

Tartu Ülikool
Sotsiaalteaduste valdkond
Psühholoogia instituut

Karolina Anja

**MONOAMIINI OKSÜDAAS A GENOTÜÜP JA METÜLATSIOON
MODEREERIVAD SEOST VÄÄRKOHTLEMISE NING
AGRESSIIVSE JA IMPULSIIVSE KÄITUMISE VAHEL**

Magistritöö

Juhendajad: prof. Jaanus Harro, MD, PhD

Margus Kanarik, PhD

Jooksev pealkiri: *MAOA* ja väärkohtlemise seosed käitumisega

Tartu 2022

Monoamiini oksüdaas A genotüüp ja metülatsioon modereerivad seost väärkohtlemise ning agressiivse ja impulsiivse käitumise vahel

Kokkuvõte

Varasemad uuringud on leidnud, et seos lapseea väärkohtlemise ning täiskasvanuea agressiivsuse ja impulsiivsuse vahel sõltub *MAOA*-uVNTR genotüübist. Lapseea väärkohtlemist on seostatud muutunud metülatsioonimustriga. Eelnevaid uuringuid arvesse võttes püstitati hüpoteesid, et *MAOA* genotüübi ja väärkohtlemise interaktsiooni seos agressiivse ja impulsiivse käitumisega on modereeritud või medieeritud *MAOA* promootorregiooni metülatsiooni poolt. Hüpoteeside testimiseks viidi läbi hierarhilise mitmese regressiooni- ja teeanalüüsid. Analüüsid viidi läbi Eesti laste isiksuse, käitumise ja tervise uuringu vanema kohordi (1998. aastal 15-aastased) varasemalt kogutud andmetega. 121 meest täitsid küsimustikud, millega mõõdeti lapseea väärkohtlemist, agressiivsust ning adaptiivset ja mitteadaptiivset impulsiivsust. *MAOA* genotüüp ja metülatsioonitase määrati veeniverest, sealjuures metülatsioonitase kolmes erinevas vanuses (15, 18 ja 25 eluaastat). Selgus, et 18-aastaselt mõõdetud CpG10 metülatsioonitase modereerib seost agressiivsuse ning väärkohtlemise ja *MAOA* genotüübi interaktsiooni vahel. CpG10 hüpometülatsiooni korral raporteerivad sagedasemat väärkohtlemist kogenud *MAOA-H* kandjad kõrgemat agressiivsust ning CpG10 hüpermetülatsiooni korral raporteerivad sagedamini väärkoheldud *MAOA-L* kandjad kõrgemat agressiivsust. 18-aastaselt mõõdetud CpG3 metülatsioonitase modereerib seost mitteadaptiivse impulsiivsuse ning väärkohtlemise ja genotüübi interaktsiooni vahel – keskmise ja kõrge CpG3 metülatsioonitaseme korral on *MAOA-H* kandjatel väärkohtlemine seotud mitteadaptiivse impulsiivsusega. Medieerimist ega kaudseid mõjusid üheski vanuses mõõdetud ühegi CpG-lookuse metülatsioonitaseme kaudu ei esinenud. Tulemused viitavad sellele, et *MAOA* metülatsioonitase noorukieas võib mõjutada seoseid lapseea väärkohtlemise ja *MAOA* genotüübi interaktsiooni ning agressiivsuse ja impulsiivsuse vahel. Töö tulemused kinnitavad ideed, et *MAOA* genotüüp võib avaldada mõju varases arengus ja metülatsioon hilisemalt kujundamaks käitumist täiskasvanueas.

Märksõnad: *MAOA*, genotüüp, metülatsioon, väärkohtlemine, agressiivsus, impulsiivsus

Monoamine oxidase A genotype and methylation moderate the association of maltreatment with aggressive and impulsive behaviour

Abstract

Previous studies have found that the association between childhood maltreatment and adult aggression and impulsivity depends on the *MAOA*-uVNTR genotype. Childhood maltreatment has been associated with an altered methylation pattern. Considering previous research, it was hypothesized that the association of the interaction of *MAOA* genotype and maltreatment with aggressive and impulsive behaviour is moderated or mediated by methylation of the *MAOA* promoter region. Hierarchical regression and path analyses were performed to test the hypotheses. The analyses were performed with previously collected data from the older cohort (15 years old in 1998) of the The Estonian Children Personality Behaviour and Health Study. 121 males completed questionnaires measuring childhood maltreatment, aggression, and adaptive and maladaptive impulsivity. *MAOA* genotype and methylation levels were determined from venous blood, with methylation levels at three different ages (15, 18, and 25 years). CpG10 methylation levels measured at 18 years of age were found to moderate the association of the interaction of *MAOA* genotype and maltreatment with aggressive behaviour. CpG3 methylation levels measured at 18 years of age were found to moderate the association of the interaction of *MAOA* genotype and maltreatment with maladaptive impulsivity. There were no mediation or indirect effects via the methylation level of any of the CpG loci measured at any age. The results suggest that *MAOA* methylation levels in adolescence may influence the association of the interaction of *MAOA* genotype and maltreatment with aggressive and impulsive behaviour. The results support the idea that the *MAOA* genotype may have an effect earlier and methylation later in development to shape behaviour in adulthood.

Keywords: *MAOA*, genotype, methylation, maltreatment, aggression, impulsivity

1. Sissejuhatus

1. Agressiivsus

1.1 Definitsioonid

Agressiivsus on tahtlikult läbi viidud käitumine, mille eesmärk on kahjustada inimest, looma või asja (Anderson & Bushman, 2002; Allen & Anderson, 2017). Agressiivsus isiksuseomadusena on üldine kalduvus füüsilisele ja verbaalsele agressioonile, vihale ja vaenulikele uskumustele erinevates olukordades (Buss & Perry, 1992).

Vägivald on agressiivsus, mille eesmärk on äärmuslik kahju (nt tõsised füüsilised vigastused, surm). Kõik vägivaldaaktid on agressiivsed, kuid kõik agressiivsed teod ei ole vägivaldsed (Anderson & Bushman, 2002; Allen & Anderson, 2017).

1.2 Mõju ühiskonnale

Agressiivsusega on seotud halvema kvaliteediga sotsiaalsed suhted, psühholoogilised probleemid ja kriminaalne käitumine (Lee & Hoaken, 2007). Vägivaldne käitumine on sage ning põhjustab tõsist majanduslikku, sotsiaalset ja emotsionaalset kahju ühiskonnale, ründajale, ohvrile ning nende peredele. Aastal 2018 oli Euroopa Liidus registreeritud kallaletungide arv 583 000 (Eurostat, 2020). Eestis moodustasid vägivaldakuuriteod 2019. aastal ühe kolmandiku registreeritud kuritegude koguarvust ning nende arv kasvas teist aastat järjest. Kokku pandi 2019. aastal toime 8773 vägivaldakuuritegu, millest 74% moodustas kehaline väärkohtlemine (Justiitsministeerium, 2020).

Kuriteod, mis hõlmavad vägivalda, on seotud nii otsete kui kaudsete kuludega, kusjuures kaudsed kulud on oluliselt suuremad. Kaudsed kahjud viitavad kuriteo tagajärgede kulule, mis ei väljendu otseses rahalises väärtuses, nt hirm, valu, kannatused, elukvaliteedi langus (Wickramasekera et al., 2015). Ameerika Ühendriikides läks 2010. aasta seisuga iga tõsine kallaletung maksma keskmiselt 107 020 dollarit (McCollister et al., 2010).

1.3 Jaotus

Esineb mitmeid agressiivsuse vorme, sagedamini identifitseeritud vormid on füüsiline, verbaalne ja suhteagressiivsus (Allen & Anderson, 2017). Tavaliselt eristatakse vähemalt kahte tüüpi agressiivsust: instrumentaalne (ka proaktiivne) ja impulsiivne (ka reaktiivne) (Coccaro et al., 2015; Allen & Anderson, 2017), mõnikord kaasatakse kolmas, meditsiinilise agressiivsuse kategooria (Barratt, 1991), mis võib kaasneda psühhopatoloogiliste haigustega (Monahan & Steadman, 1996).

Sageli on praktikas väga keeruline (kui mitte võimatu) agressiivset käitumist eristada reaktiivseks või proaktiivseks, sest need on kõrgelt korreleeritud ja nende motiivid on sageli raskesti eristatavad (Allen & Anderson, 2017). Suure tõenäosusega väljendavad paljud agressiivsed inimesed (vähemalt) kahte agressiivsuse tüüpi (Monahan & Steadman, 1996).

2. Impulsiivsus

2.1 Definiitsioon

Hoolimata selle läbivast psühholoogia-alasest olulisusest (Ireland & Archer, 2008) valitseb impulsiivsuse defineerimise ja mõõtmise juures vähene konsensus (Evenden, 1999; De Wit, 2009; Whiteside & Lynam, 2001). Impulsiivsust peetakse kompleksseks, mitmetahuliseks ja heterogeenseks konstruktiks (Evenden 1999; Hou et al., 2011; Aichert et al., 2012), mis sisaldab nii kognitiivseid kui ka käitumuslikke komponente (Hodgins & Holub, 2015). Üldiselt võib impulsiivsust defineerida kui käitumuslikku tendentsi kiireloomulisele, planeerimata, ennatlikule ja kontrollimata reaktsioonile vastusena sisemisele või välimisele stiimulile, arvestamata reaktsiooni negatiivseid või pika-ajalisi tagajärgi (Niv et al., 2012; Moeller et al., 2001; Hodgins & Holub, 2015; Evenden, 1999).

2.2 Mõju ühiskonnale

Impulsiivsusel on mõju tööelule, haridusele, tervisele ja sotsiaalsele kohanemisele (Steinberg et al., 2013; Whiteside & Lynam, 2001). Impulsiivsust on sageli seostatud mitmete probleemsete pidurdamatusena seotud käitumistega nagu riskialtimatele autojuhtimine (Paaver et al., 2006), agressiivsus (Vigil-Colet & Codorniu-Raga, 2004; Fossati et al., 2007), alkohoolitarbimine noorukieas (Colder & Chassin, 1997), prokrastineerimine (Youzhi & Jing, 2009), psühhoaktiivsete ainete kuritarvitamine (Whiteside & Lynam, 2001), suuremas mahus tarbimise laenu võtmine (Ottaviani & Vandone, 2011), probleemne telefonikasutus (Billieux et al., 2008), ülesõõmine (Guerrieri et al., 2007, Hou et al., 2011) ja hasartmängud (Sharma et al., 2014).

2.3 Jaotus

Nagu paljudes teistes isiksusekonstruktiivsuses, on impulsiivsuse osas lahkavama täpsuse tahkude arvus (Steinberg et al., 2013), kuid enamik uuringuid keskendub düsfunktsionaalsele impulsiivsusele (Hou et al., 2011; Jones & Paulhus, 2011). Dickman (1990) vaidlustas traditsioonilise negatiivse vaate impulsiivsusele ja pakkus, et lisaks düsfunktsionaalsetele tagajärgedele võib impulsiivsus viia ka funktsionaalsete tagajärgedeni.

Funktsionaalne impulsiivsus peegeldab tahtmist ja võimekust võtta riski situatsioonides, kus selline käitumine on kohane ja vajalik, nt võimaluste ära kasutamine (Evdenden, 1999; Dickman, 1990). Funktsionaalne impulsiivsus on seotud kiire infotöötusega ning ennustab ideede genereerimist, entusiasmi ja sekluslikkust (Dickman, 1990).

Düsfunksionaalne impulsiivsus väljendab võimetust planeerida ja mõelda oma tegevused läbi (Evdenden, 1999; Brunas-Wagstaff et al., 1995). Düsfunksionaalne impulsiivsus on seotud ebaefektiivse infotöötusega ja peegeldab võimetust pidurdada ebakohaseid vastuseid (Dickman, 1990).

3. Väärkohtlemine

3.1 Definiitsioon

Lapse väärkohtlemine tähendab tegevust või tegevusetust vanema või hooldaja poolt, mille tagajärjeks on tegelik või potentsiaalne kahju lapse tervisele, ellujäämisele, arengule või väärikusele. See hõlmab füüsilist, seksuaalset ja emotsionaalset väärkohtlemist, hooletussejätmist, kaubanduslikku või muud ekspluatatsiooni, usaldus-, võimu- või vastutussuhte kontekstis (WHO, 2020; Suderman et al., 2014; Liu, 2019). Laste väärkohtlemine on sage: WHO (2020) väitel kogeb pea kolm 2-4-aastast last neljast regulaarselt füüsilist ja/või emotsionaalset vägivalda vanemate või hooldajate poolt (WHO, 2020). Väärkohtlemise tagajärjel tekivad eluaegsed kahjustused füüsilises ja vaimses tervises – esineb kõrgem risk mitmetele psühhopatoloogiatele, mis on seotud emotsionaalse ja käitumusliku regulatsiooniga (Romens et al., 2015; Cecil et al., 2020; Liu, 2019; Meaney & Szyf, 2005; Suderman et al., 2014; WHO, 2020). Pidev interpersonaalne traumeeriv kogemus nagu väärkohtlemine avaldab suure tõenäosusega lapse kognitiivsele, emotsionaalsele ja neurobioloogilisele arengule fundamentaalset mõju (Richey et al., 2016). Loomauuringud viitavad sellele, et krooniline stress mõjutab mitmeid neurotransmitterite süsteeme pikaajaliselt, sh serotoniini (Chaouloff et al., 1999; Booij et al., 2015; Puglisi-Allegra & Andolina, 2015; Dayer, 2022), dopamiini (Pani et al., 2000; Bonapersona et al., 2018) ja noradrenaliini (Morilak et al., 2005; Southwick et al., 1999) süsteeme.

3.2 Seosed agressiivsusega

Väärkohtlemine lapsepõlves, eelkõige füüsiline väärkohtlemine, võib olla riskifaktoriks agressiivse käitumise väljakujunemises (Lee & Hoaken, 2007; Richey et al., 2016). Krooniliselt väärkoheldud lapsed kogevad pidevat intensiivset stressi ning nad ei koge stabiilsust ja

turvalisust, mida pakub toetav ja tundlik vanemlus. Seeläbi võivad tekkida tõlgendused, et maailm on ohtlik ja ettearvamatu ning ebasobiv käitumuslik ja emotsionaalne regulatsioon (Lee & Hoaken, 2007; Richey et al., 2016; Romens et al., 2015). Seetõttu on need lapsed tundlikumad ohtudele keskkonnas, mis võib olla riskifaktoriks agressiivsusele (Romens et al., 2015; Richey et al., 2016).

Agressiivsuse pärilikkuse uuringutes on hinnatud geneetilistest mõjudest tingitud variatiivsuse osa mõõdukaks, jäädes 40-50% vahele (Niv et al., 2012; Miles & Carey, 1997) ning füüsiliselt väärkoheldud lastel on suurem risk olla ise tulevikus füüsiliselt agressiivne, mistõttu kantakse agressiivsust edasi ühest generatsioonist järgmisse (WHO, 2020; Lee & Hoaken, 2007; Richey et al., 2016).

3.3 Seosed impulsiivsusega

Väärkohtlemise kogemine on suure tõenäosusega üks faktor, mis panustab impulsiivsuse käitumise väljakujunemisse (Brodsky et al., 2001; Liu, 2019). Väärkohtlemine on seotud mitmete impulsiivsete tagajärgedega, sh enesetapp, narkootikumide tarbimine, teismee rasedus, riskeeriv seksuaalne käitumine (Essex et al., 2013). Meta-analüüsis leiti, et väärkohtlemine lapsepõlves on seotud impulsiivsusega täiskasvanueas, sealjuures kõige suurem mõju impulsiivsusele on emotsionaalsel väärkohtlemisel (Liu, 2019).

Rasked varased elukogemused võivad häirida tavapärast neuraalset arengut, eriti prefrontaalsetes piirkondades, mis vastutavad pidurdusprotsesside eest (Liu, 2019). Neurokognitiivsed adaptatsioonid väärkohtlemisele hõlmavad nüristunud stressireaktiivsust, kalduvust fokuseerida lühiajalistele eesmärkidele ja emotsioonide düsregulatsiooni ehk faktoreid, mis suurendavad riski impulsiivse käitumise väljakujunemiseks. Võimalik, et lastel ja noortel, kelle kasvukeskkond on karm ja ebastabiilne, kujunevad kognitiivsed eelistused lühiajalistele tasudele võrrelduna pikaajalistega. Stressirohkes keskkonnas, kus ressursid ja võimalused on vähesed ning nende ilmumine etteaimamatu, õpib arenev laps eelistama koheseid tasusid, mis viib tendentsini teha impulsiivseid otsuseid (Oshri et al., 2018).

Impulsiivsus võib olla pärilik joon, mida võimendab väärkohtlemine (Brodsky et al., 2001; Liu, 2019), meta-analüüsi kohaselt seletavad geneetilised mõjud impulsiivsuse variatiivsusest 50% (Bezdjian et al., 2011). Impulsiivsed vanemad väärkohtlevad oma lapsi suurema tõenäosusega, mis võib olla seotud väärkohtlemise tsüklilise olemusega (Liu, 2019).

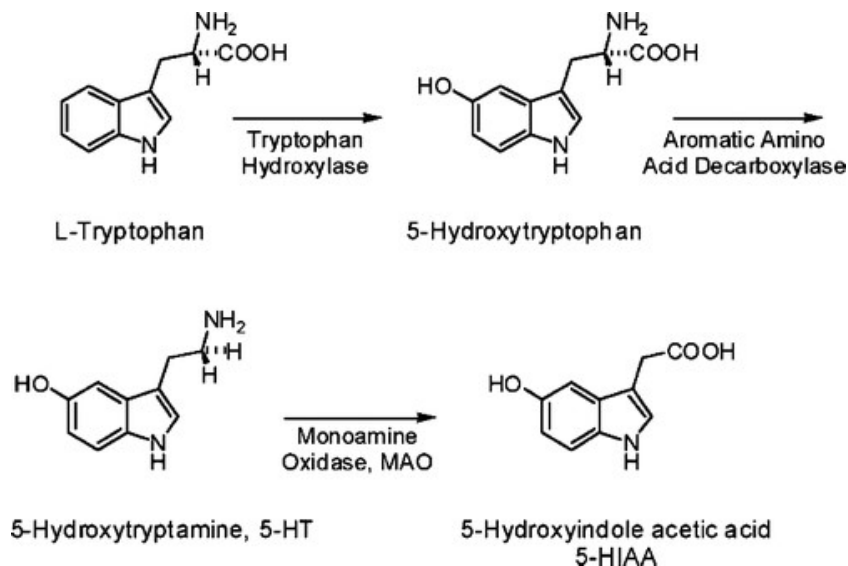
4. Serotoniin

4.1 Struktuur

Serotoniin (5-hüdroksütrüptamiin – 5-HT) on monoamiinne neurotransmitter sarnaselt noradrenaliinile, adrenaliinile, dopamiinile ja histamiinile: see koosneb ühest aminogrupist, mis on seotud aromaatses ringiga kahe süsinikuga ahela kaudu (Mohammad-Zadeh et al., 2008; Nichols & Nichols, 2008) (Joonis 1).

Joonis 1

Serotoniini (5-HT) süntees ja metabolism (Nichols & Nichols, 2008)



4.2 Sünteesimine

Serotoniini biosüntees trüptofaanist leiab aset kahe sammu kaudu. Esmalt hüdroksüleeritakse L-trüptofaan 5-hüdroksütrüptofaaniks ensüüm trüptofaani hüdroksülaasi abil (kiirustlimiteeriv etapp). Teiseks dekarboksüleeritakse 5-hüdroksütrüptofaan serotoniiniks aromaatses aminohapete dekarboksülaasi abil (Nichols & Nichols, 2008; Jonnakuty & Gagnoli, 2008; Mohammad-Zadeh et al., 2008) (joonis 1).

Kesknärvisüsteemis sünteesitakse serotonfiini ajutüve ja hüpotaalamuse spetsialiseerunud rakukeha gruppides, *raphe* tuumades (Nichols & Nichols, 2008). Neuronid depolarisatsioonil vabaneb serotoniin sünaptilisse pilusse ning hajub üle sünapsi, et aktiveerida postsünaptilisi (Nichols & Nichols, 2008) ja presünaptilisi retseptoreid (Olivier, 2015). Presünaptiliste

autoreseptoritega seondumine on kui negatiivse tagasiside mehhanism takistamaks edasist serotoniini vabanemist (Mohammad-Zadeh et al., 2008).

4.3 Lagundamine

Peamine metaboolne rada serotoniini ja paljude teise biogeensete amiinide jaoks on kõrvalahela oksüdatiivne deamineerimine monoamiini oksüdaas A (MAO-A) poolt (Jonnakuty & Gagnoli, 2008; Nichols & Nichols, 2008; Mohammad-Zadeh et al., 2008). Serotoniin lagundatakse MAO-A poolt 5-hüdroksüindooläädikhappeks, peamiseks serotoniini metaboliidiks. Samuti on serotoniini tegevust aju võimalik lõpetada tagasihaardega presünaptilisse neuronisse (Olivier, 2015; Mohammad-Zadeh et al., 2008). Alternatiivne tee serotoniini jaoks käbinäärmes on süntees melatoniiniks (Mohammad-Zadeh et al., 2008).

