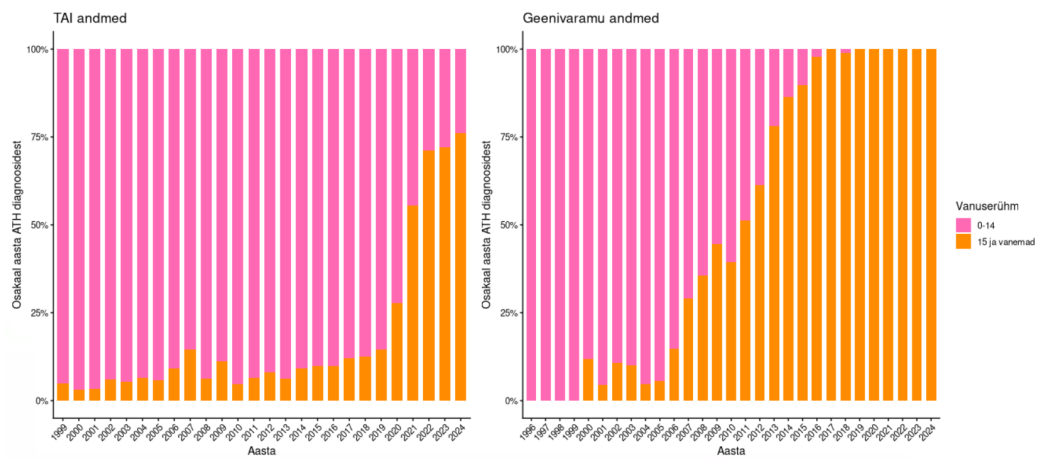


Joonis 4. ATH diagnooside arvu trend soo lõikes Geenivaramu andmetel



Joonis 5. Soolise jaotuse erinevus ATH diagnoosi saanute seas kõikide aastate lõikes EGV-s võrreldes kogu Eestiga

Kui võrrelda vanuselist jaotust diagnoosiaastate lõikes kogu Eesti ja EGV-s osalejate vahel, siis on see samuti erinev. Erinevus tuleb sellest, et EGV-ga saab liituda ainult täiskasvanuna. Seega paljud, kes on viimastel aastatel alaealisena diagnoosi saanud, pole EGV-s, kuna tegu pole veel täisealistega. Kuna TAI-s on andmed antud ATH (F90) kohta kahe vanuserühma lõikes, siis saame võrrelda alla 15-aastaselt diagnoosi saanud alates 15-aastasena diagnoosi saanutega. Näeme jooniselt 6, et noorema vanuserühma osakaal on TAI andmetel alates 2021. aastast väiksem võrreldes vanema vanuserühmaga. EGV andmetel on osakaalude vahekorra muutus juba alates 2011. aastast. EGV andmetel jääb mulje, et enne 2000ndat aastat alla 15-aastastele diagnoosi ei pandudki, kuid TAI andmetel siiski 1999ndal aastal üle 14ne aasta vanuselt diagnoosituid esineb. Kahjuks enne 1999ndat aastat andmeid ATH diagnooside kohta terves Eestis pole saadaval.



Joonis 6. Diagnoosiaegsete vanuserühmade osakaalude erinevus ATH diagnoosi saanute seas erinevatel aastatel EGV-s osalejate seas võrreldes kogu Eestiga

## 6 Analüüs

Selles peatükis on toodud lineaarse regressioonimudeli tulemused kolmes mudelis. Mudelitest on välja jäetud alaealisena diagnoosi saanud, kuna neid pärast 2021. aastat ei esinenud, aga meid huvitab võrdlus erinevate aastate vahel, eriti just enne ja pärast 2021. aastat. Kuna diagnoosiaasta ja diagnoosiaegse vanuse vahel on tugev korrelatsioon, võib nende tunnuste kooskasutamine probleeme tuua. Esimeses mudelis on kasutatud ainult diagnoosiaastat, teises diagnoosiaegset vanust ja kolmandas mõlemat.

Lineaarse regressiooni mudelites oli sõltuvaks tunnuseks standardiseeritud ATH PRS. Seetõttu näitavad regressioonikordajad, kui palju erineb keskmine sPRS vastava seletava tunnuse ühe ühiku või kategooria võrra muutumisel, kui ülejäänud mudelis olevad tunnused on konstantsed. Kõik mudelid on kohandatud geneetiliste peakomponentide PC1–PC3 suhtes, mis on tavapärase praktika geneetiliste andmete analüüsimisel.

Tulemused kolme mudeli kohta on toodud tabelis 2. Diagnoosiaasta kordaja oli kõigis seda sisaldavates mudelites negatiivne, mis tähendab, et hilisem diagnoosiaasta seostus madalama sPRS-iga. See seos ei olnud aga statistiliselt oluline (mudel 1:  $\beta = -0,009$ ,  $p = 0,157$ ; mudel 3:  $\beta = -0,010$ ,  $p = 0,147$ ). Seega ei anna EGV andmestik piisavat tõendust, et täiskasvanuna diagnoosi saanud inimeste sPRS oleks diagnoosiaasta suhtes sõltumatult langenud pärast soo, hariduse, diagnoosivanuse ja geneetiliste peakomponentide arvesse võtmist.

Diagnoosiaegne vanus ei olnud samuti statistiliselt oluline sPRS-i seletav tunnus. See tähendab, et EGV täiskasvanueas diagnoositute seas ei ilmnenud piisavat tõendust, et vanemas eas diagnoosi saamine oleks seotud erineva ATH polügeense eelsoodumusega pärast teiste mudelis olevate tunnuste arvesse

võtmist.

