

Tartu Ülikool
Sotsiaalteaduste valdkond
Psühholoogia instituut

Höbe Treufeldt

TRANSKRANIAALSE MAGNETSTIMULATSIOONI EFEKTID PETUKÄITUMISELE
NING PETUKÄITUMISE SÕLTUVUS PREFRONTAALSET DOPAMIINI
REGULEERIVATEST GEENIDEST COMT Val158Met JA VMAT1

Juhendajad:

Iiris Tuvi, PhD

Inga Karton, PhD

Mariliis Vaht, PhD

Läbiv pealkiri: TMSi efektid petukäitumisele

Tartu, 2017

SISUKORD

KOKKUVÕTE	3
ABSTRACT	4
SISSEJUHATUS	5
Petukäitumisega seotud ajupiirkonnad ja funktsioonid	6
Mitteinvasiivne ajustimulatsioon	7
Dopamiini seosed petukäitumisega	8
Impulsiivsus	10
Uurimisprobleem	11
Töö eesmärk	11
Hüpoteesid	11
MEETOD	12
Valim	12
Ringide mäng	14
Katse käik	15
TULEMUSED.....	17
ARUTELU	22
VIITED.....	29
TÄNUSÕNAD.....	35
LITSENTS	36

Transkraniaalse magnetstimulatsiooni efektid petukäitumisele ning petukäitumise sõltuvus prefrontaalsest dopamiini reguleerivatest geenidest COMT Val158Met ja VMAT1

KOKKUVÕTE

Käesolev magistritöö keskendub ebaausa suhtlemise alusmehhanismide uurimisele ning üheks eesmärgiks oli korrata eelnevat leidu, et dorsolateraalse prefrontaalkoore (DLPFC) pidurdamine korduva transkraniaalse magnetstimulatsiooniga (rTMS) mõjutab valetamise suunda (Karton & Bachmann, 2011). Katseisikute vasakut ja paremat DLPFC-d mõjutati rTMSi pärsiva režiimiga (1 Hz) peale mida mängiti arvutil mängu, mis võimaldas valetamise abil oma punktiskoori kasvatada. Tulemused ei näidanud rTMSi mõju valetamisele. Teiseks eesmärgiks oli uurida, kuidas on valetamisega seonduvad parameetrid (reaktsioonikiirus, tagasiside, impulsiivsus) seotud prefrontaalset dopamiini reguleerivate geenidega COMTVal158Met ja VMAT1. Keerulise tõe ning valetamise protsendid eristusid VAMT1 A ja G polümorfismide gruppides olulisel määral ($p < .039$). Ilma rTMSita katses ilmnedid ringide mängus erinevused lihtsa tõe rääkimise ja keerulisema tõe rääkimise reaktsioonija kiirustes $F(1,388)=43.0$, $p < .001$. Välja on toodud tulemuste võimalikud põhjused ja uurimuse edasised suunad.

Märksõnad: Petukäitumine, transkraniaalne magnetstimulatsioon, TMS, dopamiin, COMT Val158Met, VMAT1

TMSI EFEKTID PETUKÄITUMISELE

Effects of transcranial magnetstimulation on deception behavior and relations of deception behavior with prefrontal dopamine regulative gene COMT Val158Met

ABSTRACT

The aim of this thesis was to examine the deceptive behavior and it's underlying mechanisms and to repeat previous findings. Previous research has found that stimulating dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) with supressive repetitive magnet stimulation (rTMS) can affect direction of lying (Karton & Bachmann, 2011). The subjects right and left DLPFC was stimulated with supressive rTMS (1 Hz) after which the subjects played a game that allowed to gain points by lying. Results didn't show that rTMS had an effect on rate of lying. Second goal was to examine how parameters realted to lying are relatud to genes that regulate prefrontal dopamine COMTVal158Met and VMAT1. We found a significant difference between VAMT1 A and G polymorphisms ($p=.039$). We also recorded response time, feedback and impulsivity. There was a significant difference in response time in simple truth telling compared to complex truth telling $F(1.388)=43.0$, $p<.001$. Possible reasons for these results are discussed.

Keywords: Deception behavior, transcranial magnet stimulation, TMS, dopamine, COMT Val158Met, VMAT1

SISSEJUHATUS

Ühe inimese püüd teist inimest mõjutada endale kasulikus suunas on eksisteerinud sama kaua kui inimkond. Petukäitumine on olnud lahutamatu osa inimeste sotsiaalsetest suhetest, hierarhiast ja igapäeva interaktsioonidest. Kuid sama vana kui on valetamine on ka püüdmine mõista valetamise põhjuseid ning valetamist ja petukäitumist tuvastada. Läbi ajaloo on valetamist uuritud erinevate meetoditega. Uurimise all on olnud: inimeste kehakeel; valede sisu; valede struktuur ja stiil; ning valedega on seostatud ka füsioloogilist seisundit (Granhag, Vrij & Verschuere, 2015, lk 352). Kuid valedetektorit, mis oleks usaldusväärne mõõdik vale kindlaks tegemisel, ei ole veel leitud ning väliste märkide alusel suudetakse keskel läbi 54% juhtudest vale kindlaks teha (Bond & DePaulo, 2006; Vrij, Granhag, Mann & Leal, 2011). Tänapäeva valetamise uurimise suunad on läinud käitumise vaatlemiselt üle pigem käitumise põhjuste uurimisele. Seetõttu on järjest enam hakatud tähelepanu pöörama petukäitumise all olevatele kognitiivsetele protsessidele (Bachmann, 2015; Granhag, Vrij & Verschuere, 2015).

Kõige enam levinud definitsiooni kohaselt toimub valetamine siis, kui esitatakse ebatõest informatsiooni eesmärgiga petta või panna sõnumi saaja midagi uskuma (DePaulo et al, 2003; Arico & Fallis 2013). Käesolevas töös ei käsitleta petukäitumist, mis tekib juhul kui inimene ise on eksinud või kui inimene petab iseennast. Petukäitumist defineeritakse kui tahtlikku püüdlust teisi eksitada (Sweetser, 1987, lk 48). Mõned uurijad eristavad omakorda ka petukäitumist (ing k *deceiving*) ja valetamist (ing k *lying*) (DePaulo et al 2003; originaalviide Bok, 1978). Käesolevalt kasutatakse neid termineid sünonüümidenä, kuna võib eeldada, et üldise petukäitumise (kaasaarvatud valetamise) neutraalsed alusprotsessid on universaalsed (Spence et al, 2004; Abe, 2011).

Petukäitumine on keeruline toiming, mis hõlmab endas mitmeid erinevaid komponente. Oluline on otsus valetada ning sellega seonduv tõe allasurumine (Karton & Bachmann, 2011) ning ka indiviidi riski kalduvus ja sellega seonduvad isiksusejooned (Bari & Robbins, 2013). Samuti on olulisel kohal eelnevad valetamisega seonduvad kogemused (Vrij & Semin, 1996) ja moraalsed uskumused valetamise kohta (Bond & DePaulo, 2006). Petukäitumisega kaasnevad ka emotsioonid (Buller & Burgoon, 1998) ning emotsionaalse komponendi jälgimine nii endas kui ka vastuvõtjas on edukalt valetamise jaoks vajalik (Abe, Suzuki, Mori, Itoh & Fujii; 2007). Kuna vale produtseerimine on kompleksne ja hõlmab endas erinevaid kognitiivseid aspekte, siis on paljud uurijad arvamusel, et valetamine nõuab rohkem pingutust kui tõe rääkimine (Sip, Roepstorff, McGregor & Frith, 2008; Luber, Fisher, Appelbaum,

TMSI EFEKTID PETUKÄITUMISELE

Ploesser ja Lisanby 2009; Karim et al, 2010; Verschuere, Spruyt, Meijer & Otgaar, 2011; Vrij, Granhag, Mann & Leal, 2011; Verschuere et al, 2012) ning ollakse arvamusel, et tõe allasurumine nõuab kõrgel tasemel täidesaatva kontrolli rakendamist (Vrij, Granhag, Mann & Leal, 2011; Verschue et al, 2012) ja töömälu kasutamist (Priori et al, 2008; Christ, Van Essen, Watson, Brubaker & McDermott, 2009) vale konstantsena hoidmisel ning vastuvõtja tagasisidega arvestamist (Priori et al, 2008) selleks, et vajadusel petukäitumise strateegiat muuta (Sip, Roepstorff, McGregor & Frith, 2008; Abe et al, 2011; Verschuere, Schuhmann & Sack, 2012).

Petukäitumise täpne märkamine on olnud moraalne küsimus aastatuhandeid ning tähtis osa õigussüsteemist aastasadu (Bond & DePaulo, 2006). Hetkel on petukäitumise märkamine oluline kohtuekspertiisi praktikas, sõjalises- ning ärilises tegevuses (Sun & Finnie, 2004). Petukäitumine, mis jääb märkamata, läheb nii era kui ka riigisektorile maksma miljardeid (Walczyk, Schwartz, Clifton, Adams, Wei & Zha, 2005).

Petukäitumisega seotud ajupiirkonnad ja funktsioonid

Küsimusele, kas valetamisel on vastav ajupiirkond või kas ajus eksisteerivad valetamisele spetsiifilised mehhanismid, on keeruline vastata. Järjest enam uurimusi on leidnud petukäitumise protsessi seoseid dorsolateraalise prefrontaalse korteksiga (ing k *dorsolateral prefrontal cortex*: DLPFC) (Spence et al, 2004; Karton, Palu, Jöks & Bachmann; 2014). Prefrontaalkoor on oluline uudse või keerulise situatsiooniga kohanemisel ning ka üldisema adaptiivse käitumise juures. Ajukuva meetoditega on leitud, et valetamine ja petukäitumine aktiveerivad täidesaatvate funktsioonide piirkondi vasakus DLPFC-s ja paremas eesmises DLPFC-s (Abe, Suzuki, Mori, Itoh & Fujii; 2007). Täidesaatvad funktsioonid hõlmavad probleemilahendust, planeerimist, käitumise algatust ja pidurdamist ja kasulike andmete manipulatsiooni teadlikkus töömälu (nt peatselt öeldava vale võimalikud tagajärjed) ning seega võib öelda, et täidesaatvad funktsioonid (pidurdus, töömälu jt) on kesksed protsessid vale produtseerimisel (Gombos, 2006; Abe, Suzuki, Mori, Itoh & Fujii; 2007) ja kognitiivse kontrolliga vähem või rohkem toime tulemine võib olla seotud valetamise edukusega (Spence et al, 2004). Veel on leitud DLPFC aktiivsuse seost kolme erineva täidesaatva kontrolli aspektiga- töömälu, pidurduse kontroll ja ülesandes ümber lülitumine (Christ, Van Essen, Watson, Brubaker & McDermott, 2009). Samas on oluline käsitleda paremat ja vasaku DLPFC-d ka eraldi. Vasak DLPFC on seostub reaalsuse jälgimisega strateegilise käitumisega ja täitesaatvate funktsioonidega (Ito et al, 2012). Parem DLPFC aga on seotud kognitiivse kontrolliga, käitumusliku pidurdamisega ja vältimisega (Priori et al, 2008; Karton, Palu, Jöks

TMSI EFEKTID PETUKÄITUMISELE

& Bachmann; 2014). Valetamisega seostuvad piirkonnad võivad aktiveeruda ka ilma valetamiseta - kui petukäitumist võrreldud tõele vastava käitumisega, siis viimane ei ole olnud seotud ühegi konkreetse aju piirkonna aktivatsiooniga (Spence et al., 2004).

Mitteinvasiivne ajustimulatsioon

Valetamisega seonduvaid põhjuslikke suhteid on uuritud märkimisväärselt vähem kui korrelatiivseid suhteid (Ganis & Keenan, 2009). Ajukuva meetoditega (nt fMRI, MRI) saadud tulemuste põhjal ei ole võimalik kindlalt väita, et teatud ajuaktiivsus on põhjustatud valetamisest või vastupidi – valetamine põhjustab teatud aju aktiivsust. Valetamine on keeruline toiming ning sellega on seotud mitmed erinevad kognitiivsed protsessid ja funktsioonid (Buller & Burgoon, 1998; Abe, Suzuki, Mori, Itoh & Fujii, 2007; Priori et al, 2008; Sip, Roepstorff, McGregor & Frith, 2008; Christ, Van Essen, Watson, Brubaker & McDermott, 2009; Abe et al, 2011; Verschuere, Schuhmann & Sack, 2012; Karton, Palu, Jõks & Bachmann, 2014). Uurimismeetodid, mis võimaldavad jälgida põhjuslikke efekte teostatakse peamiselt kahe mitteinvasiivse neurostimulatsiooni tehnikaga: transkraniaalne otsese voolu stimulatsiooniga (ing k *transcranial direct current stimulation*: tDCS) või transkraniaalse magnetstimulatsiooniga (ing k *transcranial magnetic stimulation*: TMS). TMS on järjest enam kasutusala leidnud aju-uuringutes mitteinvasiivse meetodina selleks, et mõjutada kortikaalseid funktsioone (Kaminski, Korb, Villringer & Ott, 2011).

