

Tartu Ülikool
Psühholoogia Instituut

Maris Kolk

VERELIISTAKUTE MONOAMIINIDE OKSÜDAASI AKTIIVSUSE JA
KOLESTEROOLI TASEME SEOS AGRESSIIVSE, HÜPERAKTIIVSE JA
DEPRESSIIVSE KÄITUMISEGA 9- JA 15-AASTASTE NOORUKITE SEAS 6-
AASTASE VAHEGA.

Magistritöö

Juhendajad: prof. Jaanus Harro
Evelyn Kiive, PhD.

Tartu 2008

LÜHENDID

ATH	Aktiivsus- ja tähelepanuhäire
BDI	Beck'i Depressiooni skaala
HDL	Kõrge tundlikusega lipoproteiin
5 – HT	Serotoniin
LDL	Madala tundlikusega lipoproteiin
MAO	Monoamiinide oksüdaas
SNAP-IV	Swanson, Nolan and Pelham, version IV

ABSTRACT

The purpose of this study was to investigate longitudinally the activity and stability of thrombocyte monoamine oxidase (MAO) - a marker of serotonergic system – and its associations with levels of cholesterol (inc. HDL and LDL) and with different behaviors in 9- year old and after six years the same 15- year old individuals, considering the effect of smoking and the severity of depression. Activity of the enzyme was assayed by radioenzymatic method, the levels of cholesterol was measured by conventional method, behaviour was assessed by teachers (af Klinteberg's Hyperctivity Scale and SNAP-IV scale), the severity of depression (BDI) and smoking by youngsters themselves. The same individuals were measured twice with a six year interval. No significant associations between changes of platelet MAO activity and changes of levels of cholesterol were found. There were no significant association between platelet MAO activity of 9- year old children and behavioral items of both 9- and 15- year old children. Lower levels of total, HDL and LDL cholesterol were found to be associated with higher aggressiveness. Smoking had a significant effect on behavior of 15- year old, but not on 9- year old children.

Keywords: activity of thrombocyte monoamine oxidase (MAO), cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, aggressiveness, hyperactivity, depression, smoking.

KOKKUVÕTE

Uurimuse eesmärgiks oli jälgida longituudseltselt serotonergilise süsteemi markeri - vereliistakute monoamiinide oksüdaasi (MAO) - aktiivsust, stabiilsust ja seoseid kolesterooli (sh. HDL ja LDL) ning erinevate käitumisviisidega 9- aastastel ja kuue aasta möödudes samadel noorukitel 15-aastaselt, arvestades suitsetamise ja depressiivsuse mõju. Ensüümi aktiivsus määrati radioensümaatilisel meetodil, kolesterooli tasemeid mõõdeti konventsionaalsel meetodil, käitumist hindasid õpetajad (af Klintebergi Hüperaktiivsuse skaala ja SNAP-IV skaala), depressiivsust (BDI) ja suitsetamist noored ise. Mõõtmised toimusid samadel indiviididel kahel korral kuueaastase vahega.

Olulist seost MAO aktiivsuse muutuse ja kolesterooli taseme muutuse vahel koguvalimis ei avaldunud. 9- aastaste laste MAO aktiivsuse ja kolesterooli tasemete ning mõlema vanusegrupi (9- ja 15-aastased) käitumuslike näitajate vahel ei leitud ühtegi olulist seost. Kolesterooli tase oli vanuse kasvades keskmiselt kahanenud kõikide noorukite seas. 15- aastaste noorukite üld-, HDL ja LDL kolesterooli madalamad tasemed on seotud kõrgema agressiivsusega. Suitsetamine oli oluliselt seotud 15- aastaste laste, aga mitte 9- aastaste käitumisega.

Märksõnad: vereliistakute monoamiinide oksüdaasi (MAO) aktiivsus, kolesterool, HDL kolesterool, LDL kolesterool, agressiivsus, hüperaktiivsus, depressiivsus, suitsetamine.

SISUKORD

LÜHENDID	2
ABSTRACT	3
KOKKUVÕTE	4
SISUKORD	5
1. SISSEJUHATUS	6
1.1. Monoamiinide oksüdaas (MAO)	6
1.2. Kolesterool	8
1.3. Hüperaktiivne käitumine ja depressiivsus	8
1.4. Hüperaktiivse ja agressiivse käitumise ning depressiivsuse seos vereliistakute MAO aktiivsuse ja kolesterooli tasemega	11
2. UURINGU EESMÄRK JA HÜPOTEESID	15
3. MEETOD	16
3.1. Osalejad	16
3.2. Psühholoogilised skaalad	16
3.3. Vereanalüüsi protseduur	18
3.4. MAO aktiivsuse ja kolesteroolitaseme määramine	18
3.5. Statistiline analüüs	20
4. TULEMUSED	21
5. ARUTELU	28
6. VIITED	34

1. SISSEJUHATUS

Agressiivne, hüperaktiivne, suitsidaalne ja antisotsiaalne käitumine tervete ning psühhiaatrilise diagnoosiga inimeste seas on oluline rahvatervise uurimise teema. Viimastel aastakümnetel on erinevate uuringute tulemusena leitud, et vereliistakute monoamiinide oksüdaasi (MAO) aktiivsus on teatud isiksuseomaduste ja käitumiseelistuste marker. Senini on neid seoseid suuremal määral uuritud täiskasvanud katseisikute seas, vähem on teada uuringutest, kus katseisikuteks on erinevas vanuses lapsed. Pääaegu üldse ei ole longituuduuringuid. 2005. avaldatud uurimuses on esmakordselt näidatud, et MAO aktiivsuse ja kolesteroolitaseme muutused teismeliseeas on seotud keskendumisraskustega (Kiive, Merenäkk, Harro ja Harro). Seni ei ole teada, kas need kesknärvisüsteemi serotoniinineuronite talitlust iseloomustavad näitajad on keskendumisraskuste, hüperaktiivsuse ja agressiivsusega seotud noorematel lastel.

1.1. Monoamiinide oksüdaasi aktiivsus

Ajus ja perifeersetes kudedes leiduv ensüüm, mida tänapäeval teatakse monoamiinide oksüdaasi (MAO) nime all, avastati eelmise sajandi alguses Mary Hare poolt ning selle esialgne nimetus oli türamiini oksüdaas. Kümnekond aastat hiljem pakkus Blaschko (Blaschko, Richter ja Schlossman, 1937) uurimisrühm välja, et adrenaliin, noradrenaliin ja dopamiin on sama ensüümi substraadid (Kopin, 1994). Zeller (1938) eristas monoamiini oksüdaasi teistest amiinide (nt diamiinide) oksüdaasidest ning pakkus välja vastava nimetuse MAO. Monoamiinide oksüdaas on peamiselt mitokondrite välises membraanis leiduv valk (Schnaitman, Erwin ja Greenwalt, 1967; Oreland ja Hallmann, 1988), mille peamiseks ülesandeks on katalüüsida mitmete amiinide lagundamist. MAO jaotub substraadispetsiifilisuse järgi kahte alatüüpi- MAO-A, mis osaleb peamiselt serotoniini ja noradrenaliini lammutamisel ja MAO-B, mis osaleb enüületüülamiini ja bensüülamiini oksüdeerimisel (Fowler, Mantle ja Tipton, 1982; Oreland, Hallman ja Damberg, 2004). Dopamiini lagundamise eest inimese ajus vastutavad nii MAO-A kui ka -B (Oreland, Arai, Stenström ja Fowler, 1983). MAO-B kogused on suurimad *raphe-*

tuumades, serotonergilistes- ja histamiinergilistes- ning gliiarakkudes (Jahng, Houpt, Wessel, Chen ja Shih, 1997). Sünnihetkel on inimese organismis MAO-A ja MAO-B aktiivsus peaaegu täiskasvanu tasemel (Tsang, Ho ja Wen, 1986).

Pletscher ja Bernstein (1958) ning seejärel Paasonen (1961) poolt läbiviidud uuringutes leidis esmakordselt tunnistust MAO olemasolus inimese vereliistakutes. Paasonen, Solatunturi ja Kivalo (1964) olid esimesed, kes püüdsid mõõta vereliistakute MAO aktiivsust, kasutades selleks MAO-B substraati trüptamiini. Esimese MAO-B biokeemilise kirjelduse pakkusid välja Murphy ja Donnelly (1974). Bach kolleegidega näitasid oma uuringus, et MAO-A ja MAO-B puhul on tegemist erinevate proteiinidega, mille aminohappeline järjestus kattub 70% ulatuses (Bach, Lan, Johnson, Abell, Bembenek, Kwan, Seeburg ja Shih, 1988). Chen, Wu ja Shih (1993) näitasid, et vereliistakute MAO-B ja aju MAO-B aminohapete järjestus on identne. Enamus inimese kudedest sisaldab nii MAO-A-d ja MAO-B-d, kuid vereliistakutes ja lümfotsüütides on jälgitav ainult MAO-B (Donnelly ja Murphy, 1977).

Oreland, Hallman ja Damberg (2004) püstitasid hüpoteesi, öeldes, et vereliistakute MAO aktiivsust reguleeritakse koos teiste mitokondriaalsete ensüümidega, millest võib järeldada, et madal MAO aktiivsus viitab üldisele alanenud mitokondriaalsele funktsioonile. Seetõttu alaneb serotoniinisüsteemi efektiivsus. 5-HT-ergilise närviülekanne aktiivsuse perifeerseks korrelaadiks peetakse vereliistakute MAO aktiivsust, mis arvatakse olevat täiskasvanud inimeste hulgas stabiilne näitaja, kuna selle markeri pärilikkuse faktor on 0.77 (Pedersen, Oreland, Reynolds ja McClearn, 1993). Samas on mõned uuringud näidanud kerget aktiivsuse tõusu peale 40. eluaastat, mis on ilmselt seotud gliiarakkude kasvuga (Hussein, Sindarto ja Goedde, 1980). Bridge koos kaastöötajatega demonstreerisid kõverjoonelist seost vanuse ja MAO aktiivsuse vahel madalpunktiga 30. eluaastal (Bridge, Soldo, Phelps, Wise, Francak ja Wyatt, 1985). Antud valimi puhul ensüümide aktiivsus ligikaudu kahekordistus vanuse kasvuga 80. eluaastani.

Siiski võivad MAO aktiivsust muuta mitmed faktorid nagu toitumise iseärasused, vitamiinipuudus, rasedus ja muuhulgas suitsetamine (Fowler, Volkow, Wang, Pappas, Logan, MacGregor, Alexoff, Shea, Schlyer, Wolf, Warner, Zezulko ja Cilento, 1996; Cvijic, Djordjevic ja Davidovic, 2000).

1.2. Kolesterool

Kolesteroolil on oluline roll rakumembraanide struktuuri loomisel ja funktsiooni säilitamisel ning ühtlasi reguleerib see rakumembraani voolavust erinevate temperatuuride tingimustes. Kõige kõrgem kolesterooli sisaldus on müeliini membraanis (Saher, Brügger, Lappe-Siefke, Möbius, Tozawa, Wehr, Wieland, Ishibashi ja Nave, 2005). Kolesterool osaleb sapi tootmises, rasvlahustuvate vitamiinide (A, D, E ja K) metabolismis ning on eelduseks D-vitamiini ja mitmete steroidsete hormoonide sünteesis. Kolesterool on seotud raku signaalprotsessidega, kus ta osaleb plasma membraanilipiidide transpordi formatsioonis. Lisaks alandab ta plasma membraani läbilaskvust vesiniku ja naatriumi ionidele (Haines, 2001).

70% kehas leiduvast kolesteroolist sünteesitakse peamiselt maksas (endoplamaatilises retiikulumis). 30% saadakse toidainetest, lipoproteiinid kannavad seda läbi vereringe organismi.

Inimese organismis leiduv kolesterool jaotub nõ „heaks” ehk HDL (*high-density lipoprotein*) ja „halvaks” ehk LDL (*low-density lipoprotein*) kolesterooliks. HDL on kõige väiksem lipoproteiin, selle osakaal organismis on 60-70% ning selle peamiseks ülesandeks on üleliigse kolesterooli väljutamine organismist. HDL transpordib kolesterooli maksa, kus see töödeldakse ümber sapihapeteks või väljutatakse organismist. LDL kannab kolesterooli organismi perifeersetesse osadesse, kus see talletub veresoonte siseseintele, põhjustades erinevaid haigusi.

Madal membraani kolesterooli tase alandab serotoniinireseptorite arvu, mille tõttu serotoniinergilise aktiivsuse tase alaneb (Engelberg, 1992). Liigselt madal või kõrge kolesteroolitase võib seega mõjutada ka 5-HT-ergilist närviülekannet (Kaplan, Muldoon, Manuck ja Mann, 1997; Papakostas, Ongür, Iosifescu, Mischoulon ja Fava, 2004).