Haridustase oli kõigis mudelites sPRS-iga statistiliselt oluliselt seotud. Võrreldes kõrgharidusega oli põhiharidusega inimeste keskmine sPRS ligikaudu 0,35 standardhälvet kõrgem ( $p < 0,001$ ) ning keskharidusega inimeste sPRS ligikaudu 0,18 standardhälvet kõrgem ( $p < 0,001$ ). Seda tulemust ei tohi tõlgendada põhjuslikult: mudel ei näita, et kõrgem geneetiline ATH riski ATH diagnoosi saanute seas põhjustab madalamat haridustaset või vastupidi. Tõenäolisem tõlgendus on, et ATH geneetiline eelsoodumus, sümptomite raskus, kaasuvad toimetulekuraskused ja diagnoosini jõudmise mehhanismid võivad olla seotud haridustee kulgemisega.

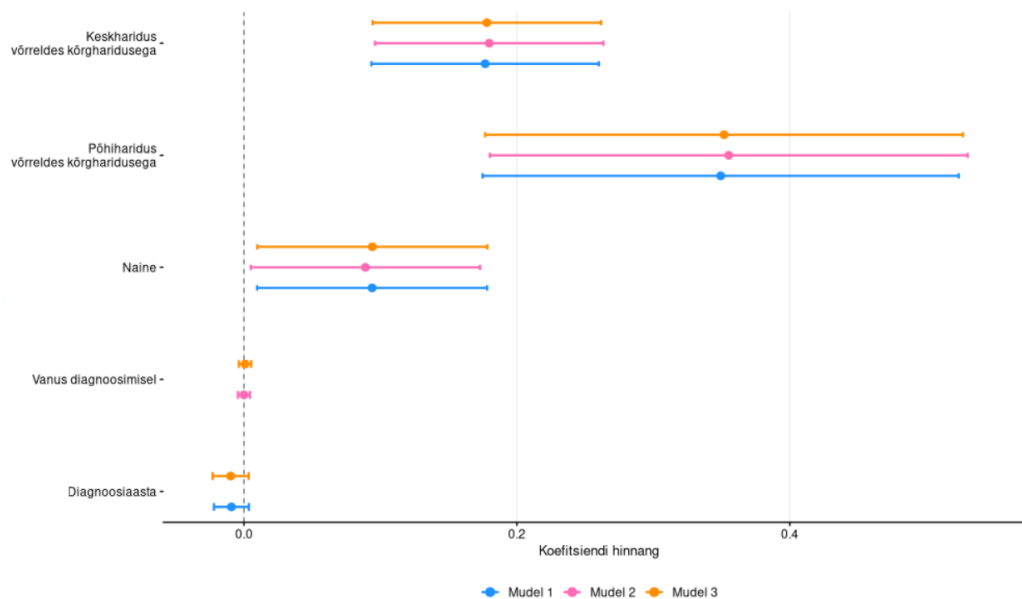
Sugu oli samuti sPRS-iga seotud. Naistel oli mudelites keskmiselt ligikaudu 0,09 standardhälvet kõrgem sPRS kui meestel (mudel 1 ja 3:  $p = 0,029$ , mudel 2:  $p = 0,038$ ). See leid on huvitav, sest rahvastikupõhiselt on ATH-d ajalooliselt diagnoositud sagedamini poistel ja meestel. Käesolevas andmestikus võib tulemus peegeldada geenivaramu valikunihet, naiste hilisemat diagnoosini jõudmist või seda, et diagnoosi saanud naistel on keskmiselt kõrgem mõõdetud geneetiline eelsoodumus. Selle tõlgendamiseks oleks vaja täiendavaid analüüse, näiteks soo ja diagnoosiaasta koosmõju ning võrdlust rahvastikupõhise kontrollrühmaga.

Tabel 2. Lineaarse regressiooni mudelite tulemused sõltuva tunnuse *sPRS* kohta täiskasvanute seas

Tunnus	Mudel 1			Mudel 2			Mudel 3		
	Diagnoosiaasta			Diagnoosivanus			Diagnoosiaasta + diagnoosivanus		
	$\beta$	SE	$p$	$\beta$	SE	$p$	$\beta$	SE	$p$
Diagnoosiaasta	-0,009	0,007	0,157	—	—	—	-0,010	0,007	0,147
Diagnoosiaegne vanus	—	—	—	-0,000	0,002	0,978	0,001	0,002	0,743
<b>Haridus</b>									
Põhiharidus (vs kõrgharidus)	0,349	0,089	< 0,001	0,355	0,089	< 0,001	0,352	0,089	< 0,001
Keskharidus (vs kõrgharidus)	0,177	0,043	< 0,001	0,180	0,043	< 0,001	0,178	0,043	< 0,001
<b>Sugu</b>									
Naine (vs mees)	0,094	0,043	0,029	0,089	0,043	0,038	0,094	0,043	0,029
<b>Geneetilised peakomponendid</b>									
PC1	2,600	0,863	0,003	2,586	0,864	0,003	2,609	0,864	0,003
PC2	2,921	1,173	0,013	2,885	1,174	0,014	2,934	1,174	0,013
PC3	2,028	1,427	0,155	2,067	1,428	0,148	2,024	1,428	0,156

*Märkus.* Esitatud on standardiseerimata regressioonikordajad ( $\beta$ ), standardvead (SE) ja  $p$ -väärtused. Väga väikesed  $p$ -väärtused on esitatud kujul < 0,001. Võrdlusrühmad on hariduse puhul kõrgharidus ja soo puhul mees. Kõik mudelid on kohandatud geneetiliste peakomponentide PC1–PC3 suhtes.