TMSi peamiseks eelisteks on võimalus uurida põhjuslikke suhteid. Selleks ergastatakse või pärsitakse teatud ajupiirkonna funktsioone ning registreeritakse käitumise muutus. Seetõttu võib ajukuva- ja mitteinvasiivseid ajustimulatsiooni meetodeid pidada üksteist täiendavateks meetoditeks, sest kui ajukuvamist kasutades on võimalik kindlaks teha millised on petukäitumise puhul aktiivsemad ajupiirkonnad, siis nt TMSiga on võimalik uurida kas need ajupiirkonnad võivad mängida petukäitumises põhjuslikke rolle (Kähkönen, Komssi, Wilenius & Ilmoniemi, 2005; Bachmann, 2015).

TMS kasutab elektromagneetilise induktsiooni printsiipi, mis muudab lühiajaliselt aju aktiivsust spetsiifilises ajukoore osas. Korduimpulss TMS ehk rTMS (ing k *repetitive TMS*) viitab TMS-i pulsside reale, mis suunatakse ühetaolise intensiivsusega ühele kindlale kortikaalsele piirkonnale. Erinevalt üksik- või paaris TMS-i stimulatsioonidest on rTMS võimeline indutseerima pikaajalisi efekte, mis kestavad stimulatsiooni perioodist kauem. Parameetrid nagu stimulatsiooni sagedus ning stiimulite vahe võivad mõjutada mõju suunda - madalam sagedus mõjub ajukoore aktiivsust pärssivalt ning kõrgem sagedus ajukoort

TMSI EFEKTID PETUKÄITUMISELE

ergastavalt (Rotenberg, Horvath & Pascual-Leone(Eds), 2014, lk 9). Kui katseisiku käitumine muutub pärast kindla ajupiirkonna stimuleerimist, siis võib eeldada nende vahelist põhjuslikku seost (Karton, Palu, Jöks & Bachmann, 2014). Karton ja Bachmann (2011) leidsid, et rTMS-i nn väsitava ehk pärssiva režiimi mõju (1 Hz sagedus) rakendamisega oli võimalik esile kutsuda muutust inimeste valetamiskäitumises. Olukorras, kus katseisikutel oli vabalt valida, millal ja kui palju nad tõeselt või mittetõeselt nimetavad nähtud objekte, kutsus parema poolkera DLPFC funktsionaalse seisundi pärssimine esile valetamise suhtelist vähenemist, samas kui vasaku poolkera vastava piirkonna mõjutamine suurendas valetamist. Osaliselt sarnased tulemused tulid välja ka jätku-uuringul, kus Karton, Palu, Jöks & Bachmann (2014) leidsid, et DLPFC stimuleerimine rTMS-i erutava impulsiga (10 Hz) tõstab spontaanse valetamise taset lihtsates käitumuslikes katsetes, kuid pärssiva (1 Hz) impulsiga mõjutamine ei andnud statistiliselt olulisi tulemusi.

Dopamiini seosed petukäitumisega

Kognitiivse kontrolli funktsiooni reguleerib nii dopamiinisüsteem (Cools & D'Esposito, 2011; Lancaster, Linden & Heerey, 2012) kui serotoniinisüsteem (Strobel, Dreisbach, Müller, Goschke, Brocke & Lesch, 2007). Mesokortikaalse dopamiini sisendid prefrontaalsesse korteksisse on olulised kognitiivsete protsesside juures. Dopamiin reguleerib muuhulgas selliseid kognitiivsete funktsioonide aspekte nagu töömälu, planeerimine ja tähelepanu (Seamans & Yang, 2004). Teoreetiliselt võiks suurema kognitiivse kontrolliga seotud geenivariandid olla seotud ka sagedasema valetamisega, sest selliste geenivariantidega inimesed võiksid suuta paremini tõe maha suruda ehk rakendada efektiivset kognitiivset kontrolli (Takahashi, et al., 2012).

Täitesaatvate funktsioonidega seotud süsteemidest on käesolevas uurimustöös vaatluse all dopamiinisüsteemi geen COMT (ing k *catechol-O-methyltransferase*) ning selle erinevad variandid. Geenivariandid on A/A, A/G ja G/G, millele vastavad muudatused valgus: Met/Met, Val/Met ja Val/Val. COMT geen asub 22q11.2 kromosoomis ning on otsustava tähtsusega dopamiini funktsiooni juures (Lancaster, Linden & Heerey, 2012; Soeiro-De-Souza, Stanford, Bio, Machado-Vieira & Moreno, 2013). COMT reguleerib dopamiini lagundamist pärast seda, kui see on tagasi haaratud sünaptilisest pilust. COMT geenis leidub üksiknukleotiidpolümorfism rs4680 (*single nucleotide polymorphism: SNP*), mis muudab koodonit sedavõrd, et ensüümimolekulis asendub positsioonis 158 valiin metioniiniga Val158Met. Asendus toob endaga kaasa muutusi ensüümi aktiivsuses: metioniinialeeli (Met-alleeli) sisaldav COMT aktiivsus on kolm kuni neli korda väiksem kui valiinialeeli (Val-

TMSI EFEKTID PETUKÄITUMISELE

alleeli) sisaldav ensüümivalk. Inimesel võib esineda kas Met/Met genotüüp, Val/Met genotüüp või Val/Val genotüüp. Met alleeli kandjatel jääb rohkem dopamiini sünaptilisse pilusse, sest ensüümi aktiivsus on selle alleeli puhul väiksem. Selletõttu on Met alleeli kandjate dopamiini tase prefrontaalses korteksis kõrgem (Weinshilbom, Otterness & Szumlanski, 1999; Lancaster, Linden & Heerey, 2012; Witte & Flöel, 2012).

COMT geeni seostatakse tihti otsustusprotsesside ja kõrgemate kognitiivsete funktsioonidega. Välja on pakutud, et COMT võib moduleerida dopamiiniga seotud otsustusprotsesse ja tasust-sõltuvat käitumist. Lancaster, Linden ja Heerey (2012) leidsid, et Met/Met genotüübiga iniviidid olid tundlikumad tasustamisele kui Val alleeli kandjad ning see korreleerus positiivselt ka ohu otsimise (ing k *risk seeking*) käitumisega. Samuti on leitud, et Met/Met genotüübiga inimestel on kognitiivsed protsessid tõhusamad kui Val/Val või Val/Met genotüübiga inimestel (Witte & Flöel, 2012). Witte ja Flöel (2012) toovad oma ülevaate artiklis välja leiud, mis viitavad sellele, et Met alleeli kandjad on ülesannete lahendamisel parema sooritusega, mis omakorda on seotud väiksema PFC aktivatsiooniga. Samas on leitud ka, et Val/Val homotsügotide sooritus on olnud parem otsustuse vastuvõtmise ülesannetes ning, et Val/Val homotsügotidel on aeglasem reaktsiooni aeg vastust nõudvates ülesannetes (Nolan, Bilder, Lachman & Volavka, 2004). Osad uuringud on leidnud ka, et Met alleeli kandjatel võivad olla paremad täidesaatvad funktsioonid ja parem sooritus töömälu ülesannetes kui Val alleeli kandjatel (Witte & Flöel, 2012; Soeiro-De-Souza, Stanford, Bio, Machado-Vieira & Moreno, 2013). Lancaster, Linden & Heerey (2012) leidsid oma uuringus, et Met/Met genotüübiga iniviidid näitasid välja adaptiivset impulsiivsust, kuna nad kohandasid oma ülesande sooritust selleks, et optimeerida tasu. Lisaks näitas farmakoloogiline uuring (Corvol et al, 2011), et kui Parkinsoni põdevatele inimestele anti COMT Val158Met farmakoloogilist inhibiitorit *entacapone*, siis selle efekt ilmnis ainult Val/Val homosügotsetel inimestel ehk nendel, kelle COMTi aktiivsus on suurem. Selline tulemus viitab võimalusele, et COMT Val158Met alleelid võivad dopamiini stimuleerimise efektide poolest erineda.

VMAT1 rs1390938

Vesikulaar monoamiini transporterid (ing *vesicular monoamine transporter*: VMAT) on seotud presünaptilise monoaminergilise neurotransmitterite pakkimisega. Kaks struktuuralselt seotud, kuid farmakoloogiliselt eristuvad VMATi on identifitseeritud ja neid kodeerivad eraldi geenid - VMAT1 (SLC18A1) ja VMAT2 (SLC18A2). VMAT1 on membraani proteiin, mis on sünaptilise vesiikuli osa ja selle roll on monoamiinide (nt dopamiin ja serotoniin)

TMSI EFEKTID PETUKÄITUMISELE

transportimine tsüstooli ja sünaptilise vesiikuli vahel (Caudle et al, 2007). VMAT1 leidub kolm genotüüpi A/A A/G ja G/G. A/A genotüübil on suurenenud monoamiini transport presünaptilistesse vesiikulitesse (Khalifa et al, 2012). Leitud on, et A homotsügootidel on vähenenud hemodünaamiline vastus mediaal prefrontaal korteksis negatiivse emotsionaalsusega sõnadele võrreldes G homotsügootidega (Lohoff et al, 2014). Selline tulemus viitab võimalusele, et A/A genotüübi hüperfunktsioon võib soodustada indiviide vähenenud kortikaalset vastust negatiivse stiimuli korral. Vaht, Kiive, Veidebaum ja Harro (2016) leidsid, et VMAT1 on seotud meeleolu, isiksuse ja alkoholi tarbimise tasemega üld populatsioonis. A homotsügootid raporteerisid madalamat maladaptiivset impulsiivsust, seisundi ja püsi ärevust, depressiivsust, neurootilisust ja olid vähem tõenäolisemalt diagnoositud afektiivse, ärevuse ja või alkoholi tarbimise häirega nooruses. Vaid G alleeli kandjad ja eriti G homotsügootid alustasid alkoholi tarbimist varajasemalt. Kuna VMAT1 geeni ei ole uuritud tavaliste kognitiivsete funktsioonide raamistikus, siis eelnevate tulemuste valguses võib hüpoteesida, et A/A genotüüp võib mängida rolli ka üldisema kognitiivse paindlikkuse osas. Selline hüpotees võiks anda ka A/A genotüübile eelise sellise keerulise kognitiivse funktsiooni juures nagu seda on valetamine.

Impulsiivsus

Impulsiivsusel on mitmeid funktsioone ning impulsiivsust saab jagada funktsionaalseks (adaptiivseks) ja düsfunktsionaalseks (maladaptiivseks) (Dickman, 1990). Adaptiivne impulsiivsus on võimekus ja valmisolek kiireks reageerimiseks erinevates olukordades. Maladaptiivne impulsiivsus on kalduvus mõtlematusele ning võimetust oma tegevust eesmärgipäraselt ja piisavalt planeerida (Paaver, 2007). Bari ja Robbins (2013) toovad oma ülevaateartiklis välja, et neuraalsel tasandil on impulsiivne käitumine sisuliselt düsfunktsionaalse kognitiivse pidurdusprotsessi ja tugeva impulsi koosmõju, mis on mõjutatud ka individuaalsetest ja situatsioonilistest muutujatest. Mitmed uuringud on välja toonud, et maladaptiivne impulsiivsus väljendub muuhulgas ka eneseregulatsiooni ja enesedistsipliini puudumises ning tugevas eelistuses kiire tasu järele (Maccallum, Blaszczyński, Ladouceur & Nower 2007; Bari & Robbins, 2013; Pärnaste, 2014).