1.3. Hüperaktiivne ja agressiivne käitumine ning depressiivsus

Barkley (1990) toodud definitsiooni järgi on aktiivsus- ja tähelepanuhäire (edaspidi ATH) arenguline häire, mida iseloomustavad tähelepanupuudulikkus, hüperaktiivsus ja

impulsiivsus. Need probleemid kerkivad sageli esile varases lapseas ja on püsiva loomuga ajalises perspektiivis. 3-9% Suurbritannia ja 5% Ameerika koolilastest on diagnoositud ATH-d (Matsudaira, 2007; Richardson ja Montgomery, 2005).

RHK-10 järgi kuulub aktiivsus- ja tähelepanuhäire hüperkineetiliste häirete gruppi. Sellesse gruppi kuuluvaid häireid iseloomustab algus varases lapseas, halvasti juhitud käitumine kombinatsioonis väljendunud tähelepanuhäirete ja püsimatusega ning sellise käitumisviisi ajaline püsivus ja sõltumatus situatsioonidest. Laialt levinud arvamuse kohaselt on nende seisundite geneesis oluline osa peaaegu orgaanilisel anormaalsusel, kuid andmed spetsiifilise etioloogia kohta käesoleval ajal puuduvad.

Hüperkineetilised häired tekivad alati lapse varasel arenguperioodil (*tavaliselt esimese viie eluaasta jooksul*) ja kõige olulisemateks tunnusteks on üliaktiivsus ja puudulik tähelepanuvõime.

Hüperkineetiliste häiretega võib kaasneda ka muid häireid. Hüperkineetiline laps on sageli hoolimatu ja impulsiivne, temaga juhtub sageli õnnetusi ning pigem mõtlematuse kui sihiliku vastuhaku tõttu eksib ta kergesti distsipliinirüüete vastu. Reeglina esineb tal kognitiivsete protsesside kahjustusi, laste üldpopulatsioonist sagedamini täheldatakse ka motoorse võimekuse ja kõne arengu pidurdust. Üliaktiivsuse mõiste hõlmab ülemäärast püsimatust, eriti suhtelist rahulikkust nõudvates situatsioonides. See võib, sõltuvalt situatsioonist, avalduda kas liigse ringijooksmina, hüplemisena, toolilt püstitõusmisena jne., ülemäärase jutukuse ja käratsemisena või pideva nihelemise ja väänlemisena. Lapse liikuvuse ja aktiivsuse normi hindamise aluseks on aktiivsuse vastavus situatsioonile, eaperioodil iseloomulikule käitumisele ja IQ-le. Selline käitumishälve ilmneb tavaliselt suurt enesekontrolli nõudvates situatsioonides (RHK 10).

Praeguste uurimuste kohaselt on ATH-l neurobioloogilised põhjused (Steinhausen, 1995). Barkley (1990) lähtub sellest, et tähelepanu defitsiidi ja hüperaktiivsuse diagnoosiga laste puhul on tegemist seisundiga, mida iseloomustab käitumise pidurdusprotsesside defitsiit. Üldiselt seostatakse ATH-d katehoolamiinergilise düsfunktsiooniga (Zametkin ja Rapaport, 1987). Quinn (1995) uurimuste kohaselt näitavad ajusiseste protsesside biokeemilised analüüsid, et ATH-ga laste ajus esineb dopamiinergilise süsteemi düsfunktsioon, mis mõjutab oluliselt närviimpulsside

ülekanne. Spivak ja tema kolleegide uuringust selgus, et sügavam ATH-ga lastel on serotoniinitase madalam kui kergema sümptomaatikaga lastel (Spivak, Vered, Yoran-Hegesh, Averbuch, Mester, Graf ja Weizman, 1999).

Sündroomi põhjuseid otsides peetakse järjest tõenäolisemaks ka seda, et neurobioloogilise häirena on sel geneetiline tagapõhi. Sellele oletusele viivad viimaste aastate uuringud (Spencer, Biederman, Wilens ja Faraone, 2002; Biederman, 2005; Malmberg, Wargelius, Lichtenstein, Orelund ja Larsson, 2008).

ATH sümptomaatika väheneb vanuse kasvades, kuigi osadel isikutel jäävad erinevad sümptomid püsima ka täiskasvanueas (Weiss, Hechtman, Milroy ja Perlman, 1985). Arvatavasti on need sümptomaatilised muutused seotud muutustega 5-HT-ergilises süsteemis.

Viimastel aastatel leiab järjest enam kõnepinda ATH-ga laste ravis toitumine. Curtis ja Patel (2008) jõudsid antud uuringuid jälgides järeldusele, et toitained nagu omega-3 ja omega-6 (Richardson ja Montgomery, 2005) rasvhapped, mis osalevad aju arengus ja funktsioneerimises (Richardson, 2004) ning vitamiinid, tsink ja magneesium leevendavad ATH sümptomaatikat. Colter, Cutler ja Meckling (2008) tõdesid oma uuringutulemustes, et ATH-ga laste rasvhapete omastamise metabolismis on erinevused võrreldes normgrupiga.

ATH-ga kaasneb laste puhul sageli depressioon, mille avaldumine erinevas vanuses laste puhul ning ka sama lapse erinevate vanuste puhul võib varieeruda. On leitud, et depressiooni avaldumine on seotud lapse tajutud sotsiaalsete toimetulekuoskustega. Depressioon on seda sügavam, mida madalam on lapse enesehinnang enda oskustele tulla toime oma sotsiaalse keskkonnaga. Vanuse kasvades teadvustatud subjektiivne rahulolu sageli alaneb (Ostrander, Crystal ja August, 2006).

Kuigi nii nagu agressiivse käitumise puhul ei ole ka impulsiivsuse mõiste osas leitud ühte üldaksepteeritud definitsiooni. Erinevate meetodikate kasutamine tekitab raskuseid üldistatavate tulemuste saamisel. Laste ja noorukite impulsiivsuse uurimisel kerkib lisaks metodoloogiline probleem- kattuvus arengulistest iseärasustest ja psühhopatoloogiast tuleneva piiratud impulsiikontrolli raskendatusega (Gorlyn, 2005).

Tänapäeval on ATH uurijatel seisukoht, et selle häire üks põhjuseid on väga tugev sotsiaalne ja keskkondlik surve, mille laps peab toime tulema (Excoffier, Vila, Taupiac,

Mouren-Simeoni ja Bouvard, 2007). Oludega kohanemisel võib laps õppida ära teatud käitumismustrid, mis on sarnased ATH sümptomaatikale. Eelkooliealised või nooremad koolilapsed on tulenevalt arengulisest eripärast liikuvamad, neil on raskem püsida pikemat aega nihelemata paigal, hoida tagasi oma soovi rääkida ja jagada oma kogemusi. Hüperaktiivsusele ja tähelepanu häiretele viitavate sümptomite hindamisel tuleb seetõttu arvestada antud populatsioonile iseloomustavaid ja vastavaid eripärasid. Käesolev uurimus on läbiviidud mitte kliinilise, vaid normpopulatsiooni seas, milles leidub samasuguseid käitumisjooni. ATH väljakujunemisel mängivad olulist rolli psühhosotsiaalsed tegurid nagu kasvukeskkond ja vanemlik stiil. Lapsed, kes tajuvad kõrge ärevust ja/või on kalduvad depressiivsusele, võivad käituda sarnaselt ATH-ga käitumismustrile (Cohen, Sade, Benarroch, Pollak ja Gross-Tsur, 2008). Lisaks on täheldatud, et lapseas enesehinnanguskaalal mõõdetud depressioonisümptomid ennustavad võimalikke psühhiaatrilisi probleeme, eriti agressiivsust, nooremas täiskasvanueas (Aronen ja Soininen, 2000).

1.4. Hüperaktiivse ja agressiivse ning depressiivse käitumise seos vereliistakute MAO aktiivsuse ja kolesterooli tasemega

MAO kui serotonergilise (5-HT) süsteemi perifeerne marker on seotud selliste isiksuseomadustega nagu impulsiivsus, uudsusejanu, monotoonsuse vältimine ja kõrge psühhiaatriline haigestumus (von Knorring, Orelan ja Winblad, 1984; Schalling, Asberg, Edman ja Orelan, 1987; Orelan ja Hallmann, 1995; Stålenheim, von Knorring ja Orelan, 1997). 1976. aastal pakkusid Buchsbaum, Coursey ja Murphy välja "haavatavuse hüpoteesi" (*vulnerability hypothesis*). Selle hüpoteesi kohaselt seostati madalat MAO aktiivsust isiksuseomadustega, mis suurendavad inimese vastuvõtlikkust psühhiaatrilistele häiretele. Hüpoteesi toetasid uuringud MAO aktiivsuse seostest alkoholismi, teatud isiksuseomaduste ja mitmete psüühikahäiretega. Uuringutes alkoholi joobes autot juhtinud meeste puhul ilmnes, et madala MAO aktiivsusega isikutel on kõrgem mitteadaptiivse impulsiivsuse ja madalam enesehinnangu skoor (Paaver, 2003). Lisaks leiti mõni aeg hiljem, et kõrge MAO

aktiivsus on seotud kõrgeenenud teadvustatud riskikäitumisega (Paaver, Eensoo, Pulver ja Harro, 2006). Laste puhul on leitud, et madala MAO aktiivsusega koolilapsed käituvad liiklusoludes riskeerivamalt ning see on seotud eelkõige madala järeleandlikkuse ning erinevate impulsiivsuse aspektidega (Eensoo, Harro, Pullmann, Allik ja Harro, 2007). Sostek, koos kolleegidega uurisid vastsündinud beebide vereliistakute MAO aktiivsuse taset ning leidsid, et madalama MAO tasemega beebid käitusid rahutumalt ja karjusid rohkem (Sostek, Sostek, Murphy, Martin ja Born, 1981). Tubakasuits sisaldab MAO-A ja MAO-B aktiivsust pärssivaid aineid (Guillem, Vouillac, Azar, Parsons, Koob, Cador ja Stinus, 2006). Osad uurijad on hakanud MAO aktiivsust hoopis suitsetamise markeriks pidama (Anthenelli, Tipp, Li, Magnes, Schuckit, Rice, Daw ja Nurnberger, 1998; van Amsterdam, Talhout, Vleeming ja Opperhuizen, 2006). Whitfield ja tema kolleegid väidavad, et eelnevad uuringud, mis seostasid käitumise kõrvalekaldeid, sh alkoholismi MAO tasemega, ei pea paika, kuna MAO väärtus varieerub hoopis tubakasuitsu mõjul (Whitfield, Pang, Buchholz, Madden, Heath, Statham ja Martin, 2000).

Erinevad uuringud on näidanud, et alanenud 5-HT kontsentratsioon on seotud suitsidaalse käitumisega ning seda võiks vaadelda perifeerse markerina suitsidaalse käitumise ennustamisel erinevate psühhiaatriliste diagnooside puhul (Sagud, 2007; Kovacic, Henigsberg, Pivac ja Borovecki, 2008).

Iseärasusi 5-HT-ergilise süsteemi aktiivsuses on täheldatud ka hüperaktiivse ja agressiivse käitumisega lastel ja noorukitel ning meeleoluhäiretega inimestel. Lisaks on leitud, et madala 5-HT-ergilise aktiivsusega inimestele omaseid käitumiseelistusi võib täheldada ka liigmadala või liigkõrge kolesteroolitasemega inimeste hulgas (Buydens-Branchey, Branchey, Hudson ja Ferguson, 2000; Hillbrand, Waite, Miller, Spitz, ja Lingswiler, 2000).

Üldine seisukoht MAO aktiivsuse taseme ning hüperaktiivse ja agressiivse käitumise seoste uuringutes ütleb, et madal MAO aktiivsus tingib agressiivsust reguleeriva keskse virgatsainesüsteemi tasakaalutuse. See omakorda kutsub esile muutused stressoritele reageerivas hormonaalregulatsioonis (Skondras, Markianos, Botsis, Bistolaki ja Christodoulou, 2004).

Hüpotees, et madal kolesterooli tase võib viidata suitsidaalsuse riskifaktorile, avastati juhuslikult jälgides epidemioloogilisi uurimusi madala kolesteroolitasemega isikute

kohta. Kuigi antud teemal on ka vastukäivate tulemustega uuringuid tehtud, on seda seost kinnitatud erinevate kohordiuuringutega (Colin, Reggers, Castronovo ja Ansseau, 2003). Mitmete uuringute tulemustes on väljendunud positiivne seos madala kolesterooli taseme ja kõrgeenenud suitsidaalse käitumise riski vahel (Kunugi, Takei, Aoki ja Nanko, 1997; Papassotiropoulos, Hawellek, Frahnert, Rao ja Rao, 1999; Kim, Lee, Kim, Yoon, Choi ja Lee, 2002; Atmaca, Kuloglu, Tezcan ja Ustundag, 2003), eriti just meeste puhul (Neaton, Blackburn, Jacobs, Kuller, Lee, Sherwin, Shih, Stamler ja Wentworth, 1992; Lindberg, Råstam, Gullberg ja Eklund, 1992; Jacobs, Blackburn, Higgins, Reed, Iso, McMillan, Neaton, Nelson, Potter, Rifkind, jt., 1992). Guillem ja tema kaastöötajate uuringus avaldus seos madala kolesterooli taseme ja suitsidaalse käitumise vahel naiste puhul, aga meeste puhul ei avaldanud (Guillem, Pélissolo, Notides ja Lépine, 2002). Vevara ja teised selgitavad oma uuringutulemustele toetudes suitsidaalse käitumismustri sagedamat esinemist madala kolesteroolitasemega naiste osas seosega madala kolesteroolitaseme ning impulsiivse ja agressiivse käitumise vahel (Vevara, Žukov, Morcinek ja Papežová, 2003). Tanskaneni uurimisrühm leidis seose kolesterooli taseme ja vägivaldse suitsidaalse käitumise vahel, ent see seos ei avaldunud mitte-vägivaldse suitsidaalse käitumise korral (Tanskanen, Vartiainen, Tuomilehto, Viinamäki, Lehtonen ja Puska, 2000). Seose madala kolesterooli ja vägivaldsuse vahel leidsid kurjategijaid uurides Golomb, Stattin ja Mednick (2000).