Joonisel 7 on näha iga tunnuse mõju hinnangut (tähistatud punktiga) ja hinnangu 95%-ilist usaldusvahemikku. Kui usaldusvahemik ei sisalda 0-i, siis on mõju oluline, kui sisaldab, siis ei ilmnenud statistiliselt olulist seost valitud olulisuse nivool. Põhiharidusega isikute *sPRS* on väga varieeruv, sellest ka lai usaldusvahemik, kuid mõju on suur. Soo mõju *sPRS*-ile on väiksem, kui hariduse mõju, kuid siiski oluline. Vanus diagnoosimisel ja diagnoosiaasta mõju hinnangud on väga täpsed, sest väike usaldusvahemiku haare, ja sisaldavad 0-i, nii et mõju pole oluline.



Joonis 7. Kolme mudeli regressioonikordajate hinnangud ja 95%-ilised usaldusintervallid

## 6.1 Multikollineaarsus vanuse ja aasta vahel

Diagnoosiaasta ja diagnoosiaegne vanus on omavahel tugevalt korreleeritud ( $r = 0,75$ ,  $p < 0,001$ ). See on ootuspärane, sest diagnoosiaasta, diagnoosivanus ja sünniaasta on omavahel matemaatiliselt seotud:

$$\text{diagnoosiaegne vanus} = \text{diagnoosiaasta} - \text{sünniaasta}.$$

Kui mudelisse lisada korraga kõik kolm tunnust, tekiks peaaegu täielik lineaarne sõltuvus. Käesolevates mudelites sünniaastat ei kasutatud, mistõttu diagnoosiaasta ja diagnoosiaegse vanuse samaaegne kaasamine oli tehniliselt võimalik. Samas tuleb nende kordajaid tõlgendada ettevaatlikult: diagnoosiaasta kordaja kirjeldab ajatrendi sama diagnoosiaegse vanuse korral ning diagnoosiaegse vanuse kordaja kirjeldab diagnoosiaegse vanuse seost sama

diagnoosiaasta korral.

Multikollineaarsuse hindamiseks arvutati variatsioon-inflatsiooni faktorid (VIF-id). Kõigi tunnuste VIF väärtused jäid allapoole tavapäraselt problemaatiliseks peetavaid piire. VIF-id on toodud Lisa 2 tabelis 4. VIF-analüüs ei viitanud sellele, et standardvead oleksid ohtlikult paisunud või et diagnoosiaasta ja diagnoosiaegse vanuse samaaegne kaasamine muudaks mudeli hinnangud ebausaldusväärseks. Küll aga jääb sisuline tõlgendus keeruliseks, sest need tunnused kirjeldavad osaliselt sama ajalist protsessi.

## 6.2 Koosmõjud

Koosmõjudega mudeli eesmärk on hinnata, kas diagnoosiaegse aastagrupi (enne 2021. aastat ja pärast 2021. aastat), diagnoosivanuse ja soo seosed sPRS-iga erinevad üksteisest sõltuvalt. Mudelisse lisati aastagrupp, diagnoosiaegne vanus ja sugu ning nende kahe- ja kolmesed koosmõjud, kohandades mudelit haridustaseme ja geneetiliste peakomponentide suhtes.

Nagu tabelis 3 näha, siis koosmõjude kordajad ei olnud statistiliselt olulised. See tähendab, et EGV andmetel ei ilmnenud piisavat tõendust, et diagnoosiaegse vanuse seos sPRS-iga oleks enne ja pärast 2021. aastat erinev või et see erinevus sõltuks soost. Samuti ei olnud aastagrupi ja soo koosmõju statistiliselt oluline. Koosmõjudega mudel ei toeta väidet, et sPRS-i ajaline muutus oleks meeste ja naiste seas erinev. Haridustaseme põhimõjud jäid seevastu statistiliselt oluliseks ka koosmõjudega mudelis, mis viitab sellele, et haridustaseme ja sPRS-i seos ei sõltu ainult diagnoosiaasta grupi, diagnoosiaegse vanuse ja soo koosmõjudest.

Tabel 3. Lineaarse regressioonimudeli poolt hinnatud seosed sPRS-i ja sotsiaal-demograafiliste seletavate tunnuste vahel kaasates koosmõjusid

Muutuja	$\beta$	SE	$p$
Aastagrupp: pärast 2021	-0,378	0,294	0,199
Diagnoosivanus	-0,013	0,008	0,084
Sugu: naine	-0,215	0,285	0,451
Haridus: põhiharidus	0,345	0,089	<0,001***
Haridus: keskharidus	0,174	0,043	<0,001***
Aastagrupp $\times$ diagnoosivanus	0,011	0,009	0,229
Aastagrupp $\times$ sugu: naine	0,012	0,357	0,974
Diagnoosivanus $\times$ sugu: naine	0,013	0,009	0,163
Aastagrupp $\times$ diagnoosivanus $\times$ sugu: naine	-0,005	0,011	0,650
PC1	2,624	0,863	0,002**
PC2	2,985	1,174	0,011*
PC3	1,972	1,426	0,167

Märkus. Esitatud on standardiseerimata regressioonikordajad ( $\beta$ ), standardvead (SE) ja  $p$ -väärtused. Mudel sisaldab aastagrupperi, diagnoosivanuse ja soo põhi- ning interaktsiooniefekte ning on kohandatud hariduse ja geneetiliste peakomponentide PC1, PC2 ja PC3 suhtes. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ . Aastagrupp märgib, kas enne või pärast 2021. aastat diagnoosituid. Aastagrupperi võrdlusgrupp on enne 2021. aastat.