Dopamiin arvatakse olevat oluline neurotransmitter, mis reguleerib impulsiivset käitumist (Forbes, Brown, Kimak, Ferrell, Manuck & Hariri, 2009; Buckholtz et al, 2010). Samuti on viiteid COMT Val158Met genotüübi rollile impulsiivse käitumise vahendamisel (Malloy-Diniz et al, 2013; Soeiro-De-Souza, Stanford, Bio, Machado-Vieira & Moreno, 2013). Soeiro-De-Souza et al (2013) uuringus leiti, et Met/Met genotüüp oli seotud kõrgema

TMSI EFEKTID PETUKÄITUMISELE

impulsiivsusega. Arvatakse, et Met alleel vähendab COMT ensüümi aktiivsust ning on seotud paranenud PFC kognitiivsete ja täidesaatvate funktsioonidega ning impulsiivse käitumise regulatsioonis (Benjamin, Osher, Kotler, Gritsenko, Nemanov, Belmaker & Ebstein, 2000).

Uurimisprobleem

Kuidas muutub isiku otsus anda tõlevastav või mitte tõlevastav vastus, kui mõjutada aju korduv transkraniaalse magnetstimulatsiooniga (rTMS) ning selle efekti sõltuvus COMT ja VMAT1 geenivariantidest.

Töö eesmärk

Käesolev magistritöö on jätku-uuring eelnevalt teostatud uuringutele (Karton & Bachmann, 2011; Karton, 2014; Karton, Palu, Jõks & Bachmann; 2014; Jõks, 2014; Palu, 2014). Üheks töö eesmärgiks on edasi arendada eelnevates uuringutes kasutatud katseplaani (Palu, 2014; Jõks, 2014).

Hüpoteesid

Hüpotees I: Vasakpoolse dorsolateraalse prefrontaalkorteksi (DLPFC) stimuleerimine korduva transkraniaalse magnetstimulatsiooniga (rTMS) režiimis 1 Hz suurendab spontaanset valetamise taset võrreldes *sham* režiimiga.

Hüpotees II: Parempoolse dorsolateraalse prefrontaalkorteksi (DLPFC) stimuleerimine korduva transkraniaalse magnetstimulatsiooniga (rTMS) režiimis 1 Hz vähendab spontaanse valetamise taset võrreldes *sham* režiimiga.

Hüpotees III: Met/Met genotüübiga inimesed saavad kõrgemaid adaptiivse impulsiivsuse skooore kui Val/Val või Val/Met genotüübiga inimesed.

Hüpotees IV: Met/Met genotüübiga inimesed on tundlikud negatiivse tagasiside suhtes ja parema mälu sooritusega ning seetõttu valivad ringide mängus strateegia, mis vähendab vahelejäämist ja optimeerib punktiskoori (keskmine vahelejäämistest arv ning keskmine või keskmisest kõrgem valetamise määr).

Hüpotees V: VMAT1 A/A genotüübiga inimestel on madalam keskmine vahelejäämistest protsent ning keskmisest kõrgem valetamise protsent kui G/G ja G/A genotüübiga inimestel.

MEETOD

Valim

TMSi katse valmi moodustasid 25 paremakäelist katseisikut (7 meest) vanuses 19-47 ($M=27.24$ $SD= 6.40$), neist andmeanalüüsi kaasati 22 (6 meest) vanuses 19-47 ($M=27.23$ $SD= 6.84$). Katseisikud olid täisealised ja normaalse või korrigeeritud nägemisega. Katseisikutel ei esinenud piiranguid TMSi kasutamise suhtes. Kõiki katses osalejaid informeeriti eelnevalt katse käigust ning TMSi kasutamisest ning võimalikest kõrvaltoimetest. Katseisikud allkirjastasid informeeritud nõusoleku lehed. Valim koostati mugavusvalimi meetodeid silmas pidades, katsesse kutsuti Tartu ja Tallinna ülikooli üliõpilaste meililistide, sotsiaalmeedia ning tutvuste kaudu. Katse oli Tartu Ülikooli Eetikakomitee poolt heaks kiidetud (loa number 244/M-26) ja vastas Helsingi Deklaratsiooni põhimõtetele.

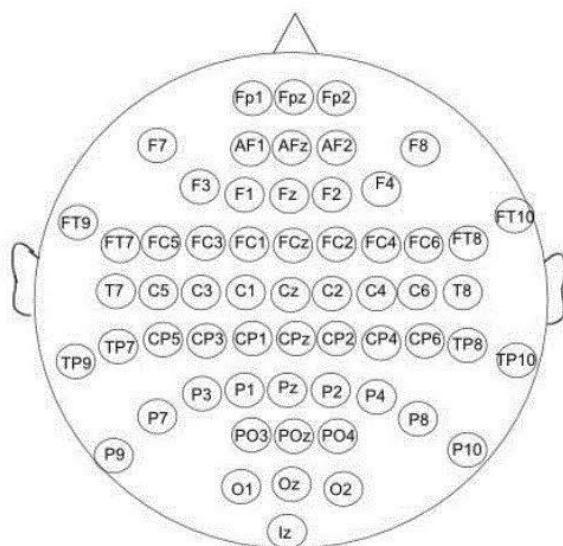
Eelkatse valim

Geeniandmete analüüsi kaasati suurema projekti raames teostatud eelnevate uuringute valimeid (edaspidi eelkatse valim), kus: analüüsiti COMTVa158Met ja VMAT1 geeniinfo; mängiti ringide mängu 240 kordust; ning täideti adaptiivse impulsiivsuse küsimustik. Eelkatse analüüsi ei kaasatud neid katseisikud, kes: oli ringide mängus teinud vähem kui 240 kordust; punasele ringile vastamise vea protsent oli üle 5% (katseisik vastas punase ringi siniseks); katseisikud, kes ei valetanud ringide mängus. Eelkatse valimis oli kokku 128 katseisikut (44 meest) vanuses 21 kuni 55 ($M=27.20$, $SD= 7.68$), neist geenianalüüsi kaasati 113 (41 meest) vanuses 20 kuni 55 ($M=26.57$, $SD= 6.73$).

Mõõtmisvahendid

TMS stimulatsiooniks kasutati neuronavigatsioonisüsteemi NBS (Navigated Brain Stimulation) Nexstim Ltd ning stimulatsiooni edastati kaheksakujulise TMS-pooliga. DLPFC stimuleerimise piirkonna määramiseks kasutati rahvusvahelist laiendatud 10-20 EEG (elektroentsefalogramm) süsteemi, mis on kujutletud joonisel 1. Vasak DLPFC stimuleeritav piirkond on tähistatud F3-ga ning parem DLPFC on tähistatud F4-ga (joonis 1). Arvuti monitor, millel mängiti ringide mängu, oli SUN CM751U (1024x768 pikslit) ja värskendussagedusega 100 Hz.

Joonis 1

10-20 EEG süsteem

Adaptiivse ja mitteadaptiivse impulsiivsuse küsimustik (*Adaptive and Maladaptive Impulsivity Scale: AMIS*). AMIS on nelja alaskaala ja 24 väitega küsimustik, mille alaskaaladeks on: Elamustejanu (*Excitement-Seeking*, Cronbach $\alpha = 0.80$); Kiire otsustamisstiil (*Fast Decision-Making*, Cronbach $\alpha = 0.71$); Pidurdamatus (*Disinhibition*, Cronbach $\alpha = 0.70$); Mõtlematus (*Thoughtlessness*, Cronbach $\alpha = 0.78$). Esimesed kaks alaskaalat moodustavad adaptiivse impulsiivsuse, viimased kaks maladaptiivse impulsiivsuse. Vastatakse 5-palli skaalal (1-väga vale; ...; 5-väga õige) (Havik et al, 2012; Pärnaste, 2014). AMIS küsimustik skooriti vastavalt juhendile ning leiti iga isiku küsimustike alaskooride tulemused.

Genotüpiseerimine

Katse käigus koguti süljeproovid kasutades SalivaGene Collection Module II (STRATEC Biomedical AG) kitte. Genoomi DNA eraldati süljest kasutades Qiagen QIAamp® DNA kitte (ing k *Blood Mini Kit*) (Qiagen, Hilden, Germany). Genotüpiseerimaks kahte polümorfismi, teostati reaajas polümeraasi ahelareaktsiooni. Selle teostamiseks kasutati TaqMan eel

TMSI EFEKTID PETUKÄITUMISELE

disainitud SNP genotüpiseerimise teste (Applied Biosystems; Foster City, CA, USA), mis sisaldasid praimerit ja fluorents sonde. VMAT1 rs1390938 jaoks kasutati testi C__8804621_1_ ja COMTV al158Met polümorfismi (rs4680) jaoks testi C__25746809_50. Genotüpiseerimise reaktsioonid teostati 10 milliliitri mahuga, kus oli ~25 ng DNAd. RT-PCR reaktsiooni komponendid ja lõplikud kontsentratsioonid olid järgnevad: 1:5 5 x *HOT FIREPol*® sondi *qPCR Mix Plus (ROX) (Solis BioDyne)* ja 1:20 80 x *Taq Man* praimeritsondi. Konteksti järjestused [VIC/FAM] olid järgnevad: VMAT1 rs1390938 – AGCAAACAGAACCCCGACCCGGGTA[A/G]TCTCTTCCTCCAAGAAACCTGTGCC; COMT Val158Met (rs4680) - CCAGCGGATGGTGGATTTTCGCTGGC[A/G]TGAAGGACAAGGTGTGCATGCCTGA. Reaktsioonid teostati Applied Biosystems ViiA™ 7 Real-Time PCR süsteemil. Võimenduse protseduurid sisaldasid algset denaturatsiooni sammu 95 °C juures 12. minuti jooksul ja 40 tsüklit 95 °C juures 15. sekundi jooksul ning 60 °C ühe minuti jooksul. Positiivseid ja negatiivseid kontrole lisati iga reaktsiooni plaadi juurde. Ebakõlasid ei esinenud. Genotüpiseerimine teostati pimedana fenotüüpiliste andmete osas. Genotüpiseerimise andmed on näha tabelis 1.

Tabel 1
Geenipolümorfismide sagedused

VMAT1	Polümorfism	Sagedus	Protsent
	G	66	58.4
	A	6	5.3
	A/G	41	36.3
	Kokku	113	100
COMT Val158Met	Met	39	34.5
	Val	21	18.6
	Met/Val	53	46.9
	Kokku	113	100

Ringide mäng

Katse käitumuslik osa oli nn 'ringide mängu' mängimine. Ringide mängus ilmusid juhuslikus järjekorras punased ja sinised ringid. Enne ringide esitamist näidati fiksaatsiooni risti esitusajaga 1000 – 1500 ms eesmärgiga vältida katseisikutele stiimuli esitamishetkel tekkivat muutumatut ajalist ootust. Ringi läbimõõduks oli 26 millimeetrit (katseisiku kaugus ekraanist umbes 90 cm) ning ring ilmus ekraanile 100 millisekundiks ning ringi kadumisest vastamise võimaluseni oli 400 millisekundit. Vastamise viivitus oli sisse programmeeritud, kuna ringide mäng on tehtud koos EEGga kasutamiseks. Ekraani paremas ülemises nurgas oli katseisikutele

TMSI EFEKTID PETUKÄITUMISELE

terve katse vältel näha nende punktisumma ja mängitud korduste arv. Katseisikud pidid vastama millist värvi ring oli ja vastamiseks kasutati parema käe kahte sõrme: punase vastamiseks pidi iga kord vajutama paremat nooleklahvi ning sinise vastamiseks pidi vajutama vasakut nooleklahvi. Vastates „punane ring“ võis saada ühe punkti, kuid vastates „sinine ring“ punkte ei antud. Punktide kogumiseks oli katseisikul võimalus valetada ning vastata sinise ringi ilmumisel, et tegu oli punase ringiga. Nooleklahvidele oli kleebitud sinise ja punase ringi kujutised. Ringide mängu eesmärgiks oli katseisikul koguda võimalikult palju punkte. Katseisikud said ise valida, millal ja kui palju nad soovisid valetada. Kokku esitati ühe bloki jooksul juhuslikus järjekorras 120 ringi, 60 neist olid punast värvi ning 60 olid sinist värvi. Ringide mängu programmeeriti ka juhuslikult paigutatud kontrollid. Mängus esitatavatest ringidest kontrolliti 20 ringi, nendest 10 sinist ringi ning 10 punast ringi. Juhuslikule kontrollile valetamisega vahele jäämisel ilmus punane tekst: „Kontroll! Vahele jäid!“ ning võeti katseisiku kogutud punktidest 5 punkti maha. Seda loeti negatiivseks tagasisideks. Juhusliku kontrollile õige vastuse esitamise tuvastamisel ilmus roheline tekst: „Kontroll! Õige vastus!“, mida loeti positiivseks tagasisideks.