4.4 Funktsioon

5-HT süsteem on kõige laialdasemalt esinev neurotransmittersüsteem (Benjamin et al., 2008). Serotoniinil on inimkehas mitmeid rolle, sest selle retseptorid on ekspresseeritud pea igal pool kehas (Jonnakuty & Gagnoli, 2008; Nichols & Nichols, 2008; Olivier, 2015). Serotoniini funktsioonide mitmekesisus tuleneb ka sellest, et 5-HT on seotud mitmete teiste transmittersüsteemide aktiivsusega, sh dopamiin ja noradrenaliin (Lesch & Merschdorf, 2000; Dalley & Roiser, 2012). Serotoniiniretseptoreid on 14: 13 G-valguga seotud metabotroobset retseptorit ning üks ligandiga seotud ioonkanal, 5-HT₃ retseptor (Nichols & Nichols, 2008; Lesch, & Merschdorf, 2000; Olivier, 2004).

Serotoniin integreerib keerukaid ajufunktsioone nagu meeleolu, kognitsioon, sensoorne töötlus ja motoorne aktiivsus (Lesch & Merschdorf, 2000; Coccaro, 1989). Depressioon, agressiivsus, impulsiivsus, mania ja ärevushäired on seotud vähenenud serotoniini kättesaadavusega kesknärvisüsteemis (Mohammad-Zadeh et al., 2008; Jonnakuty & Gagnoli, 2008; Coccaro, 1989). Lisaks rollile neurotransmitterina on 5-HT oluline aju varases arengus ning täiskasvanu aju neurogeneesis ja plastilisuses (Jonnakuty & Gagnoli, 2008; Lesch & Merschdorf, 2000).

4.5 Seosed agressiivsusega

Bioloogilisel tasemel hõlmab agressiivsus mitmeid süsteeme, nii hormoone kui neurotransmittereid (Yanowitch & Coccaro, 2011; Birger et al., 2003). Serotoniin on seoses agressiivsusega kõige ulatuslikumalt uuritud neurotransmitter ning mitmed uuringud nii loomadel kui ka inimestel viitavad vastupidisele seosele kesknärvisüsteemi 5-

hüdroksüindooläädikhappe taseme ja agressiivsuse vahel – mida madalam serotoniini metaboliidi tase, seda kõrgem agressiivsus (Coccaro, 1989; Olivier, 2004, 2015; Moore et al., 2002; Coccaro et al., 2015). Klassikaliste teooriate kohaselt on serotoniin seotud käitumusliku pidurdusega ning alanenud 5-HT transmissioon viib vähenenud inhibitoorse kontrollini (Pattij & Vanderschuren, 2008; Miyazaki et al., 2012). Samas on mitmeid uuringuid, mis ei ole serotoniini efekti agressiivsusele leidnud või näidanud hoopis vastupidist trendi: suurenenud serotonergiline aktiivsus viib kõrgele agressiivsusele (Birger et al., 2003; Coccaro, et al., 2015; Olivier, 2004, 2015; Duke et al., 2013; Yanowitch & Coccaro, 2011). Suure tõenäosusega ei eksisteeri lihtsat ühele kausaalset suhet serotonergilise aktiivsuse ja agressiivsuse vahel (Summers et al., 2005). Lihtne serotoniini vähesuse hüpotees, mis seostab madalat serotoniini aktiivsust kalduvusega agressiivsele käitumisele, on asendumas keerukamate ja detailsemate skeemidega. Serotoniinil on agressiivsusele kompleksne mõju, mis võib muuhulgas sõltuda serotoniini retseptorite alatüübist, serotoniini aktiivsusest spetsiifilistes ajuosades ja agressiivse käitumise tüübist (Takahashi et al., 2011; Summers et al., 2005; Coccaro, et al., 2015; Olivier, 2004; Duke et al., 2013).

4.6 Seosed impulsiivsusega

Serotoniinisüsteemi funktsioneerimist on kaua impulsiivsusega seostatud (Pattij & Vanderschuren, 2008; Miyazaki et al., 2012). Sarnaselt agressiivsusele toetab suur kogus eksperimentaalseid tõendeid seoseid serotoniini ja impulsiivsuse vahel näidates, et madalam 5-HT tase suurendab impulsiivsust (Pattij & Vanderschuren, 2008). Madalamat tserebrospinaalse 5-HT taset on raporteeritud nende isiksusehäirete puhul, millega sageli kaasneb impulsiivne sümptomaatika (nt antisotsiaalne ja piirialane isiksusehäire) (Coccaro, 1992; Soloff et al., 2000). Mõned serotoniinitaseme manipulatsiooni uuringud on siiski leidnud vastukäivaid tulemusi (Miyazaki et al., 2012) ning 5-HT süsteemi roll impulsiivsuses võib olla märgatavalt keerukam, kui varem arvatud (Pattij & Vanderschuren, 2008; Winstanley, 2011). Serotoniini mõju impulsiivsele käitumisele võib erineda mitmete faktorite tõttu, näiteks retseptori alatüüp, impulsiivse käitumise liik, osalejate sugu, kasutatav käitumuslik test ja genotüüp (Winstanley, 2011; Pattij & Vanderschuren, 2008; Stoltenberg et al., 2012).

5. Dopamiin

5.1 Struktuur

Dopamiinimolekul koosneb katehhoolest (benseeni ring kahe hüdroksüüli kõrvalahelaga) ning ühest amiini grupist, mis on omavahel ühendatud etüülahelaga (NCBI, 2022a).

5.2 Süntees

Dopamiini (DA) sünteesitakse aminohappest türosiinist (Ayano, 2016; Daubner et al., 2011), mis katehhoolest neuronites (Ayano, 2016) muudetakse dopamiiniks kahe sammu abil (Meiser et al., 2013). Esmalt hüdroksüleeritakse türosiin L-DOPAks türosiini hüdroksülaasi abil (kiirustlimiteeriv samm) (Ayano, 2016; Daubner et al., 2011; Meiser et al., 2013). Teise sammuna dekarboksüleeritakse L-DOPA dopamiiniks aromaatsete aminohapete dekarboksülaasi vahendusel (Ayano, 2016; Daubner et al., 2011; Meiser et al., 2013; NCBI, 2022a). Dopamiin on lähteaineks noradrenaliinile ja adrenaliinile (NCBI, 2022a; Daubner et al., 2011; Olguin et al., 2016). Ajus toodetakse dopamiini *substantia nigras*, ventraalses tegmentaalses alas ja hüpotaalamuses (Olguin et al., 2016). Dopaminergiliste neuronite erutudes paisatakse dopamiin sünaptilisse pilusse, kus see interakteerub postsünaptiliste DA retseptorite või regulaatorsete presünaptiliste autoreseptoritega (Meiser et al., 2013; Olguin et al., 2016).

5.3 Lagundamine

Dopamiini signalseerimise lõpetamiseks eemaldatakse see sünaptilisest pilust tagasihaarde või lagundamise kaudu. DA katabolism, mille peamiseks metaboliidiks on bioloogiliselt mitteaktiivne homovanilliinhape, viiakse läbi katehhoolest-o-metüül transferaasi ning monoamiini oksüdaasi mõlema isovormi, MAO-A ja MAO-B poolt (Meiser et al., 2013; Olguin et al., 2016).

5.4 Funktsioon

Dopamiin on seotud mitmete funktsioonidega: sarrustus, tasu, motivatsioon, motoorne aktiivsus, töömälu, tähelepanu, emotsioonid, toidu tarbimine, endokriinne sekretsioon (Olgien et al., 2016; Wise, 2004; Le Foll et al., 2009; Marsden, 2006; Ayano, 2016). Dopamiin on kriitilise tähtsusega eesmärgile suunatud käitumise, tasu kogemise ja õppimise jaoks; see on oluline tingitud reaktsiooni tekkeks, et uuesti läheneda stiimulitele, mida on seostatud tasuga (Wise, 2004; Chester et al., 2016).

Dopaminergilise süsteemi düsfunktsioon on seotud mitmete patoloogiatega, näiteks psühhoaktiivsete ainete kuritarvitamine, sõltuvus, skisofreenia, Parkinsoni tõbi, Tourette'i sündroom, aktiivsus- ja tähelepanuhäire (Ayano, 2016; Le Foll, 2009; Marsden, 2006).

5.5 Seosed agressiivsusega

Dopaminergilisel signaliseerimisel, eelkõige mesolimbilises juhttees, võib olla oluline roll agressiivsuse moduleerimisel (Seo et al., 2008; Yamaguchi & Lin, 2018; Nelson & Trainor, 2007). Loomauuringutes on leitud, et dopamiinisüsteemi hüperaktiivsus on seotud kõrgenenud agressiivsusega. Samuti kõrgeneb näriliste rakuväline dopamiini tase enne, võitluste ajal ja pärast agressiivseid võitlusi (Schlüter et al., 2016; Seo et al., 2008; Ryding et al., 2008; de Almeida et al., 2005; van Erp & Miczek, 2000). Võimalik, et sarnaselt teistele tasuvatele stiimulitele sarrustab konfrontatsiooni võitmise kogemus dopamiini abil agressiivset käitumist ning suurendab seesuguse käitumise tõenäosust tulevikus (Ryding et al., 2008; van Erp & Miczek, 2000; Yamaguchi & Lin, 2018). Amfetamiini manustamine, mis tõstab rakuvälist dopamiini taset, suurendab agressiivset käitumist ning antipsühhootikumid, dopamiinireseptorite antagonistid vähendavad agressiivsust nii loomadel kui inimestel (Nelson & Trainor, 2007; de Almeida et al., 2005; Yamaguchi & Lin, 2018; Seo et al., 2008; Ryding et al., 2008).

5.6 Seosed impulsiivsusega

Suhe dopamiini transmissiooni ja impulsiivse käitumise vahel on kompleksne ning raporteeritud on vastuolulisi tulemusi (Dalley & Roiser, 2012). Näiteks võib dopamiini asendusravi saavatel Parkinsonismiga patsientidel esineda mitmeid impulsiivseid käitumismustreid: kompulsiivne hasartmängurlus, hooletu rahaga ümber käimine, ülesöömine (Dalley & Roiser, 2012; Antonini & Cilia, 2009). Teisalt võib aktiivsus- ja tähelepanuhäire puhul impulsiivsus olla seotud madalama dopamiini transmissiooniga (Dalley & Roiser, 2012). Psühhostimulandid on efektiivsed vähendamaks impulsiivsust inimestel, kellel on kõrge impulsiivsuse baastase (Pattij & Vanderschuren, 2008). Vähenenud dopaminergiline funktsioneerimine võib häirida subjektiivset tasu kogemist ning nüristunud tasu ja positiivse afekti taju võib motiveerida inimesi otsima välimisi tasuallikaid, mis viib riskeeriva ja impulsiivse käitumiseni (Chester et al., 2016).

Dopamiini mõju impulsiivsusele on suure tõenäosusega heterogeenne – sellel võivad olla erinevad efektid sõltuvalt ajupiirkonnast, retseptori alatüübist ja mõõdetud impulsiivsuse alatahust (Pattij & Vanderschuren, 2008, 2020; Dalley & Roiser, 2012). Baasilised erinevused

dopamiinisüsteemi funktsioneerimises või impulsiivsuses võivad samuti seletada erinevusi tundlikkuses dopaminergilistele manipulatsioonidele (Voon et al., 2010; Colzato et al., 2010; Pattij & Vanderschuren, 2020). Võimalik, et suhe käitumusliku inhibitsiooni ja dopamiinitaseme vahel ei ole lineaarne, vaid hoopis tagurpidi U-kujuline seos – keskmine dopamiinitase võimaldab optimaalset käitumist ning liiga kõrge või liiga madal tase häirivad kognitiivset funktsiooni (Colzato et al., 2010; Dalley & Roiser, 2012).

6. Noradrenaliin

6.1 Struktuur

Noradrenaliin (NA) on katehoolamiinne neurotransmitter ja stressihormoon (Yanowitch & Coccaro, 2011; NCBI, 2022b). See koosneb ühest aminogrupist, mis on ühendatud aromaatses ringiga kahe süsinikuga ahela abil. Adrenaliin on noradrenaliini metüleeritud vorm (NCBI, 2022b).

6.2 Süntees

Dopamiin on noradrenaliini otsene lähteaine (Haden & Scarpa, 2007; Rommelfanger & Weinshenker, 2007). Dopamiin muudetakse noradrenaliiniks ensüümi dopamiini- β -hüdoksülaasi abil (Yanowitch & Coccaro, 2011; Haden & Scarpa, 2007; Rommelfanger & Weinshenker, 2007). Pärast mõju avaldamist haaratakse NA tagasi presünaptilisse rakku (Ritter et al., 2014). Suur osa noradrenergilistest rakukehadest asetseb *locus coeruleus* (Goddard et al., 2010; Haden & Scarpa, 2007; Berridge & Waterhouse, 2003) ning vähemal määral lateraalses tegmentaalses tuumas (Haden & Scarpa, 2007).

6.3 Lagundamine

Enamus noradrenaliini kataboliseeritakse inaktiivseteks ühenditeks MAO (peamiselt MAO-A) abil, mis lagundab suure osa noradrenaliini enne selle jõudmist tsütosooli vesiikulitesse. Samuti inaktiveerib noradrenaliini, mida tagasi rakku ei võeta, katehool-o-metüül transferaas. Inaktiivsed ühendid, mis tekivad NA katabolismist, on 3-metoksü-4-hüdoksüfenetüleenglükool ja vanillüülmandelhape (Ritter et al., 2014; Haden & Scarpa, 2007).

6.4 Funktsioon

NA vabanemine aju üleselt vahendab une-ärkveloleku tsüklit, tähelepanu ja mälu kognitiivsete ülesannete ajal, aju plastilisust, õppimist, stressivastust, valu, afektiivseid protsesse, neuropõletiku allasurumist (Schwarz & Luo, 2015; Weinshenker & Schroeder, 2007; Benarroch, 2009; O'Donnell et al., 2012; Rommelfanger & Weinshenker, 2007; Yanowitch & Coccaro ,

2011). Noradrenergiline süsteem mõjutab peamiselt organismi erutuvust (Haden & Scarpa, 2007) ning pidev aju ärgastuse moduleerimine on suures osas reguleeritud *locus coeruleuse* poolt (Schwarz & Luo, 2015; Aston-Jones & Cohen, 2005; Benarroch, 2009; Berridge & Waterhouse, 2003). Noradrenaliin mängib olulist rolli organismi võimekuses koguda ja töödelda olulist ja relevantset infot (Haden & Scarpa, 2007), muutes teiste aferentide signaali-müra suhet ja hõlbustades nende poolt esile kutsutud vastuseid (Morilak et al., 2005).

NA süsteemi üleaktiivsust on seostatud ärevuse, ärrituvuse, emotsionaalse ebastabiilsuse ning vägivaldse käitumisega (Manchia et al., 2020; Coccaro et al., 2003; Yanowitch & Coccaro, 2011; Haden & Scarpa, 2007; Chichinadze et al., 2011). NA-vahendatud signaliseerimise häirimine on tugevalt seotud mitmete psühhiaatriliste ja neurodegeneratiivsete häiretega (Schwarz & Luo, 2015): Alzheimeri tõbi, Parkinsoni tõbi, unehäired, aktiivsus- ja tähelepanuhäire, posttraumaatiline stressihäire jm ärevushäired ning depressioon (Berridge & Waterhouse, 2003; Benarroch, 2009; Goddard et al., 2010; Morilak et al., 2005).

6.5 Seosed agressiivsusega

Inimuuringutes on enamasti raporteeritud, et hüperaktiivne noradrenergiline süsteem on seotud agressiivse käitumisega (Haden & Scarpa, 2007; Chichinadze et al., 2011). Tserebrospiinaalse 3-metoksü-4-hüdrosüfenetüleenglükooli tasemeid on positiivselt korreleeritud vägivaldse käitumisega (Manchia et al., 2020; Haden & Scarpa, 2007; Coccaro et al., 2003). Vähenenud NA aktivatsiooni on seostatud agressiivse käitumise vähenemisega (Coccaro et al., 2003; Chichinadze et al., 2011). Aktiivsem noradrenergiline süsteem võib olla seotud hüperreaktiivsusega keskkonnale, mis võib kaudselt suurendada agressiivsuse tõenäosust (Chichinadze et al., 2011). Siiski on raporteeritud ka vastuolulisi tulemusi ning on võimalik, et noradrenaliini ja agressiivse käitumise seos ei ole lineaarne (Haden & Scarpa, 2007).

6.6 Seosed impulsiivsusega

Noradrenaliin võib suurendada või vähendada impulsiivset käitumist sõltuvalt selle tasemest (Swann et al., 2013) – on leitud, et madal kuni mõõdukas NA tase parandab prefrontaalkoore funktsiooni, kui kõrged kontsentratsioonid häirivad seda (Xing et al., 2016). Noradrenaliini signaliseerimise tugevdamine vähendab impulsiivsust nii inimestel kui loomadel, näiteks vähendavad noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid aktiivsus- ja tähelepanuhäire sümptomeid (Pattij & Vanderschuren, 2020). Võimalik, et noradrenaliini toonus peab optimaalseks soorituseks olema teatud vahemikus (Pattij & Vanderschuren, 2008). Samuti on

võimalik, et NA signaleerimisel on regioonispetsiifiline kaasatus impulsiivsusesse ning noradrenaliini mõju impulsiivsusele sõltub retseptoritüübist (Pattij & Vanderschuren, 2020).

7. Monoamiini oksüdaas A

7.1 MAO ensüüm

Monoamiini oksüdaas (MAO) on mitokondri välismembraaniga seotud ensüüm, mis katalüüsib mitmete amiinide, monoamiinsete neurotransmitterite ja hormoonide oksüdatiivset deaminatsiooni (Shih et al., 2011; Shih & Chen, 2004; Bortolato et al., 2008; Sabol et al., 1998; Hotamisligil & Breakefield, 1991; Grimsby et al., 1991).

7.2 MAO-A ja MAO-B

MAO eksisteerib kahes isovormis, MAO-A ja MAO-B (Shih et al., 2011; Shih & Chen, 2004; Craig, 2007; Bortolato et al., 2008; Grimsby et al., 1991; Sabol et al., 1998; Hotamisligil & Breakefield, 1991). Nendel ensüümidel on erinevad, kuid osaliselt kattuvad omadused, jaotuvus rakkudes ja kudedes ning aminohapete järjestus (Grimsby, et al 1991; Shih et al., 2011; Hotamisligil & Breakefield, 1991). MAO-A ja MAO-B ensümaatiliste tegevuste spekter kattub mingil määral, kuid MAO-A-l on suurem afiinsus serotoniinile ja noradrenaliinile (Bortolato et al., 2008; Craig, 2007; Sabol et al., 1998; Grimsby et al., 1991; Shih & Chen, 2004; Shih et al., 2011). DA metabolismiga on üldjuhul seotud mõlemad isovormid (Bortolato et al., 2008; Grimsby et al., 1991; Shih et al., 2011). MAO-A poolt reguleeritud monoamiinide oksüdatiivne deaminatsioon on aju normaalseks neurotransmitterite signaleerimiseks kriitilise tähtsusega, eriti 5-HT ja NA vabanemise ja eemaldamise reguleerimisel (Gupta et al., 2015; Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2008; Bortolato et al., 2008; Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2008).

MAO-A ja MAO-B on kodeeritud kahe erineva, kuid tihedalt seotud geeni poolt (Hotamisligil & Breakefield, 1991; Shih et al., 2011; Craig, 2007; Shih & Chen, 2004; Grimsby et al., 1991; Sabol et al., 1998). Mõlemad geenid asuvad X-kromosoomi lühikesel õlal (Xp11.23 – Xp11.4) 24 kilobaspaari teineteisest eemal (Bortolato et al., 2008; Craig, 2007; Grimsby et al., 1991; Shih & Chen, 2004; Shih et al., 1999; Sabol et al., 1998; Hotamisligil & Breakefield, 1991). Geenid on 73% ulatuses homoloogsed ning on suure tõenäosusega saadud ühise eelkäija geeni duplikatsioonist (Bortolato et al., 2008; Grimsby et al., 1991; Shih & Chen, 2004; Shih et al., 1999; Shih et al., 2011; Sabol et al., 1998).

7.3 MAOA-uVNTR

MAOA geenis esineb mitmeid polümorfisme (Sabol et al., 1998; Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2008; Jacob et al., 2005). Neist enim uuritud (Harro & Orelan, 2016) on *MAOA* geeni promootoris (mittekodeeriv DNA järjestus, kuhu seonduvad proteiinid transkriptsiooni alustamiseks) asuv 30 aluspaari pikkuse korduva järjestusega varieeruva arvuga tandemsete korduste polümorfism (*uVNTR - upstream variable number tandem repeat*), mis asub umbes 1,2 kiloaluspaari ülesvoolu transkriptsiooni alguskohast (Holz et al., 2016; Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2008; Craig, 2007; Byrd & Manuck, 2014; Jacob et al., 2005). 3 ja 4 kordusega alleelid on sagedasemad, kuid eksisteerib ka 2, 3,5 ja 5 kordusega alleele (Sabol et al., 1998; Jacob et al., 2005). 2, 3 ja 5 (*MAOA-L*) kordusega alleel põhjustab erinevates rakuliinides madalamat transkriptsiooniefektiivsust kui 3,5 ja 4 (*MAOA-H*) kordusega alleel (Sabol et al., 1998; Denney, Koch & Craig, 1999; Sun et al., 2020).