### 6.3 Lineaarse regressiooni mudeli eelduste kontroll ja sobivus andmetega

Mudelis ei esinenud erindeid. Kõik eeldused olid iga mudeli puhul täidetud. Täpsemad mudelite eelduste kontrolli joonised on Lisas 1 joonistel [8](#), [9](#), [10](#) ja [11](#).

Mudelite üldine seletusvõime oli tagasihoidlik, mis on ootuspärane, sest sPRS on geneetiline koondnäitaja ning mudelisse lisatud sotsiaal-demograafilised tunnused ei peakski seletama suurt osa selle varieeruvusest. Täpsemad mudelite headuse näitajad on toodud Lisas 2 tabelites [5](#) ja [4](#). Kõik mudelid osutusid olulisteks.

Oluline on rõhutada, et madal  $R^2$  ei muuda mudelit kasutuks. Käesoleva töö eesmärk ei ole sPRS-i täpne ennustamine, vaid hinnata, kas keskmine polügeenne risk erineb diagnoosiaasta, diagnoosiaegse vanuse, soo ja haridustaseme lõikes. Sellise uurimisküsimuse puhul on regressioonikordajate suund, suurusjärk ja usaldusvahemikud olulisemad kui mudeli kõrge ennustusvõime.

## Kokkuvõte

Käesoleva töö eesmärk oli hinnata, kas ATH diagnooside kiire kasv kajastub diagnoositud inimeste standardiseeritud polügeense riskiskoori ehk sPRS-i muutuses ning kas sPRS erineb haridustaseme, soo, diagnoosiaasta ja diagnoosiaegse vanuse lõikes. Analüüs põhines Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu andmetel ning hõlmas 3138 ATH diagnoosiga geenidoonorit.

Kirjeldav statistika näitas, et pärast 2021. aastat suurenes EGV andmestikus märgatavalt täiskasvanueas ATH diagnoosi saanud inimeste arv. Samal ajal muutus diagnoosi saanud täiskasvanute koosseis: suurenes naiste ja kõrgharidusega inimeste osakaal. See on kooskõlas Eesti rahvastikupõhise statistikaga, mille järgi on hüperkineetiliste häirete diagnoosimine viimastel aastatel sagenenud just täiskasvanute ja eriti täiseas naiste seas [27, 28].

Mitmese lineaarse regressiooni tulemused ei näidanud diagnoosiaasta ega diagnoosiaegse vanuse statistiliselt olulist seost sPRS-iga. Seetõttu ei saa käesoleva töö põhjal väita, et sarnase soo, haridustaseme ja diagnoosivanusega täiskasvanute geneetiline eelsoodumus oleks diagnoosiaastate lõikes oluliselt langenud. See eristab EGV andmete põhjal saadud tulemust Taani iPSYCH andmestikul põhinevast eelretsenseerimata artiklist (preprintist). Taanis jõuti tulemuseni, et hilisem ATH diagnoos seostus madalama ATH PRS-iga. [5] Bakalaureusetöös tuli seos küll statistiliselt ebaoluline, kuid Taanis läbiviidud uuringuga siiski samapidine. Erinevus võib tulenedanäiteks andmestike suurustest, diagnooside definitsioonist, rahvastikulisest katvusest, diagnoosivanuse ja sünnikohordi käsitlemisest või haridustaseme tunnuse kaasamisest.

Kõige järjepidevamalt oli sPRS-iga seotud haridustase. Madalama haridustasemega täiskasvanueas diagnoosi saanud inimestel oli keskmiselt kõrgem

ATH sPRS kui kõrgharidusega inimestel. Seda tulemust ei saa tõlgendada lihtsa põhjusliku seosena. Võimalik seletus on, et suurem geneetiline eelsoodumus võib olla seotud varasemate ja tugevamate toimetulekuraskustega, mis omakorda võivad mõjutada haridusteed. Samas võib tulemust mõjutada ka see, millised inimesed jõuavad täiskasvanueas diagnoosini ning millised inimesed on EGV-s ülesindatud. Kuna geenivaramus on naised ja kõrgharitud inimesed suhteliselt rohkem esindatud, tuleb nii kirjeldavate jaotuste kui ka regressioonitulemuste tõlgendamisel arvestada valikunihkega.

Sugu oli samuti sPRS-iga seotud. Koosmõjudeta mudelites oli naistel keskmiselt kõrgem sPRS kui meestel. Tüdrukutel ja naistel võivad ATH sümptomid avalduda sagedamini tähelepanematuse, sisemise rahutuse või kompenseerivate strateegiatena, mistõttu võib diagnoos hilineda. Viimaste aastate suurem tähelepanu täiskasvanute ja naiste ATH-le võib seega tuua diagnoosini inimesi, kes varem jäid märkamata. Käesolev töö ei võimalda siiski otsustada, kas naiste kõrgem sPRS peegeldab bioloogilist erinevust, diagnoosini jõudmise valikulisust või EGV koosseisu.

Kuna analüüs hõlmas ainult ATH diagnoosiga geenidoonoreid, siis kontrollrühma puudumise tõttu ei saa hinnata, kui hästi sPRS eristab ATH diagnoosiga inimesi diagnoosita inimestest Eesti populatsioonis. Samuti ei saa diagnoosiga inimeste sPRS-i jaotuse põhjal teha otseseid järeldusi ATH tegeliku levimuse muutuse kohta. PRS ei ole kliiniline diagnoosivahend ning madal sPRS diagnoositud inimesel ei tähenda valediagnoosi. Pigem näitab see, et praegune PRS hõlmab ainult osa geneetilisest eelsoodumusest ning ATH diagnoos sõltub lisaks geneetikale ka sümptomite avaldumisest, toimetulekuraskustest, kaasuvatest häiretest, keskkonnast ja tervishoiusüsteemi toimimisest [29].