Oluline seos on leitud madala kolesterooli taseme ja erinevate psühhiaatriliste haiguste vahel, eelkõige mõõduka depressiooni ning impulsiivse käitumise komponenti ja motoorset rahutust (Garland, Hickey, Corvin, Golden, Fitzpatrick, Cunningham ja Walsh, 2000) sisaldavate isiksusehäirete osas (Sullivan, Joyce, Bulik, Mulder ja Oakley-Browne, 1994; New, Sevin, Mitropoulou, Reynolds, Novotny, Callahan, Trestman ja Siever, 1999). Samal ajal skisofreeniaspektri häirete ja bipolaarse meeleoluhäire ning kolesterooli taseme vahelist olulist seost täheldatud ei ole (Kim, Lee, Kim, Yoon, Choi ja Lee, 2002). Depressiooni ja madala kolesterooli taseme vahelise olulise seose ning kinnitust hüpoteesile madala kolesterooli taseme ja suitsidaalse käitumise vahelise seose kohta leidsid Kim ja Myint (2004) ning uurimisgrupp Morgan eestvedamisel uurides vanemaealisi (> 50a) mehi (Morgan, Palinkas, Barrett-Connor ja Wingard, 1993), samas kui noorte meeste puhul seda seost ei leitud (Bajwa, Asnis, Sanderson, Irfan ja van Praag, 1992; Brown, Salive, Harris,

Simonsick, Guralnik ja Kohout, 1994; Maes, Delanghe, Meltzer, Scharpé, D'Hondt ja Cosyns, 1994).

Mitmetes uuringutes on näidatud olulist seost madala kolesterooli taseme, impulsiivse käitumise ja agressiivsuse vahel (Buydens-Branchey jt., 2000; Repo-Tiihonen, Halonen, Tiihonen ja Virkkunen, 2002; Pozzi, Troisi, Cerilli, Autore, Lo Castro, Ribatti ja Frajese, 2003; Arrojo, Baca-Garcia, Perez-Rodriguez, Dolengevich-Segal, Navio-Acosta, Rodriguez-Salgado ja Saiz-Ruiz, 2007). Esialgsete uuringute hulgas, mis keskendusid peamiselt üldkolesterooli ning erinevate psühhopatoloogiate ja impulsiivse ning agressiivse käitumise seostele, leidub mitmeid selliseid, kus olulist seost muutujate vahel ei avaldunud (Apter, Laufer, Bar-Sever, Har-Even, Ofek ja Weizman, 1999) või avaldus osaliselt vaid naiste puhul (Fowkes, Leng, Donnan, Deary, Riemersma ja Housley, 1992). Noorukite suitsidaalset käitumist on seostatud muuhulgas agressiivse ja impulsiivse käitumisega (Chowanec, Josephson, Coleman ja Davis, 1991; Vivona, Ecker, Halgin, Cates, Garrison ja Friedman, 1995). Rao, Carlson ja Rapport (1991) viisid läbi uuringu, kus katseisikuteks olid eelpuberteedialised psühhiaatriliselt hospitaliseeritud lapsed. Nende tulemustes ei avaldunud seost kolesterooli taseme ja agressiivse käitumise vahel. Hillbrand, Spitz ja Foster (1995) leidsid, et mõõdukalt madala kolesterooli tasemega (< 200 mg/dl) mehed kaldusid üldiselt sagedamini käituma agressiivselt, kuid ei leitud erinevust agressiivse käitumise väljendusviisis. Buydens-Branchey jt. (2000) ja Pozzi jt (2003) oletasid, et kolesterooli ja impulsiivse käitumise vahelise seose paremaks mõistmiseks tuleb vaadelda eraldi HDL (kõrge tundlikkusega lipoproteiin), LDL (madala tundlikkusega lipoproteiin) ja üldkolesterooli taset. Brunner, Parhofer, Schwandt ja Bronisch (2002) leidsid, et omega-3 rasvhapete manustamine koos samaaegselt kolesterooli alandava dieediga tõstab 5-HT-ergilist aktiivsust ning vähendab impulsiivset ja agressiivset käitumist.

2. UURINGU EESMÄRK JA HÜPOTEESID

Käesoleva töö eesmärgiks on uurida läbilõikeliselt ja longitudinaalselt laste MAO aktiivsuse ja kolesterooli taset, nendevahelisi seoseid ja muutusi seoses puberteedi-ikka jõudmisega ning hinnata MAO aktiivsuse, kolesterooli taseme ja isiksuseomaduste vahelisi seoseid arvestades ealisi muutusi.

Antud uurimustöö baasküsimused on sõnastatud järgmiselt:

1. Kas kolesteroolitaseme ja monoamiinide oksüdaasi (MAO) aktiivsuse muutumine on omavahel seotud?
2. Kas esineb seos kolesterooli madala taseme ja agressiivsuse kõrge taseme vahel lapse- ja noorukieas?
3. Kas need kesknärvisüsteemi serotoniinineuronite talitlust iseloomustavad näitajad on keskendumisraskuste, hüperaktiivse, agressiivse käitumise ja depressiivsusega seotud noorematel lastel.

3. MEETOD

3.1. Osalejad

Katseisikuteks olid Tartu linna ja maakonnakoolide lõpuklasside õpilased, kes osalesid 1998. ja 1999. aastal toimunud Euroopa Noorte Südameuuringus ning kordusuuringus 2004. aastal. Algse uurimuse valimi koostamise aluseks oli võetud kool. 56-st koolidirektorist, kellega kontakteeruti, nõustus uuringus osalema 54, nendest 54-st koolist valiti välja 25. Valitud 25-s koolis paluti kõigil 9-aastastel lastel uuringus osaleda. Lapsevanemad ja lapsed esitasid uuringus osalemiseks oma kirjaliku nõusoleku. Osalemine oli lastele vabatahtlik. Valimis oli proportsionaalselt esindatud Tartu maakonnas elavad vene (n= 70) ja eesti (n= 513) keelt kõnelevad, linnas (n=407) ja maal (n= 176) elavad 9-aastased tüdrukud ja poisid. 1998. aastal oli uuringusse esialgselt haaratud 583 last (278 poissi ja 305 tüdrukut), kes esmasel andmekogumisel aastal 1998 olid keskmiselt 9,6 (SD= .49) aastat vanad. 6 aastat hiljem, 2004. aasta järelvaatluses osales neist keskmiselt 14,8 aastasena (SD= .52) 483 last. Eestlasi 433, venelasi 50. Neist linnas elas 331 ja maal 152 last. Uuring koostati ja viidi läbi vastavalt Tartu Ülikooli Eetikakomitee eeskirjadele.

3.2. Psühholoogilised skaalad

Andmed lapse käitumise kohta pärinevad last vähemalt 3 aastat õpetanud pedagoogilt. Käitumist hinnati kolmeosalisel (Agressiivsus, Keskendumisraskused ja Motoorne rahutus) seitsmepallisel skaalal, mille töötas välja af Klinteberg 1988. aastal. Originaalse, rootsikeelse versiooni korduvtestimise reliaablus oli 0,80. Hüperaktiivsuse skoor koosneb Motoorse rahutuse ja Keskendumisraskuste alaskaalade summast, üldskoor kõigi alaskaalade summast. Õpetajatel paluti hinnata õpilaste käitumist võrreldes klassikaaslastega. Skaalade äärmused olid kirjeldatud järgmiselt:

Agressiivsus

1. Lapse koostöö õpetajaga on suurepärane. Ta saab klassikaaslastega hästi läbi. Tema suhted teistega kujunevad kergesti soojadeks ja südamlikeks.

7. Laps käitub agressiivselt nii õpetajaga kui ka klassikaaslastega. Ta võib olla häbematu ja jultunud ning takistada õppetööd või vastu hakata. Talle meeldib klassikaaslasti häirida ning kakelda.

Motoorne rahutus

1. Lapsele ei valmista mitte mingisuguseid raskusi olla isegi väga kaua aega vaikselt ja rahulikult.

7. Lapsel on väga raske tunni ajal vaikselt istuda, ta niheleb rahutult oma toolil või soovib klassiruumis ringi liikuda isegi tundide ajal. Samuti võib ta olla jutukas ja lärmakas.

Keskendumisraskused

1. Laps suudab suurepäraselt ülesandele keskenduda ja selle juures püsida. Ta ei lase end kunagi kõrvale kallutada ega anna alla, kui ülesanne talle üle jõu ei käi.

7. Õpilane ei suuda oma tööle keskenduda, tegeleb teiste asjadega või uneleb niisama. Ta töötab mõne minuti, ent seejärel kaotab järje. Tavaliselt annab ta kiiresti alla ka siis, kui ülesanne on talle jõukohane.

Lisaks on kasutatud ATH sümptomite hindamiseks 18-st väitest koosnevat SNAP-IV versiooni (Swanson, 1995), mida täitsid õpetajad 429 15-aastase lapse kohta. Iga väide kujutab endast sõna-sõnalist ATH sümptomi kirjeldust DSM-IV järgi (APA, 1994). Õpetaja ülesandeks oli märkida oma hinnang iga lapse kohta skaalal „üldse mitte”, „veidi”, „üsna palju” või „väga palju”. SNAP-IV skoorid jaotuvad alaskoorideks nimetusega tähelepanuraskused ja hüperaktiivsus/impulsiivsus.

Becki Depressiooniskaalaga (BDI) mõõdeti 422 uuringus osaleval 15-aastasel noorukil depressiooni sümptomaatika olemasolu ja raskusastet enesehindamise skaalal, mis koosneb 21st väitest. Need väited on seotud depressiooni sümptomitega mõttes kurbust, pessimistlikke tundeid, läbikukkumistunnet, anhedooniat, süütunnet, intropunitiivsust, enesehalvustamist, lootusetusetunnet, suitsidaalseid mõtteid, nutmissagedust, ärrituvust, huvipuudust, raskusi otsustuste tegemisel, raskusi kehalise atraktiivsuse tunnetamisel, energiapuudust, unehäireid, jõuetust, söögiisu muutust, kaalum muutust, hüpohondriale

omaseid hirme ja seksuaalse huvi puudumist (Beck, Ward, Mendelson, Mock ja Erbaugh, 1961).

Suitsetamiskäitumise kohta andmete kogumiseks küsitleti katseisikuid nii 9 kui ka 15. aasta vanusena, vanemaid ega õpetajaid ei olnud uurimise juures. Vastuste põhjal moodustus 4 gruppi: (1) ei ole kunagi suitsetamist proovinud, (2) olen proovinud, aga käesolevalt ei suitseta, (3) ebaregulaarne suitsetaja (kuni 2 korda nädalas), (4) regulaarne suitsetaja (iga päev või peaaegu iga päev). Andmeanalüüsis on suitsetajateks loetud isikud, kes pidasid ennast kas ebaregulaarseks (2) või regulaarseks suitsetajaks (1).

3.3. Vereanalüüsi protseduur

MAO aktiivsuse ja kolesterooli taseme määramiseks koguti katseisikutelt vereproove kahel korral- esimene kord, kui nad olid 9-aastased, teine kord, kui katseisikud olid saanud 15-aastaseks. Vereproovid võeti uuringus osalejatelt kell 08.30 enne hommikusööki 12 tundi peale viimast söögikorda.

3.4. MAO aktiivsuse ja kolesteroolitaseme määramine

MAO aktiivsuse määramiseks trombotsüütiderikkas plasmas kasutati meetodit, mida on kirjeldanud Hallman jt. (1987) ja täiendanud Harro jt. (2001).

Kõigilt katseisikutelt koguti 2 x 4,5 ml veeniverd vaakumkatsutitesse, mida tsentrifuugiti 10 minutit kiirusel 800 pööret minutis (tsentrifuug Jouan BR4i). Vähemalt 0,5 ml trombotsüütiderikast plasmat koguti plast-tuubidesse. Vereliistakute arvu lugemiseks võeti 200 µl trombotsüütiderikast plasmat plast-tuubi. Lugemine toimub Maarjamõisa Haigla Ühendlaboris automaatanalüsaatoriga elektritakistuse meetodil. Plasmat säilitati kuni aktiivsuse määramiseni temperatuuril -80° C.