Uuringud näitavad *MAOA* polümorfismi ja MAO-A ensüümi aktiivsuse vahel nõrka või olematut seost. Inimaju lahkamise tulemusena ei leitud seost *MAOA* polümorfismi ja MAO-A ensüümi aktiivsuse või geeni ekspressiooni vahel (Balciuniene et al., 2002). Samuti ei ole positronemissioontomograafia uuringud leidnud erinevates ajuosades erinevusi *MAOA* genotüübi ja aju MAO-A ensüümi aktiivsuse vahel (Fowler et al., 2007; Shumay et al., 2012). Meta-analüüsi tulemusel leiti, et *MAOA-uVNTR* genotüüp on seotud ensüümi aktiivsusega nii veres kui ajus, kuid suhteliselt nõrgalt ning *in vitro* andmed ei suuda sageli ennustada *in vivo* tulemusi (Tunbridge et al., 2019). Need tulemused viitavad sellele, et *MAOA-uVNTR* polümorfismidel ei pruugi olla otsest mõju MAO-A aktiivsusele ajus või on teistel faktoritel (näiteks keskkond, teised geenid) MAO-A aktiivsusele suurem mõju (Fowler et al., 2007; Balciuniene et al., 2002; Shumay et al., 2012). Võimalik, et *MAOA* genotüübi mõju võib aset leida peamiselt prenataalses ja varases postnataalses perioodis ning peegeldub hiljem aju struktuuris (Fowler et al., 2007; Harro & Orelan, 2016). *MAOA-L* variant on meestel seotud vähenenud hallaine mahuga limbilistes alades ja orbitofrontaalkorteksis ning suurenenud amügdala ja vähenenud orbitofrontaalkorteksi aktiivsusega vihaste ja kartlike nägude töötlemisel. Seega näib, et *MAOA* genotüübiga võivad olla seotud struktuuralsed ja funktsionaalsed muutused kortikolimbilistes võrgustikes (Meyer-Lindenberg et al., 2006).

7.4 Seosed agressiivsusega

MAO-A võib mängida olulist rolli impulsiivsuses ja agressiivses käitumises (Jacob et al., 2005). MAO-A puudumine arengu ajal on seotud häiritud monoamiinide metabolismi (eelkõige kõrge 5-HT ja NA tasemete) ja agressiivse fenotüübiga nii loomadel kui inimestel (Cases et al. 1995; Brunner et al. 1993). Madal MAO-A ensüümi aktiivsus on seotud agressiivsusega (Alia-Klein et al., 2008) sõltumatult genotüübist.

MAOA geeni asukoht sugukromosoomil on seotud oluliste soospetsiifiliste erinevustega *MAOA-uVNTR*, isiksuse ja käitumise vahel (Harro & Oreland, 2016). *MAOA-uVNTR* võib eelkõige meestel olla kaasatud agressiivse või antisotsiaalse käitumise etioloogiasse (Craig, 2007). Mõned uuringud on leidnud otsesed seosed *MAOA* genotüübi ning antisotsiaalse käitumise ja vägivalda vahel: *MAOA-L* kandjatel on kõrgem eneseraporteeritud agressiivsus võrreldes nendega, kellel on *MAOA-H* alleel (Kuepper et al., 2013; Schlüter et al., 2016; Fergusson et al., 2011; Reif et al., 2007). Enamus uuringuid ei ole siiski leidnud otsest seost *MAOA* genotüübi ja agressiivsuse vahel, mis vihjab sellele, et keerulisemad mehhanismid moduleerivad geenide mõju käitumisele (Widom & Brzustowicz, 2006; Craig, 2007; Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2008).

Caspi ja kolleegide (2002) murrangulises uuringus (Weder et al., 2009; Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2008) leiti, kuigi *MAOA* genotüüp üksi ei ole seotud antisotsiaalse käitumisega, siis mehed, kellel on madala aktiivsusega *MAOA-L* variant, on vastuvõtlikumad väärkohtlemise mõjudele kui *MAOA-H* kandjad (Caspi et al., 2002). *MAOA-L* võib olla seotud suurenenud tundlikkusega varase elu raskustele ja seeläbi kõrge riskiga agressiivsusele täiskasvanueas (Checknita et al., 2015). Hiljem on mitmed uuringud leidnud sarnase interaktsiooni *MAOA* polümorfismi ja lapsepõlvea väärkohtlemise vahel (Byrd & Manuck, 2014; Frazzetto et al., 2007; Edwards et al., 2010; Fergusson et al., 2011; Weder et al., 2009), seost on kinnitanud ka metaanalüüsid (Byrd & Manuck, 2014; Kim-Cohen et al., 2006; Taylor & Kim-Cohen, 2007). Naiste puhul on leitud, et väärkohtlemine ennustab antisotsiaalset käitumist nendel, kellel on kõrge aktiivsusega *MAOA-HH* genotüüp (Verhoeven et al., 2012; Sjöberg et al., 2007; Prom-Wormley et al., 2009), kuid see seos on nõrgem, kui meeste puhul (Byrd & Manuck, 2014).

Holz jt (2016) leidsid, et *MAOA-L* alleeli kandvatel meestel esines vihaste ja kartlike nägude töötlemisel positiivne seos lapsea väärkohtlemise ning amügdala ja hipokampuse

aktiivsuse vahel. *MAOA-L* kandjate kõrgeenenud limbiline aktivatsioon pärast lapsepõlve stressi võib viidata võimalikule neurobioloogilisele alusele, mis võib seletada suurenenud riski agressiivsuseks (Holz et al., 2016). Lisaks struktuurasetele erisustele võib *MAOA-L* alleeli kandjatel olla vähenenud võimekus pehendada liigse neurotransmitteri vabanemist vastusena stressile (Craig, 2007).

7.5 Seosed impulsiivsusega

Uuringutes, kus on analüüsitud *MAOA-uVNTR* genotüübi ja impulsiivsuse vahelist seost, on saadud vastukäivaid tulemusi. On leitud, et *MAOA-L* alleeli kandjad on impulsiivsemad kui *MAOA-H* alleeli kandjad (Stetler et al., 2014; Kaya et al., 2020) ning samuti on näidatud seost *MAOA-L* ja kõrgema impulsiivsuse skoori vahel meestel, kes on kogenud väärkohtlemist (Huang et al., 2004). Vastupidiselt on leitud, et meessoost *MAOA-L* kandjate impulsiivsuse skoor ning agressiivsuse ja impulsiivsuse komposiitskoor on madalam, kui *MAOA-H* kandjatel, samuti tegid *MAOA-H* katseisikud rohkem vigu impulsiivsust mõõtvast ülesandes (Manuck et al., 2000; Manor et al., 2002).

MAOA-L genotüüp on seotud puuduliku eesmise tsingulaarkäaru aktivatsiooniga lahendades ülesandeid, mille abil hinnatakse impulsiivsust (Fan et al., 2003; Meyer-Lindenberg et al., 2006). Tsingulaarkäär on keskne infotöötuse ja regulatsiooni piirkond ajus ning need uuringud viitavad võimalikule mehhanismile, mille kaudu *MAOA-L* võib suurendada impulsiivse käitumise riski (Weder et al., 2009).

8. DNA metülatsioon

8.1 Epigeneetika

Epigeneetika on desoksüribonukleiinhappe (DNA) modifikatsioonid ja pakkimine, mis mõjutavad geeniekspressiooni, kuid ei muuda DNA järjestust (Moore et al., 2013; Jones et al., 2015). Peamiselt hõlmab epigeneetika järgmisi mehhanisme: histoonide modifikatsioonid, ribonukleiinhappe vaigistamine ja DNA metülatsioon (Jones et al., 2015), millest viimane on üks enim uuritud epigeneetilistest modifikatsioonidest (Luo et al., 2018; Smith & Meissner, 2013; Robertson & Wolffe, 2000).

8.2 DNA metülatsiooni mehhanism

DNA metülatsioon on biokeemiline modifikatsioon, mille käigus lisatakse metüülrühm (-CH₃) enamasti tsütosiini (C) 5' süsinikule (Ziegler & Domschke, 2018; Dor & Cedar, 2018; Robertson & Jones, 2000; Meaney & Szyf, 2005). Metüülrühma lisandumist DNA-le

katalüüsivad DNA metüültransferaasid (Moore et al., 2013; Du et al., 2015; Jeltsch & Jurkowska, 2014; Smith & Meissner, 2013).

DNA metüülatsioon leiab üldjuhul aset CpG-dinukleotiidi kontekstis. CpG-dinukleotiidid on DNA regioonid, kus 5'-3' suunas järgneb tsütosiini nukleotiidile guaniini nukleotiid (G) (Jones et al., 2015; Robertson & Jones, 2000; Smith & Meissner, 2013; Costello & Plass, 2001; Ziegler & Domschke, 2018). Selgroogsete genoomides sisaldavad enam kui pooled geenid lühikesi, umbes ühe kiloaluspaari pikkuseid CpG-rikkaid regioone ehk CpG-saari (Luo et al., 2018; Smith & Meissner, 2013; Robertson & Wolffe, 2000; Greenberg & Bourc'his, 2019; Jones et al., 2015; Robertson & Jones, 2000; Costello & Plass, 2001; Ziegler & Domschke, 2018). CpG saared võivad soodustada transkriptsioonifaktori seondumist (Smith & Meissner, 2013) ning umbes 60-70% geenide promootoritest sisaldab CpG saart (Jones et al., 2015). Suure tõenäosusega on DNA metüülatsioonil erinevad funktsioonid sõltuvalt genoomsest regioonist (Jones, 2012), kuid CpG-saart sisaldava promootori metüülatsioon on enamasti seotud geeniekspressiooni vaigistamisega (Jones et al., 2015; Smith & Meissner, 2013; Dor & Cedar, 2018).

Täielikult ei ole kindlaks tehtud, kuidas metüülatsioon viib transkriptsiooni inhibitsioonini (Greenberg & Bourc'his, 2019). DNA metüülatsioon võib ekspressiooni kontrollida mitmetasemeliselt (Jones et al., 2015), takistades transkriptsioonifaktorite seondumist (Greenberg & Bourc'his, 2019; Moore et al., 2013; Smith & Meissner, 2013; Jin & Liu, 2018; Costello & Plass, 2001) ja pakkides DNA tihedamalt kokku, piirates ligipääsu transkriptsiooniks (Dor & Cedar, 2018; Moore et al., 2013; Phillips, 2008; Jin & Liu, 2018; Costello & Plass, 2001).

8.2 Metüülatsiooni funktsioon

DNA metüülatsioon on tõhus mehhanism geeniekspressiooni vaigistamiseks ja genoomi stabiilsuse säilitamiseks (Jin & Liu, 2018). DNA metüülatsioon on hädavajalik rakujagunemiseks, organismi arenguks, täiskasvanud organismi funktsioneerimiseks ja kahjulike elementide ekspressiooni alla surumiseks (Luo et al., 2018; Phillips, 2008; Robertson & Jones 2000; Costello & Plass, 2001; Jin & Liu, 2018). Epigenoomiüleused assotsiatsiooniuuringud on seostanud häirunud metüülatsioonimustreid mitmete tõsiste füüsiliste haigustega (Luo et al., 2018). Kõrvalekalded metüülatsioonis on seotud ka mitmete psühhiaatriliste häiretega nagu

skisofreenia, bipolaarne häire, depressioon, post-traumaatiline stressihäire, autism, söömishäired ja sõltuvushäired (Moore et al., 2013; Unternaehrer et al., 2012; Ziegler & Domschke, 2018).

8.3 Keskkonna mõju metülatsioonile

Keskkondlikud mõjud võivad omada olulist rolli epigeneetilises regulatsioonis (Cecil et al., 2020; Meaney & Szyf, 2005) ning epigeneetikale on viidatud kui lülile genoomi ja keskkonna vahel (Jones et al., 2015; Murgatroyd et al., 2009; Ziegler & Domschke, 2018). DNA metülatsiooni muustrid võivad olla seotud keskkondlike faktorite mõjuga, mis algab juba *in utero* ja võib kesta pikaajaliselt, isegi kümneid aastaid pärast kokkupuudet (Cecil et al., 2020; Suderman et al., 2014).

Epigeneetilised protsessid on mehhanism, mille kaudu lapseea rasked kogemused võivad viia bioloogiliste muutusteni, kujundades seeläbi pikaajalisi arengu, tervise ja haiguse riski trajektoore (Cecil et al., 2020; Murgatroyd, et al., 2009; Klengel et al., 2014; Romens et al., 2015). Stressirohked elusündmused on seotud nii vähenenud kui ka suurenenud metülatsioonitasemetega, viies muutusteni geenide vaigistamises või aktiveerimises (Lutz & Turecki, 2014; Suderman et al., 2014; Klengel, et al., 2014). Üldiselt toetavad uuringute tulemused seost väärkohtlemise ja muutunud DNA metülatsiooni muustrite vahel (Cecil et al., 2020; Romens et al., 2015; Klengel et al., 2014). Need seosed võivad nii muutuste ulatuse kui ka metüleeritud lookuste osas olla soospetsiifilised (Essex et al., 2013). DNA metülatsiooni muustrid geenide reguleerimises regioonides võivad modereerida või isegi medieerida seost varases eas kogitud stressi ja hilisemas eas stressiga toimetuleku vahel (Kinnally et al., 2011).

8.4 MAOA metülatsioon

MAOA on üks peamisi kandidaatgeene uurimaks DNA metülatsiooni rolli psüühikahäiretes. *MAOA* geenis on kaks CpG saart, millest üks katab osa promootori regioonist ning teine ulatub üle promootori regiooni, esimese eksoni ja esimese introni alguse (Ziegler & Domschke, 2018). *MAOA* promootori metülatsioon on seotud madalama *MAOA* ekspressiooniga *in vitro* (Checknita et al., 2015) ning madalam *MAOA* promootori metülatsioon on seotud suurenenud MAO-A ensüümi aktiivsusega ajus (Shumay et al. 2012). *MAOA* metülatsioonitaseme variatiivsus võib suuresti olla omistatud mittegeneetilistele faktoritele (Shumay et al., 2012), näiteks varase elu raskused (Checknita et al. 2015).

Võimalik, et ärevus ja meeleoluhäired on seotud vähenenud *MAOA* metülatsiooniga, mis võib viia vähenenud monoamiinide kättesaadavuseni (Ziegler & Domschke, 2018). *MAOA*

hüpermetülatsioon võib viia suurenenud monoamiinide kättesaadavuseni ja on seeläbi seotud antisotsiaalse isiksusehäire, käitumishäirete ja piirialase isiksusehäirega (Ziegler & Domschke, 2018; Checknita et al., 2015). Meestel on väärkohtlemise ja agressiivse käitumise seos modereeritud *MAOA* promooterregiooni hüpermetülatsiooni poolt (Checknita et al., 2020).

MAOA-uVNTR variandid võivad mõjutada aju kujunemist varases arengus ning epigeneetilised protsessid nagu DNA metülatsioon võivad kontrolliva MAO-A ensüümi aktiivsust hilisemas elus (Checknita et al., 2020; Harro & Orelund, 2016). Võimalik, et väärkohtlemisega kokkupuutel sõltub geenide vastuvõtlikkus epigeneetilisele modifikatsioonidele genotüübist (Checknita et al., 2020; Romens et al., 2015). Checknita jt (2020) leidsid, et *MAOA* genotüübi ja väärkohtlemise interaktsiooni seost agressiivse käitumisega modereeris metülatsioon, kus *MAOA-L* alleeli kandvatel meestel oli agressiivne käitumine kõrgendatud ainult neil, kelle *MAOA* promootori metülatsioonitase üks standardhälve üle keskmise. *MAOA*-uVNTR ja metülatsioonitase võib väärkohtlemise ja agressiivsuse seost mõjutada soospetsiifiliselt (Checknita et al., 2019; Checknita, 2021).

Kokkuvõtteks, lapseea väärkohtlemine võib viia genotüübist sõltuvate muutusteni metülatsioonis, mis omakorda võib serotoniini, dopamiini ja noradrenaliini süsteeme mõjutades avaldada mõju impulsiivsusele ja agressiivsusele täiskasvanueas. Seetõttu on oluline aru saada, kuidas keskkondlikud tegurid võivad bioloogiliste protsesside kaudu mõjutada käitumist.

9.1 Uuringu eesmärk

Käesoleva uuringu eesmärk on välja selgitada, kuidas on omavahel seotud väärkohtlemine, *MAOA* genotüüp ja metülatsioonitase agressiivse ja impulsiivse käitumise etioloogias.

Hüpotees 1: Lapseea väärkohtlemine ennustab nii impulsiivsust kui ka agressiivsust täiskasvanueas.

Hüpotees 2: *MAOA* genotüüp eraldiseisvana ei ennusta impulsiivsust ja agressiivsust, kuid *MAOA* genotüübi ja väärkohtlemise koosmõju ennustab agressiivsust ja impulsiivsust täiskasvanueas.

Hüpotees 3: *MAOA* promootorregiooni metülatsioonitase ennustab agressiivsust ja impulsiivsust.

Hüpotees 4: Väärkohtlemise ja *MAOA* genotüübi interaktsiooni seos impulsiivsuse ja agressiivsusega on modereeritud *MAOA* metülatsioonitaseme kaudu.

Hüpotees 5: Väärkohtlemise ja *MAOA* genotüübi interaktsiooni seos impulsiivsuse ja agressiivsusega on medieeritud *MAOA* metülatsoonitaseme kaudu.

Töö autor koostas kirjanduse kokkuvõtte, kirjutas metodoloogia, viis läbi statistilise analüüsi ja tõlgendas tulemusi lähtuvalt uuringu eesmärgist ja hüpoteesidest.

2. Meetod

2.1 Valim

Magistritöö on kirjutatud Eesti laste isiksuse, käitumise ja tervise uuringu (ELIKTU) andmete põhjal. ELIKTU on multidistsiplinaarne prospektiivne kohortuuring, mille eesmärgiks on selgitada tervise kujunemist ning tervistmõjustava käitumise põhjuslikke tegureid. ELIKTU kasvas välja Euroopa Noorte Südameuuringust, mille esimene andmekogumislaine leidis aset aastatel 1998-1999 (ELIKTU, 2018). Algne valim moodustati 25 Tartu linna ja maakonna eesti- ja venekeelsete koolide 9- (noorem kohort) ja 15-aastastest (vanem kohort) õpilastest klastervaliku meetodil (Harro et al., 2001). Vanema kohordi valim koosnes 593 inimesest, 260 meessoost ja 333 naissoost (Harro et al., 2001). Magistritöö koguvälim koosneb ELIKTU vanema sünnikohordi 121 mehest, kellest 37-l esineb alkoholitarvitamise häire.

2.2 Mõõtevahendid

2.2.1 Genotüpiseerimine

Genoomne DNA eraldati veenivere proovidest. Genotüpiseerimine viidi läbi polümeraasi ahelreaktsiooni (*polymerase chain reaction* – PCR) meetodiga, millele järgnes geelelektroforees. PCR meetodis kasutatakse primereid, mis on disainitud huvipakkuva järjestuse kordistamiseks ehk amplifikatsiooniks DNA replikatsiooni kaudu. *MAOA* geeni promotori 30 aluspaari pikkuse kordusregiooni amplifitseerimiseks kasutati otseprimeraina järjestust 5'-ACA GCC TGA CCG TGG AGA AG-3' ja pöördprimeraina 5'-GAA CGG ACG ACG CTC CAT TCG GA-3'. Geelelektroforeesi saab kasutada eri pikkusega DNA fragmentide eraldamiseks läbi geelimaatriksi elektrivälja toime. 2-, 3- ja 5-kordusega alleelid kategoriseeriti madala ensüümi aktiivsusega ning 3,5- ja 4-kordusega alleelid kõrge ensüümi aktiivsusega genotüüpideks. Põhjalikum genotüpiseerimise kirjeldus on leitav Kiive jt uuringust (2014).

2.2.2 Metülatsoon

MAOA metülatsoonitase mõõdeti Würzburgi Ülikoolis bisulfit-sekveneerimise abil. Denatureeritud DNA-d töödeldi naatriumbisulfitiga, mis deamineerib metüleerimata tsütosiini

uratsiilik, metüleeritud tsütosiin jääb tsütosiiniks. Seejärel kasutati PCR-meetodit, kus uratsiilid asendatakse tümiinidega, metüleeritud tsütosiin jääb tsütosiiniks. Puhastatud amplikonid sekveneeriti ning metülatsiooniprotsent leiti tsütosiini ja tümiini piikide alusel. Põhjalikum metülatsioonitaseme määramise kirjeldus on leitav Ziegler jt (2016) ning Domschke jt (2012, 2015) uuringutest. Metüleeritust mõõdeti 12 CpG lookuse puhul. Antud töös võeti aluseks need CpG-lookused, mille metüleeritusega leidsid Shumay jt (2012) statistiliselt usaldusväärse korrelatsiooni MAO-A ensüümi aktiivsusega ajus (CpG3, CpG4, CpG5, CpG6, CpG8, CpG9, CpG10). Käesolevas töös on CpG-lookuste nummerdus nihkes võrrelduna Shumay jt (2012) uuringuga: CpG3 käesolevas töös vastab Shumay jt (2012) uuringus CpG5-le, CpG4 vastab CpG6-le jne.