Kokkuvõttes viitavad tulemused sellele, et ATH diagnooside kasv EGV and-

mestikus on seotud diagnoosi saanud täiskasvanute sotsiaal-demograafilise koosseisu muutumisega. Töö ei anna piisavat tõendust iseseisva diagnoosi-aasta efekti kohta sPRS-ile ega võimalda järeldada, et ATH geneetiline eelsoodumus oleks diagnoositute seas ajas oluliselt langenud. Küll aga näitavad tulemused, et haridustase ja sugu on diagnoositud täiskasvanute sPRS-iga seotud. Seega võib diagnooside kasv peegeldada teadlikkuse suurenemist, teenuste paremat kättesaadavust, diagnoosipraktika muutumist ning diagnoosini jõudvate inimeste koosseisu muutust, kuid käesolev töö ei võimalda neid mehhanisme põhjuslikult eristada.

Edasistes uuringutes tuleks kaasata rahvastikupõhine kontrollrühm, modelleerida eraldi sünnikohorti, diagnoosiaastat ja diagnoosivanust ning hinnata, kas tulemused püsivad diagnoosi allika, kaasuvate häirete ja ravimiandmete arvesse võtmisel. Samuti oleks oluline uurida, kas olemasolevad ATH PRS-id kirjeldavad võrdselt hästi erinevaid alarühmi, sealhulgas täiskasvanueas diagnoosi saanud naisi ja kõrgharidusega inimesi, kes võisid varasemas diagnoosipraktikas jääda sagedamini tähelepanuta.

## Kasutatud allikad

- [1] Tartu Ülikooli Kliinikum. *Tavaliselt lapseeas alanud käitumis- ja tundeuhäired*. Vaadatud 11.05.2026. URL: [https://www.kliinikum.ee/psyhhiaatrikliinik/lisad/ravi/ph/90lapseea\\_ph.htm](https://www.kliinikum.ee/psyhhiaatrikliinik/lisad/ravi/ph/90lapseea_ph.htm).
- [2] Tervise Arengu Instituut. *PKH1: Psühhiaatri poolt ambulatoorselt konsulteeritud isikud diagnoosi, soo ja vanuserühma järgi*. Vaadatud 11.05.2026. URL: [https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas\\_\\_02Haigestumus\\_\\_05Psyhhihaaired/PKH1.px/table/tableViewLayout2/](https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__05Psyhhihaaired/PKH1.px/table/tableViewLayout2/).
- [3] Elie Abdelnour, Madeline O. Jansen ja Jessica A. Gold. “ADHD Diagnostic Trends: Increased Recognition or Overdiagnosis?” *Missouri Medicine* 119(5) (2022), lk. 467–473. URL: [https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9616454/pdf/ms119\\_p0467.pdf](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9616454/pdf/ms119_p0467.pdf).
- [4] Ravijuhendite nõukoda. *Aktiivsuse- ja tähelepanuhäire (ATH)*. Vaadatud 12.05.2026. 2023. URL: <https://www.ravijuhend.ee/patsiendivarav/juhendid/252/aktiivsuse-tahelepanuhaire-ath>.
- [5] Sonja LaBianca *et al.* “As Rates of ASD and ADHD Rise, Genetic Contributions Fall: Evidence for Widening Diagnostic Criteria”. *medRxiv* (2025). DOI: [10.1101/2025.11.10.25339891](https://doi.org/10.1101/2025.11.10.25339891).
- [6] Lisa B. Thorell *et al.* “Longitudinal associations between digital media use and ADHD symptoms in children and adolescents: a systematic literature review”. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 33 (2024), lk. 2503–2526. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00787-022-02130-3>.
- [7] Stephen V. Faraone ja Henrik Larsson. “Genetics of attention deficit hyperactivity disorder”. *Molecular Psychiatry* 24 (2019), lk. 562–575. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0070-0>.