Vereliistakute MAO aktiivsuse määramiseks võeti 0,5 milliliitrit trombotsüütiderikast plasmat. Plasmarakkude purustamiseks kasutati sonifikatsioonimeetodit aparaadiga Branson Sonifier Cell Disruptor B15, režiimil 4 korda 10 sekundit, 5 sekundiliste vahedega, võimsusel 70%. Seejärel lisati plasmale 50 mikrolitrit ^{14}C - β PEA-d (β -fenüül-etüülamiin), pandi lahus 4 minutiks 37°C kraadise temperatuuriga vesivannile, reaktsioon peatati 30 mikrolitri 1 M HCl lisamisega. Seejärel lisati lahusele 750 mikrolitrit 1:1 toluen/etüülatsetaati ja segati segamismasinal kiirusel 1700 pööret minutis. Seejärel tsentrifuugiti katseklaasi 5 minutit kiirusel 2000 pööret minutis. Orgaanilise lahuse faas (sisaldab soovitud radioaktiivseid metaboliite) eraldus vesilahuse faasist (sisaldab metaboliseerimata radioaktiivset substraati ja rakukestasid). Saadud orgaanilisest faasist võeti 500 mikrolitrit lahust ja lisati sellele 8 milliliitrit stsintillatsioonivedelikku. Stsintillatsioonilugeja luges proove 2 korda 5 minutit. Tulemused arvutati valemi abil: ensüümi aktiivsus = [substraadi kontsentratsioon (nmooli) * prooviaktiivsus * 1.5] / [Standardi aktiivsus * inkubatsiooniaeg (min) * Y], milles substraadi kontsentratsioon = 0,1 mM ^{14}C β -PEA (^{14}C : 0,5 $\mu\text{Ci/ml}$); 50 μl ; prooviaktiivsus = ensüümi aktiivsus miinus aktiivsus katseklaasides, milles ensüümil ei lastud substraadile toimida; standardi aktiivsus = 50 μl 0,1 mM $^{14}\beta$ -PEA; inkubatsiooniaeg = 4 minutit radioaktiivse substraadiga; Y = 50 μl vereplasma trombotsüütide arv; konstant = 1,5 (lahuse koguse muutus).

MAO aktiivsus väljendati oksüdeeritud substraadi nanomoolides 10^{10} trombotsüüdi ja minuti kohta ($\text{nmol} * \text{min}^{-1} * 10^{10} \text{trmb}^{-1}$).

Kahes laboris, Tartus ja Uppsalas, analüüsitud 16 proovi alusel leiti, et MAO aktiivsuse mõõtmine toimub usaldusväärselt, Spearman'i $r=0,96$.

Osades analüüsides jagati noorukid MAO aktiivsuse alusel kolme gruppi: madal (kuni 25. protsentiil), keskmine (25. – 75. protsentiil) ja kõrge (üle 75. protsentiil).

Kolesterooli (üld-, HDL ja LDL) taseme mõõtmiseks kasutati konventsionaalset meetodikat Maarjamõisa Haigla Ühendlaboris.

3.5. Statistiline analüüs

Andmete töötlemisel kasutati tarkavara paketi SPSS 16.0 versiooni.

Võimalikke seoseid käitumuslike näitajate, plasma kolesterooli ja MAO aktiivsuse vahel uuriti Pearsoni korrelatsioonimeetodiga. Tunnustevaheliste ennustavate seoste hindamiseks kasutati lineaarset regressiooni. Erinevusi 9- ja 15- aastaste MAO aktiivsuse tasemetes ja käitumuslikes näitajates uuriti paaris ja paaritu t-testiga gruppidevahelises võrdluses. Vähenenud, muutumatu ja kõrgeenenud MAO aktiivsuse ja kolesterooli gruppidevaheliste käitumuslike erinevuste hindamiseks kasutati ANOVA dispersioonanalüüsi. Statistilise olulisuse tase on 5%.

4. TULEMUSED

Vereliistakute MAO aktiivsus

Vereliistakute MAO aktiivsuse keskmised näitajad 9- ning 15- aastastel poistel ja tüdrukutel on esitatud Tabelis 1:

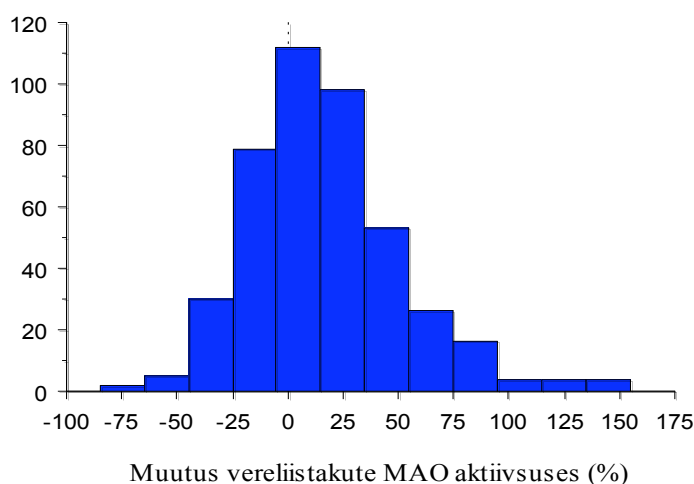
Tabel 1. Keskmise vereliistakute MAO aktiivsus 9- ja 15- aastastel poistel ja tüdrukutel.

	Poisid		Tüdrukud	
	<i>9-aastased</i> <i>n = 264</i>	<i>15- aastased</i> <i>n = 216</i>	<i>9-aastased</i> <i>n = 281</i>	<i>15- aastased</i> <i>n = 253</i>
MAO aktiivsus*	8.48	9.59	9.14	10.88
SD	2.90	3.27	2.39	4.00

* - nmol * min.⁻¹ * 10¹⁰ trmb.⁻¹

Ilmnes oluline erinevus poiste ja tüdrukute vahel nii 9-aasta [$F(1,543) = 8.89, p < .05$] kui ka 15-aasta [$F(1, 467) = 14.20, p < .05$] vanuses mõõdetud MAO aktiivsuse osas- poiste keskmine MAO aktiivsuse tase oli oluliselt madalam kui tüdrukutel. 9- aastaste laste ($n = 581$) suitsetamise ja vereliistakute MAO aktiivsuse vahel seost ei olnud, ent kordusmõõtmise ($n = 468$) näitas 15-aastaste noorukite suitsetamise oluliselt seost 15- aastastel mõõdetud MAO aktiivsusega: suitsetajate MAO aktiivsus oli oluliselt madalam mittedsuitsetajate omast ($r = -0.12, p < .05$).

9-aastastel lastel mõõdetud vereliistakute MAO aktiivsus oli oluliselt seotud MAO aktiivsusega mõõdetuna 15- aastastel ($r = 0.45, p < .05$). Protsentuaalne muutus MAO aktiivsuses kuue aastase intervalli järel arvutati järgmiselt: (MAO aktiivsus vanuses 15 a miinus MAO aktiivsus vanuses 9 a) * 100/MAO aktiivsus vanuses 9a. Poiste ($n = 207$) ja tüdrukute ($n = 234$) vahel MAO aktiivsuse muutuste osas statistiliselt olulisi erinevusi ei esinenud- keskmiselt oli see mõlemas grupis tõusnud 21% (vt. *Joonis 1*):



Joonis 1. Vereliistakute MAO aktiivsuse protsentuaalne muutus 6-aastase vahega, mõõdetud 9- ja 15- aastasel (n = 441).

Kolesterool

Üld-, HDL ja LDL kolesterooli keskmised näitajad 9- ning 15- aastastel poistel ja tüdrukutel on esitatud Tabelis 2:

Tabel 2. Kolesterooli tasemed 9- ja 15- aastastel poistel ja tüdrukutel.

	Poisid		Tüdrukud	
	<i>9-aastased</i>	<i>15- aastased</i>	<i>9-aastased</i>	<i>15- aastased</i>
Üldkolesterool* ± SD	4.34 ± 0.70	3.71 ± 0.64	4.55 ± 0.75	4.11 ± 0.71
HDL ± SD	1.50 ± 0.31	1.43 ± 0.29	1.44 ± 0.28	1.59 ± 0.32
LDL ± SD		2.13 ± 0.57		2.40 ± 0.60

* kolesterooli mõõtühik *mmol/l*

9- aastaste laste (n = 581) suitsetamise ja kolesterooli taseme vahel seost ei olnud, ent 15-aastaste noorukite suitsetamine oli oluliselt seotud sama vanalt mõõdetud üldkolesterooli tasemega (r = -0.93, p < .05, n = 473) ja HDL kolesterooli tasemega (r = -0.94, p < .05, n = 473), kolesteroolinäitajad olid madalamad.

Üldkolesterooli tase 15- aastastel oli oluliselt seotud järgmiste bioloogiliste markeritega: HDL kolesterooli tasemega 9-aastaselt (r = 0.13, p < .05) ja 15- aastasel (r = 0.31,

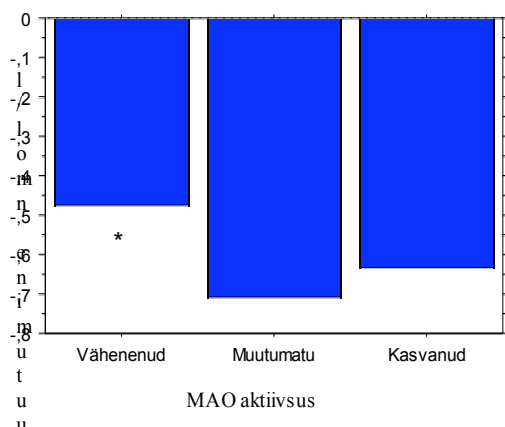
$p < .05$) mõõdetuna. 9- aastaste HDL kolesterool oli lisaks 9- aastaste üldkolesterooliga oluliselt seotud 15- aastaste üldkolesterooli ($r = 0.14$, $p < .05$) ja 15- aastaste HDL kolesterool tasemetega ($r = 0.60$, $p < .05$).

Üldkolesterooli keskmine tase valimis oli 6 aasta jooksul oluliselt alanenud nii poistel kui tüdrukutel ($m = -.524$, $t = -17.75$, $p < .0001$). HDL kolesterooli keskmine tase oli oluliselt tõusnud ($m = -.046$, $t = -3.57$, $p < .0004$), seda eriti tüdrukute hulgas ($m = -.073$, $t = -4.29$, $p < .0001$).

MAO aktiivsus ja kolesterooli tasemed

Vereliistakute MAO aktiivsuse muutuse järgi jaotati katseisikud ($n = 437$) gruppidesse „alanenud” ($n = 110$), „muutumatu” ($n = 217$) ja „tõusnud” ($n = 110$). MAO aktiivsuse protsentuaalne vähenemine ja suurenemine defineeriti kuulumisega esimesse või neljandasse kvartiili koguvalimis. Vähenenud MAO aktiivsusega osalejate gruppi kuulusid poisid, kelle MAO aktiivsus oli langenud vähemalt 10% ja tüdrukud langusega vähemalt 4 %, suurenenud MAO aktiivsusega gruppi kuulusid poisid ja tüdrukud, kelle MAO aktiivsus oli tõusnud üle 35%. Olulist seost MAO aktiivsuse muutuse ja kolesterooli taseme muutuse vahel ei avaldunud. Tulemust ei mõjutanud see, kui vereliistakute MAO aktiivsuse langus määratleti osaleja kuulumisega MAO muutumise ülemise 10 % sisse üldvalimis, st gruppi kuulusid poisid ja tüdrukud, kelle MAO aktiivsus oli langenud üle 16 %.

Dispersioonanalüüs viitas, et erinevused kolesterooli ja HDL kolesterooli muutustes vähenenud, samaks jäänud ja tõusnud MAO aktiivsusega osalejate gruppide vahel ei osutunud statistiliselt oluliseks. Poiste hulgas ilmnes piiripealselt oluline seos kolesterooli muutuse ja MAO aktiivsuse muutuse vahel [$F(2, 199) = 2,7$, $p = 0.06$] (vt. Joonis 2). Kolesterooli tase oli vanuse kasvades keskmiselt kahanenud kõikide noorukite seas, ent võrreldes muutumatu ja alanenud MAO aktiivsusega osalejate rühmi selgus, et kolesterooli taseme vähenemine oli väiksem nende noorukite hulgas, kelle vereliistakute MAO aktiivsus oli aastatega alanenud ($p = 0.03$). Suitsetajate ($n = 65$) väljaarvamine analüüsist muutis seose ebaoluliseks. HDL kolesterooli puhul ei olnud seosed statistiliselt olulised.



Joonis 2. MAO aktiivsuse ja kolesterooli taseme muutuste seosed poistel.
*- piiripealne olulisus $F(2, 199) = 2,7, p = 0.06$.