Katse käik

Kõik katsed viidi läbi Tallinnas TÜ õigusteaduskonna kognitiivse psühholoogia laboris. Katseisik osales katses kolmel korral. Esimesel korral andis katseisik informeeritud nõusoleku, süljeproovi ning tutvustati TMS-i aparatuuri ja katse käiku. Samuti oli esimesel korral vaja läbi mängida ringide mängu kaks korda (240 kordust). Katse alguses pandi katseisik arvuti taha istuma ning katseisikule anti paberilehel läbilugemiseks mängu instruksioon (lisa 1), millele järgnes eksperimentaatori küsimus „palun seleta mulle, kuidas ringide mängu mängitakse“. Vajadusel selgitati täiendavalt katseisikule mängu reegleid.

Käitumuslik katse algas stimuleeritava ajupiirkonna leidmisega. Stimuleeritav ajupiirkond lokaliseeriti rahvusvahelise laiendatud 10-20 süsteemi põhimõttel, mis on standardiseeritud EEG elektrodide asetus (Beam, Borckardt, Reeves & George, 2009; Rotenberg, Horvath, & Pascual-Leone (Eds.), 2014, lk 11). 10-20 süsteem korreleerub väliste kolju lokalisatsioonide all asetsevate kortikaalsete piirkondadega. See süsteem võtab arvesse katseisiku kolju suurust jälgides põhilisi anatoomilisi orientiire. Katseisikule asetati pähe elektroodmüts (joonis1) ning mõõdeti katseisiku pikkus nasionist inioni ning arvutati pea keskpunkt. Elektroodmütsi viies elektrood pidi kattuma mõõdetud pea keskkohaga. Keskkoha leidmisel loendati elektrood mütsi ninioni poolt keskkohalt kolmas elektrood ning sellest kolmas kas vasakule või

TMSI EFEKTID PETUKÄITUMISELE

paremale, mis vastas elektroodmütsil F3 või F4 lokalisatsiooniga. Beam, Borckardt, Reeves ja George (2009) on leidnud, et antud meetod on piisavalt usaldusväärne määramaks DLPFC piirkond rTMS stimulatsiooni jaoks. Stimuleeritava koha leidmisel see märgistati ning katseisikult eemaldati elektroodmüts. Katsed toimusid hämaras toas, kus katseisikud istusid ekraanist umbes 90 cm kaugusel.

Käesolevas katses kasutati rTMS *off-line* katseparadigmat. *Off-line* katseskeemi eelduseks on leiud, et rTMSi stimulatsiooni mõju kestab peale stimulatsiooni edasi (Robertson, Theoret & Pascual-Leone, 2003; Thut & Pascual-Leone 2010). Üldiselt on aktsepteeritud, et TMSi efekt kestab umbes poole stimulatsiooni ajast (Rossi, Hallett, Rossini, Pascual-Leone & Safety of TMS Consensus Group, 2009). Ehk käesolevas katses kestis stimulatsiooni efekt umbes kolm minutit peale rTMSiga stimuleerimise lõppu. Mida kõrgem on TMSi stimulatsiooni intensiivsuse määr, seda rohkem avaldub mõju stimuleeritava piirkonna neuraalses tegevuses (Kähkönen, Komssi, Wilenius & Ilmoniemi, 2005). Käesolevas töös kasutati fikseeritud rTMSi stimulatsiooni määra 40% maksimaalsest stimulaatori väljundist (ing k *maximum stimulator output*: MSO), kuna eelmistes katsetes selgunud, et 40% on inimeste keskmine motoorne lävi.

Käitumuslik katse toimus kahes etapis: ühes osas stimuleeriti ajukoort TMSiga. *Sham* tingimuses imiteeriti TMSi stimulatsiooni. Enne stimulatsiooni/*sham*i anti katseisikutele kõrvaklapid, millest kostus valge müra TMS-tingimuses ning *sham* tingimuses lisaks valgele mürale kostusid ka TMS-i stimulatsiooni imiteerivad klõpsud. TMS-tingimuse korral stimuleeriti katseisikut 6 minuti jooksul (360 stiimulit, 1 sekundilise intervalliga) 1 Hz sagedusel. Katseisikul stimuleeriti ühel katsekorral üht ajupoolkera. rTMS stimulatsiooni ja *sham* tingimuse vahel oli 30 minuti pikkune paus selleks, et vältida ülekande efekti. Olenevalt tingimuste läbimise katseskeemist (TMS+*sham* või *sham*+TMS) stimuleeriti katseisikute DLPFC-d rTMSiga või esitati imitatsioon. Sellele järgnes katse käitumuslik osa, kus katseisik mängis ringide mängu (120 kordust). Ringide mängu lõppemisel kordus eelnev TMS stimulatsioon või *sham* ning ringide mängu mängimine (120 korda). Kokku esimeses osas stimuleeriti ajukoort TMS-iga 2x360 korda ehk 12 minutit stimulatsiooni) või esitati imitatsioon samades mõõtmetes ning mängiti läbi ringide mängu 240 kordust. Pärast esimese stimulatsiooni või imiteerimist ning ringide mängu mängimist oli katseisikul 30 minutit paus. Kahe tingimuse vahel olev paus oli vajalik selleks, et TMSi ülekande efekti võimalust minimaliseerida. Pärast vahetus katsetingimus (TMS või *sham*), kuid ajupoolkera jäi samaks. Nii stimuleerimise kui ka mängu mängimise ajal seisis eksperimentaator katseisiku selja taga

TMSI EFEKTID PETUKÄITUMISELE

ning hoidis TMSi pooli stimuleeritaval ajupiirkonnal. Teisel katsekorrall stimuleeriti teist ajupoolkera ning ka katseskeem oli vastupidine. Ringide mängu läbimängimine (120 kordust) võttis katseisikutel aega keskmiselt 3-5 minutit.

Katsed viidi läbi Tallinnas TÜ kognitiivse psühholoogia laboris. Katse kordade kohta täideti katseprotokollid, kuhu märgiti katse algus- ja lõppaeg, TMS-pooli alg- ja lõpptemperatuur ning iga individuaalsete katsete detailid. Iga katse korra lõppemisel viidi katseisikutega läbi lühiintervjuu, et saada tagasisidet katse kohta. Katseisiku käest küsiti kogetud kõrvaltoimete, mängus kasutatud strateegiate ning stimulatsiooni tajutud erinevuste kohta. Enamus katseisikuid tundis erinevust TMS ja *sham* tingimustes ning kui nad küsisid põhjendust vastas eksperimentaator, et katsekorrad olid sama tugevad, kuid kasutati erinevad TMS režiime.

TULEMUSED

Varasemalt on leitud, et vasaku poolkera DLPFC stimuleerimine rTMSiga režiimis 1 Hz, on kaasa toonud valetamise tõusu (Karton & Bachmann, 2011). Soovisime korrata seda tulemust ja seega eeldasime, et vasakpoolse DLPFC stimuleerimine rTMS režiimis 1 Hz suurendab spontaanset valetamise taset (valetamise protsenti ringide mängus) võrreldes *sham* režiimiga. Samuti soovisime korrata tulemust, et kui paremat poolkera DLPFCd stimuleerida rTMSiga režiimis 1 Hz, toob see kaasa valetamise (protsendi) suhtelist vähenemist võrreldes *sham* tingimusega (Karton, Palu, Jöks & Bachmann; 2014). Ringide mängu TMS katses oli *sham* tingimuses keskmine valetamise protsent 58.20 ($SD=16.43$). TMS tingimuse keskmine valetamise protsent oli 58.88 ($SD=17.84$). Nende keskmiste erinevusi analüüsisime korduvmõõtmiste ANOVA-ga järgmiste katseisiku siseste faktoritega: 2 (poolkera: vasak ja parem)* 2 (stimulatsioon: TMS ja *sham*) ja katseisikute vahelise faktoriga TMS järjekord. Sõltuvaks muutujaks oli siniste ringide punaseks valetamise protsent. Analüüs näitas, et põhiefektid ja interaktsioonid ei olnud statistiliselt olulised ($p>.13$). Seega ei õnnestunud varasemate tulemuse kordamine suurema valimiga käesolevas eksperimendis. Ehk vasaku DLPFC stimuleerimine rTMSiga ei tõstnud valetamise määra ning parema poolkera DLPFC stimuleerimine rTMSiga ei vähendanud valetamise määra võrreldes *sham* tingimusega. TMS stimuleerimise järjekord ei mõjutanud samuti valetamise määra.

TMSI EFEKTID PETUKÄITUMISELE

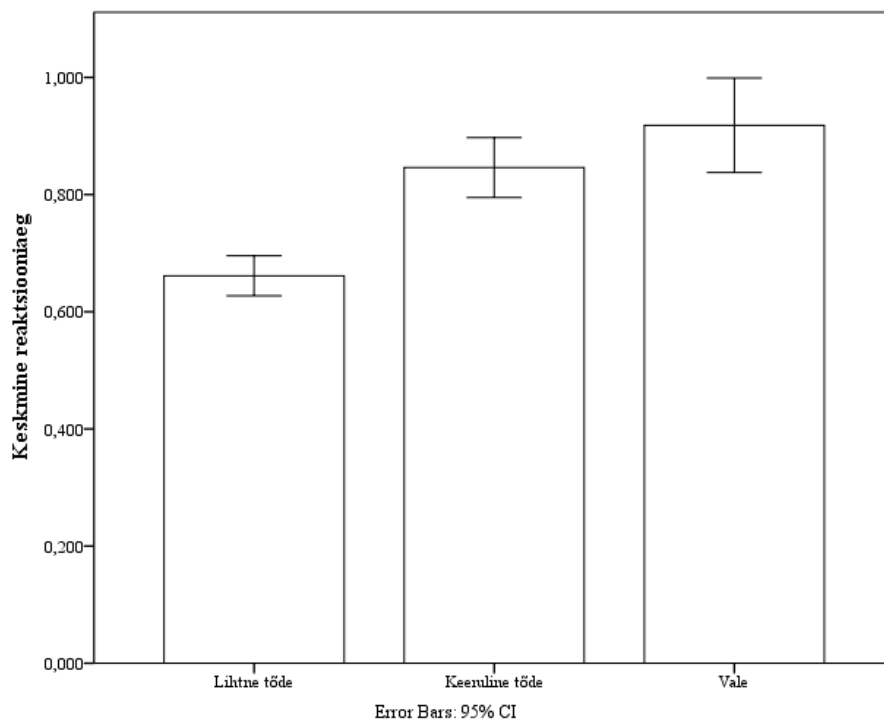
Veel on leitud DLPFC aktiivsuse seost kolme erineva täidesaatva kontrolli aspektiga- töömälu, pidurduse kontroll ja ülesandes ümber lülitumine (Christ, Van Essen, Watson, Brubaker & McDermott, 2009). Näiteks Stroopi testis kajastub pidurduse kontroll inkongruentsete õigete vastuste reaktsiooni ajas (Ila & Polich, 1999). Seega uurisime keskmiseid valetamise reaktsiooniaegu ja nende reaktsiooniaegade sõltuvust TMS või *sham* tingimusest ning sellest, millist poolkera stimuleeriti. Keskmisi reaktsiooniaegu võrdlesime korduvmõõtmise ANOVA meetodiga katseisiku siseste faktoritega 2 (poolkera: vasak ja parem)* 2 (stimulatsioon: TMS ja *sham*) ja katseisiku vahelise faktoriga TMS järjekord. Sõltuvaks muutujaks oli sinine vastas punaseks tingimuse reaktsiooniaeg. Tulemustest selgus, et *sham* ja TMS tingimuste reaktsiooniaegade vahel ei olnud statistiliselt olulisel määral erinevusi $F(1, 21)=.51, p<.51$, samuti ei erinenud vasaku ja parema poolkera reaktsiooni ajad $F(1, 21)=.25, p<.62$.

Eelkatses, ehk ilma TMSi ja *sham*ita ringide mängu katses, uurisime kõigepealt, kas valetamise reaktsiooniaeg erineb kahte tüüpi tõerääkimise reaktsiooniaegadest. Valetamise keskmine reaktsiooniaeg oli .92 sek ($SD=.43$), lihtsa tõerääkimise keskmine reaktsiooniaeg oli .66 sek ($SD=.18$), keerulisema tõerääkimise reaktsiooniaeg oli .85 sek ($SD=.27$) (joonis 2). Võrdlesime neid keskmisi reaktsiooniaegu *paired samples t-test*iga. Selgus, et keerulise tõe ja lihtsa tõe keskmised reaktsiooniajad erinesid statistiliselt olulisel määral ($M= .18, SD= .18$); $t(112)= 11.15, p< .001$. Valetamise ja lihtsa tõe keskmised reaktsiooniajad erinesid statistiliselt olulisel määral ($M= .26, SD= .35$); $t(112)=7.73, p<.001$. Keerulise tõe ja valetamise keskmised reaktsiooniajad erinesid statistiliselt olulisel määral ($M= .07, SD= .35$); $t(112)=2.21, p= .29$.