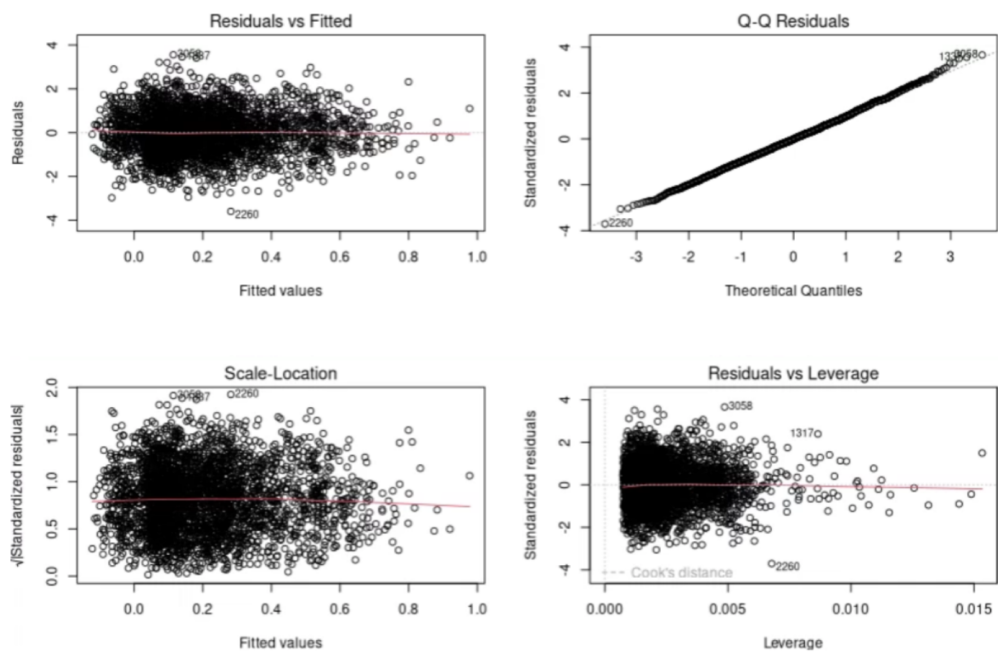
- [8] Michael H. Kutner *et al.* *Applied Linear Statistical Models*. 5. väljaanne. McGraw-Hill/Irwin, 2005. ISBN: 0-07-238688-6.
- [9] Lili Milani, Maris Alver, Sven Laur *et al.* “The Estonian Biobank’s Journey from Biobanking to Personalized Medicine”. *Nature Communications* 16(3270) (2025). DOI: [10.1038/s41467-025-58465-3](https://doi.org/10.1038/s41467-025-58465-3).
- [10] Jaan Aru. *Ajust ja arust*. Kirjastus Argo, 2017. URL: <https://argokirjastus.ee/wp-content/uploads/2020/06/Ajust-ja-arust.pdf>.
- [11] Amy F. T. Arnsten. “The Emerging Neurobiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The Key Role of the Prefrontal Association Cortex”. *Journal of Pediatrics* 154(5) (2009), I–S43. DOI: [10.1016/j.jpeds.2009.01.018](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.01.018).
- [12] Ditte Demontis, G. Bragi Walters, Georgios Athanasiadis *et al.* “Genome-Wide Analyses of ADHD Identify 27 Risk Loci, Refine the Genetic Architecture and Implicate Several Cognitive Domains”. *Nature Genetics* 55 (2023), lk. 198–208. DOI: [10.1038/s41588-022-01285-8](https://doi.org/10.1038/s41588-022-01285-8).
- [13] Emily Olfson *et al.* “Rare de novo Damaging DNA Variants Are Enriched in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Implicate Risk Genes”. *Nature Communications* 15(5870) (2024). DOI: [10.1038/s41467-024-50247-7](https://doi.org/10.1038/s41467-024-50247-7).
- [14] Stephen V. Faraone *et al.* “Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder”. *Nature Reviews Disease Primers* 10(1) (2024), lk. 11. DOI: [10.1038/s41572-024-00495-0](https://doi.org/10.1038/s41572-024-00495-0).
- [15] Elizabeth O’Nions *et al.* “Life Expectancy and Years of Life Lost for Adults with Diagnosed ADHD in the UK: Matched Cohort Study”. *The British Journal of Psychiatry* 226(5) (2025), lk. 261–268. DOI: [10.1192/bjp.2024.199](https://doi.org/10.1192/bjp.2024.199).

- [16] Hafrún Ósk Hafsteinsdóttir. “ADHD and Dyslexia in the Classroom: How Can Teachers Effectively Help Children with ADHD and Dyslexia Reach the Same Academic Results as Their Peers?” Vaadatud 24.03.2026. University of Iceland, School of Education, 2021. URL: [https://skemman.is/bitstream/1946/37850/1/Ba\\_Thesis\\_Hafr%C3%BAn\\_%C3%93sk\\_Hafsteinsd%C3%B3ttir.pdf](https://skemman.is/bitstream/1946/37850/1/Ba_Thesis_Hafr%C3%BAn_%C3%93sk_Hafsteinsd%C3%B3ttir.pdf).
- [17] Eesti Haigekassa. *Haigekassa investeerib erateravishoidu*. Vaadatud 28.04.2026. 2021. URL: <https://tervisekassa.ee/uudised/haigekassa-investeerib-erateravishoidu>.
- [18] Tervisekassa. *Kust saada vaimse tervise abi?* Vaadatud 26.03.2026. 2025. URL: <https://tervisekassa.ee/blogi/kust-saada-vaimse-tervise-abi>.
- [19] Tervisekassa. *Ravimite soodustused*. Vaadatud 26.03.2026. 2025. URL: <https://tervisekassa.ee/ravimite-kompenseerimine>.
- [20] ERR. *ATH diagnooside arv ja selle ravi hüvitamiseks kuluv summa kasvavad kiiresti*. Vaadatud 26.03.2026. 2026. URL: <https://www.err.ee/1609909567/ath-diagnooside-arv-ja-selle-ravi-huvitamiseks-kuluv-summa-kasvavad-kiiresti>.
- [21] Emil Uffelmann *et al.* “Genome-Wide Association Studies”. *Nature Reviews Methods Primers* 1(59) (2021). DOI: [10.1038/s43586-021-00056-9](https://doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9).
- [22] Naomi R. Wray, Tian Lin, Jehannine Austin *et al.* “From Basic Science to Clinical Application of Polygenic Risk Scores: A Primer”. *JAMA Psychiatry* 78(1) (2021), lk. 101–109. DOI: [10.1001/jamapsychiatry.2020.3049](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3049).