Psühholoogilised skaalad

BDI enesehindamise skaalal oli 15-aastaste poiste keskmine skoor \pm SD ($n = 191, m = 5.21, SD = 6.41, p < .0001$) oluliselt madalam 15-aastaste tüdrukute skoorist ($n = 231, m = 8.15, SD = 7.16, p < .0001$) (vt. Tabel 1).

af Klintebergi Hüperaktiivsuse skaalal olid 9-aastaste poiste ($n = 229$) ja tüdrukute ($n = 265$) ning 15-aastaste poiste ($n = 187$) ja tüdrukute ($n = 214$) alaskaalade skoorid on alljärgnevad (vt. Tabel 3):

Tabel 3. af Klintebergi skaala skoorid poistel ja tüdrukutel eraldi mõõdetuna 9- ja 15-aastaselt.

af Klinteberg Hüperaktiivsuse Skaala	<i>Poisid</i>				<i>Tüdrukud</i>			
	<i>9-aastased</i>		<i>15-aastased</i>		<i>9-aastased</i>		<i>15-aastased</i>	
	Skoor	SD	Skoor	SD	Skoor	SD	Skoor	SD
Agressiivsus	2.92*	1.61	2.95*	1.50	2.22	1.26	2.19	1.28
Motoorne rahutus	3.36*	1.82	3.04*	1.76	2.26	1.48	2.03	1.41
Keskendumisraskused	3.43*	1.85	3.34*	1.73	2.55	1.51	2.49	1.53

* - oluliselt erinev ($p < .0001$) skoor sama vanade tüdrukute omast.

9-aastaste laste (n = 581) seas oli suitsetajaid n = 26 ja mittedsuitsetajaid n = 555. Nende kahe grupi vahel ilmnisid olulised erinevused järgmistel af Klintebergi Hüperaktiivsuse skaaladel: 9-aastaste motoorne rahutus [F(1, 490) = 3.912, p< .05]] ja

keskendumisraskused [F(1, 490) = 5.247, p< .02]]

9-aastaste suitsetamine oli oluliselt seotud järgmiste af Klintebergi skaala käitumuslike tunnustega: 9- aastaste motoorne rahutus (r = 0.10, p< .05, n = 492), 9- aastaste keskendumisraskused (r = 0.10, p< .05, n = 492), 15- aastaste agressiivsus (r = 0.16, p< .05, n = 401), 15- aastaste motoorne rahutus (r = 0.13, p< .05, n = 400). 15- aastaste keskendumisraskused (r = 0.15, p< .05, n = 400).

15-aastaste suitsetamine oli oluliselt seotud järgmiste af Klintebergi skaala käitumuslike tunnustega: 15- aastaste agressiivsus (r = 0.28, p< .05, n = 401), 15- aastaste motoorne rahutus (r = 0.27, p< .05, n = 400), 15- aastaste keskendumisraskused (r = 0.31, p< .05, n = 400).

15-aastased noorukid jagati küsitluse põhjal suitsetajateks (n= 124) ja mittedsuitsetajateks (n= 304) ning uuriti nende gruppide käitumuslike erinevusi.

Af Klintebergi küsimustikust ilmnis, et suitsetajate skoorid 15- aastasel olid oluliselt kõrgemad võrreldes mittedsuitsetajate skooridega 15- aastasel kõikidel alaskaaladel: agressiivsus [F(1, 398) = 34.14, p< .0001)], motoorne rahutus [F(1, 398) = 31.75, p< .0001)] ja keskendumisraskused [F(1, 398) = 42.67, p< .0001)].

SNAP-IV skaala 15-aastaste poiste (n = 196) ja tüdrukute (n = 233) alaskaalade skoorid on alljärgnevad (vt. Tabel 4):

Tabel 4. SNAP- IV skaala skoorid poistel ja tüdrukutel eraldi mõõdetuna 9- ja 15-aastaselt.

SNAP-IV	<i>Poisid</i>		<i>Tüdrukud</i>	
	Skoor	SD	Skoor	SD
Tähelepanuraskused	9.87*	7.10	5.66	5.68
Hüperaktiivsus	5.64*	6.58	2.68	3.95
Üldskoor	15.51*	12.34	8.34	8.38

* - oluliselt erinev (p< .0001) skoor sama vanade tüdrukute omast.

Oluline seos avaldus 9-aastasena suitsetamise ja SNAP-IV alaskaalade skooride vahel: 15- aastaste tähelepanu raskused ($r = 0.18, p < .05, n = 428$) ja SNAP-IV koguskoor ($r = 0.13, p < .05, n = 428$). Oluline seos 15-aastaselt suitsetamisega avaldus ka SNAP-IV alaskaaladel 15- aastaste tähelepanu raskused ($r = 0.36, p < .05, n = 428$), 15- aastaste hüperaktiivsus ($r = 0.16, p < .05, n = 428$), SNAP-IV koguskoor ($r = 0.30, p < .05, n = 428$).

BDI enesehindamise skaalal oli 15-aastaste poiste keskmine skoor \pm SD ($n = 191, m = 5.21, SD = 6.41, p < .0001$) oluliselt väiksem 15-aastaste tüdrukute skoorist ($n = 231, m = 8.15, SD = 7.16, p < .0001$). Avaldus oluline seos suitsetamise ja BDI skaalal mõõdetud depressiivsuse vahel ($r = 0.12, p < .05, n = 421$).

Vereliistakute MAO aktiivsus ja käitumine

Oluline gruppidevaheline erinevus 9-aastaste laste madala ($1-8 \text{ nmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 10^{10} \text{ trmb}^{-1}$; $n = 143$) ja kõrge ($9-21 \text{ nmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 10^{10} \text{ trmb}^{-1}$, $n = 298$) MAO aktiivsuse osas ilmnes af Klintebergi Hüperaktiivsuse skaalal motoorse rahutuse alaskaalal kui lapsed olid saanud 15-aastasteks ($t = 2.06, p < .05$). 9- aastastelt kogutud mõõtmistulemustes seda gruppidevahelist erinevust ei ilmnenud, laste vereliistakute MAO aktiivsus ei olnud oluliselt seotud ühegi samaaegselt mõõdetud af Klintebergi Hüperaktiivsuse skaala skooriga.

Ei ilmnenud seoseid 15-aastaselt mõõdetud SNAP-IV ja BDI skaalade ning suitsetamiskäitumise vahel.

15-aastaste noorukite MAO aktiivsus oli oluliselt seotud 15-aastaste agressiivsuse ($r = -0.11, p < .05$), 15-aastaste motoorse rahutuse ($r = -0.16, p < .05$), 15-aastaste tähelepanuraskuste ($r = -0.12, p < .05$) ja 15-aastaste suitsetamisega ($r = -0.10, p < .05$). Andmeid analüüsid ei ilmnenud olulisi erinevusi af Klintebergi Hüperaktiivsuse skaala alaskooride (agressiivsus, motoorne rahutus, keskendumisraskused) muutustes alanenud, muutumatu ja tõusnud vereliistakute MAO aktiivsusega osalejate gruppide vahel koguvahel ega poisse-tüdrukuid eraldi analüüsid.

Kolesterool ja käitumine

Olulist seost 9- aastaste üldkolesterooli taseme ja af Klintebergi Hüperaktiivsuse skaala ega suitsetamiskäitumuse tunnuse vahel ei ilmnenud. Üldkolesterooli tase 15- aastastel oli oluliselt seotud järgmiste af Klintebergi Hüperaktiivsuse skaala käitumuslike näitajatega: 15- aastaste agressiivsus ($r = -0.12, p < .05$), 15- aastaste motoorne rahutus ($r = -0.14, p < .05$), 15- aastaste keskendumisraskused ($r = -0.14, p < .05$) ning SNAP-IV skaala käitumuslike näitajatega: 15- aastaste tähelepanuraskused ($r = -0.16, p < .05$) ja 15- aastaste hüperaktiivsus ($r = -0.14, p < .05$).

Esinesid olulised erinevused 15- aastaste madala (0.7 - 1.6 mmol/l) ja kõrge (2.2 - 4.9 mmol/l) LDL-ga kolesterooli tasemega gruppide vahel samaaegselt mõõdetud tähelepanuraskused ($t = 2.51, p < .05$) ja SNAP-IV skaala koguskoor ($t = 2.51, p < .05$). 15- aastaste HDL kolesterool oli seotud järgmiste käitumuslike näitajatega: 15- aastaste agressiivsus ($r = -0.12, p < .05$) ja 15- aastaste tähelepanuraskused ($r = -0.12, p < .05$). Kuue aasta jooksul toimunud üldkolesterooli taseme muutuse ("Alanenud" $n = 93$, "Muutumatu" $n = 136$, "Tõusnud" $n = 127$) ning BDI ja af Klintebergi skaalal mõõdetud agressiivsuse, motoorse rahutuse ja keskendumisraskuste muutuse vahel samal ajaperioodil ei leitud olulist seost üldvalimi puhul ega poiste-tüdrukute puhul eraldi vaadeldes. Oluline seoses avaldus koguvalimis Keskendumisraskuste muutuse ja HDL kolesterooli taseme muutuse vahel ($r = 0.12, p = 0.4$)

Korrelatsioonimaatriksil vaadeldi koguvalimi ($n = 324$) LDL kolesterooli taseme muutuste seost samade käitumisnäitajatega ning leiti, et LDL kolesteroolitaseme muutus ja keskendumisraskuste muutus 6 a. pärast on tendentslikult seotud ($r = .09, p = .07$).

Üldkolesterooli taseme muutus ja HDL kolesterooli taseme muutus ei olnud seotud muutustega af Klintebergi Hüperaktiivsuse alaskaala skoorides (agressiivsus, motoorne rahutus, keskendumisraskused).

5. ARUTELU

Vereliistakute MAO aktiivsus

Uuringust selgus, et nii 9- aastaste kui ka 15-aastaste poiste vereliistakute MAO aktiivsuse tase oli madalam samas vanuses tüdrukute vastavast näitajast. See tulemus on kooskõlas varasemate uuringute tulemustega (Murphy, Wright, Buchsbaum, Nichols, Costa ja Wyatt, 1976; Bridge, 1985). MAO aktiivsuse tase muutus 6. aasta jooksul koguvalimis 21% ning poiste ja tüdrukute vahel siin erinevust ei esinenud. Roth ja tema kolleegide (Roth, Young ja Cohen, 1976) uuring oluliselt väiksema valimiga näitas erinevust sugude vahel. Siiski leidis käesolevas uuringus hulk lapsi, kelle vereliistakute MAO aktiivsus oli tõusnud või kahanenud oluliselt enam ning ei saa välistada, et sellised muutused johtuvad muutustest serotoniinergilises süsteemis. Teine võimalus on seostada ensüümi aktiivsuse tõusu põhjuseid puberteedieas toimuvate hormonaalsete muutustega, mille põhjuseid on osad uurijad leidnud puberteedieas muutuvates vereliistakute omadustes ja mitte niivõrd vereliistakute ensüümide muutustes (Belmaker, Murphy, Wyatt ja Loriaux, 1974).

Wennlöf, Yngve, Nilsson ja Sjöström (2005) 9- ja 15-aastastel lastel läbiviidud uurimuse järgi võiks ka käesoleva uuringu tulemusi seletada osaliselt puberteedieas toimuva sugulise küpsemise ja bioloogilise vanusega. Sugulise küpsemise aja toimuvad östrogeeni ja testosterooni tasemetes olulised muutused, mis omakorda mõjutavad nii tüdrukutel kui ka poistel puberteedieas toimuvaid muutuseid serotoniinergilise süsteemis (Alonso, 2003). Seda asjaolu võib käsitleda antud uuringutulemustes koguvalimil ilmenenud MAO aktiivsuse taseme 21%-se tõusu ühe seletusena.

MAO aktiivsuse tase 9-aastasena oli oluliselt seotud MAO aktiivsusega 15-aastasena, mis lubab oletada, et enamusel osalejatest on MAO aktiivsus küllaltki stabiilne serotoniinergilise süsteemi marker. Käesolev tulemus vastab üdisele seisukohale MAO aktiivsusest kui püsivast serotoniinergilise süsteemi markerist (Hussein jt., 1980) ka noorukite seas (Kiive jt., 2005).

Sarnaselt mitmetele teistele uuringutele (Harro jt., 2001; Fowler jt., 1982, Anthinelli jt., 1998) ilmnes oluline seos 15- aastaste noorukite suitsetamise ja vereliistakute MAO aktiivsuse osas- suitsetajate MAO aktiivsus oli madalam mittesuitsetajate omast. 9- aastaste laste puhul suitsetamine ei näi mõjutavat MAO aktiivsust. Siin võib oletada, et 26- st lapsest koosnev suitsetajategrupp oli piisavalt väike, mistõttu seosed ei omanud olulist tähendust. Teise seletusena võib välja tuua Withfield jt. (2000) uuringust ilmnenuid ning Kiive, Eensoo, Harro ja Harro (2002) poolt korratud asjaolu, et vereliistakute MAO aktiivsust mõjutab otseselt tarbitavate sigarettide arv (rohkem kui 10 sigaretti päevas). Seejuures mängib olulist roll vanus- lapsed on sigaretisuitsus olevatele ainetele vastuvõtlikumad kui täiskasvanud. Ilmselt nooremate laste puhul oli suitsetamiskäitumine veel väljaarenemata ja lühiajaline ning ei olnud organismi mõjutanud. Antud uuringus ilmnenuid MAO aktiivsuse 21%- line tõus nii poiste kui tüdrukute seas ei ole kooskõlas Tsang ja tema kolleegide (1986) uuringu tulemustega, milles nad väitsid, et MAO aktiivsus inimese sünnihetkel on võrreldav täiskasvanu MAO aktiivsuse tasemega ning kinnitab pigem nende uurijate tulemusi, kes on näidanud MAO aktiivsuse taseme kasvu seost vanuse kasvamisega (Bridge jt., 1985).