TMSI EFEKTID PETUKÄITUMISELE

Joonis 2

Keskmine reaktsiooniaeg vastamise tingimuste vahel



Töö üheks eesmärgiks oli uurida ka geenipolümorfismide COMT Met158Val ja VMAT1 seoseid petukäitumisega. Välja on pakutud, et COMT võib moduleerida dopamiiniga seotud otsustusprotsesse ja tasust-sõltuvat käitumist ning on leitud, et Met/Met genotüübiga invidiidid olid tundlikumad tasustamisele kui Val alleeli kandjad ning see korreleerus positiivselt ka ohu otsimise käitumisega, ehk Met/Met genotüübiga invidiidid kohandasid oma ülesande sooritust selleks, et optimeerida tasu (Lancaster, Linden & Heerey, 2012). Sellest lähtuvalt püstitasime hüpoteesi, et Met/Met genotüübiga invidiididel on kõrgem valetamise määr jäävad ringide mängus vähem kontrollile vahele kui Val/Met või Val/Val genotüübiga invidiidid. Neid keskmisi võrdlesime ringide mängu eelkatses valimis. Ringide mängu eelkatses oli keskmine valetamise protsent 42.35 ($SD=19.34$). Met/Met genotüübiga grupis oli 39 inimest, nende keskmine valetamise protsent oli 43.44 ($SD=20.04$), Val/Val genotüübi grupis oli 21, nende keskmine valetamise protsent oli 37.54 ($SD=20.54$), Val/Met genotüübi grupis oli 53 inimest, nende keskmine valetamise protsent oli 45.24 ($SD=19.01$). Keskmiste võrdlemiseks viisime läbi *Multivariate ANOVA* kus sõltumatuks muutujaks oli COMTVal58Met ja sõltuvateks muutujateks olid kontrollile vahele jäämise protsent ja valetamise määra protsent. Analüüsist selgus, et Met/Met, Val/Val ja Val/Met genotüüpide vahel ei ilmnenu statistiliselt olulist negatiivse tagasiside protsendi erinevust ja valetamise määra $F(2,84) < .72, p > .49$).

TMSI EFEKTID PETUKÄITUMISELE

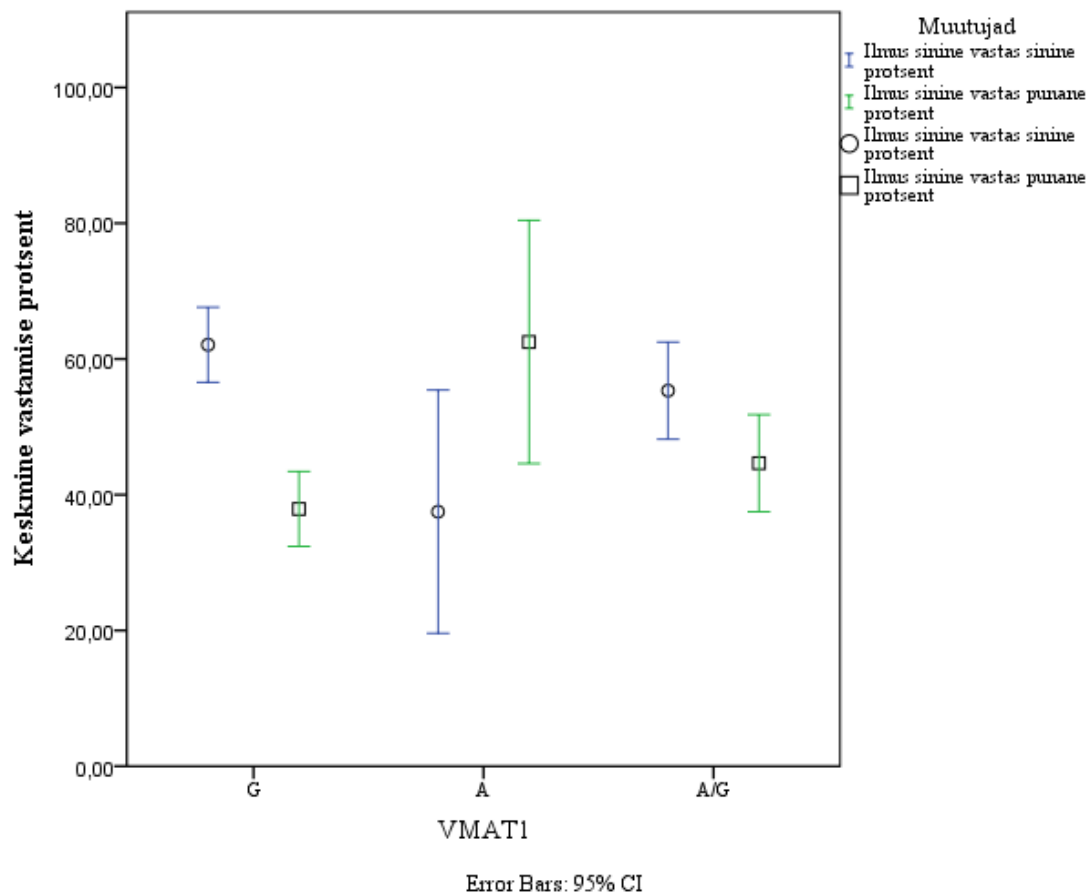
Kuna on leitud, et VMAT1 A/A genotüübiga inimestel on suurem dopamiini transporteri aktiivsus, siis hüpoteesime, et see võiks kajastuda ka kõrgemas kognitiivses paindlikkuses. Sellest tulenevalt püstitasime hüpoteesi, et VMAT1 A/A genotüübiga inimestel on madalam keskmine vahelejäämisteprotsent ning keskmisest kõrgem valetamise protsent kui G/G ja G/A genotüübiga inimestel. Selleks viisime läbi *Multivariate ANOVA* valetamise protsendi, lihtsa tõe protsendi, negatiivse tagasiside protsendi ja keerulisema tõe protsendi tingimustega. Selgus, et VMAT1 oli statistiliselt oluline $F(6,158)=2.78, p=.013$ ning statistiliselt olulisuse piiri lähedal oli ka VMAT1 ja COMTVal158Met interaktsioon $F(6,158)=1.52, p=.055$. Keeruline tõde ja valetamine omasid statistiliselt olulisi seoseid VMAT1ga $F(2,80)=5.00, p=.009$.

Keerulise tõe ja valetamise protsendid VMAT1 polümorfismide lõikes on näha joonisel 4. Selleks, et teada saada millised VMAT1 komponendid omavad olulisi seoseid, viisime läbi Tukey HSD *post hoc* testi. Selgus, et valetamise tingimuses eristusid olulisel määral A ja G genotüübid ($p=.039$), kuid mitte A/G ($p>.189$). Keerulise tõe korral samuti eristusid A ja G genotüübid ($p=.039$), kuid mitte A/G ($p>.189$). Viies hüpotees leidis osalist kinnitust, selgus, et A/A genotüübiga indiviididel oli suurem valetamise protsent võrreldes G/G ja A/G genotüüpidega, kuid negatiivse tagasiside protsendi juures olulisi seoseid ei olnud.

TMSI EFEKTID PETUKÄITUMISELE

Joonis 3

Keskmine vastamise protsent VMAT1 polümorfismi puhul



Arvatakse, et Met alleel vähendab COMT ensüümi aktiivsust ning on seotud paranenud PFC kognitiivsete ja täidesaatvate funktsioonidega ning impulsiivse käitumise regulatsiooniga (Benjamin, Osher, Kotler, Gritsenko, Nemanov, Belmaker & Ebstein, 2000). Täpsemalt on leitud, et Met/Met genotüübiga indiviidide sooritus viitab kõrgemale adaptiivsele impulsiivsusele (Lancaster, Linden & Heerey, 2012). Nendest leidudest lähtudes püstitasime hüpoteesi, et Met/Met genotüübiga indiviidid saavad kõrgemaid adaptiivse impulsiivsuse skoorid kui Val/Val ja Val/Met genotüübiga indiviidid. Keskmised adaptiivse impulsiivsuse skoorid nendel genotüüpidel (eelkatse valimis) olid Met/Met 39.39 ($SD=7.90$), Val/Val 36.71 ($SD=9.00$) ja Val/Met 39.32 ($SD=8.22$). Nende keskmiste võrdlemiseks viisime läbi *Multivariate ANOVA*, kus adaptiivse impulsiivsuse skoorid (AMIS: kiire otsustamise, elamustejanu ning üldine adaptiivse impulsiivsuse skoor) olid sõltuvad tunnused ning COMTVal158Met genotüüp olid sõltumatu tunnus. *Multivariate ANOVA* tulemusest selgus, et statistiliselt olulisi erinevusi ei ilmnunud $F(2,106) < 1.08$, $p > .34$.

TMSI EFEKTID PETUKÄITUMISELE

Uurisime ka AMIS alaskaalade seoseid valetamise ja reaktsiooniaegadega. Selleks viisime läbi *Pearsoni* korrelatsioon analüüsi. AMIS impulsiivsuse skaala skoorid ei korreleerunud valetamise protsendiga ($r < -.16, p > .15$). AMIS adaptiivse impulsiivsuse alaskaala kiire otsustus oli negatiivselt seotud lihtsa tõe rääkimise (ilmus punane vastas punane) reaktsiooniajaga ($r = -.22, p = .02$). Kõrgemad skoorid kiire otsuse skaalal olid seotud madalama lihtsa tõe reaktsiooniajaga. Ülejäänud AMIS impulsiivsuse alaskaalad (mõtlematus, pidurdamatus ja elamuste janu) ei korreleerunud reaktsiooniaegadega ($r < -.16, p > .23$).

Malloy-Diniz et al. (2013) uurisid COMT Val158Met genotüüpide seoseid erinevate impulsiivsuse tahkudega ning leidsid, et Val/Val homotsügootide sooritus oli parem otsustuse vastuvõtmise ülesannetes ning veel on leitud, et Val/Val homotsügootidel oli aeglasem reaktsiooni aeg (Nolan, Bilder, Lachman & Volavka, 2004). Kuna impulsiivsus võib kajastuda ka reaktsiooniaegades, siis vaatlesime COMT Val158Met geenipolümorfismide keskmiseid reaktsiooniaegu. Val/Val keskmine valetamise reaktsiooniaeg oli .89 sekundit ($SD = .41$), lihtsa tõe rääkimise keskmine reaktsiooniaeg oli .67 sekundit ($SD = .17$) ja keerulisema tõe rääkimise .83 sekundit ($SD = .28$). Val/Met keskmine valetamise reaktsiooniaeg oli .96 sekundit ($SD = .43$), lihtsa tõe rääkimise .66 sek ($SD = .18$) ja keerulisema tõe rääkimise .87 sek ($SD = .27$) ja Met/Met keskmine valetamise reaktsiooniaeg oli .88 sek ($SD = .45$), lihtsa tõe rääkimise .67 sek ($SD = .20$) ja keerulisema tõe rääkimise .82 ($SD = .28$). Polümorfismide vaheliste erinevuste uurimiseks viisime läbi *Multivariate ANOVA* valetamise reaktsiooniaja, lihtsa tõe reaktsiooniaja ja keerulisema tõe reaktsiooniaja tingimustega. Selgus, et Val/Val, Val/Met ja Met/Met indiviidid ei eristunud reaktsiooniaegade poolest $F(6,218) = .476, p = .826$

ARUTELU

Käesoleva magistritöö eesmärgiks oli korrata eelnevate uuringute poolt leitud TMSi mõju valetamise käitumisele (Karton & Bachmann, 2011; Jõks, 2014; Palu, 2014). Uudse panusena uurisime kuidas valetamine sõltub dopamiini reguleerivast geeni polümorfismist COMT Val158Met ja VMAT1.