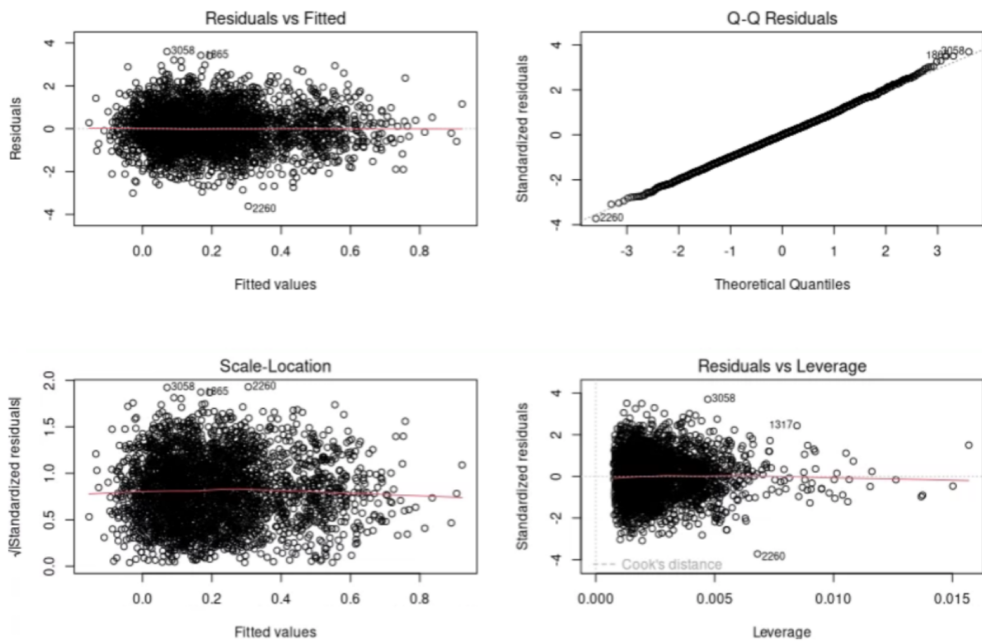
- [23] Shing Wan Choi, Timothy S.-H. Mak ja Paul F. O'Reilly. "Tutorial: A Guide to Performing Polygenic Risk Score Analyses". *Nature Protocols* 15 (2020), lk. 2759–2772. DOI: [10.1038/s41596-020-0353-1](https://doi.org/10.1038/s41596-020-0353-1).
- [24] Graham K. Murray, Tian Lin, Jehannine Austin *et al.* "Could Polygenic Risk Scores Be Useful in Psychiatry? A Review". *JAMA Psychiatry* 78(2) (2021), lk. 210–219. DOI: [10.1001/jamapsychiatry.2020.3042](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3042).
- [25] Alkes L. Price *et al.* "Principal Components Analysis Corrects for Stratification in Genome-Wide Association Studies". *Nature Genetics* 38(8) (2006), lk. 904–909. DOI: [10.1038/ng1847](https://doi.org/10.1038/ng1847).
- [26] Nick Patterson, Alkes L. Price ja David Reich. "Population Structure and Eigenanalysis". *PLoS Genetics* 2(12) (2006), e190. DOI: [10.1371/journal.pgen.0020190](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0020190).
- [27] Tervise Arengu Instituut. *Psühhiaatrid diagnoosisid psüühika- ja käitumishäireid 2024. aastal rohkem kui aasta varem*. Vaadatud 26.04.2026. 2025. URL: <https://www.tai.ee/et/uudised/psuhhiaatrid-diagnoosisid-psuuhika-ja-kaitumishaireid-2024-aastal-rohkem-kui-aasta-varem>.
- [28] Merike Teder. *TAI: ATH diagnooside arv on kolme aastaga kahekordistunud*. Vaadatud 26.04.2026. 2026. URL: <https://www.err.ee/1609912345/tai-ath-diagnooside-arv-on-kolme-aastaga-kahekordistunud>.
- [29] Angelica Ronald, Nora de Bode ja Tinca J. C. Polderman. "Systematic Review: How the Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Polygenic Risk Score Adds to Our Understanding of ADHD and Associated Traits". *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psych*

*hiatry* 60(10) (2021), lk. 1234–1277. DOI: [10.1016/j.jaac.2021.01.019](https://doi.org/10.1016/j.jaac.2021.01.019).

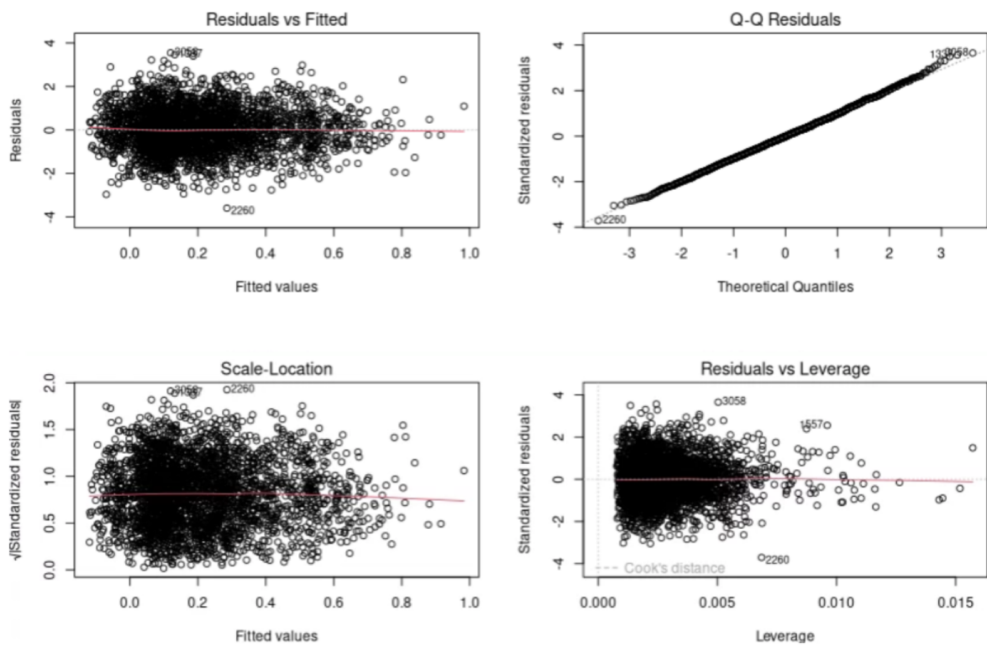
## Lisa 1. Mudelite jääkide kontrolli joonised