Kolesterool

Üldkolesterooli tase nii 9- kui ka 15-aastaste poiste hulgas oli madalam samaealiste tüdrukute vastavast näitajast. Vanuse kasvades kolesteroolitase koguvalimis alanis nii poistel kui tüdrukutel, mis on kooskõlas Hardy ja Langenberg (2003) ning Pinhas-Hamiel jt. (Pinhas-Hamiel, Lerner-Geva, Copperman ja Jacobson, 2007) seisukohaga kolesteroolitaseme (sh. ka LDL ja HDL) üldisest langusest puberteedieas. HDL kolesterooli tase 9-aastastel tüdrukutel oli keskmiselt madalam samas vanuses poiste näitajast, kuid vanuse kasvades see näitaja tõusis tüdrukute seas ning vähenes poiste seas. Tulemus toetab Güiven ja Sanisoglu (2008) poolt demonstreeritud poiste HDL kolesteroolitaseme langust puberteediea lõpuks ja on kooskõlas Tell, Mittelmark ja Vellar (1985) tulemustega tüdrukute puberteedieas toimuva HDL kolesterooli taseme tõusu kohta.

Sarnaselt MAO aktiivsusega ilmnemiseid siin olulised seosed 15- aastaste noorukite suitsetamise ning bioloogiliste markerite vahel- suitsetajate üldkolesterooli ja HDL

kolesterooli tase oli madalam mittediagnostiliste laste omast. 9- aastaste laste puhul suitsetamine ei näi mõjutavat kolesterooli taset, kuid siin tuleb arvestada eelnevalt mainitud põhjustega valimi suuruse kohta ja suitsetamiskäitumise kohta.

Uuringust selgus, et MAO aktiivsuse muutus ei ole seotud kolesterooli taseme muutustega noorematel lastel ning seega antud uuringus püstitatud hüpotees nende kahe bioloogilise markeri muutuse omavahelise seose kohta ei leidnud kinnitust nooremate laste puhul. See tulemus ei ole kooskõlas Kiive jt. (2005) uuringuga, kus leiti, et vereliistakute MAO aktiivsuse muutus kolme aasta jooksul 15. ja 18. eluaasta vahel ning kolesterooli (sh. ka HDL kolesterooli) taseme muutus on omavahel oluliselt seotud. Käesolevas uuringus olid osalejad nooremast vanuserühmast ning kahe mõõtmise vahe kaks korda pikem, kuus aastat, mille sisse jäi hormonaalsüsteemiarengu seisukohtalt kriitiline puberteediaeg.

Siiski, analüüsides poisse ja tüdrukuid eraldi, ilmnes piiripealselt oluline seos poiste hulgas. Selgus, et kuigi kolesterooli tase oli vanuse kasvades keskmiselt kahanenud kõikide noorukite seas, oli kolesterooli taseme vähenemine väiksem nende noorukite hulgas, kelle vereliistakute MAO aktiivsus oli aastatega alanenud. Regulaarsete suitsetajate väljaarvamine analüüsist muutis seose ebaoluliseks.

Võimalik, et tulenevalt ealistest iseärasustest puberteedieas toimuvad muutused kolesterooli ja MAO aktiivsuse tasemes, mis on mõjutatud spetsiifiliste hormonaalsete protsesside poolt (nt suguhormoonide, östrogeeni ja testosterooni, ning kasvuhormooni muutused) ning mis muudavad seosed MAO aktiivsusega raskesti jälgitavateks (Kouda, Nakamura, Fan ja Takeuchi, 2003). Güiven ja Sanisoglu (2008) uuringus ülekaaluliste puberteediealiste lastega ilmnemise puberteedia vältel toimunud olulised muutused poiste HDL kolesteroolitasemes (lõppfaasis alanes) ning tüdrukute LDL kolesterooli tasemes (lõppfaasis tõusis). Käesolevast uuringust selgus, et nendel noorukitel, kellel MAO aktiivsuse näitaja 6. aasta jooksul alanes, oli lapseas kolesterooli tase madalam ning noorukieas nad ka tõenäolisemalt suitsetasid.

Hüperaktiivne ja agressiivne käitumine ning depressiivsus ja seosed kolesterooli (HDL ja LDL) taseme ja vereliistakute MAO aktiivsusega

Vereliistakute MAO aktiivsuse (madal, kõrge) järgi jaotati 9-aastased lapsed kahte gruppi. Madala MAO aktiivsusega lapsed olid 15- aastaselt motoorselt rahutumad, kuigi see seos sarnaselt suitsetamisele ei olnud väljendunud veel lapseas. Lapseea MAO aktiivsuse ning erineva vanusegrupi käitumuslike näitajate vahel ei ole ühtegi olulist seost väljakujunenud.

Madalama MAO aktiivsuse tasemega 15-aastased noorukid on enam agressiivsed, motoorselt rahutud, suuremate tähelepanuraskustega ja suitsetavad sagedamini. Üldiselt on arvatud, et poiste agressiivsem ja hüperaktiivsem käitumine võrreldes tüdrukutega tuleneb nende madalamast kolesterooli ja MAO aktiivsuse tasemest (Garland jt., 2000; Skondras jt., 2004). Vereliistakute MAO aktiivsuse muutustel koguväljendamisega ka poistel ja tüdrukutel eraldi ei ole seoseid agressiivsuse, motoorse rahutuse ja keskendumisraskuste muutusega kuue aasta vältel.

Üldkolesterooli tase 9- aastastel lastel ei ole sarnaselt MAO aktiivsuse tasemega seotud ühegi käitumusliku näitajaga samas vanusegrupis. Seega need kaks serotoniinergilise süsteemi markerit ei ole vastupidiselt antud töö kolmandale hüpoteesile seotud nooremate laste on keskendumisraskuste, hüperaktiivse ja agressiivse käitumisega. Samas 15- aastased madalama üldkolesterooli tasemega noorukid olid agressiivsemad, motoorselt rahutumad, suuremate keskendumis- ja tähelepanuraskustega ning väljendasid enam hüperaktiivsuse sümptomaatikat. Teooria järgi näiteks hüperaktiivse käitumise avaldumine, mis on seotud serotoniinergilise süsteemi düsfunktsiooniga, vanuse kasvades väheneb (Weiss jt., 1985) ning samasuunaline muutus oli jälgitav ka antud uuringus, kus tegemist oli norm-, mitte kliinise ATH diagnoosiga lastega.

Käesoleva uurimustöö teine hüpotees on seega osaliselt leidnud kinnitust- noorukite üld-, HDL ja LDL kolesterooli madalamad tasemed on seotud kõrgema agressiivsusega. LDL kolesterooli puhul tuleb märkida retrograadset seost 15-aastaste LDL kolesterooli ja 9- aastaste laste agressiivsuse vahel. Lisaks olid need noorukitel, kel 15- aastaselt oli LDL kolesterooli tase madalam, 9- aastaselt olnud motoorselt rahutumad ja suuremate keskendumisraskustega. Samuti avaldusid neil 15- aastaselt rohkem tähelepanuhäireid ja üldist hüperaktiivsuse sümptomaatikat. Hüpotees ei leidnud kinnitust 9- aastaste laste kohta.

Buydens-Branchey jt. (2000) ja Pozzi jt. (2003) seisukoha järgi tuleks kolesterooli mõju paremaks mõistmiseks tuleks vaadelda eraldi HDL kolesterooli taset. Antud uuringus ilmnes, et noorukite madalam HDL kolesterooli tase oli seotud kõrgema agressiivsuse ja suuremate tähelepanuhäiretega noorukieas, kuid erinevalt LDL kolesterooli tasemest ei olnud seost noorukiea hüperaktiivsusega.

Üldkolesterooli taseme muutus kuue aasta jooksul üldvalimi puhul ega poiste-tüdrukute puhul eraldi vaadeldes ei olnud seotud ühegi käitumusliku ega depressiivsuse näitaja muutusega samal perioodil. Samas avaldus oluline seos koguvalimisis keskendumisraskuste muutuse ja HDL kolesterooli taseme muutuse vahel- nii poiste kui tüdrukute keskendumisraskuste skoorid alanesid ning koguvalimi HDL kolesterooli tase tõusis. Tendentslik seos leiti LDL kolesteroolitaseme alanemise ja keskendumisraskuste alanemise vahel.

Depressiivsuse taset mõõdeti lastel 15-aastastelt ning siin ilmnes oluline erinevus poiste ja tüdrukute vahel- tüdrukut hindasid ennast depressiivsemaks. Puberteedieas toimuvad eelpool mainitud muutused serotoniinergilises süsteemis mõjutavad oluliselt näiteks noorukite võimet tajuda sotsiaalsest keskkonnast tulenevat stressi, sellega toime tulla ning ka individuaalset kehalist reaktsiooni stressile ehk teisisõnu käitumise regulatsiooni (Cameron, 2004). On üldiselt teada, et tütarlaste suguline ja vaimne küpsemine ehk puberteediiga algab keskmiselt 1-2 a varem kui poistel (tüdrukutel algus 9-14 a., poistel 10-17 a. vahel) (Marshall ja Tanner, 1986). Siin võib oletada, et 15-aastaste tütarlastel on tulenevalt varasemast puberteediea algusest ja käesolevast küpsusastmest kõrgeenenud võime tajuda enam inter- ja intrapersonaalseid ning sotsiaalseid stressoreid ja mis tingivad kõrgema depressiivsuse taseme enesehinnangulisel skaalal. Samal viisil on arutlenud Ostrander jt. (2006).

Aronen ja Soininen (2000) poolt väljatood seos lapseeas depressiivsuse ja hilisema agressiivsuse tõusu kohta jäi samuti selles uuringus kontrollimata, sest 9-aastastel lastel depressiivsust ei mõõdetud. Kuna käesolevates tulemustes ei avaldunud otsest seost lapsee kolesterooli ja vereliistakute MAO aktiivsuse ning käitumuslike näitajate, sh. agressiivsuse vahel, oleks saanud seda seost otsida kaudselt läbi depressiivsuse ennustavate seoste.

Erinevused ilmnisid õpetajate hinnangutes suitsetavate ja mittedsuitsetavate 9- aastaste laste käitumisele. Suitsetavaid lapsi hindasid õpetajad motoorselt rahutumateks ja neil

oli enam raskusi keskendumisel (Merenäkk, Harro, Kiive, Laidra, Eensoo, Allik, Oreland ja Harro, 2003). Samuti olid need lapsed 15- aastaselt enam agressiivsed, motoorselt rahutud, suuremate keskendumis- ja tähelepanuraskustega ning hüperaktiivsema käitumisega kui lapsed, kes 9- aastaselt veel ei suitsetanud. Siin võib oletada, et suitsetamise ja isiksuseomaduste vastastikuse seose mõju- tundlikuma närvisüsteemiga lapsed on vastuvõtlikumad välismõjutustele. Suitsetamine oma olemuselt on rahustava mõjuga tegevus ning ilmselt seetõttu ahvatlev rahutumatele lastele. von Knorring jt. (1985) arvasid, et suitsetama hakkamine on seotud mingite kindlate isiksuseomadustega nagu seltsivus, impulsiivsus ja elamustejanu. Võib arvata, et lapseas suitsetamist proovinud ja seda jätkanud laste uudsusejanu tase ehk uudishimulikkus on kõrgem mitte-suitsetajate vastavatest näitajatest. Arvestades suitsetavate laste suuremat agressiivsuse ja motoorse rahutuse taset noorukieas, mis on jällegi positiivses seoses uudsusejanuga (Oreland ja Hallmann, 1995; Stålenheim jt., 1997), saaks sellega seletada nende laste käitumist ning oletada nende kalduvust madala MAO aktiivsuse ja kolesterooli taseme väljakujunemisele. 15- aastaseid suitsetavaid lapsi hinnati samuti motoorselt rahutumateks, agressiivsemateks, neil oli enam raskusi keskendumisel ning ilmnes rohkem viiteid hüperaktiivse käitumisega seotud tunnustele ja nad avaldasid oluliselt rohkem depressioonisümptomaatikat võrreldes 15- aastaste mittedsuitsetajatega.

Käesoleva uuringu puhul on tegemist jätku-uuringuga, kus kuue aasta jooksul valim vähenes suure osa uuritavate ($n = 100$) väljalangemise tõttu. Täpsed põhjused uuringus osalemises loobumiset ei ole teada, kuid võib oletada, et lisaks elukoha või kooli vahetuse tõttu loobunutele, oli hulk isikuid, kes oma isiksuseomaduste (nt. impulsiivsus) tõttu uuringus osalemist ei jätkanud.