2.2.3 Väärkohtlemine

Väärkohtlemise sagedust hinnati Tartu Peresuhete Skaala vägivalda alaskaalaga. Tartu Peresuhete Skaala on ELIKTU jaoks välja töötatud lastele mõeldud enesekohane küsimustik, mis hindab suhteid perekonnas. See koosneb neljast alaskaalast: lähedus, toetus, alavääristamine ja vägivald. Läheduse alaskaalas on 15 väidet (nt „Meie pere on üksteisele pühendunud“ ja „Abikaasade või elukaaslaste kooselu on meie peres õnnelik“), toetuse alaskaalas 7 küsimust (nt „Kas keegi sinu peres on aidanud või aitab praegugi sinul tunda end tähtsa ja erilisena?“ ja „Kas tundsid oma lapsepõlves, et sind armastatakse ja toetatakse?“), alavääristamise alaskaala koosneb 10 väitest (nt „Mul ei lasta ise otsustada“ ja „Mind alavääristatakse kodus“) ja vägivalda alaskaala 7 küsimusest (nt „Kas mõni pereliige on sind löönud või muul moel sinu suhtes füüsilist vägivalda rakendanud?“ ja „Kui sageli esineb teie peres emotsionaalset vägivalda – söimamist, karjumist, mõnitamist vms?“). Väiteid hinnatakse ja küsimustele antakse vastus 4- või 5-pallisel Likerti skaalal. Läheduse ja toetuse skoorid moodustavad soojuse koondskoori, alavääristamise ja vägivalda skoorid väärkohtlemise koondskoori (Paaver et al., 2008, Kurrikoff, 2012). Peresuhete kohta koguti andmed aastal 2001, kui vanemasse kohorti kuuluvad indiviidid olid umbes 18-aastased. Töös on kasutatud vaid vägivalda alaskaalat, sest selles alaskaalas küsitakse eksplitsiitselt füüsilise ja emotsionaalse väärkohtlemise kohta.

2.2.4 Agressiivsus

Agressiivsuse hindamiseks kasutati küsimustikku *Buss-Perry Aggression Questionnaire* koondskoori. *Buss-Perry Aggression Questionnaire* on enesekohane küsimustik, mis koosneb 29 väitest ja mõõdab nelja agressiivse käitumise aspekti: füüsiline agressiivsus („Kui mind piisavalt

provotseerida, võin teist inimest lüüa“ ja Kui keegi mind lööb, siis löön vastu), verbaalne agressiivsus (nt „Olen teisi inimesi ähvardanud“ ja „Ma ei saa sinna midagi parata, et satun vaidlustesse, kui teised minuga nõus ei ole“), viha (nt „Olen saanud nii vihaseks, et olen hakanud asju löhkuma“ ja „Vahetevahel vihastan ma tugevalt ilma erilise põhjuseta“) ja vaenulikkus (nt „Kui inimesed on minu vastu eriti kenad, siis mõtlen, et mida nad tahavad“ ja „Tunnen vahetevahel, et inimesed naeravad mu üle selja taga“). Füüsiline ja verbaalne agressiivsus representeerivad agressiivsuse instrumentaalset või mootorset komponenti. Viha peegeldab agressiivsuse afektiivset või emotsionaalset komponenti ja vaenulikkus kognitiivset komponenti. Osalejad hindasid iga väidet Likerti skaalal ühest (ei ole üldse minu moodi) viieni (väga minu moodi) (Buss & Perry, 1992). Agressiivsuse kohta koguti andmed aastal 2016, kui vanemasse kohorti kuuluvad inividid olid umbes 33-aastased.

2.2.5 Impulsiivsus

Impulsiivsuse hindamiseks kasutati Adaptiivse ja Mittheadaptiivse Impulsiivsuse Skaalat (*Adaptive and Maladaptive Impulsivity Scale - AMIS*). AMIS arendati Dickmani funktsionaalse ja düsfunktsionaalse impulsiivsuse kontseptsiooni põhjal ning selle aluseks on võetud *Dickman Impulsivity Inventory* ning Costa ja McCrae *NEO Personality Inventory* küsimustiku Impulsiivsuse ja Elamustejanu alaskaalad. AMIS on enesekohane küsimustik, mis koosneb 24 väitest ja mõõdab nelja impulsiivsuse alaskaalat: kiire otsustamisstiil (nt „Mulle meeldivad sellised spordialad ja mängud, kus tuleb kiiresti otsustada ja tegutseda“ ja „Suudan ka ootamatutes olukordades välkkiirelt otsuseid vastu võtta“), elamustejanu (nt „Mulle meeldivad olukorrad, mis pakuvad teravaid elamusi“ ja „Mulle meeldib sattuda põnevatesse seiklustesse“), mõtlematus („Mõnikord teen ma midagi mõtlematut, mida hiljem kahetsen“ ja „Üsna sageli ütlen või teen midagi tagajärgele mõtlemata“) ning pidurdamatus („Mul on raske oma himusid taltsutada“ ja „Kui mul on raha, siis kulutan ma seda sageli mõttetutele asjadele“). Igas alaskaalas on kuus väidet. Kiire otsustamisstiil ja elamustejanu moodustavad adaptiivse impulsiivsuse ning mõtlematus ja pidurdamatus mittheadaptiivse impulsiivsuse (Eenoo et al., 2007). Igat väidet hinnatakse Likerti skaalal ühest (väga vale) viieni (väga õige). Vanem kohort täitis küsimustiku 15-, 18-, 25- ja 33-aastaselt. Käesolevas töös kasutatakse 25-aastaselt raporteeritud skoori, et uurida, kas 25-aastaselt mõõdetud metülatsioonitase on seotud samas vanuses mõõdetud impulsiivsusega.

2.3 Statistiline analüüs

Kõikide statistiliste analüüside ja jooniste loomiseks kasutati statistikaprogrammi RStudio, versioon 1.3.1093. Statistilise olulisuse nivooks määrati $p \leq 0,05$. Kuna andmestikus on mõned puuduvad väärtused, kasutati paarikaupa kustutamist (*pairwise deletion*). Töös on mahu optimeerimiseks avaldatud vaid need hierarhilise regressiooni tulemused, mille kahe- või kolmesuunalise interaktsiooniga mudel on statistiliselt usaldusväärne ja teeanalüüsid, kus esineb võimalik medieerimine või kaudne mõju.

2.3.1 Genotüüpide võrdlemine

Kuna ükski muutuja peale väärkohtlemise ei olnud genotüüpide lõikes normaaljaotuslik (Shapiro-Wilk testi $p < 0,05$), kasutati metülatsioonitasemete, agressiivsuse ja impulsiivsuse võrdlemiseks mitteparameetrilist Mann-Whitney *U*-testi. Väärkohtlemise skooride võrdlemiseks kasutati Studenti *t*-testi. Mõlemad testid pärinevad paketist „stats“.

2.3.2 Korrelatsioon

Kuna agressiivsus, väärkohtlemine ja impulsiivsus on Likerti skaalal (järjestusskaala), kasutati korrelatsioonide arvutamiseks Spearmani astakorrelatsiooni kordajat paketist „Hmisc“.

2.3.4 Hierarhiline lineaarne regressioon

Hindamaks, kas DNA metülatsioon modereerib väärkohtlemise ja *MAOA* genotüübi interaktsiooni seost agressiivse ja impulsiivse käitumisega, arvutati hierarhilise lineaarse regressiooni mudelid. Hierarhiline lineaarne regressioon on mitmese lineaarse regressiooni erivorm, kus muutujaid lisatakse mudelisse eraldi sammudena. Seda tehakse selleks, et näha, kas muutujate lisamine parandab statistiliselt usaldusväärset mudeli võimekust ennustada sõltuvat muutujat ja/või uurimaks muutuja modereerivat mõju (Kim, 2016).

Interaktsioon ehk modereerimine annab infot selle kohta, kas suhe muutujate vahel on sõltuv kolmanda muutuja väärtusest (Aguinis & Gottfredson, 2010). Kolmesuunalisi interaktsioone võib tõlgendada nii, et prediktori mõju sõltuvale muutujale sõltub kahest moderaatormuutujast (Dawson & Richter, 2006). Valik, kas muutuja on moderaator või prediktor on matemaatiliselt ekvivalentne ja seetõttu sõltub see teoreetilistest põhjendustest (Aguinis & Gottfredson, 2010; Dawson & Richter, 2006). Hüpotheside testimiseks sisestati agressiivne või impulsiivne käitumine sõltuva muutujana ning prediktorid järgnevalt: esimeses sammus väärkohtlemine, *MAOA* genotüüp ja metülatsioon eraldiseisvalt; teises sammus väärkohtlemise ja

MAOA genotüübi interaktsioon; kolmandas sammus väärkohtlemise, *MAOA* genotüübi ja metülatsioonide interaktsioon. Teise ja kolmanda sammu mudeleid võrreldi omavahel *ANOVA*-ga.

Magistritöös esitatud regressioonanalüüside muutujate vaheline suhe on lineaarne hinnatuna nii hajuvusdiagrammi kui ka jääkide graafiku abil, kuigi mitteadaptiivse impulsiivsuse regressioonide puhul näib see seos nõrgem olevat. Enamike muutujate puhul esines multikollinearsust ($VIF > 10$), kuid seda ignoreeriti, sest mudelites esinevad interaktsioonid (Allison, 2012). Homoskedastilisusega probleeme standardiseeritud jääkide graafiku ja Breusch-Pagan testi (pakett „lmtest“) kohaselt ($p > 0,05$) ei esinenud. Shapiro-Wilk testi järgi olid kõikide regressioonanalüüside jäägid normaaljaotuslikud ($p > 0,05$).

Kõige kasutatavam meetod hindamiseks, mis tingimustel on interaktsioon statistiliselt usaldusväärne on *pick-a-point* või *simple slopes*, kus prediktori mõju sõltuvale muutujale arvutatakse välja moderaatori konkreetsete väärtuste korral ($-1 SD$ ja $+1 SD$) (Dawson & Richter, 2006). Kolmesuunaliste interaktsioonide puhul sisestati agressiivsuse või impulsiivsuse prediktorina väärkohtlemine, kaheks moderaatormuutujaks *MAOA* genotüüp ja metülatsioonitase. *Simple slopes* analüüside jaoks kasutati paketti „interactions“.

2.3.5 Teeanalüüs

Uurimaks, kas metülatsioonitase medieerib suhet väärkohtlemise ja *MAOA* genotüübi ning agressiivsuse ja impulsiivsuse vahel, viidi läbi teeanalüüs. Teeanalüüsi läbiviimiseks kasutati paketti „lavaan“. Lavaan kasutab vaikumisi *Maximum Likelihood* meetodit, mis eeldab normaaljaotust. Teeanalüüsi osas esitatud muutujatest on vaid väärkohtlemine normaaljaotuslik. Kuna normaalsusjaotuslikkuse puudumine ei muuda hinnanguid olulisel määral (Carter, 2006) ning samuti ei ole selget konsensust selles osas, mis on aktsepteeritav normaaljaotuslikkuse tase *Maximum Likelihood* meetodi kasutamiseks (Finney & DiStefano, 2008), siis viidi andmeanalüüs läbi vaikumisi *Maximum Likelihood* meetodiga. Mudeli sobivuse hindamiseks kasutati järgmisi sobivusindekseid: hii-ruut test ($p \leq 0,05$), *Comparative Fit Index* ($CFI \geq 0,95$), *Tucker Lewis Index* ($TLI \geq 0,95$), *Root Mean Square Error of Approximation* ($RMSEA \leq 0,05$) ja *Standardized Root Mean Square Residual* ($SRMR \leq 0,08$) (Taasobshirazi & Wang, 2016; Shi et al., 2019).

3. Tulemused

3.1 Osalejad

MAOA genotüüpide kandjate omadused on esitatud tabelis 1.

Tabel 1

MAOA alleelide kandjate omadused

	Genotüüp	
	MAOA-L	MAOA-H
Metülatsioon 15-aastaselt (% ± SD)	<i>n</i> = 46	<i>n</i> = 70
CpG3	5,75 ± 4,45	5,96 ± 4,83
CpG4	7,04 ± 5,05	7,86 ± 4,14
CpG6	7,66 ± 6,56	8,24 ± 6,08
CpG8	9,35 ± 6,90	9,94 ± 7,13
CpG9	10,3 ± 7,90	10,8 ± 8,04
CpG10	13,2 ± 7,81	12,4 ± 6,5
12 CpG keskmine	15,6 ± 6,23	17,0 ± 5,43
Metülatsioon 18-aastaselt (% ± SD)	<i>n</i> = 46	<i>n</i> = 74
CpG3	6,95 ± 4,08	7,52 ± 3,27
CpG4	9,28 ± 4,80	8,44 ± 3,69
CpG6	8,55 ± 4,62	8,03 ± 2,56
CpG8	9,88 ± 4,00	9,56 ± 3,54
CpG9	10,1 ± 5,49	9,96 ± 4,81
CpG10	13,8 ± 7,38	13,6 ± 6,56
12 CpG keskmine	17,5 ± 4,56	17,8 ± 3,15
Metülatsioon 25-aastaselt (% ± SD)	<i>n</i> = 45	<i>n</i> = 74
CpG3	7,7 ± 4,98	6,70 ± 3,45
CpG4	8,31 ± 5,59	8,53 ± 4,17
CpG6	8,69 ± 6,12	8,85 ± 4,2

CpG8	10,4 ± 6,98	10,5 ± 4,40
CpG9	10,5 ± 7,64	9,92 ± 5,27
CpG10	12,2 ± 6,84	11,9 ± 6,92
12 CpG keskmine	17,2 ± 5,57	17,3 ± 4,14
Adaptiivne impulsiivsus	40,2 ± 8,14	41,6 ± 7,02
Mitteadaptiivne impulsiivsus	32,1 ± 8,00	33,4 ± 7,86
Agressiivsus	66,9 ± 16,2	64,0 ± 16,6
Väärkohtlemine	13,5 ± 4,37	13,7 ± 4,11

Mann-Whitney *U*-testi kohaselt ei esinenud *MAOA-L* ja *MAOA-H* kandjate vahel erinevusi eri vanuses mõõdetud CpG-lookuste metüülatsioonitasemetes, 33-aastaselt mõõdetud agressiivsuses ning 25-aastaselt mõõdetud adaptiivses ja mittheadaptiivses impulsiivsuses. Samuti ei erinenud grupid *t*-testi kohaselt 18-aastaselt mõõdetud väärkohtlemise poolest.

3.2 Muutujatevahelised korrelatsioonid

Tabelis 2 on esitatud muutujatevahelised korrelatsioonid Spearmani astakkorrelatsiooni kordaja järgi. Korrelatsioonid on toodud üksnes nende muutujate vahel, mille puhul leiti statistiliselt usaldusväärseid tulemusi hierarhilise mitmese regressiooni analüüsis ja võimalikke kaudseid mõjusid teeanalüüsis.

Tabel 2

Korrelatsioonimaatriks esitatud muutujate vahel

Muutuja	<i>M</i>	<i>SD</i>	1	2	3	4	5	6	7
1. väärkohtlemine	13,61	4,21							
2. adaptiivne impulsiivsus	41,06	7,48	0,01						
3. mittheadaptiivne impulsiivsus	32,91	7,92	0,17	0,01					

4. agressiivsus	65,04	16,48	0,36**	0,15	0,38**				
5. CpG3 metülatsioon 18-a	7,30	3,60	0,11	0,28**	-0,05	0,17			
6. CpG10 metülatsioon 18-a	13,67	6,85	-0,06	-0,08	-0,14	-0,20*	0,34**		
7. CpG6 metülatsioon 25-a	8,79	4,99	0,03	0,09*	-0,06	0,07	-0,02	0,18	
8. CpG9 metülatsioon 25-a	10,13	6,25	0,07	0,19*	-0,10	0,10	0,06	0,13	0,70**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Tugev statistiliselt usaldusväärne korrelatsioon esines 25-aastaselt mõõdetud CpG6 metülatsiooni ja CpG9 metülatsiooni vahel ($r_s = 0,70$, $p < 0,001$). Mõõdukad statistiliselt usaldusväärsed korrelatsioonid esinesid agressiivsuse ja väärkohtlemise ($r_s = 0,36$, $p < 0,001$), agressiivsuse ja mitteadaptiivse impulsiivsuse ($r_s = 0,38$, $p < 0,001$) ning 18-aastaselt mõõdetud CpG10 ja CpG3 metülatsioonitaseme vahel ($r_s = 0,34$, $p < 0,001$) (Dancey & Reidy, 2007).

3.3 Kas MAOA genotüüp, väärkohtlemine ja nende interaktsioon ennustab agressiivsust ja impulsiivsust täiskasvanueas?

Väärkohtlemine ennustas agressiivsust eraldiseisvalt, kuid mitte koosmõjus genotüübiga (tabel 3). Väärkohtlemine ei ennustanud eraldiseisvalt ega MAOA genotüübiga koosmõjus adaptiivset ega mitteadaptiivset impulsiivsust. MAOA genotüüp eraldi ei olnud seotud kummagi impulsiivsuse vormi ega agressiivsusega. MAOA genotüüp, väärkohtlemine ja nende interaktsioon ei ennustanud ka ühegi CpG-saidi metülatsioonitaset 15-, 18- ja 25-aastaselt (tulemusi ei ole esitatud).

Tabel 3

Hierarhiline mitmene regressioon – MAOA-uVNTR, 18-aastaselt mõõdetud väärkohtlemise ja nende interaktsioonide seos agressiivsusega, n = 111

	<i>b</i>	β	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	Üldine lineaarne mudel				
						<i>p</i>	R^2_{adj}	R^2	ΔR^2	
<i>1. samm</i>										
MAOA-uVNTR	-2,35	-0,07	3,23	-0,73		0,47	-0,004	0,005		
Väärkohtlemine	1,42	0,37	0,34	4,22		0,00	0,133	0,140		
<i>2. samm</i>										
Väärkohtlemine	1,10	0,38	1,10	1,00	0,32					
MAOA-uVNTR	-4,94	-0,06	9,91	-0,50	0,62					
MAOA-uVNTR×väärkohtlemine	0,20	0,03	0,68	0,30	0,77	0,00	0,121	0,145	0,005	

Esimeses sammus ei olnud MAOA-uVNTR statistiliselt usaldusväärset agressiivsusega seotud ($F(1,109) = 0,53, p = 0,47, f^2 = 0,005$). Väärkohtlemine ennustas agressiivsust ($F(1,109) = 17,81, p < 0,001, f^2 = 0,162$) ja seletas 14,0% agressiivsuse variatiivsusest. MAOA-uVNTR ja väärkohtlemise koosmõju agressiivsuse ennustamisel ei olnud statistiliselt usaldusväärne, kuigi üldine mudel oli ($F(3,109) = 6,05, p < 0,001, f^2 = 0,170$) ning seletas 14,5% mitteadaptiivse impulsiivsuse variatiivsusest. Mudeleid võrreldi ANOVA-ga ning esimese ja teise sammu erinevus R^2 -s ei olnud statistiliselt usaldusväärne ($F(2,107) = 0,29, p = 0,75$).

Teise sammu mudeli täpsemaks uurimiseks kasutati *simple slopes* meetodit, mille tulemused on esitatud tabelis 4.

Tabel 4

Simple slopes meetod – MAOA-uVNTR mõju väärkohtlemise ja agressiivsuse vahelisele seosele

<i>MAOA-uVNTR</i>	<i>b</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
L	1,30	0,50	2,59	0,01
H	1,50	0,46	3,29	0,00

Simple slopes analüüs kinnitab eelnevalt saadud tulemusi: seos väärkohtlemise ja agressiivsuse vahel on statistiliselt usaldusväärne nii *MAOA-L* kui *MAOA-H* puhul ehk genotüübi ja väärkohtlemise koosmõju agressiivsusele puudub.

3.4 Kas metülatsioon modereerib väärkohtlemise ja *MAOA* genotüübi interaktsiooni seost agressiivsusega?

Agressiivsuse hierarhilise mitmese regressiooni tulemused on esitatud tabelis 5. Analüüsi tulemusena leiti üks statistiliselt usaldusväärne kolmesuunaline interaktsioon, kus 18-aastaselt mõõdetud CpG10 metülatsioonitase modereeris väärkohtlemise ja genotüübi interaktsiooni seost agressiivsusega.