Karton, Palu, Jõks ja Bachmann (2014) leidsid, et vasakpoolse DLPFC rTMSiga stimuleerimine režiimis 1 Hz suurendab spontaanset valetamise taset. Selle tulemuse põhjal

TMSI EFEKTID PETUKÄITUMISELE

tõstatasime hüpoteesi, et vasakpoolse DLPFC stimuleerimine rTMS režiimis 1 Hz suurendab spontaanset valetamise taset (valetamise protsenti ringide mängus) võrreldes *sham* režiimiga. Andmete analüüsis ei ilmnenud statistiliselt olulist erinevust TMS ja *sham* režiimide mõjude vahel valetamise protsendile ning seega esimene hüpotees ei leidnud kinnitust. Taoline tulemus leiti ka kahes seminaritöös (Jöks, 2014; Palu, 2014), kus TMSi ja *sham* režiimi vahel ei leitud olulist erinevust.

Veel soovisime korrata tulemust, mille Kartoni & Bachmann (2011) leidsid. Nimelt kui paremat DLPFCd stimuleerida rTMSiga režiimis 1Hz, toob see kaasa valetamise (protsendi) suhtelist vähenemist võrreldes *sham* tingimusega. Käesoleva katse andmete analüüsis ei ilmnenud statistiliselt olulist erinevust TMS ja *sham* režiimide mõjude vahel valetamise protsendile ning seega teine hüpotees ei leidnud kinnitust. Sarnased tulemused saadi ka eelpool nimetatud seminaritööde raames (Jöks, 2014; Palu, 2014), kus pidurdati rTMSi abil nii vasakut kui ka paremat DLPFC-d, et uurida võimalikku valetamise määra muutumist. Meie poolt läbiviidud TMSi katsed ei kinnitanud uurimuse alguses püstitatud hüpoteese TMSi mõju kohta. Üheks põhjuseks võib olla, et käesoleva magistr töö uurimisprobleem ja uuringu konseptsioon toetusid Kartoni ja Bachmanni (2011) leidudele ja lähtusid nendest, kuid katseplaani erines Kartoni ja Bachmanni (2011) poolt kasutatud katseplaanist. Antud uuringu katseplaani oli edasiarendus Jöks (2014) ja Palu (2014) uuringute katseplaanidele. Kuna praegune uuring kordas Jöks (2014) ja Palu (2014) uuringute tulemusi, kasutades paljuski samu meetodeid, siis võib eeldada, et katseplaani erinevuse tõttu ei ilmnenud kõigis kolmes originaal katse edasiarenduses TMSi efekte valetamisele. Järgnevate uuringute puhul on oluline tagasi minna algse katseplaani juurde (Kartoni & Bachmann, 2011) ning proovida seda korrata või teist moodi edasi arendada. Näiteks Kartoni ja Bachmanni (2011) katses stimuleeriti TMSiga 31 sekundit kauem, kui meie katses. Teoreetiliselt võiks ka selline väike muutus stimuleerimise ajas mõjutada rTMSi efekti avaldumist, kuna rTMSi efekt kestab umbes poole stimulatsiooni ajast. Kuna käesolevas mängus oli TMS stimulatsiooni kestuseks 6 minutit ning katseisikud mängisid ringide mängu keskmiselt 3-5 minutit. See tähendab, et teoreetiliselt on võimalus, et TMSi efekt lõppes poole ringide mängu mängimise ajal. Mitmed uurimused toovad soovitatava rTMSi stimulatsiooni kestuseks 1 Hz režiimis 15-30 minutit (Rotenberg, Horvath, & Pascual-Leone (Eds.), 2014, lk 135) ning on leitud, et 1 Hz rTMS stimulatsioon kuni 30 minutit on ohutu (Rossi, Hallett, Rossini, Pascual-Leone & Safety of TMS Consensus Group, 2009). Stimulatsiooni pikendamine võib pakkuda

TMSI EFEKTID PETUKÄITUMISELE

lahendust TMSi efekti registreerimisele, kuid see toob oma metodoloogilised kitsaskohad, näiteks pooli ülekuumenemine ning katseisikute ebameeldivuse tunne.

Antud uuringus võtsime vaatluse alla dopaminergilise süsteemi kaks geenipolümorfismi – COMTVal158Met ja VMAT1. Mitmed uuringud on leidnud seoseid dopaminergilise süsteemi ja kõrgemate kognitiivsete protsesside vahel (Seamans & Yang, 2004; Cools & D'Esposito, 2011; Lancaster, Linden & Heerey, 2012). Teoreetiliselt võiks suurema kognitiivse kontrolliga seotud geenivariandid olla seotud ka sagedasema valetamisega, sest selliste geenivariantidega inimesed võiksid suuta paremini tõde maha suruda ehk rakendada efektiivset kognitiivset kontrolli (Spence et al, 2004; Takahashi, et al, 2012). Sellest lähtuvalt püstitasime neljanda hüpoteesi, et Met/Met genotüübiga indiviididel on kõrgem valetamise määr jäävad ringide mängus vähem kontrollile vahele kui Val/Met või Val/Val genotüübiga indiviidid. Tulemusest selgus, et Met/Met, Val/Val ja Val/Met genotüüpide vahel ei ilmnenud statistiliselt olulist erinevust negatiivse tagasiside protsendi, valetamise määra ja COMTVal158Met genotüüpide vahel. Võib spekuloida, et efekti mitte ilmumine ei tähenda suhte puudumist. Kuna on leitud, et COMT geeni regulatsioon on dünaamiline ning ka keskkonnast sõltuv (Witte & Föel, 2012), siis on teoreetiliselt põhjendatud TMSi efektide sõltuvuse edasine uurimine COMT geenist. Witte ja Föel (2012) soovitasid oma ülevaate uuringus COMT geenianalüüsi uurimisel kaasata geeni interaktsioonid ning bioloogilise soo. Käesolevas uuringus kumbki nendest faktoritest ei olnud statistiliselt olulise tähtsusega, kuid tulemuste puudumine võib olla põhjustatud ka väikesest valimist. Edasise uurimise suunal on oluline esiteks täiustada TMSi katse plaani, laiendada valetamise situatsioonide uurimist, aga ka laiendada COMT geeni valimit ning võimalusel kaasata ka teisi seotud gene, näiteks VMAT1.

Võtsime vaatluse alla VMAT1 geeni seosed ringide mängule vastamisega. Ilmnesid statistiliselt olulised erinevused keerulise tõe protsendi ja valetamise protsendi vahel. Selgus, et valetamise tingimuses eristusid olulisel määral A ja G genotüübid, kuid mitte A/G. Keerulise tõe korral samuti eristusid A ja G genotüübid, kuid mitte A/G. Üks põhjuseid taolise tulemuse saamiseks võib olla A geenipolümorfismi väike arv valimis ning suur variatiivsus vastamisel (joonis 4). Nimelt oli kogu genotüübi valimis kuus indiviidi, kellel oli VMAT1 genotüüp A. Võrreldes teiste genotüüpidega G ja A/G, siis seda oli proportsionaalselt palju vähem. Seetõttu ei saa hetkel neid tulemusi kindlalt omaks võtta, kuna tulemuste tõlgendamine eeldab proportsionaalsemat valimit.

TMSI EFEKTID PETUKÄITUMISELE

Uurisime ka COMTVa158Met genotüübi rolli impulsiivse käitumise vahendamisel, kuna eelnevad uuringud on leinud viiteid seose olemasolule (Malloy-Diniz et al, 2013; Soeiro-De-Souza, Stanford, Bio, Machado-Vieira & Moreno, 2013). Arvatakse, et Met alleel vähendab COMT ensüümi aktiivsust ning on seotud paranenud PFC kognitiivsete ja täidesaatvate funktsioonidega ning on oluline impulsiivse käitumise regulatsioonis (Benjamin, Osher, Kotler, Gritsenko, Nemanov, Belmaker & Ebstein, 2000) ning on leitud, et Met/Met genotüübiga indiviidide sooritus viitab kõrgemale adaptiivsele impulsiivsusele (Lancaster, Linden & Heerey, 2012). Nendest leidudest lähtudes püstitasime kolmanda hüpoteesi, et Met/Met genotüübiga indiviidid saavad kõrgemaid adaptiivse impulsiivsuse skooore kui Val/Val ja Val/Met genotüübiga indiviidid. Käesoleva uuringu tulemusest selgus, et statistiliselt olulisi erinevusi COMTVa158Met genotüüpide ja impulsiivsuse skooride vahel ei ilmnunud. Üks võimalik seose mitte leidmise põhjendus võib olla, et käesolevas uuringus kasutati teistsugust impulsiivsuse mõõdikut kui eelnevates sellelaadsetes uuringutes. Soeiro-De-Souza, Stanford, Bio, Machado-Vieira ja Moreno (2013) kasutasid BIS-11 testi (*The Barratt Impulsiveness Scale*) ning Malloy-Diniz et al, (2013) kasutasid tähelepanu mõõtvahendit (*Continuous Performance Task*) ja päris elu simuleerivat otsuse vastuvõtmise testi (*Iowa Gambling Task*). Meie kasutasime Adaptiivse ja mitteadaptiivse impulsiivsuse küsimustikku AMIS (*Adaptive and Maladaptive Impulsivity Scale*), mille alaskaaladeks olid: elamustejanu, kiire otsustamise stiil, pidurdamatus ja mõtlematus. Esimesed kaks alaskaalat moodustasid adaptiivse impulsiivsuse, viimased kaks maladaptiivse impulsiivsuse. Oletada võib, et COMT ensüüm reguleerib spetsiifilisemat (või üldisemat) impulsiivsuse osa, mille efektid võivad kajastuda osades mõõdikutes ning mitte teistes. Võib spekuloida, et COMTi geen võib olla mediaator impulsiivsuse või impulsiivsusega seonduva isiksuse joonte juures. Seda viimast hüpoteesi toetab Benjamin, Osher, Kotler, Gritsenko, Nemanov, Belmaker ja Ebsteini (2000) leid, mis näitas, et COMT geen mängib rolli vahendades 5-HTTLPR ja DRD4 geenide mõjus isiksuse joontele.

Leitud on DLPFC aktiivsuse seost kolme erineva täidesaatva kontrolli aspektiga- töömälu, pidurduse kontroll ja ülesandes ümber lülitumine (Christ, Van Essen, Watson, Brubaker & McDermott, 2009). Näiteks Stroopi testis kajastub pidurduse kontroll inkongruentsete õigete vastuste reaktsiooni ajas (Ila & Polich, 1999). Kuna impulsiivsus võib avalduda ka reaktsiooniasjas, siis vaatlesime ka reaktsiooniasjade seoseid ringide mängus vastamisega. Selgus, et keerulise tõe, lihtsa tõe ja valetamise keskmised reaktsiooniajad erinesid statistiliselt

TMSI EFEKTID PETUKÄITUMISELE

olulisel määral See tähendab seda, et keeruline tõde ja vale olid reaktsiooniaegade poolest sarnasemad kui keeruline tõde ja lihtne tõde. Keerulise ja lihtsama tõe eristamine on väga huvitav mõte, kuna mitmed uurijad on seisukohal, et valetamine on alati keerulisem toiming kui tõe rääkimine ning seetõttu on ka valetamise reaktsiooniajad pikemad kui tõe rääkimisel (DePaulo, Lindsay, Malone, Muhlenbruck, Charlton & Cooper, 2003; Verschuere & De Houwer, 2011). Antud tulemus on huvitav, kuid sellesse tuleb suhtuda ettevaatlikult, kuna käesolevas töös ei mõõdetud reaktsiooniaegu piisava täpsusega. Nimelt kasutati ringide mängu versiooni, milles mõõdeti reaktsiooniaega 400 ms viivitusega, mis tähendab, et alla 400 ms olevaid reaktsiooniaegu ei registreeritud. Seega tuleb suhtuda käesolevas töös reaktsiooniaegade seonduvate tulemustesse kui soovitusesse, mida võiks edasi põhjalikumalt uurida. Arvatavasti tuleks ringide mängus reaktsiooniaja viivitus eemaldada ning siis saaks käesoleva töö leide põhjalikumalt uurida, kuna eelnevalt on leitud TMSi efekte reaktsiooniaegadele (Schlaghecken et al, 2003). Üks võimalik viis kuidas valetamise ja tõe reaktsiooniaegu edasi uurida oleks uurida keerulise tõe ja valetamise aju aktiivsuse lokalisatsioone fMRIga. Hiljuti on leitud, et spontaanne valetamine ja tõe rääkimine erinevad oma alusmehhanismide poolest instrueeritud tõe rääkimisest ja valetamisest (Yin, Reuter & Weber, 2016). Valetamine on keeruline toiming ning ehk võivad ka tõerääkimise keerukused erineda oma alusmehhanismide poolest.