TÄNUAVALDUS

Täna oma juhendajaid prof. Jaanus Harrot ja Evelyn Kiivet väga asjalike nõuannete, kaasamõtlemise ja igakülgse abi eest. Täna kõiki kaastöötajaid, kes aitasid kaasa andmete kogumisele, vereproovide analüüsimisele ja andmebaaside koostamisele. Suurim tänu minu pereliikmetele ning headele sõpradele toetuse ja mõistvuse eest.

6. VIITED

1. Alonso, L. (2003). Oestrogens and puberty. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 16;1:13 - 30
2. Anthenelli, R. M., Tipp, J., Li, T. K., Magnes, L., Schuckit, M. A., Rice, J., Daw, W., & Numberger, J. I. (1998). Platelet monoamine oxidase activity in subgroups of alcoholics and controls: results from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 22; 598–604.
3. Apter, A., Laufer, N., Bar-Sever, M., Har-Even, D., Ofek, H., & Weizman, A. (1999). Serum cholesterol, suicidal tendencies, impulsivity, aggression and depression in adolescent psychiatric inpatients. *Biological Psychiatry*. Aug 15;46(4):532-41.
4. Aronen, E.T., & Soininen, M. (2000). Childhood depressive symptoms predict psychiatric problems in young adults. *Canadian Journal of Psychiatry*. June;45(5):465-70.
5. Arrojo, M., Baca-Garcia, E., Perez-Rodriguez, M.M., Dolengevich-Segal, H., Navio-Acosta, M., Rodriguez-Salgado, B., & Saiz-Ruiz, J. (2007). Platelet monoamine oxidase activity in obsessive-compulsive disorder. *European Psychiatry*. November;22(8):525-9.
6. Atmaca, M., Kuloglu, M., Tezcan, E., & Ustundag, B. (2003). Serum leptin and cholesterol levels in schizophrenic patients with and without suicide attempts. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 108:208-214.
7. Bach, A.W., Lan, N.C., Johnson, D.L., Abell, C.W., Bembenek, M.E., Kwan, S.W., Seeburg, P.H., & Shih, J.C. (1988). cDNA cloning of human liver monoamine oxidase A and B: molecular basis of differences in enzymatic properties. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 85: 4934-4938.
8. Bajwa, W.K., Asnis, G.M, Sanderson, W.C., Irfan, A., & van Praag, H.M. (1992). High cholesterol levels in patients with panic disorder. *The American Journal of Psychiatry*. March;149(3):376-8.
9. Barkley, R.A. (1990). Attention Deficit Hyperactivity Disorder. A Handbook for Diagnosis and Treatment. *The Guilford Press*; New York.
10. Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*. 4:561–71.
11. Belmaker, R.H., Murphy, D.L., Wyatt, R.J., & Loriaux, D.L. (1974). Human platelet monoamine oxidase changes during the menstrual cycle. *Archives of general psychiatry*. October;31(4):553-6.
12. Biederman, J. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biological Psychiatry*. Juny 1;57(11):1215-20.
13. Blaschko, H., Richter, D., & Schlossman, H. (1937). The inactivation of adrenaline. *Journal of Physiology*. London 90, p1-17.
14. Bridge, T. P., Soldo, B. J., Phelps, B. H., Wise, C. D., Francak, M. J., & Wyatt, R. J. (1985). Platelet monoamine oxidase activity: Demographic characteristics contribute to enzyme activity variability. *Journal of Gerontology*. 40:23-28.
15. Brown, S.L., Salive, M.E., Harris, T.B., Simonsick, E.M., Guralnik, J.M., & Kohout, F.J. (1994). Low cholesterol concentrations and severe depressive

- symptoms in elderly people. *BMJ (Clinical research ed.)*. May 21;308(6940):1328-32.
16. Brunner, J., Parhofer, K.G., Schwandt, P., & Bronisch, T. (2002). Cholesterol, essential fatty acids, and suicide. *Pharmacopsychiatry*. January;35(1), p1-5
 17. Buchsbaum, M.S., Coursey, R.D., & Murphy, D.L. (1976). The biochemical high-risk paradigm: behavioral and familial correlates of low platelet monoamine oxidase activity. *Science*. October 15;194(4262):339-41.
 18. Buydens-Branchey, L., Branchey, M., Hudson, J., & Fergusson, P. (2000). Low HDL cholesterol, aggression and altered central serotonergic activity. *Psychiatry Research*. March 6;93(2):93-102.
 19. Cameron, J.L. (2004). Interrelationships between hormones, behavior, and affect during adolescence: complex relationships exist between reproductive hormones, stress-related hormones, and the activity of neural systems that regulate behavioral affect. Comments on part III. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Juny;1021:134-42.
 20. Chen, K., Wu, H.F., & Shih, J.C. (1993). The deduced amino acid sequences of human platelet and frontal cortex monoamine oxidase B are identical. *Journal of Neurochemistry*. 61:187-190.
 21. Chowanec, G.D., Josephson, A.M., Coleman, C., & Davis, H. (1991). Self-harming behavior in incarcerated male delinquent adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. March;30(2):202-7.
 22. Cohen, E., Sade, M., Benarroch, F., Pollak, Y., & Gross-Tsur, V. (2008). Locus of control, perceived parenting style, and symptoms of anxiety and depression in children with Tourette's syndrome. *European Child and Adolescent Psychiatry*. February 26 [Epub ahead of print].
 23. Colin, A., Reggers, J., Castronovo, V., & Ansseau, M. (2003). Lipids, depression and suicide. *Encephale*. Jan-Feb;29(1):49-58.
 24. Colter, A.L., Cutler, C., & Meckling, K.A. (2008). Fatty acid status and behavioural symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents: a case-control study. *Nutrition Journal*. February, 14;7:8.
 25. Curtis, L.T. ja Patel, K. (2008). Nutritional and Environmental Approaches to Preventing and Treating Autism and Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A Review. *Journal of Alternative and complementary Medicine*. January 16 [Epub ahead of print].
 26. Cvijic, G., Djordjevic, J., & Davidovic, V. (2000). Effect of fasting and refeeding on the activities of monoamine oxidase and antioxidant enzymes in rat hypothalamus and brown adipose tissue. *General Physiology and Physics*. September;19(3):305-16.
 27. Donnelly, C.H., & Murphy, D.L. (1977). Substrate- and inhibitor-related characteristics of human platelet monoamine oxidase. *Biochemical Pharmacology*. 26:853-858.
 28. 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*. April;40(4):311-7.
 29. Engelberg, H. (1992). Low serum cholesterol and suicide. *Lancet*. March 21;339(8795):727-9.
 30. Excoffier, E., Vila, G., Taupiac, E., Mouren-Simeoni, M.C., & Bouvard, M.P. (2007). Dimensional approach of social behaviour deficits in children.

- Preliminary validation study of the French version of the Children's Social Behaviour Questionnaire (CSBQ). *L'Encéphale*. September;33(4 Pt 1):585-91.
31. Fowkes, F.G., Leng, G.C., Donnan, P.T., Deary, I.J., Riemersma, R.A., & Housley, E. (1992). Serum cholesterol, triglycerides, and aggression in the general population. *Lancet*. October 24;340(8826):995-8.
 32. Fowler, C.J., Mantle, T.J., & Tipton, K.F. (1982). The nature of the inhibition of rat liver monoamine oxidase types A and B by the acetylenic inhibitors clorgyline, 1-deprenyl and pargyline. *Biochemical Pharmacology*. 31:3555-61.
 33. Fowler, J.S., Volkow, N.D., Wang, G.J., Pappas, N., Logan, J., MacGregor, R., Alexoff, D., Shea, C., Schlyer, D., Wolf, A.P., Warner, D., Zezulkova, I., & Cilento, R. (1996). Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature*. February 22;379(6567):733-6.
 34. Garland, M., Hickey, D., Corvin, A., Golden, J., Fitzpatrick, P., Cunningham, S., & Walsh, N. (2000). Total serum cholesterol in relation to psychological correlates in parasuicide. *The British Journal of Psychiatry: the journal of mental science*. July;177:77-83.
 35. Golomb, B.A., Stattin, H., & Mednick, S. (2000). Low cholesterol and violent crime. *Journal of Psychiatric Research*. Jul-Oct;34(4-5):301-9.
 36. Gorlyn, M.. (2005). Impulsivity in the prediction of suicidal behavior in adolescent populations. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*. Jul-Sep;17(3):205-9.
 37. Guillem, E., Péliissolo, A., Notides, C., & Lépine, J.P. (2002). Relationship between attempted suicide, serum cholesterol level and novelty seeking in psychiatric in-patients. *Psychiatry Research*. September 15;112(1):83-8.
 38. Guillem, K., Vouillac, C., Azar, M.R., Parsons, L.H., Koob, G.F., Cador, M., & Stinus L. (2006). Monoamine oxidase A rather than monoamine oxidase B inhibition increases nicotine reinforcement in rats. *The European Journal of Neuroscience*. December;24(12):3532-40.
 39. Güiven, A., & Sanisoglu, S.Y. (2008). Pubertal progression and serum lipid profile in obese children. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism*. February;21(2):135-46.
 40. Haines, T.H. (2001). Do sterols reduce proton and sodium leaks through lipid bilayers? *Progress in Lipid Research*. 40 (4):299–324.
 41. Hallman, J., Orelund, L., Edman, G., & Schalling, D. (1987). Thrombocyte monoamine oxidase activity and personality traits in women with severe premenstrual syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 76:225-234.
 42. Hardy, R. ja Langenberg, C. (2003). Commentary: The association between height growth and cholesterol levels during puberty: implications for adult health. *International Journal of Epidemiology*.32:1110–1111.
 43. Harro, M., Eensoo, D., Kiive, E., Merenäkk, L., Alep, J., Orelund, L., & Harro, J. (2001). Platelet monoamine oxidase in healthy 9- and 15-years old children: the effect of gender, smoking and puberty. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 25:1497–1511.
 44. Hillbrand, M., Waite, B.M., Miller, D.S., Spitz, R.T., & Lingswiler, V.M. (2000). Serum cholesterol concentrations and mood states in violent psychiatric patients: an experience sampling study. *Journal of Behavioral Medicine*. December;23(6):519-29

45. Hillbrand, M., Spitz, R.T., & Foster, H.G. (1995). Serum cholesterol and aggression in hospitalized male forensic patients. *Journal of Behavioral Medicine*. February;18(1):33-43.
46. Hussein, L., Sindarto, E., & Goedde, H. W. (1980). Twin studies and substrate differences in platelet monoamine oxidase activity. *Human Heredity*. 30:65-70.
47. Jacobs, D., Blackburn, H., Higgins, M., Reed, D., Iso, H., McMillan, G., Neaton, J., Nelson, J., Potter, J., Rifkind, B., et al (1992). Report of the Conference on Low Blood Cholesterol: Mortality Associations. *Circulation*. September; 86(3):1046-60.
48. Jahng, J.W., Houpt, T.A., Wessel, T.C., Chen, K., & Shih, J.C. (1997). Localization of monoamine oxidase A and B mRNA in the rat brain by in situ hybridization. *Synapse*. 25:30-36.
49. Kaplan, J.R., Muldoon, M.F., Manuck, S.B., & Mann, J.J. (1997). Assessing the observed relationship between low cholesterol and violence-related mortality. Implications for suicide risk. *Annals of the New York Academy of Science*. December 29;836:57-80.
50. Kiive, E., Eensoo, D., Harro, M., & Harro, J. (2002). Platelet monoamine oxidase activity in association with childhood aggressive and hyperactive behaviour: the effect of smoking? *Personality and Individual Differences*. 33:355-363.
51. Kiive, E., Merenäkk, L., Harro, M., & Harro, J. (2005). Changes in platelet monoamine oxidase activity, cholesterol levels and hyperactive behaviour in adolescents over a period of three years. *Neuroscience Newsletters*. August 26;384(3):310-5.
52. Kim, Y.K., Lee, H.J, Kim J.Y., Yoon, D.K., Choi, S.H., & Lee, M.S. (2002). Low serum cholesterol is correlated to suicidality in a Korean sample. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 105:141-148.
53. Kim, Y.K. & Myint, A.M. (2004). Clinical application of low serum cholesterol as an indicator for suicide risk in major depression. *Journal of Affective Disorders*. August;81(2):161-6.
54. af Klinteberg, B. (1988). Studies on sex-related psychological and biological indicators of psychosocial vulnerability: A developmental perspective. *University of Stockholm, Department of Psychology*.
55. Kopin, I.J. (1994). Monoamine oxidase and catecholamine metabolism. *Journal of Neural Transmission*. Supplementum. 41:57-67.
56. Kovacic, Z., Henigsberg, N., Pivac, N., & Borovecki, A. (2008). Platelet serotonin concentration and suicidal behaviour in combat related posttraumatic stress disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. February, Vol. 32 Issue 2:544-551.
57. Kouda, K., Nakamura, H., Fan, W., & Takeuchi, H. (2003). Negative relationships between growth in height and levels of cholesterol in puberty: a 3-year follow-up study. *International Journal of Epidemiology*. December; 32(6): 1105-10.
58. Kunugi, H., Takei, N., Aoki, H., & Nanko, S. (1997). Low serum cholesterol in suicide attempters. *Biological Psychiatry*. January 15;41(2):196-200.
59. Lindberg, G., Råstam, L., Gullberg, B., & Eklund, G.A. (1992). Low serum cholesterol concentration and short term mortality from injuries in men and women. *BMJ (Clinical Research ed)*. August 1;305(6848):277-9.