Tabel 5

Hierarhiline mitmene regressioon – MAOA-uVNTR, väärkohtlemise ja 18-aastaselt mõõdetud CpG10 metülatsiooni ning nende interaktsioonide seos agressiivsusega, n = 100

	<i>b</i>	β	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	Üldine lineaarne mudel			
						<i>p</i>	R^2_{adj}	R^2	ΔR^2
<i>1. samm</i>									
<i>MAOA-uVNTR</i>	-2,23	-0,07	13,46	-0,65	0,52	-0,006	0,004		
Väärkohtlemine	1,47	0,39	0,35	4,18	0,00	0,143	0,151		
CpG10 metülatsioon 18-aastaselt	-0,49	-0,20	0,24	-2,05	0,04	0,031	0,041		

2. samm

MAOA-uVNTR	-5,84	-0,04	10,61	-0,55	0,58			
Väärkohtlemine	0,95	0,39	1,19	0,80	0,43			
MAOA-uVNTR×väärkohtlemine	0,33	0,04	0,72	0,45	0,65	0,055	0,128	0,154

3. samm

MAOA-uVNTR	-56,39	-0,05	22,54	-2,50	0,01				
Väärkohtlemine	-4,93	-0,42	2,36	-2,09	0,04				
CpG10 metülatsioon 18-aastaselt	-5,99	-0,23	2,47	-2,42	0,02				
MAOA-uVNTR×väärkohtlemine	4,54	0,02	1,54	2,94	0,00				
MAOA-uVNTR	-0,32	-0,28	0,11	-2,98	0,00	0,00	0,220	0,275	0,121
×väärkohtlemine×metülatsioon									

Esimeses sammus ei ennustanud *MAOA* genotüüp agressiivsust ($F(1,98) = 0,41$, $p = 0,52$, $f^2 = 0,004$). Väärkohtlemine ennustas agressiivsust ($F(1,98) = 17,46$, $p < 0,001$, $f^2 = 0,178$) ja seletas 15,1% agressiivsuse variatiivsusest. Samuti ennustas CpG10 metülatsioon 18-aastaselt agressiivsust 33-aastaselt ($F(1,98) = 4,21$, $p = 0,04$, $f^2 = 0,043$), seletades ära 4% agressiivsuse variatiivsusest. Teises sammus ei olnud *MAOA-uVNTR* ja väärkohtlemise koosmõju agressiivsuse ennustamisel statistiliselt usaldusväärne, kuid üldine mudel oli ($F(3,96) = 5,84$, $p = 0,001$, $f^2 = 0,182$) ning seletas 15,4% agressiivsuse variatiivsusest. Metülatsiooni lisamine mudelisse ($F(7,92) = 5,00$, $p < 0,001$, $f^2 = 0,379$) kolmandas sammus seletas agressiivsuse variatiivsusest võrreldes teise sammuga ära lisaks 12,1%. Kolmanda sammude mudeli statistiline võimsus oli 0,99. Teise ja kolmanda sammude mudeleid võrreldi *ANOVA*-ga ning nende erinevus R^2 -s oli statistiliselt usaldusväärne ($F(4,92) = 3,84$, $p = 0,006$).

Kolmesuunalise interaktsiooni *simple slopes* meetodi tulemused on esitatud tabelis 6.

Tabel 6

Simple slopes meetod – 18-aastaselt mõõdetud CpG10 metülatsioonitaseme ja MAOA-uVNTR mõju väärkohtlemise ja agressiivsuse seosele

CpG10 metülatsioonitase					
18-aastaselt	MAOA-uVNTR	<i>b</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
-1 <i>SD</i> (6,79%)	L	0,55	0,64	0,86	0,39
	H	2,89	0,69	4,19	0,00
<i>M</i> (13,64%)	L	1,50	0,54	2,78	0,01
	H	1,61	0,45	3,63	0,00
+1 <i>SD</i> (20,49%)	L	2,45	0,83	2,93	0,00
	H	0,34	0,71	0,48	0,63

Analüüsis leiti neli statistiliselt usaldusväärset efekti. Madala CpG10 metülatsioonitaseme puhul (üks standardhälve alla keskmist) raporteerivad sagedasemat väärkohtlemist kogenud *MAOA-H* kandjad kõrgemat agressiivsust. Keskmise metülatsioonitaseme juures on mõlema genotüübi puhul seos väärkohtlemise ja agressiivsuse vahel statistiliselt usaldusväärne. Kõrge CpG10 metülatsioonitaseme puhul (üks standardhälve üle keskmise) raporteerivad sagedasemat väärkohtlemist kogenud *MAOA-L* kandjad kõrgemat agressiivsust.

3.5 Kas metülatsioon modereerib väärkohtlemise ja MAOA genotüübi interaktsiooni seost impulsiivsusega?

Impulsiivsuse hierarhilise mitmese regressiooni tulemused on esitatud tabelis 7. Analüüsi tulemusena leiti üks statistiliselt usaldusväärne kolmesuunaline interaktsioon, kus 18-aastaselt mõõdetud CpG3 metülatsioonitase modereeris väärkohtlemise ja genotüübi interaktsiooni seost mitteadaptiivse impulsiivsusega. Adaptiivse impulsiivsuse puhul ei esinenud ühtegi statistiliselt usaldusväärset kolmesuunalist interaktsiooni (tulemusi ei ole esitatud).

Tabel 7

Hierarhiline mitmene regressioon – MAOA-uVNTR, 18-aastaselt mõõdetud väärkohtlemise ja CpG3 metülatsiooni ning nende interaktsioonide seos mitteadaptiivse impulsiivsusega, n = 111

	<i>b</i>	β	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	Üldine lineaarne mudel			
						<i>p</i>	R^2_{adj}	R^2	ΔR^2
<i>1. samm</i>									
MAOA-uVNTR	1,84	0,12	1,44	1,28		0,20	0,006	0,015	
Väärkohtlemine	0,35	0,20	0,16	2,18		0,03	0,033	0,042	
CpG3 metülatsioon 18-aastaselt	-0,10	-0,05	0,19	-0,50		0,62	-0,007	0,002	
<i>2. samm</i>									
MAOA-uVNTR	-2,75	0,13	4,65	-5,91	0,56				
Väärkohtlemine	-0,19	0,22	0,54	-0,35	0,73				
MAOA-uVNTR×väärkohtlemine	0,34	0,10	0,32	1,07	0,29	0,055	0,043	0,068	
<i>3. samm</i>									
MAOA-uVNTR	19,36	0,11	10,30	1,88	0,06				
Väärkohtlemine	1,37	0,24	1,14	1,20	0,23				
CpG3 metülatsioon 18-aastaselt	3,70	-0,07	2,31	1,60	0,11				
MAOA-uVNTR×väärkohtlemine	-1,06	0,13	0,72	-1,48	0,14				
MAOA-uVNTR	0,21	0,22	0,10	2,14	0,035	0,015	0,094	0,152	0,084
×väärkohtlemine×metülatsioon									

MAOA genotüüp ei olnud mitteadaptiivse impulsiivsusega statistiliselt usaldusväärselt seotud ($F(1,109)=1,63, p = 0,20, f^2 = 0,015$). Samuti ei ennustanud mitteadaptiivset impulsiivsust CpG3 metülatsioon ($F(1,109) = 0,25, p = 0,62, f^2 = 0,002$). Väärkohtlemine oli seotud mitteadaptiivse impulsiivsusega ($F(1,109) = 4,74, p = 0,03, f^2 = 0,044$) ja seletas 4,2% selle variatiivsusest. MAOA genotüübi ja väärkohtlemise koosmõju ei ennustanud mitteadaptiivset

impulsiivsust ning üldine lineaarne mudel ei olnud statistiliselt usaldusväärne ($F(3,107) = 2,62, p = 0,055, f^2 = 0,073$). Metülatsiooni lisamine mudelisse ($F(7,103) = 2,64, p = 0,015, f^2 = 0,179$) kolmandas sammus seletas mittheadaptiivse impulsiivsuse variatiivsusest võrreldes teise sammuga ära lisaks 8,4%. Kolmanda sammu mudeli statistiline võimsus oli 0,97. Teise ja kolmanda sammu mudeleid võrreldi *ANOVA*-ga ning nende erinevus R^2 -s oli statistiliselt usaldusväärne ($F(4,103) = 2,53, p = 0,045$).

Eeltoodud kolmesuunalise interaktsiooni *simple slopes* meetodi tulemused on esitatud tabelis 8.

Tabel 8

Simple slopes meetod – 18-aastaselt mõõdetud CpG3 metülatsioonitaseme ja MAOA-uVNTR mõju väärkohtlemise ja mittheadaptiivse impulsiivsuse seosele

CpG3 metülatsioonitase					
18-aastaselt	MAOA-uVNTR	<i>b</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
-1 <i>SD</i> (3,62%)	L	0,22	0,31	0,71	0,48
	H	-0,10	0,30	-0,32	0,75
M (7,30%)	L	0,13	0,25	0,52	0,60
	H	0,57	0,20	2,92	0,01
+1 <i>SD</i> (11,0%)	L	0,04	0,40	0,10	0,92
	H	1,24	0,33	3,79	0,00

Simple slopes analüüsi tulemusel leiti kaks statistiliselt usaldusväärset efekti. Keskmise ja kõrge (üks standardhälve üle keskmise) CpG10 metülatsioonitaseme puhul raporteerivad sagedasemat väärkohtlemist kogunud MAOA-H kandjad kõrgemat impulsiivsust.

3.6 Kas metülatsioonitase medieerib väärkohtlemise ja MAOA genotüübi seost agressiivsuse ja impulsiivsusega?

Teostatud teeanalüüsides leiti kaks mudelit, kus võib esineda võimalik metülatsiooni poolt vahendatud kaudne efekt. Tabelis 9 ja joonisel 2 on toodud mudel, kus väärkohtlemine või MAOA genotüüp võivad omada adaptiivsele impulsiivsusele (AIMP) mõju CpG6 metülatsioonitaseme kaudu. Kasutatud sobivusindeksid näitasid mudeli head sobivust andmetega: $p = 0,353$, $CFI = 1,000$, $TLI = 1,000$, $RMSEA = 0,000$, $SRMR = 0,005$.

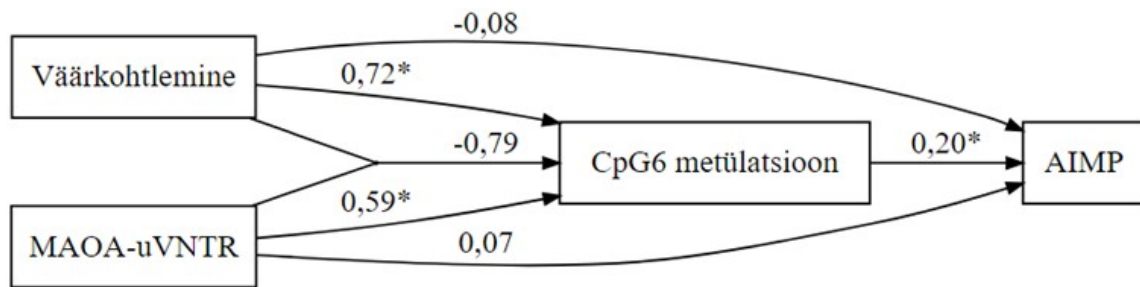
Tabel 9

Teeanalüüsi tulemused – väärkohtlemise, MAOA-uVNTR ja 25-aastaselt mõõdetud CpG6 metülatsioonitaseme seosed adaptiivse impulsiivsusega, n = 111

Regressioon	<i>b</i>	<i>SE</i>	<i>z</i>	<i>p</i>
Väärkohtlemine → CpG6 metülatsioon	0,84	0,36	2,30	0,02
MAOA-uVNTR → CpG6 metülatsioon	6,20	3,17	1,96	0,05
Väärkohtlemine×MAOA-uVNTR → CpG6 metülatsioon	-0,41	0,22	-1,89	0,06
Väärkohtlemine → AIMP	-0,13	0,16	-0,79	0,43
MAOA-uVNTR → AIMP	1,04	1,45	0,71	0,48
CpG6 metülatsioon → AIMP	0,30	0,14	2,16	0,03

Joonis 2

Teeanalüüsi mudel standardiseeritud koefitsientidega – väärkohtlemise, MAOA-uVNTR ja 25-aastaselt mõõdetud CpG6 metülatsioonitaseme seosed adaptiivse impulsiivsusega, n = 111



Kuna nii väärkohtlemise kui ka MAOA-uVNTR otsene seos adaptiivse impulsiivsusega ei olnud statistiliselt usaldusväärne, ei ole kummalgi juhul tegemist medieerimisega, vaid võimaliku kaudse mõjuga metülatsiooni kaudu (Mathieu & Taylor, 2006). Võimalike kaudsete efektide hindamiseks kasutati *bootstrap*-meetodit (*bootstrap*-valimite hulgaks määrati 5000) (Hayes, 2009).

Tabel 10

Kaudse mõju hindamine bootstrap-meetodiga – väärkohtlemise, MAOA-uVNTR ja 25-aastaselt mõõdetud CpG6 metülatsioonitaseme seosed adaptiivse impulsiivsusega

Kaudne mõju	<i>b</i>	<i>SE</i>	<i>z</i>	<i>p</i>
Väärkohtlemine → CpG6 metülatsioon → AIMP	0,25	0,25	1,01	0,32
MAOA-uVNTR → CpG6 metülatsioon → AIMP	1,86	1,67	1,12	0,26
MAOA-uVNTR×väärkohtlemine → CpG6 metülatsioon → AIMP	-0,13	0,13	-0,97	0,33

Ükski kaudne efekt CpG6 metülatsioonitaseme kaudu ei olnud statistiliselt usaldusväärne. Kuna *bootstrap*-test ei andnud statistiliselt usaldusväärseid tulemusi, tuleb kaudse efekti hüpotees kõrvale jätta (Mathieu & Taylor, 2006).

Tabelis 11 ja joonisel 2 on toodud mudel, kus väärkohtlemine võib adaptiivsele impulsiivsusele omada mõju CpG9 metülatsioonitaseme kaudu. Kasutatud sobivusindeksid näitasid mudeli head sobivust andmetega: $p = 0,311$, $CFI = 0,997$, $TLI = 0,977$, $RMSEA = 0,015$, $SRMR = 0,005$.

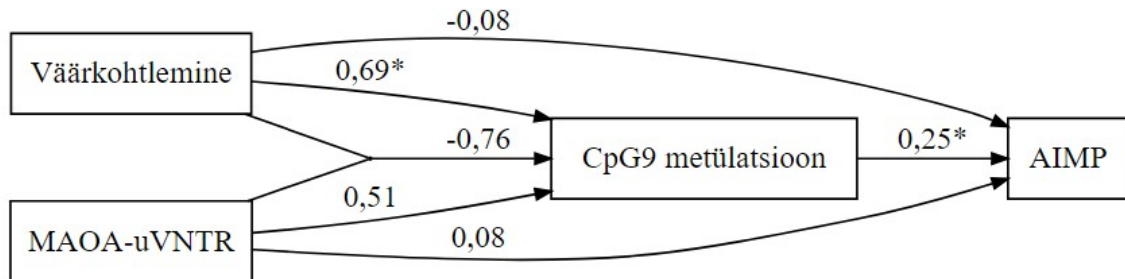
Tabel 11

Teeanalüüsi tulemused – väärkohtlemise, MAOA-uVNTR ja 25-aastaselt mõõdetud CpG9 metülatsioonitaseme seosed adaptiivse impulsiivsusega, n = 111

Regressioon	<i>b</i>	<i>SE</i>	<i>z</i>	<i>p</i>
Väärkohtlemine → CpG9 metülatsioon	1,00	0,46	2,21	0,03
<i>MAOA-uVNTR</i> → CpG9 metülatsioon	6,68	3,95	1,69	0,09
Väärkohtlemine× <i>MAOA-uVNTR</i> → CpG9 metülatsioon	-0,50	0,27	-1,81	0,07
Väärkohtlemine → AIMP	-0,14	0,16	-0,87	0,38
<i>MAOA-uVNTR</i> → AIMP	1,23	1,43	0,86	0,39
CpG9 metülatsioon → AIMP	0,30	0,11	2,71	0,01

Joonis 3

Teeanalüüsi mudel standardiseeritud koefitsientidega – väärkohtlemise, MAOA-uVNTR ja 25-aastaselt mõõdetud CpG9 metülatsioonitaseme seosed adaptiivse impulsiivsusega, $n = 111$



Sarnaselt eelmisele mudelile ei olnud väärkohtlemise otsene seos adaptiivse impulsiivsusega statistiliselt usaldusväärne, mistõttu kasutati kaudse mõju hindamiseks *bootstrap*-meetodit, kus *bootstrap*-valimite hulgaks määrati 5000.

Tabel 12

Kaudse mõju hindamine *bootstrap*-meetodiga – väärkohtlemise, MAOA-uVNTR ja 25-aastaselt mõõdetud CpG9 metülatsioonitaseme seosed adaptiivse impulsiivsusega

Kaudne mõju	<i>b</i>	<i>SE</i>	<i>z</i>	<i>p</i>
Väärkohtlemine → CpG9 metülatsioon → AIMP	0,30	0,18	1,71	0,09
MAOA-uVNTR → CpG9 metülatsioon → AIMP	2,01	1,40	1,43	0,15
MAOA-uVNTR×väärkohtlemine → CpG9 metülatsioon → AIMP	-0,15	0,10	-1,51	0,13

Sarnaselt eelmisele mudelile ei olnud ükski kaudne efekt statistiliselt usaldusväärne, mistõttu võib järeldada, et kaudne mõju CpG9 metülatsioonitaseme kaudu puudub.

4. Arutelu

Viimastel aastatel on läbi viidud rohkelt teadusuuringuid, kus uuritakse epigeneetiliste modifikatsioonide rolli käitumises. Epigeneetilised protsessid on mehhanism, mille kaudu lapsea rasked kogemused võivad viia bioloogiliste muutusteni, mis väljenduvad käitumises. Käesoleva töö eesmärgiks oli välja selgitada, kuidas on omavahel seotud väärkohtlemine noorukieas, *MAOA* genotüüp ja eri vanuses mõõdetud metülatsioonitasemed agressiivse ja impulsiivse käitumise kujunemises. Võimalike seoste hindamiseks viidi läbi hierarhilise mitmese regressiooni- ja teeanalüüsid.

Uuringus saadi mitmeid tähelepanuväärseid tulemusi. *MAOA* genotüüp nii eraldiseisvana kui ka koosmõjus väärkohtlemisega ei ennustanud agressiivsust ega impulsiivsust täiskasvanueas. Väärkohtlemine noorukieas ennustas täiskasvanuea agressiivsust, kuid mitte impulsiivsust. 18-aastaselt mõõdetud CpG10 metülatsioonitase ennustas agressiivsust eraldiseisvalt ning modereeris ka väärkohtlemise ja *MAOA* genotüübi interaktsiooni seost agressiivsusega. Samuti modereeris 18-aastaselt mõõdetud CpG3 metülatsioonitase väärkohtlemise ja *MAOA* genotüübi interaktsiooni seost mitteadaptiivse impulsiivsusega. Medieerimist ega kaudseid efekte ühegi *MAOA* CpG-lookuse metülatsioonitaseme kaudu ei esinenud. Need tulemused viitavad sellele, et *MAOA* metülatsioonitase mõjutab seoste suunda ja tugevust, kuid ei vahenda neid.

Esimene hüpotees, et lapsea väärkohtlemine ennustab nii impulsiivsust kui ka agressiivsust täiskasvanueas, leidis osaliselt kinnitust. Väärkohtlemine noorukieas ennustas täiskasvanuea agressiivsust, kuid mitte impulsiivsust. Hiljutises metaanalüüsis leiti, et emotsionaalne väärkohtlemine võrrelduna füüsilise ja seksuaalse väärkohtlemisega lapseas on impulsiivsusega tugevamalt seotud. Emotsionaalne väärkohtlemine võib esineda eraldi, samas kui seksuaalse ja füüsilise väärkohtlemisega kaasneb sageli ka emotsionaalne väärkohtlemine (Liu, 2019). Võimalik, et töös kasutatud Tartu Peresuhete Skaala vägivalla alaskaala (kus küsitakse nii füüsilise kui ka emotsionaalse väärkohtlemise kohta) ei peegeldanud piisava täpsusega impulsiivsusega tugevamini seotud emotsionaalset väärkohtlemist. Edaspidi võiks uuringutes eristada väärkohtlemise liike ning nende seoseid agressiivsuse ja impulsiivsusega.