TMS katse puhul on oluline aspekt *sham* režiimi maskeerimine. Tihti kasutatavad viisid TMSi stimulatsiooni makseerimiseks on kas TMSi pooli peast eemale pööramine (Rotenberg, Horvath, & Pascual-Leone (Eds.), 2014. lk 149) või mitte olulise piirkonna stimuleerimine (Jung, Bungert, Bowtell & Jackson, 2016). Nende meetodite miinuseks on see, et stimulatsioon võib ikkagi ajukoort mõjutada. Kolmas levinum võimalus *sham* tingimuseks on kasutada TMSi imiteerivaid plõkse. Samas sellel meetodil on samuti oma miinus pool, nimelt TMSi stimulatsioon tekitab väga spetsiifilisi füsioloogilisi reaktsioone ning neid füsioloogilisi reaktsioone *sham* imitatsiooni tingimuse korral ei ole. Selletõttu enamus katseisikutest eristavad *sham* ja TMS tingimusi. See on problemaatiline, kuna TMSi stimulatsiooni efekte võivad ka motiveeritus ning ootused mõjutada (Karton, Palu, Jõks & Bachmann; 2014). Uuematel TMSi aparatuuridel on *sham* tingimuse jaoks eraldi pool, mis imiteerib ka füsioloogilisi reaktsioone ajukoort stimuleerimata (Rotenberg, Horvath, & Pascual-Leone (Eds.), 2014. lk 319).

Üks lihtsam viis, kuidas füsioloogilist reaktsiooni vähendada on stimulatsiooni seadmisel

TMSI EFEKTID PETUKÄITUMISELE

kasutada mootorset läve (MT). See tähendab, et saab rakendada individuaalset stiimuli tugevust. Käesolevas töös kasutati fikseeritud rTMSi stimulatsiooni määra, mis oli 40% maksimaalsest stimulaatori väljundist (*maximum stimulator output*: MSO), kuna Kaminski, Korb, Villringer ja Ott (2011) leidsid oma ülevaate uuringus, et 40% MSOd on umbes võrdväärne üldjuhul 90% individuaalsest MTst. Paljud TMS uuringute paradigmad kasutavad 120% MT (Rotenberg, Horvath, & Pascual-Leone (Eds.), 2014, lk 24), mis võib ka olla üheks põhjuseks miks käesolevas uuringus TMS efekti ei avaldunud (ehk jäi stimulatsiooni tugevus optimaalsest allapoole). Teine oluline viis kuidas saaks katseisikute ootuseid TMS ja *sham* režiimi vaheliste erinevuste juures kontrollida oleks anda seletus nende erinevustele. Kuna enamasti inimesi raporteerib *sham* ja TMS režiimi erinevusi (Palu, 2014), siis käesolevas katses soovisime katseisikute poolt antavaid seletusi ennetada ning pakkusime omapoolse seletuse TMS ja *sham* tingimuse erinevusele (''tegemist on sama tugevuse, kuid eri režiimidega, osad tunnevad vahet, teised ei tunne’’).

Oluline teema on veel ka stimuleeritava piirkonna kindlaks tegemine. Käesolevas uuringus lokaliseeriti stimuleeritav ajupiirkond rahvusvahelise laiendatud 10-20 süsteemi põhimõttel. Sellel on standardiseeritud EEG elektrodide asetus, mis korreleerub kolju all asetsevate kortikaalsete piirkondadega (Beam, Borckardt, Reeves & George, 2009; Rotenberg, Horvath, & Pascual-Leone (Eds.), 2014, lk 11). Samas paljud uuringud kasutavad peenekoelisemaid meetodeid. Näiteks neuronavigeerimine MRI või PET individuaalse pildi alusel. Individuaalset MRI pilti kasutavad katseparadigmad on täpsemad, kuid samas ka katseisikule ajakulukamad.

Antud magistritöö katse tulemused rõhutavad ees seisvaid väljakutseid valetamise eksperimentaalses uurimises TMSi meetodiga ning selle efekti sõltuvust aju biokeemiast. Knoch et al (2006) spekulatsioonid, et hemisfäärilised biokeemilised erinevad reaktsioonid võivad TMSi suhtes olemas olla ning pakkusid välja tuleviku suunaks farmakoloogilise fMRI ja TMSi koostöö. Nende poolne põhjendus oli teoreetiline võimalus, et subkortikaalsed piirkonnad võivad dopamiini vabastada sagedusest sõltuval viisil, mida siis TMSiga saaks mõjutada. Praeguseks on demonstreeritud rTMSi võimet aju biokeemilise tasakaalu muutmiseks, näiteks ravimi resistentse depressiooni ravil (Rotenberg, Horvath & Pascual-Leone (Eds.), 2014, lk 259). Teine võimalik suund oleks kasutada TMSi süvastimulatsiooni ning H-kujulist pooli. Süvastimulatsiooni eelis on ulatumine aju sügavamate osadeni, nt ventraalse striatumini (Rotenberg, Horvath, & Pascual-Leone (Eds.), 2014, lk 259), kus

TMSI EFEKTID PETUKÄITUMISELE

asuvad dopaminergilised ja serotonergilised süsteemid (Roth, Amir, Levkovitz & Zangen, 2007). Kuid antud meetod on keeruline ning ressursi mahukas ning nõuab põhjalikumaid katse paradigmasid. Samuti on taolised TMS aparaadid kulukad. Kuid süvastimulatsiooni üheks eeliseks oleks võimalus TMSi sõltvust uurida dopaminergilise ja serotonergilise süsteemi koosmõjus, eriti kui lisada sellele geenipolümorfismide analüüsid. Meie katses oli küll alguses mõtte analüüsida ka TMS efekti sõltuvust geenipolümorfismidest, kuid tehnilistel põhjustel ei saanud seda teha (geenipolümorfismi andmeid ei olnud võimalik saada piisavalt kiiresti, et neid katse tasakaalustamisel arvesse võtta). Teine võimalik suund TMSiga valetamist uurida on kasutada *online* meetodit. See tähendab, et ajukoort stimuleerida TMSiga samaaegselt kui käib käitumuslik katse (Rotenberg, Horvath & Pascual-Leone (Eds.), 2014, lk 9).

Kui edasistele uuringutele mõelda, siis Karton, Palu, Jõks ja Bachmann (2014) leidsid oma uuringus, et sellise katseskeemi järgi, millal katseisikud olid teadlikud sellest, et peavad valetama, ei kutsunud rTMSi pärssiv mõjutamine esile ühtegi olulist poolkerade vahelist erinevust valetamise käitumises. Edasi uurimise perspektiivist on see väga huvitav tulemus ning ehk mängib TMSi efekti avaldumisel rolli mingisugune motivatsiooniline või isiksusest sõltuv komponent. Selline hüpotees on väga huvitav, kuna see võib viidata TMSi poolt esile kutsutud efektide peenekoelisemale olemusele.

Valetamise uurimine TMSi meetodiga pakub palju põnevaid väljakutseid. Üks neist on kindlasti toimivate katseplaanide leidmine ning välja selgitamine, millised on need erinevused, mis TMSi efekti ilmnemine valetamisele sõltub. Oluline on ka edasi arendada TMSi efekti mõju uurimist reaktsiooniaegadele. Samuti oleks oluline ka põhjalikumalt uurida TMSi efektide sõltumist nii dopamiini kui ka serotoniini geenide polümorfismidest.

VIITED

- Abe, N. (2011). How the brain shapes deception: an integrated review of the literature. *The Neuroscientist*, Vol. 17, nr. 5, lk. 560-574.
- Abe, N., Suzuki, M., Mori, E., Itoh, M., & Fujii, T. (2007). Deceiving others: distinct neural responses of the prefrontal cortex and amygdala in simple fabrication and deception with social interactions. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(2), 287-295.
- Arico, A.J.; Fallis, D. (2013). Lies, damned lies, and statistics: an empirical investigation of the concept of lying. *Philosophical Psychology*. Vol. 26, nr. 6, lk. 790-816.
- Bachmann, T. (2015). *Psühholoogia: raamat juristile*. Tallinn : Tallinna Raamatutrükikoda
- Bari, A., & Robbins, T. W. (2013). Inhibition and impulsivity: Behavioral and neural basis of response control. *Progress in Neurobiology*, 108, 44–79.
- Beam, W., Borckardt, J. J., Reeves, S. T., & George, M. S. (2009). An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications. *Brain stimulation*, 2(1), 50-54.
- Benjamin, J., Osher, Y., Kotler, M., Gritsenko, I., Nemanov, L., Belmaker, R. H., & Ebstein, R. P. (2000). Association between tridimensional personality questionnaire (TPQ) traits and three functional polymorphisms: dopamine receptor D4 (DRD4), serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) and catechol O-methyltransferase (COMT). *Molecular psychiatry*, 5(1), 96.
- Bond Jr, C. F., & DePaulo, B. M. (2006). Accuracy of deception judgments. *Personality and social psychology Review*, 10(3), 214-234.
- Buckholtz, J. W., Treadway, M. T., Cowan, R. L., Woodward, N. D., Li, R., Ansari, M. S., ... & Kessler, R. M. (2010). Dopaminergic network differences in human impulsivity. *Science*, 329(5991), 532-532.
- Buller, D. B., & Burgoon, J. K. (1998). Emotional expression in the deception process. *Handbook of communication and emotion: Research, theory, applications, and contexts*, 381-402.
- Caudle, W. M., Richardson, J. R., Wang, M. Z., Taylor, T. N., Guillot, T. S., McCormack, A. L., ... & Miller, G. W. (2007). Reduced vesicular storage of dopamine causes progressive nigrostriatal neurodegeneration. *Journal of Neuroscience*, 27(30), 8138-8148.
- Christ, S. E., Van Essen, D. C., Watson, J. M., Brubaker, L. E., & McDermott, K. B. (2009). The contributions of prefrontal cortex and executive control to deception: evidence from activation likelihood estimate meta-analyses. *Cerebral Cortex*, 19(7), 1557-1566.
- Cools, R., & D'Esposito, M. (2011). Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biological psychiatry*, 69(12), e113-e125.
- Corvol, J. C., C. Bonnet, F. Charbonnier-Beaupel, A. M. Bonnet, M. H. Fievet, A. Bellanger, E. Roze, G. Meliksetyan, M. Ben Djebara, A. Hartmann, L. Lacomblez, C. Vrignaud, N. Zahr, Y. Agid, J. Costentin, J. S. Hulot and M. Vidailhet (2011). The COMT Val158Met polymorphism affects the response to entacapone in Parkinson's disease: a