60. Maes, M., Delanghe, J., Meltzer, H.Y., Scharpé, S., D'Hondt, P., & Cosyns, P. (1994). Lower degree of esterification of serum cholesterol in depression: relevance for depression and suicide research. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. October;90(4):252-8.
61. Malmberg, K., Wargelius, H.L., Lichtenstein, P., Orelund, L., & Larsson, J.O. (2008). ADHD and Disruptive behavior scores - associations with MAO-A and 5-HTT genes and with platelet MAO-B activity in adolescents. *BMC Psychiatry*. April 23;8(1):28 [Epub ahead of print]
62. Marshall, W.A., & Tanner, J.M. (1986). Chapter 8: Puberty. *Human Growth: A Comprehensive Treatise*, 2nd ed. New York: Plenum Press: 171–209.
63. Matsudaira, T. (2007). Attention deficit disorders- drugs or nutrition? *Nutrition and Health*. 19(1-2):57-60.
64. Merenäkk, L., Harro, M., Kiive, E., Laidra, K., Eensoo, D., Allik, J., Orelund, L., & Harro, J. (2003). Association between substance use, personality traits, and platelet MAO activity in preadolescents and adolescents. *Addictive Behaviors*. October;28(8):1507-14.
65. Morgan, R.E., Palinkas, L.A., Barrett-Connor, E.L., & Wingard, D.L. (1993). Plasma cholesterol and depressive symptoms in older men. *Lancet*. 9;341(8837):75-9.
66. Murphy, D.L., & Donnelly, C.H. (1974). Monoamine oxidase in man: enzyme characteristics in platelets, plasma, and other human tissues. *Advances in biochemical psychopharmacology*. 12(0):71-85.
67. Murphy, D.L., Wright, C., Buchsbaum, M., Nichols, A., Costa, J.L., & Wyatt, R. J. (1976). Platelet and plasma amine oxidase activity in 680 normals: Sex and age differences and stability over time. *Biochemical Medicine*. 16:254-256.
68. Neaton, J.D., Blackburn, H., Jacobs, D., Kuller, L., Lee, D.J., Sherwin, R., Shih, J., Stamler, J., & Wentworth, D. (1992). Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Archive of Internal Medicine*. July;152(7):1490-500.
69. New, A.S., Sevin, E.M., Mitropoulou, V., Reynolds, D., Novotny, S.L., Callahan, A., Trestman, R.L., & Siever, L.J. (1999). Serum cholesterol and impulsivity in personality disorders. *Psychiatry Research*. 85:145-150.
70. Orelund, L., Arai, Y., Stenström, A., & Fowler, C.J. (1983). Monoamine oxidase activity and localization in the brain and activity in relation to psychiatric disorders. *Modern Problems in Pharmacopsychiatry*. 19:246-254.
71. Orelund, L., & Hallman, J. (1988). Monoamine oxidase activity in relation to psychiatric disorders: The state of the art. *Nordisk Psykiatrisk Tidsskrift*. 42:95-105.
72. Orelund, L., & Hallman, J. (1995). The correlation between platelet MAO activity and personality: short review of findings and a discussion on possible mechanisms. *Progress in Brain Research*. 106:77-84.
73. Orelund, L., Hallman, J., & Damberg, M. (2004). Platelet MAO and Personality-Functiona and Dysfunction. *Current Medicinical Chemistry*. 11:2007-2016
74. Ostrander, R., Crystal, D.S., & August, G. (2006). Attention deficit-hyperactivity disorder, depression, and self- and other-assessments of social

- competence: a developmental study. *Journal of abnormal child psychology*. December;34(6):773-87.
75. Paasonen, M.K. (1961). Inactivation of 5-hydroxytryptamine by mammalian blood platelets. *Biochemical Pharmacology*. September;8:241-4.
 76. Paasonen, M.K., Solatunturi, E., & Kivalo, E. (1964). Monoamine oxidase activity of blood platelets and their ability to store 5-hydroxytryptamine in some mental deficiencies. *Psychopharmacologia*. July 20;6(2):120-4.
 77. Paaver, M. (2003). *Impulsivity and platelet MAO activity: Association with health-compromising behaviours like problem drinking, smoking and driving while impaired*. Master's thesis, Tartu University, Estonia.
 78. Paaver, M., Eensoo, 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*. May;186(1):32-40.
 79. Papakostas, G.I., Ongür, D., Iosifescu, D.V., Mischoulon, D., & Fava, M. (2004). Cholesterol in mood and anxiety disorders: review of the literature and new hypotheses. *European Neuropsychopharmacology*. March;14(2):135-42.
 80. Papassotiropoulos, A., Hawellek, B., Frahnert, C., Rao, G.S., & Rao, M.L. (1999). The risk of acute suicidality in psychiatric inpatients increases with low plasma cholesterol. *Pharmacopsychiatry*. January;32(1):1-4.
 81. Pedersen, N.L., Orelund, L., Reynolds, C., & McClearn, G.E. (1993). Importance of genetic influence on thrombocyte MAO activity in twins reared together. *Psychiatry Research*. 6:239-251.
 82. Pinhas-Hamiel, O., Lerner-Geva, L., Copperman, N.M., & Jacobson, M.S. (2007). Lipid and insulin levels in obese children: changes with age and puberty. *Obesity (Silver Spring)*. November;15(11):2825-31.
 83. Pletscher, A., & Bernstein, A. (1958). Increase of 5-hydroxytryptamine in blood platelets by isopropyl-isonicotinic acid hydrazide. *Nature*. April 19;181(4616): 1133-4.
 84. Pozzi, F., Troisi, A., Cerilli, M., Autore, A.M., Lo Castro, C., Ribatti, D., & Frajese, G. (2003). Serum cholesterol and impulsivity in a large sample of healthy young men. *Psychiatry Research*. October 15;120(3):239-45.
 85. Psüühika- ja käitumishäirete klassifikatsioon RHK – 10: Kliinilised kirjeldused ja diagnostilised juhised. (1995). Tartu Ülikool.
 86. Quinn, P. (1995). Neurobiology of Attention Deficit Disorder. In: Nadeau, K. (ed). *A comprehensive Guide to Attention Deficit Disorder in Adults*. Research, Diagnosis, Treatment. New York.
 87. Rao, U., Carlson, G.A., & Rapport, M.D. (1991). Serum cholesterol and aggressive behavior in psychiatrically hospitalized children. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. January;83(1):77-8.
 88. Repo-Tiihonen, E., Halonen, P., Tiihonen, J., & Virkkunen, M. (2002). Total serum cholesterol level, violent criminal offences, suicidal behavior, mortality and the appearance of conduct disorder in Finnish male criminal offenders with antisocial personality disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. February;252(1):8-11.
 89. Richardson, A.J. (2004). Long-chain polyunsaturated fatty acids in childhood developmental and psychiatric disorders. *Lipids*. December;39(12):1215-22.
 90. Richardson, A.J., & Montgomery, P., (2005). The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in

- children with developmental coordination disorder. *Pediatrics*. May; 115(5): 1360-6.
91. Roth, J.A., Young, J.G., & Cohen, D.J. (1976). Platelet monoamine oxidase activity in children and adolescents. *Life Sciences*. May 1;18(9):919-24.
 92. Sagud, M., Mihaljevic-Peles, A., Pivac, N., Jakovljevic, M., & Muck-Seler, D. (2007). Platelet serotonin and serum lipids in psychotic mania. *Journal of Affective Disorders*. January;97(1-3):247-51.
 93. Saher, G., Brügger, B., Lappe-Siefke, C., Möbius, W., Tozawa, R., Wehr, M.C., Wieland, F., Ishibashi, S., & Nave, K.A. (2005). High cholesterol level is essential for myelin membrane growth. *Nature Neuroscience*. April;8(4):468-75.
 94. Schalling, D., Asberg, M., Edman, G., & Oreland, L. (1987). Markers for vulnerability to psychopathology: temperament traits associated with platelet MAO activity. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. August;76(2):172-82.
 95. Schnaitman, C., Erwin, V.G., & Greenwalt, J.W. (1967). The submitochondrial localization of monoamine oxidase. An enzymatic marker for the outer membrane of rat liver mitochondria. *The Journal of Cell Biology*. March; 32(3):719-35.
 96. Skondras, M., Markianos, M., Botsis, A., Bistolaki, E., & Christodoulou, G. (2004). Platelet monoamine oxidase activity and psychometric correlates in male violent offenders imprisoned for homicide or other violent acts. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. December;254(6):380-6.
 97. Sostek, A.J., Sostek, A.M., Murphy, D.L., Martin, E.B., & Born, W.S. (1981). Cord blood amine oxidase activities relate to arousal and motor functioning in human newborns. *Life Sciences*. June 1;28(22):2561-8.
 98. Spencer, T.J., Biederman, J., Wilens, T.E., & Faraone, S.V. (2002). Overview and neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 63 Suppl 12:3-9.
 99. Spivak, B., Vered, Y., Yoran-Hegesh, R., Averbuch, E., Mester, R., Graf, E., & Weizman, A. (1999). Circulatory levels of catecholamines, serotonin and lipids in attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. April;99(4):300-4.
 100. Stålenheim, E.G., von Knorring, L., & Oreland, L. (1997). Platelet monoamine oxidase activity as a biological marker in a Swedish forensic psychiatric population. *Psychiatry Research*. March, 24;69(2-3):79-87.
 101. Steinhausen, H.C. (1995). *Hyperkinetische störungen im Kindes – und Jugendalter*. Stuttgart- Berlin – Köln – Mainz.
 102. Sullivan, P.F., Joyce, P.R., Bulik, C.M., Mulder, R.T., & Oakley-Browne, M. (1994). Total cholesterol and suicidality in depression. *Biological Psychiatry*. October 1;36(7):472-7.
 103. Swanson, J.M. (1995). SNAP-IV Scale. Child Development Center, UC Irvine.
 104. Tanskanen, A., Vartiainen, E., Tuomilehto, J., Viinamäki, H., Lehtonen, J., & Puska, P. (2000). High serum cholesterol and risk of suicide. *The American Journal of Psychiatry*. April;157(4):648-50.
 105. Tell, G.S., Mittelmark, M.B., & Vellar, O.D. (1985). Cholesterol, high density lipoprotein cholesterol and triglycerides during puberty: the Oslo youth study. *American Journal of Epidemiology*. 122,(5):750-761.

106. Tsang, D., Ho, K.P., & Wen, H.L. (1986). Ontogenesis of multiple forms of monoamine oxidase in rat brain regions and liver. *Developmental Neuroscience*. 8:243-50.
107. van Amsterdam, J., Talhout, R., Vleeming, W., & Opperhuizen, A. (2006). Contribution of monoamine oxidase (MAO) inhibition to tobacco and alcohol addiction. *Life Sciences*. October 19;79(21):1969-73.
108. Vevera, J., Žukov, I., Morcinek, T., & Papežová, H. (2003). Cholesterol concentrations in violent and non-violent women suicide attempters. *European Psychiatry*. February;18(1):23-7.
109. Vivona, J.M., Ecker, B., Halgin, R.P., Cates, D., Garrison, W.T., & Friedman, M. (1995). Self- and other-directed aggression in child and adolescent psychiatric inpatients. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. April;34(4):434-44.
110. von Knorring, L., Oreland, L., & Winblad, B. (1984). Personality traits related to monoamine oxidase activity in platelets. *Psychiatry Research*. May;12(1):11-26.
111. von Knorring, L., & Oreland, L. (1985). Personality traits and platelet MAO in tobacco smokers. *Psychological Medicine*. 15:327-334.
112. Weiss, G., Hechtman, L., Milroy, T., & Perlman, T. (1985). Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. March;24(2):211-20.
113. Wennlöf, A.H., Yngve, A., Nilsson, T.K., & Sjöström, M. (2005). Serum lipids, glucose and insulin levels in healthy schoolchildren aged 9 and 15 years from Central Sweden: reference values in relation to biological, social and lifestyle factors. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigations*. 65(1):65-76.
114. Whitfield, J. B., Pang, D., Buchholz, K. K., Madden, P. A. F., Heath, A. C., Statham, D. J., & Martin, N. G. (2000). Monoamine oxidase: Associations with alcohol dependence, smoking and other measures of psychopathology. *Psychological Medicine*. 30:443-454.
115. Zametkin, A.J., & Rapoport, J.L. (1987). Neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity: where have we come in 50 years? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. September; 26(5): 676-86.
116. Zeller, E.A. (1938). Über den enzymatischen abbau von histamin und diaminen. *Helvetica Chimica Acta*. 21;880-890.