Teine hüpotees, et *MAOA* genotüüp eraldiseisvana ei ennusta impulsiivsust ja agressiivsust, kuid *MAOA* genotüübi ja väärkohtlemise koosmõju ennustab agressiivsust ja impulsiivsust täiskasvanueas, leidis samuti osaliselt kinnitust. *MAOA* genotüüp eraldiseisvana ei

ennustanud impulsiivsust ega agressiivsust. Seega kinnitab käesolev uuring mitmete eelnevate uuringute tulemusi selles osas, et *MAOA* genotüübi ja käitumise vahel ei esine lihtsat seost. *MAOA* genotüübi interaktsioon väärkohtlemisega ei ennustanud agressiivsust ega impulsiivsust. See on vastuolus mitmete teiste uuringute tulemustega, kus on esinenud *MAOA* genotüübi ja väärkohtlemise interaktsiooni seos agressiivse ja antisotsiaalse käitumisega. Sarnaselt käesoleva uuringuga on varasemaid uuringuid, mis ei replitseerinud Caspi jt (2002) tulemusi ning ei leidnud statistiliselt usaldusväärset interaktsiooni *MAOA* genotüübi ja väärkohtlemise vahel agressiivsuse ennustamisel (Huizinga et al., 2006; Young et al., 2006; Huang et al., 2004, Checknita et al., 2020; Kiive et al., 2014) või leiti seos *MAOA-H* genotüübi ja väärkohtlemise interaktsiooni ning kõrgeunud agressiivsuse vahel (van der Vegt et al., 2009; Prichard et al., 2008). Võimalik, et Caspi jt (2002) tulemused ei ole erinevatele valimitele kergesti üldistatavad (Huizinga et al., 2006; Prichard et al., 2008). Caspi jt (2002) uuringus kasutatud valim ja meetodid olid käesolevas töös kasutatust erinevad mitmel moel: Caspi jt (2002) valim oli esinduslik Uus-Meremaal, käesoleva töö valim on osa Tartumaad esindavast valimist; käesolevas töös raporteerisid osalejad väärkohtlemist 18-aastaselt, kui Caspi jt (2002) hindasid väärkohtlemist erinevaid mõõtmisvahendeid kasutades (küsimustikele lisaks intervjuud vanematega ja vaatlused) ning nooremas vanuses (3-11-aastaselt); käesolevas töös oli sõltuvaks muutujaks enese poolt raporteeritud agressiivsus, Caspi jt (2002) uuringus käitumishäire ja antisotsiaalse isiksusehäire diagnoosi esinemine, vägivaldsus ja vägivallakuritegude sooritamine. *MAOA* genotüübi ja väärkohtlemise interaktsiooni seost agressiivsusega on küll kinnitanud meta-analüüsid (Byrd & Manuck, 2014; Kim-Cohen et al., 2006; Taylor & Kim-Cohen, 2007), kuid seda interaktsiooni võivad mõjutada eri mehhanismid (näiteks *MAOA* metülatsioon), mis suurendavad või vähendavad riski agressiivseks ja impulsiivseks käitumiseks (Checknita et al., 2020).

Kolmas hüpotees leidis osaliselt kinnitust: CpG10 metülatsioonitase 18-aastaselt oli seotud agressiivsusega 33-aastaselt, kuid töös esitatud hierarhilise regressiooni mudelites metülatsioonitase impulsiivsust ei ennustanud. Varasemalt on antisotsiaalse isiksusehäirega inimeste grupis leitud *MAOA* promooterregiooni hüpermetülatsiooni võrrelduna kontrollgrupiga. Samas uuringus oli *MAOA* promooteri hüpermetülatsioon seotud *MAOA* geeni ekspressiooni vähenemisega veres. Seega näib *MAOA* geeni promooteri hüpermetülatsioon olevat seotud antisotsiaalse isiksusehäirega MAO-A ensüümi aktiivsuse vähenemise kaudu (Checknita et al.,

2015). Shumay jt (2012) uuringus olid CpG9 ja CpG10 kõige tugevamalt seotud MAO-A ensüümi aktiivsusega ajus. CpG10 oli ka ainus CpG-lookus mille metülatsioon oli prediktorina statistiliselt usaldusväärset MAO-A ensüümi aktiivsusega seotud, mis näitab selle potentsiaalset väärtust eraldiseisva epigeneetilise markerina (Shumay et al., 2012). Seda kinnitavad ka käesoleva uuringu tulemused, kus CpG10 metülatsioonitase ennustas eraldiseisvalt agressiivsust. Üllatuslikult oli CpG10 metülatsioonitase agressiivsusega vastupidiselt seotud – metülatsioon vähendab MAO-A ensüümi aktiivsust ja vähenenud MAO-A ensüümi aktiivsus on seotud agressiivse ja antisotsiaalse käitumisega (Alia-Klein et al., 2008; Checknita et al., 2015), mistõttu peaks kõrge metülatsioonitaseme korral olema ka agressiivsuse tase kõrge. Võimalik, et metülatsioonitase seos agressiivse käitumisega on mõjutatud *MAOA* genotüübi poolt.

MAOA genotüüp, väärkohtlemine ja nende interaktsioon ei ennustanud ühegi CpG-lookuse metülatsioonitaset. Kuigi mitmed uuringud on seostanud lapsea stressi muutunud DNA metülatsiooni muustritega (Cecil et al., 2020; Romens et al., 2015; Klengel et al., 2014), ei leitud suure valimiga epidemioloogilises longituuduuringus (Marzi et al., 2018) seoseid esimese kahe elukümnendi ohvristamise ja genoomiülese metülatsiooni vahel. Autorite arvates võib haavatavus väärkohtlemisest tingitud epigeneetilisteks muutusteks olla mõjutatud teiste faktorite poolt, näiteks psühhiaatrilise haiguse olemasolu ja muud riskifaktorid (Marzi et al., 2018).

Neljas hüpotees leidis kinnitust CpG10 ja CpG3 osas. 18-aastaselt mõõdetud CpG10 metülatsioonitase modereeris 18-aastaselt mõõdetud väärkohtlemise ja *MAOA* genotüübi seost 33-aastaselt mõõdetud agressiivsusega. Sarnaselt leidsid Checknita jt (2020), et meeste puhul modereerib lapsea väärkohtlemise ja *MAOA* genotüübi interaktsiooni seost agressiivsusega *MAOA* promooterregiooni metülatsioon. *Simple slopes* analüüsist selgus, et CpG10 hüpometülatsiooni (üks standardhälve alla keskmise) korral raporteerivad sagedasemat väärkohtlemist kogunud *MAOA-H* kandjad kõrgemat agressiivsust. CpG10 hüpermetülatsiooni (üks standardhälve üle keskmise) korral raporteerivad sagedamini väärkoheldud *MAOA-L* kandjad kõrgemat agressiivsust. Viimane efekt on kooskõlas Checknita jt (2020) uuringuga, kus leiti, et *MAOA-L* meeste seas esineb seos väärkohtlemise ja agressiivse käitumise vahel vaid kõrge metülatsioonitaseme korral. Üllatav on leid, et väärkohtlemine on agressiivsusega seotud ka CpG10 hüpometülatsiooni ja *MAOA-H* genotüübi korral. Kuna promootori madalam metülatsioonitase ja *MAOA-H* on seotud kõrgema transkriptsiooniaktiivsusega (Sabol et al.,

1998; Denney et al., 1999; Jones et al., 2015; Smith & Meissner, 2013; Dor & Cedar, 2018), on võimalik, et MAO-A ensüümi tase peab sobilikuks käitumiseks olema optimaalses vahemikus.

18-aastaselt mõõdetud CpG3 metülatsioonitase modereeris 18-aastaselt mõõdetud väärkohtlemise ja *MAOA* genotüübi interaktsiooni seost 25-aastaselt mõõdetud mittheadptiivse impulsiivsusega. *Simple slopes* analüüsi tulemused näitasid, et keskmise ja kõrge CpG3 metülatsioonitaseme puhul on väärkohtlemine seotud mittheadptiivse impulsiivsusega *MAOA-H* kandjatel. Agressiivsus ja mittheadptiivne impulsiivsus olid omavahel mõõdukalt korreleeritud, mistõttu on üllatav, et kõrge metülatsioonitaseme korral ennustab väärkohtlemine impulsiivsust erineva genotüübi kandjatel võrrelduna agressiivsusega. Sarnaselt on mõnedes varasemates uuringutes leitud, et *MAOA-H* on riskigenotüüp impulsiivseks käitumiseks. *MAOA-H* genotüüpi on seostatud impulsiivsusega (Manuck et al., 2000), retsedivistlikke impulsiivsete kuritegudega, antisotsiaalse käitumise ja alkoholi liigtarbimisega (Tikkanen et al., 2010, 2009) ning impulsiivsusega seotud häiretega nagu aktiivsus- ja tähelepanuhäire (Manor et al., 2002) ja piirialane isiksusehäire (Ni et al., 2007). Bendre jt (2018) leidsid, et nende meeste seas, kes tarbivad suures koguses alkoholi, oli väärkoheldud *MAOA-H* kandjatel kõrgem *MAOA* promooteri metülatsioonitase (Bendre et al., 2018). Erinevate CpG-lookuste ja genotüüpide seosed agressiivsuse ja mittheadptiivse impulsiivsusega viitavad sellele, et agressiivsus ja impulsiivsus võivad MAO-A funktsiooniga olla erinevalt seotud. Võimalik, et saadud tulemust mõjutasid ka muutujad, mida ei võetud kontrolli alla, näiteks alkoholi tarbimine.

Huvipakkuv on leid, et 25-aastaselt mõõdetud metülatsioonitase ei modereerinud seost 25-aastaselt mõõdetud impulsiivsuse ning väärkohtlemise ja genotüübi interaktsiooni vahel. 18-aastaselt mõõdetud metülatsioonitase modereeris seost nii 33-aastaselt mõõdetud agressiivsusega kui ka 25-aastaselt mõõdetud mittheadptiivse impulsiivsusega. Varasemates uuringutes, kus on leitud seos *MAOA* metülatsioonitaseme ja käitumise vahel, on mõlemat mõõdetud samaaegselt (Checknita et al., 2015, 2018, 2020; Bendre et al., 2018). Võimalik seletus käesoleva töö tulemustele on see, et *MAOA* promooteri metülatsioonitasemel on olnud mõju ajus toimuvale varasemalt, näiteks noorukieas või varases täiskasvanueas. Longituuduuringutes on leitud, et geenide hüpermetülatsioon teismeeas ennustab narkootikumide tarbimist (Raffetti et al., 2021), psühhootilisi episoodide (Roberts et al., 2019) ja depressiooni (van der Knaap et al., 2015) mitmeid aastaid hiljem. Samuti on näidatud, et aset leiavad east sõltuvad muutused skisofreeniaga seotud geenide ekspressioonis ja kui need ajastatud muutused on häiritud, siis võib suurenda risk

skisofreenia tekkeks (Skene et al., 2017; Choi et al., 2009). Võimalik, et sarnaselt võib *MAOA* geeni ekspressioon noorukieas olla oluline agressiivse ja impulsiivse käitumise kujunemisele täiskasvanueas. Hiirtel suurendab MAO-A farmakoloogiline blokeerimine peripuberteedieas, kuid mitte postnataalselt või täiskasvanueas, täiskasvanud hiire agressiivsust (Yu et al., 2014). Inimeste *post mortem* dorsolateraalse prefrontaalkoore kudedest leitud, et MAO-A valgu tase suureneb arengu jooksul ning jõuab tippu varases täiskasvanueas (20-25 eluaastat). Suurenenud monoamiinide metabolism MAO-A kaudu võib olla oluline säilitamiseks aju biokeemilist tasakaalu (Rothmond et al., 2012).

Viies hüpotees ei leidnud kinnitust: *MAOA* metülatsioonitaseme kaudu ei esinenud medieerimist ega kaudseid mõjusid. Kuigi mõlemas esitatud teeanalüüsi mudelis ennustas väärkohtlemine *MAOA* metülatsiooni ning *MAOA* metülatsioonitase ennustas adaptiivset impulsiivsust, selgus, et kaudseid efekte adaptiivsele impulsiivsusele metülatsioonitaseme kaudu ei esine. Nagu eelnevalt välja toodud, ei ole väärkohtlemine ainus faktor, mis metülatsioonitaset mõjutada võib – mõju võivad omada muud riskifaktorid, kaitsefaktorid, psühhiaatrilised haigused (Marzi et al., 2018), ka suitsetamine, alkoholi tarbimine, kehamassiindeks ja füüsiline aktiivsus (Zhao et al., 2013). Samuti on agressiivsus ja impulsiivsus kompleksed iseloomuomadused, mille avaldumist võivad mõjutada mitmed neurotransmitterid ja hormoonid, lisaks serotoniinile, dopamiinile ja noradrenaliinile ka gamma-aminovõihape ja peptiidid (näiteks oksütotsiin, vasopressiin, neuropeptiid Y) (Yanowitch & Coccaro, 2011). Seetõttu võib töös kasutatud mudel olla liialt lihtsustatud. Näiteks depressiooni puhul on leitud, et viie geeni 69-st CpG-lookuse metülatsioonitasemest medieerisid vaid kolm lapsepõlve trauma ja depressiivsete sümptomite seost eraldiseisvalt ning lisaks kaks neist ühiselt (Peng et al., 2018). Võimalik, et impulsiivsuse ja agressiivsuse uurimisel on samuti vajalik kaasata rohkem erinevate geenide CpG-lookuseid ja nende metüleerituse võimalikku koosmõju. Huvipakkuv on see, et CpG6 ja CpG9 metülatsioonitase 25-aastaselt ennustas esitatud teeanalüüsi mudelites adaptiivset impulsiivsust, kui CpG10 metülatsioon 18-aastaselt ennustas regressioonmudelites agressiivsust. Need tulemused viitavad taas sellele, et MAO-A võib agressiivsuse ja impulsiivsusega olla seotud erinevalt.

Töö tulemused kinnitavad ideed, et *MAOA* genotüüp võib avaldada mõju varases arengus ja metülatsioon hilisemalt, näiteks noorukieas, kujundamaks käitumist täiskasvanueas. *MAOA* genotüüp võib mõjutada agressiivsust ja muid käitumuslikke omadusi pikaajaliselt, kontrollides

monoamiinide tasemeid juba loote arengu ajal, seeläbi muutes ajustruktuuri ja funktsionaalset ühenduvust frontaal-limbilises võrgustikus ning mõjutades haavatavust elu sündmustele (Harro & Orelan, 2016; Meyer-Lindeberg et al., 2006; Checknita et al., 2020). Ensüümi aktiivsus hilisemas elus võib olla kontrollitud epigeneetiliste mehhanismide poolt, algne seos genotüübi ja ensüümi aktiivsuse vahel võib peegelduda ajustruktuuris (Harro & Orelan, 2016, Checknita et al., 2020). Käesoleva töö tulemustest ei selgu kindlat haavatavuse genotüüpi agressiivsuse puhul – see sõltub metülatsioonitasemest. Mittheadptiivse impulsiivsuse puhul näib töö tulemuste põhjal haavatavuse genotüübiks olevat *MAOA-H*.

Töö tulemuste tõlgendamisel tuleb arvestada piirangutega. Esiteks koosneb töös kasutatud valim suurema longituuduuringu alaosast, mis süstemaatiliselt erineb kohordist, kust osalejad valiti. Töös kasutatud valim koosneb olulises osas ($n = 37$) inimestest, kellel esineb alkoholarvitamise häire, mistõttu on oluline andmeanalüüs läbi viia esindusliku valimi peal. Teiseks võivad metülatsiooni mõjutada mitmed tegurid, mida ei ole antud töös kontrolli alla võetud. Enamasti võetakse metülatsiooniuuringutes kontrolli alla sugu, vanus ja psühhoaktiivsete ainete (eelkõige alkohol, tubakas, narkootikumid) tarbimine (Checknita et al., 2015, 2018, 2020; Bendre et al., 2018; Ziegler et al., 2018). Käesolevas uuringus on kontrolli all sugu ja vanus, sest analüüsitakse samast soost ja vanusest inimeste andmeid. Oluline oleks mudelitesse lisada psühhoaktiivsete ainete tarbimine, et näha, kas interaktsioonid säilitavad statistilise usaldusväärsuse. Marzi jt (2018) leidsid, et ohvrustatud noored suitsetasid kontrollgrupiga võrreldes tõenäolisemalt ja suuremas koguses. Kui suitsetamine lisati arvutustesse kovariaadina, ei säilitanud ükski ohvrustamisega seotud muutus metülatsioonis statistilist usaldusväärsust. Seega võib olla keeruline eristada psühhosotsiaalsete faktorite bioloogilisi mõjusid stressiga seotud tervisekäitumise mõjust. Kolmandaks, metülatsioonitaset mõõdeti vereproovide DNA-st, kuid metülatsioonimustrid veres ei pruugi peegeldada metülatsiooni ajus (Klengel et al., 2014). Uuringud reesusmakaakidega on näidanud seoseid perifeersete ja tsentraalsete metülatsioonitasemete vahel (Romens et al., 2015; Klengel et al., 2014) ning varaste raskuste mõju DNA metülatsioonimustrile näib olevat laialdane ja tuvastatav mitmetest kudedest, sh perifeersed vererakud (Klengel et al., 2014; Lutz & Turecki, 2014). Shumay jt (2012) uuringus leiti vastupidine korrelatsioon vereproovidest määratud *MAOA* promooteri metülatsiooni ja MAO-A ensüümi aktiivsuse vahel ajus (Shumay et al., 2012). Seega võib *MAOA* metülatsioonitase veres peegeldada tsentraalseid protsesse.

Molekulaarsed mehhanismid, mis on aluseks *MAOA* genotüübi ja väärkohtlemise seostele agressiivsuse ja impulsiivsusega, on suuresti seletamata (Checknita et al., 2020). Käesoleva töö tulemused lisavad teadmisi agressiivse ja impulsiivse käitumisega seotud epigeneetiliste mehhanismide kohta ning võivad panustada üldisematesse teadmistesse sellest, kuidas keskkondlikud faktorid ja genotüübid mõjutavad käitumist.

Kasutatud kirjandus

- Aguinis, H., & Gottfredson, R. K. (2010). Best-practice recommendations for estimating interaction effects using moderated multiple regression. *Journal of organizational behavior*, 31(6), 776-786.
- Aichert, D. S., Wöstmann, N. M., Costa, A., Macare, C., Wenig, J. R., Möller, H. J., ... & Ettinger, U. (2012). Associations between trait impulsivity and prepotent response inhibition. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 34(10), 1016-1032
- Alia-Klein, N., Goldstein, R. Z., Kriplani, A., Logan, J., Tomasi, D., Williams, B., ... & Fowler, J. S. (2008). Brain monoamine oxidase A activity predicts trait aggression. *Journal of Neuroscience*, 28(19), 5099-5104.
- Allen, J. J., & Anderson, C. A. (2017). General aggression model. *The international encyclopedia of media effects*, 1-15.
- Allison, P. (2012). *When Can You Safely Ignore Multicollinearity?* Statistical Horizons. Vaadatud 11.05.2022. <https://statisticalhorizons.com/multicollinearity/>
- Anderson, C. A., & Bushman, B. J. (2002). Human aggression. *Annual review of psychology*, 53.
- Antonini, A., & Cilia, R. (2009). Behavioural adverse effects of dopaminergic treatments in Parkinson's disease. *Drug safety*, 32(6), 475-488.
- Aston-Jones, G., & Cohen, J. D. (2005). Adaptive gain and the role of the locus coeruleus–norepinephrine system in optimal performance. *Journal of Comparative Neurology*, 493(1), 99-110.
- Ayano, G. J. J. M. D. T. (2016). Dopamine: receptors, functions, synthesis, pathways, locations and mental disorders: review of literatures. *J Ment Disord Treat*, 2(120), 2.
- Balciuniene, J., Emilsson, L., Oreland, L., Pettersson, U., & Jazin, E. (2002). Investigation of the functional effect of monoamine oxidase polymorphisms in human brain. *Human genetics*, 110(1), 1-7.
- Barratt E.S., 1991. Measuring and predicting aggression within the context of a personality theory. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 3:S35- S39.
- Benarroch, E. E. (2009). The locus ceruleus norepinephrine system: functional organization and potential clinical significance. *Neurology*, 73(20), 1699-1704.
- Bendre, M., Comasco, E., Checknita, D., Tiihonen, J., Hodgins, S., & Nilsson, K. W. (2018). Associations Between MAOA-uVNTR Genotype, Maltreatment, MAOA Methylation, and Alcohol Consumption in Young Adult Males. *Alcoholism: clinical and experimental research*, 42(3), 508-519.
- Benjamin, J., Ebstein, R. P., & Belmaker, R. H. (Eds.). (2008). *Molecular genetics and the human personality*. American Psychiatric Pub.
- Berridge, C. W., & Waterhouse, B. D. (2003). The locus coeruleus–noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain research reviews*, 42(1), 33-84.
- Bezdjian, S., Baker, L. A., & Tuvblad, C. (2011). Genetic and environmental influences on impulsivity: a meta-analysis of twin, family and adoption studies. *Clinical psychology review*, 31(7), 1209-1223.
- Billieux, J., Van der Linden, M., & Rochat, L. (2008). The role of impulsivity in actual and problematic use of the mobile phone. *Applied Cognitive Psychology: The Official Journal of the Society for Applied Research in Memory and Cognition*, 22(9), 1195-1210.
- Birger, M., Swartz, M., Cohen, D., Alesh, Y. A., Grishpan, C., & Kotler, M. (2003). Aggression: the testosterone-serotonin link. *IMAJ-RAMAT GAN*, 5(9), 653-658.