TMSI EFEKTID PETUKÄITUMISELE

- randomized crossover clinical trial. *Ann Neurol* 69(1): 111-118.
- Debey, E., De Houwer, J., & Verschuere, B. (2014). Lying relies on the truth. *Cognition*, 132(3), 324-334.
- DePaulo, B. M., Lindsay, J. J., Malone, B. E., Muhlenbruck, L., Charlton, K., & Cooper, H. (2003). Cues to deception. *Psychological bulletin*, 129(1), 74.
- Dickman, S. J. (1990). Functional and dysfunctional impulsivity: personality and cognitive correlates. *Journal of personality and social psychology*, 58(1), 95.
- Forbes, E. E., Brown, S. M., Kimak, M., Ferrell, R. E., Manuck, S. B., & Hariri, A. R. (2009). Genetic variation in components of dopamine neurotransmission impacts ventral striatal reactivity associated with impulsivity. *Molecular psychiatry*, 14(1), 60-70.
- Ganesan, V. (2004). A cognitive neurobiological account of deception: evidence from functional neuroimaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 359(1451), 1755-1762.
- Ganis, G., & Keenan, J. P. (2009). The cognitive neuroscience of deception. *Social neuroscience*, 4(6), 465-472.
- Gombos, V. A. (2006). The cognition of deception: the role of executive processes in producing lies. *Genetic, social, and general psychology monographs*, 132(3), 197-214.
- Granhag, P. A., Vrij, A., & Verschuere, B. (2015). *Detecting deception: current challenges and cognitive approaches*. John Wiley & Sons.
- Havik, M., Jakobson, A., Tamm, M., Paaver, M., Konstabel, K., Uusberg, A., ... & Kreegipuu, K. (2012). Links between self-reported and laboratory behavioral impulsivity. *Scandinavian journal of psychology*, 53(3), 216-223.
- Ila, A. B., & Polich, J. (1999). P300 and response time from a manual Stroop task. *Clinical Neurophysiology*, 110(2), 367-373.
- Ito, A., Abe, N., Fujii, T., Hayashi, A., Ueno, A., Mugikura, S., ... & Mori, E. (2012). The contribution of the dorsolateral prefrontal cortex to the preparation for deception and truth-telling. *Brain research*, 1464, 43-52.
- Jung, J., Bungert, A., Bowtell, R., & Jackson, S. R. (2016). Vertex stimulation as a control site for transcranial magnetic stimulation: A concurrent TMS/fMRI study. *Brain stimulation*, 9(1), 58-64.
- Jõks, K. (2014). Motiveeritud ebasiira käitumise uurimine selle sõltuvuses transkraniaalse magnetstimulatsiooni ergastavast mõjust. Uurimistöo. Tartu Ülikool.
- Khalifa, A.M., Watson-Siriboe A., Shukry S.G., Chiu W.L., Nelson M.E., Geng Y., Fischer-Stenger K., Porter J.H., Jennifer K. Stewart J.K. (2012). Thr136Ile polymorphism of human vesicular monoamine transporter-1 (SLC18A1 gene) influences its transport activity in vitro. *Neuroendocrinol Lett* 33:546–551.
- Kaminski, J. A., Korb, F. M., Villringer, A., & Ott, D. V. (2011). Transcranial magnetic stimulation intensities in cognitive paradigms. *PLoS One*, 6(9), e24836.
- Karton, I. (2014). Deceptive communication: the effects of transcranial magnetic stimulation and the signatures of electroencephalography (Doctoral dissertation).
- Karton, I., Bachmann, T. (2011). Effect of prefrontal transcranial magnetic stimulation on spontaneous truth-telling. *Behavioural Brain Research*, 225, 209–214.
- Karton, I., Palu, A., Jõks, K., & Bachmann, T. (2014). Deception rate in a “lying game”: Different effects of excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation of right and

TMSI EFEKTID PETUKÄITUMISELE

- left dorsolateral prefrontal cortex not found with inhibitory stimulation. *Neuroscience letters*, 583, 21-25.
- Knoch, D., Treyer, V., Regard, M., Müri, R.M., Buck, A., & Weber, B. (2006). Lateralized and frequency-dependent effects of prefrontal rTMS on regional cerebral blood flow. *NeuroImage*, 31, 641–648.
- Kähkönen, S.; Komssi, S.; Wilenius, J.; Ilmoniemi, R.J. (2005). Prefrontal transcranial magnetic stimulation produces intensity-dependent EEG responses in humans. *NeuroImage*. Vol. 24, nr. 4, lk. 955-960.
- Lancaster, T. M., Linden, D. E., & Heerey, E. A. (2012). COMT val158met predicts reward responsiveness in humans. *Genes, Brain and Behavior*, 11(8), 986-992.
- Lohoff, F. W. (2010). Genetic variants in the vesicular monoamine transporter 1 (VMAT1/SLC18A1) and neuropsychiatric disorders. *Membrane Transporters in Drug Discovery and Development: Methods and Protocols*, 165-180
- Lohoff, F. W., Hodge, R., Narasimhan, S., Nall, A., Ferraro, T. N., Mickey, B. J., ... Doyle, G. A. (2014). Functional genetic variants in the vesicular monoamine transporter 1 (VMAT1) modulate emotion processing. *Molecular Psychiatry*, 19(1), 129–139. <http://doi.org/10.1038/mp.2012.193>
- Maccallum, F., Blaszczyński, A., Ladouceur, R., & Nower, L. (2007). Functional and dysfunctional impulsivity in pathological gambling. *Personality and Individual Differences*, 43(7), 1829–1838. doi:10.1016/j.paid.2007.06.002
- Malloy-Diniz, L. F., Lage, G. M., Campos, S. B., de Paula, J. J., de Souza Costa, D., Romano-Silva, M. A., ... & Correa, H. (2013). Association between the catechol O-methyltransferase (COMT) Val158met polymorphism and different dimensions of impulsivity. *PLoS One*, 8(9), e73509.
- Nolan, K. A., Bilder, R. M., Lachman, H. M., & Volavka, J. (2004). Catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism in schizophrenia: differential effects of Val and Met alleles on cognitive stability and flexibility. *American Journal of Psychiatry*, 161(2), 359-361.
- Paaver, M. (2007). Types of impulsivity, their behavioural expression and association with the markers of vulnerability of serotonin system (Doctoral dissertation). Palu, A., (2014). Motiveeritud ebasiira käitumise uurimine selle sõltuvuses transkraniaalse magnetstimulatsiooni pidurdavast mõjust. Uurimistöö. Tartu Ülikool.
- Palu, A. (2014). Motiveeritud ebasiira käitumise uurimine selle sõltuvuses transkraniaalse magnetstimulatsiooni pidurdavast mõjust. Uurimistöö. Tartu Ülikool.
- Paulhus, D. L., & Reid, D. B. (1991). Enhancement and denial in socially desirable responding. *Journal of Personality and Social Psychology*, 60(2), 307.
- Rotenberg, A., Horvath, J. C., & Pascual-Leone, A. (Eds.). (2014). *Transcranial magnetic stimulation*. New York: Springer.
- Roth, Y., Amir, A., Levkovitz, Y., & Zangen, A. (2007). Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 24(1), 31-38.
- Priori, A., Mameli, F., Cogiamanian, F., Marceglia, S., Tiriticco, M., Mrakic-Sposta, S., ... &

TMSI EFEKTID PETUKÄITUMISELE

- Sartori, G. (2008). Lie-specific involvement of dorsolateral prefrontal cortex in deception. *Cerebral Cortex*, 18(2), 451-455.
- Pärnaste, A.S. (2014) Impulsiivsuse ja sotsiaalse soovitatavuse seostumine pettusega valetamist võimaldavas arvutimängus. Seminaritöö. Tartu Ülikool.
- Robertson, E. M., Theoret, H., & Pascual-Leone, A. (2003). Studies in cognition: the problems solved and created by transcranial magnetic stimulation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15(7), 948-960.
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., & Safety of TMS Consensus Group. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical neurophysiology*, 120(12), 2008-2039.
- Rotenberg, A., Horvath, J. C., & Pascual-Leone, A. (Eds.). (2014). Transcranial magnetic stimulation. New York: Springer.
- Schlaghecken, F.; Münchau, A.; Bloem, B. R.; Rothwell, J.; Eimer, J. (2003) Slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation affects reaction times, but not priming effects, in a masked prime task. *Clinical Neuropsychology*, Vol. 114, nr. 7, lk. 1272 – 1277.
- Seamans, J. K., & Yang, C. R. (2004). The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Progress in neurobiology*, 74(1), 1-58.
- Sip, K.E.; Lynge, M.; Wallentin, M.; McGregor, W.B.; Frith, C.D.; Roepstorff, A. (2010). The production and detection of deception in an interactive game. *Neuropsychologia*. Vol. 48, nr. 12, lk. 3619-3626.
- Soeiro-De-Souza, M. G., Stanford, M. S., Bio, D. S., Machado-Vieira, R., & Moreno, R. A. (2013). Association of the COMT Met158 allele with trait impulsivity in healthy young adults. *Molecular medicine reports*, 7(4), 1067-1072.
- Spence, S. A., Hunter, M. D., Farrow, T. F., Green, R. D., Leung, D. H., Hughes, C. J., & Ganesan, V. (2004). A cognitive neurobiological account of deception: evidence from functional neuroimaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 359(1451), 1755-1762.
- Strobel, A., Dreisbach, G., Müller, J., Goschke, T., Brocke, B., & Lesch, K. P. (2007). Genetic variation of serotonin function and cognitive control. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(12), 1923-1931.
- Sun, Z., & Finnie, G. (2004, December). Experience based reasoning for recognising fraud and deception. In *Hybrid Intelligent Systems, 2004. HIS'04. Fourth International Conference on* (pp. 80-85). IEEE.
- Sweetser, E. (1987). The definition of lie. *Cultural models in language and thought*, 43-66.
- Takahashi, H., Takano, H., Camerer, C. F., Ideno, T., Okubo, S., Matsui, H., ... & Yamada, M. (2012). Honesty mediates the relationship between serotonin and reaction to unfairness. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(11), 4281-4284.
- Thut, G., & Pascual-Leone, A. (2010). A review of combined TMS-EEG studies to characterize lasting effects of repetitive TMS and assess their usefulness in cognitive and clinical neuroscience. *Brain topography*, 22(4), 219.
- Vaht, M., Kiive, E., Veidebaum, T., & Harro, J. (2016). A Functional Vesicular Monoamine Transporter 1 (VMAT1) Gene Variant Is Associated with Affect and the Prevalence of Anxiety, Affective, and Alcohol Use Disorders in a Longitudinal Population-Representative Birth Cohort Study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(7), pyw013. <http://doi.org/10.1093/ijnp/pyw013>

TMSI EFEKTID PETUKÄITUMISELE

- Verschuere, B., & De Houwer, J. (2011). Detecting concealed information in less than a second: response latency-based measures. *Memory detection: Theory and application of the Concealed Information Test*, 46-62.
- Vrij, A., Granhag, P. A., Mann, S., & Leal, S. (2011). Outsmarting the liars: Toward a cognitive lie detection approach. *Current Directions in Psychological Science*, 20(1), 28-32.
- Vrij, A., & Semin, G. R. (1996). Lie experts' beliefs about nonverbal indicators of deception. *Journal of nonverbal behavior*, 20(1), 65-80.
- Walczyk, J. J., Schwartz, J. P., Clifton, R., Adams, B., Wei, M. I. N., & Zha, P. (2005). Lying person to person about life events: A cognitive framework for lie detection. *Personnel Psychology*, 58(1), 141-170.
- Weinshilboum, R. M., Otterness, D. M., & Szumlanski, C. L. (1999). Methylation pharmacogenetics: Catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine Nmethyltransferase. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 39, 19-52
- Witte, A. V., & Flöel, A. (2012). Effects of COMT polymorphisms on brain function and behavior in health and disease. *Brain research bulletin*, 88(5), 418-428.
- Yin, L., Reuter, M., & Weber, B. (2016). Let the man choose what to do: Neural correlates of spontaneous lying and truth-telling. *Brain and cognition*, 102, 13-25.

Lisad

Lisa1

Ringide mängu instruksioon

Katse koosneb ringide mängu mängimisest ning Sinu ülesandeks on koguda võimalikult palju punkte. Mängus tulevad suvalises järjekorras punased ja sinised ringid, mida on kokku 240. Sinu ülesandeks on klaviatuuri “←” või “→” klahviga vastata, kumba värvi ringiga on tegu. Kui vastad, et tegu on punase ringiga, on sul võimalik punkte teenida ning kui vastad, et tegu on sinise ringiga, siis sa punkte ei saa. Suurema punktisumma saavutamiseks on sul võimalus valetada ning sinise ringi ilmumisel vastata, et tegu on punase ringiga.

Oluline on veel teada, et arvuti kontrollib Sind mängu keskel toimuvad juhuslikult, kas oled valetanud või tõeselt vastanud. Kui oled valetanud ning ‘jään vahele’, kaotad sa kogusummast 5 punkti. Sinu eesmärk on mängus võimalikult suur punktisumma koguda. Võid ise vabalt valida, millal ja kui palju sa valetada soovid, kuid palun võta arvesse, et me ei saa Sinu tulemusi kasutada kui Sa üldse ei valeta.

TMSI EFEKTID PETUKÄITUMISELE

TÄNUSÕNAD

Soovin siinkohal tänada oma juhendajaid Iiris Tuvi, Inga Kartonit ning Mariliis Vahti. Te juhendasite mind kannatlikkuse ja meisterlikkusega ning ergutasite iseseisvale mõtlemisele. Soovin tänada ka Kadi Tulverit, kes aitas mul TMS katsetega algust teha.

LITSENTS

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Hõbe Treufeldt,

annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose

Transkraniaalse magnetstimulatsiooni efektid petukäitumisele ning petukäitumise sõltuvus prefrontaaselt dopamiini reguleerivatest geenidest COMT Val158Met ja VMAT1

mille juhendajad on Iiris Tuvi, PhD; Inga Karton, PhD; ja Mariliis Vaht, PhD

- 1.1.reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;
- 1.2.üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.
2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.