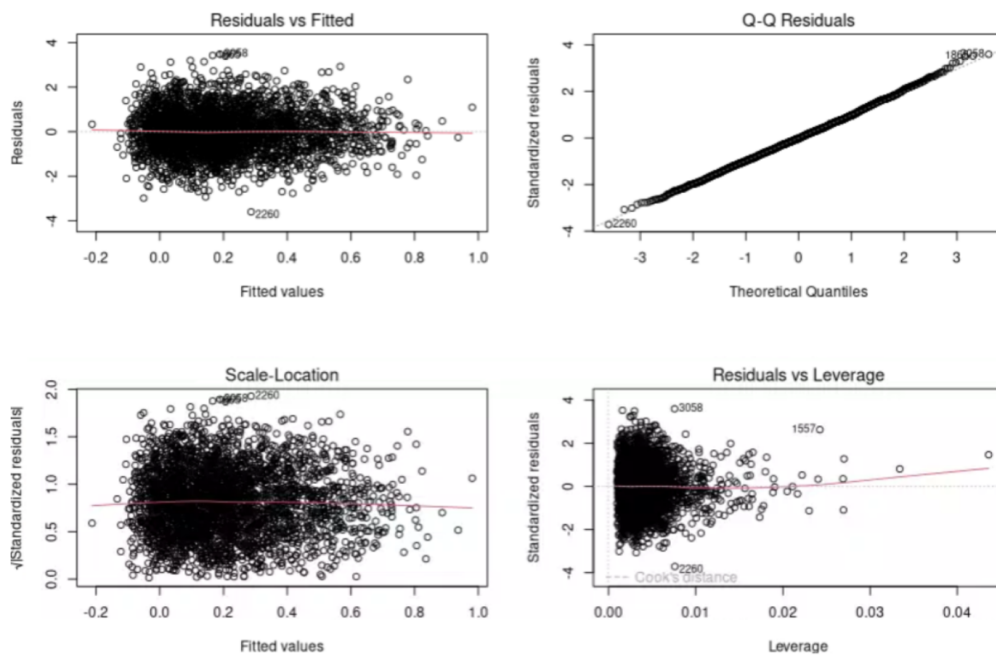
Joonis 8. Mudeli 1 eelduste kontrolli joonis



Joonis 9. Mudeli 2 eelduste kontrolli joonis



Joonis 10. Mudeli 3 eelduste kontrolli joonis



Joonis 11. Koosmõjudega mudeli eelduste kontrolli joonis

## Lisa 2. Mudelite headuse näitajad

Tabel 4. Lineaarsete regressioonimudelite vabaliikmed ja headuse näitajad

Näitaja	Mudel 1	Mudel 2	Mudel 3
	Diagnoosiaasta	Diagnoosivanus	Mõlemad
Vabaliige, $\beta$ (SE)	18,673 (13,188)	0,028 (0,087)	19,741 (13,585)
Vabaliikme $p$	0,157	0,749	0,146
$N$	2474	2474	2474
$R^2$	0,019	0,018	0,019
Korrigeeritud $R^2$	0,016	0,015	0,016
Jääkstandardviga	0,974	0,975	0,975
Mudeli üldine $p$	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Diagnoosiaasta VIF	1,240	–	2,424
Diagnoosivanus VIF	–	1,182	2,310

*Märkus.* Mudel 1 sisaldab diagnoosiaastat, mudel 2 diagnoosiaegset vanust ning mudel 3 nii diagnoosiaastat kui ka diagnoosiaegset vanust. Kõik mudelid on kohandatud soo, haridustaseme ja geneetiliste peakomponentide PC1–PC3 suhtes. Vabaliige on esitatud tehnilise mudeliparameetrina ning seda ei tõlgendata sisuliselt.

Tabel 5. Koosmõjudega lineaarse regressioonimudeli vabaliige ja mudeli headuse näitajad

Näitaja	Väärtus
Vabaliige, $\beta$ (SE)	0,457 (0,232)
Vabaliikme $p$	0,049
Jääkstandardviga	0,973 ( $df = 2469$ )
$R^2$	0,024
Korrigeeritud $R^2$	0,019
$F$ -statistik	5,053 ( $df = 12; 2469$ )
Mudeli üldine $p$	$< 0,001$

*Märkus.* Mudel sisaldab aastagrupi, diagnoosiaegse vanuse ja soo põhi- ning koosmõjuefekte ning on kohandatud haridustaseme ja geneetiliste peakomponentide PC1–PC3 suhtes. Vabaliige on esitatud tehnilise mudeliparameetrina ning seda ei tõlgendata sisuliselt.

## Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, **Hannabeth Hansen**,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose **Aktiivsus- ja tähelepanuhäire geneetilise eelsoodumuse seosed diagnooside kasvu ja sotsiaal-demograafiliste tunnustega**, mille juhendajad on **PhD Katri Pärna, PhD Kelli Lehto, MSc Anastassia Kolde**, 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 3.0, 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.

**Hannabeth Hansen**

**12.05.2026**