- Bonapersona, V., Joels, M., & Sarabdjitsingh, R. A. (2018). Effects of early life stress on biochemical indicators of the dopaminergic system: A 3 level meta-analysis of rodent studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *95*, 1-16.
- Booij, L., Tremblay, R. E., Szyf, M., & Benkelfat, C. (2015). Genetic and early environmental influences on the serotonin system: consequences for brain development and risk for psychopathology. *Journal of psychiatry and neuroscience*, *40*(1), 5-18.
- Bortolato, M., Chen, K., & Shih, J. C. (2008). Monoamine oxidase inactivation: from pathophysiology to therapeutics. *Advanced drug delivery reviews*, *60*(13-14), 1527-1533.
- Brodsky, B. S., Oquendo, M., Ellis, S. P., Haas, G. L., Malone, K. M., & Mann, J. J. (2001). The relationship of childhood abuse to impulsivity and suicidal behavior in adults with major depression. *American Journal of Psychiatry*, *158*(11), 1871-1877.
- Brunas-Wagstaff, J., Bergquist, A., Richardson, P., & Connor, A. (1995). The relationships between functional and dysfunctional impulsivity and the Eysenck personality questionnaire. *Personality and Individual Differences*, *18*(5), 681-683.
- Brunner, H. G., Nelen, M., Breakefield, X. O., Ropers, H. H., & Van Oost, B. A. (1993). Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science*, *262*(5133), 578-580.
- Buckholtz, J. W., & Meyer-Lindenberg, A. (2008). MAOA and the neurogenetic architecture of human aggression. *Trends in neurosciences*, *31*(3), 120-129.
- Buss, A. H., & Perry, M. (1992). The aggression questionnaire. *Journal of personality and social psychology*, *63*(3), 452.
- Byrd, A. L., & Manuck, S. B. (2014). MAOA, childhood maltreatment, and antisocial behavior: meta-analysis of a gene-environment interaction. *Biological psychiatry*, *75*(1), 9-17.
- Cases, O., Seif, I., Grimsby, J., Gaspar, P., Chen, K., Pournin, S., ... & De Maeyer, E. (1995). Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science*, *268*(5218), 1763-1766.
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T. E., Mill, J., Martin, J., Craig, I. W., ... & Poulton, R. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, *297*(5582), 851-854.
- Cecil, C. A., Zhang, Y., & Nolte, T. (2020). Childhood maltreatment and DNA methylation: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *112*, 392-409.
- Chaouloff, F., Berton, O., & Mormède, P. (1999). Serotonin and stress. *Neuropsychopharmacology*, *21*(1), 28-32.
- Checknita, D., Bendre, M., Ekström, T. J., Comasco, E., Tiihonen, J., Hodgins, S., & Nilsson, K. W. (2020). Monoamine oxidase A genotype and methylation moderate the association of maltreatment and aggressive behaviour. *Behavioural brain research*, *382*, 112476.
- Checknita, D., Bendre, M., Ekström, T. J., Comasco, E., Tiihonen, J., Hodgins, S., & Nilsson, K. W. (2020). Monoamine oxidase A genotype and methylation moderate the association of maltreatment and aggressive behaviour. *Behavioural brain research*, *382*, 112476.
- Checknita, D., Bendre, M., Ekström, T., Comasco, E., Tiihonen, J., Nilsson, K. W., & Hodgins, S. (2019). MONOAMINE OXIDASE A (MAOA) GENOTYPE AND METHYLATION MODERATES ASSOCIATIONS OF MALTREATMENT AND AGGRESSION IN WOMEN AND MEN. *European Neuropsychopharmacology*, *29*, S850.
- Checknita, D., Maussion, G., Labonté, B., Comai, S., Tremblay, R. E., Vitaro, F., ... & Turecki, G. (2015). Monoamine oxidase A gene promoter methylation and transcriptional

- downregulation in an offender population with antisocial personality disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 206(3), 216-222.
- Checknita, D., Tiihonen, J., Hodgins, S., & Nilsson, K. W. (2021). Associations of age, sex, sexual abuse, and genotype with monoamine oxidase a gene methylation. *Journal of neural transmission*, 128(11), 1721-1739.
- Chester, D. S., DeWall, C. N., Derefinko, K. J., Estus, S., Lynam, D. R., Peters, J. R., & Jiang, Y. (2016). Looking for reward in all the wrong places: dopamine receptor gene polymorphisms indirectly affect aggression through sensation-seeking. *Social neuroscience*, 11(5), 487-494.
- Chichinadze, K., Chichinadze, N., & Lazarashvili, A. (2011). Hormonal and neurochemical mechanisms of aggression and a new classification of aggressive behavior. *Aggression and Violent Behavior*, 16(6), 461-471.
- Choi, K. H., Zepp, M. E., Higgs, B. W., Weickert, C. S., & Webster, M. J. (2009). Expression profiles of schizophrenia susceptibility genes during human prefrontal cortical development. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 34(6), 450-458.
- Coccaro, E. F. (1989). Central serotonin and impulsive aggression. *The British Journal of Psychiatry*, 155(S8), 52-62.
- Coccaro, E. F. (1992). Impulsive aggression and central serotonergic system function in humans: an example of a dimensional brain-behavior relationship. *International clinical psychopharmacology*.
- Coccaro, E. F., Fanning, J. R., Phan, K. L., & Lee, R. (2015). Serotonin and impulsive aggression. *CNS spectrums*, 20(3), 295-302.
- Coccaro, E. F., Lee, R., & McCloskey, M. (2003). Norepinephrine function in personality disorder: plasma free MHPG correlates inversely with life history of aggression. *Cns Spectrums*, 8(10), 731-736.
- Colder, C. R., & Chassin, L. (1997). Affectivity and impulsivity: Temperament risk for adolescent alcohol involvement. *Psychology of Addictive Behaviors*, 11(2), 83.
- Colzato, L. S., Van den Wildenberg, W. P. M., Van der Does, A. J. W., & Hommel, B. (2010). Genetic markers of striatal dopamine predict individual differences in dysfunctional, but not functional impulsivity. *Neuroscience*, 170(3), 782-788.
- Costello, J. F., & Plass, C. (2001). Methylation matters. *Journal of medical genetics*, 38(5), 285-303.
- Craig, I. W. (2007). The importance of stress and genetic variation in human aggression. *Bioessays*, 29(3), 227-236.
- Dalley, J. W., & Roiser, J. P. (2012). Dopamine, serotonin and impulsivity. *Neuroscience*, 215, 42-58.
- Dancey, C. P., & Reidy, J. (2007). *Statistics without maths for psychology*. Pearson education.
- Daubner, S. C., Le, T., & Wang, S. (2011). Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. *Archives of biochemistry and biophysics*, 508(1), 1-12.
- Dawson, J. F., & Richter, A. W. (2006). Probing three-way interactions in moderated multiple regression: development and application of a slope difference test. *Journal of applied psychology*, 91(4), 917.
- Dayer, A. (2022). Serotonin-related pathways and developmental plasticity: relevance for psychiatric disorders. *Dialogues in clinical neuroscience*.

- de Almeida, R. M., Ferrari, P. F., Parmigiani, S., & Miczek, K. A. (2005). Escalated aggressive behavior: dopamine, serotonin and GABA. *European journal of pharmacology*, 526(1-3), 51-64.
- de Wit, H. (2009). Impulsivity as a determinant and consequence of drug use: a review of underlying processes. *Addiction biology*, 14(1), 22-31.
- Denney, R. M., Koch, H., & Craig, I. W. (1999). Association between monoamine oxidase A activity in human male skin fibroblasts and genotype of the MAOA promoter-associated variable number tandem repeat. *Human genetics*, 105(6), 542-551.
- Dickman, S. J. (1990). Functional and dysfunctional impulsivity: personality and cognitive correlates. *Journal of personality and social psychology*, 58(1), 95.
- Domschke, K., Tidow, N., Kuithan, H., Schwarte, K., Klauke, B., Ambrée, O., ... & Deckert, J. (2012). Monoamine oxidase A gene DNA hypomethylation—a risk factor for panic disorder?. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 15(9), 1217-1228.
- Domschke, K., Tidow, N., Kuithan, H., Schwarte, K., Klauke, B., Ambrée, O., ... & Deckert, J. (2012). Monoamine oxidase A gene DNA hypomethylation—a risk factor for panic disorder?. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 15(9), 1217-1228.
- Domschke, K., Tidow, N., Schwarte, K., Ziegler, C., Lesch, K. P., Deckert, J., ... & Baune, B. T. (2015). Pharmacoepigenetics of depression: no major influence of MAO-A DNA methylation on treatment response. *Journal of neural transmission*, 122(1), 99-108.
- Dor, Y., & Cedar, H. (2018). Principles of DNA methylation and their implications for biology and medicine. *The Lancet*, 392(10149), 777-786.
- Du, J., Johnson, L. M., Jacobsen, S. E., & Patel, D. J. (2015). DNA methylation pathways and their crosstalk with histone methylation. *Nature reviews Molecular cell biology*, 16(9), 519-532.
- Duke, A. A., Bègue, L., Bell, R., & Eisenlohr-Moul, T. (2013). Revisiting the serotonin–aggression relation in humans: A meta-analysis. *Psychological bulletin*, 139(5), 1148.
- Edwards, A. C., Dodge, K. A., Latendresse, S. J., Lansford, J. E., Bates, J. E., Pettit, G. S., ... & Dick, D. M. (2010). MAOA-uVNTR and early physical discipline interact to influence delinquent behavior. *Journal of child psychology and psychiatry*, 51(6), 679-687..
- Eensoo, D., Harro, M., Pullmann, H., Allik, J., & Harro, J. (2007). Association of traffic behavior with personality and platelet monoamine oxidase activity in schoolchildren. *Journal of Adolescent Health*, 40(4), 311-317.
- ELIKTU. (2018). *Ajalugu*. Vaadatud 11.05.2022. <http://www.ecpbhs.ee/meist/ajalugu/>
- Essex, M. J., Thomas Boyce, W., Hertzman, C., Lam, L. L., Armstrong, J. M., Neumann, S. M., & Kobor, M. S. (2013). Epigenetic vestiges of early developmental adversity: childhood stress exposure and DNA methylation in adolescence. *Child development*, 84(1), 58-75.
- Eurostat. (2020). *Crime statistics*. Vaadatud 11.05.2022. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Crime_statistics#assaults_in_the_EU-27_in_2018
- Evenden, J. L. (1999). Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology*, 146(4), 348-361.
- Fan, J., Fossella, J., Sommer, T., Wu, Y., & Posner, M. I. (2003). Mapping the genetic variation of executive attention onto brain activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(12), 7406-7411.
- Fergusson, D. M., Boden, J. M., Horwood, L. J., Miller, A. L., & Kennedy, M. A. (2011). MAOA, abuse exposure and antisocial behaviour: 30-year longitudinal study. *The British Journal of Psychiatry*, 198(6), 457-463.

- Ford, J. D., Fraleigh, L. A., & Connor, D. F. (2009). Child abuse and aggression among seriously emotionally disturbed children. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology, 39*(1), 25-34.
- Fowler, J. S., Alia-Klein, N., Kriplani, A., Logan, J., Williams, B., Zhu, W., ... & Wang, G. J. (2007). Evidence that brain MAO A activity does not correspond to MAO A genotype in healthy male subjects. *Biological psychiatry, 62*(4), 355-358.
- Frazzetto, G., Di Lorenzo, G., Carola, V., Proietti, L., Sokolowska, E., Siracusano, A., ... & Troisi, A. (2007). Early trauma and increased risk for physical aggression during adulthood: the moderating role of MAOA genotype. *PloS one, 2*(5), e486.
- Goddard, A. W., Ball, S. G., Martinez, J., Robinson, M. J., Yang, C. R., Russell, J. M., & Shekhar, A. (2010). Current perspectives of the roles of the central norepinephrine system in anxiety and depression. *Depression and anxiety, 27*(4), 339-350.
- Greenberg, M. V., & Bourc'his, D. (2019). The diverse roles of DNA methylation in mammalian development and disease. *Nature reviews Molecular cell biology, 20*(10), 590-607.
- Grimsby, J., Chen, K., Wang, L. J., Lan, N. C., & Shih, J. C. (1991). Human monoamine oxidase A and B genes exhibit identical exon-intron organization. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 88*(9), 3637-3641.
- Gupta, V., Khan, A. A., Sasi, B. K., & Mahapatra, N. R. (2015). Molecular mechanism of monoamine oxidase A gene regulation under inflammation and ischemia-like conditions: key roles of the transcription factors GATA 2, Sp1 and TBP. *Journal of neurochemistry, 134*(1), 21-38.
- Haden, S. C., & Scarpa, A. (2007). The noradrenergic system and its involvement in aggressive behaviors. *Aggression and Violent Behavior, 12*(1), 1-15.
- Harro, J., & Oreland, L. (2016). The role of MAO in personality and drug use. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 69*, 101-111.
- Harro, M., Eensoo, D., Kiive, E., Merenäkk, L., Alep, J., Oreland, L., & Harro, J. (2001). Platelet monoamine oxidase in healthy 9- and 15-year old children: the effect of gender, smoking and puberty. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 25*(8), 1497-1511.
- Hayes, A. F. (2009). Beyond Baron and Kenny: Statistical mediation analysis in the new millennium. *Communication monographs, 76*(4), 408-420.
- Hodgins, D. C., & Holub, A. (2015). Components of impulsivity in gambling disorder. *International journal of mental health and addiction, 13*(6), 699-711.
- Holz, N., Boecker, R., Buchmann, A. F., Blomeyer, D., Baumeister, S., Hohmann, S., ... & Laucht, M. (2016). Evidence for a sex-dependent MAOA× childhood stress interaction in the neural circuitry of aggression. *Cerebral Cortex, 26*(3), 904-914.
- Hou, R., Mogg, K., Bradley, B. P., Moss-Morris, R., Peveler, R., & Roefs, A. (2011). External eating, impulsivity and attentional bias to food cues. *Appetite, 56*(2), 424-427.
- Huang, Y. Y., Cate, S. P., Battistuzzi, C., Oquendo, M. A., Brent, D., & Mann, J. J. (2004). An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase a gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences. *Neuropsychopharmacology, 29*(8), 1498-1505.
- Huang, Y. Y., Cate, S. P., Battistuzzi, C., Oquendo, M. A., Brent, D., & Mann, J. J. (2004). An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase a gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences. *Neuropsychopharmacology, 29*(8), 1498-1505.

- Huizinga, D., Haberstick, B. C., Smolen, A., Menard, S., Young, S. E., Corley, R. P., ... & Hewitt, J. K. (2006). Childhood maltreatment, subsequent antisocial behavior, and the role of monoamine oxidase A genotype. *Biological psychiatry*, *60*(7), 677-683.
- Huizinga, D., Haberstick, B. C., Smolen, A., Menard, S., Young, S. E., Corley, R. P., ... & Hewitt, J. K. (2006). Childhood maltreatment, subsequent antisocial behavior, and the role of monoamine oxidase A genotype. *Biological psychiatry*, *60*(7), 677-683.
- Ireland, J. L., & Archer, J. (2008). Impulsivity among adult prisoners: A confirmatory factor analysis study of the Barratt Impulsivity Scale. *Personality and Individual Differences*, *45*(4), 286-292.
- Iversen, S. D., & Iversen, L. L. (2007). Dopamine: 50 years in perspective. *Trends in neurosciences*, *30*(5), 188-193.
- Jacob, C. P., Müller, J., Schmidt, M., Hohenberger, K., Gutknecht, L., Reif, A., ... & Lesch, K. P. (2005). Cluster B personality disorders are associated with allelic variation of monoamine oxidase A activity. *Neuropsychopharmacology*, *30*(9), 1711-1718.
- Jeltsch, A., & Jurkowska, R. Z. (2014). New concepts in DNA methylation. *Trends in biochemical sciences*, *39*(7), 310-318.
- Jin, Z., & Liu, Y. (2018). DNA methylation in human diseases. *Genes & diseases*, *5*(1), 1-8.
- Jones, D. N., & Paulhus, D. L. (2011). The role of impulsivity in the Dark Triad of personality. *Personality and Individual Differences*, *51*(5), 679-682.
- Jones, M. J., Goodman, S. J., & Kobor, M. S. (2015). DNA methylation and healthy human aging. *Aging cell*, *14*(6), 924-932.
- Jones, P. A. (2012). Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nature Reviews Genetics*, *13*(7), 484-492.
- Jonnakuty, C., & Gragnoli, C. (2008). What do we know about serotonin?. *Journal of cellular physiology*, *217*(2), 301-306.
- Juárez Olguín, H., Calderón Guzmán, D., Hernández García, E., & Barragán Mejía, G. (2016). The role of dopamine and its dysfunction as a consequence of oxidative stress. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016.
- Justiitsministeerium. (2020). *Kuritegevus Eestis 2019: Vägivallakuriteod*. Kriminaalpoliitika.ee. Vaadatud 11.05.2022. https://www.kriminaalpoliitika.ee/kuritegevuse-statistika/vagivallakuriteod.html?fbclid=IwAR1Fijsl7nY4DF04PKGFNNwJ1__mnlld3w8vE2qWCaH9hXf-DlmALuf9CCQ
- Kaya, H., Kaya, O. B., Kahve, A. C., & Dilbaz, N. (2020). Evaluation of the relationship between MAOA-uVNTR gene polymorphism and impulsivity, anger, temperament and personality traits in healthy male subjects. *Annals of Medical Research*, *27*(12), 3136-3142.
- Kiive, E., Laas, K., Akkermann, K., Comasco, E., Oreland, L., Veidebaum, T., & Harro, J. (2014). Mitigating aggressiveness through education? The monoamine oxidase A genotype and mental health in general population. *Acta Neuropsychiatrica*, *26*(1), 19-28.
- Kim, B. (2016). *Hierarchical Linear Regression*. University of Virginia Library. Vaadatud 11.05.2022. <https://data.library.virginia.edu/hierarchical-linear-regression/>
- Kim-Cohen, J., Caspi, A., Taylor, A., Williams, B., Newcombe, R., Craig, I. W., & Moffitt, T. E. (2006). MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. *Molecular psychiatry*, *11*(10), 903-913.
- Kinnally, E. L., Feinberg, C., Kim, D., Ferguson, K., Leibel, R., Coplan, J. D., & Mann, J. J. (2011). DNA methylation as a risk factor in the effects of early life stress. *Brain, behavior, and immunity*, *25*(8), 1548-1553.

- Klengel, T., Pape, J., Binder, E. B., & Mehta, D. (2014). The role of DNA methylation in stress-related psychiatric disorders. *Neuropharmacology*, *80*, 115-132.
- Kuepper, Y., Grant, P., Wielpuetz, C., & Hennig, J. (2013). MAOA-uVNTR genotype predicts interindividual differences in experimental aggressiveness as a function of the degree of provocation. *Behavioural brain research*, *247*, 73-78.
- Kurrikoff, T. (2012). *Interpersonal relationships and behaviour: moderation by functional gene variants* [doktoritöö, Tartu Ülikool].
- Le Foll, B., Gallo, A., Le Strat, Y., Lu, L., & Gorwood, P. (2009). Genetics of dopamine receptors and drug addiction: a comprehensive review. *Behavioural pharmacology*, *20*(1), 1-17.
- Lee, V., & Hoaken, P. N. (2007). Cognition, emotion, and neurobiological development: Mediating the relation between maltreatment and aggression. *Child maltreatment*, *12*(3), 281-298.
- Lesch, K. P., & Merschdorf, U. (2000). Impulsivity, aggression, and serotonin: a molecular psychobiological perspective. *Behavioral sciences & the law*, *18*(5), 581-604.
- Liu, R. T. (2019). Childhood maltreatment and impulsivity: A meta-analysis and recommendations for future study. *Journal of abnormal child psychology*, *47*(2), 221-243.
- Luo, C., Hajkova, P., & Ecker, J. R. (2018). Dynamic DNA methylation: in the right place at the right time. *Science*, *361*(6409), 1336-1340.
- Lutz, P. E., & Turecki, G. (2014). DNA methylation and childhood maltreatment: from animal models to human studies. *Neuroscience*, *264*, 142-156.
- Manchia, M., Booij, L., Pinna, F., Wong, J., Zepf, F., & Comai, S. (2020). Neurobiology of violence. In *Violence and mental disorders* (pp. 25-47). Springer, Cham.
- Manor, I., Tyano, S., Mel, E., Eisenberg, J., Bachner-Melman, R., Kotler, M., & Ebstein, R. P. (2002). Family-based and association studies of monoamine oxidase A and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): preferential transmission of the long promoter-region repeat and its association with impaired performance on a continuous performance test (TOVA). *Molecular psychiatry*, *7*(6), 626-632.
- Manuck, S. B., Flory, J. D., Ferrell, R. E., Mann, J. J., & Muldoon, M. F. (2000). A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiatry research*, *95*(1), 9-23.
- Marsden, C. A. (2006). Dopamine: the rewarding years. *British journal of pharmacology*, *147*(S1), S136-S144.
- Marzi, S. J., Sugden, K., Arseneault, L., Belsky, D. W., Burrage, J., Corcoran, D. L., ... & Caspi, A. (2018). Analysis of DNA methylation in young people: limited evidence for an association between victimization stress and epigenetic variation in blood. *American journal of psychiatry*, *175*(6), 517-529.
- Mathieu, J. E., & Taylor, S. R. (2006). Clarifying conditions and decision points for mediational type inferences in organizational behavior. *Journal of Organizational Behavior: The International Journal of Industrial, Occupational and Organizational Psychology and Behavior*, *27*(8), 1031-1056.
- McCollister, K. E., French, M. T., & Fang, H. (2010). The cost of crime to society: New crime-specific estimates for policy and program evaluation. *Drug and alcohol dependence*, *108*(1-2), 98-109.

- McDermott, R., Dawes, C., Prom-Wormley, E., Eaves, L., & Hatemi, P. K. (2013). MAOA and aggression: A gene–environment interaction in two populations. *Journal of Conflict Resolution*, 57(6), 1043-1064.
- Meaney, M. J., & Szyf, M. (2005). Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues in clinical neuroscience*, 7(2), 103.
- Meiser, J., Weindl, D., & Hiller, K. (2013). Complexity of dopamine metabolism. *Cell Communication and Signaling*, 11(1), 1-18.
- Meyer-Lindenberg, A., Buckholtz, J. W., Kolachana, B., Hariri, A. R., Pezawas, L., Blasi, G., ... & Weinberger, D. R. (2006). Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(16), 6269-6274.
- Miles, D. R., & Carey, G. (1997). Genetic and environmental architecture on human aggression. *Journal of personality and social psychology*, 72(1), 207.
- Miller, E., Joseph, S., & Tudway, J. (2004). Assessing the component structure of four self-report measures of impulsivity. *Personality and Individual Differences*, 37(2), 349-358.
- Miyazaki, K., Miyazaki, K. W., & Doya, K. (2012). The role of serotonin in the regulation of patience and impulsivity. *Molecular neurobiology*, 45(2), 213-224.
- Moeller, F. G., Barratt, E. S., Dougherty, D. M., Schmitz, J. M., & Swann, A. C. (2001). Psychiatric aspects of impulsivity. *American journal of psychiatry*, 158(11), 1783-1793.
- Mohammad-Zadeh, L. F., Moses, L., & Gwaltney-Brant, S. M. (2008). Serotonin: a review. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 31(3), 187-199.
- Monahan, J., & Steadman, H. J. (Eds.). (1996). Violence and mental disorder: Developments in risk assessment.
- Moore, L. D., Le, T., & Fan, G. (2013). DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology*, 38(1), 23-38.
- Moore, T. M., Scarpa, A., & Raine, A. (2002). A meta-analysis of serotonin metabolite 5-HIAA and antisocial behavior. *Aggressive Behavior: Official Journal of the International Society for Research on Aggression*, 28(4), 299-316.
- Morilak, D. A., Barrera, G., Echevarria, D. J., Garcia, A. S., Hernandez, A., Ma, S., & Petre, C. O. (2005). Role of brain norepinephrine in the behavioral response to stress. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(8), 1214-1224.
- Murgatroyd, C., Patchev, A. V., Wu, Y., Micale, V., Bockmühl, Y., Fischer, D., ... & Spengler, D. (2009). Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nature neuroscience*, 12(12), 1559-1566.
- National Center for Biotechnology Information (2022a). PubChem Compound Summary for CID 681, Dopamine. Vaadatud 10.05.2022.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dopamine>
- National Center for Biotechnology Information (2022b). PubChem Compound Summary for CID 439260, Norepinephrine. Vaadatud 10.05.2022.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Norepinephrine>.
- Nelson, R. J., & Trainor, B. C. (2007). Neural mechanisms of aggression. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(7), 536-546.
- Ni, X., Sicard, T., Bulgin, N., Bismil, R., Chan, K., McMMain, S., & Kennedy, J. L. (2007). Monoamine oxidase a gene is associated with borderline personality disorder. *Psychiatric genetics*, 17(3), 153-157.

- Nichols, D. E., & Nichols, C. D. (2008). Serotonin receptors. *Chemical reviews*, 108(5), 1614-1641.
- Niv, S., Tuvblad, C., Raine, A., Wang, P., & Baker, L. A. (2012). Heritability and longitudinal stability of impulsivity in adolescence. *Behavior genetics*, 42(3), 378-392.
- O'Donnell, J., Zeppenfeld, D., McConnell, E., Pena, S., & Nedergaard, M. (2012). Norepinephrine: a neuromodulator that boosts the function of multiple cell types to optimize CNS performance. *Neurochemical research*, 37(11), 2496-2512.
- Olivier, B. (2004). Serotonin and aggression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1036(1), 382-392.
- Olivier, B. (2015). Serotonin: a never-ending story. *European journal of pharmacology*, 753, 2-18.
- Oshri, A., Kogan, S. M., Kwon, J. A., Wickrama, K. A. S., Vanderbroek, L., Palmer, A. A., & Mackillop, J. (2018). Impulsivity as a mechanism linking child abuse and neglect with substance use in adolescence and adulthood. *Development and psychopathology*, 30(2), 417-435.
- Ottaviani, C., & Vandone, D. (2011). Impulsivity and household indebtedness: Evidence from real life. *Journal of economic psychology*, 32(5), 754-761.
- Paaver, M., Ensoo, D., Pulver, A., & Harro, J. (2006). Adaptive and maladaptive impulsivity, platelet monoamine oxidase (MAO) activity and risk-admitting in different types of risky drivers. *Psychopharmacology*, 186(1), 32-40.
- Paaver, M., Kurrikoff, T., Nordquist, N., Orelund, L., & Harro, J. (2008). The effect of 5-HTT gene promoter polymorphism on impulsivity depends on family relations in girls. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(5), 1263-1268.
- Pani, L., Porcella, A., & Gessa, G. L. (2000). The role of stress in the pathophysiology of the dopaminergic system. *Molecular psychiatry*, 5(1), 14-21.
- Pattij, T., & Vanderschuren, L. J. (2008). The neuropharmacology of impulsive behaviour. *Trends in pharmacological sciences*, 29(4), 192-199.
- Pattij, T., & Vanderschuren, L. J. (2020). The neuropharmacology of impulsive behaviour, an update. In *Recent Advances in Research on Impulsivity and Impulsive Behaviors* (pp. 3-22). Springer, Cham.
- Peng, H., Zhu, Y., Strachan, E., Fowler, E., Bacus, T., Roy-Byrne, P., ... & Zhao, J. (2018). Childhood trauma, DNA methylation of stress-related genes, and depression: findings from two monozygotic twin studies. *Psychosomatic medicine*, 80(7), 599.
- Phillips, T. (2008). The role of methylation in gene expression. *Nature Education*, 1(1), 116.
- Prichard, Z., Mackinnon, A., Jorm, A. F., & Easteal, S. (2008). No evidence for interaction between MAOA and childhood adversity for antisocial behavior. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147(2), 228-232.
- Prom-Wormley, E. C., Eaves, L. J., Foley, D. L., Gardner, C. O., Archer, K. J., Wormley, B. K., ... & Silberg, J. L. (2009). Monoamine oxidase A and childhood adversity as risk factors for conduct disorder in females. *Psychological medicine*, 39(4), 579-590.
- Raffetti, E., Melas, P. A., Landgren, A. J., Andersson, F., Forsell, Y., Lavebratt, C., & Galanti, M. R. (2021). DNA methylation of the glucocorticoid receptor gene predicts substance use in adolescence: longitudinal data from over 1000 young individuals. *Translational psychiatry*, 11(1), 1-9.

- Reif, A., Rösler, M., Freitag, C. M., Schneider, M., Eujen, A., Kissling, C., ... & Retz, W. (2007). Nature and nurture predispose to violent behavior: serotonergic genes and adverse childhood environment. *Neuropsychopharmacology*, 32(11), 2375-2383.
- Richey, A., Brown, S., Fite, P. J., & Bortolato, M. (2016). The role of hostile attributions in the associations between child maltreatment and reactive and proactive aggression. *Journal of Aggression, Maltreatment & Trauma*, 25(10), 1043-1057.
- Ritter, J. M., Rang, H. P., Flower, R. J., & Henderson, G. (2014). *Rang & Dale's Pharmacology E-Book: with STUDENT CONSULT Online Access*. Elsevier Health Sciences.
- Roberts, S., Suderman, M., Zammit, S., Watkins, S. H., Hannon, E., Mill, J., ... & Fisher, H. L. (2019). Longitudinal investigation of DNA methylation changes preceding adolescent psychotic experiences. *Translational psychiatry*, 9(1), 1-12.
- Robertson, K. D., & A. Jones, P. (2000). DNA methylation: past, present and future directions. *Carcinogenesis*, 21(3), 461-467.
- Robertson, K. D., & Wolffe, A. P. (2000). DNA methylation in health and disease. *Nature Reviews Genetics*, 1(1), 11-19.
- Romens, S. E., McDonald, J., Svaren, J., & Pollak, S. D. (2015). Associations between early life stress and gene methylation in children. *Child development*, 86(1), 303-309.
- Rothmond, D. A., Weickert, C. S., & Webster, M. J. (2012). Developmental changes in human dopamine neurotransmission: cortical receptors and terminators. *BMC neuroscience*, 13(1), 1-14.
- Ryding, E., Lindström, M., & Träskman-Bendz, L. (2008). The role of dopamine and serotonin in suicidal behaviour and aggression. *Progress in brain research*, 172, 307-315.
- Sabol, S. Z., Hu, S., & Hamer, D. (1998). A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Human genetics*, 103(3), 273-279.
- Schlüter, T., Winz, O., Henkel, K., Eggermann, T., Mohammadkhani-Shali, S., Dietrich, C., ... & Vernaleken, I. (2016). MAOA-VNTR polymorphism modulates context-dependent dopamine release and aggressive behavior in males. *Neuroimage*, 125, 378-385.
- Schwarz, L. A., & Luo, L. (2015). Organization of the locus coeruleus-norepinephrine system. *Current Biology*, 25(21), R1051-R1056.
- Seo, D., Patrick, C. J., & Kennealy, P. J. (2008). Role of serotonin and dopamine system interactions in the neurobiology of impulsive aggression and its comorbidity with other clinical disorders. *Aggression and violent behavior*, 13(5), 383-395.
- Sharma, L., Markon, K. E., & Clark, L. A. (2014). Toward a theory of distinct types of "impulsive" behaviors: a meta-analysis of self-report and behavioral measures. *Psychological bulletin*, 140(2), 374.
- Shi, D., Lee, T., & Maydeu-Olivares, A. (2019). Understanding the model size effect on SEM fit indices. *Educational and psychological measurement*, 79(2), 310-334.
- Shih, J. C., & Chen, K. (2004). Regulation of MAO-A and MAO-B gene expression. *Current medicinal chemistry*, 11(15), 1995-2005.
- Shih, J. C., Chen, K., & Ridd, M. J. (1999). Monoamine oxidase: from genes to behavior. *Annual review of neuroscience*, 22(1), 197-217.
- Shih, J. C., Wu, J. B., & Chen, K. (2011). Transcriptional regulation and multiple functions of MAO genes. *Journal of neural transmission*, 118(7), 979-986.
- Shumay, E., Logan, J., Volkow, N. D., & Fowler, J. S. (2012). Evidence that the methylation state of the monoamine oxidase A (MAOA) gene predicts brain activity of MAO A enzyme in healthy men. *Epigenetics*, 7(10), 1151-1160.

- Sjöberg, R. L., Nilsson, K. W., Wargelius, H. L., Leppert, J., Lindström, L., & Oreland, L. (2007). Adolescent girls and criminal activity: Role of MAOA-LPR genotype and psychosocial factors. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *144*(2), 159-164.
- Skene, N. G., Roy, M., & Grant, S. G. (2017). A genomic lifespan program that reorganises the young adult brain is targeted in schizophrenia. *Elife*, *6*, e17915.
- Smith, Z. D., & Meissner, A. (2013). DNA methylation: roles in mammalian development. *Nature Reviews Genetics*, *14*(3), 204-220.
- Soloff, P. H., Lynch, K. G., & Moss, H. B. (2000). Serotonin, impulsivity, and alcohol use disorders in the older adolescent: A psychobiological study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *24*(11), 1609-1619.
- Southwick, S. M., Bremner, J. D., Rasmusson, A., Morgan III, C. A., Arnsten, A., & Charney, D. S. (1999). Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *46*(9), 1192-1204.
- Steinberg, L., Sharp, C., Stanford, M. S., & Tharp, A. T. (2013). New tricks for an old measure: The development of the Barratt Impulsiveness Scale–Brief (BIS–Brief). *Psychological assessment*, *25*(1), 216.
- Stetler, D. A., Davis, C., Leavitt, K., Schriger, I., Benson, K., Bhakta, S., ... & Bortolato, M. (2014). Association of low-activity MAOA allelic variants with violent crime in incarcerated offenders. *Journal of psychiatric research*, *58*, 69-75.
- Stoltenberg, S. F., Christ, C. C., & Highland, K. B. (2012). Serotonin system gene polymorphisms are associated with impulsivity in a context dependent manner. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *39*(1), 182-191.
- Suderman, M., Borghol, N., Pappas, J. J., Pinto Pereira, S. M., Pembrey, M., Hertzman, C., ... & Szyf, M. (2014). Childhood abuse is associated with methylation of multiple loci in adult DNA. *BMC medical genomics*, *7*(1), 1-12.
- Summers, C. H., Korzan, W. J., Lukkes, J. L., Watt, M. J., Forster, G. L., Øverli, Ø., ... & Greenberg, N. (2005). Does serotonin influence aggression? Comparing regional activity before and during social interaction. *Physiological and Biochemical Zoology*, *78*(5), 679-694.
- Sun, X., Ming, Q., Zhong, X., Dong, D., Li, C., Xiong, G., ... & Yao, S. (2020). The MAOA gene influences the neural response to psychosocial stress in the human brain. *Frontiers in behavioral neuroscience*, *14*, 65.
- Swann, A. C., Lijffijt, M., Lane, S. D., Cox, B., Steinberg, J. L., & Moeller, F. G. (2013). Norepinephrine and impulsivity: effects of acute yohimbine. *Psychopharmacology*, *229*(1), 83-94.
- Taasoobshirazi, G., & Wang, S. (2016). The performance of the SRMR, RMSEA, CFI, and TLI: An examination of sample size, path size, and degrees of freedom. *Journal of Applied Quantitative Methods*, *11*(3), 31-39.
- Takahashi, A., Quadros, I. M., de Almeida, R. M., & Miczek, K. A. (2011). Behavioral and pharmacogenetics of aggressive behavior. *Behavioral neurogenetics*, 73-138.
- Taylor, A., & Kim-Cohen, J. (2007). Meta-analysis of gene–environment interactions in developmental psychopathology. *Development and psychopathology*, *19*(4), 1029-1037.
- Tikkanen, R., Ducci, F., Goldman, D., Holi, M., Lindberg, N., Tiihonen, J., & Virkkunen, M. (2010). MAOA alters the effects of heavy drinking and childhood physical abuse on risk for

- severe impulsive acts of violence among alcoholic violent offenders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 34(5), 853-860.
- Tikkanen, R., Sjöberg, R. L., Ducci, F., Goldman, D., Holi, M., Tiihonen, J., & Virkkunen, M. (2009). Effects of MAOA-genotype, alcohol consumption, and aging on violent behavior. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 33(3), 428-434.
- Tunbridge, E. M., Narajos, M., Harrison, C. H., Beresford, C., Cipriani, A., & Harrison, P. J. (2019). Which dopamine polymorphisms are functional? Systematic review and meta-analysis of COMT, DAT, DBH, DDC, DRD1–5, MAOA, MAOB, TH, VMAT1, and VMAT2. *Biological Psychiatry*, 86(8), 608-620.
- Unternaehrer, E., Luers, P., Mill, J., Dempster, E., Meyer, A. H., Staehli, S., ... & Meinschmidt, G. (2012). Dynamic changes in DNA methylation of stress-associated genes (OXTR, BDNF) after acute psychosocial stress. *Translational psychiatry*, 2(8), e150-e150.
- van der Knaap, L. J., van Oort, F. V., Verhulst, F. C., Oldehinkel, A. J., & Riese, H. (2015). Methylation of NR3C1 and SLC6A4 and internalizing problems. The TRAILS study. *Journal of Affective Disorders*, 180, 97-103.
- van der Vegt, E. J., Oostra, B. A., Arias-Vásquez, A., van der Ende, J., Verhulst, F. C., & Tiemeier, H. (2009). High activity of monoamine oxidase A is associated with externalizing behaviour in maltreated and nonmaltreated adoptees. *Psychiatric Genetics*, 19(4), 209-211.
- van der Vegt, E. J., Oostra, B. A., Arias-Vásquez, A., van der Ende, J., Verhulst, F. C., & Tiemeier, H. (2009). High activity of monoamine oxidase A is associated with externalizing behaviour in maltreated and nonmaltreated adoptees. *Psychiatric Genetics*, 19(4), 209-211.
- van Erp, A. M., & Miczek, K. A. (2000). Aggressive behavior, increased accumbal dopamine, and decreased cortical serotonin in rats. *Journal of Neuroscience*, 20(24), 9320-9325.
- Verhoeven, F. E., Booij, L., Kruijt, A. W., Cerit, H., Antypa, N., & Van der Does, W. (2012). The effects of MAOA genotype, childhood trauma, and sex on trait and state-dependent aggression. *Brain and behavior*, 2(6), 806-813.
- Vigil-Colet, A., & Codorniu-Raga, M. J. (2004). Aggression and inhibition deficits, the role of functional and dysfunctional impulsivity. *Personality and individual differences*, 37(7), 1431-1440.
- Voon, V., Reynolds, B., Brezing, C., Gallea, C., Skaljic, M., Ekanayake, V., ... & Hallett, M. (2010). Impulsive choice and response in dopamine agonist-related impulse control behaviors. *Psychopharmacology*, 207(4), 645-659.
- Weder, N., Yang, B. Z., Douglas-Palumberi, H., Massey, J., Krystal, J. H., Gelernter, J., & Kaufman, J. (2009). MAOA genotype, maltreatment, and aggressive behavior: the changing impact of genotype at varying levels of trauma. *Biological psychiatry*, 65(5), 417-424.
- Whiteside, S. P., & Lynam, D. R. (2001). The five factor model and impulsivity: Using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and individual differences*, 30(4), 669-689.
- Wickramasekera, N., Wright, J., Elsey, H., Murray, J., & Tubeuf, S. (2015). Cost of crime: A systematic review. *Journal of Criminal Justice*, 43(3), 218-228.
- Widom, C. S., & Brzustowicz, L. M. (2006). MAOA and the “cycle of violence:” childhood abuse and neglect, MAOA genotype, and risk for violent and antisocial behavior. *Biological psychiatry*, 60(7), 684-689.
- Winstanley, C. A. (2011). The utility of rat models of impulsivity in developing pharmacotherapies for impulse control disorders. *British journal of pharmacology*, 164(4), 1301-1321.

- Wise, R. A. (2004). Dopamine, learning and motivation. *Nature reviews neuroscience*, 5(6), 483-494.
- World Health Organization. (2020). *Child maltreatment*. World Health Organization. Vaadatud 10.05.2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/child-maltreatment>
- Xing, B., Li, Y. C., & Gao, W. J. (2016). Norepinephrine versus dopamine and their interaction in modulating synaptic function in the prefrontal cortex. *Brain research*, 1641, 217-233.
- Yamaguchi, T., & Lin, D. (2018). Functions of medial hypothalamic and mesolimbic dopamine circuitries in aggression. *Current opinion in behavioral sciences*, 24, 104-112.
- Yanowitch, R., & Coccaro, E. F. (2011). The neurochemistry of human aggression. *Advances in genetics*, 75, 151-169.
- Young, S. E., Smolen, A., Hewitt, J. K., Haberstick, B. C., Stallings, M. C., Corley, R. P., & Crowley, T. J. (2006). Interaction between MAO-A genotype and maltreatment in the risk for conduct disorder: failure to confirm in adolescent patients. *American Journal of Psychiatry*, 163(6), 1019-1025.
- Young, S. E., Smolen, A., Hewitt, J. K., Haberstick, B. C., Stallings, M. C., Corley, R. P., & Crowley, T. J. (2006). Interaction between MAO-A genotype and maltreatment in the risk for conduct disorder: failure to confirm in adolescent patients. *American Journal of Psychiatry*, 163(6), 1019-1025.
- Youzhi, W., & Jing, L. (2009). A research on impulsivity and delay discounting differences between high and low procrastinators. *Psychological Science (China)*, 32, 371-374.
- Yu, Q., Teixeira, C. M., Mahadevia, D., Huang, Y., Balsam, D., Mann, J. J., ... & Ansorge, M. S. (2014). Dopamine and serotonin signaling during two sensitive developmental periods differentially impact adult aggressive and affective behaviors in mice. *Molecular psychiatry*, 19(6), 688-698.
- Zhao, J., Goldberg, J., & Vaccarino, V. (2013). Promoter methylation of serotonin transporter gene is associated with obesity measures: a monozygotic twin study. *International journal of obesity*, 37(1), 140-145.
- Ziegler, C., & Domschke, K. (2018). Epigenetic signature of MAOA and MAOB genes in mental disorders. *Journal of neural transmission*, 125(11), 1581-1588.
- Ziegler, C., Richter, J., Mahr, M., Gajewska, A., Schiele, M. A., Gehrman, A., ... & Domschke, K. (2016). MAOA gene hypomethylation in panic disorder—reversibility of an epigenetic risk pattern by psychotherapy. *Translational Psychiatry*, 6(4), e773-e773.

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Karolina Anja,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose

Monoamiini oksüdaas A genotüüp ja metülatsioon modereerivad seost väärkohtlemise ning agressiivse ja impulsiivse käitumise vahel,

mille juhendajad on Jaanus Harro ja Margus Kanarik,

reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.

2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 4.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Karolina Anja

16.05.2022